

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-533680

(P2010-533680A)

(43) 公表日 平成22年10月28日(2010.10.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 101	4C050
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 471/04 108Z	4C065
A61K 31/444 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 487/04 144	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/444	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-516500 (P2010-516500)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成20年7月16日 (2008.7.16)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月16日 (2010.3.16)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/059298	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(87) 国際公開番号	W02009/010530	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 国際公開日	平成21年1月22日 (2009.1.22)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	07112688.2	(74) 代理人	100144923 弁理士 中川 将之
(32) 優先日	平成19年7月18日 (2007.7.18)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環ヘテロアリアル化合物およびそれらのキナーゼ阻害剤としての使用

(57) 【要約】

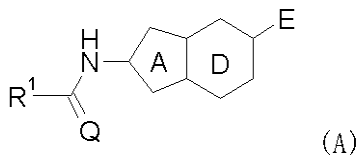
ホスファチジルイノシトール(PI)3-キナーゼ阻害剤化合物、それらの薬学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグ；該新規化合物単独のまたは少なくとも1種の他の治療剤と組み合わせたの、薬学的に許容される担体との組成物；該新規化合物単独のまたは少なくとも1種の他の治療剤と組み合わせたの、増殖因子、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼおよびリン脂質キナーゼの異常な活性により特徴付けられる増殖性疾患の予防または処置における使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(A)：

【化 1】



〔式中、

環ADは5,6-二環芳香族ヘテロ環式環であり、ここでAは環Dに縮合した1個以上のO、SまたはN環原子を含有する5員芳香族ヘテロ環式環であり、環Dはフェニル環または1個、2個または3個の窒素環原子を含有する6員芳香族ヘテロ環式環であり、ここで環ADはR²、R³、R⁴およびR⁵で置換されており；

EはC₆-C₁₀-アリール、5ないし10員ヘテロアリールまたはハロゲンであり、ここで該環は所望によりR⁶、R⁷およびR⁸で置換されており；

QはOまたはSであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁸は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ

10

20

30

40

50

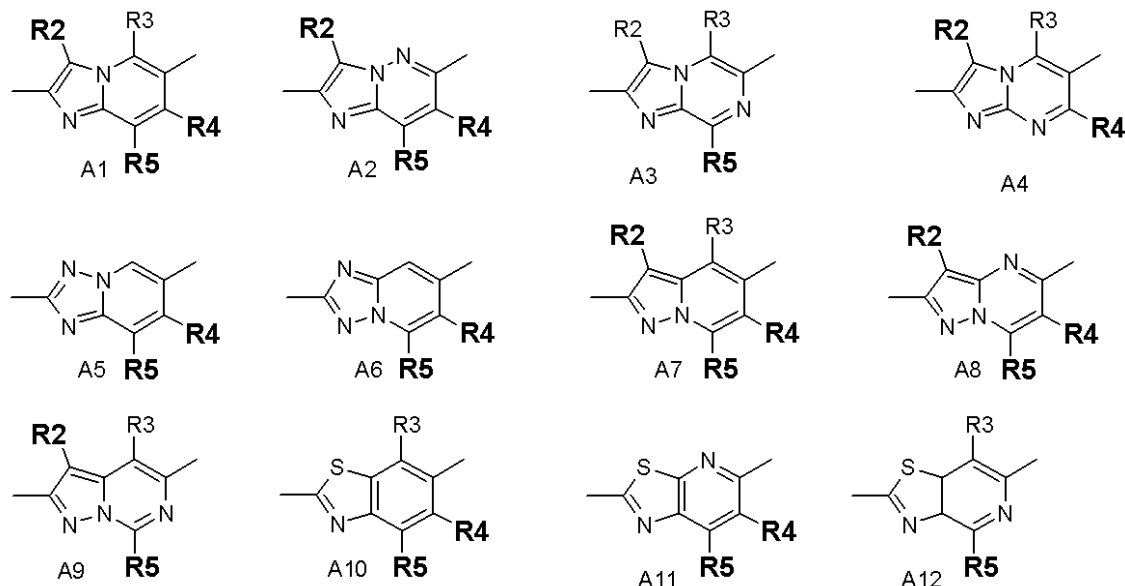
、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択されるか、またはR⁷およびR⁸は、それらが結合した環原子と一体となって5ないし8員炭素環またはヘテロ環基である。]

の化合物。

【請求項2】

環ADが

【化2】

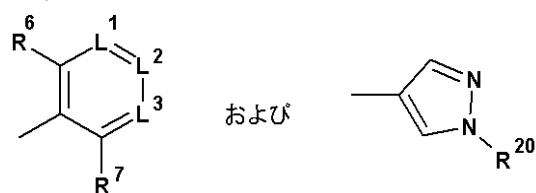


から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

環Eが

【化3】



〔式中、

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R²⁰は、C₁₋₆-アルキルおよび置換C₁₋₆-アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

L¹はNまたはCR⁹であり；
 L²はNまたはCR⁸であり；
 L³はNまたはCR^{9a}であり；

R⁸およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

10

R^{9a}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され、

ただし、L¹がCR⁹である場合、R⁹およびR⁶は、それらが結合した炭素原子と一体となって環Eに縮合した5ないし8員環を形成していてもよく、ここで該5ないし8員環は、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され；L¹がCR⁹で、かつL²がCR⁸である場合、R⁸およびR⁹は、それらが結合した炭素原子と一体となって環Eに縮合した5ないし8員環を形成していてもよく、ここで該5ないし8員環は、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される。]

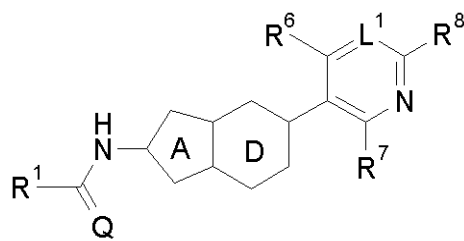
20

である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

式(IV)：

【化4】

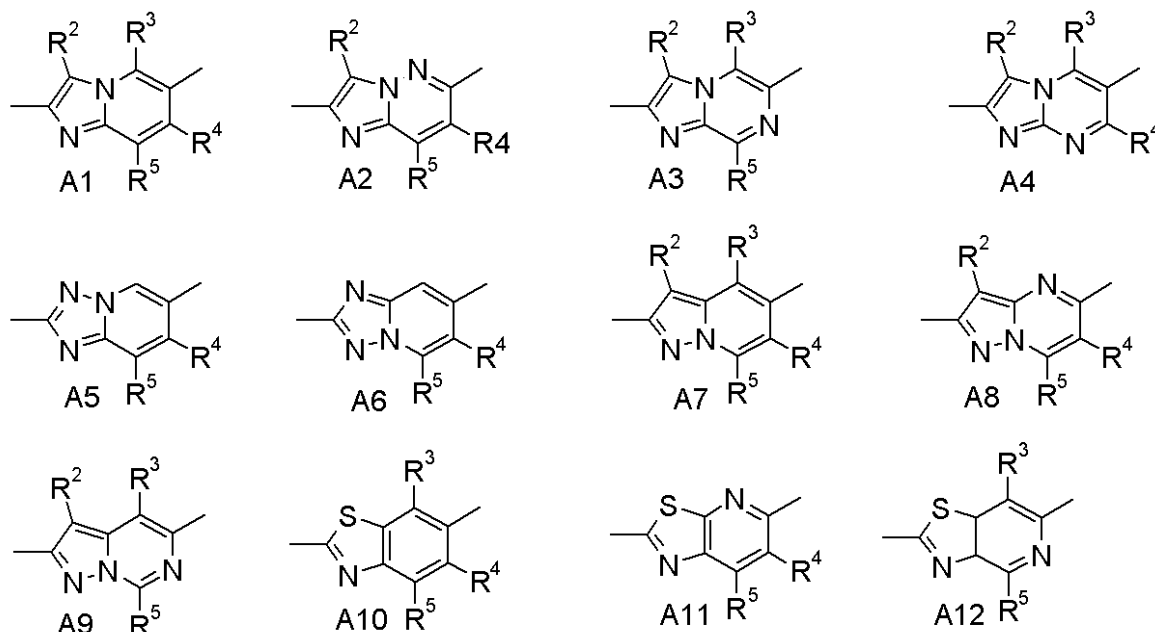


IV

30

〔式中、
 環ADは

【化5】



10

から選択され；

QはOまたはSであり；

L¹はCR⁹またはNであり；

R¹は-Z-Y-R¹⁰を表し；

ZはNHCH₂C(R¹¹)R¹²-であり；

Yは結合または-CON(R¹³)-であり；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

20

30

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

40

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ

50

、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R¹⁰はC₁-C₆-アルキルアミノカルボニルまたはC₁-C₆-アルコキシカルボニルであり、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されているか、またはR¹⁰は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基でさらに置換されており；

R¹¹およびR¹²は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよびC₁-C₆-アルキルから選択され、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており；

R¹³は、水素またはC₁-C₆-アルキルである。]

を有する請求項1に記載の化合物、その互変異性体、立体異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項5】

QがOである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

L¹がCR⁹であり、R⁹が水素、ハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、シアノ、ニトロ、アシル、スルホニル、C₁-C₆-アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁-C₆-アルキルアミノスルホニル、ジ-C₁-C₆-アルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノまたはC₁-C₆-アルキルスルホニルアミノであり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシで所望によりさらに置換されている、請求項4または5に記載の化合物。

【請求項7】

R⁹が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルである、請求項4ないし6のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

Zがエチレンアミノである、請求項4ないし7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

R¹が-Z-Y-R¹⁰であり、Yが結合を表し、R¹⁰が所望により置換されたテトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリルおよびイソキサゾリル基から選択される単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該置換基はメチル、エチル、イソプロピルまたは2-フルオロエチルから選択される、請求項4ないし8のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

R¹が、2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミノ、2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミノ、2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミノ、2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチルアミノまたは2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノである、請求項4ないし9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が水素である、請求項4ないし10のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

式Va：

10

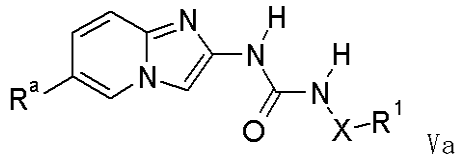
20

30

40

50

【化6】



【表1】

R ^a	X R ¹

10

20

30

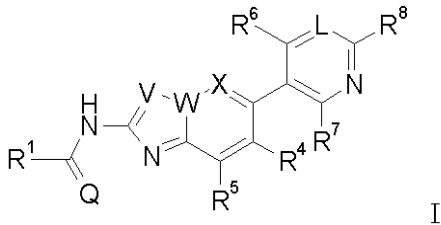
40

からなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項13】

式I:

【化7】



〔式中、

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

WはCまたはNであり；

VはCR²、OまたはS；LはCR⁹またはNであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

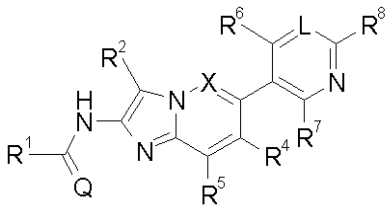
R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

を有する請求項1に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項14】

式II：

【化8】



II

10

〔式中、

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

LはCR⁹またはNであり；

20

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

30

40

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキ

50

シ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{8a}$ 、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

を有する請求項1に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R^1 が
-Z-Y- R^{10}

〔式中、

Zは $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ であり、

Yは結合または $-\text{CON}(\text{R}^{13})-$ であり、

R^{10} は C_1 - C_6 -アルキルアミノカルボニルまたは C_1 - C_6 -アルコキシカルボニルであり、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されているか、または R^{10} は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、 C_1 - C_6 -アルキルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基でさらに置換されており；

R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよび C_1 - C_6 -アルキルから選択され、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されており；

R^{13} は、水素または C_1 - C_6 -アルキルである。]

である、請求項1ないし3、13または14のいずれかに記載の化合物。

【請求項16】

R^{10} が、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、 C_1 - C_6 -アルキルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基でさらに置換されている、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

R^2 が水素である、請求項1ないし16のいずれかに記載の化合物。

【請求項18】

Xが CR^3 である、請求項13ないし17のいずれかに記載の化合物。

【請求項19】

R^3 が水素である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R^4 および R^5 の両方が水素である、請求項1ないし19のいずれかに記載の化合物。

【請求項21】

R^6 が水素である、請求項1ないし20のいずれかに記載の化合物。

【請求項22】

R^7 が水素である、請求項1ないし21のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

R⁸が水素、アルキルまたはアルコキシである、請求項 1 ないし 2 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 4】

R⁸が水素である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R⁹が、水素、トリフルオロメチル、シアノ、アルコキシ、クロロ、アシル、フェニル、C₁₋₃アルキル基で置換されたフェニル、ヘテロシクリルオキシ、フルオロ、メチル、エチルおよびプロモからなる群から選択される、請求項 1 ないし 2 4 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 2 6】

R⁹が、水素、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、メチルおよびプロモからなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R⁹が、水素、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア；

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア；

20

1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア；

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリミジン-5-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア；

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア；

1-[6-(5-エトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア；

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア；

30

1-(6-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア；

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア；

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア；

N-tert-ブチル-3-[3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-プロピオンアミド；

1-[6-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア；

40

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-{6-[5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-ウレア；

1-[6-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア；

N-tert-ブチル-3-{3-[6-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレイド}-プロピオンアミド；

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア；

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-{5-[2-(2-メトキシ-エト

50

- キシ)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
 N-tert-ブチル-3-(3-{6-[5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-イ
 ミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-ウレイド)-プロピオンアミド ;
 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3
 -イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-[6-(6-メトキシ-ピ
 リジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-
 イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[6-(5-エチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロ
 ピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ; 10
 1-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジ
 ン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(6-メチル-ピリジン-3-
 イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-
 3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(5-エチル-
 テトラゾール-2-イル)-エチル]-ウレア ;
 1-[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-
 ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ; 20
 1-[6-(3-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-
 2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(3-メトキシ-フェニル)-
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-キノリン-3-イル-イミダゾ[1,2
 -a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-フェニル-イミダゾ[1,2-
 a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
 1-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2
 -a]ピリジン-2-イル)-ウレア ; 30
 3-[3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-プロピオン酸 te
 rt-ブチルエステル ;
 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジ
 ン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-[6-(5-トリフルオロ
 メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2
 -a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
 1-[2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2
 -a]ピリジン-2-イル)-ウレア ; 40
 1-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジ
 ン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-o-トリル-ピリジン-3
 -イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ
 ル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
 1-[6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-
 エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-イソキノリン-4-イル-イミダゾ 50

- [1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
- 1-[6-(5-アセチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
- 1-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
- 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
- 3-[3-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-N-(5-メチル-イソキサゾ-3-イル)-プロピオンアミド ;
- 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-メタンesルホニル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ; 10
- 1-[6-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-キノリン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
- 1-[2-(2H-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア ;
- 1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
- 1-[6-(ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ; 20
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-ウレア ;
- 1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-ウレア ; 30
- 1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-ウレア ;
- 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア ; 40
- 1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(7-ピリジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[7-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア ;
- 1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(4-メチル-ピリジン-3-イル)- 50

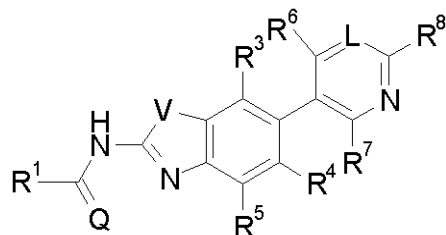
イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア；

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項29】

式III：

【化9】



III

10

〔式中、

QはOまたはSであり；

VはOまたはSであり；

LはCR⁹またはNであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

20

R³は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

30

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

40

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシ

50

ルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

を有する請求項1に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項30】

R¹が
-Z-Y-R¹⁰

〔式中、

ZはNHCH₂C(R¹¹)R¹²であり、

Yは結合または-CON(R¹³)-であり、

R¹⁰はC₁-C₆-アルキルアミノカルボニルまたはC₁-C₆-アルコキシカルボニルであり、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されているか、またはR¹⁰は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基でさらに置換されており；

R¹¹およびR¹²は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよびC₁-C₆-アルキルから選択され、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており；

R¹³は、水素またはC₁-C₆-アルキルである。]

である、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

R¹⁰が、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基でさらに置換されている、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

XがCR³であり、R³が水素である、請求項29ないし31のいずれかに記載の化合物。

【請求項33】

R⁴が水素である、請求項29ないし32のいずれかに記載の化合物。

【請求項34】

R⁵が水素である、請求項29ないし33のいずれかに記載の化合物。

【請求項35】

R⁶が水素、トリフルオロメチルおよびメチルからなる群から選択される、請求項29ないし34のいずれかに記載の化合物。

【請求項36】

R⁶が水素である、請求項35の化合物。

【請求項37】

R⁷が水素である、請求項29ないし36のいずれかに記載の化合物。

【請求項38】

R⁸が水素またはC₁₋₃-アルコキシである、請求項29ないし37のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

R⁸が水素である、請求項 38 の化合物。

【請求項 40】

LがCR⁹であり、R⁹が水素、メチル、フルオロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノおよびアシルからなる群から選択される、請求項 29 ないし 39 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 41】

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-(6-ピリジン-3-イル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア；

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-ピリジン-3-イルメチル-ウレア；

1-エチル-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-{6-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}-ウレア；

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア；

1-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア

からなる群から選択される、請求項 29 の化合物、またはその立体異性体、互変異性体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

薬学的に許容される担体と、治療上有効量の請求項 1 ないし 41 のいずれかに記載の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩とを含む、医薬組成物。

【請求項 43】

有効量の請求項 1 ないし 41 のいずれかに記載の化合物を患者に投与することを含む、患者におけるAktのホスホリル化の阻害方法。

【請求項 44】

ホスファチジルイノシトール(PI)、ホスファチジルイノシトールリン酸(PIP)、またはホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP₂)から選択される基質のホスホリル化の阻害方法であって、該基質およびそのキナーゼを請求項 1 ないし 41 のいずれかに記載の化合物に曝すことを含む、方法。

【請求項 45】

該基質が、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルイノシトール-4-ホスフェート、ホスファチジルイノシトール-5-ホスフェート、またはホスファチジルイノシトール-4,5-ジホスフェートから選択され、そして該キナーゼがPI3-Kである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

有効量の請求項 1 ないし 41 のいずれかに記載の化合物を、このような処置を必要とす

10

20

30

40

50

る患者に投与することを含む、PI3-K活性の調節による疾患の処置方法。

【請求項 4 7】

PI3-K活性を阻害するのに有効な量の請求項 1 ないし 4 1 のいずれかに記載の化合物を含む組成物を、患者に投与することを含む、患者におけるPI3-K活性の阻害方法。

【請求項 4 8】

PI3-K活性を阻害するのに有効な量の請求項 1 ないし 4 1 のいずれかに記載の化合物を含む組成物を、患者に投与することを含む、患者における癌疾患の処置方法。

【請求項 4 9】

請求項 1 ないし 4 1 のいずれかに記載の化合物を細胞に接触させることを含む、Aktのホスホリル化の調節方法。

【請求項 5 0】

癌の処置に使用するための請求項 1 ないし 4 1 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5 1】

癌、呼吸器疾患、アレルギー、リウマチ性関節炎、骨関節炎、リウマチ性障害、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血性ショック、癌のような増殖性障害、アテローム性動脈硬化症、移植後同種移植片拒絶反応、糖尿病、卒中、肥満または再狭窄の処置用医薬の製造における、請求項 1 ないし 4 1 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

二環ヘテロアリール化合物およびそれらのキナーゼ阻害剤としての使用。

【背景技術】

【0002】

(該当項目なし)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

発明の要旨

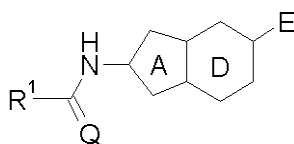
好ましい態様は、新規ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ(PI3K)阻害剤化合物、該化合物を含む医薬製剤、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ(PI3K)の阻害方法および増殖性疾患の処置方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

従って、式(A)：

【化 1】



(A)

〔式中、

環ADは5,6-二環芳香族ヘテロ環式環であり、ここでAは環Dに縮合した1個以上のO、SまたはN環原子を含有する5員芳香族ヘテロ環式環であり、環Dはフェニル環または1個、2個または3個の窒素環原子を含有する6員芳香族ヘテロ環式環であり、ここで環ADはR²、R³、R⁴およびR⁵で置換されており；

Eは、C₆-C₁₀-アリール、5ないし10員ヘテロアリールまたはハロゲンであり、ここで該環は所望によりR⁶、R⁷およびR⁸で置換されており；

QはOまたはSであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置

10

20

30

40

50

換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニロキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニロキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニロキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

10

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

20

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁸は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニロキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニロキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニロキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択されるか、またはR⁷およびR⁸は、それらが結合した環原子と一体となって5ないし8員炭素環またはヘテロ環基である。]

30

の化合物が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0005】

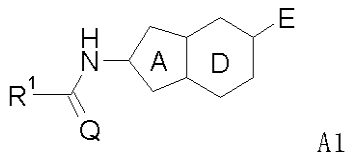
環Dがフェニルである一態様において、環Aは適当にはN、SおよびOから選択される2個のヘテロ原子を含有する。より適当には、環Dがフェニルである場合、環Aは窒素原子と、N、SおよびOから選択される1個のさらなるヘテロ原子を含有する。

40

【0006】

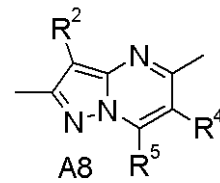
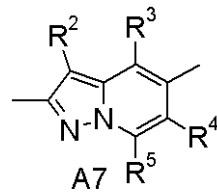
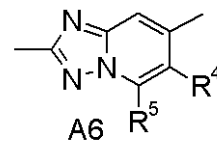
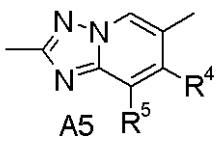
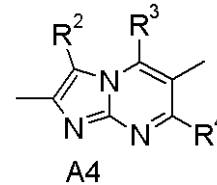
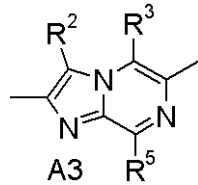
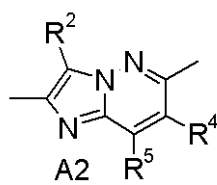
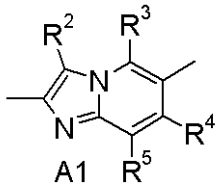
本発明の態様において、式(A1)：

【化2】

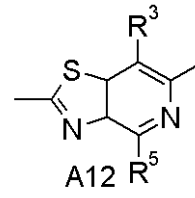
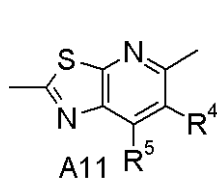
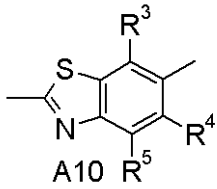
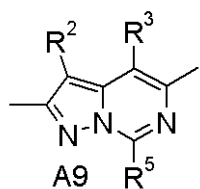


〔式中、
環ADは
【化3】

10



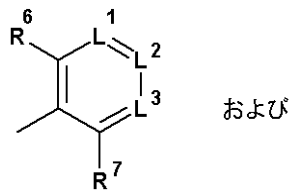
20



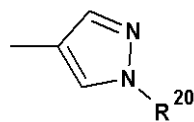
から選択され；

Eは、

【化4】



および



30

から選択され；

QはOまたはSであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

40

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキ

50

シ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R²⁰は、C₁₋₆-アルキルおよび置換C₁₋₆-アルキルからなる群から選択され；

L¹はNまたはCR⁹であり；

L²はNまたはCR⁸であり；

L³はNまたはCR^{9a}であり；

R⁸およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^{9a}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

ただし、L¹がCR⁹である場合、R⁹およびR⁶は、それらが結合した炭素原子と一体となって環Eに縮合した5ないし8員環を形成していてもよく、ここで該5ないし8員環は、シクロアルキル(alkyl)、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され；L¹がCR⁹で、かつL²がCR⁸である場合、R⁸およびR⁹は、それらが結合した炭素原子と一体となって環Eに縮合した5ないし8員環を形成していてもよく、ここで該5ないし8員環は、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される。]

の化合物が提供される。

【0007】

適当には、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR^{9a}の3つ以下が、水素以外であり得る。

【0008】

10

20

30

40

50

本発明の一態様において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{20} 、 L^1 、 L^2 および L^3 は、いずれかの態様において上記で定義された通りであり、 R^1 は、
-Z-Y- R^{10}

[式中、

Zは $NHCH_2C(R^{11})R^{12}$ であり、

Yは結合または $-CON(R^{13})-$ であり、

R^{10} は C_1 - C_6 -アルキルアミノカルボニルまたは C_1 - C_6 -アルコキシカルボニルであり、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されているか、または R^{10} は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、 C_1 - C_6 -アルキルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基でさらに置換されており；

R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよび C_1 - C_6 -アルキルから選択され、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されており；

R^{13} は、水素または C_1 - C_6 -アルキルである。]

である。

【0009】

さらなる本発明の態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{20} 、 L^1 、 L^2 および L^3 は、いずれかの態様において上記で定義された通りであり、 R^8 は、水素、アルキル、 $-CO-R^{8a}$ 、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され、 R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。

【0010】

他の本発明の態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{9a} 、 L^1 、 L^2 および L^3 は、いずれかの態様において上記で定義された通りであり、 R^{20} はメチル、トリハロメチルまたはベンジルである。

【0011】

さらに他の本発明の態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{20} および L^3 は、いずれかの態様において上記で定義された通りであり、 L^1 は CR^9 で、かつ L^2 は CR^8 であり、ただし、 R^8 および R^9 は、それらが結合した炭素原子と一体となって、環Eに縮合した5員ヘテロ環またはフェニル基を形成していてもよい。

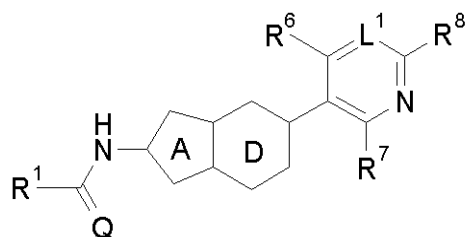
【0012】

本発明の他の態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{20} 、 L^2 および L^3 は、いずれかの態様において上記で定義された通りであり、 L^1 は CR^9 であり、ただし、 R^6 および R^9 は、それらが結合した炭素原子と一体となって、環Eに縮合したフェニル基を形成していてもよい。

【0013】

式(A)の化合物の適当な態様において、本発明は、式(IV)：

【化5】



IV

10

20

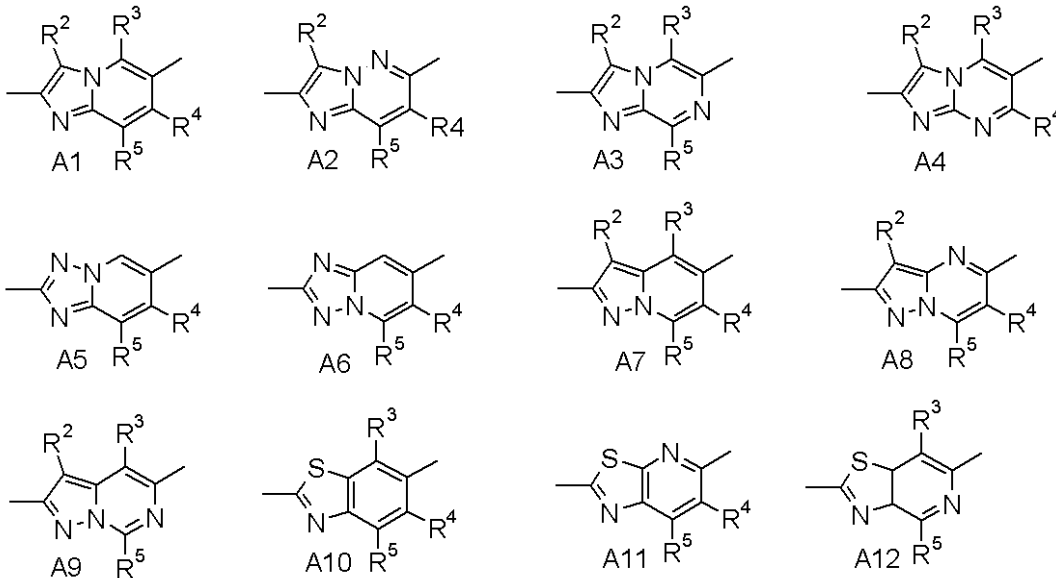
30

40

50

〔式中、
環ADは、

【化6】



10

20

から選択され、

QはOまたはSであり；

L¹はCR⁹またはNであり；

R¹は-Z-Y-R¹⁰を表し；

ZはNHCH₂C(R¹¹)R¹²-であり；

Yは結合または-CON(R¹³)-であり、；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

30

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

40

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ

50

、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R¹⁰はC₁-C₆-アルキルアミノカルボニルまたはC₁-C₆-アルコキシカルボニルであり、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されているか、またはR¹⁰は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基でさらに置換されており；

R¹¹およびR¹²は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよびC₁-C₆-アルキルから選択され、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており；

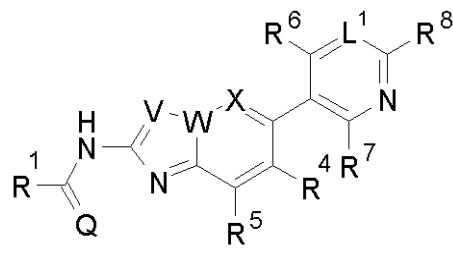
R¹³は、水素またはC₁-C₆-アルキルである。]

の化合物、その互変異性体、立体異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

他の適当な本発明の態様は、式V：

【化7】



V

〔式中、

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

WはCまたはNであり；

VはCR²、O、SまたはNであり；

L¹はCR⁹またはNであり；

R¹は-Z-Y-R¹⁰を表し；

ZはNHCH₂C(R¹¹)R¹²であり；

Yは結合または-CON(R¹³)-であり；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シア

10

20

30

40

50

ノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{8a}$ 、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R^{10} は C_1 - C_6 -アルキルアミノカルボニルまたは C_1 - C_6 -アルコキシカルボニルであり、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されているか、または R^{10} は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、 C_1 - C_6 -アルキルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基でさらに置換されており；

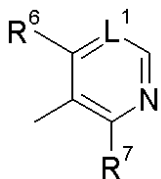
R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよび C_1 - C_6 -アルキルから選択され、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1 - C_6 -アルコキシ基で置換されており；

R^{13} は、水素または C_1 - C_6 -アルキルである。]
の化合物を提供する。

【 0 0 1 5 】

式Aの化合物の適当な態様において、Eは基：

【化 8】



[式中、 L^1 はNまたは CR^9 であり、 R^6 、 R^7 および R^9 は、本明細書中のいずれかに記載の態様において上記で定義された通りである。]
から適宜選択される。

【 0 0 1 6 】

所定の可変基のみが定義された本明細書に記載の態様において、残りの可変基は、本明細書中のいずれかに記載の態様において定義された通りであることが意図される。従って、本発明は、可変基の下位の定義の組合せを提供する。

10

20

30

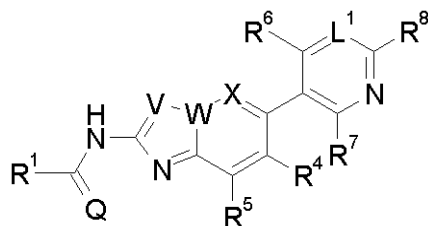
40

50

【 0 0 1 7 】

本発明の他の適当な態様は、式Iの化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩並びにそれに関連する組成物および方法を提供する。ここで式Iは、

【化9】



I

10

〔式中、

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

WはCまたはNであり；

VはCR²、OまたはS；L¹はCR⁹またはNであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

20

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

30

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

40

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ

50

、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

である。

10

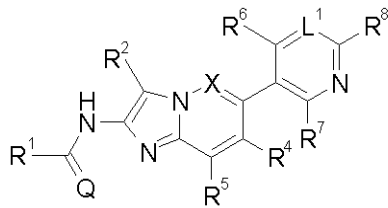
【0018】

式Iの別の態様において、VがOまたはSである場合、WはCである。特定の態様において、VがCR²である場合、WはNである。

【0019】

さらなる態様は、式II：

【化10】



II

20

〔式中、

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

L¹はCR⁹またはNであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

30

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

40

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよ

50

び置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【0020】

本発明の一態様は、式中のR¹が
-Z-Y-R¹⁰

〔式中

ZはNHCH₂C(R¹¹)R¹²であり；

Yは結合または-CON(R¹³)-であり；

R¹⁰はC₁-C₆-アルキルアミノカルボニルまたはC₁-C₆-アルコキシカルボニルであり、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されているか、またはR¹⁰は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基でさらに置換されており；

R¹¹およびR¹²は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよびC₁-C₆-アルキルから選択され、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており；

R¹³は、水素またはC₁-C₆-アルキルである。]

である、式IIの化合物を提供する。

【0021】

さらなる態様は、式中のYが結合であり、R¹⁰が酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環ヘテロ芳香族環であり、ここで該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-アルコキシ基で置換されており、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁-C₆-アルコキシ基でさらに置換されている、式IIの化合物を提供する。

【0022】

他の態様は、式中のR²が、水素、クロロ、プロモ、メチルアミド-N-フェニル、フルオロフェニル、フェニル、フェニルアルキニル、アミノメチルアルキニルおよびアミドフェニルからなる群から選択される、式IIの化合物を提供する。

【0023】

ある態様は、式中のR²が水素である式IIの化合物を提供する。

他の態様は、式中のXがCR³であり、とりわけR³が水素である式IIの化合物を提供する。

10

20

30

40

50

他の態様は、式中のR⁴が水素である式IIの化合物を提供する。

他の態様は、式中のR⁵が水素である式IIの化合物を提供する。

他の態様は、式中のR⁴およびR⁵の両方が水素である式IIの化合物を提供する。

他の態様は、式中のR⁶が水素である式IIの化合物を提供する。

他の態様は、式中のR⁷が水素である式IIの化合物を提供する。

他の態様は、式中のR⁸が水素、アルキルまたはアルコキシである式IIの化合物を提供する。

他の態様は、式中のR⁸が水素である式IIの化合物を提供する。

【0024】

他の態様は、式中のR⁹が、水素、トリフルオロメチル、シアノ、アルコキシ、クロロ、アシル、フェニル、C₁₋₃アルキル基で置換されたフェニル、ヘテロシクリルオキシ、フルオロ、メチル、エチルおよびプロモからなる群から選択される式IIの化合物を提供する。

10

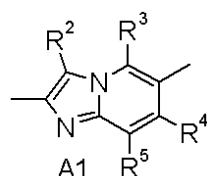
他の態様は、式中のR⁹が、水素、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から選択される式IIの化合物を提供する。

他の態様は、表1から選択される化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【0025】

式(IV)または式(V)の化合物の別の態様において、式中の環ADは適当には環A1

【化11】



20

である。

【0026】

式A、式(IV)または式(V)の化合物の別の態様において、式中のQは適当にはOである。

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中のXは適当にはCHまたはNである。

。

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中のWは適当にはNである。

30

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中のVは適当にはCHである。

【0027】

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中のL¹は適当にはCR⁹であり、ここでR⁹は適当には水素、ハロ、ヒドロキシル、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノカルボニル、C₁₋₆-アルキルアミノカルボニル、ジ-C₁₋₆-アルキルアミノカルボニル、オキソカルボニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル、スルホニル、C₁₋₆-アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₆-アルキルアミノスルホニル、ジ-C₁₋₆-アルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、C₁₋₆-アルキルスルホニルアミノ、ここで該アルキルおよびアルコキシは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁₋₆-アルコキシまたはヘテロ環(例えばイミダゾール)でさらに置換されている。

40

【0028】

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中のR⁹は、より適当には所望によりハロ(例えばフルオロ(例えばトリフルオロメチルを提供する))で置換されているC₁₋₆-アルキルであるか、またはR⁹はシアノである。

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中のZは適当には-NH-CH₂-CH₂-、すなわちエチレンジアミノである。

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中のYは-CON(R¹³)-であり、R¹³は適当には水素である。

【0029】

50

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中の R^1 は $-Z-Y-R^{10}$ を表し、 Y は結合を表し、 R^{10} は単環ヘテロ芳香族環であり、該環は適当には所望により置換されているテトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリルまたはイソキサゾリル基であり、ここで任意の置換基は、適当には所望によりハロ(例えばフルオロ)で置換されている C_1-C_6 -アルキル(例えばメチル、エチルまたはイソプロピル)、例えば2-フルオロエチルである。

【0030】

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中の R^1 は $-Z-Y-R^{10}$ を表し、 Y は $CON(R^{13})$ を表し、 R^{10} は単環ヘテロ芳香族環であり、該環は適当には所望により置換されているテトラゾリルであり、ここで任意の置換基は、適当には C_1-C_6 -アルキル、例えばメチル、エチルまたはイソプロピルである。

10

【0031】

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中の R^1 は $-Z-Y-R^{10}$ を表し、 Y は結合であり、 R^{10} は適当には C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、例えば t -ブチルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、例えば t -ブトキシカルボニルを表し、ここで各アルキルは、独立して、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_1-C_6 -アルコキシ基で置換されている。

【0032】

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、式中の R^1 は好ましくは2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミノ、2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミノ、2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミノ(amio)、2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチルアミノ、2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノである。

20

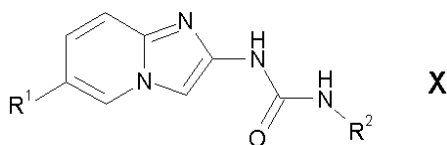
【0033】

式(IV)または式(V)の化合物の他の態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は適当には水素である。

【0034】

式Aの化合物(これは式X:

【化12】




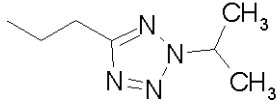

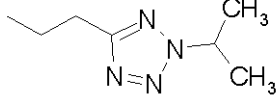
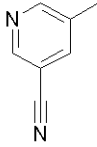
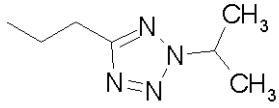
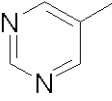
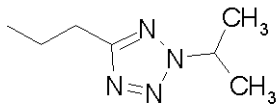

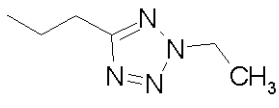
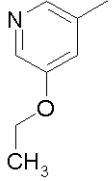
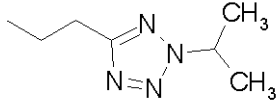
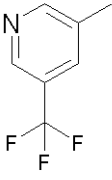
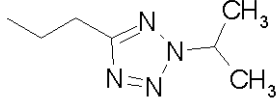
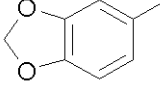
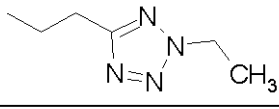
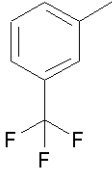
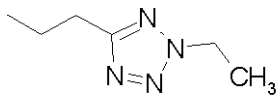
30

でもあり得る)を下記の表1に示す。その製造方法は後述する。該表は、質量分析データも示す。その例は遊離形である。

【0035】

【表 1】

表 1

R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
		392.21	0.058
		392.18	0.135
		417.21	0.04
		393.19	0.165
		377.76	0.08
		436.27	0.048
		460.15	0.018
		420.64	0.303
		445.21	0.24

10

20

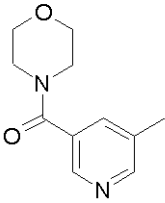
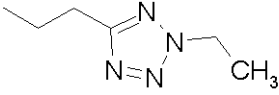
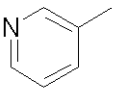
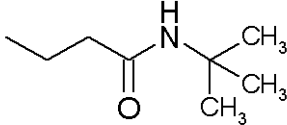
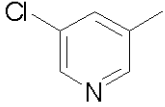
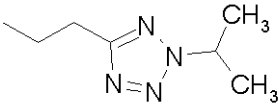
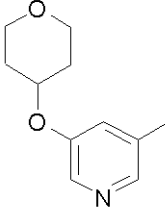
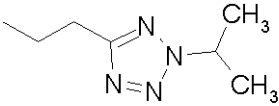
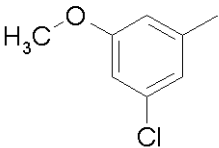
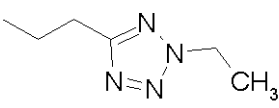
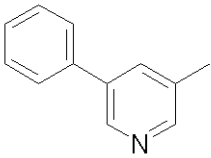
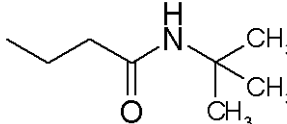
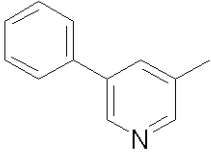
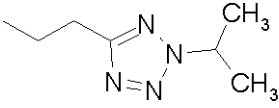
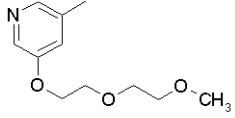
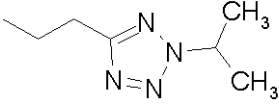
30

40

【 0 0 3 6 】

【表 2】

表 1 続き

R ¹	R ²	M/s MH ⁺	K _i μM γ
		491.24	0.083
		381.18	0.121
		426.24 & 428.24	0.05
		492.29	0.147
		441.27 & 443.27	0.204
		457.28	0.207
		468.20	0.24
		510.30	0.268

10

20

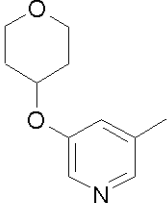
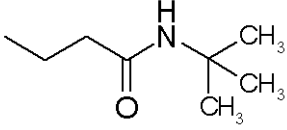
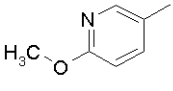
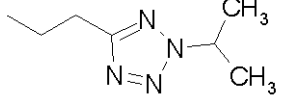
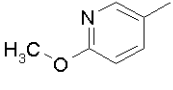
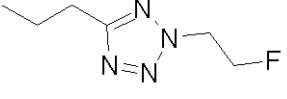
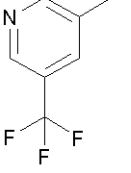
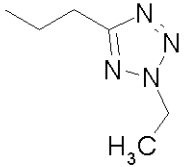
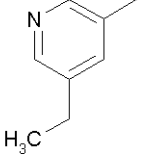
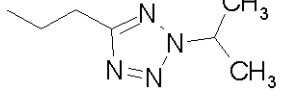
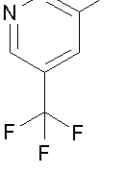
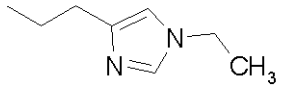
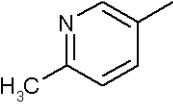
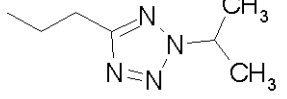
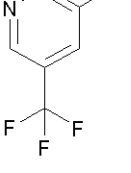
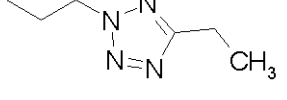
30

40

【 0 0 3 7 】

【表 3】

表 1 続き

R ¹	R ²	M/s MH ⁺	K _i μM γ
		481.29	0.397
		422.27	0.301
		426.17	0.075
		432.17	0.014
		420.15	0.025
		444.22	0.028
		406.20	0.113
		445.96	0.026

10

20

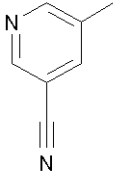
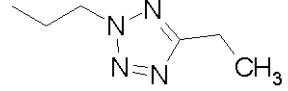
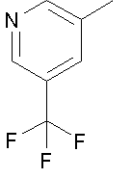
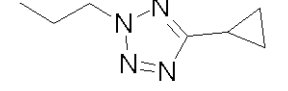
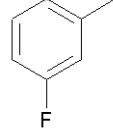
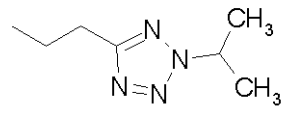
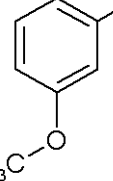
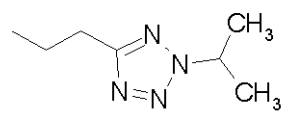
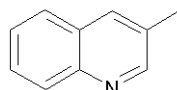
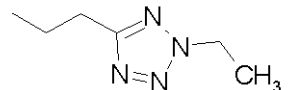
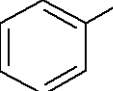
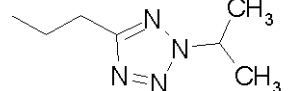
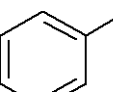
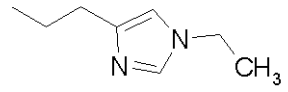
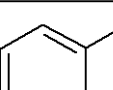
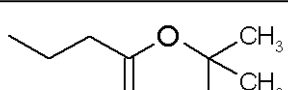
30

40

【 0 0 3 8 】

【表 4】

表 1 続き

R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
		403.23	0.115
		457.87	0.028
		409.25	0.836
		421.27	1.031
		428.25	0.57
		391.24	0.423
		376.19	0.081
		382.25	0.043

10

20

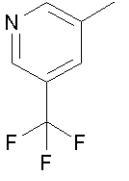
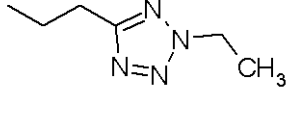
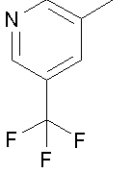
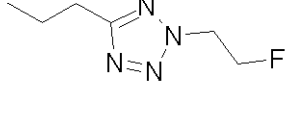
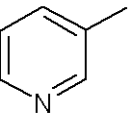
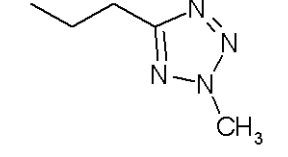
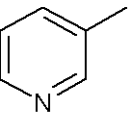
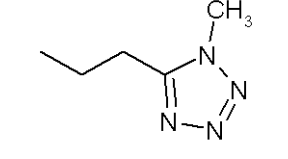
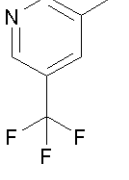
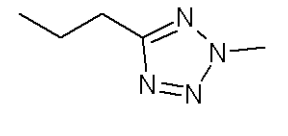
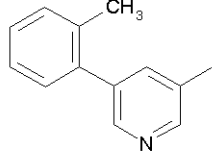
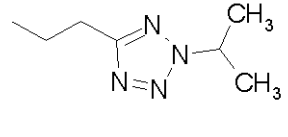
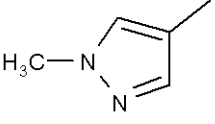
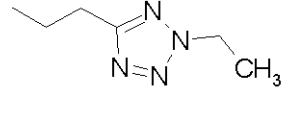
30

40

【 0 0 3 9 】

【表 5】

表 1 続き

R ¹	R ²	M/s MH ⁺	K _i μM γ
		446.18	0.007
		464.22	0.002
		364.10	0.277
		364.1	0.584
		432.1	0.012
		482.3	1.122
		380.71	0.456

10

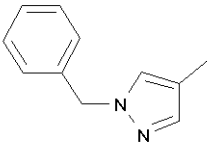
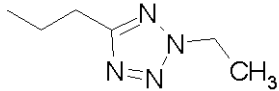
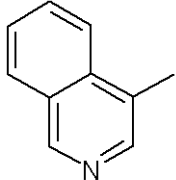
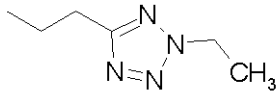
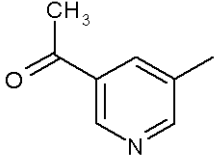
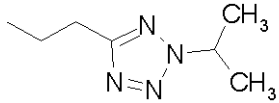
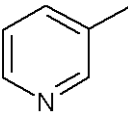
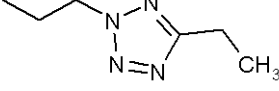
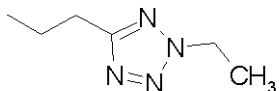
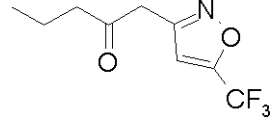
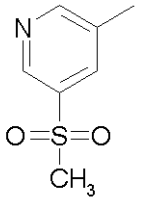
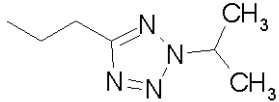
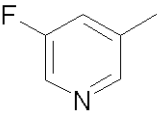
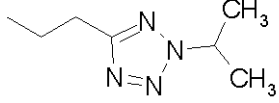
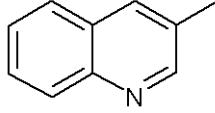
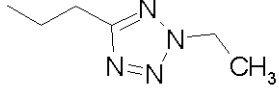
20

30

40

【 0 0 4 0 】

【表 6】
表 1 続き

R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
		456.64	0.735
		428.42	0.158
		434.25	0.008
		378.19	0.177
Br		379.11	0.911
Br		407.03	4.98
		470.88	0.014
		410.80	0.168
		428.25	0.570

10

20

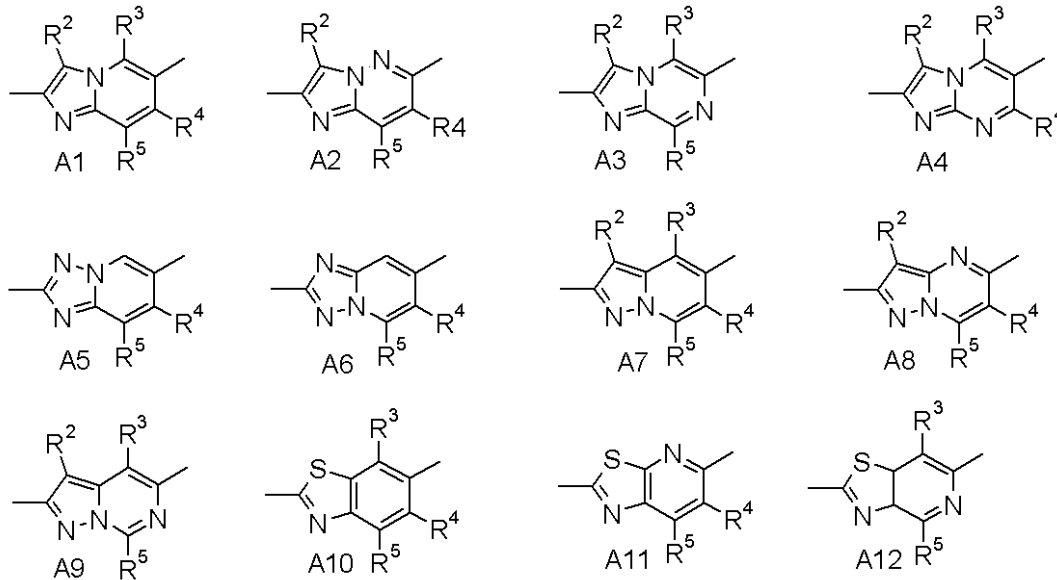
30

40

【0041】

本発明のある局面は、薬学的に許容される担体および治療上有効量の式Aの化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。所望により、環ADは、適当には

【化13】



10

〔式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は、本明細書中のいずれかに記載の態様において定義された通りである。〕

から選択される。

20

【0042】

詳細な説明

ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K)は、細胞の増殖および生存を調節するために、種々の成長因子からのシグナルを媒介する。セリン/スレオニン(Ser/ThrまたはSIT)タンパク質キナーゼ(Aktと称される)は、PI3-キナーゼの下流標的であることが同定されている。このタンパク質キナーゼは、プレクストリン相同領域と、PI3K産物であるホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸(PIP₃)およびホスファチジルイノシトール-3,4-二リン酸(PIP₂)との相互作用によって細胞膜に導入され、3-ホスホイノシチド依存性キナーゼ-1(PDK-1)によって触媒領域がリン酸化されることにより、活性化される。Aktは、他のキナーゼ(PDK-2)によってC末端の疎水性モチーフにあるセリンがリン酸化されることにより、さらに活性化される。Aktの活性化は、下流で作用して生存、増殖、代謝および成長翻訳を制御する細胞プロセスに関与する多くのさらなるキナーゼを調節する。PI3Kは、Aktが関与しない並行経路による形質転換、細胞増殖、細胞骨格の再配置および生存に影響を与える細胞プロセスを促進させることもできる(Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc. 4:988-1004(2005))。これらの経路のうち2つが、GTP結合低分子タンパク質Cdc42およびRac1の活性化および血清および糖コルチコイドによって誘発されるキナーゼ(SGK)の活性化である。Cdc42およびRac1は、細胞骨格および細胞運動を調節し、過剰発現された場合には、腫瘍遺伝子として機能することがあり、RAS経路とも関わりがある。従って、PI3K活性によって、多様な下流のシグナル伝達経路を刺激する節点として作用する3'-ホスファチジルイノシトール脂質が産生される。

30

40

【0043】

これらの経路は、細胞の性質、増殖、生存、運動および形態に影響を与えるが、癌、増殖性疾患、血栓性疾患および炎症によって破壊されることが多く、特に、PI3K(およびそのアイソフォーム)を阻害する化合物は、これらの疾患の治療において、単独または組み合わせて有用性がある。癌において、PIK3CA遺伝子の過剰発現、PIK3CA遺伝子の活性化変異、Aktの過剰発現、PDK-1の変異およびPTENの欠失/不活化を含むPI3K/Akt経路の調節解除は広く記載されている(Parsons et al., Nature 436:792(2005);Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc.4:988(2005);Stephens et al., Curr. Opin. Pharmacol. 5:1(2005);BonneauおよびLongy, Human Mutation 16:109(2000)およびAli et al., J. Natl. Can. Inst. 91:1922(1999))。近年の発見によると、PIK3CAは、ヒトの種々の固体腫瘍で頻繁に変

50

異されている(>30%)(SamuelsおよびEricson, Curr. Opin. Oncology 18:77(2005))。これらの変異のうち最も多いのは、細胞増殖および浸潤を進行させ(Samuels et al., Cancer Cell 7:561(2005))、そして形質変換するものである(Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802(2005), Zhao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:18443(2005))。従って、PI3K(特にPIK3CAによってコードされるp110 アイソフォームおよびその変異体)の阻害剤は、これらの変異および調節解除に起因する癌の治療に有用である。

【0044】

その化合物の局面において、実施態様は、セリン/スレオニンキナーゼ、脂質キナーゼの阻害剤、より具体的にはホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)機能の阻害剤として作用する新規化合物を提供する。本明細書において提供される化合物は、PI3Kの阻害剤を必要とする患者の治療に有用な医薬製剤に製剤化することができ、特定の態様において、癌の処置において細胞増殖を減らし、細胞死を増加させる組成物および方法を提供する。

10

【0045】

本明細書全体を通じて、本文は、本化合物、組成物および方法の種々の態様を参照する。記載される種々の態様は、種々の例示的な例を提供することを目的とし、二者択一の種類の記載として解釈されるべきではない。むしろ、本明細書中に挙げられる種々の態様は、重複する範囲を有することがあることに注目すべきである。本明細書に記載の態様は、単に例示的なものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

20

【0046】

定義

本明細書中に使用される用語は、以下のように定義される。

「アルキル」は、1ないし10個の炭素原子、好ましくは1ないし6個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。この用語には、一例として、直鎖状および分枝状ヒドロカルビル基、例えばメチル(CH₃-)、エチル(CH₃CH₂-)、n-プロピル(CH₃CH₂CH₂-)、イソプロピル((CH₃)₂CH-)、n-ブチル(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、イソブチル((CH₃)₂CHCH₂-)、sec-ブチル((CH₃)(CH₃CH₂)CH-)、t-ブチル((CH₃)₃C-)、n-ペンチル(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-)およびネオペンチル((CH₃)₃CCH₂-)が含まれる。

【0047】

「置換アルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで該置換基は、本明細書中に定義された通りである。)からなる群から選択される1ないし5個、好ましくは1ないし3個、より好ましくは1ないし2個の置換基を有するアルキル基を意味する。

30

40

【0048】

「アルコキシ」は、基-O-アルキル(ここでアルキルは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。アルコキシには、一例として、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ

50

、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、sec-ブトキシおよびn-ペントキシが含まれる。

「置換アルコキシ」は、基-O-(置換アルキル)(ここで置換アルキルは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

【0049】

「アシル」は、基H-C(O)-、アルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、シクロアルキル-C(O)-、置換シクロアルキル-C(O)-、シクロアルケニル-C(O)-、置換シクロアルケニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロ環-C(O)-および置換ヘテロ環-C(O)-を意味する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。アシルには、「アセチル」基 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ が含まれる。

10

【0050】

「アシルアミノ」は、基-NRC(O)アルキル、-NRC(O)置換アルキル、-NRC(O)シクロアルキル、-NRC(O)置換シクロアルキル、-NRC(O)シクロアルケニル、-NRC(O)置換シクロアルケニル、-NRC(O)アルケニル、-NRC(O)置換アルケニル、-NRC(O)アルキニル、-NRC(O)置換アルキニル、-NRC(O)アリール、-NRC(O)置換アリール、-NRC(O)ヘテロアリール、-NRC(O)置換ヘテロアリール、-NRC(O)ヘテロ環および-NRC(O)置換ヘテロ環(式中、Rは水素またはアルキルである。)を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。

20

【0051】

「アシルオキシ」は、基アルキル-C(O)O-、置換アルキル-C(O)O-、アルケニル-C(O)O-、置換アルケニル-C(O)O-、アルキニル-C(O)O-、置換アルキニル-C(O)O-、アリール-C(O)O-、置換アリール-C(O)O-、シクロアルキル-C(O)O-、置換シクロアルキル-C(O)O-、シクロアルケニル-C(O)O-、置換シクロアルケニル-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、置換ヘテロアリール-C(O)O-、ヘテロ環-C(O)O-および置換ヘテロ環-C(O)O-を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書中に定義された通りである。

30

【0052】

「アミノ」は、基-NH₂を意味する。

「置換アミノ」は、基-NR¹⁶R¹⁷〔式中、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-置換アルケニル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-シクロアルケニル、-SO₂-置換シクロアルケニル、-SO₂-アリール、-SO₂-置換アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-置換ヘテロアリール、-SO₂-ヘテロ環および-SO₂-置換ヘテロ環からなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、ただし、R¹⁶およびR¹⁷の両方が水素であることはなく、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書中に定義された通りである。〕を意味する。R¹⁶が水素で、かつR¹⁷がアルキルで

40

50

ある場合、該置換アミノ基は、本明細書中でアルキルアミノと呼ぶ場合がある。R¹⁶およびR¹⁷がアルキルである場合、該置換アミノ基は、本明細書中でジアルキルアミノと呼ぶ場合がある。一置換アミノと呼ぶ場合、それはR¹⁶またはR¹⁷のいずれかが水素であって、両方が水素であることはないことを意味する。二置換アミノと呼ぶ場合、それはR¹⁶またはR¹⁷のいずれも水素ではないことを意味する。

【0053】

「ヒドロキシアミノ」は、基-NHOHを意味する。

「アルコキシアミノ」は、基-NHO-アルキル(ここでアルキルは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

「アミノカルボニル」は、基-C(O)NR¹⁶R¹⁷〔式中、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。〕を意味する。

10

【0054】

「アミノチオカルボニル」は、基-C(S)NR¹⁶R¹⁷〔式中、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。〕を意味する。

20

30

【0055】

「アミノカルボニルアミノ」は、基-NR'C(O)NR¹⁶R¹⁷〔式中、R'は水素またはアルキルであり、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。〕を意味する。

40

【0056】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、基-NR'C(S)NR¹⁶R¹⁷〔式中、R'は水素またはアルキルであり、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケ

50

ニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

【0057】

「アミノカルボニルオキシ」は、基-O-C(O)NR¹⁶R¹⁷〔式中、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

10

【0058】

「アミノスルホニル」は、基-SO₂NR¹⁶R¹⁷〔式中、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

20

【0059】

「アミノスルホニルオキシ」は、基-O-SO₂NR¹⁶R¹⁷〔式中、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

30

【0060】

「アミノスルホニルアミノ」は、基-NR¹-SO₂NR¹⁶R¹⁷〔式中、R¹は水素またはアルキルであり、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

40

【0061】

50

「アミジノ」は、基-C(=NR¹⁸)R¹⁶R¹⁷〔式中、R¹⁶、R¹⁷およびR¹⁸は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そしてR¹⁶およびR¹⁷は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。〕を意味する。

10

【0062】

「アリール」または「Ar」は、単環(例えばフェニル)または多縮合環(例えばナフチルまたはアントリル)を有する6ないし14個の炭素原子の一価芳香族炭素環基を意味する。ここで該縮合環は、芳香族(例えば、2-ベンズオキサゾリノン、2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど)であってもそうでなくともよい。ただし、結合点は芳香族炭素原子である。好ましいアリール基には、フェニルおよびナフチルが含まれる。

【0063】

「置換アリール」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで該置換基は、本明細書中に定義された通りである。)からなる群から選択される1ないし5個、好ましくは1ないし3個、より好ましくは1ないし2個の置換基を有するアリール基を意味する。

20

30

【0064】

「アリールオキシ」は、基-O-アリール(ここでアリールは、本明細書中に定義された通りである。)を意味し、これには、一例として、フェノキシおよびナフトキシが含まれる。

40

「置換アリールオキシ」は、基-O-(置換アリール)(置換アリールは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

「アリールチオ」は、基-S-アリール(ここでアリールは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

「置換アリールチオ」は、基-S-(置換アリール)(ここで置換アリールは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

【0065】

「アルケニル」は、2ないし6個の炭素原子、好ましくは2ないし4個の炭素原子を有し、そして少なくとも1個、好ましくは1ないし2個のアルケニル不飽和部位を有するアルケニル基を意味する。このような基の例としては、例えば、ビニル、アリルおよびブタ-3-エ

50

ン-1-イルが挙げられる。

【0066】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで該置換基は、本明細書中に定義された通りである。)からなる群から選択される1ないし3個の置換基、好ましくは1ないし2個の置換基を有するアルケニル基を意味する。ただし、如何なるヒドロキシ置換基もビニル(不飽和)炭素原子に結合していない。

10

20

【0067】

「アルキニル」は、2ないし6個の炭素原子、好ましくは2ないし3個の炭素原子を有し、そして少なくとも1個、好ましくは1ないし2個のアルキニル不飽和部位を有するアルキニル基を意味する。

【0068】

「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで該置換基は、本明細書中に定義された通りである。)からなる群から選択される1ないし3個の置換基、好ましくは1ないし2個の置換基を有するアルキニル基を意味する。ただし、如何なるヒドロキシ置換基もアセチレン性炭素原子に結合していない。

30

40

【0069】

「アジド」は、基-N₃を意味する。

「ヒドラジノ」は、基-NHNH₂を意味する。

「置換ヒドラジノ」は、基-NRNR'R''〔式中、R、R'およびR''は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、-S

50

O₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-置換アルケニル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-シクロアルケニル、-SO₂-置換シクロアルケニル、-SO₂-アリール、-SO₂-置換アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-置換ヘテロアリール、-SO₂-ヘテロ環および-SO₂-置換ヘテロ環からなる群から選択され、そしてR'およびR''は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、ただし、R'およびR''の両方が水素であることはなく、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

10

【0070】

「シアネート」は、基OCN-を意味する。

「チオシアネート」は、基SCN-を意味する。

「カルボニル」は、二価基-C(O)- (これは-C(=O)-と等しい)を意味する。

「カルボキシル」または「カルボキシ」は、-COOHまたはその塩を意味する。

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、基-C(O)O-アルキル、-C(O)O-置換アルキル、-C(O)O-アルケニル、-C(O)O-置換アルケニル、-C(O)O-アルキニル、-C(O)O-置換アルキニル、-C(O)O-アリール、-C(O)O-置換アリール、-C(O)O-シクロアルキル、-C(O)O-置換シクロアルキル、-C(O)O-シクロアルケニル、-C(O)O-置換シクロアルケニル、-C(O)O-ヘテロアリール、-C(O)O-置換ヘテロアリール、-C(O)O-ヘテロ環および-C(O)O-置換ヘテロ環を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書中に定義された通りである。

20

【0071】

「(カルボキシルエステル)アミノ」は、基-NR-C(O)O-アルキル、置換-NR-C(O)O-アルキル、-NR-C(O)O-アルケニル、-NR-C(O)O-置換アルケニル、-NR-C(O)O-アルキニル、-NR-C(O)O-置換アルキニル、-NR-C(O)O-アリール、-NR-C(O)O-置換アリール、-NR-C(O)O-シクロアルキル、-NR-C(O)O-置換シクロアルキル、-NR-C(O)O-シクロアルケニル、-NR-C(O)O-置換シクロアルケニル、-NR-C(O)O-ヘテロアリール、-NR-C(O)O-置換ヘテロアリール、-NR-C(O)O-ヘテロ環および-NR-C(O)O-置換ヘテロ環〔式中、Rはアルキルまたは水素である。〕を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書中に定義された通りである。

30

【0072】

「(カルボキシルエステル)オキシ」は、基-O-C(O)O-アルキル、置換-O-C(O)O-アルキル、-O-C(O)O-アルケニル、-O-C(O)O-置換アルケニル、-O-C(O)O-アルキニル、-O-C(O)O-置換アルキニル、-O-C(O)O-アリール、-O-C(O)O-置換アリール、-O-C(O)O-シクロアルキル、-O-C(O)O-置換シクロアルキル、-O-C(O)O-シクロアルケニル、-O-C(O)O-置換シクロアルケニル、-O-C(O)O-ヘテロアリール、-O-C(O)O-置換ヘテロアリール、-O-C(O)O-ヘテロ環および-O-C(O)O-置換ヘテロ環を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書中に定義された通りである。

40

「シアノ」および「カルボニトリル」は、基-CNを意味する。

【0073】

「シクロアルキル」は、単環式、または縮合、架橋およびスピロ環系を含む多環式環を

50

有する3ないし10個の炭素原子の環式アルキル基を意味する。シクロアルキル基の適当な例には、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルが含まれる。

【0074】

「シクロアルケニル」は、単環式または多環式環を有し、そして少なくとも1個の $>C=C<$ 環不飽和、好ましくは1ないし2個の $>C=C<$ 環不飽和を有する3ないし10個の炭素原子の非芳香族環式アルキル基を意味する。

【0075】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、オキソ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで該置換基は、本明細書中に定義された通りである。)からなる群から選択される1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル基を意味する。

【0076】

「シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルキルを意味する。

「置換シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ (置換シクロアルキル)を意味する。

「シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ シクロアルキルを意味する。

「置換シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ (置換シクロアルキル)を意味する。

「シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルケニル。

「置換シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ (置換シクロアルケニル)を意味する。

「シクロアルケニルチオ」は、 $-S-$ シクロアルケニルを意味する。

「置換シクロアルケニルチオ」は、 $-S-$ (置換シクロアルケニル)を意味する。

【0077】

「グアニジノ」は、基 $-NHC(=NH)NH_2$ を意味する。

「置換グアニジノ」は、 $-NR^{13}C(=NR^{13})N(R^{13})_2$ 〔式中、各 R^{13} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、そして共通のグアニジノ窒素原子に結合した2個の R^{13} 基は、所望によりそれらが結合した窒素と一体となってヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、ただし、少なくとも1個の R^{13} は水素ではなく、そして該置換基は、本明細書中に定義された通りである。〕を意味する。

【0078】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基 $-OH$ を意味する。

【0079】

「ヘテロアリール」は、環内に1ないし10個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄から

なる群から選択される1ないし4個のヘテロ原子を有する芳香族基を意味する。このようなヘテロアリアル基は、単環(例えばピリジニルまたはフリル)または多縮合環(例えばインドリジニルまたはベンゾチエニル)を有し得る。ここで縮合環は、芳香族であっても、そうでなくてもよく、そして/またはヘテロ原子を含有していても、含有していなくてもよい。ただし、結合点は芳香族ヘテロアリアル基の原子を介する。一態様において、ヘテロアリアル基の窒素および/または硫黄環原子は、所望により酸化されてN-オキシド(N-O)、スルフィニル、またはスルホニル部分を与えていてもよい。好ましいヘテロアリアルには、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニルおよびフラニルが含まれる。

【0080】

「置換ヘテロアリアル」は、置換アリアルについて定義された置換基群と同じ群から選択される1ないし5個、好ましくは1ないし3個、より好ましくは1ないし2個の置換基で置換されているヘテロアリアル基を意味する。

【0081】

「ヘテロアリアルオキシ」は、-O-ヘテロアリアルを意味する。

「置換ヘテロアリアルオキシ」は、基-O-(置換ヘテロアリアル)を意味する。

「ヘテロアリアルチオ」は、基-S-ヘテロアリアルを意味する。

「置換ヘテロアリアルチオ」は、基-S-(置換ヘテロアリアル)を意味する。

【0082】

「ヘテロ環」または「ヘテロ環」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、環内に1ないし10個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素からなる群から選択される1ないし4個のヘテロ原子を有する、単環または縮合、架橋およびスピロ環系を含む多縮合環を含む飽和または不飽和基を意味する。縮合環系において、1個以上の環はシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり得る。ただし、結合点は非芳香族環を介する。一態様において、ヘテロ環基の窒素および/または硫黄環原子は、所望により酸化されてN-オキシド、スルフィニル、またはスルホニル部分を与えていてもよい。

【0083】

「置換ヘテロ環」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルについて定義された置換基群と同じ群から選択される1ないし5個、好ましくは1ないし3個、より好ましくは1ないし2個の置換基で置換されているヘテロシクリル基を意味する。

【0084】

「ヘテロシクリルオキシ」は、基-O-ヘテロシクリルを意味する。

「置換ヘテロシクリルオキシ」は、基-O-(置換ヘテロシクリル)を意味する。

「ヘテロシクリルチオ」は、基-S-ヘテロシクリルを意味する。

「置換ヘテロシクリルチオ」は、基-S-(置換ヘテロシクリル)を意味する。

【0085】

ヘテロ環およびヘテロアリアルの例としては、限定されないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドリン、フタルイミド、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、チアゾール、チアゾーリジン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも呼ばれる)、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ペペリジニル、ピロリジンおよびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

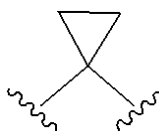
【0086】

「ニトロ」は、基-NO₂を意味する。

「オキソ」は、原子(=O)を意味する。

「スピロシクロアルキル」は、次の構造：

【化 1 4】



で例示されるスピロ結合(環の唯一の共通原子である1個の原子によって形成される結合)を有するシクロアルキル環を有する3ないし10個の炭素原子の二価環式基を意味する。

「スピロシクリル」は、スピロシクロアルキルに関して記載したようなスピロ結合を有するシクロアルキル環またはヘテロシクリルを有する二価環式基を意味する。

10

【0087】

「スルホニル」は、二価基-S(O)₂-を意味する。

「置換スルホニル」は、基-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-置換アルケニル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-シクロアルケニル、-SO₂-置換シクロアルケニル、-SO₂-アリール、-SO₂-置換アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-置換ヘテロアリール、-SO₂-ヘテロ環、-SO₂-置換ヘテロ環を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。置換スルホニルには、メチル-SO₂-、フェニル-SO₂-および4-メチルフェニル-SO₂-のような基が含まれる。

20

【0088】

「スルホニルオキシ」は、基-OSO₂-アルキル、-OSO₂-置換アルキル、-OSO₂-アルケニル、-OSO₂-置換アルケニル、-OSO₂-シクロアルキル、-OSO₂-置換シクロアルキル、-OSO₂-シクロアルケニル、-OSO₂-置換シクロアルケニル、-OSO₂-アリール、-OSO₂-置換アリール、-OSO₂-ヘテロアリール、-OSO₂-置換ヘテロアリール、-OSO₂-ヘテロ環、-OSO₂-置換ヘテロ環を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。

30

【0089】

「チオアシル」は、基H-C(S)-、アルキル-C(S)-、置換アルキル-C(S)-、アルケニル-C(S)-、置換アルケニル-C(S)-、アルキニル-C(S)-、置換アルキニル-C(S)-、シクロアルキル-C(S)-、置換シクロアルキル-C(S)-、シクロアルケニル-C(S)-、置換シクロアルケニル-C(S)-、アリール-C(S)-、置換アリール-C(S)-、ヘテロアリール-C(S)-、置換ヘテロアリール-C(S)-、ヘテロ環-C(S)-および置換ヘテロ環-C(S)-を意味し、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書中に定義された通りである。

40

【0090】

「チオール」は、基-SHを意味する。

「チオカルボニル」は、二価基-C(S)- (これは-C(=S)-と等しい)を意味する。

「チオン」は、原子(=S)を意味する。

「アルキルチオ」は、基-S-アルキル(ここでアルキルは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

「置換アルキルチオ」は、基-S-(置換アルキル)(ここで置換アルキルは、本明細書中に定義された通りである。)を意味する。

【0091】

「立体異性体」または「立体異性体(複数)」は、1個以上の立体中心のキラリティーが

50

異なる化合物を指す。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる化合物の代替形態(例えば、エノール-ケト互変異性体およびイミン-エナミン互変異性体)または環の-NH-部分および環の=N-部分の両方に接続する環原子を含有するヘテロアリアル基の互変異性形態(例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾール)を意味する。

【0092】

「患者」は、哺乳動物を意味し、ヒトおよび非ヒト動物を含む。

「薬学的に許容される塩」は、化合物の薬学的に許容される塩を指し、この塩は、当業者に周知の種々の有機対イオンおよび無機対イオン(これに限定されないが、一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウムのイオンが挙げられる)から誘導され；分子が塩基性官能基を含有する場合、有機酸および無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩およびシュウ酸塩が挙げられる。

10

【0093】

「プロドラッグ」は、対象に投与されると、直接的または間接的に本発明の化合物またはその活性代謝物または残渣を与えることが可能な本発明の化合物の任意の誘導体を意味する。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、その化合物が対象に投与されると、本発明の化合物のバイオアベイラビリティを高めるもの(例えば、経口投与された化合物が血中により素早く吸収可能であるもの)または親種と比べると親化合物が生体コンバージョン(例えば、脳またはリンパ系)に運ばれやすいものである。プロドラッグとしては、本発明の化合物のエステル形態が挙げられる。エステルプロドラッグの例としては、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステル誘導体が挙げられる。プロドラッグの一般的な概説は、T. HiguchiおよびV. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical AssociationおよびPergamon Press, 1987(両方が引用により本明細書中に包含される)に記載されている。

20

【0094】

患者における疾患を「処置する」または疾患の「処置」は、1)ある疾患にかかりやすいか、またはまだ症状が出ていない患者において該疾患の発症を予防すること、2)疾患を防止するか、またはその進行を抑えること、または3)疾患を軽減させるか、または緩解させることを意味する。

30

【0095】

特記しない限り、本明細書に明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分を命名し、次いで結合点に対して隣接する官能基を命名することによってなされる。例えば、置換基「アリアルアルキルオキシカルボニル」は、(アリアル)-(アルキル)-O-C(O)-基を意味する。

【0096】

上記で定義される全ての置換基において、置換基に対してさらなる置換基を有する置換基を定義することによって得られるポリマー(例えば、それ自身が置換アリアル基で置換されており、置換アリアル基でさらに置換されている置換アリアル基を置換基として有する置換アリアルなど)は、本明細書には含まれないことが理解される。このような場合には、このような置換基の最大数は3個である。例えば、2個の他の置換アリアル基を有する置換アリアル基の連続的な置換は、-置換アリアル-(置換アリアル)-置換アリアルに限定される。

40

【0097】

同様に、上記の定義は、許容できない置換様式を含まないことも理解される(例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチル)。このような許容できない置換様式は、当業者には周知である。

【0098】

50

適応

他の局面では、好ましい態様は、PI3K阻害剤化合物の製造方法を提供する。本明細書に定義された化合物に加え、中間体、それらの対応する合成方法も態様の範囲内に含まれることがさらに考慮される。

【0099】

他の態様は、そのような処置を必要とするヒトに、本明細書に定義された化合物を投与することを含む、Aktのリン酸化を阻害する方法を提供する。他の態様は、本明細書に定義された化合物を投与することを含む、Aktのリン酸化の阻害に応答する癌を処置する方法を提供する。他の態様は、細胞と本明細書に定義された化合物とを接触させることを含む、Aktのリン酸化を阻害する方法を提供する。

10

【0100】

他の態様は、ホスファチジルイノシトール(PI)、ホスファチジルイノシトールリン酸(PIP)またはホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP₂)から選択される基質およびそのキナーゼを本明細書に定義された化合物に曝露させることを含む、該基質のリン酸化を阻害する方法を提供する。

【0101】

他の態様は、そのような処置を必要とするヒトに、本明細書に定義された化合物を経口投与することを含む、Aktのリン酸化を阻害する方法を提供する。さらに特定の態様において、該ヒトは癌を患っている。さらに特定の態様において、該癌は、Aktのリン酸化を阻害する化合物での処置に応答するものである。他の態様において、該化合物は経口によるバイオアベイラビリティを有する。

20

【0102】

他の態様は、pAktの活性を阻害可能な本明細書に定義された化合物を経口投与することを含む、癌を処置する方法を提供する。

【0103】

ある態様のPI3K阻害剤化合物を用いてPI3Kを阻害する方法の幾つかの態様において、化合物のIC₅₀値はPI3Kに関して約1 mM以下である。他のこのような態様において、IC₅₀値は、約100 μM以下であり、約25 μM以下であり、約10 μM以下であり、約1 μM以下であり、約0.1 μM以下であり、約0.050 μM以下であるか、または約0.010 μM以下である。

【0104】

幾つかの態様は、pAktの阻害に関するEC₅₀値が約10 μM未満である態様の化合物を用いてAktのリン酸化を阻害する方法を提供する。さらに他の特定の態様において、pAktの阻害に関する化合物のEC₅₀値が約1 μM未満である。さらに特定の態様において、pAktの阻害に関する化合物のEC₅₀値が約0.5 μM未満である。さらに特定の態様において、pAktの阻害に関する化合物のEC₅₀値が約0.1 μM未満である。

30

【0105】

特定の態様において、化合物は、Aktのリン酸化を阻害可能である。特定の態様において、化合物は、ヒト対象または動物対象(すなわち、インビボで)のAktのリン酸化を阻害可能である。

【0106】

一態様において、ヒト対象または動物対象におけるpAkt活性の低下方法が提供される。この方法において、好ましい態様の化合物は、pAkt活性を低下させるのに有効な量で投与される。

40

【0107】

態様のPI3K阻害剤化合物を用いてPI3Kを阻害する方法の幾つかの態様において、化合物のIC₅₀値は約1 nMないし約10 nMである。他のこのような態様において、IC₅₀値は約10 nMないし約50 nMであり、約50 nMないし約100 nMであり、約100 nMないし約1 μMであり、約1 μMないし約25 μMであるか、または約25 μMないし約100 μMである。

【0108】

他の態様は、PI3K介在障害の処置方法を提供する。ある方法において、そのような処置

50

を必要とする患者(例えば、ヒト対象または動物対象)に、PI3K活性を調節(または調整)するのに有効な量のPI3K阻害剤化合物が投与される。

【0109】

好ましい態様の化合物は、例えばPI3K介在細胞増殖性疾患、例えば腫瘍および/または癌細胞増殖の処置における、PI3Kの阻害が示される、ヒト用または動物用医薬組成物に有用である。特に、該化合物は、例えば、肺癌および気管支癌；前立腺癌；乳癌；膵臓癌；結腸癌および直腸癌；甲状腺癌；肝臓癌および肝内胆管癌；肝細胞癌；胃癌；神経膠腫/膠芽細胞腫；子宮内膜癌；黒色腫；腎臓癌および腎盂癌；膀胱癌；子宮体癌；子宮頸癌；卵巣癌；多発性骨髄腫；食道癌；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄性白血病；脳癌；口腔癌および咽頭癌；喉頭癌；小腸癌；非ホジキンリンパ腫；および直腸絨毛腺腫を含む、ヒトまたは動物(例えばマウス)の癌の治療に有用である。

10

【0110】

本発明の薬剤、特にPI3キナーゼ阻害に対する選択性を有する薬剤は、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置にも有用であり、例えば、組織損傷、気道炎症、気管支反応性亢進、リモデリングまたは疾患進行の低下をもたらす。本発明を適用し得る炎症性または閉塞性気道疾患は、如何なるタイプまたは原因であれ、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方、軽度喘息、中程度喘息、重度喘息、気管支喘息、運動誘発喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘発される喘息を含む、喘息である。喘息の処置はまた、主要な医学的関心を伴う確立された患者群であり、現在しばしば初期または初期相喘息患者として特定される、喘鳴症状を示し、“喘鳴幼児(wheezy infants)”と診断されたまたは診断可能な、例えば4歳または5歳未満の対象の処置も含むと理解される。(便宜上、この特定の喘息状態を“幼児喘鳴症候群(wheezy-infant syndrome)”と呼ぶ。)

20

【0111】

喘息の処置における予防的効果は、症候性発作、例えば急性喘息または気管支収縮発作の減少した頻度または重症度、改善された肺機能または改善された気道反応性亢進により証明される。さらに、他の、対症治療、すなわち症候発作が起こったときにそれを限定するか中止させるためのまたはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤(例えばコルチコステロイド)または気管支拡張剤の必要性の減少により証明できる。喘息における予防的利益は、特に「早朝悪化(morning dipping)」の傾向のある患者で特に明白であり得る。「早朝悪化」は認識された喘息症候群であり、喘息患者のかなりの割合に共通し、例えば、概ね午前4から6時の間の時間の、すなわち通常何らかの前に投与した対症的喘息治療から相当離れた時間の喘息発作により特徴付けられる。

30

【0112】

本発明を適用し得る他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸促迫症候群(ARDS)、慢性閉塞性肺、気道または肺胞疾患(COPD、COADまたはCOLD)(慢性気管支炎またはそれに伴う呼吸困難、肺気腫、および他の薬剤療法、特に他の吸入薬剤療法の結果として起こる気道過敏の悪化を含む)を含む。本発明はまた、例えば、急性、アラキニン酸(arachidic)、カタル性、クループ(croupus)、慢性またはフチノイド(phthinoïd)の気管支炎を含む如何なるタイプまたは原因であれ、気管支炎の処置に適用できる。本発明を適用し得る別の炎症性または閉塞性気道疾患には、如何なるタイプまたは原因であれ、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、塵肺症(慢性であっても、急性であっても、いずれにしても炎症性の、通例、職業に起因する肺の疾患であり、しばしば気道閉鎖を伴い、そして塵埃の吸入の繰り返しによって引き起こされる)が含まれる。

40

【0113】

それらの、特に好酸球活性化の阻害に関連した、抗炎症活性を考慮して、本発明の薬剤はまた、好酸球関連疾患、例えば好酸球増加症、特に過好酸球増加症(それが気道および/または肺に影響するため)を含む気道の好酸球関連疾患(例えば肺組織の病的好酸球性浸

50

潤を含む)、例えば、レフラー症候群の結果の、またはそれに附随する気道の好酸球関連疾患、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)侵襲(熱帯好酸球増加症を含む)、気管支肺炎、アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャージ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫;および薬剤反応により誘発される気道に影響する好酸球関連疾患の処置に有用である。

【0114】

本発明の薬剤はまた、皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および皮膚の他の炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。

10

【0115】

本発明の薬剤はまた、他の疾患または状態、特に、炎症性要素を有する疾患または状態の処置、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎および春季結膜炎のような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、ならびに自己免疫性血液学的障害、例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブン-ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌性眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、および糸球体腎炎(例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化型(minimal change)腎症を含む、ネフローゼ症候群有りまたは無し)を含む自己免疫応答が関与するか、または自己免疫性要素もしくはは病因を有する炎症性疾患の処置に使用し得る。

20

【0116】

他の態様は、白血球、特に好中球およびBおよびTリンパ球の阻害方法を提供する。処置され得る医学的状态の例は、スーパーオキシド放出刺激、開口分泌刺激および走化性遊走からなる群から選択される所望でない好中球機能によって特徴付けられる状態を含み、好ましくは食細胞活性または好中球による細菌死滅を阻害しない。

【0117】

他の態様は、破骨細胞の機能の破壊方法および骨吸収障害(例えば骨粗鬆症)の改善方法を提供する。

30

【0118】

他の態様は、上記態様の薬剤による疾患または状態、例えば、限定されないが、敗血症ショック、移植後の同種移植片拒絶反応、骨障害(例えば、限定されないが、リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、骨関節炎)、肥満、再狭窄、糖尿病、例えばI型糖尿病(若年性糖尿病)およびII型糖尿病、下痢疾患の処置を提供する。

【0119】

他の態様において、PI3K介在状態または障害は、心血管疾患、アテローム動脈硬化症、高血圧、深部静脈血栓症、卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓、血栓溶解性疾患、急性動脈性虚血、末梢血栓閉塞および冠動脈疾患、再灌流傷害、網膜症、例えば糖尿病性網膜症、または高圧酸素誘発網膜症、並びに眼内圧の上昇または眼の水溶性体液の分泌の増加によって特徴付けられる状態(例えば緑内障)からなる群から選択される。

40

【0120】

上記の通り、PI3Kが平行的なシグナル経路を統合する第2メッセンジャー・ノードとして働くために、PI3K阻害剤と他の経路の阻害剤との組み合わせが、ヒトにおいて、癌および増殖性疾患を処置するのに有用であるという証拠が現れつつある。

【0121】

約20ないし30%のヒト乳癌は、Her-2/neu-ErbB2を過剰に発現し、これは薬剤トラスツマブの標的である。トラスツマブは、Her2/neu-ErbB2を発現する幾らかの患者において、持続性応答を示すが、これらの患者のサブセットしか応答しない。近年の研究により、この

50

限定された応答比率は、トラスツマブと、PI3KまたはPI3K/AKT経路の阻害剤との組み合わせによって、実質的に改善されることが示された(Chan et al., *Breast Can. Res. Treat.* 91:187 (2005), Woods Ignatoski et al., *Brit. J. Cancer* 82:666(2000), Nagata et al., *Cancer Cell* 6:117(2004))。

【 0 1 2 2 】

種々のヒトの悪性腫瘍は、変異の活性化またはHer1/EGFRおよび幾つかの抗体のレベルの増大をもたらし、タルセバ(tarceva)、ゲフィチニブおよびエルピタックスを含む小分子阻害剤がこの受容体チロシンキナーゼに対して開発された。しかしながら、EGFR阻害剤が特定のヒトの腫瘍(例えばNSCLC)において抗腫瘍活性を示す一方で、それらは、EGFR発現腫瘍を有する全ての患者における全患者生存率を向上させることはできない。このことは、多くのHer1/EGFRの下流の標的が、PI3K/Akt経路を含む種々の悪性腫瘍において、高頻度で変異するかまたは脱制御されることによって説明される。例えば、ゲフィチニブは、インビトロアッセイにおいて、腺癌細胞株の増殖を阻害する。それにもかかわらず、これらの細胞株のサブクローンは、PI3/Akt経路の活性化の増大を示すというゲフィチニブ耐性があるものが選択され得る。この経路の下方制御または阻害は、耐性サブクローンをゲフィチニブ感受性とする(Kokubo et al., *Brit. J. Cancer* 92:1711(2005))。さらに、PTEN変異を有し、EGFRを過剰発現させた細胞株での乳癌のインビトロモデルにおいて、PI3K/Akt経路およびEGFRの双方の阻害が相乗効果を生じた(She et al., *Cancer Cell* 8:287-297(2005))。これらの結果は、ゲフィチニブとPI3K/Akt経路阻害剤との組み合わせが、癌における魅力的な治療戦略であることを示している。

【 0 1 2 3 】

AEE778(Her-2/neu/ErbB2、VEGFRおよびEGFRの阻害剤)と、RAD001(mTORの阻害剤、Aktの下流の標的)との組み合わせは、神経膠芽腫異種移植片モデルにおいて、単独の薬剤の効力よりも高い組合せ効力を生じる(Goudar et al., *Mol. Cancer. Ther.* 4:101-112(2005))。

【 0 1 2 4 】

抗エストロゲン剤、例えばタモキシフェンは、細胞サイクル阻害剤p27Kipの作用を必要とする細胞サイクル停止の誘発を介して、乳癌増殖を阻害する。近年、Ras-Raf-MAPキナーゼ経路の活性化がp27Kipのリン酸化状態を変化させ、その結果、細胞サイクルの停止においてその阻害活性が減退し、それにより抗エストロゲン剤抵抗性に寄与することが示された(Donovan, et al, *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001)。Donovan et al.によって報告された通り、MEK阻害剤での処置によるMAPKシグナル伝達の阻害は、ホルモン抵抗性乳癌細胞株において、p27の異常なリン酸化状態を逆転させ、そうすることで、ホルモン感受性を回復させた。同様に、p27KipのAktによるリン酸化はまた、細胞サイクルの停止に対する役割を抑制する(Viglietto et al., *Nat Med.* 8:1145(2002))。従って、一局面において、本明細書で定義された化合物は、ホルモン依存性癌、例えば乳癌および前立腺癌の処置において、慣用の抗癌剤に対してこれらの癌で一般的に見られるホルモン耐性を逆転させるために用いられ得る。

【 0 1 2 5 】

血液の癌、例えば慢性骨髄性白血病(CML)において、染色体転座は、構成的活性型BCR-Ab1チロシンキナーゼに原因がある。罹患した患者は、イマチニブ、すなわち小分子チロシンキナーゼ阻害剤に応答性であり、その結果Ablキナーゼ活性が阻害される。しかしながら、進行期の多くの患者は、当初はイマチニブに応答するが、後にAblキナーゼドメインにおいて耐性が生じる変異に起因して再発する。インビトロ試験において、BCR-Ab1がRas-Rafキナーゼ経路に用いられ、その効果が生じることが証明された。さらに、同一の経路中の1種以上のキナーゼを阻害することにより、耐性が生じる変異をさらに防止できる。従って、本発明の他の態様において、血液の癌、例えば慢性骨髄性白血病(CML)の処置において、本明細書で定義された化合物を、少なくとも1種のさらなる薬剤、例えばGleevec(登録商標)と組み合わせることで、少なくとも1種のさらなる薬剤に対する抵抗性を逆転させ、または阻止する。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 6 】

PI3K/Akt経路の活性が細胞生存を促進することから、癌細胞においてアポトーシスを促進する治療(放射線治療および化学療法を含む)と組み合わせた該経路の阻害を行えば、改善された応答をもたらすであろう(Ghobrial et al., CA Cancer J. Clin 55:178-194 (2005))。例として、PI3キナーゼ阻害剤とカルボプラチンとの組み合わせは、インビトロ増殖およびアポトーシス・アッセイの双方で、ならびに卵巣癌の異種移植片モデルにおけるインビボ腫瘍有効性において、相乗効果が証明されている(Westfall and Skinner, Mol. Cancer Ther 4:1764-1771 (2005))。

【 0 1 2 7 】

癌および増殖性疾患に加えて、クラス1Aおよび1B PI3キナーゼの阻害剤は、他の疾病領域に治療的に有用であるという蓄積された証拠がある。p110、すなわちPIK3CB遺伝子のPI3Kアイソフォーム生成物は、剪断誘発性血小板活性化に関与していることが示されている(Jackson et al., Nature Medicine 11:507-514 (2005))。従って、p110を阻害するPI3K阻害剤は、抗血栓治療において、単剤または組合せ剤として有用である。アイソフォームp110、すなわちPIK3CD遺伝子の生成物は、B細胞機能および分化(Clayton et al., J. Exp. Med. 196:753-763 (2002))、T細胞依存性およびT細胞非依存性抗原応答(Jou et al., Mol. Cell. Biol. 22:8580-8590 (2002))および肥満細胞分化(Ali et al., Nature 431:1007-1011 (2004))に重要である。従って、p110阻害剤は、B細胞誘発自己免疫疾患および喘息の処置に有用であると期待される。最後に、p110、すなわちPI3KCG遺伝子のアイソフォーム生成物の阻害剤は、T細胞応答(B細胞応答ではない)の減退をもたらす(Reiff et al., J. Immunol. 173:2236-2240 (2004))、その阻害は、自己免疫疾患の動物モデルにおいて、有効性が証明されている(Camps et al., Nature Medicine 11:936-943(2005)), Barber et al., Nature Medicine 11:933-935 (2005))。

【 0 1 2 8 】

本発明は、少なくとも1種の本明細書に定義された化合物を、単独でまたは他の抗癌剤と共に、ヒトまたは動物に投与するのに適当な薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 9 】

他の態様は、細胞増殖性疾患、例えば癌に罹患しているヒトまたは動物の処置方法を提供する。好ましい態様は、このような処置が必要なヒトまたは動物を処置する方法であって、該対象に、治療上有効量の明細書で定義された化合物を、単独でまたは他の抗癌剤と一緒に投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 3 0 】

特に、組成物は、組合せ治療剤として一緒に製剤化されるか、または別々に製剤化される。好ましい態様で使用するための抗癌剤は、以下に示す1種以上の抗癌剤を含み、これらに限定されない。

【 0 1 3 1 】

A. キナーゼ阻害剤

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用するためのキナーゼ阻害剤は、上皮増殖因子受容体(EGFR)キナーゼ阻害剤を含み、例えば小分子キナゾリン類、例えばゲフィチニブ(US 5457105、US 5616582およびUS 5770599)、ZD-6474(WO 01/32651)、エルロチニブ(Tarceva(登録商標)、US 5,747,498およびWO 96/30347)およびラパチニブ(US 6,727,256およびWO 02/02552); 血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)キナーゼ阻害剤 [SU-11248(WO 01/60814)、SU 5416(US 5,883,113およびWO 99/61422)、SU 6668(US 5,883,113およびWO 99/61422)、CHIR-258(US 6,605,617およびUS 6,774,237)、パタラニブまたはPTK-787(US 6,258,812)を含む]、VEGF-トラップ(WO 02/57423)、B43-ゲニステイン(WO-09606116)、フェンレチニド(レチノイン酸p-ヒドロキシフェニルアミン)(US 4,323,581)、IM-862(WO 02/62826)、ベパシズマブまたはAvastin(登録商標)(WO 94/10202)、KRN-951、3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル]-キノロン、AG-13736およびAG-13925、ピロロ[2,1-f][1,2,4]-トリアジン類、ZK-304709、Veglin(登録商標)、VMDA-3601、EG-004、C

EP-701(US 5,621,100)、Cand5(WO 04/09769) ; Erb2チロシンキナーゼ阻害剤、例えばペルツズマブ(pertuzumab)(WO 01/00245)、トラスツズマブおよびリツキシマブ ; Aktタンパク質キナーゼ阻害剤、例えばRX-0201 ; タンパク質キナーゼC(PKC)阻害剤、例えばLY-317615(WO 95/17182)およびペリホシン(perifosine)(US 2003171303) ; Raf/Map/MEK/Rasキナーゼ阻害剤 [ソラフェニブ(BAY 43-9006)、ARQ-350RP、LErafAON、BMS-354825 AMG-548およびWO 03/82272に開示された他のものを含む] ; 線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)キナーゼ阻害剤 ; 細胞依存性キナーゼ(CDK)阻害剤 [CYC-202またはロスコピチン(WO 97/20842およびWO 99/02162)を含む] ; 血小板由来増殖因子受容体(PGFR)キナーゼ阻害剤、例えばCHIR-258、3G3 mAb、AG-13736、SU-11248およびSU6668 ; およびBcr-Ablキナーゼ阻害剤および融合タンパク質、例えばSTI-571またはGleevec(登録商標)(イマチニブ)を含む。

10

【0132】

B. 抗エストロゲン剤

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌治療に使用するためのエストロゲン標的薬剤は、選択的エストロゲンモジュレーター(SERM)[タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェンを含む] ; アロマターゼ阻害剤[Arimidex(登録商標)またはアナストロゾールを含む] ; エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(ERD)[Faslodex(登録商標)またはフルベストラントを含む]を含む。

【0133】

C. 抗アンドロゲン剤

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌治療に使用するためのアンドロゲン標的薬剤は、フルタミド、ピカルタミド、フィナスチリド、アミノグルテチミド(aminoglutethamide)、ケトコナゾールおよびコルチコステロイドを含む。

20

【0134】

D. 他の阻害剤

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用するための他の阻害剤は、タンパク質ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤[ティピファルニブ(tipifarnib)またはR-115777(US 2003 134846およびWO 97/21701)、BMS-214662、AZD-3409およびFTI-277を含む] ; トポイソメラーゼ阻害剤[メルパロン(merbarone)およびジフロモテカン(diflomotecan)(BN-80915)を含む] ; 有糸分裂キネシン紡錘体タンパク質(KSP)阻害剤[SB-743921およびMKI-833を含む] ; プロテアソーム・モジュレーター、例えばボルテゾミブまたはVelcade(登録商標)(US 5,780,454)、XL-784 ; およびシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤[非ステロイド性抗炎症剤I(NSAID類)を含む]を含む。

30

【0135】

E. 癌化学療法剤

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用するための特定の癌化学療法剤は、アナストロゾール(Arimidex(登録商標))、ピカルタミド(Casodex(登録商標))、ブレオマイシン硫酸塩(Blenoxane(登録商標))、プスルファン(Myleran(登録商標))、プスルファン輸液(Busulfex(登録商標))、カベシタピン(Xeloda(登録商標))、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチン(Paraplatin(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、クロラムブシル(Leukeran(登録商標))、シスプラチン(Platinol(登録商標))、クラドリピン(Leustatin(登録商標))、シクロホスファミド(Cytoxan(登録商標)またはNeosar(登録商標))、シタラビン、シトシン アラビノシド(Cytosar-U(登録商標))、シタラビン・リボソーム輸液(DepoCyt(登録商標))、ダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))、ダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegen)、塩酸ダウノルピシン(Cerubidine(登録商標))、クエン酸ダウノルピシン・リボソーム輸液(Daunoxome(登録商標))、デキサメタゾン、ドセタキセル(Taxotere(登録商標)、US 2004 073044)、塩酸ドキシロピシン(Adriamycin(登録商標)、Rubex(登録商標))、エトポシド(Vepesid(登録商標))、リン酸フルダラビン(Fludara(登録商標))、5-フルオロウラシル(Adrucil(登録商標)、Eflux(登録商標))、フルタミド(Eulexin(登録商標))、テザシタピン(tezacitibine)、ゲムシタピン(ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシ尿素(Hydrea(登録商標))、イダルビシ

40

50

ン(Idamycin(登録商標))、イホスファミド(IFEX(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、L-アスパラギナーゼ(ELSPAR(登録商標))、ロイコボリン カルシウム、メルファラン(Alkeran(登録商標))、6-メルカプトプリン(Purinethol(登録商標))、メトトレキサート(Folex(登録商標))、ミトキサントロン(Novantrone(登録商標))、マイロターグ、パクリタキセル(Taxol(登録商標))、フェニックス(イットリウム90/MX-DTPA)、ペントスタチン、ポリフェプロサン20-カルムスチン・インプラント(Gliadel(登録商標))、クエン酸タモキシフェン(Nolvadex(登録商標))、テニボシド(Vumon(登録商標))、6-チオグアニン、チオテパ、チラパザミン(Tirazone(登録商標))、注射用塩酸トポテカン(Hycamptin(登録商標))、ピンラスチン(Velban(登録商標))、ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))およびビノレルピン(Navelbine(登録商標))を含む。

10

【0136】

F. アルキル化剤

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌治療に使用するためのアルキル化剤は、VNP-40101Mまたはクロレチジン(cloretizine)、オキサリプラチン(US 4,169,846、WO 03/24978およびWO 03/04505)、グルフォスファミド、マフォスファミド(mafosfamide)、Etopophos(US 5,041,424)、プレドニムスチン；トレオスルファン；ブスルファン；イロフルベン(Iroflufen)(アシルフルベン(acylfulvene))；ペンクロメジン(pencilomedine)；ピラゾロアクリジン(PD-115934)；06-ベンジルグアニン；デシタピン(5-アザ-2-デオキシシチジン)；ブロスタリシン(brostallicin)；マイトマイシンC(MitoExtra)；TLK-286(Telcyta(登録商標))；テモゾロミド；トラベクテジン(US 5,478,932)；AP-5280(シスプラチンの白金酸製剤)；ポルフィロマイシン；およびクレアラジド(clearazide)(メクロレタミン)を含む。

20

【0137】

G. キレート化剤

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌治療に使用するためのキレート化剤は、テトラチオモリブデート(WO 01/60814)；RP-697；キメラT84.66(cT84.66)；ガドホスベセット(gadofosveset)(Vasovist(登録商標))；デフェロキサミン；および所望によりエレクトロポレーション(EPT)と組み合わせたプレオマイシンを含む。

【0138】

H. 生物学的応答調節物質

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌治療に使用するための生物学的応答調節物質、例えば免疫モジュレーターは、スタウロスポリンおよびそのマクロサイクリック・アナログ(UCN-01、CEP-701 およびミドスタウリンを含む)(WO 02/30941、WO 97/07081、WO 89/07105、US 5,621,100、WO 93/07153、WO 01/04125、WO 02/30941、WO 93/08809、WO 94/06799、WO 00/27422、WO 96/13506およびWO 88/07045を参照のこと)；スクアラミン(WO 01/79255)；DA-9601(WO 98/04541およびUS 6,025,387)；アレムツズマブ；インターフェロン(例えばIFN-a、IFN-bなど)；インターロイキン類、特にIL-2またはアルデスロイキン、ならびにIL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12およびネイティブのヒトの配列の70%以上のアミノ酸配列を有するその生物学的に活性な変異体；アルトレタミン(Hexalen(登録商標))；SU 101またはレフルノミド(WO 04/06834およびUS 6,331,555)；イミダゾキノリン類、例えばレジキモド(resiquimod)およびイミキモド(US 4,689,338、5,389,640、5,268,376、4,929,624、5,266,575、5,352,784、5,494,916、5,482,936、5,346,905、5,395,937、5,238,944および5,525,612)；およびSMIP類(ベンゾアゾール類、アントラキノロン類、チオセミカルバゾン類およびトリプタントリン類を含む)(WO 04/87153、WO 04/64759およびWO 04/60308)を含む。

30

40

【0139】

I. 癌ワクチン

好ましい態様の組成物と組み合わせて使用するための癌ワクチンは、Avicine(登録商標)(Tetrahedron Lett. 26, 1974, 2269-70)；オレゴボマブ(OvaRex(登録商標))；Theratope(登録商標)(STn-KLH)；黒色腫ワクチン；GI-4000 シリーズ(GI-4014、GI-4015およびGI-

50

4016) (Rasタンパク質中の5個の変異体に指向性である。) ; GlioVax-1 ; MelaVax ; Advexin (登録商標)、または INGN-201(WO 95/12660) ; Sig/E7/LAMP-1(HPV-16 E7をコードする) ; MAGE-3 ワクチンまたはM3TK(WO 94/05304) ; HER-2VAX ; ACTIVE(腫瘍に特異的なT細胞を刺激する) ; GM-CSF癌ワクチン ; およびリステリア・モノサイトゲネスをベースとするワクチンを含む。

【0140】

J. アンチセンス療法

好ましい態様の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用するための抗癌剤はまた、アンチセンス組成物、例えば AEG-35156(GEM-640) ; AP-12009およびAP-11014(TGF- β 2特異的アンチセンスオリゴヌクレオチド) ; AVI-4126 ; AVI-4557 ; AVI-4472 ; オブリメルセン(oblimersen)(Genasense(登録商標)) ; JFS2 ; アプリノカルセン(aprinocarsen)(WO 97/29780) ; GTI-2040(R2リボヌクレオチド・リダクターゼmRNAアンチセンスオリゴ)(WO 98/05769) ; GTI-2501(WO 98/05769) ; リポソーム被包c-Rafアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(LErafAON)(WO 98/43095) ; およびSirna-027(RNAiをベースとする治療標的VEGFR-1 mRNA)を含む。

10

【0141】

好ましい態様の化合物はまた、気管支拡張剤または抗ヒスタミン剤と、医薬組成物中で組み合わせられ得る。該気管支拡張剤は、抗コリン作用薬または抗ムスカリン薬、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウムおよび臭化チオトロピウム、ならびに 2-アドレナリン受容体アゴニスト、例えばサルブタモール、テルブタリン、サルメテロール、特に、ホルメテロールを含む。併用治療抗ヒスタミン薬は、塩酸セチリジン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジンを含む。

20

【0142】

炎症状態、例えば炎症性気道疾患の阻害における、本発明の薬剤の効果は、例えばSzarka et al, J. Immunol. Methods(1997) 202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest.(1995) 96:2924-2931; およびCernadas et al(1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8に記載された通り、気道炎症または他の炎症状態の動物モデルにおいて、例えばマウスまたはラットのモデルにおいて証明され得る。

30

【0143】

本発明の薬剤はまた、特に閉塞性または炎症性気道疾患、例えば上記した疾患の処置において、他の薬剤、例えば抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン剤と組み合わせて、例えば該薬剤の治療活性の強化剤として、または該薬剤の投与量を低下させ副作用の可能性を低下させる手段として、併用治療薬として有用である。本発明の薬剤を、固定化医薬組成物中で他の薬剤と混合してもよく、あるいは、他の薬剤と別々に、他の薬剤の前に、同時に、または後で投与してもよい。

【0144】

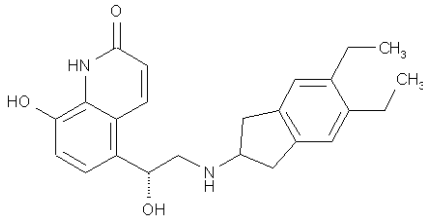
従って、本発明は、本発明の薬剤と、抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン剤との組合せ剤を含み、該本発明の薬剤と該薬剤は、同一または異なる医薬組成物中に存在する。このような抗炎症剤は、ステロイド、特にグルココルチコステロイド、例えばブデソニド、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニドまたはモメタゾン、LTB4アンタゴニスト、例えばUS 5451700に記載されたもの、LTD4アンタゴニスト、例えばモンテルカストおよびザフィルルカスト、ドーパミン受容体アゴニスト、例えばカベルゴリン、プロモクリプチン、ロピニロールおよび4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]-スルホニル]エチル]-アミノ]エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロンおよびその薬学的に許容される塩(塩酸塩はViozan(登録商標)-AstraZeneca)およびPDE4阻害剤、例えば Ariflo(登録商標)(GlaxoSmith Kline)、ロフルミラスト(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、アロフィリン(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)およびPD189659(Parke-Davis)を含む。このような気管支拡張剤は、抗コリン作用

40

50

薬または抗ムスカリン薬、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウムおよび臭化チオトロピウムおよび β -2アドレナリン受容体アゴニスト、例えばサルブタモール、テルブタリン、サルメテロール、特にフォルモテロールおよびそれらの薬学的に許容される塩、ならびにPCT国際特許出願WO 00/75114(この文献は、引用により本明細書中に包含される)の式Iの化合物(遊離形または塩または溶媒和物)、好ましくはその実施例の化合物、特に式：

【化15】



10

の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む。併用治療抗ヒスタミン剤は、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジンを含む。本発明の薬剤と、ステロイド、 β -2アゴニスト、PDE4阻害剤またはLTD4アンタゴニストとの組合せ剤が、例えばCOPD、または特に喘息の処置に用いられ得る。本発明の薬剤と、抗コリン作用薬または抗ムスカリン剤、PDE4阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストまたはLTB4アンタゴニストとの組み合わせが、例えば喘息、または特にCOPDの処置に用いられ得る。

20

【0145】

本発明の薬剤と抗炎症剤との他の有用な組合せ剤は、例えば、ケモカイン受容体のアンタゴニスト、例えばCCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR-10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特にCCR-5のアンタゴニスト、例えばSchering-Plough社のアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、Takeda社のアンタゴニスト、例えば塩化N-[[4-[[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウム(TAK-770)および、US 6166037(特に請求項18および19)、WO 00/66558(特に請求項8)およびWO 00/66559(特に請求項9)に記載されたCCR-5アンタゴニストとの組み合わせである。

30

【0146】

好ましい態様の化合物はまた、血栓溶解性疾患、心臓疾患、卒中などの処置に有用な化合物(例えばアスピリン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ、抗凝血薬、抗血小板薬(例えばPLAVIX; 重硫酸クロピドグレル)、スタチン類(例えばLIPITORまたはアトルバスタチンカルシウム)、ZOCOR(シンバスタチン)、CRESTOR(ロスバスタチン)など、 β -ブロッカー(例えばアテノロール)、NORVASC(ベシル酸アムロジピン)およびACE阻害剤(例えばリシノプリル)と、医薬組成物中で組み合わせられ得る。

【0147】

好ましい態様の化合物はまた、抗高血圧剤、例えばACE阻害剤、高脂血症薬、例えばスタチン類、LIPITOR(アトルバスタチンカルシウム)、カルシウムチャンネルブロッカー、例えばNORVASC(ベシル酸アムロジピン)の処置に有用な化合物と共に医薬組成物中で組み合わせられ得る。好ましい態様の化合物はまた、フィブラート類、 β -ブロッカー、NEPI阻害剤、アンジオテンシン-2受容体アンタゴニストおよび血小板凝集阻害剤と組み合わせ用いられ得る。

40

【0148】

リウマチ性関節炎を含む炎症性疾患の処置のために、好ましい態様の化合物は、例えばTNF- α 阻害剤、例えば抗TNF- α モノクローナル抗体(例えばREMICADE、CDP-870)およびD2E7(HUMIRA)およびTNF受容体免疫グロブリン融合分子(例えばENBREL)、IL-1阻害剤、受容体アンタゴニストまたは可溶性IL-1R (例えばKINERETまたはICE阻害剤)、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェ

50

ン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、フェナメート類、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アバゾン、ピラゾロン類、フェニルブタゾン、アスピリン、COX-2阻害剤(例えば、CELEBREX(セレコキシブ)、PREXIGE(ルミラコキシブ))、メタロプロテアーゼ阻害剤(好ましくはMMP-13選択的阻害剤)、p2x7阻害剤、 2 阻害剤、NEUROTIN、プレガバリン、低用量メトトレキサート、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経腸または経口金製剤と組み合わせられ得る。

【0149】

好ましい態様の化合物はまた、骨関節炎処置用治療薬と組み合わせて用いられ得る。組み合わせて用いられるのに適当な薬剤は、標準的な非ステロイド性抗炎症剤(以下、NSAIDとする)、例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類、例えばナブロキセン、フルルピプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート類、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アバゾン、ピラゾロン類、例えばフェニルブタゾン、サリチレート類、例えばアスピリン、COX-2阻害剤、例えばセレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブおよびエトリコキシブ、鎮痛剤、関節内治療、例えばコルチコステロイドおよびヒアルロン酸、例えばヒアルガン(hyalgan)およびシンヴィスク(synvisc)を含む。

10

【0150】

好ましい態様の化合物はまた、抗ウイルス剤、例えばViracept、AZT、アシクロビルおよびファミシクロビル、抗敗血症化合物、例えばValantと組み合わせて用いられ得る。

【0151】

好ましい態様の化合物はまた、CNS薬剤、例えば抗鬱剤(セルトラリン)、抗パーキンソン病剤(例えばデプレニル、L-ドーパ、レキップ(Requip)、ミラペックス(Mirapex)、MAOB阻害剤、例えばセレギリン(selegine)およびラサギリン、comP阻害剤、例えばタスマー(Tasmar)、A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニストおよび神経型一酸化窒素合成酵素阻害剤)および抗アルツハイマー病薬、例えばドネベジル、タクリン、 2 阻害剤、NEUROTIN、プレガバリン、COX-2阻害剤、プロペントフィリンまたはメトリホナートと組み合わせて用いられ得る。

20

【0152】

好ましい態様の化合物はまた、骨粗鬆症薬、例えばEVISTA(塩酸ラロキシフェン)、ドロロキシフェン(droloxifene)、ラソフォキシフェンまたはフォサマックス(fosomax)および免疫抑制剤、例えばFK-506およびラパマイシンと組み合わせて用いられ得る。

30

【0153】

好ましい態様の他の態様において、1種以上の好ましい態様の化合物を含むキットが提供される。代表的なキットは、好ましい態様のPI3K阻害化合物(例えば本明細書で定義された化合物)と、PI3K阻害量の該化合物を投与することにより細胞増殖性疾患を処置するための指示書を含む添付文書または他のラベルを含む。

【0154】

投与および医薬組成物

一般に、好ましい態様の化合物は、同様の有用性を有する薬剤を投与するのに許容される任意の許容される様式で、治療有効量で投与される。好ましい態様の化合物(すなわち、有効成分)の実際の量は、治療される疾患の重篤度、対象の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の効力、投与経路および投与形態および他の因子のような多くの因子によって変わる。薬剤は、1日に1回以上、好ましくは1日に1回または2回投与することができる。これらの全ての因子は、担当医師の技術の範囲内である。

40

【0155】

本明細書に定義された化合物の治療有効量は、レシピエントの体重1 kg当たり約0.05ないし約50 mg/日、好ましくは約0.1ないし25 mg/kg/日、さらに好ましくは約0.5ないし10 mg/kg/日である。従って、70 kgのヒトに投与する場合、投薬範囲は、最も好ましくは約35ないし70 mg/日である。

【0156】

50

概して、好ましい態様の化合物は、以下の経路のいずれかによって医薬組成物として投与される：経口投与、全身(例えば、経皮、経鼻または座薬による)投与、または非経腸(例えば、筋肉内、静脈内または皮下)投与。好ましい投与様式は、疾患の程度によって調整可能な、簡便な1日投薬法を用いる経口である。組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固体、粉末、遅延放出型処方物、溶液、懸濁物、エリキシル、エアロゾル、または任意の他の適した組成物の形態にすることができる。好ましい態様の化合物を投与する他の好ましい様式は、吸入である。これは、治療薬剤を呼吸管に直接送達するのに有効な方法である(米国特許第5,607,915号を参照)。

【0157】

製剤の選択は、種々の因子(例えば、薬剤の投与様式および薬剤基質のバイオアベイラビリティ)によって変わる。吸入による送達の場合、化合物は、液体溶液、懸濁物、エアロゾル噴射剤または乾燥粉末として製剤化することができるか、適切な投与用ディスペンサに装填することができる。噴霧吸入器、定用量吸入器(MDI)および乾燥粉末吸入器(DPI)といった、幾つかの種類の医薬吸入デバイスが存在する。噴霧デバイスは、高速の空気流を作り出し、治療薬剤(液体形態で配合されている)を霧として噴霧し、患者の呼吸管に送り込む。MDIは、典型的には、圧縮ガスとともに封入される。駆動させると、このデバイスは、圧縮ガスによって所定量の治療薬剤を放出し、ある量の薬剤を投与する信頼性の高い方法である。DPIは、自由に流動する粉末の形態で治療薬剤を分注し、デバイスを使って呼吸することにより、患者の呼吸空気流に分散させることができる。粉末を自由に流動する状態にするために、治療薬剤は、ラクトースのような賦形剤とともに配合される。カプセル形態に所定量の治療薬剤が保存されており、駆動のたびに分注される。

【0158】

近年、表面積を上げる(すなわち、粒径を小さくする)ことによってバイオアベイラビリティが高まるという原理に基づいて、バイオアベイラビリティが低い薬剤のための医薬製剤が開発されている。例えば、米国特許第4,107,288号には、粒径が10ないし1,000 nmの範囲にあり、活性物質が高分子の架橋マトリックスに担持されている医薬製剤が記載されている。米国特許第5,145,684号には、表面改質剤存在下で薬剤基質をナノ粒子(平均粒径400 nm)に粉碎し、これを液体媒体に分散させて、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を得るという医薬製剤の製造が記載されている。

【0159】

上記組成物は、概して、本明細書に定義された化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とで構成される。許容される賦形剤は、毒性がなく、投与を助け、式I、IIまたはIIIの化合物の治療利益に悪影響を与えない。このような賦形剤は、固体、液体、半固体であってもよく、またはエアロゾル組成物の場合には、当業者が一般的に利用可能な気体の賦形剤であってもよい。

【0160】

固体の医薬賦形剤としては、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳などが上げられる。液体および半固体の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび種々の油(石油、動物由来の油、植物由来の油または合成油、例えば、ピーナツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油など)から選択されてもよい。好ましい液体キャリア、特に注射溶液に適した液体キャリアとしては、水、塩水、デキストロース水溶液およびグリコールが挙げられる。

【0161】

圧縮ガスを使用し、好ましい態様の化合物をエアロゾル形態で分注してもよい。この目的に適した不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。他の適した医薬賦形剤およびその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)に記載されている。

【0162】

10

20

30

40

50

製剤中の化合物の量は、当業者によって使用される範囲全体の中で変えることができる。典型的には、製剤は、重量パーセント(重量%)基準で、製剤合計量に基づいて本明細書に定義された化合物を0.01ないし99.99重量%含有し、1種以上の適切な医薬賦形剤を用いて量が調整される。好ましくは、化合物は、約1ないし80重量%の濃度で存在する。

【0163】

(一般的な合成方法)

好ましい態様の化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な物質から製造することができる。典型的であるか、または好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられている場合、特記しない限り、他のプロセス条件も使用可能であることが理解される。最適な反応条件は、使用する特定の反応剤または溶媒によって変わってもよいが、このような条件は、通常の最適化手順によって当業者が決定することができる。

【0164】

さらに、当業者には明らかなように、従来 of 保護基は、特定の官能基が望ましくない反応を受けないように保護することが必要である。種々の官能基の適切な保護基および特定の官能基を保護および脱保護する条件は、当該分野において周知である。例えば、T. W. GreeneおよびG. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999およびその引用文献には多くの保護基が記載されている。

【0165】

さらに、好ましい態様の化合物は、1個以上のキラル中心を含有している。従って、所望な場合、このような化合物は、純粋な立体異性体(すなわち個々のエナンチオマーまたはジアステレオマー)またはある立体異性体を豊富に含む混合物として製造されるか、または単離することができる。このような立体異性体(およびある立体異性体を豊富に含む混合物)の全ては、特記しない限り、好ましい態様の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体(またはある立体異性体を豊富に含む混合物)は、例えば、当該分野において周知の光学活性な出発物質または立体選択的な反応剤を用いて製造してもよい。あるいは、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて、このような化合物のラセミ体混合物を分離することができる。

【0166】

以下の反応のための出発物質は、一般的に既知の化合物であるか、または既知の方法またはその明らかな変法によって製造することができる。例えば、多くの出発物質は、商業的な供給業者(例えば、Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem(Torrance, California, USA)、Emka-ChemまたはSigma(St. Louis, Missouri, USA)から入手可能である。他の物質は、標準的な参考文献に記載される手順または明らかな変法によって製造してもよい。例えば、Fieser & Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15(John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5およびSupplementals(Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*(John Wiley and Sons, 4th Edition)およびLarock's *Comprehensive Organic Transformations*(VCH Publishers Inc., 1989)。

【0167】

好ましい態様の種々の出発物質、中間体および化合物は、適切な場合、従来 of 技術(例えば、析出、濾過、結晶化、蒸発乾燥、蒸留およびクロマトグラフィー)を用いて単離し、精製してもよい。これらの化合物の特性決定は、従来 of 方法(例えば、融点、質量分析、核磁気共鳴および種々の他の分光分析)を用いて行うことができる。

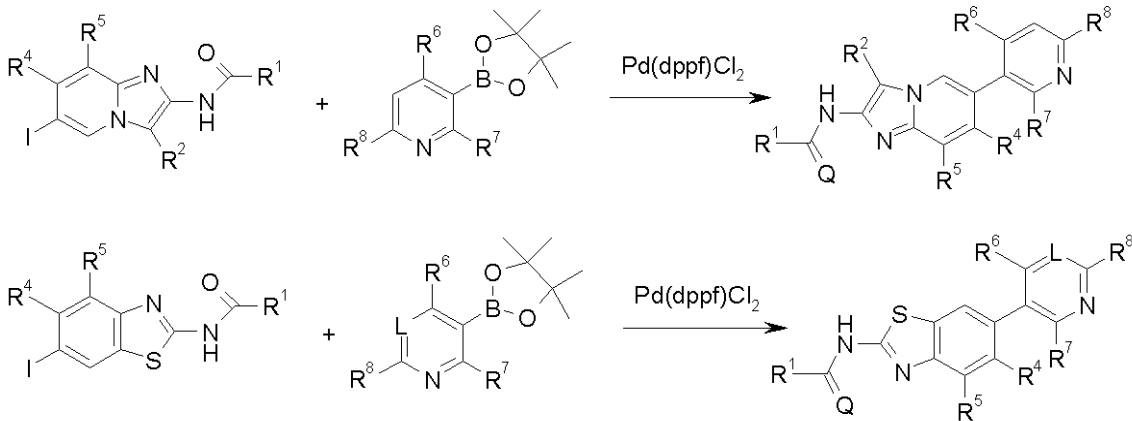
【0168】

好ましい態様の化合物は、パラジウムを用いるカップリング反応(例えばスズキ・カップリング)によって製造することができる。該カップリングを使用して、環が適切に活性化または官能化されるような位置でヘテロ環系またはアリアル環系を官能化することができる。

【0169】

スズキ・カップリング(Suzuki et al., Chem. Commun.(1979) 866)を、以下のスキームの通りに、既知の条件下、例えば官能化されたボロン酸エステル類で処理することによって行い、最終生成物を形成していてもよい。

【化16】



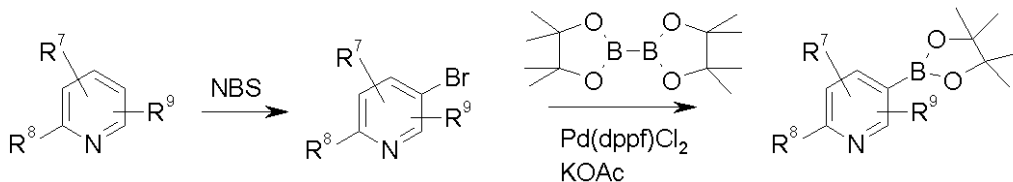
10

【0170】

該ピリジニルまたはピリミジニル核は、市販されており、官能化することができる。該ピリジニルまたはピリミジニル核は、所望の官能基に変換され得る置換基を含み得る。該ピリジニルまたはピリミジニル核は、適当な条件で除去され得る保護基を有する置換基を含み得る。一態様についてのスキームを次に示す。

20

【化17】



30

【0171】

上記に示すように、本明細書中で定義された化合物の製造方法が提供される。式IIの化合物について、該方法は、パラジウム触媒の存在下、ハロ-イミダゾピリジンを、反応性ボロン酸エステル置換基を含有するピリジニルまたはピリミジニル基と反応させることを含む。式IIIの化合物について、該方法は、パラジウム触媒の存在下、ハロ-ベンゾチアゾールを、反応性ボロン酸エステル置換基を含有するピリジニルまたはピリミジニル基と反応させることを含む。

【0172】

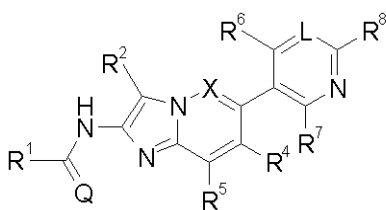
一態様において、パラジウム触媒は二塩化パラジウムである。一態様において、パラジウム触媒は、ジクロロ(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)-ジクロロメタン付加生成物(Pd(dppf)Cl₂-DCM)である。

40

【0173】

従って、一態様において、好ましい態様は、式II:

【化18】

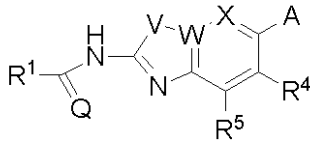


II

50

の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩の合成方法であって、触媒の存在下、式：

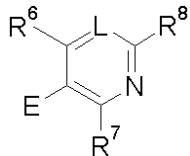
【化 19】



を有する化合物を、式：

10

【化 20】



を有する化合物とカップリングさせることを含む

(式中、

Aはハロゲンであり；

Eはボロン酸エステルまたはボロン酸であり；

20

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

LはCR⁹またはNであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

30

R²およびR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

40

R⁴およびR⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルであり；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シク

50

ロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリー
ルオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキ
シ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ
カルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオ
キシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ
、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシ
ルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スル
ホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチ
オからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロ
アルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ない
し7員環からなる群から選択され；

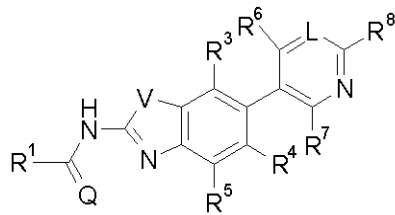
R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ
およびアルキルアミノからなる群から選択される。]

方法を提供する。

【0174】

従って、一態様において、好ましい態様は、式III：

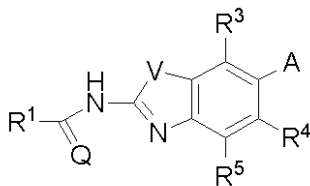
【化21】



III

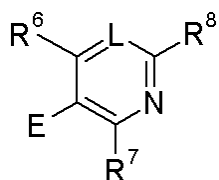
の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩の合成方法であって
、触媒の存在下、式：

【化22】



を有する化合物を、式：

【化23】



を有する化合物とカップリングさせることを含む

〔式中、

Aはハロであり；

Eはボロン酸エステルまたはボロン酸であり；

QはOまたはSであり；

VはOまたはSであり；

LはCR⁹またはNであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置
換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリ

10

20

30

40

50

ール、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R³は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、並びにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員ないし7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]
方法を提供する。

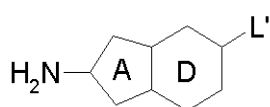
【 0 1 7 5 】

好ましい態様の化合物、特に式I、IIおよびIIIの化合物の合成法は、以下の方法および実施例に提供される。

【 0 1 7 6 】

本発明の化合物、特に式(A)および式(IV)の化合物は、式(VI)：

【化 2 4 】



(VI)

10

20

30

40

50

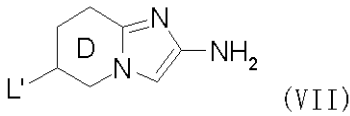
〔式中、L' は、ハロゲンまたは他の適当な脱離基である。〕

の化合物から製造することができ、続いて、上記アミノ基の誘導体化およびスズキ・カップリングを行うことができる。

【0177】

式(VII)：

【化25】



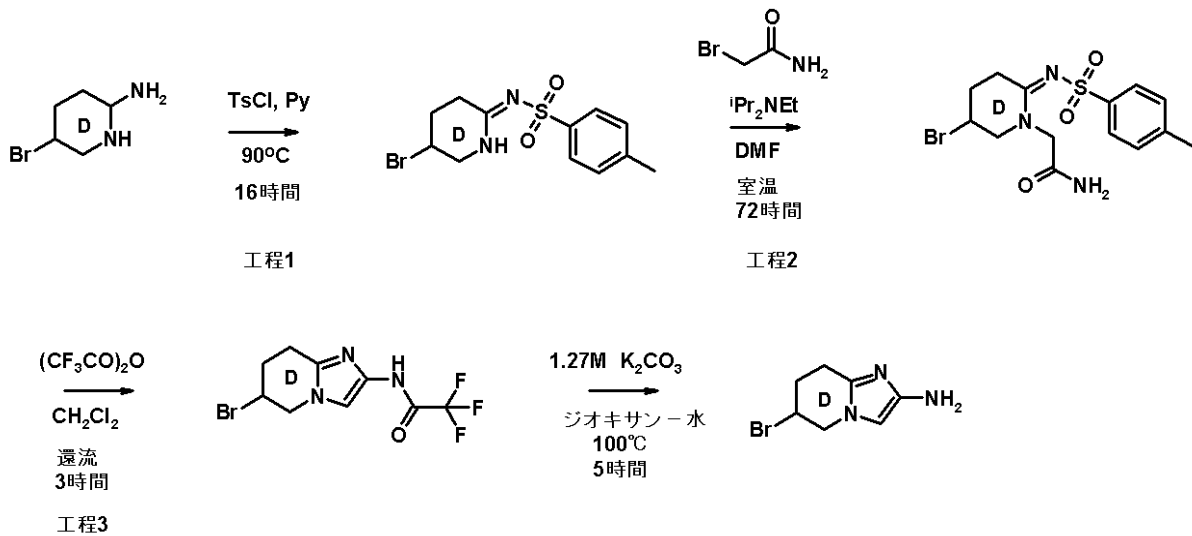
10

の化合物により代表される式(VI)の化合物は、既知の方法または当業者に自明の方法により、例えば次のスキーム(ここでL' はBrで代表されている)に従って、製造することができる。

【0178】

【化26】

スキーム



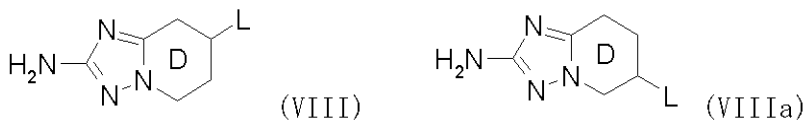
20

30

【0179】

式(VIII)または(VIIIa)

【化27】



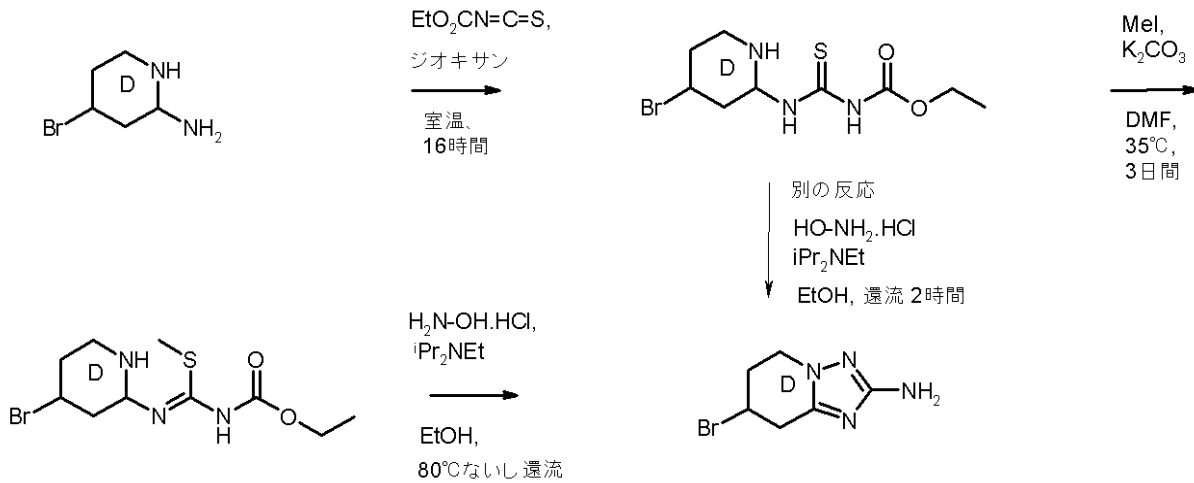
40

の化合物により代表される式(VI)の化合物は、既知の方法または当業者に自明の方法により、例えば次のスキーム(ここでL' はBrで代表されている)に従って、例えばWO2006038116に記載されたように、製造することができる。

【0180】

【化 2 8】

スキーム



10

【0181】

式VI-VIIIの化合物は、当業者に周知の方法によって、さらに窒素基において置換および誘導体化され、本発明の化合物を製造し得る。例えば、式IVの化合物〔式中、 R^1 はZ-Y- R^{10} およびその好ましい基である。〕は、WO05/021519に記載された方法と同様の方法に従って製造することができる。

20

【実施例】

【0182】

以下の実施例に関して、本明細書中に記載の方法、または当該分野で既知の他の方法を使用して、好ましい態様の化合物を合成した。

本発明の有機化合物は、互変異性を示すと理解されるべきである。本明細書の化学構造は、可能な互変異性体の一つしか示していないが、本発明は、描かれた構造の全ての互変異性体の形態を含むと理解されるべきである。

本発明は、例示のために本明細書に示した態様に限定されず、上記の開示の範囲内の全てのこのような形態を含む。

30

以下の実施例および明細書全体において、以下の略語は以下に示す意味を有する。定義されていない用語は、一般的に受け入れられている意味を有する。

【0183】

【表 7】

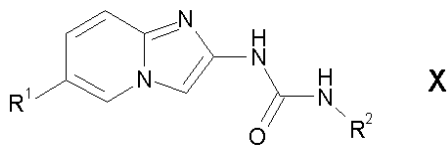
略語

CAN	アセトニトリル	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMF-DMA	ジメチルホルムアミドジメチルアセタール	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
DPPF	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HATU	2-(7-アザ-1H)-ベンゾトリゾール-1-イル-1,1,3,3-テトラメチル イソウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
MeOH	メタノール	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	20
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
RT	室温	
TEA	トリエチルアミン	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロアセテート	

【0184】

式X

【化29】




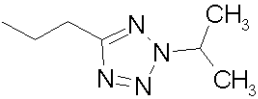

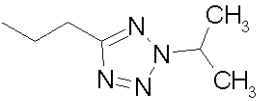
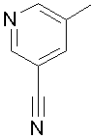
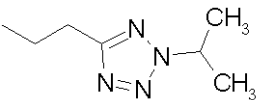

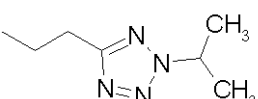

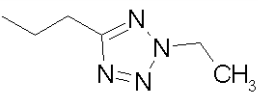
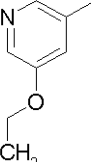
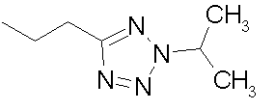
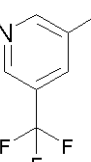
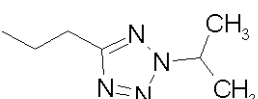
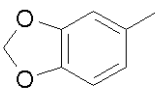
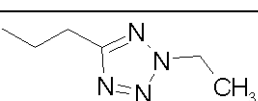
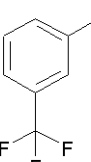
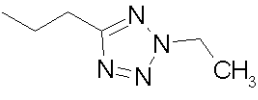
30

の化合物の実施例を次の表 2 に示す。その実施例は遊離形である。

【0185】

【表 8】

表 2

実施例	R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
1-1			392.21	0.058
1-2			392.18	0.135
1-3			417.21	0.04
1-4			393.19	0.165
1-5			377.76	0.08
1-6			436.27	0.048
1-7			460.15	0.018
1-8			420.64	0.303
1-9			445.21	0.24

10

20

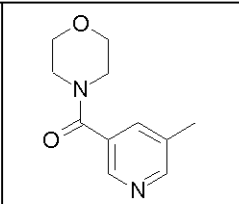
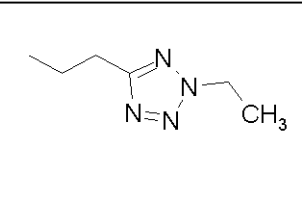
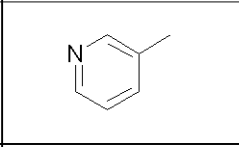
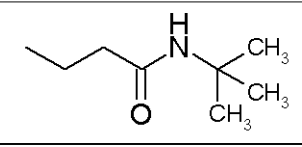
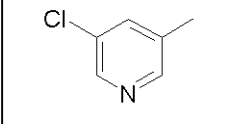
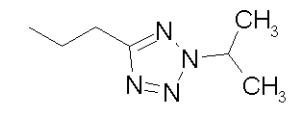
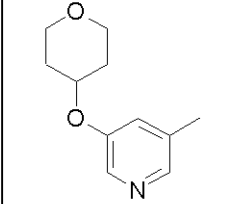
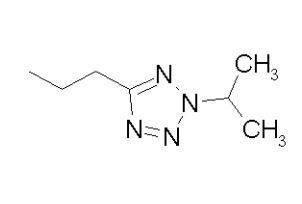
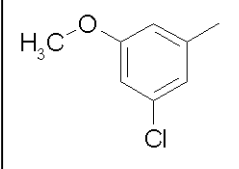
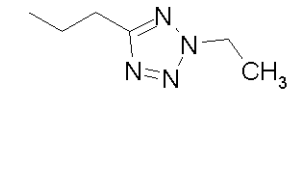
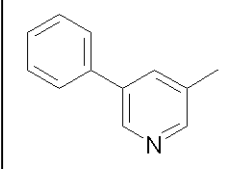
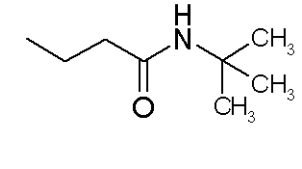
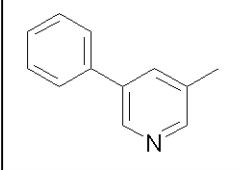
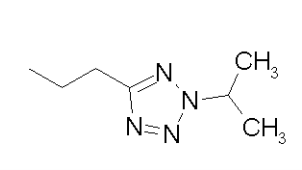
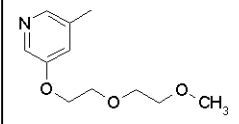
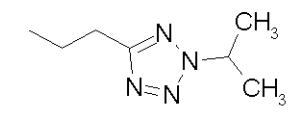
30

40

【 0 1 8 6 】

【表 9】

表 2 続き

実施例	R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
1-10			491.24	0.083
1-11			381.18	0.121
1-12			426.24 & 428.24	0.05
1-13			492.29	0.147
1-14			441.27 & 443.27	0.204
1-15			457.28	0.207
1-16			468.20	0.24
1-17			510.30	0.268

10

20

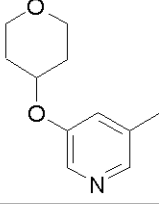
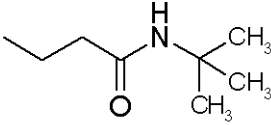
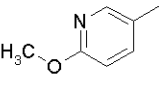
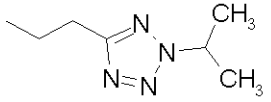
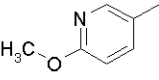
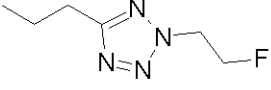
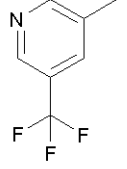
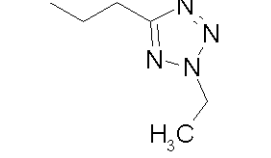
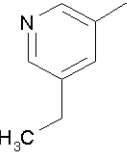
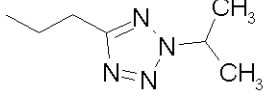
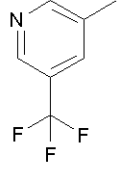
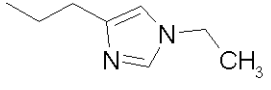
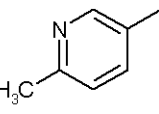
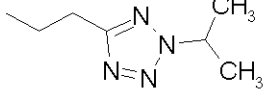
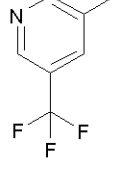
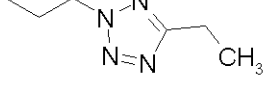
30

40

【 0 1 8 7 】

【表 10】

表 2 続き

実施例	R ¹	R ²	M/s MH+	Ki μ M γ
1-18			481.29	0.397
1-19			422.27	0.301
1-20			426.17	0.075
1-21			432.17	0.014
1-22			420.15	0.025
1-23			444.22	0.028
1-24			406.20	0.113
1-25			445.96	0.026

10

20

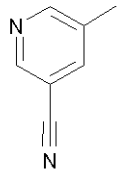
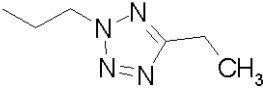
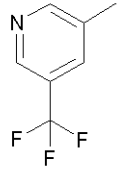
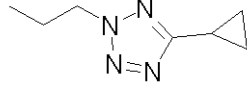
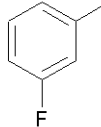
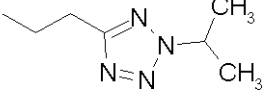
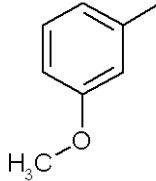
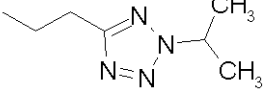
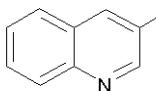
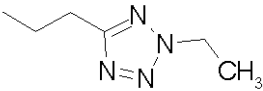
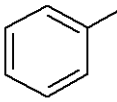
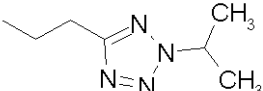
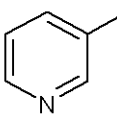
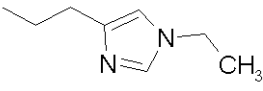
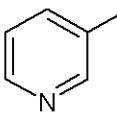
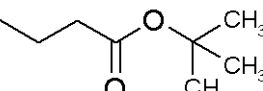
30

40

【 0 1 8 8 】

【表 1 1】

表 2 続き

実施例	R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
1-26			403.23	0.115
1-27			457.87	0.028
1-28			409.25	0.836
1-29			421.27	1.031
1-30			428.25	0.57
1-31			391.24	0.423
1-32			376.19	0.081
1-33			382.25	0.043

10

20

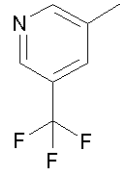
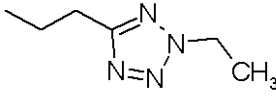
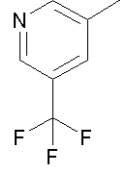
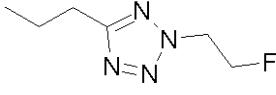
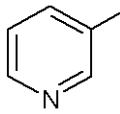
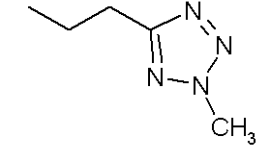
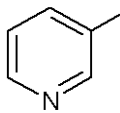
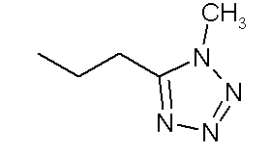
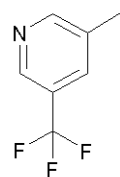
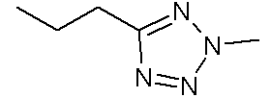
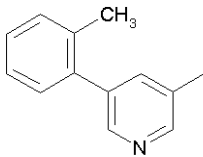
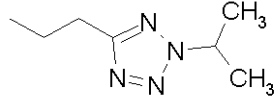
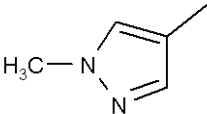
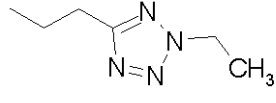
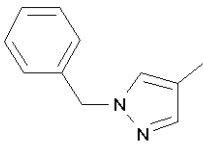
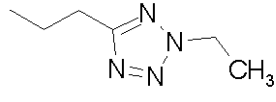
30

40

【 0 1 8 9 】

【表 1 2】

表 2 続き

実施例	R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
1-34			446.18	0.007
1-35			464.22	0.002
1-36			364.10	0.277
1-37			364.1	0.584
1-38			432.1	0.012
1-39			482.3	1.122
1-40			380.71	0.456
1-41			456.64	0.735

10

20

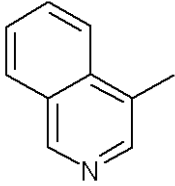
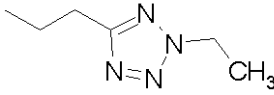
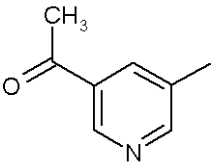
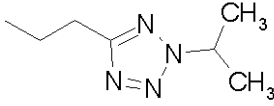
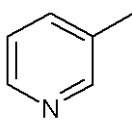
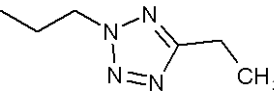
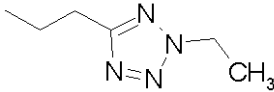
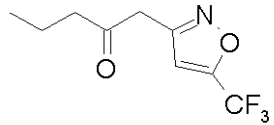
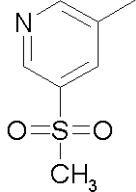
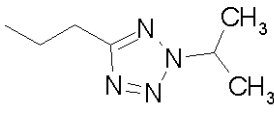
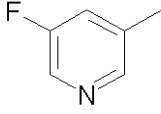
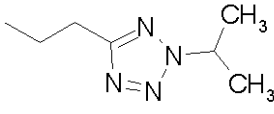
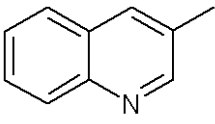
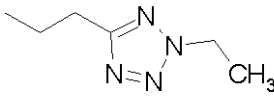
30

40

【 0 1 9 0 】

【表 1 3】

表 2 続き

実施例	R ¹	R ²	M/s MH+	Ki μM γ
1-42			428.42	0.158
1-43			434.25	0.008
1-44			378.19	0.177
1-45	Br		379.11	0.911
1-46	Br		407.03	4.98
1-47			470.88	0.014
1-48			410.80	0.168
1-49			428.25	0.570

10

20

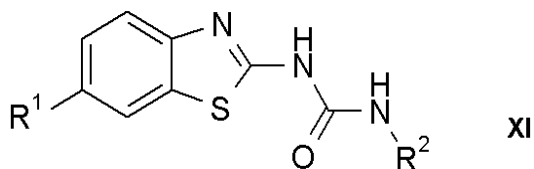
30

40

【0191】

本発明のさらなる実施例の化合物には、式(XI)の化合物が含まれ、以下の表3に示される。製造方法は、以下に記載されている。

【化30】

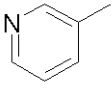
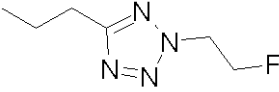
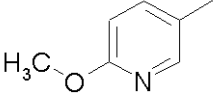
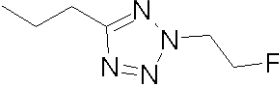
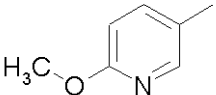
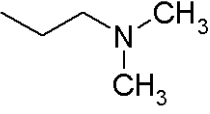
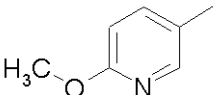
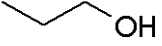
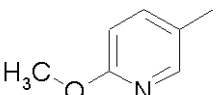
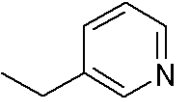
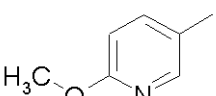
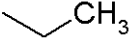
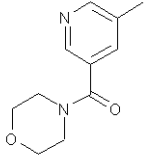
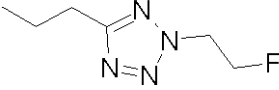
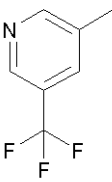
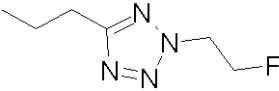
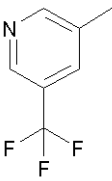
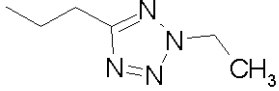


50

【 0 1 9 2 】

【 表 1 4 】

表 3

実施例	R ¹	R ²	M/s MH+	Ki μM γ
2-1			413.20	0.008
2-2			443.11	0.02
2-3			371.08	0.038
2-4			345.04	0.038
2-5			392.12	0.149
2-6			329.25	0.406
2-7			526.20	0.0055
2-8			481.10	0.016
2-9			463.18	0.06

10

20

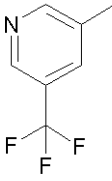
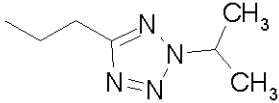
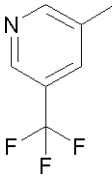
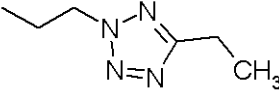
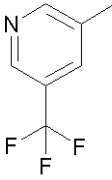
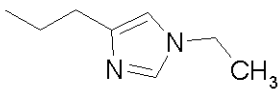
30

40

【 0 1 9 3 】

【表 15】

表 3 続き

実施例	R ¹	R ²	M/s MH ⁺	Ki μM γ
2-10			477.16	0.092
2-11			463.14	0.242
2-12			461.17	0.142

10

20

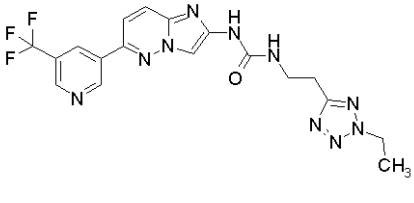
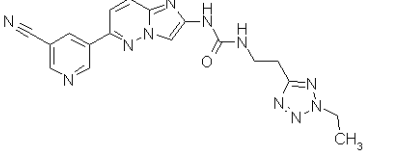
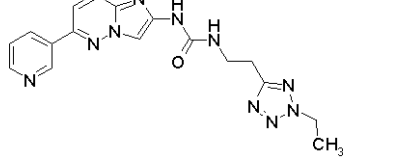
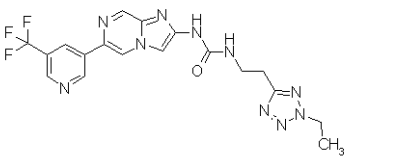
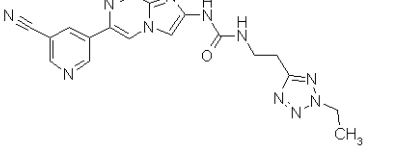
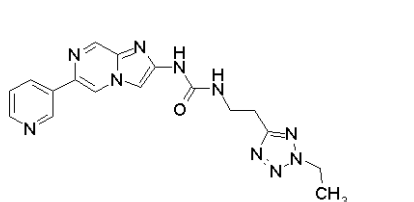
【0194】

本発明のさらなる実施例の化合物は、以下の表 4 に示される。製造方法は、以下に記載されている。

【0195】

【表 16】

表 4

実施例	化学構造	化学名	M/s MH+	Ki μ M γ
3-1		1-[2-(2H-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア	446. 86	0. 012
3-2		1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア	403. 41	0. 031
3-3		1-[6-(ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア	378. 92	0. 031
3-4		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-a]ピラジン-2-イル]-ウレア	447. 27	0. 027
3-5		1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-a]ピラジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア	404. 23	0. 098
3-6		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ [1,2-a]ピラジン-2-イル)-ウレア	379. 33	0. 082

10

20

30

40

【 0 1 9 6 】

【表17】

表4続き

実施例	化学構造	化学名	M/s MH+	Ki μ M γ
3-7		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-ウレア	447.17	0.376
3-8		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-ウレア	378.16	0.099
3-9		1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア	404.74	0.418
3-10		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル]-ウレア	447.80	0.884
3-11		1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-ウレア	461.81	
3-12		1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-ウレア	393.76	

10

20

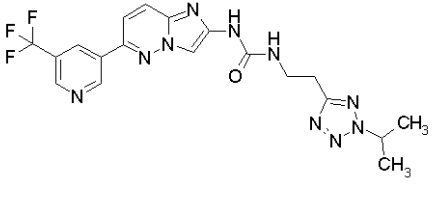
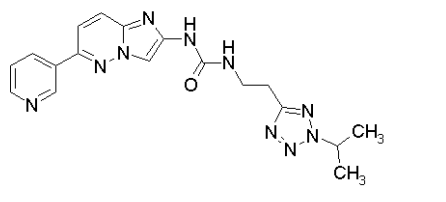
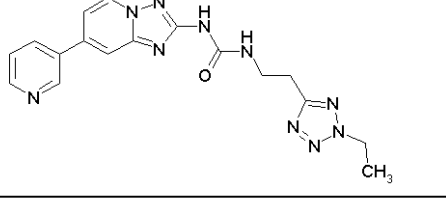
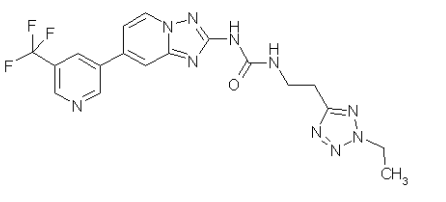
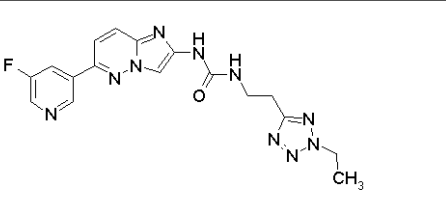
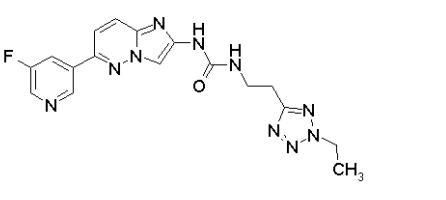
30

40

【0197】

【表 18】

表 4 続き

実施例	化学構造	化学名	M/s MH+	Ki μ M γ
3-13		1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア	460. 38	
3-14		1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-ウレア	393. 16	
3-15		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(7-ピリジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-2-イル)-ウレア	379. 20	0. 502
3-16		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[7-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-2-イル]-ウレア	447. 13	0. 640
3-17		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア	397. 51	0. 107
3-18		1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル]-ウレア	393. 51	0. 248

10

20

30

40

【 0 1 9 8 】

使用される略号は以下の通りである：

rtは室温であり、CDIは1,1'-カルボニルジイミダゾールであり、DCMはジクロロメタンであり、DIPEAはジイソプロピルエチルアミンであり、THFはテトラヒドロフランであり、HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、TFAはトリフルオロ酢酸であり、HOBTはヒドロキシベンゾトリアゾールであり、HOAtはヒドロキシアザベンゾトリアゾールであり、EDCIはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩であり、EtOAcは酢酸エチルであり、DMEは1,2-ジメトキシエタンであり、DEADはジエチル-アゾジカルボキシレートであり、DMAPは4-ジメチルアミノピリジンであり、DCIは4,5-ジシアノイミダゾールであり、N

50

MPは1,メチル-2-ピロリジノンである。

【0199】

特定の実施例の製造：

典型的な実施例は以下の通りである：

実施例1-1

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア

マイクロ波バイアルに、ピリジン-3-ボロン酸(0.031 g、0.25 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(1 ml)およびDME(3 ml)を充填し、次いで室温でアルゴンを30分間パージする。1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(中間体E1)(0.05 g、0.13 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロライド(0.016 g、0.02 mmol)を添加し、そして該反応混合物を、マイクロ波放射を用いて100℃で30分間加熱する。該反応混合物をCelite(登録商標)(濾過剤)を通して濾過し、そしてEtOAcで洗浄する。粗生成物をシリカに吸収させ、DCM(3%)中のメタノールで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得る。

【0200】

実施例1-2ないし1-18

これらの化合物、すなわち、

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-2)

1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-3)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリミジン-5-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-4)

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-5)

1-[6-(5-エトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-6)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-7)

1-(6-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-8)

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-9)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-10)

N-tert-ブチル-3-[3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-プロピオンアミド(実施例1-11)

1-[6-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-12)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-{6-[5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-ウレア(実施例1-13)

1-[6-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-14)

N-tert-ブチル-3-{3-[6-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレイド}-プロピオンアミド(実施例1-15)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-16)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-{5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-17)

N-tert-ブチル-3-(3-{6-[5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-ウレイド)-プロピオンアミド(実施例1-18)

を、適当なイミダゾール-ウレアプロモ中間体およびボロン酸/ボロン酸エステルから実施例1-1と同様にして製造する。該化合物を反応混合物から回収し、そして、例えばフラッシュクロマトグラフィー、分取LC-MSのような常套の技術を使用して精製する。

【0201】

実施例1-19:

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア

トリエチルアミン(0.54 ml、3.26 mmol)を、NMP(5 ml)中の[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-カルバミン酸フェニルエステル(中間体C)(0.587 g、1.63 mmol)および2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(中間体D1)(0.275 g、1.96 mmol)の攪拌混合物に添加する。得られた混合物を、80 で2時間攪拌し、次いで室温に冷却する。水(100 ml)を添加し、得られた灰色懸濁液を濾過により集め、真空オープン中で乾燥して標題化合物を得る。

【0202】

実施例1-20

1-(2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル)-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア

この化合物を、2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(中間体D1)を2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチルアミン(中間体D3)に置き換えて、実施例1-19と同様にして製造する。

【0203】

実施例1-21ないし1-44:

これらの化合物、すなわち、

1-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-21),

1-[6-(5-エチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-22)

1-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-23)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-24)

1-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-25)

1-[6-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-26)

1-[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-27)

1-[6-(3-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-28)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(u)(実施例1-29)

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-キノリン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-30)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-31)

10

20

30

40

50

1-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-32)

3-[3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(実施例1-33)

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-34)

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-35)

1-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-36)

10

1-[2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-37)

1-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-38)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-o-トリル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-39)

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-40)

1-[6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-41)

20

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-イソキノリン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-42)

1-[6-(5-アセチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-43)

1-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-(6-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-44)

を、適当なイミダゾール-ウレアプロモ中間体およびボロン酸/ボロン酸エステルから実施例1-1と同様にして製造する。該化合物を反応混合物から回収し、そして、例えばフラッシュクロマトグラフィー、分取LC-MSのような常套の技術を使用して精製する。

【0204】

30

実施例1-45

1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

この化合物を、2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(中間体D1)を2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン(中間体D2)に置き換えて、中間体E1(中間体の製造セクションに記載)と同様にして製造する。

【0205】

実施例1-46

3-[3-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-N-(5-メチル-イソキサゾ-3-イル)-プロピオンアミド

40

この化合物を、2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(中間体D1)を3-アミノ-N-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-プロピオンアミド(中間体D5)に置き換えて、中間体E1(中間体の製造セクションに記載)と同様にして製造する。

【0206】

実施例1-47ないし1-49:

これらの化合物、すなわち、

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-メタンesルホニル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-ウレア(実施例1-47)

1-[6-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア(実施例1-48)

50

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-(6-キノリン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレア(実施例1-49)

を、適当なイミダゾール-ウレアプロモ中間体およびボロン酸/ボロン酸エステルから実施例1-1と同様にして製造する。該化合物を反応混合物から回収し、そして、例えばフラッシュクロマトグラフィー、分取LC-MSのような常套の技術を使用して精製する。

【0207】

実施例2-1ないし2-12:

これらの化合物、すなわち、

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-(6-ピリジン-3-イル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア(実施例2-1) 10

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-2)

1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-3)

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-4)

1-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-ピリジン-3-イルメチル-ウレア(実施例2-5)

1-エチル-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-6) 20

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-{6-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}-ウレア(実施例2-7)

1-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-8)

1-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-9)

1-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-10)

1-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-11) 30

1-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-3-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア(実施例2-12)

を、適当なチアゾール-ウレアプロモ中間体(F1-F7)およびボロン酸/ボロン酸エステルから実施例1-1と同様にして製造する。該化合物を反応混合物から回収し、そして、例えばフラッシュクロマトグラフィー、分取LC-MSのような常套の技術を使用して精製する。

【0208】

実施例3-1ないし3-18

表3中に示したこれらの化合物を、6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン(中間体E1)を適当なイミダゾールまたはトリアゾール-ウレア中間体(中間体E)に置き換えて、適当なボロン酸/ボロン酸エステルを使用することにより、実施例1.1と同様にして製造する。該化合物を反応混合物から回収し、そして、例えばフラッシュクロマトグラフィー、分取LC-MSのような常套の技術を使用して精製する。 40

【0209】

中間体の製造:

中間体A1:

6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン

工程1: N-[5-プロモ-1H-ピリジン-(2Z)-イリデン]-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド:

塩化トシル(52.9 g, 277.4 mmol)を、0 で乾燥ピリジン(240 ml)中の2-アミノ-5-プロモピリジン(40.0 g, 231 mmol)の攪拌溶液にゆっくりと添加する。該反応物を90 で16時間加熱する。溶媒を真空除去し、水(500 ml)を添加し、該混合物を室温で30分間攪拌する 50

。標題化合物を濾過により集め、真空オーブン中50 で乾燥する。

【0210】

工程2: 2-{5-プロモ-2-[(Z)-トルエン-4-スルホニルイミノ]-2H-ピリジン-1-イル}-アセトアミド:

N-[5-プロモ-1H-ピリジン-(2Z)-イリデン]-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド(80 g、244.5 mmol)を、無水DMF(350 ml)中に懸濁させる。Hunigs塩基(46.8 ml、268.9 mmol)、続いて2-プロモアセトアミド(37.12 g、268.9 mmol)を添加し、そして該混合物を室温で72時間攪拌する。該反応物を水(1000 ml)中に注ぎ、そして該混合物を1時間攪拌する。該生成物を濾過により集め、さらなる水(300 ml)で洗浄し、そして真空オーブン中50 で乾燥して標題化合物を得る。

10
【0211】

工程3: N-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド。

トリフルオロ酢酸無水物(100 ml)を、無水ジクロロメタン(250 ml)中の2-{5-プロモ-2-[(Z)-トルエン-4-スルホニルイミノ]-2H-ピリジン-1-イル}-アセトアミド(20 g、52 mmol)の攪拌懸濁液にゆっくりと添加する。該反応物を還流下で3時間加熱し、次いで室温に冷却する。溶媒を真空除去し、標題化合物のトシル酸塩からなる黄色固体を得る。該固体を重炭酸ナトリウム水溶液中に懸濁させ、15分間攪拌し、続いて濾過して標題化合物を得る。¹H nmr(CDCl₃): 7.37(1H, d), 7.43(1H, d), 8.15(1H, s), 8.43(1H, s), 10.2(1H, s)

20
【0212】

工程4: 6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン

DME(90 ml)および1.27 Mリン酸カリウム水溶液(80.5 ml、102.3 mmol)中のN-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(9.0 g、29.2 mmol)の攪拌溶液を、90 で一夜加熱する。室温に冷却後、二層を分離し、そして水性部分をEtOAcで抽出する。合わせた有機抽出物を、真空濃縮して褐色オイルを得る。イソヘキサンを該オイルに添加し、固体を形成させる。過剰のイソヘキサンをデカントし、そして残りのDMEをTHF(2 x 50 ml)と共沸させて、標題化合物を固体[MH⁺ 211.93]として得る。

【0213】

中間体A2:

7-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミン

この中間体を、WO2006038116、第21頁に従って製造する。

【0214】

中間体A3:

6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミン

工程1:

2-アミノ-5-プロモ-ピリジン(2.5 g、14.45 mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(30 ml)中に溶解させ、そしてカルボエトキシイソチオシアネート(1.70 ml、14.45 mmol)を、シリンジを介して添加する。該反応混合物を室温で一夜攪拌する。その後、沈殿が観察される。溶媒を真空除去し、残渣をMeOH/EtOAc中に溶解させ、そしてシリカに吸収させる。1:1 EtOAc/イソヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得る。

40
【0215】

工程2:

乾燥DMF(15 ml)中の工程1の中間体(2.0 g、6.58 mmol)の溶液を、K₂CO₃(1.18 g、8.55 mmol)、続いてヨウ化メチル(0.49 ml、7.90 mmol)で処理し、該反応混合物を35 に3日間加熱する。該反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮する。水(40 ml)、続いて1:1 EtOAc/イソヘキサン(150 ml)を添加し、そして水相を分離する。該有機部分を水(2 x 40 ml)およびブライン(30 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮する。EtOAc/イソヘキサン(20%から50% EtOAcまで上昇させる)により溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

ーにより精製して、標題化合物を得る。

【0216】

工程3: 6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミン

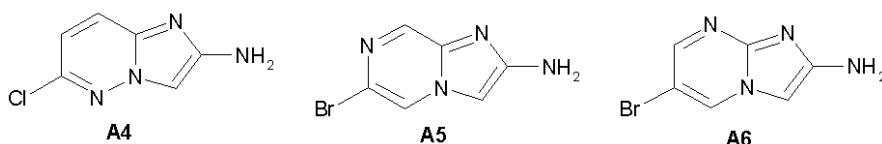
ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.330 g、5.13 mmol)をEtOH(70 ml)中に懸濁させ、そしてDIPEA(0.89 ml、5.13 mmol)で処理する。該反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いでシリンジによりEtOH(10 ml)中の工程2の生成物(0.726 g、2.28 mmol)の懸濁液に移し、該反応容器に(漂白剤含有トラップに連結した)還流冷却器を備え付け、そして該反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで80 で2時間加熱する。冷却し、該反応混合物をもとの体積の20%まで濃縮して白色沈殿を得る。該混合物を、DCM(75 ml)中に溶解させ、水(50 ml)およびブライン(50 ml)で洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して標題化合物[MH+ 212.90]を得る。

10

【0217】

中間体A4ないしA11:

【化31】



これらの化合物、すなわち、

A4: 6-クロロ-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミン

20

A5: 6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルアミン

A6: 6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルアミン

を、以下のように製造する:

A4-A6を、2-アミノ-5-プロモピリジンを、それぞれ6-クロロ-3-ピリダジンアミン、2-アミノ-5-プロモピラジンおよび2-アミノ-5-プロモピリミジンに置き換えて、中間体A1と同様にして製造する。

【0218】

中間体B1:

(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステル

THF(400 ml)中の6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン(中間体A1)(6.2 g、29.2 mmol)の溶液に、2,4,6-トリメチルピリジン(5.8 ml、43.9 mmol)を添加する。該反応混合物を0 (氷浴)に冷却し、そしてTHF(50 ml)中のクロロギ酸フェニル(3.85 ml、30.7 mmol)の溶液で15分間にわたって滴下処理する。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、水でクエンチし、さらに5分間攪拌し、白色沈殿を得る。該固体を濾過により集め、真空(40)下で一夜乾燥させて、標題化合物[MH+ 331.99および333.99]を得る。

30

【0219】

中間体B2:

イミダゾール-1-カルボン酸(6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

DCM(250 ml)中の6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イルアミン(5 g、21.83 mmol)の懸濁液を、CDI(3.54 g、21.83 mmol)で処理し、そして該反応混合物を還流下で2時間加熱する。該反応混合物を濾過し、得られた固体を、真空オーブン中で一夜乾燥させ、標題化合物を得る。

40

【0220】

中間体C:

[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-カルバミン酸フェニルエステル

工程1: 6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン

N-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(中間体A1、工程3)(0.84 g、2.72 mmol)、2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸(0.50 g、3.27 mmol)および乾燥1,4-ジオキサン(10 ml)を、マイクロ波バイアル中に入れ、そしてアルゴン

50

でページする。Pd(PPh₃)₄(0.16 g、0.14 mmol)、続いてCs₂CO₃水溶液(3 ml中2.66 g、8.16 mmol)を添加する。該反応混合物を、マイクロ波放射を用いて150 で45分間加熱し、次いで室温で一夜放置する。該混合物をCelite(登録商標)(濾過剤)を通して濾過し、そしてEtOAc(100 ml)で洗浄する。該有機濾液をNaHCO₃(50 ml)およびブライン(50 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。DCM中のMeOH(1%から10%まで上昇させる)で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物[MH+241.07]を得る。

【0221】

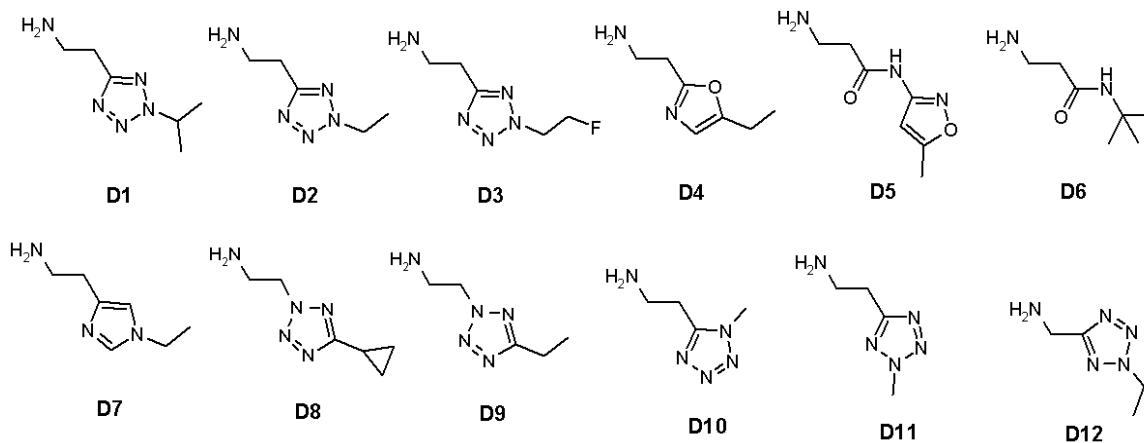
工程2: [6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-カルバミン酸フェニルエステル

この化合物を、6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン(中間体A1)を6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミンに置き換え、そして2,4,6-トリメチルピリジン-DIPEAに置き換えて、中間体B1と同様にして標題化合物[MH+360.97]を得る。該反応は、DCM中で行う。

【0222】

中間体D1ないしD12:

【化32】



これらの中間体、すなわち

- D1 2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン
 D2 2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン,
 D3 2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチルアミン
 D4 2-(5-エチル-オキサゾール-2-イル)-エチルアミン
 D5 3-アミノ-N-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-プロピオンアミド
 D6 3-アミノ-N-tert-ブチル-プロピオンアミド
 D7 2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミン
 D8 2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン
 D9 2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン
 D10 2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン
 D11 2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン
 D12 C-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミン

を以下の通りに製造する:

中間体D1-D4を、Bloomfield, Graham Charles ; Bruce, Ian ; Hayler, Judy ; Leblanc, Catherine ; Le Grand, Darren Mark ; McCarthy, Clive, Preparation of phenylthiazoly lureas as inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase、PCT国際出願WO 2005021519(2005)、pp.88に従って製造する。

【0223】

中間体D5:

3-アミノ-N-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-プロピオンアミド

DCM(250 ml)中のDMAP(9.77 g、0.08 mol)、TEA(55.23 ml、0.396 mol)およびDCI(49.01 ml、0.317 mol)の溶液を、5-メチル-イソキサゾール-3-イルアミン(28.8g、0.290 mol)およびBoc-ベータ-Ala-OH(50g、0.264 mol)で処理する。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いでDCM(1750 ml)で希釈する。該混合物を、10%クエン酸(2 x 500 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2 x 500 ml)およびブライン(600 ml)で洗浄する。該有機部分を乾燥(MgSO₄)させ、真空濃縮し、粗残渣をイソヘキサン(750 ml)と共に1時間攪拌する。得られた固体をジオキサン(400 ml)中に溶解させ、ジオキサン(350 ml)中の4M HClで処理する。1時間後、該沈殿を濾過し、ジオキサン(100 ml)で洗浄して、標題化合物を塩酸塩[MH+169.84]として得る。

【0224】

10

中間体D6:

3-アミノ-N-tert-ブチル-プロピオンアミド

工程1: (2-tert-ブチルカルバモイル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

BOC-ベータ-Ala-OH(25 g、0.132 mol)をDCM(500 ml)中に溶解させ、次いでEDCI(30.4 g、0.59 mol)、続いてt-ブチルアミン(16.7 ml、0.159 mol)で処理して淡橙色溶液を得る。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで20%クエン酸(400 ml)およびDCM(250 ml)の間に分配する。有機部分を分離し、水(400 ml)、飽和NaHCO₃(400 ml)、ブライン(400 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮して標題化合物を白色固体として得る。

【0225】

工程2: 3-アミノ-N-tert-ブチル-プロピオンアミド

20

(2-tert-ブチルカルバモイル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(27.1 g、0.11 mol)を1,4-ジオキサン(500 ml)中に溶解させ、そして1,4-ジオキサン(69 ml)中の4M HClで処理する。該反応混合物を、室温で72時間攪拌して白色沈殿を得る。該固体を濾過し、1,4-ジオキサン(50 ml)で洗浄し、真空オーブン(45)中で乾燥させて標題化合物をHCl塩として得る。

【0226】

中間体D7:

2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミン

この化合物を、Bloomfield, Graham Charles ; Bruce, Ian ; Hayler, Judy ; Leblanc, Catherine ; Le Grand, Darren Mark ; McCarthy, Clive, Preparation of phenylthiazolyl ureas as inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase、PCT国際出願WO 2005021519(2005)、pp.88に従って製造する。

30

【0227】

中間体D8:

2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン

工程1: [2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

5-シクロプロピル-2H-テトラゾール(0.5 g、4.5 mmol)を、乾燥アセトニトリル(7 ml)およびトリエチルアミン(9.5 ml、68 mmol)中に溶解させる。該反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで臭化2-(BOC-アミノ)エチルを添加し、該混合物を還流下に3時間加熱する。該反応混合物を水およびEtOAcの間に分配し、そして該有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、真空濃縮する。50% EtOAc:イソヘキサンで溶出する100 gのJonesシリカカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色オイルとして得る。

40

【0228】

工程2: 2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン

[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.42 g、1.65 mmol)をDCM(3 ml)中に溶解させ、そして1,4-ジオキサン(2 ml)中の4M HClを添加する。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、得られた沈殿を濾過し、真空下30で一夜乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得る。

【0229】

50

中間体D9 :

2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン

工程1: 5-ビニル-2H-テトラゾール

AlCl₃ (3.3 g, 25 mmol) を、アルゴン雰囲気下、オープンで乾燥させたフラスコ中に入れる。50 ml の乾燥THF、続いてNaN₃ (6.4 g, 99 mmol)、最後にアクリロニトリル (1.32 g、25 mmol) をゆっくりと添加する。該反応混合物を還流下2時間攪拌し、室温に冷却後、15% HCl (40 ml) をゆっくりと添加し、そして該溶液をアルゴンで5分間パーズする。該反応混合物をEtOAcおよび水の間に分配し、そして該有機部分を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。CHCl₃ からの再結晶化により精製して、標題化合物を得る。

10

【0230】

工程2: 5-エチル-2H-テトラゾール

5-ビニル-2H-テトラゾール (1.2 g, 12.5 mmol) を、アルゴン雰囲気下、MeOH中に溶解させる。触媒量の10% パラジウム-炭素を添加し、該フラスコを水素でパーズする。室温で1時間攪拌後、該触媒をCelite (登録商標) (濾過剤) を通じて濾過し、そして該溶媒を真空濃縮し、標題化合物を得る。

【0231】

工程3: [2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

この化合物を、5-シクロプロピル-2H-テトラゾールを5-エチル-2H-テトラゾールに置き換えて、中間体D8 (工程1) と同様にして製造する。0ないし4%のMeOH:CH₂Cl₂ で溶出する100 gのJonesシリカカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色オイルとして得る。

20

【0232】

工程4: 2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン

この化合物を、[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルに置き換えて、中間体D8 (工程2) と同様にして、標題化合物をHCl塩として得る。

【0233】

中間体D10 :

30

2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン

工程1: (2-シアノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(i) 水 (375 ml) 中の3-アミノプロピオニトリル (128 g, 1 mol) のフマル酸塩の溶液を、4M NaOH (250 ml, 1 mol) で処理し、そして該反応混合物を1時間攪拌する。該溶液をDCM (3 x 250 ml) で洗浄し、該水性部分を1,4-ジオキサン (500 ml) 中のジ-tert-ブチルジカーボネート (218 g, 1 mol) の溶液に添加し、続いて1時間にわたって固体NaHCO₃ を滴下する。該反応混合物を室温で一夜攪拌して、懸濁液を形成させる。該懸濁液をDCM (500 ml) で洗浄し、該層を分離し、該水層をDCM (250 ml) で再抽出する。合わせた有機抽出物を水 (1リットル)、飽和NaHCO₃ (500 ml)、ブライン (500 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮してオイルを得る。該オイルを真空下で一夜放置して、結晶性固体を得る。該固体をイソヘキサン (500 ml) 中で1時間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させて標題化合物を白色固体として得る。

40

【0234】

工程2: [2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(2-シアノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (59.5 g, 0.35 mol) を乾燥m-キシレン (460 ml) 中に溶解させ、そして室温で攪拌する。アジドトリブチル錫 (140 g, 0.42 mol) を添加し、該反応混合物を115 °C に一夜加熱する。室温に冷却し、該反応混合物を2M NaOH (500 ml) でクエンチし、該層を分離し、該水相を6M HCl でpH 2に酸性化して、濃厚な沈殿を得る。DCM (500 ml)、続いてIPA (50 ml) を添加して、透明な層を得、有機層を分離し、該水層を9:1 DCM/IPA (2 x 250 ml) で再抽出する。有機層を合わせ、ブライン (500

50

ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。得られた固体をイソヘキサン(250 ml)で粉碎し、室温で1時間、さらに5ないし10 で1時間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、標題化合物を得る。

【0235】

工程3: [2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.5 g、2.34 mmol)を乾燥アセトニトリル(21 ml)中に溶解させ、NaH(60%、鉱油中に分散)(0.098 g、2.46 mmol)を滴下する。次いで、得られた懸濁液を室温で1時間攪拌し、ヨウ化メチル(0.15 ml、2.34 mmol)を添加し、該反応混合物を80 で3時間加熱する。室温に冷却後、EtOAc(150 ml)および水(2 ml)との間に分配する。有機部分を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、[2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの混合物を、橙色オイルをして得る。1:1 EtOAc/イソヘキサンで溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより位置異性体を分離して、標題化合物を得る。

10

【0236】

工程4: 2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン

[2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.204 g、0.9 mmol)をDCM(3.5 ml)中に溶解させる。この溶液にジオキサン中の4M HCl(0.9 ml、3.6 mmol)を添加し、そして該反応混合物を室温で一夜攪拌する。溶媒を真空除去して、標題化合物を塩酸塩として得る。

20

【0237】

中間体D11:

2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン

この化合物を、工程3で製造された第二の位置異性体[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを単離および脱保護して、中間体D10と同様にして製造する。

【0238】

中間体D12:

C-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミン

工程1: (2H-テトラゾール-5-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

C-(2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミン(1 g、10.1 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.2 g、10.1 mmol)、4M NaOH(2.5 ml)およびH₂O(20 ml)を一緒に混合し、室温で一夜攪拌する。該反応混合物を5M HClでpH 5に酸性化して、沈殿を得る。該沈殿を濾過により集め、真空下で乾燥させて、標題化合物[MH+200.05]を得る。

30

【0239】

工程2: (2-エチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.9 g、4.5 mmol)を乾燥DMF中に溶解させ、NaH(60%、鉱油中に分散)(0.18 g、4.5 mmol)を添加し、該反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いでヨウ化エチル(0.35 ml、4.5 mmol)を添加する。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、そしてEtOAcおよび水の間で分配する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、オイルを得る。2:1 イソヘキサン/EtOAcで溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得る。

40

【0240】

工程3: C-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミン

この化合物を、[2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルに置き換えて、中間体D10(工程4)と同様にして製造し、標題化合物を塩酸塩として得る。

50

【 0 2 4 1 】

中間体E1ないしE13 :

中間体E1

1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

トリエチルアミン(0.15 ml、1.1 mmol)を、NMP(3 ml)中の(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステル(中間体B1)(0.30 g、0.90 mmol)および2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(中間体D1)(0.207 g、1.1 mmol)の攪拌混合物に添加する。該反応混合物を、80 で2時間攪拌し、冷却し、水(100 ml)で希釈して灰色沈殿を得る。該固体を濾過により集め、真空オープン中で乾燥して標題化合物を得る。[MH⁺ 395.09]

10

【 0 2 4 2 】

中間体E2ないしE13 :

これらの中間体、すなわち、

E2: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

E3: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-ウレア

E4: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(5-エチル-オキサゾール-2-イル)-エチル]-ウレア

20

E5: 3-[3-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-N-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-プロピオンアミド

E6: 3-[3-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-N-tert-ブチル-プロピオンアミド

E7: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-ウレア

E8: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-ウレア

E9: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-ウレア

30

E10: 3-[3-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ウレイド]-プロピオン酸tert-ブチルエステル

E11: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

E12: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

E13: 1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-ウレア

を、適当なテトラゾールまたはオキサゾール(中間体D2ないしD12)を対応するアミンと反応させることにより、中間体E1と同様にして製造する。市販されていないアミンを、本明細書中に記載されるように製造する。

40

【 0 2 4 3 】

中間体Eのさらなる実施例 :

これらの化合物、すなわち :

1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

1-(6-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

1-(6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

50

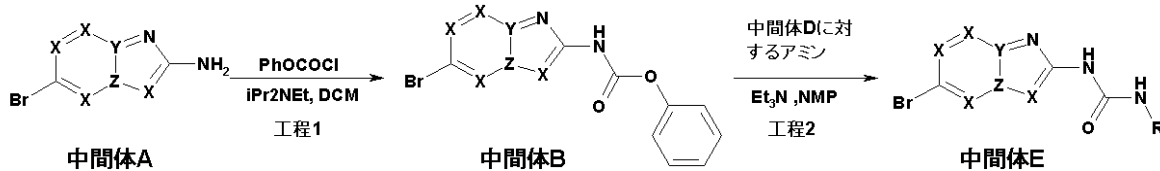
1-(7-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

1-(6-ブromo-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

1-(6-ブromo-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

を、次のスキームに従って製造する：

【化33】



10

式中：X = CまたはN,
Y = Nおよび Z = C
または
Y = Cおよび Z = N

工程1： 中間体B1の製造で使用される方法と同様にして、中間体Aを反応させて中間体Bを得る。

20

工程2： 中間体E1の製造で使用される方法と同様にして、中間体Bを各々中間体Dと反応させて中間体Eを得る。

【0244】

中間体F1：

1-(6-ブromo-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-{2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-ウレア

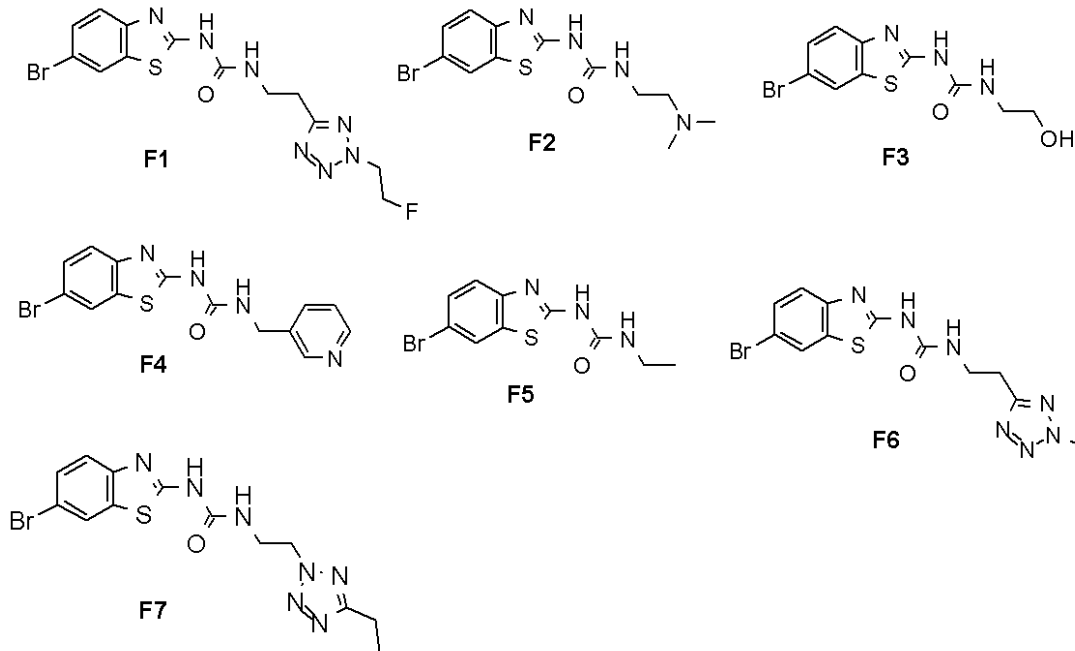
この化合物を、(6-ブromo-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステル(中間体B1)をイミダゾール-1-カルボン酸(6-ブromo-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミド(中間体B2)に置き換え、そして2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(中間体D1)を2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチルアミン(中間体D3)に置き換えて、中間体E1と同様にして製造する。

30

【0245】

中間体F2ないしF7：

【化34】



これらの化合物、すなわち、

F2: 1-(6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ウレア

F3: 1-(6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ウレア

F4: 1-(6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ピリジン-3-イルメチル-ウレア

F5: 1-(6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア

F6: 1-(6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ウレア

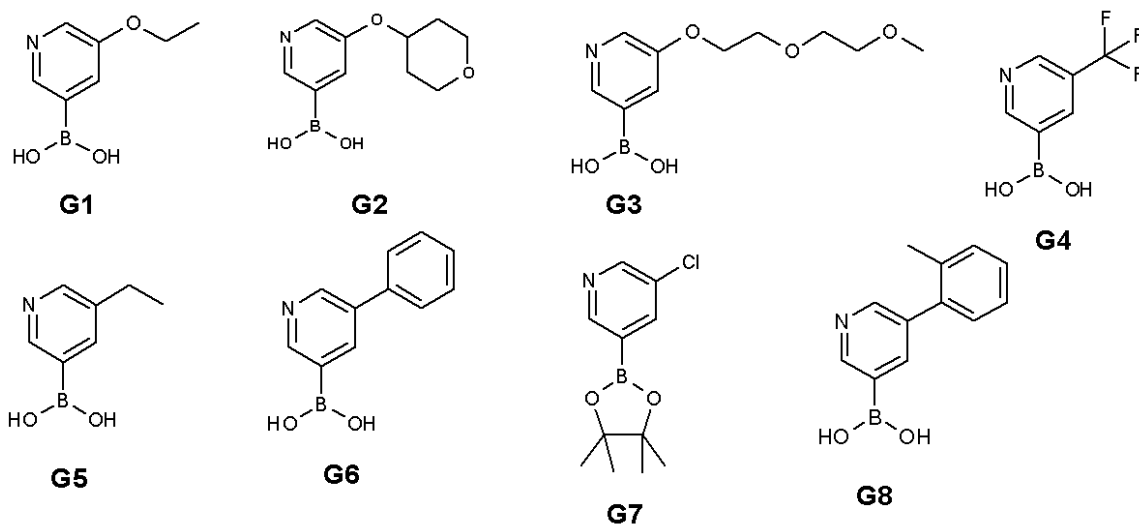
F7: 1-(6-プロモ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-ウレア

を、2-[2-(2-フルオロ-エチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチルアミン(中間体D3)を適当なテトラゾール/オキサゾール(中間体D)または市販のアミンに置き換えて、中間体F1と同様にして製造する。

【0246】

中間体G1ないしG7:

【化35】



【0247】

中間体G1:

5-メトキシピリジン-3-ボロン酸

工程1: 3-プロモ-5-エトキシ-ピリジン

トリフェニルホスフィン(0.461 g、1.758 mmol)を、THF(10 ml)中の3-プロモ-5-ヒドロキシピリジン(0.3 g、1.724 mmol)の混合物に添加する。エタノール(0.103 ml)を添加し、該反応混合物を0 (氷浴)に冷却する。最後にDEAD(0.277 ml、1.758 mmol)を添加し、該混合物を室温まで温め、そして一夜攪拌する。粗材料を50 gのシリカカラム上にウェット・ローディングし、3:1 イソヘキサン:EtOAcで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色オイル[MH+ 201.88]として得る。

【0248】

工程2: 5-メトキシピリジン-3-ボロン酸

乾燥THF(7 ml)中の3-プロモ-5-エトキシ-ピリジン(0.187 g、0.926 mmol)の冷却(-78)した溶液を、ホウ酸トリエチル(0.161 ml、0.945 mmol)で処理し、続いてヘキサン中の1.46M n-BuLi(0.7 ml、1.018 mmol)を滴下する。該反応混合物を一夜放置して室温まで温め、次いで5M HCl(1 ml)で処理する。10分間攪拌後、該THFを真空除去し、該水層をEtOAc(10 ml)で抽出する。該水層を真空濃縮し、真空下で一夜乾燥させ、標題化合物をHCl・LiCl塩[MH+ 168.01]として得る。

【0249】

中間体G2ないしG4:

これらの化合物、すなわち、

G2: 5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-ボロン酸

G3: 5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]ピリジン-3-ボロン酸

G4: 5-トリフルオロメチルピリジン-3-ボロン酸

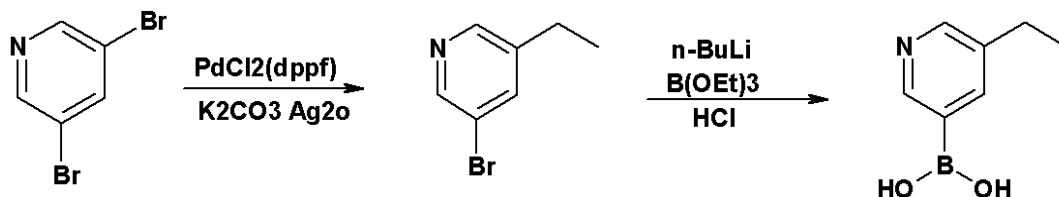
を、3-プロモ-5-エトキシ-ピリジンに対応するアリールまたは臭化ヘテロアリールに置き換えて、中間体G1と同様にして製造する。

【0250】

中間体G5:

5-エチルピリジン-3-ボロン酸

【化36】



【0251】

工程1: 3-プロモ-5-エチル-ピリジン

3,5-ジプロモ-ピリジン(0.4 g、1.688 mmol)、炭酸カリウム(0.7 g、5.064 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロライド(0.138 g、0.169 mmol)、酸化銀(I)(0.902 g、4.22 mmol)、エチルボロン酸(0.150 g、2.03 mmol)およびTHF(8 ml)を一緒に混合し、アルゴンでパージし、そして還流下一夜加熱する。室温まで冷却後、該反応混合物をCelite(登録商標)(濾過剤)を通して濾過し、そしてDCMで洗浄する。該DCMを真空中で減少させ、該残渣を、20 gのシリカカラム上にローディングし、DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物[MH+ 185.91および187.91]を得る。

【0252】

工程2: 5-エチルピリジン-3-ボロン酸

この化合物を、3-プロモ-5-エトキシ-ピリジンを3-プロモ-5-エチル-ピリジンに置き換えて、中間体G1の工程2と同様にして、標題化合物をHCl・LiCl塩として得る。[MH+ 152.03]。

【0253】

10

20

30

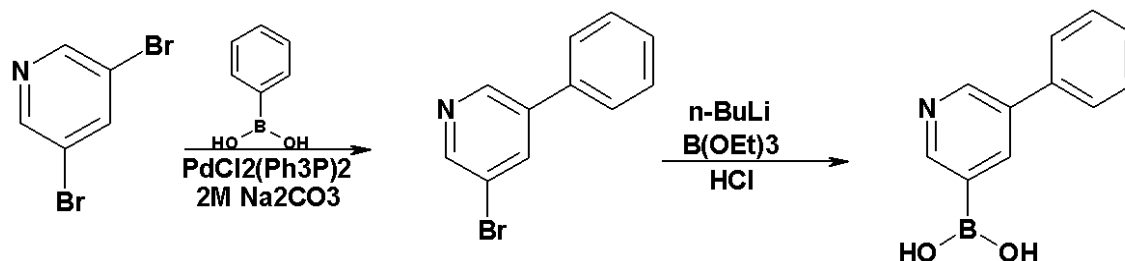
40

50

中間体G6 :

5-フェニルピリジン-3-ボロン酸

【化37】



10

【0254】

工程1: 3-ブromo-5-フェニル-ピリジン

フェニルボロン酸(0.618 g、5.065 mmol)を、DME(20 ml)および2M Na₂CO₃の混合物中で20分間攪拌する。3,5-ジブromoピリジン(1.0 g、4.221 mmol)、続いてPdCl₂(Ph₃P)₂(0.296 g、0.4221 mmol)を添加し、そして該混合物を100 に一夜加熱する。該DME層を除去し、EtOAcで希釈し、5M HCl(2 x 20 ml)で洗浄し、次いでEtOAc(70 ml)で逆抽出する。該酸性水相を6M NaOH(50 ml)で塩基性にし、そしてDCM(3 x 100 ml)で抽出する。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させてオイルを得る。該オイルをイソヘキサン(15 ml)中で攪拌し、そして得られた固体を除去し、さらなる10 mlのイソヘキサンで洗

20

【0255】

工程2: 5-フェニルピリジン-3-ボロン酸

この化合物を、中間体G1の工程2と同様にして、3-ブromo-5-エトキシ-ピリジンを3-ブromo-5-フェニル-ピリジンに置き換えて、標題化合物をHCl・LiCl塩[MH+200]として得る。

【0256】

中間体G7 :

3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン

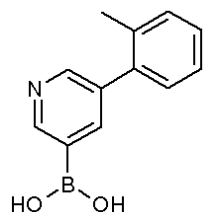
3-ブromo-3-クロロピリジン(0.5 g、2.6 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(0.79 g、3/12 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロライド(0.127 g、0.15 mmol)、酢酸カリウム(0.77 g、7.8 mmol)およびDMF(10 ml)と一緒に、該溶液にアルゴンを通じてバブリングしながら室温で10分間攪拌する。該反応混合物を100 に90分間加熱し、室温に冷却し、シリカに予備吸収させ、5:1 EtOAc:イソヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得る。

30

【0257】

中間体G8 :

【化38】



40

この化合物を、フェニルボロン酸を2-メチルフェニルボロン酸に置き換えて、中間体G6と同様にして製造し、標題化合物をHCl・LiCl塩として得る。

【0258】

中間体G9 :

1-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノン

工程1: 5-ブromo-ニコチノイルクロライド

50

5-ブロモニコチン酸(1 g、4.950 mmol)を100mlの丸底フラスコ中に入れ、そしてアルゴンでパージする。乾燥THF(20 ml)を添加し、得られた溶液を、NaH(60%、鉱油中に分散)(0.202 g、5.049 mmol)で5分間にわたって処理する。該反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで塩化オキサリル(0.453 ml、5.198 mmol)を5分間にわたってゆっくりと添加し、続いて乾燥DMF(10 μ l)をゆっくりと添加する。該反応混合物をさらに5分間攪拌し、濾紙を通じて濾過し、真空濃縮し、真空下で乾燥して標題化合物を得る。

【0259】

工程2: 1-(5-プロモ-ピリジン-3-イル)-エタノン

塩化5-プロモ-ニコチノイル(0.5 g、2.268 mmol)を、アルゴン雰囲気下、室温でTHF(24 ml)中に懸濁させる。Fe(acac)₃(0.04g、0.113 mmol)を添加し、該反応混合物を10分間、溶液が形成するまで攪拌する。該反応混合物を-78 に冷却し、MeMgBr溶液(0.907 mlのジエチルエーテル中3M、2.722 mmol)を、攪拌しながら-78 で2時間滴下する。室温まで温めた後、シリカを該反応混合物に添加し、該溶媒を真空中で減少させる。50:50 EtOAc/イソヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色固体[MH+199.90および201.90]として得る。

10

【0260】

工程3: 1-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノン

この化合物を、3-プロモ-3-クロロピリジンを1-(5-プロモ-ピリジン-3-イル)-エタノンに置き換えて、中間体G7と同様にして製造することにより、標題化合物[MH+166.01]を得る。

20

【0261】

本発明の化合物を上記実施例に従って合成した。該化合物のPI3K阻害率(IC₅₀)値を、生物学的方法1に従って決定した。

【0262】

表1中の化合物はそれぞれ、PI3Kの阻害に関して25 μ M未満のIC₅₀値を示した。多くの表1の化合物は、PI3Kの阻害に関して約10 μ M未満の、約1 μ M未満の、さらに約0.1 μ M未満のIC₅₀値を示した。このために、該化合物はそれぞれ個別に好ましく、また群の一員としても好ましい。

30

【0263】

生物学の実施例

生物学的方法1:

リン酸化アッセイ

アッセイ1: 均一溶液相アッセイ

試験すべき化合物をDMSOに溶解し、384ウェル・フラッシュプレートに、1.25 μ l/ウェルで直接分配する。反応を開始させるために、20 μ lの6 nM PI3キナーゼをそれぞれのウェルに加え、続いて微量の放射能標識ATPおよび900 nM 1- β -ホスファチジルイノシトール(PI)を含む20 μ lの400 nM ATPを添加する。該プレートを手短に遠心分離して気泡を除く。該反応を15分間行い、次いで20 μ lの100 mM EDTAを添加することによって停止させる。停止させた反応物を室温で終夜インキュベートし、液体の基質をフラッシュプレートの表面に疎水相互作用によって結合させる。次いでウェル中の液体を洗い、標識された基質をシンチレーション計数で検出する。

40

【0264】

アッセイ2: ワン・ステップ固相アッセイ

この方法は、脂質基質(1- β -ホスファチジルイノシトール(PIP))を始めにコーティング緩衝液に溶解させ、フラッシュプレート上、室温で終夜インキュベートし、脂質基質を疎水相互作用によってフラッシュプレート表面に結合させる以外、アッセイ1と同様である。次いで、非結合基質を洗浄して除く。アッセイの日に、20 μ lの6 nM PI3キナーゼをそれぞれのウェルに加え、続いて微量の放射能標識ATPを含む20 μ lの400 nM ATPを添加する。化合物を酵素およびATPと共に、脂質で被覆されたプレートに添加する。該プレー

50

トを手短に遠心分離して気泡を除く。反応を2ないし3時間行う。20 μ lの100 mM EDTAを添加することによって、またはすぐにプレートを洗浄することによって、反応を停止させる。リン酸化された脂質基質をシンチレーション計数によって検出する。

【0265】

アッセイ3: ATP欠乏アッセイ

試験すべき化合物をDMSOに溶解し、黒色384ウェルプレートに、1.25 μ l/ウェルで直接分配する。反応を開始させるために、25 μ lの10 nM PI3キナーゼおよび5 μ g/mLの1- α -ホスファチジルイノシトール(PI)をそれぞれのウェルに加え、続いて25 μ lの2 μ M ATPを添加する。約50%のATPが欠乏するまで反応を行い、次いで25 μ lのKinaseGlo溶液を添加することによって停止させる。停止させた反応物を5分間インキュベートし、次いで残ったATPを発光により検出する。

10

【0266】

生物学的方法2:

PI3K経路をモニターするためのpSer⁴⁷³ Aktアッセイ

この方法において、代表的な本発明の阻害化合物での処置後のPI3K介在pSer⁴⁷³-Akt状態を測定するためのアッセイが記載されている。

【0267】

A2780細胞を、10% FBS、L-グルタミン、ピルビン酸ナトリウムおよび抗生物質を加えたDMEM中で培養した。同じ培地中、15,000細胞/ウェルの密度で、96ウェル組織培養プレートに、外側のウェルを空のままにして、細胞を播き、終夜接着させた。

20

【0268】

DMSO中に加えた試験化合物を、DMSOで所望の最終濃度の500倍にさらに希釈した後、培養培地で最終濃度の2倍に希釈した。等体積の2 \times 化合物を、96ウェルプレート中の細胞に加え、37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。次いで、培地および化合物を除き、プレートを冷蔵し、ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を加えた溶解緩衝液(150 mM NaCl、20 mM Tris(pH 7.5)、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1% Triton X-100)中で細胞を溶解した。混合後、ライセートを、pSer473Aktおよび全Aktアッセイプレート(Meso Scale Discovery(MSD)より購入)の双方に移し、振盪しながら4 $^{\circ}$ Cで終夜インキュベートした。プレートを1 \times MSD洗浄緩衝液で洗浄し、捕捉されたアナライトを二次抗体で検出した。二次抗体と共に室温で1ないし2時間インキュベートした後、該プレートを再度洗浄し、1.5 \times 濃度の測定緩衝液T(MSD)をウェルに加えた。

30

【0269】

アッセイを、SECTOR Imager 6000 装置(Meso Scale Discovery)で測定した。pSer473Aktおよび全Aktアッセイのシグナルの比を用いて全ての偏差について補正し、化合物対DMSOのみで処置した細胞で見られる全てのシグナルからpSer473Aktの%阻害を計算し、それを用いてそれぞれの化合物についてのEC₅₀値を決定した。

【0270】

本明細書中に引用されるあらゆる参考文献は、その内容全体が引用により本明細書に含まれる。

本発明の多くの好ましい態様およびその変形が詳細に記載されているが、他の改変および使用方法は、添付の請求項の範囲内であることは、当業者には容易に明らかである。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/059298
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/04 C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/4436 A61K31/437 A61K31/5025 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols): C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/57008 A (BASF) 9 August 2001 (2001-08-09) page 43, line 18 - page 46, line 8; claims; examples	1-3, 17-27, 42, 46, 48, 50, 51
X	EP 0 261 459 A (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO K.K.) 30 March 1988 (1988-03-30) claims; examples 7, 27; table 1	1-3, 17-27
X	WO 2006/038116 A (WARNER LAMBERT) 13 April 2006 (2006-04-13) cited in the application claims; examples; table 1	1, 3, 17-19, 21-27, 42
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 23 September 2008		Date of mailing of the international search report 08/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. S1 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/059298

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/113511 A (BRISTOL MYERS SQUIBB) 1 December 2005 (2005-12-01) claims; examples 224,230; table 2	1-3, 17-27,42
A	US 2006/142570 A1 (HERZ ET. AL.) 29 June 2006 (2006-06-29) page 1, paragraph 9; claims; examples	1-51
A	WO 2005/089763 A (WARNER LAMBERT) 29 September 2005 (2005-09-29) claims; examples	1-51
A	WO 01/27110 A (GRÜNENTHAL) 19 April 2001 (2001-04-19) claims; examples	1-51
P,X	WO 2007/095558 A (NOVARTIS) 23 August 2007 (2007-08-23) page 1 - page 2; claims; examples	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/059298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0157008	A	09-08-2001	AR 030189 A1 13-08-2003
			AU 3669801 A 14-08-2001
			BG 107062 A 30-04-2003
			BR 0108085 A 18-03-2003
			CA 2398754 A1 09-08-2001
			CN 1422262 A 04-06-2003
			EP 1254123 A1 06-11-2002
			HU 0300359 A2 28-06-2003
			JP 2003521543 T 15-07-2003
			MX PA02007632 A 23-08-2004
			NO 20023713 A 04-10-2002
			PL 357099 A1 12-07-2004
			SK 12712002 A3 04-02-2003
			US 2003153568 A1 14-08-2003
			ZA 200206235 A 13-02-2004
			EP 0261459
WO 2006038116	A	13-04-2006	CA 2582482 A1 13-04-2006
			EP 1799680 A2 27-06-2007
			JP 2008515874 T 15-05-2008
			US 2008021059 A1 24-01-2008
WO 2005113511	A	01-12-2005	AU 2005245389 A1 01-12-2005
			EP 1751113 A1 14-02-2007
			JP 2008500284 T 10-01-2008
			US 2005267119 A1 01-12-2005
US 2006142570	A1	29-06-2006	NONE
WO 2005089763	A	29-09-2005	BR PI0507653 A 10-07-2007
			CA 2559229 A1 29-09-2005
			EP 1737459 A1 03-01-2007
			JP 2007529496 T 25-10-2007
WO 0127110	A	19-04-2001	AT 256684 T 15-01-2004
			AU 780823 B2 21-04-2005
			AU 7519900 A 23-04-2001
			BR 0014826 A 27-08-2002
			CA 2386813 A1 19-04-2001
			CN 1402727 A 12-03-2003
			CZ 20021243 A3 17-12-2003
			DK 1218380 T3 15-03-2004
			EP 1218380 A2 03-07-2002
			ES 2213044 T3 16-08-2004
			HK 1047748 A1 21-10-2004
			HU 0203739 A2 28-02-2003
			JP 2003517466 T 27-05-2003
			MX PA02003547 A 18-09-2002
			NO 20021563 A 04-06-2002
			NZ 518637 A 24-12-2004
			PL 364866 A1 27-12-2004
			PT 1218380 T 31-05-2004
			SK 4612002 A3 10-09-2002
			US 2002183327 A1 05-12-2002
UY 26371 A1 31-10-2000			
WO 2007095558	A	23-08-2007	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 31/00	
	A 6 1 P 9/10	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, T R), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, K G, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 イアン・ブルース

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ダレン・マーク・レグランド

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ジェイムズ・デール

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 トーマス・アンソニー・ハント

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF01 GG04 HH04

4C065 AA01 AA03 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01 LL06

PP03 PP07 PP09 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 NA14 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68

ZA70 ZA89 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB32 ZC20 ZC35