

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6128133号  
(P6128133)

(45) 発行日 平成29年5月17日 (2017.5.17)

(24) 登録日 平成29年4月21日 (2017.4.21)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07D 487/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	1 4 1
<b>A61K 31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	C S P
<b>A61K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A61P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A61P 31/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 12 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-552655 (P2014-552655)
(86) (22) 出願日	平成25年1月22日 (2013.1.22)
(65) 公表番号	特表2015-504081 (P2015-504081A)
(43) 公表日	平成27年2月5日 (2015.2.5)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/051097
(87) 国際公開番号	W02013/110585
(87) 国際公開日	平成25年8月1日 (2013.8.1)
審査請求日	平成28年1月19日 (2016.1.19)
(31) 優先権主張番号	12152193.4
(32) 優先日	平成24年1月23日 (2012.1.23)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	503385923
	ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
	ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
(74) 代理人	100092093
	弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

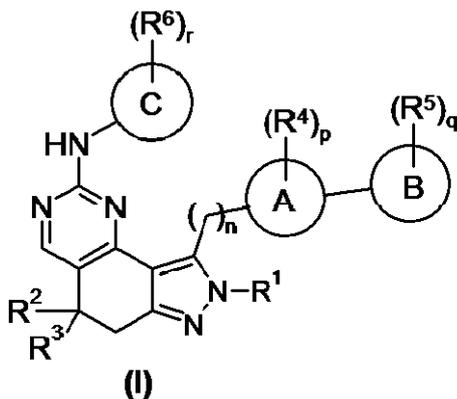
(54) 【発明の名称】 1GF-1R/1R阻害剤としての5,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [3,4-H] キナゾリ  
ン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) の化合物であって、その互変異性体、鏡像異性体、若しくはジアステレオ異性体、又はすべての上述の形態の塩として存在していてもよい、化合物、又は一般式 (I) の化合物のラセミ体。

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

$R^3$ は、水素または $C_{1-4}$ アルキルを表し、  
 $n$ は、0または1を表し、  
 環Aは、フェニルまたは5～6員ヘテロアリアルであり、  
 各 $R^4$ は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルおよびCNから互いに独立に選  
 択され、  
 $p$ は、0、1または2を表し、  
 環Bは、5員ヘテロアリアルであり、  
 各 $R^5$ は独立に、 $R^{b1}$ であるか、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アル  
 キニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル  
 、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複 10  
 数の同じまたは異なる $R^{b1}$ および/または $R^{c1}$ により置換されていてもよい基であり、  
 各 $R^{b1}$ は、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)$   
 $OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)$   
 $R^{c1}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c1}$ から独立に選択され、  
 各 $R^{c1}$ は、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハ  
 ロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロ  
 アリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異  
 なる $R^{d1}$ および/または $R^{e1}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、  
 各 $R^{d1}$ は、 $-OR^{e1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e1}$ 、 $-C(O)$  20  
 $OR^{e1}$ 、 $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-S(O)_2R^{e1}$ 、 $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-NHC(O)$   
 $R^{e1}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e1}$ から独立に選択され、  
 各 $R^{e1}$ は、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハ  
 ロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロ  
 アリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異  
 なる $R^{f1}$ および/または $R^{g1}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、  
 各 $R^{f1}$ は、 $-OR^{g1}$ 、 $-NR^{g1}R^{g1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g1}$ 、 $-C(O)$   
 $OR^{g1}$ 、 $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$ 、 $-S(O)_2R^{g1}$ 、 $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$ 、 $-NHC(O)$   
 $R^{g1}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g1}$ から独立に選択され、  
 各 $R^{g1}$ は、水素または $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、  
 $q$ は、0、1または2を表し、 30  
 環Cは、フェニルまたは5～6員ヘテロアリアルであり、  
 各 $R^6$ は独立に、 $R^{b2}$ であるか、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アル  
 キニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル  
 、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複  
 数の同じまたは異なる $R^{b2}$ および/または $R^{c2}$ により置換されていてもよい基であり、  
 各 $R^{b2}$ は、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)$   
 $OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)$   
 $R^{c2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$ から独立に選択され、  
 各 $R^{c2}$ は、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハ  
 ロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロ 40  
 アリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異  
 なる $R^{d2}$ および/または $R^{e2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、  
 各 $R^{d2}$ は、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)$   
 $OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)$   
 $R^{e2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e2}$ から独立に選択され、  
 各 $R^{e2}$ は、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハ  
 ロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロ  
 アリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異  
 なる $R^{f2}$ および/または $R^{g2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、  
 各 $R^{f2}$ は、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)$  50

$OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g2}$ から独立に選択され、

各 $R^{g2}$ は、水素または $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、  
rは、0、1または2を表す)

【請求項2】

環Cが、フェニルであり、

各 $R^6$ が独立に、 $R^{b2}$ であるか、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{b2}$ および/または $R^{c2}$ により置換されていてもよい基であり、

各 $R^{b2}$ が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$ から独立に選択され、

各 $R^{c2}$ が、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{d2}$ および/または $R^{e2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各 $R^{d2}$ が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e2}$ から独立に選択され、

各 $R^{e2}$ が、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{f2}$ および/または $R^{g2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各 $R^{f2}$ が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g2}$ から独立に選択され、

各 $R^{g2}$ が、水素または $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、  
rが、0、1または2を表す、

請求項1に記載の化合物又はそのラセミ体。

【請求項3】

環Cが、5～6員ヘテロアリアルであり、

各 $R^6$ が独立に、 $R^{b2}$ であるか、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{b2}$ および/または $R^{c2}$ により置換されていてもよい基であり、

各 $R^{b2}$ が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$ から独立に選択され、

各 $R^{c2}$ が、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{d2}$ および/または $R^{e2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各 $R^{d2}$ が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e2}$ から独立に選択され、

各 $R^{e2}$ が、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{f2}$ および/または $R^{g2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g2}$  から独立に選択され、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

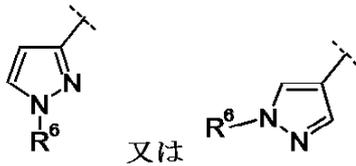
$r$  が、0、1 または 2 を表す、

請求項 1 に記載の化合物又はそのラセミ体。

【請求項 4】

$r$  が 1 であり、環 C と  $R^6$  が一緒に

【化 2】



10

であり、

各  $R^6$  が独立に、 $C_{1-6}$  アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$  および  $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$  から独立に選択され、

20

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  が、 $-OR^{e2}$  および  $-NR^{e2}R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  が、水素あるいは 1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$  であり、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表す、

請求項 3 に記載の化合物又はそのラセミ体。

【請求項 5】

環 B が、5 員ヘテロアリアルであり、

各  $R^5$  が独立に、 $R^{b1}$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b1}$  および / または  $R^{c1}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b1}$  が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c1}$  から独立に選択され、

各  $R^{c1}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d1}$  および / または  $R^{e1}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

40

各  $R^{d1}$  が、 $-OR^{e1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e1}$ 、 $-C(O)OR^{e1}$ 、 $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-S(O)_2R^{e1}$ 、 $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-NHC(O)R^{e1}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e1}$  から独立に選択され、

各  $R^{e1}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f1}$  および / または  $R^{g1}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f1}$  が、 $-OR^{g1}$ 、 $-NR^{g1}R^{g1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g1}$ 、 $-C(O)OR^{g1}$ 、 $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$ 、 $-S(O)_2R^{g1}$ 、 $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$ 、 $-NHC(O)R^{g1}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g1}$  から独立に選択され、

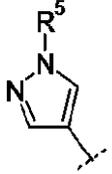
50

各  $R^{g1}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、  
 $q$  が、0、1または2を表す、  
 請求項1から4までのいずれか1項に記載の化合物又はそのラセミ体。

【請求項6】

$q$  が1であり、環Bと  $R^5$  が一緒に

【化3】



10

であり、

$R^5$  が、 $C_{1-6}$  アルキルおよび3~7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b1}$  および/または  $R^{c1}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b1}$  が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-C(O)OR^{c1}$  および  $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$  から独立に選択され、

各  $R^{c1}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、フェニルおよび3~7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d1}$  および/または  $R^{e1}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d1}$  が、 $-OR^{e1}$  および  $-NR^{e1}R^{e1}$  から独立に選択され、

20

各  $R^{e1}$  が、水素あるいは1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f1}$  および/または  $R^{g1}$  により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

各  $R^{f1}$  が  $-OR^{g1}$  であり、

各  $R^{g1}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表す、

請求項5に記載の化合物又はそのラセミ体。

【請求項7】

環Aがフェニルまたはピリジルであり、

各  $R^4$  がハロゲン、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルおよびCNから互いに独立に選択され、

$p$  が0、1または2を表す、

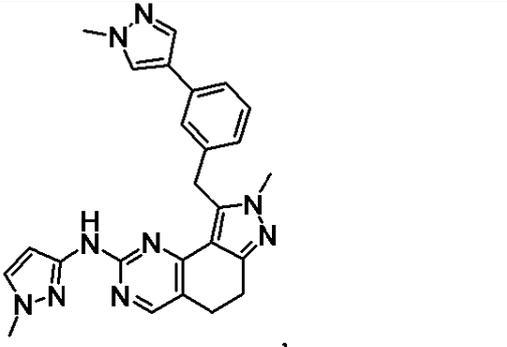
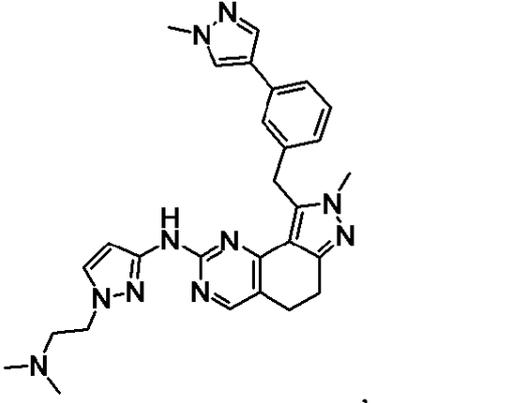
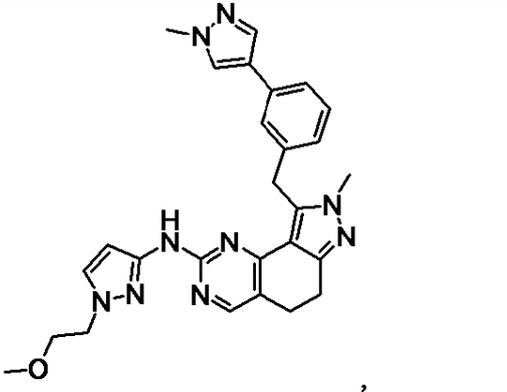
30

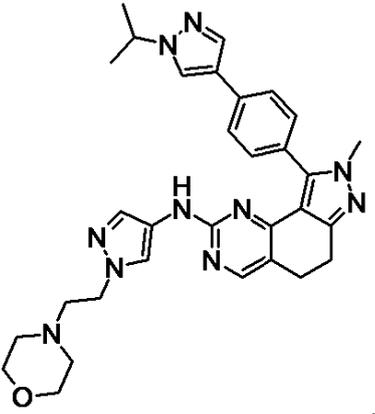
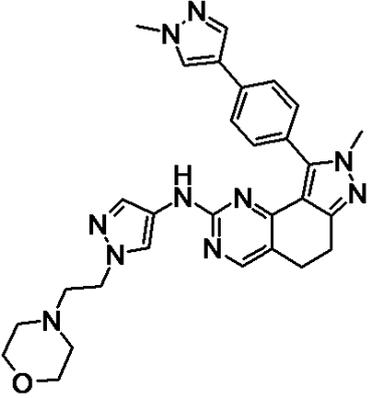
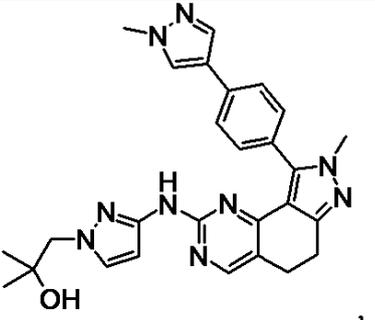
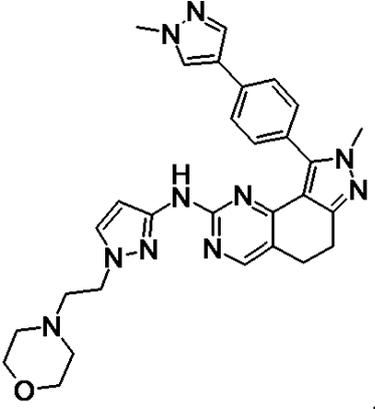
請求項1から6までのいずれか1項に記載の化合物又はそのラセミ体。

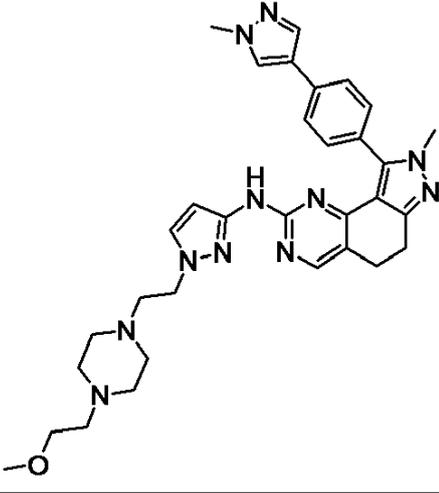
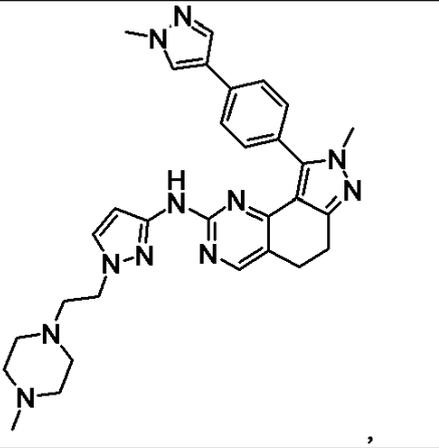
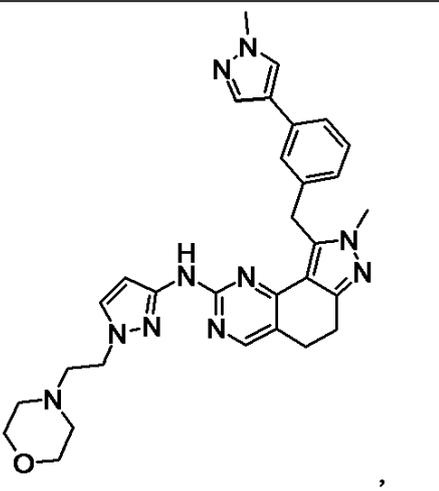
【請求項8】

以下から選択される、請求項1に記載の化合物又はそのラセミ体。

## 【化 4】

I-12		10
I-15		20
I-16		30

I-23		10
I-25		20
I-28		30
I-29		40

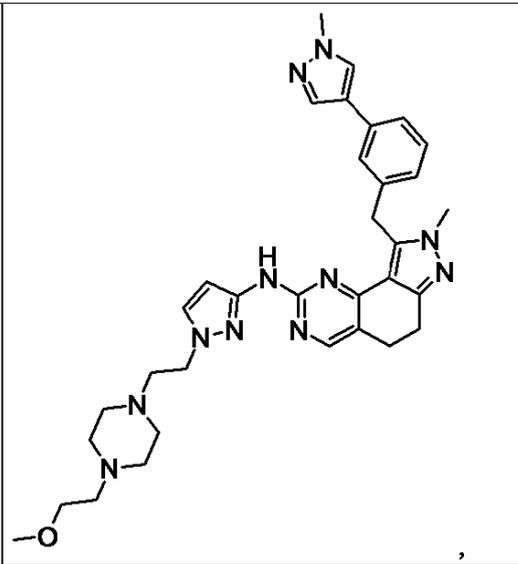
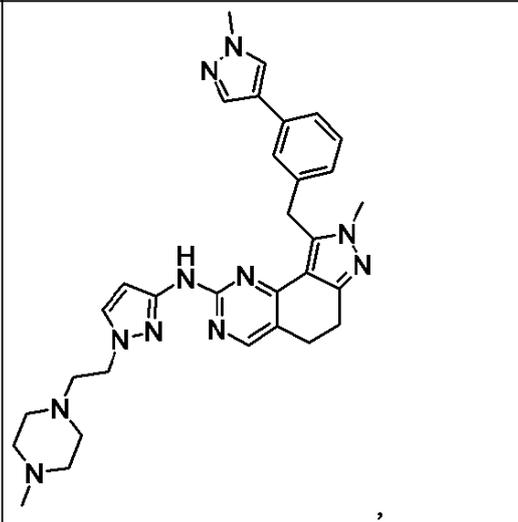
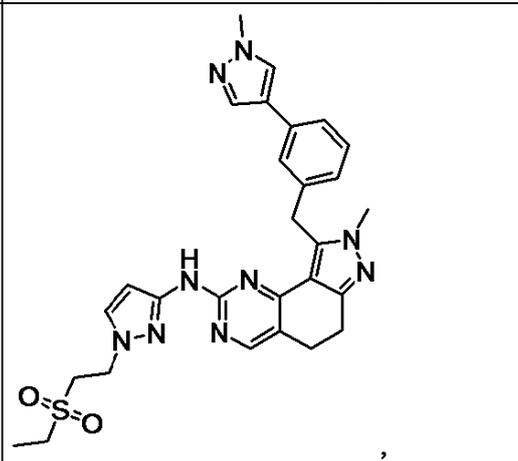
I-30	
I-31	
I-32	

10

20

30

40

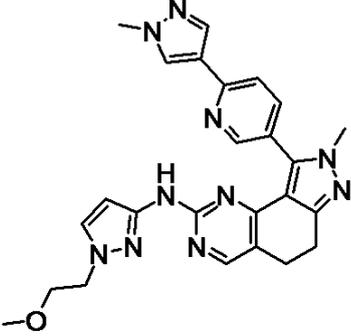
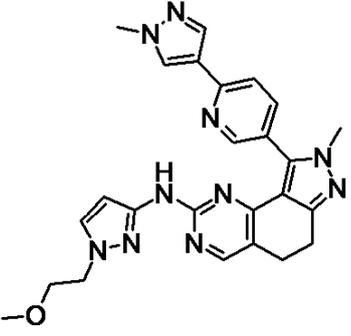
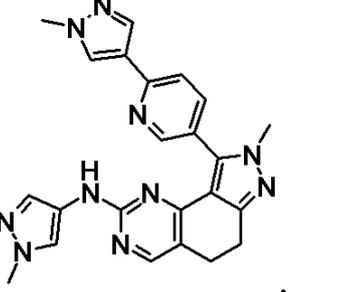
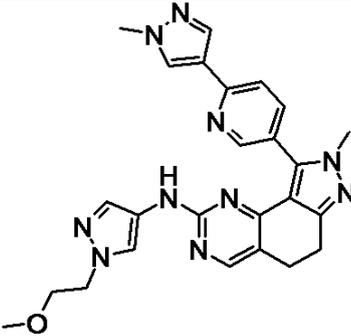
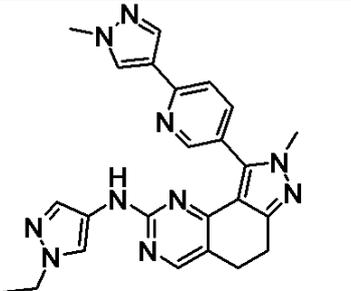
I-33	
I-34	
I-38	

10

20

30

40

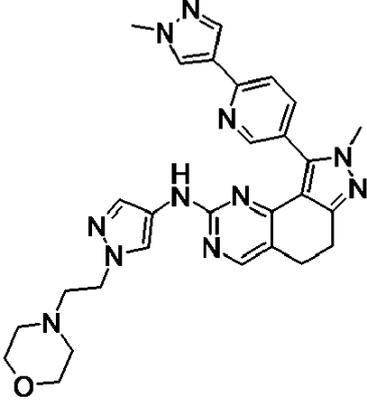
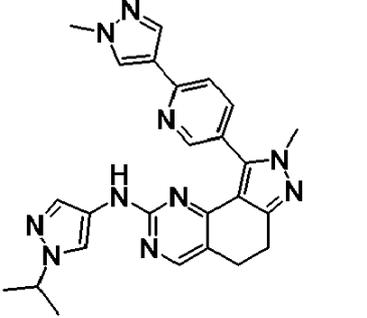
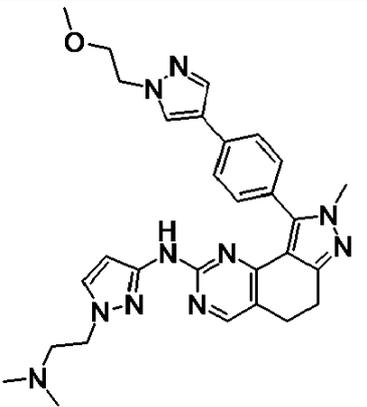
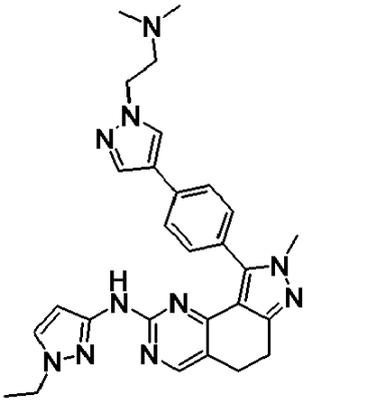
I-182	
I-183	
I-185	
I-186	
I-187	

10

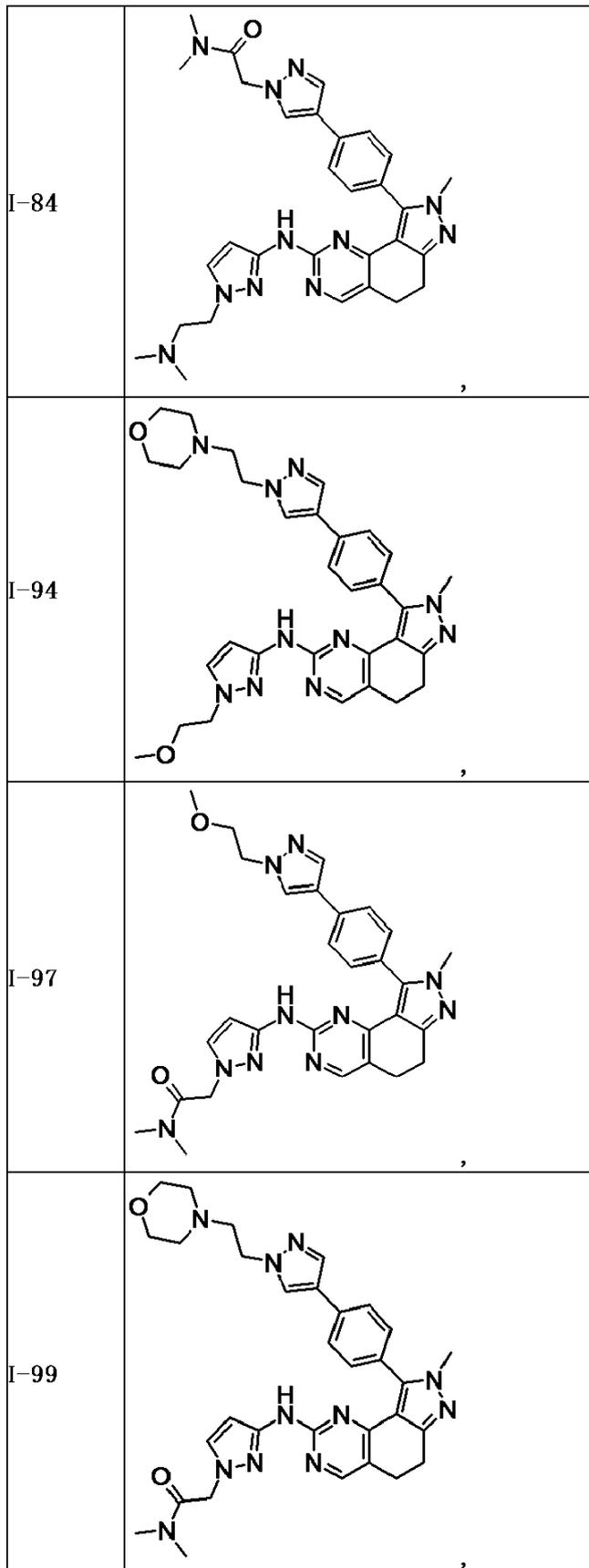
20

30

40

I-188		10
I-189		20
I-59		30
I-62		40



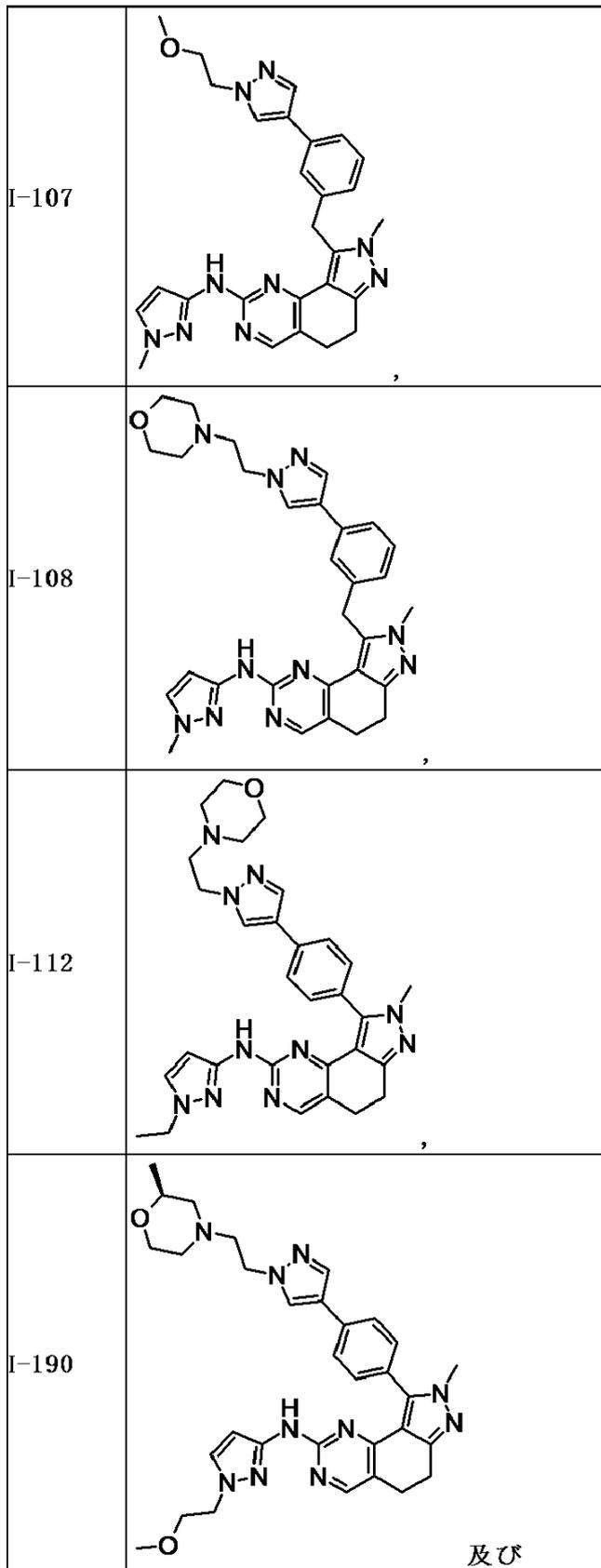


10

20

30

40

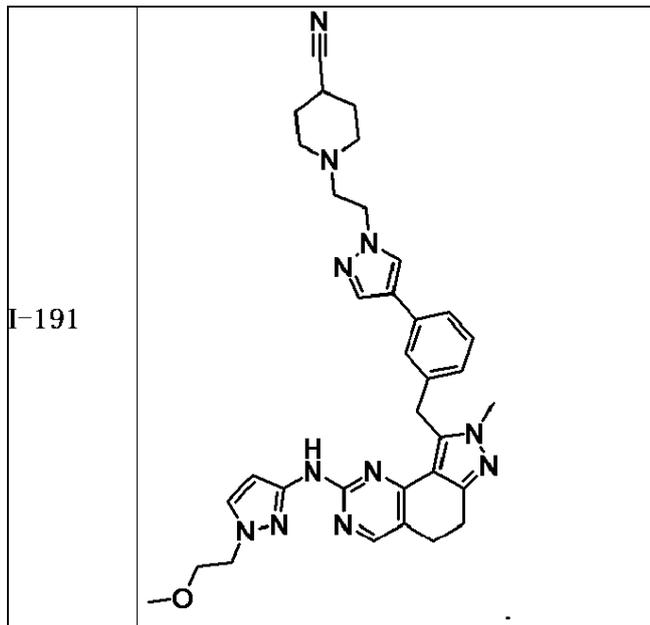


10

20

30

40



10

## 【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 10】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 11】

癌、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および / または予防に使用される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、および式 (I) と異なる少なくとも 1 つの他の細胞増殖抑制性または細胞傷害性活性物質を含む医薬製剤。

30

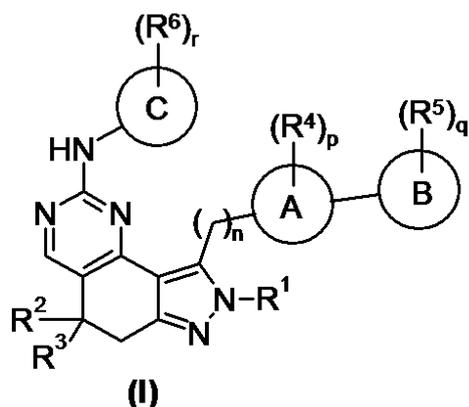
## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般式 (I) の新規な 5, 8 - ジヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - h] キナゾリン、この種の化合物を含有する製剤および医薬品としてのそれらの使用に関する。

## 【化 1】



40

(式中、基  $R^1 \sim R^6$ 、A、B、C、n、p、q および r は、特許請求の範囲および本明細書に示す意味を有する)

## 【背景技術】

50

## 【0002】

国際公開第2005/037843号は、キナーゼ阻害剤としての、ヘテロアリアルとの環生成を受けた部分飽和キナゾリンを記載している。

国際公開第2012/010704号は、IGF-1R/IR阻害剤としての5,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-h]キナゾリンを記載している。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

本発明の目的は、過度または異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防および/または治療に用いることができる新規化合物を提供することである。本発明による化合物は、細胞膜にあるIGF-1受容体(IGF1-R)およびインスリン受容体(IR)のリン酸化活性に対する強力な阻害作用ならびに受容体のリン酸化の阻害により媒介される、腫瘍細胞、例えば、神経膠芽細胞腫、結腸直腸癌等に対する強力な有効性を特徴とする。阻害作用および細胞活性に加えて、化合物は、他のキナーゼ(In vitro genパネル)と比較して許容できる溶解度、PK特性および選択性を有する。

10

## 【0004】

インスリン様成長因子(IGF)およびインスリンシグナル伝達ネットワークは、成長、代謝および恒常性を含む生物学的過程に参与する高度に保存され、不可欠の経路である。さらに、このネットワークによる調節解除シグナル伝達は、腫瘍形成および特定の癌の転移を促進し得る。

20

配位子IGF-1、IGF-2およびインスリンは、高度に相同性であり、IGF-1RおよびIRの特定のヘテロまたはホモ二量体を活性化する。配位子結合の後、IGF-1RおよびIRは、受容体のチロシンキナーゼドメインにより媒介される自己リン酸化を受ける。リン酸化された受容体は、細胞増殖および生存をもたらす、古典的Ras-Raf-MEK-ERK1/2およびPI3K-PDK1-Akt細胞内シグナル伝達カスケードを活性化する。さらに、インスリンによるIRの活性化は、肝臓、脂肪および筋肉などの代謝組織におけるグルコースの取込みおよびグリコーゲンの保存を刺激する。

公表研究論文ならびに医学および疫学研究で、腫瘍の発生および進行におけるIGF-1RおよびIRの発現とこれらの受容体の配位子との間の強い相関が確認された。したがって、癌における増殖および生存シグナル伝達カスケードを遮断する手段としてIGF-1RおよびIRのATP結合ポケットの小分子競合的阻害剤を開発することが望ましい。そのような相互作用を遮断することの予想される臨床的恩恵は、腫瘍の成長速度を低減し、細胞傷害性薬剤または標的療法に対して腫瘍を感受性にする可能性があることである。

30

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

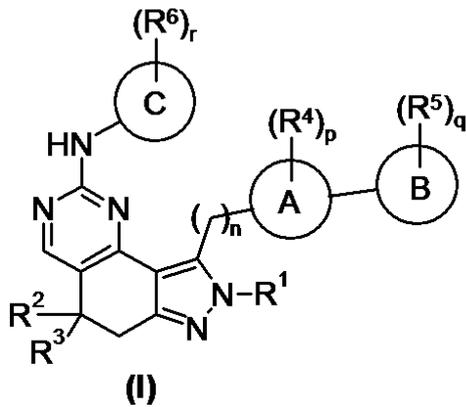
驚くべきことに、基 $R^1 \sim R^6$ 、A、B、C、n、p、qおよびrが下文で示す意味を有する一般式(I)の化合物が細胞増殖の制御に参与する特定のシグナル酵素の阻害剤として作用することが今回見いだされた。したがって、本発明の化合物は、例えば、これらのシグナル酵素の活性と関連し、過度または異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に用いることができる。

40

## 【0006】

したがって、本発明は、一般式(I)の化合物であって、

## 【化2】



10

(式中、

[ A 0 ]

R<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

[ B 0 ]

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1-4</sub>アルキルを表し、R<sup>3</sup>は、水素またはC<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

[ C 0 ]

nは、0または1を表し、

20

[ D 0 ]

環Aは、フェニルまたは5～6員ヘテロアリアルであり、

各R<sup>4</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルおよび-CNから互いに独立に選択され、

pは、0、1または2を表し、

[ E 0 ]

環Bは、5員ヘテロアリアルであり、

各R<sup>5</sup>は独立に、R<sup>b1</sup>であるか、あるいはC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-6</sub>シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なるR<sup>b1</sup>および/またはR<sup>c1</sup>により置換されていてもよい基であり、

30

各R<sup>b1</sup>は、-OR<sup>c1</sup>、-NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、ハロゲン、-CN、-C(O)R<sup>c1</sup>、-C(O)OR<sup>c1</sup>、-C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、-NHC(O)R<sup>c1</sup>および-N(C<sub>1-4</sub>アルキル)C(O)R<sup>c1</sup>から独立に選択され、各R<sup>c1</sup>は、水素あるいはC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-6</sub>シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なるR<sup>d1</sup>および/またはR<sup>e1</sup>により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、各R<sup>d1</sup>は、-OR<sup>e1</sup>、-NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、ハロゲン、-CN、-C(O)R<sup>e1</sup>、-C(O)OR<sup>e1</sup>、-C(O)NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、-NHC(O)R<sup>e1</sup>および-N(C<sub>1-4</sub>アルキル)C(O)R<sup>e1</sup>から独立に選択され、

40

各R<sup>e1</sup>は、水素あるいはC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-6</sub>シクロアルケニル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なるR<sup>f1</sup>および/またはR<sup>g1</sup>により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、各R<sup>f1</sup>は、-OR<sup>g1</sup>、-NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、ハロゲン、-CN、-C(O)R<sup>g1</sup>、-C(O)OR<sup>g1</sup>、-C(O)NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>g1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、-NHC(O)R<sup>g1</sup>および-N(C<sub>1-4</sub>アルキル)C(O)R<sup>g1</sup>から独立に選択され、各R<sup>g1</sup>は、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを互いに独立に表し、

qは、0、1または2を表し、

50

## 【 0 0 0 7 】

[ F 0 ]

環 C は、フェニルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、

各  $R^b$  は独立に、 $R^{b2}$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b2}$  は、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{c2}$  から独立に選択され、

10

各  $R^{c2}$  は、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  は、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  は、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

20

各  $R^{f2}$  は、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{g2}$  から独立に選択され、

各  $R^{g2}$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

$r$  は、0、1 または 2 を表す)

互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、それらの混合物の形態で、またはすべての上述の形態の塩として存在していてもよい化合物に関する。

## 【 0 0 0 8 】

1 つの態様 [ A 1 ] において、本発明は、 $R^1$  がメチルである、化合物 ( I ) に関する

30

他の態様 [ B 1 ] において、本発明は、 $R^2$  および  $R^3$  の両方が水素を表す、化合物 ( I ) に関する。

他の態様 [ B 2 ] において、本発明は、 $R^2$  が水素であり、 $R^3$  が  $C_{1-4}$  アルキルである、化合物 ( I ) に関する。

他の態様 [ B 3 ] において、本発明は、 $R^2$  が水素であり、 $R^3$  がメチルである、化合物 ( I ) に関する。

## 【 0 0 0 9 】

他の態様 [ D 1 ] において、本発明は、

環 A が、フェニルまたはピリジルであり、

40

各  $R^4$  が、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-CN$  から互いに独立に選択され、

$p$  が、0、1 または 2 を表す、

化合物 ( I ) に関する。

## 【 0 0 1 0 】

他の態様 [ D 2 ] において、本発明は、

環 A が、フェニルまたはピリジルであり、

$p$  が、0 である、

化合物 ( I ) に関する。

## 【 0 0 1 1 】

50

他の態様 [ F 1 ] において、本発明は、  
環 C が、フェニルであり、

各  $R^6$  が独立に、 $R^{b2}$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{c2}$  から独立に選択され、

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{g2}$  から独立に選択され、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

r が、0、1 または 2 を表す、

化合物 ( I ) に関する。

#### 【 0 0 1 2 】

他の態様 [ F 2 ] において、本発明は、

環 C が、フェニルであり、

各  $R^6$  が独立に、 $R^{b2}$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{c2}$  から独立に選択され、

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{g2}$  から独立に選択され、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

r が、0、1 または 2 を表す、

10

20

30

40

50

化合物 ( I ) に関する。

【 0 0 1 3 】

他の態様 [ F 3 ] において、本発明は、

環 C が、フェニルであり、

各  $R^6$  が独立に、 $R^{b2}$  または 3 ~ 7 員ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルが 1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよく、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$  および  $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$  から独立に選択され、

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  が、 $-OR^{e2}$  および  $-NR^{e2}R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$  であり、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

r が、0、1 または 2 を表す、

化合物 ( I ) に関する。

【 0 0 1 4 】

他の態様 [ F 4 ] において、本発明は、

環 C が、フェニルであり、

各  $R^6$  が独立に  $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$  または  $-OR^{c2}$  であり、

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  が、 $-OR^{e2}$  および  $-NR^{e2}R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$  であり、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

r が、0、1 または 2 を表す、

化合物 ( I ) に関する。

【 0 0 1 5 】

さらなる態様 [ F 5 ] [ F 6 ] [ F 7 ] [ F 8 ] において、本発明は、r が 2 である、構造態様 [ F 1 ] [ F 2 ] [ F 3 ] [ F 4 ] を有する化合物 ( I ) に関する。

【 0 0 1 6 】

他の態様 [ F 9 ] において、本発明は、

環 C が、5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、

各  $R^6$  が独立に、 $R^{b2}$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{c2}$  から独立に選択され、

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異

10

20

30

40

50

なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g2}$  から独立に選択され、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

$r$  が、0、1 または 2 を表す、

化合物 (I) に関する。

#### 【0017】

他の態様 [F10] において、本発明は、

環 C が、5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、

各  $R^6$  が独立に、 $R^{b2}$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよい基であり

、  
各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$  から独立に選択され、

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d2}$  および / または  $R^{e2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d2}$  が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e2}$  から独立に選択され、

各  $R^{e2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f2}$  および / または  $R^{g2}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f2}$  が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g2}$  から独立に選択され、

各  $R^{g2}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

$r$  が、0、1 または 2 を表す、

化合物 (I) に関する。

#### 【0018】

他の態様 [F11] において、本発明は、

環 C が、ピラゾリルであり、

各  $R^6$  が独立に、 $R^{b2}$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  により置換されていてもよい基であり

、  
各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$  から独立に選択され、

各  $R^{c2}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘ

10

20

30

40

50

テロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{d2}$ および/または $R^{e2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各 $R^{d2}$ が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e2}$ から独立に選択され、

各 $R^{e2}$ が、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{f2}$ および/または $R^{g2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各 $R^{f2}$ が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g2}$ から独立に選択され、

各 $R^{g2}$ が、水素または $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、

$r$ が、0、1または2を表す、

化合物(I)に関する。

【0019】

他の態様[F12]において、本発明は、

環Cが、ピラゾリルであり、

各 $R^6$ が独立に、 $C_{1-6}$ アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{b2}$ および/または $R^{c2}$ により置換されていてもよい基であり、

各 $R^{b2}$ が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ および $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ から独立に選択され、

各 $R^{c2}$ が、水素あるいは $C_{1-6}$ アルキル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{d2}$ および/または $R^{e2}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各 $R^{d2}$ が、 $-OR^{e2}$ および $-NR^{e2}R^{e2}$ から独立に選択され、

各 $R^{e2}$ が、水素あるいは1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{f2}$ および/または $R^{g2}$ により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、

各 $R^{f2}$ が、 $-OR^{g2}$ であり、

各 $R^{g2}$ が、水素または $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、

$r$ が、0、1または2を表す、

化合物(I)に関する。

【0020】

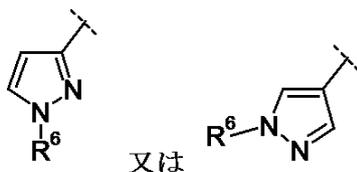
さらなる態様[F13][F14][F15][F16]において、本発明は、 $r$ が1である、構造態様[F9][F10][F11][F12]を有する化合物(I)に関する。

【0021】

他の態様[F17]において、本発明は、

$r$ が1であり、環Cと $R^6$ と一緒に

【化3】



であり、

$R^6$ が独立に、 $C_{1-6}$ アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{b2}$ および/または $R^{c2}$ により置換されていてもよい基であり、

各 $R^{b2}$ が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)$

10

20

30

40

50

NR<sup>c2</sup>R<sup>c2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>および-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>c2</sup>から独立に選択され、  
 各R<sup>c2</sup>が、水素あるいはC<sub>1-6</sub>アルキル、5~6員ヘテロアリールおよび3~7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なるR<sup>d2</sup>および/またはR<sup>e2</sup>により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、  
 各R<sup>d2</sup>が、-OR<sup>e2</sup>および-NR<sup>e2</sup>R<sup>e2</sup>から独立に選択され、  
 各R<sup>e2</sup>が、水素あるいは1つまたは複数の同じまたは異なるR<sup>f2</sup>および/またはR<sup>g2</sup>により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを互いに独立に表し、  
 各R<sup>f2</sup>が、-OR<sup>g2</sup>であり、  
 各R<sup>g2</sup>が、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを互いに独立に表す、  
 化合物(I)に関する。

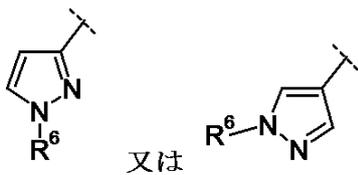
10

【0022】

他の態様[F18]において、本発明は、

rが1であり、環CとR<sup>6</sup>と一緒に

【化4】



であり、

20

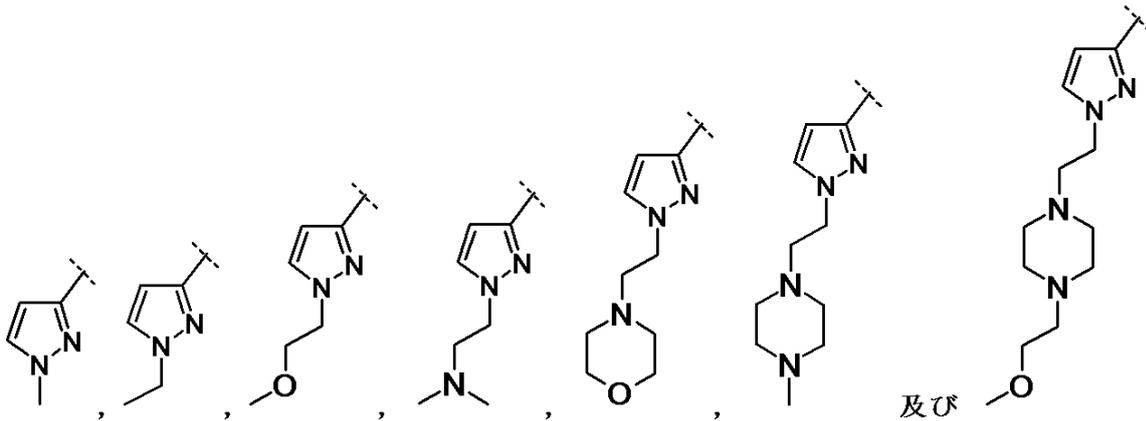
R<sup>6</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルおよび(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>N-C<sub>2-4</sub>アルキルから独立に選択される、  
 化合物(I)に関する。

【0023】

他の態様[F19]において、本発明は、

rが1であり、環CとR<sup>6</sup>と一緒に

【化5】



30

から選択される、  
 化合物(I)に関する。

40

【0024】

他の態様[E1]において、本発明は、

環Bが、5員ヘテロアリールであり、

各R<sup>5</sup>が独立に、R<sup>b1</sup>であるか、あるいはC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリールおよび3~7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なるR<sup>b1</sup>および/またはR<sup>c1</sup>により置換されていてもよい基であり、

各R<sup>b1</sup>が、-OR<sup>c1</sup>、-NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、ハロゲン、-CN、-C(O)R<sup>c1</sup>、-C(O)OR<sup>c1</sup>、-C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、-NHC(

50

O)  $R^{c1}$ および - N (  $C_{1-4}$ アルキル ) C ( O )  $R^{c1}$ から独立に選択され、

各  $R^{c1}$ が、水素あるいは  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6員ヘテロアリアルおよび3 ~ 7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d1}$ および/または  $R^{e1}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d1}$ が、- OR<sup>e1</sup>、- NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、ハロゲン、- CN、- C ( O )  $R^{e1}$ 、- C ( O ) O  $R^{e1}$ 、- C ( O ) NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>R<sup>e1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、- NHC ( O )  $R^{e1}$ および - N (  $C_{1-4}$ アルキル ) C ( O )  $R^{e1}$ から独立に選択され、

各  $R^{e1}$ が、水素あるいは  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6員ヘテロアリアルおよび3 ~ 7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f1}$ および/または  $R^{g1}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f1}$ が、- OR<sup>g1</sup>、- NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、ハロゲン、- CN、- C ( O )  $R^{g1}$ 、- C ( O ) O  $R^{g1}$ 、- C ( O ) NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>R<sup>g1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、- NHC ( O )  $R^{g1}$ および - N (  $C_{1-4}$ アルキル ) C ( O )  $R^{g1}$ から独立に選択され、

各  $R^{g1}$ が、水素または  $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、

qが、0、1または2を表す、

化合物 ( I ) に関する。

#### 【 0 0 2 5 】

他の態様 [ E 2 ] において、本発明は、

環 B が、ピラゾリルであり、

各  $R^5$ が独立に、 $R^{b1}$ であるか、あるいは  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6員ヘテロアリアルおよび3 ~ 7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b1}$ および/または  $R^{c1}$ により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b1}$ が、- OR<sup>c1</sup>、- NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、ハロゲン、- CN、- C ( O )  $R^{c1}$ 、- C ( O ) O  $R^{c1}$ 、- C ( O ) NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>R<sup>c1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、- NHC ( O )  $R^{c1}$ および - N (  $C_{1-4}$ アルキル ) C ( O )  $R^{c1}$ から独立に選択され、

各  $R^{c1}$ が、水素あるいは  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6員ヘテロアリアルおよび3 ~ 7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d1}$ および/または  $R^{e1}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d1}$ が、- OR<sup>e1</sup>、- NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、ハロゲン、- CN、- C ( O )  $R^{e1}$ 、- C ( O ) O  $R^{e1}$ 、- C ( O ) NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>R<sup>e1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>e1</sup>、- NHC ( O )  $R^{e1}$ および - N (  $C_{1-4}$ アルキル ) C ( O )  $R^{e1}$ から独立に選択され、

各  $R^{e1}$ が、水素あるいは  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6員ヘテロアリアルおよび3 ~ 7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f1}$ および/または  $R^{g1}$ により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{f1}$ が、- OR<sup>g1</sup>、- NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、ハロゲン、- CN、- C ( O )  $R^{g1}$ 、- C ( O ) O  $R^{g1}$ 、- C ( O ) NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>R<sup>g1</sup>、- S ( O )<sub>2</sub>NR<sup>g1</sup>R<sup>g1</sup>、- NHC ( O )  $R^{g1}$ および - N (  $C_{1-4}$ アルキル ) C ( O )  $R^{g1}$ から独立に選択され、

各  $R^{g1}$ が、水素または  $C_{1-6}$ アルキルを互いに独立に表し、

qが、0、1または2を表す、

化合物 ( I ) に関する。

#### 【 0 0 2 6 】

他の態様 [ E 3 ] において、本発明は、

環 B が、ピラゾリルであり、

各  $R^5$ が独立に、 $C_{1-6}$ アルキルおよび3 ~ 7員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b1}$ および/または  $R^{c1}$ により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b1}$ が、- OR<sup>c1</sup>、- NR<sup>c1</sup>R<sup>c1</sup>、ハロゲン、- C ( O ) O  $R^{c1}$ および - C ( O ) N  $R^{c1}$   $R^{c1}$ から独立に選択され、

各  $R^{c1}$ が、水素あるいは  $C_{1-6}$ アルキル、フェニルおよび3 ~ 7員ヘテロシクリルから

10

20

30

40

50

選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d1}$  および / または  $R^{e1}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d1}$  が、 $-OR^{e1}$  および  $-NR^{e1}R^{e1}$  から独立に選択され、

各  $R^{e1}$  が、水素あるいは1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f1}$  および / または  $R^{g1}$  により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

各  $R^{f1}$  が、 $-OR^{g1}$  であり、

各  $R^{g1}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

$q$  が、0、1 または 2 を表す、

化合物 (I) に関する。

【0027】

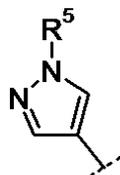
さらなる態様 [E4] [E5] [E6] において、本発明は、 $q$  が 1 である、構造態様 [E1] [E2] [E3] を有する化合物 (I) に関する。

【0028】

他の態様 [E7] において、本発明は、

$q$  が 1 であり、環 B と  $R^5$  が一緒に

【化6】



であり、

$R^5$  が、 $C_{1-6}$  アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b1}$  および / または  $R^{c1}$  により置換されていてもよい基であり、

各  $R^{b1}$  が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-C(O)OR^{c1}$  および  $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$  から独立に選択され、

各  $R^{c1}$  が、水素あるいは  $C_{1-6}$  アルキル、フェニルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルから選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{d1}$  および / または  $R^{e1}$  により置換されていてもよい基を互いに独立に表し、

各  $R^{d1}$  が、 $-OR^{e1}$  および  $-NR^{e1}R^{e1}$  から独立に選択され、

各  $R^{e1}$  が、水素あるいは1つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{f1}$  および / または  $R^{g1}$  により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表し、

各  $R^{f1}$  が、 $-OR^{g1}$  であり、

各  $R^{g1}$  が、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを互いに独立に表す、

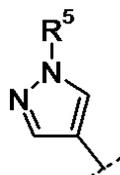
化合物 (I) に関する。

【0029】

他の態様 [E8] において、本発明は、

$q$  が 1 であり、環 B と  $R^5$  が一緒に

【化7】



であり、

$R^5$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ- $C_{2-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{2-4}$  アルキルおよび  $(C_{1-4}$  アルキル) $_2N$ - $C_{2-4}$  アルキルから独立に選択される、

化合物 (I) に関する。

【0030】

他の態様 [E9] において、本発明は、

10

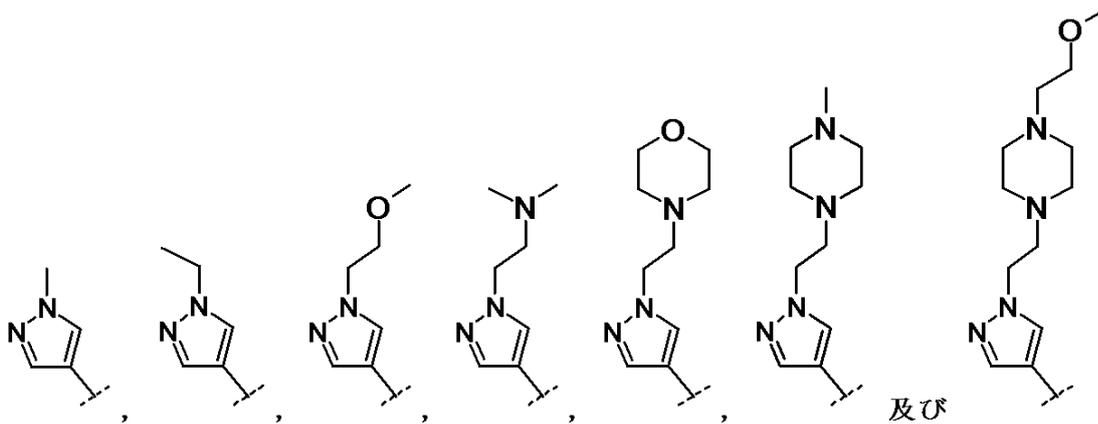
20

30

40

50

q が 1 であり、環 B と R<sup>5</sup> が一緒に  
【化 8】



10

から選択される、  
化合物 (I) に関する。

## 【0031】

すべての上記の構造態様 A 1、B 1 ~ B 3、D 1 および D 2、E 1 ~ E 9 ならびに F 1 ~ F 19 は、それぞれ様々な態様 A 0、B 0、D 0、E 0 および F 0 の好ましい実施形態である。本発明による化合物 (I) の異なる分子部分に関する構造態様 A 0 および A 1、  
B 0 ~ B 3、C 0、D 0 ~ D 2、E 0 ~ E 9 ならびに F 0 ~ F 19 は、好ましい化合物 (I) を得るために、組合せ A B C D E F において希望通り互いに入れ替えることができる。  
各組合せ A B C D E F は、本発明による化合物の個別の実施形態または一般的な量を表し、定義する。

20

## 【0032】

本発明はさらに、一般式 (I) の化合物の水和物、溶媒和物、多型、代謝物、誘導体およびプロドラッグに関する。

本発明はさらに、一般式 (I) の化合物の無機または有機酸あるいは塩基との薬学的に許容される塩に関する。

他の態様において、本発明は、医薬品としての、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

30

他の態様において、本発明は、ヒトまたは動物の体の治療の方法に使用される、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

他の態様において、本発明は、癌、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および / または予防に使用される、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0033】

他の態様において、本発明は、ヒトまたは動物の体における癌、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および / または予防の方法に使用される、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

40

他の態様において、本発明は、癌、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および / または予防用の医薬組成物を調製するための、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

他の態様において、本発明は、癌の治療および / または予防に使用される一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

他の態様において、本発明は、癌の治療および / または予防用の医薬組成物を調製するための、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

他の態様において、本発明は、ヒトまたは動物の体における癌の治療および / または予防に使用される一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0034】

50

他の態様において、本発明は、肝細胞癌（HCC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、乳癌および前立腺癌の治療および/または予防に使用される、一般式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

他の態様において、本発明は、肝細胞癌（HCC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、乳癌および前立腺癌の治療および/または予防用の医薬組成物を調製するための、一般式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

他の態様において、本発明は、治療上有効量の一般式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の1つをヒトに投与するステップを含む癌の治療および/または予防の方法に関する。

他の態様において、本発明は、通常の賦形剤および/または担体と併用してもよい、一般式（I）の1つもしくは複数の化合物またはその薬学的に許容される塩を活性物質として含有する製剤に関する。

他の態様において、本発明は、一般式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の1つおよび式（I）と異なる少なくとも1つの他の細胞増殖抑制性または細胞傷害性活性物質を含む製剤に関する。

【発明を実施するための形態】

【0035】

定義

ここで具体的に定義されていない用語は、全体の開示および全体の文脈に照らして当業者に明らかである意味を有する。

本明細書で用いているように、特に記載しない限り、以下の定義が適用される。

【0036】

xおよびyのそれぞれが自然数（ $x < y$ ）を表す、接頭語 $C_{x-y}$ の使用は、直接結合した状態として指定され、記載される、鎖もしくは環構造または全体としての鎖および環構造の組合せが最大y個、最小x個の炭素原子からなり得ることを示している。

1つまたは複数のヘテロ原子を含む基（ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル）におけるメンバーの数の表示は、すべての環メンバーもしくは鎖メンバーまたはすべての環および鎖メンバーの全体の原子の総数に関連する。

炭素鎖および炭素環構造の組合せからなる基（シクロアルキルアルキル、アリアルアルキル）における炭素原子の数の表示は、すべての炭素環および炭素鎖メンバーの炭素原子の総数に関連する。

【0037】

アルキルは、直鎖（非分枝）および分枝形の両方として存在し得る、一価飽和炭化水素鎖を意味する。アルキルが置換される場合、置換は、水素を有するすべての炭素原子上で、各場合に一または多置換により、互いに独立に起こり得る。

【0038】

「 $C_{1-5}$ アルキル」という用語は、例えば、 $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を含む。

【0039】

アルキルのさらなる例は、メチル（Me； $-CH_3$ ）、エチル（Et； $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-プロピル；n-Pr； $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr；イソ-プロピル； $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-ブチル；n-Bu； $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（イソ-ブチル；i-Bu； $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-ブチル（sec-ブチル；sec-Bu； $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）

10

20

30

40

50

$\text{CH}_3$ )、2-メチル-2-プロピル(tert-ブチル; t-Bu;  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、1-ペンチル(n-ペンチル;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-ペンチル( $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-ペンチル( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル(イソ-ペンチル;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-2-ブチル( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオ-ペンチル;  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2-メチル-1-ブチル( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1-ヘキシル(n-ヘキシル;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-ヘキシル( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-ヘキシル( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-2-ペンチル( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、4-メチル-2-ペンチル( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2,3-ジメチル-2-ブチル( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3,3-ジメチル-2-ブチル( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2,3-ジメチル-1-ブチル( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ )、2,2-ジメチル-1-ブチル( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3,3-ジメチル-1-ブチル( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2-メチル-1-ペンチル( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-1-ペンチル( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1-ヘブチル(n-ヘブチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル(n-オクチル)、1-ノニル(n-ノニル); 1-デシル(n-デシル)等である。

【0040】

プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシル等の用語は、さらなる定義なしに、すべての異性体が含まれる、対応する炭素原子数を有する飽和炭化水素基を意味する。

アルキルの上記の定義は、アルキルが例えば、 $\text{C}_{x-y}$ アルキルアミノまたは $\text{C}_{x-y}$ アルキルオキシのような他の(複合)基の一部である場合にも適用される。

アルキレンという用語も、アルキルから導き出すことができる。アルキレンは、二価であり、アルキルと異なり、2つの結合相手を必要とする。形式的には、第2の原子価は、アルキルにおける水素原子を除去することによって生ずる。対応する基は、例えば、 $-\text{CH}_3$ と $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ と $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $>\text{CHCH}_3$ 等である。

【0041】

「 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン」という用語は、例えば、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ および $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ を含む。

アルキレンの他の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン、ヘキシレン等である。

【0042】

プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等の一般的用語は、さらなる定義なしに、対応する炭素原子数を有するすべてのあり得る異性体を意味する。すなわち、プロピ

10

20

30

40

50

レンは、1 - メチルエチレンを含み、ブチレンは、1 - メチルプロピレン、2 - メチルプロピレン、1, 1 - ジメチルエチレンおよび1, 2 - ジメチルエチレンを含む。

アルキレンの上記の定義は、アルキレンが例えば、 $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$ アルキレンアミノまたは $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$ アルキレンオキシにおけるような他の(複合)基の一部である場合にも適用される。

#### 【0043】

アルキルと異なり、アルケニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子がC - C二重結合により結合され、炭素原子が1つのC - C二重結合の一部であり得る。少なくとも2個の炭素原子を有する上文で定義したアルキルにおいて、隣接炭素原子上の2つの水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて、第2の結合を形成する場合、対応するアルケニルが形成される。

アルケニルの例は、ビニル(エテニル)、プロパ - 1 - エニル、アリル(プロパ - 2 - エニル)、イソプロペニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、2 - メチル - プロパ - 2 - エニル、2 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチリデンプロピル、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 2 - エニル、ペンタ - 3 - エニル、ペンタ - 4 - エニル、3 - メチル - ブタ - 3 - エニル、3 - メチル - ブタ - 2 - エニル、3 - メチル - ブタ - 1 - エニル、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル、ヘキサ - 4 - エニル、ヘキサ - 5 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 3 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 2 - エニル、2 - メチリデン - 3 - メチルブチル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル、ヘキサ - 1, 3 - ジエニル、ヘキサ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 3 - ジエニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、2, 3 - ジメチルブタ - 1, 3 - ジエン等である。

#### 【0044】

プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等の一般的用語は、さらなる定義なしに、対応する炭素原子数を有するすべてのあり得る異性体を意味する。すなわち、プロペニルは、プロパ - 1 - エニルおよびプロパ - 2 - エニルを含み、ブテニルは、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、1 - メチルプロパ - 1 - エニル、1 - メチルプロパ - 2 - エニル等を含む。

アルケニルは、二重結合に関してシスもしくはトランスまたはEもしくはZ配向で存在してもよい。

アルケニルの上記の定義は、アルケニルが例えば、 $\text{C}_{x-y}$ アルケニルアミノまたは $\text{C}_{x-y}$ アルケニルオキシにおけるような他の(複合)基の一部である場合にも適用される。

アルキレンと異なり、アルケニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子がC - C二重結合により結合され、炭素原子が単に1つのC - C二重結合の一部であり得る。少なくとも2個の炭素原子を有する上文で定義したアルキレンにおいて、隣接炭素原子における2つの水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて、第2の結合を形成する場合、対応するアルケニレンが形成される。

アルケニレンの例は、エテニレン、プロペニレン、1 - メチルエテニレン、ブテニレン、1 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレン、1, 2 - ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1, 1 - ジメチルプロペニレン、2, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 3 - ジメチルプロペニレン、ヘキセニレン等である。

#### 【0045】

プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキサニレン等の一般的用語は、さらなる定義なしに、対応する炭素原子数を有するすべてのあり得る異性体を意味する。すなわち、プロペニレンは、1 - メチルエテニレンを含み、ブテニレンは、1 - メチルプロピニレン、2 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエテニレンおよび1, 2 - ジメチルエテニレンを含む。

アルケニレンは、二重結合に関してシスもしくはトランスまたはEもしくはZ配向で存

10

20

30

40

50

在してもよい。

アルケニレンの上記の定義は、アルケニレンが例えば、 $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$ アルケニレンアミノまたは $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$ アルケニレンオキシにおけるような他の（複合）基の一部である場合にも適用される。

【0046】

アルキルと異なり、アルキニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子がC-C三重結合により結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する上文で定義したアルキルにおいて、隣接炭素原子における各場合における2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて、2つのさらなる結合を形成する場合、対応するアルキニルが形成される。

10

アルキニルの例は、エチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、1-メチル-プロパ-2-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-2-イニル、ペンタ-3-イニル、ペンタ-4-イニル、3-メチル-ブタ-1-イニル、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニル、ヘキサ-4-イニル、ヘキサ-5-イニル等である。

【0047】

プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等の一般的用語は、さらなる定義なしに、対応する炭素原子数を有するすべてのあり得る異性体を意味する。すなわち、プロピニルは、プロパ-1-イニルおよびプロパ-2-イニルを含み、ブチニルは、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-

20

イニル、1-メチルプロパ-1-イニル、1-メチルプロパ-2-イニル等を含む。

【0048】

炭化水素鎖が少なくとも1つの二重結合と少なくとも1つの三重結合も有する場合、定義により、それは、アルキニルサブグループに属する。

アルキニルの上記の定義は、アルキニルが例えば、 $\text{C}_{x-y}$ アルキニルアミノまたは $\text{C}_{x-y}$ アルキニルオキシにおけるような他の（複合）基の一部である場合にも適用される。

アルキレンと異なり、アルキニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子がC-C三重結合により結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する上文で定義したアルキレンにおいて、隣接炭素原子における各場合における2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて、2つのさらなる結合を形成する場合、対応するアルキニレンが形成される。

30

アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロピニレン、1,3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン等である。

【0049】

プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等の一般的用語は、さらなる定義なしに、対応する炭素原子数を有するすべてのあり得る異性体を意味する。すなわち、プロピニレンは、1-メチルエチニレンを含み、ブチニレンは、1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレンおよび1,2-ジメチルエチニレンを含む。

40

アルキニレンの上記の定義は、アルキニレンが例えば、 $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$ アルキニレンアミノまたは $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$ アルキニレンオキシにおけるような他の（複合）基の一部である場合にも適用される。

ヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄原子を意味する。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、炭化水素鎖の1つまたは複数の水素原子を、同じまたは異なっていてもよいハロゲン原子により互いに独立に置き換えることによって先に定義したアルキル（アルケニル、アルキニル）から得られる。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）をさらに置換すべきである場合、置換は、すべての水素保持炭素原子上で各場合において一または多置換の形で互いに独立に起こり得

50

る。

【0050】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHF CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-C(C)CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 等である。

先に定義したハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）からハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）という用語も導き出せる。ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）は、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）と異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的には、第2の原子価は、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から水素原子を除去することによって生ずる。

10

【0051】

対応する基は、例えば、 $-CH_2F$ と $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ と $-CHFCHF-$ または $>CFCH_2F$ 等である。

上記の定義は、対応するハロゲン含有基が他の（複合）基の一部である場合にも適用される。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子に関連する。

シクロアルキルは、単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環のサブグループで構成されている。該系は、飽和されている。二環式炭化水素環では、2つの環は、少なくとも2個の炭素原子を一緒に有するように結合されている。スピロ炭化水素環では、1個の炭素原子（スピロ原子）が2つの環とともに属している。

20

【0052】

シクロアルキルを置換すべきである場合、置換は、すべての水素保持炭素原子上で各場合において一または多置換の形で互いに独立に起こり得る。シクロアルキル自体は、該環系のあらゆる適切な位置を介して置換基として分子に結合させることができる。

シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビシクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフチル）、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビシクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル等である。

30

シクロアルキルの上記の定義は、シクロアルキルが例えば、 $C_{x-y}$ シクロアルキルアミノ、 $C_{x-y}$ シクロアルキルオキシまたは $C_{x-y}$ シクロアルキルアルキルにおけるような他の（複合）基の一部である場合にも適用される。

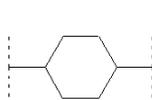
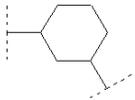
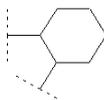
シクロアルキルの自由原子価が飽和される場合、脂環式基が得られる。

したがって、シクロアルキレンという用語は、先に定義したシクロアルキルから導き出すことができる。シクロアルキレンは、シクロアルキルと異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

40

【0053】

【化9】

シクロヘキシル及び  又は  又は  （シクロヘキシレン）である。

シクロアルキレンの上記の定義は、シクロアルキレンが例えば、 $HO-C_{x-y}$ シクロアルキレンアミノまたは $H_2N-C_{x-y}$ シクロアルキレンオキシにおけるような他の（複合）

50

基の一部である場合にも適用される。

【0054】

シクロアルケニルも単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環のサブグループで構成されている。しかし、該系は、不飽和である。すなわち、少なくとも1つのC-C二重結合が存在するが、芳香族系ではない。上文で定義したシクロアルキルにおいて、隣接する環炭素原子における2個の水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和されて、第2の結合を形成する場合、対応するシクロアルケニルが得られる。

シクロアルケニルを置換すべきである場合、置換は、すべての水素保持炭素原子上で各場合において一または多置換の形で互いに独立に起こり得る。シクロアルケニル自体は、該環系のあらゆる適切な位置を介して置換基として分子に結合させることができる。

10

【0055】

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ-1-エニル、シクロプロパ-2-エニル、シクロブタ-1-エニル、シクロブタ-2-エニル、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-2-エニル、シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプタ-1-エニル、シクロヘプタ-2-エニル、シクロヘプタ-3-エニル、シクロヘプタ-4-エニル、シクロブタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-1,4-ジエニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,5-ジエニル、シクロヘキサ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘキサ-2,5-ジエニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエニル(ノルボルナ-2,5-ジエニル)、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル(ノルボルネニル)、スピロ[4,5]デカ-2-エニル等である。

20

【0056】

シクロアルケニルの上記の定義は、シクロアルケニルが例えば、 $C_{x-y}$ シクロアルケニルアミノ、 $C_{x-y}$ シクロアルケニルオキシまたは $C_{x-y}$ シクロアルケニルアルキルにおけるような他の(複合)基の一部である場合にも適用される。

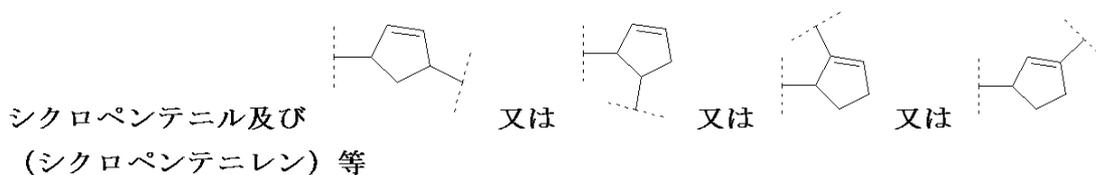
シクロアルケニルの自由原子価が飽和される場合、不飽和脂環式基が得られる。

シクロアルケニレンという用語は、先に定義したシクロアルケニルから導き出すことができる。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルと異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

30

【0057】

【化10】



である。

シクロアルケニレンの上記の定義は、シクロアルケニレンが例えば、 $HO-C_{x-y}$ シクロアルケニレンアミノまたは $H_2N-C_{x-y}$ シクロアルケニレンオキシにおけるような他の(複合)基の一部である場合にも適用される。

40

【0058】

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単、二または三環式炭素環を意味する。好ましくは、それは、6個の炭素原子を有する単環基(フェニル)または9個もしくは10個の炭素原子を有する二環基(2つの6員環または1つの6員環と5員環)を意味し、第2の環は、芳香族であってもよく、またはしかし、飽和もしくは部分的に飽和されていてもよい。

アリールを置換すべきである場合、置換は、すべての水素保持炭素原子上で各場合において一または多置換の形で互いに独立に起こり得る。アリール自体は、該環系のあらゆる

50

適切な位置を介して置換基として分子に結合させることができる。

アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル（2, 3 - ジヒドロインデニル）、インデニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル（1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、テトラリニル）、ジヒドロナフチル（1, 2 - ジヒドロナフチル）、フルオレニル等である。

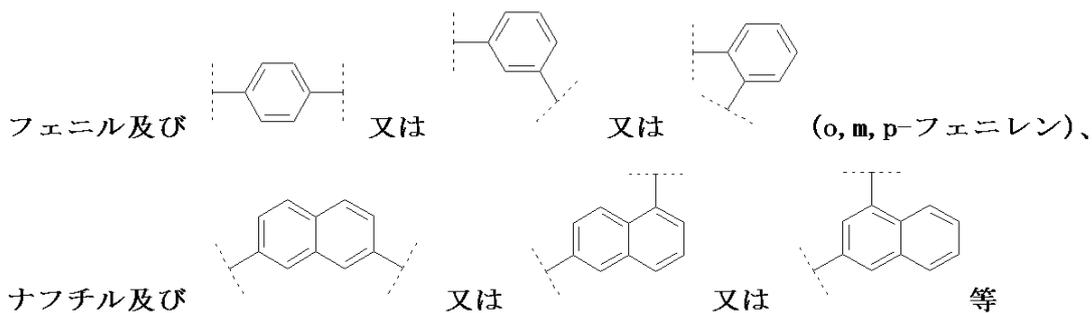
アリールの上記の定義は、アリールが例えば、アリールアミノ、アリールオキシまたはアリールアルキルにおけるような他の（複合）基の一部である場合にも適用される。

アリールの自由原子価が飽和される場合、芳香族基が得られる。

アリーレンという用語も、先に定義したアリールから導き出すことができる。アリーレンは、アリールと異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的には、第2の原子価は、アリールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【0059】

【化11】



である。

アリーレンの上記の定義は、アリーレンが例えば、HO - アリーレンアミノまたは  $H_2N$  - アリーレンオキシにおけるような他の（複合）基の一部である場合にも適用される。

【0060】

ヘテロシクリルは、先に定義したシクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから炭化水素環における1つもしくは複数の基 -  $CH_2$  - を互いに独立に基 - O - 、 - S - もしくはNH - により置き換えることによってまたは1つもしくは複数の基 = CH - を基 = N - により置き換えることによって誘導される環系を意味し、合計5個以下のヘテロ原子が存在していてもよく、少なくとも1個の炭素原子が、2個の酸素原子の間および2個の硫黄原子の間または1個の酸素原子と1個の硫黄原子の間に存在していてもよく、全体としての環が化学的安定性を有さなければならない。ヘテロ原子は、すべての可能な酸化状態（硫黄 スルホキシド -  $SO$  - 、スルホン -  $SO_2$  - ; 窒素 N - オキシド）で存在してもよい。ヘテロシクリルでは、ヘテロ芳香環は存在しない。すなわち、ヘテロ原子は、芳香族系の一部でない。

【0061】

シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからの誘導の直接的結果は、ヘテロシクリルが、飽和または不飽和の形態で存在し得る、単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環およびスピロヘテロ環などのサブグループで構成されていることである。

不飽和とは、問題になっている環系に少なくとも1つの二重結合が存在するが、ヘテロ芳香族系が形成されないことを意味する。二環式ヘテロ環では、2つの環は、少なくとも2個の（ヘテロ）原子を共通に有するように結合されている。スピロヘテロ環では、1個の炭素原子（スピロ原子）が2つの環にともに属している。

【0062】

ヘテロシクリルが置換される場合、置換は、すべての水素保持炭素および/または窒素原子上で各場合において一または多置換の形で互いに独立に起こり得る。ヘテロシクリル自体は、該環系のあらゆる適切な位置を介して置換基として分子に結合させることができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 3 】

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル - S - オキシド、チオモルホリニル - S, S - ジオキシド、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[ 1, 4 ] - オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル - S, S - ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - S - オキシド、テトラヒドロチエニル - S, S - ジオキシド、ホモチオモルホリニル - S - オキシド、2, 3 - ジヒドロアゼト、2H - ピロリル、4H - ピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、8 - アザ - ビシクロ [ 5 . 1 . 0 ] オクチル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプチル、8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプチル、1 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクチル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、3, 9 - ジアザ - ビシクロ [ 4 . 2 . 1 ] ノニル、2, 6 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノニル、1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デシル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デシル、2, 6 - ジアザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプチル、2, 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノニル、2, 6 - ジアザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクチル、3, 9 - ジアザ - スピロ [ 5 . 5 ] ウンデシル、2, 8 - ジアザ - スピロ [ 4, 5 ] デシル等である。

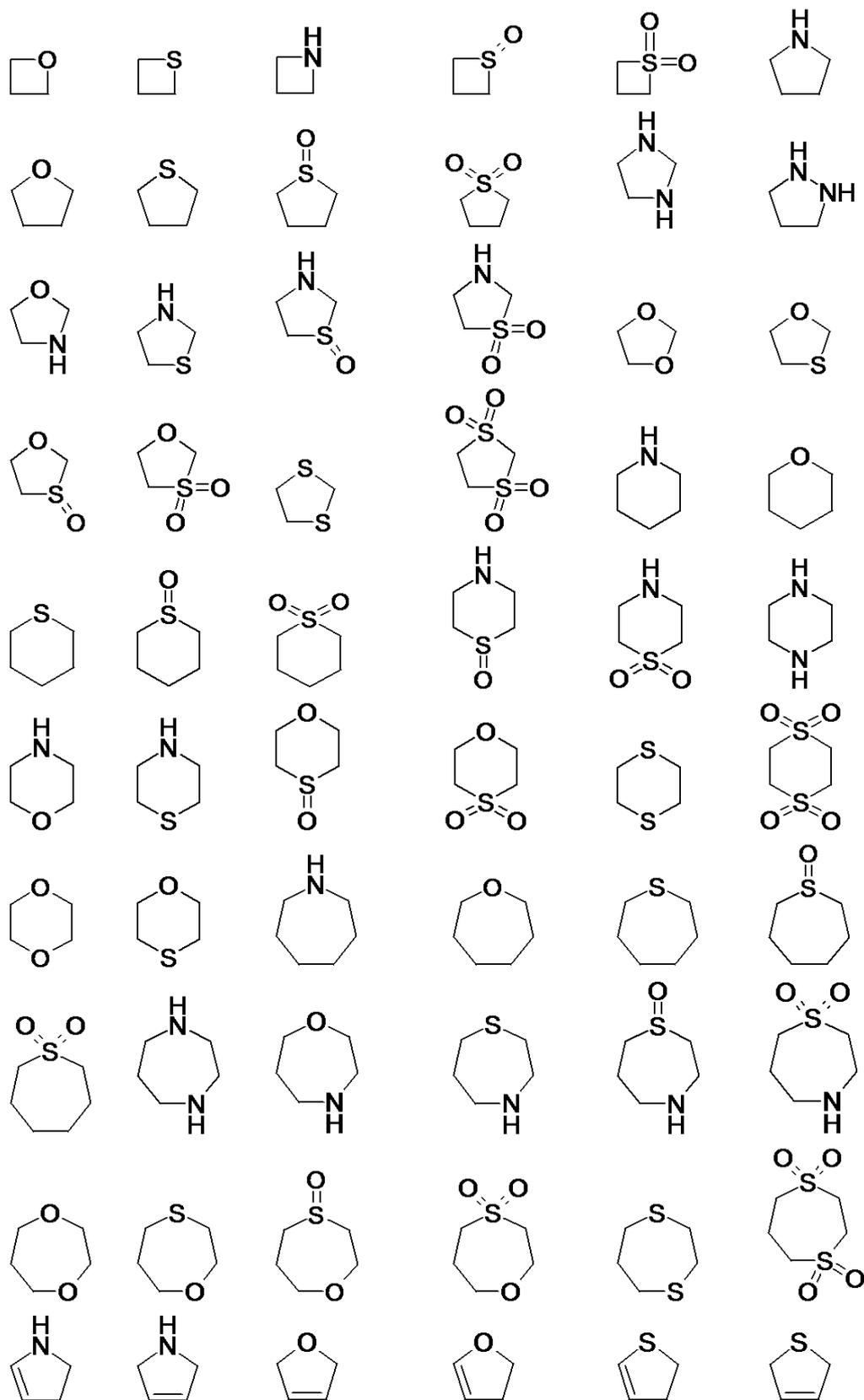
10

20

## 【 0 0 6 4 】

さらなる例は、各水素保持原子を介して（水素と交換）結合させることができる、以下の構造である。

【化 1 2】

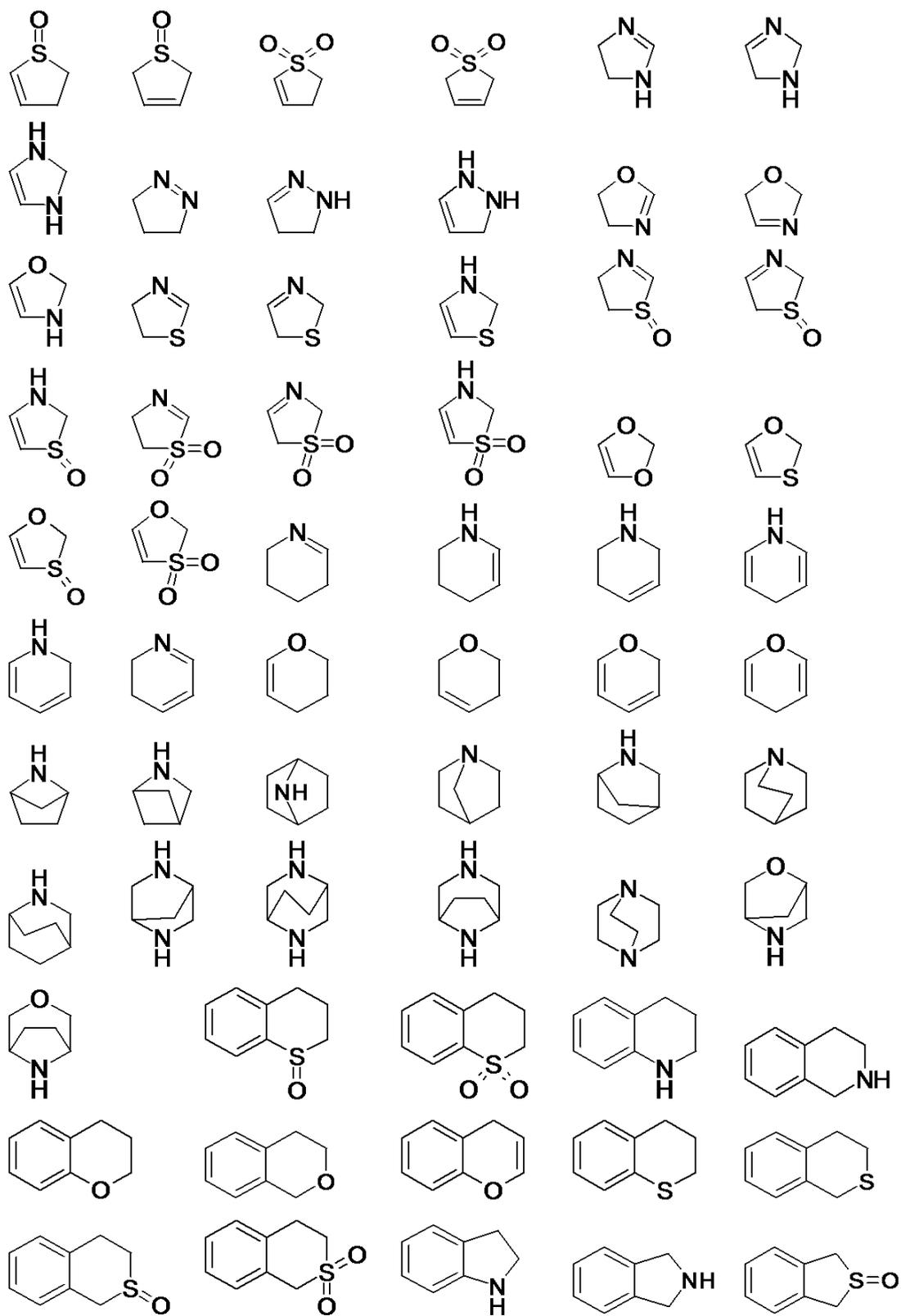


10

20

30

40

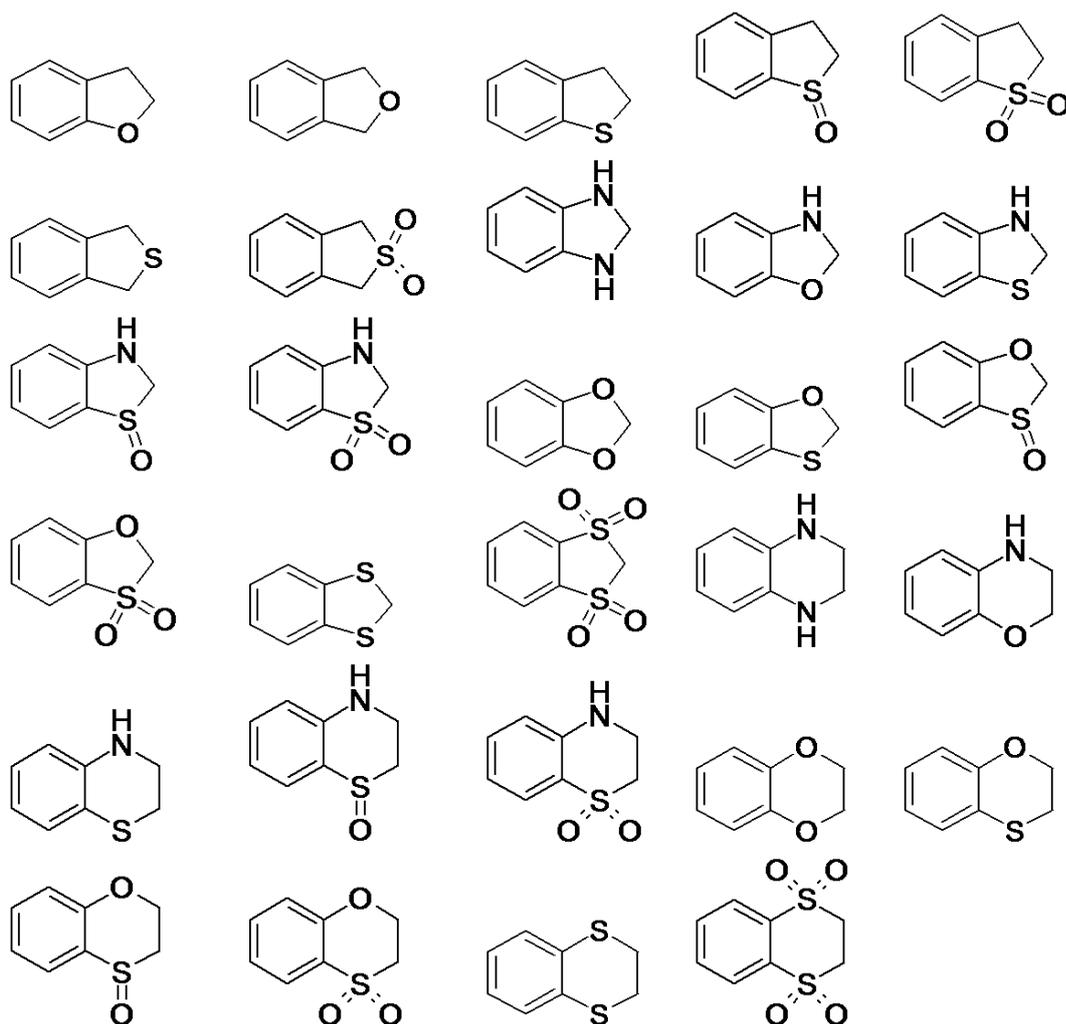


10

20

30

40



10

20

## 【 0 0 6 5 】

化合物 ( I ) における好ましいヘテロシクリルは、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルである。

30

## 【 0 0 6 6 】

ヘテロシクリルの上記の定義は、ヘテロシクリルが例えば、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリルアルキルにおけるような他の ( 複合 ) 基の一部である場合にも適用される。

ヘテロシクリルの自由原子価が飽和される場合、ヘテロシクリル基が得られる。

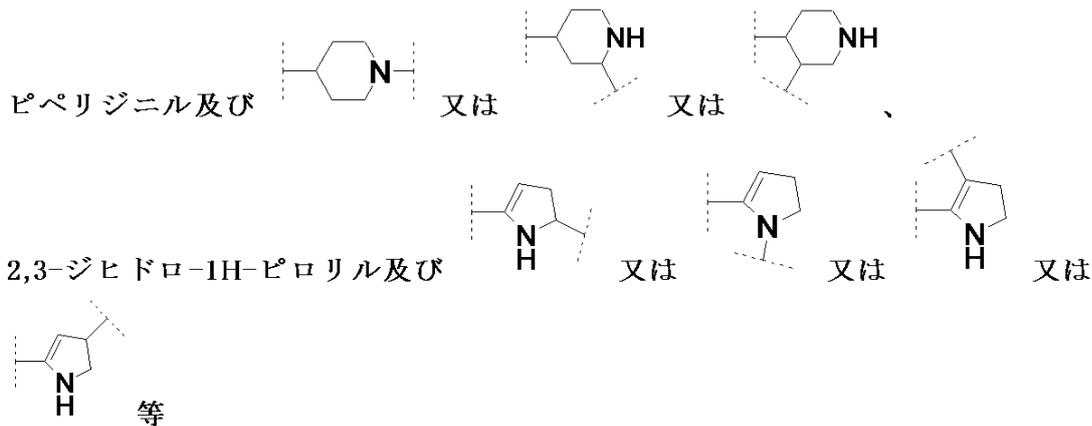
## 【 0 0 6 7 】

ヘテロシクリレンという用語も、先に定義したヘテロシクリルから導き出される。ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルと異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロシクリルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

40

## 【 0 0 6 8 】

## 【化13】



10

である。

ヘテロシクリレンの上記の定義は、ヘテロシクリレンが例えば、HO-ヘテロシクリレンアミノまたは $H_2N$ -ヘテロシクリレンオキシにおけるような他の(複合)基の一部である場合にも適用される。

## 【0069】

ヘテロアリールは、対応するアリールまたはシクロアルキル(シクロアルケニル)と比較して、1つまたは複数の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄および酸素から互いに独立に選択される1つまたは複数の同じまたは異なるヘテロ原子を含む、単環式ヘテロ芳香環または少なくとも1つのヘテロ芳香環を有する多環式環を意味し、得られる基は、化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールの存在の前提条件は、ヘテロ原子およびヘテロ芳香族系である。

20

ヘテロアリールを置換すべきである場合、置換は、すべての水素保持炭素および/または窒素原子上で各場合において一または多置換の形で互いに独立に起こり得る。ヘテロアリール自体は、該環系のあらゆる適切な位置、炭素および窒素の両方を介して置換基として分子に結合させることができる。

## 【0070】

ヘテロアリールの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、ピリミドピリジル、プリニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ゼンゾイミダゾリル-N-オキシド等である。

30

40

## 【0071】

さらなる例は、各水素保持原子を介して(水素と交換)結合させることができる、以下の構造である。

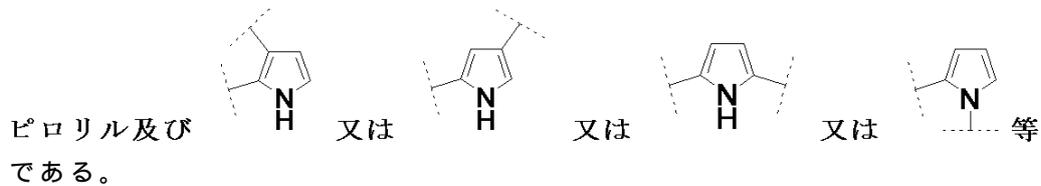
50



アリーレンは、ヘテロアリールと異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロアリールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【0073】

【化15】



10

【0074】

ヘテロアリーレンの上記の定義は、ヘテロアリーレンが例えば、HO - ヘテロアリーレンアミノまたは  $H_2N$  - ヘテロアリーレンオキシにおけるような他の(複合)基の一部である場合にも適用される。

置換されたとは、考慮中の原子に直接結合されている水素原子が他の原子または他の原子の群(置換基)によって置き換えられていることを意味する。出発条件(水素原子の数)によって、1個の原子において一または多置換が起こり得る。特定の置換基による置換は、置換される置換基および原子の許容される原子価が互いに一致し、置換が安定な化合物(すなわち、例えば、再配列、環化または脱離により自発的に変換されない化合物)をもたらす場合のみ可能である。

20

= S、= NR、= NOR、= NNRR、= NN(R)C(O)NRR、=  $N_2$  または同類のものなどの二価置換基は、炭素原子のみにおける置換基であり得、二価置換基 = O は、硫黄における置換基でもあり得る。一般的に、置換は、環系においてのみ二価置換基により行うことができ、2個のジェミナル水素原子、すなわち、置換の前に飽和されている同じ炭素原子に結合している水素原子による置換を必要とする。したがって、二価置換基による置換は、環系の -  $CH_2$  - 基または硫黄原子においてのみ可能である。

【0075】

立体化学/溶媒和物/水和物: 具体的に示さない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所定の化学式または化学名は、互変異性体ならびにすべての立体、光学および幾何異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、E/Z異性体等)ならびにそれらのラセミ体、ならびにそのような異性体および鏡像異性体ならびにその薬学的に許容される塩を含む塩が存在する場合、別個の鏡像異性体の種々の割合の混合物、ジアステレオ異性体の混合物または前述の形態のいずれかの混合物を含む。本発明の化合物および塩は、溶媒和されていない形態ならびに水、エタノールおよび同類のものなどの薬学的に許容される溶媒により溶媒和された形態で存在し得る。一般的に、水和物などの溶媒和された形態は、本発明の目的のために溶媒和されていない形態と同等であると考えられる。

30

塩: 「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適し、妥当な便益/危険比に相応した化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために用いられる。

40

【0076】

本明細書で用いているように、「薬学的に許容される塩」は、その酸または塩基塩を製することによって親化合物が修飾されている、開示化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性残基の鉱物塩または有機酸塩; カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などを含むが、これらに限定されない。

例えば、そのような塩は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、エデト酸Ca/エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸

50

塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩 (isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、酢酸フェニル、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート (teoclates)、トルエンスルホン酸塩、トリエチオダイド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミンおよびプロカインを含む。

10

## 【0077】

さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属の陽イオンを用いて生成させることができる (Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照のこと)。

## 【0078】

本発明の薬学的に許容される塩は、通常の方法により塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般的に、そのような塩は、遊離酸または塩基形のこれらの化合物を水中またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルもしくはそれらの混合物のような有機希釈剤中で十分な量の適切な塩基または酸と反応させることにより調製することができる。

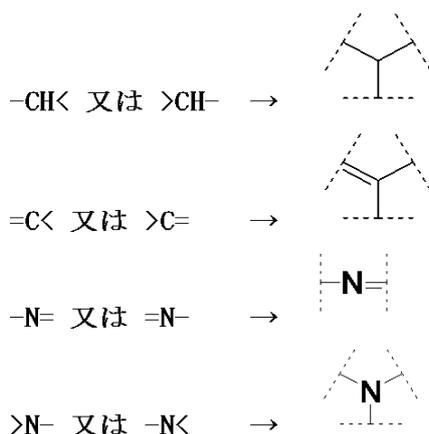
20

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用である上記のもの以外の酸の塩 (例えば、トリフルオロ酢酸塩) も本発明の一部を構成する。

## 【0079】

いくつかの省略表記法およびそれらの構造的対応物を以下に示す。

## 【化16】



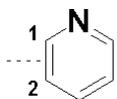
30

例えば、配列 X - Y - Z において成分 Y が構造部分 - N = に相当すると推定される場合、これは、X = N - Z を、且つ X - N = Z をも意味する。

40

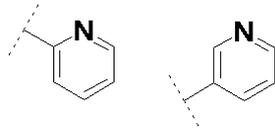
例えば、

## 【化17】



のような表示において、点線は、環系を炭素原子 1 または 2 を介して分子に結合させることができ、したがって、以下の表示と同等であることを意味する。

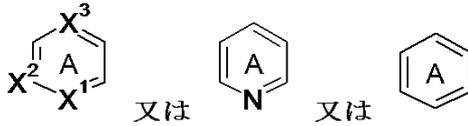
## 【化18】



## 【0080】

例えば、

## 【化19】



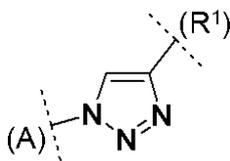
10

のような表示において、文字Aは、例えば、問題とする環の他の環への結合を示すことをより容易にするために環の表示の機能を有する。

それらがどの隣接基に結合するのか、またどのような原子価を有するのかを決定することが不可欠である二価基について、以下の表示におけるように、明確にする目的で必要な場合、対応する結合相手を示す。

## 【0081】

## 【化20】



20

又は  $(R^2) - C(O)NH-$  又は  $(R^2) - NHC(O)-$

## 【0082】

基または置換基は、対応する基表示（例えば、 $R^a$ 、 $R^b$ 等）を有する多数の代替基/置換基からしばしば選択される。分子の異なる部分において本発明による化合物を定義するためにそのような基を繰り返して用いる場合、様々な使用を互いに完全に無関係であるとみなすべきであることを常に念頭におかなければならない。

30

本発明の目的のための治療有効量は、疾患の症状を除くまたはこれらの症状を予防もしくは緩和することができる、あるいは治療患者の生存を延長させる物質の量を意味する。

## 【0083】

略語の一覧

Ac	アセチル
AcCN	アセトニトリル
aq.	水生、水性
ATP	アデノシン三リン酸
BiPh	ビフェニル
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
Bu	ブチル
c	濃度
d	日
dba	ジベンジリデンアセトン
TLC	薄層クロマトグラフィー

40

50

Davephos	2-ジメチルアミノ-2'-ジシクロヘキシルアミノホス フィノビフェニル
DBA	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (ヒューニツヒ塩基)
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EGTA	エチレングリコール四酢酸
eq	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i	イソ
Kat., kat.	触媒、触媒の
conc.	濃縮
LC	液体クロマトグラフィー
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
sln.	溶液
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MS	質量分析
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	利用不可

10

20

30

40

PBS	リン酸緩衝生理食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Py	ピリジン
rac	ラセミ体の
red.	還元
Rf (R <sub>f</sub> )	保持係数
RP	逆相
rt	周囲温度
S <sub>N</sub>	求核置換
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
tBu	tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
tert	第三級
Tf	トリフレート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
t <sub>Ret.</sub>	保持時間(HPLC)
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
TsOH	p-トルエンスルホン酸
UV	紫外

10

20

30

## 【0084】

本発明の特徴および利点は、本発明の範囲を限定することなく例によって本発明の基本を例示する以下の詳細な実施例から明らかになる。

## 【0085】

本発明による化合物の調製

一般

特に示さない限り、すべての反応は、化学実験室で一般的に用いられている方法を用いて商業的に入手できる装置で行われる。空気および/または水分に敏感な出発物質は、保護ガス中で保存し、対応する反応およびそのすぐ後の操作は、保護ガス(窒素またはアルゴン)中で行われる。

40

## 【0086】

本発明による化合物は、Autonom(Beilstein)ソフトウェアをCAS規則に従って命名する。化合物を構造式およびその命名法により表示すべきである場合、不一致の場合には、構造式が決定的なものである。

## 【0087】

マイクロ波反応は、Biotageにより製造されたイニシエータ/反応器中または好ましくは攪拌しながら密閉容器(好ましくは2、5または20mL)中でCEMにより製造されたExplorerまたはAnton Paarにより製造されたSynthos 3000もしくはMonowave 3000で行われる。

50

## 【0088】

## クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーは、Merckにより製造されたガラス上の既製のシリカゲル60 TLCプレート(蛍光指示薬F-254を含む)上で行う。

本発明による例化合物の分取高圧クロマトグラフィー(RP HPLC)は、Waters(名称: XTerra Prep. MS C18、5 $\mu$ m、30 $\times$ 100mmまたはXTerra Prep. MS C18、5 $\mu$ m、50 $\times$ 100mm OBDまたはSymmetrie C18、5 $\mu$ m、19 $\times$ 100mmまたはSunfire C18 OBD、19 $\times$ 100mm、5 $\mu$ mまたはSunfire Prep C10 $\mu$ m OBD 50 $\times$ 150mmまたはX-Bridge Prep C18 5 $\mu$ m OBD 19 $\times$ 50mmまたはX-Bridge Prep C18 10 $\mu$ m OBD 50 $\times$ 150mm)、Agilent(名称: Zorbax SB-C8 5 $\mu$ m PrepHT 21.2 $\times$ 50mm)およびPhenomenex(名称: Gemini C18 5 $\mu$ m AXIA 21.2 $\times$ 50mmまたはGemini C18 10 $\mu$ m 50 $\times$ 150mm)により製造されたカラムを用いて行う。0.1% HCOOHを水に加えると同時に(酸性条件)、H<sub>2</sub>O/アセトニトリルまたはH<sub>2</sub>O/MeOHなどの種々の勾配を用いて化合物を溶出する。塩基性条件下でのクロマトグラフィーについては、水を以下のようにアルカリ性にすると同時に、H<sub>2</sub>O/アセトニトリルも用いる: 5 mLのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>溶液(1 LのH<sub>2</sub>O中158 g)および2 mLのNH<sub>3</sub>(MeOH中7 M)にH<sub>2</sub>Oを補充して1 Lとする。

10

20

## 【0089】

中間化合物の分析HPLC(反応制御)は、Agilent(名称: Zorbax SB-C8、5 $\mu$ m、21.2 $\times$ 50mmまたはZorbax SB-C8、3.5 $\mu$ m、21.2 $\times$ 50mm)、Phenomenex(名称: Gemini C18 3 $\mu$ m 2 $\times$ 30mm)およびWaters(名称: XBridge(商標)C18、3.5 $\mu$ m、2.1 $\times$ 50mm、XBridge(商標)C18、5 $\mu$ m、2.1 $\times$ 50mm、XBridge(商標)C18、2.5 $\mu$ m、2.1 $\times$ 20mmまたはSunfire(商標)C18、3.5 $\mu$ m、2.1 $\times$ 50mm)により製造されたカラムを用いて行う。分析装置には、各場合に質量検出器も装着されている。

30

## 【0090】

## HPLC - 質量分析 / UV分光測定法

本発明による例化合物を特徴付ける保持時間 / MS - ESI<sup>+</sup>は、HPLC - MS装置(質量検出器付き高速液体クロマトグラフィー)を用いて生成する。注入ピークにおいて溶出する化合物に、保持時間  $t_{Ret.} = 0.00$  を与える。

## 【0091】

## HPLC法

## 方法A

HPLC	Agilent 1100シリーズ
MS	1200シリーズLC/MSD(API-ES+3000V、四重極、G6140A)
MSDシグナル設定	スキャンポジ150~750
カラム	Agilent Zorbax SB、C8、3.5 $\mu$ m、80、50 $\times$ 2.1mmカラム、部品番号: 871700-906
溶離剤	A: 水+0.11%ギ酸 B: アセトニトリル(HPLC用)+0.1%ギ酸
検出シグナル	UV254/214/230nm(バンド幅8、レファレンスオフ)
スペクトル	範囲: 190~450nm; ステップ: 4.0nm
ピーク幅	>0.01分(0.2秒)
注入	1.5 $\mu$ L標準注入

40

50

流量	1.1 mL / 分		
カラム温度	45		
勾配	0.0 ~ 1.75分	15%	95% B
	1.75 ~ 1.9分	95%	B
	1.9 ~ 1.92分	95%	15% B
	1.92 ~ 2.1分	15%	B
【0092】			
方法 B			
HPLC	Agilent 1100シリーズ		
MS	1200シリーズ LC / MSD (API-ES + 3000V、四重極、G6140A)		10
MSDシグナル設定	スキャンポジ150 ~ 750		
カラム	Agilent Poroshell 120 SB、C18、2.7 μm、120、30 × 2.1mmカラム、部品番号：681775 - 902		
溶離剤	A：水 + 0.11%ギ酸 B：アセトニトリル (HPLC用) + 0.1%ギ酸		
検出シグナル	UV 254 / 214 / 230 nm (バンド幅8、レファレンスオフ)		
スペクトル	範囲：190 ~ 450 nm ; ステップ：4.0 nm		
ピーク幅	> 0.01分 (0.2秒)		20
注入	0.5 μL 標準注入		
流量	1.1 mL / 分		
カラム温度	45		
勾配	0.0 ~ 1.00分	15%	95% B
	1.0 ~ 1.1分	95%	B
	1.1 ~ 1.13分	95%	15% B
	1.13 ~ 1.23分	15%	B
【0093】			
方法 C			
HPLC	LC-20AB		30
MS	自動注入器 CTC PAL HTS、LCMS2010EV、UV検出器 SPD-M20A PDA、補助検出器 PL2100		
MSDシグナル設定	スキャンポジ100 ~ 1000		
カラム	Waters Atlantis dC18、2.1 × 100mm、3 μm		
溶離剤	A：水 + 0.1%ギ酸 B：アセトニトリル (HPLC用) + 0.1%ギ酸		
検出シグナル	UV 215 nm (バンド幅設定せず)		
スペクトル	範囲：200 ~ 420 nm		
ピーク幅	設定せず		40
注入	3 μL 標準注入		
流量	1 mL / 分		
カラム温度	40		
勾配	0.00 ~ 2.50分	5%	100% B
	2.50 ~ 2.70分	100%	B
	2.70 ~ 2.71分	100%	5% B
	2.71 ~ 3.50分	5%	B
【0094】			
方法 D			
HPLC	Agilent G1312A		50

MS aters 2996	自動注入器CTC PAL HTC、MS ZQ、UV検出器W PDA、補助検出器Waters 2420	
MSDシグナル設定	スキャンポジ150~850	
カラム m、3µm	Waters Atlantis dC18、2.1×100m	
溶離剤	A：水+0.1%ギ酸 B：アセトニトリル(HPLC用)+0.1%ギ酸	
検出シグナル スペクトル ピーク幅	UV215nm(バンド幅設定せず) 範囲：200~420nm 設定せず	10
注入	3µL標準注入	
流量	0.6mL/分	
カラム温度	40	
勾配	0.00~5.00分 5% 100%B 5.00~5.40分 100%B 5.40~5.42分 100% 5%B 5.42~7.00分 5%B	

## 【0095】

方法E		
HPLC	Agilent 1100シリーズ	20
MS	1100シリーズLC/MSD(API-ES+/-3000V 、四重極、G1946D)	
MSDシグナル設定	スキャンポジ120~900、スキャンネガ120~900	
カラム	Phenomenex; 部品番号00M-4439-BO-CE ; Gemini 3µm、C18、110; 20×2.0mmカラム	
溶離剤	A：5mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> /20mM NH <sub>3</sub> (pH=9.5) B：アセトニトリル(HPLC用)	
検出シグナル スペクトル ピーク幅	UV254nm(バンド幅1、レファレンスオフ) 範囲：250~400nm; ステップ：1nm <0.01分(0.1秒)	30
注入	10µL標準注入	
流量	1.0mL/分	
カラム温度	40	
勾配	0.0~2.5分 5% 95%B 2.5~2.8分 95%B 2.8~3.1分 95% 5%B	

## 【0096】

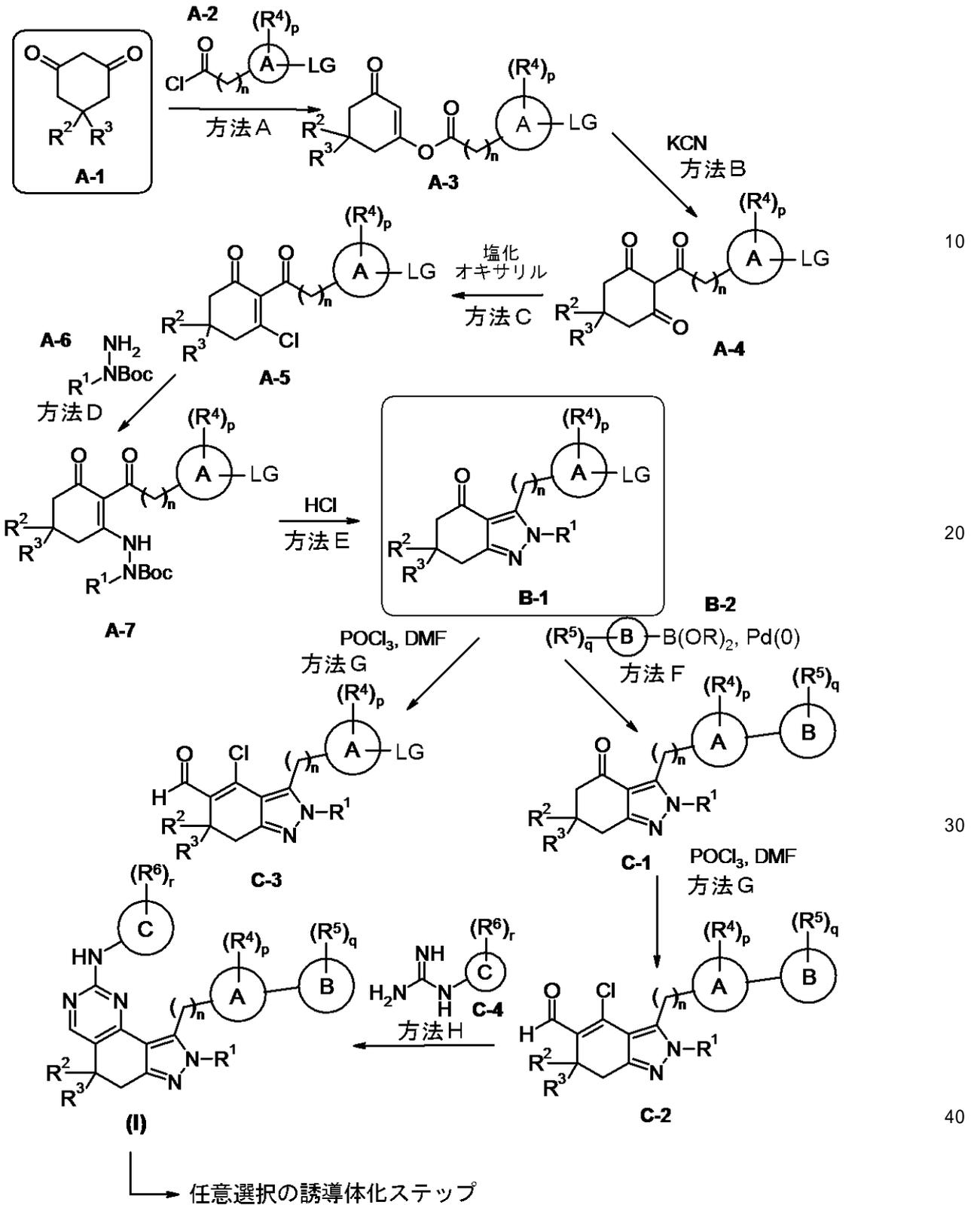
一般式の置換基が上文で示した意味を有する本発明による化合物は、下文で述べる合成方法により調製される。これらの方法は、請求するその対象および化合物の範囲をこれらの例に限定することなしに、本発明を例示するものとして意図されるものである。出発化合物の調製を記載しない場合、それらは、商業的に入手できるか、または公知の化合物もしくは本明細書で述べる方法と同様に調製することができる。文献に記載されている物質は、公表された合成方法に従って調製する。

40

## 【0097】

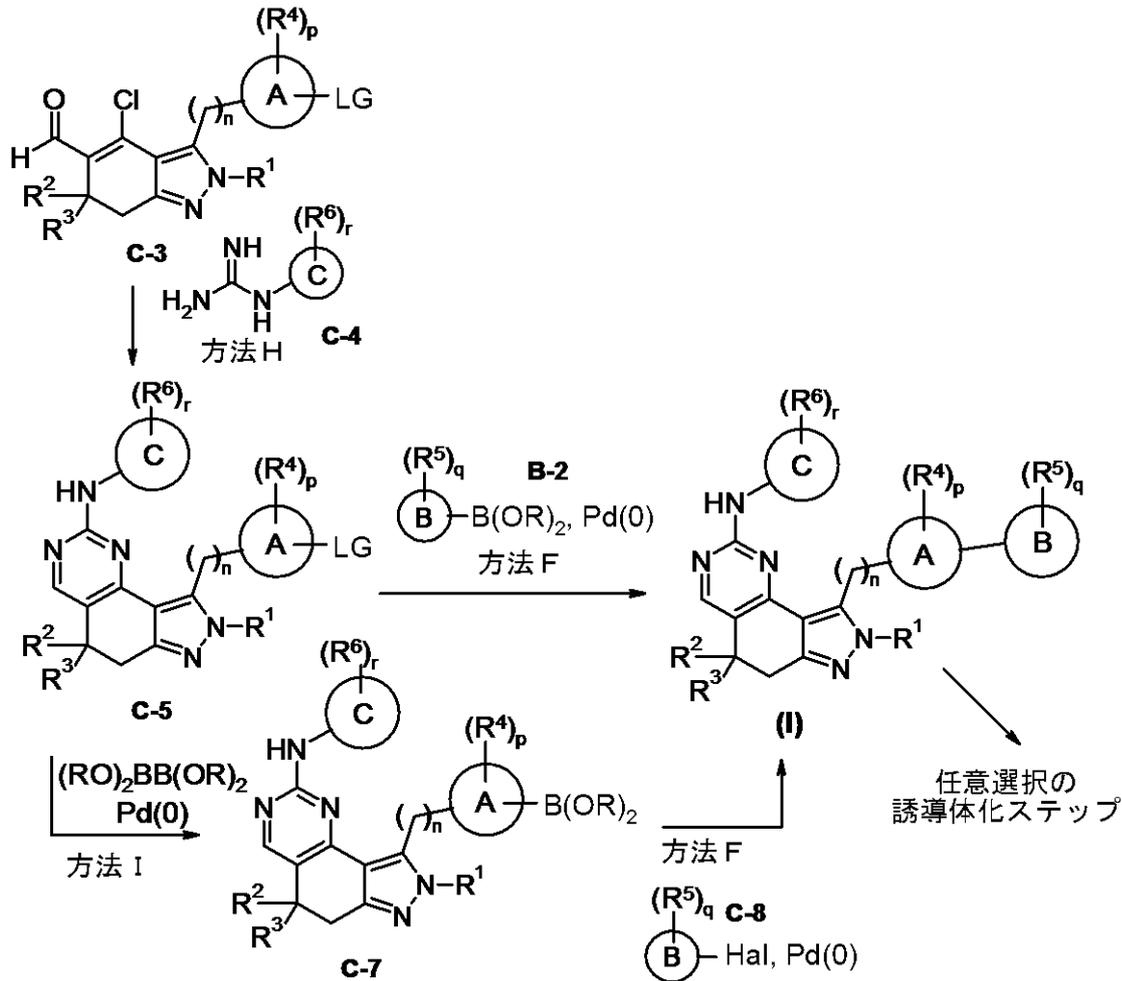
一般的反応スキームおよび合成経路の要約

【化 2 1】



【 0 0 9 8 】

## 【化22】



## 【0099】

一般構造 (I) の新規化合物は、中心ケト構築ブロック B - 1 に至る合成経路により環状 1, 3 - ジケトン A - 1 から開始して以下のように調製することができる。出発化合物 A - 1 を酸塩化物 A - 2 と反応させ、中間体エノールエステル A - 3 をその後トリケトン A - 4 に転位させ、これを塩化オキサリルにより塩化ビニル A - 5 に変換することができる。あるいは、カルボン酸を活性化し (例えば、塩化物 *in situ*)、トリケトン A - 4 に直接アシル化することができる。保護ヒドラジン  $R^1NHNH_2$  (A - 6) による A - 5 の置換により、中間体 A - 7 がもたらされ、保護基の切断の後にこれを塩酸媒体中で環化して、中心ケト構築ブロック B - 1 を形成する。

30

## 【0100】

B - 1 を DMF の存在下でオキシ塩化リンによりホルミル化して C - 3 (VILSMEIER) を得てもよく、または最初にカップリング (鈴木) させてピ (ヘテロ) アリール C - 1 を形成し、これもホルミル化して C - 2 を得てもよい。

40

中間体 C - 2 を、公知の方法を用いてアミンから得られるグアニジン C - 4 を用いて直接閉環させ、化合物 (I) を得ることができる。

## 【0101】

化合物 (I) は、C - 3 から、グアニジン C - 4 を用いた同じピリミジン閉環 (C - 5) と続くボロネート B - 2 を用いたピ (ヘテロ) アリールの形成 (鈴木) により得ることもできる。あるいは、中間体 C - 5 における脱離基 (LG) をボロン酸官能基により置き換え、次いで、ヘテロアリールハロゲン化物 C - 8 と鈴木カップリングさせることができる。

## 【0102】

一般的反応スキームに示す合成経路に従って直接合成され、例えば、ハロゲン原子、ア

50

ミノおよびヒドロキシ基（環状アミンを含む）、カルボン酸またはエステル官能基、ニトリル等などのさらに修飾することができる環 A、B または C 上の官能基を有する化合物（I）は、金属触媒交差カップリング反応、アシル化、アミド化、付加、還元または（還元的）アルキル化または保護基の切断などの十分に確立された有機化学変換によりさらなる化合物（I）に誘導体化することもできる。これらのさらなるステップは、一般的スキームに示さない。同様に、これらのさらなるステップを一般的スキームに示す合成経路に含めること、すなわち、中間化合物を用いた誘導体化反応を行うことも可能である。さらに、保護基を有する構築ブロックを用いることも可能である。すなわち、脱保護のためのさらなるステップが必要である。

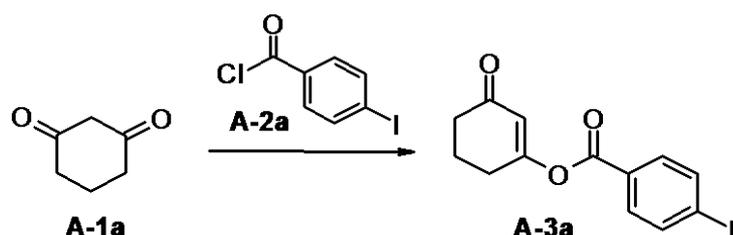
## 【0103】

A. 中心ケト構築ブロック B - 1 の合成

A. 1. エノールエステル A - 3 の合成（方法 A）

A. 1. 1 A - 3 a の合成の実験手順

## 【化23】



乾燥トルエン（30 mL）中 4 - ヨードベンゾイルクロリド（13.4 g、50.4 mmol）を乾燥トルエン（20 mL）中 1, 3 - シクロヘキサジオン（5.65 g、50.4 mmol）および N - エチルジイソプロピルアミン（17.0 mL、99 mmol）の混合物に加え、rt で 1 時間攪拌する。反応混合物を水およびブラインで洗浄し、有機層を乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、ろ過し、真空中で濃縮する。

## 【0104】

以下のエノールエステル A - 3（表 1）は、それぞれ異なるジケトン A - 1 および酸塩化物 A - 2 から出発して同様な方法で得ることができる。

## 【表 1】

表 1

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
A-3a		1.21	343	A
A-3b		1.27	377	A
A-3c		0.48	252	B
A-3d		0.75	357	B

## 【0105】

10

20

30

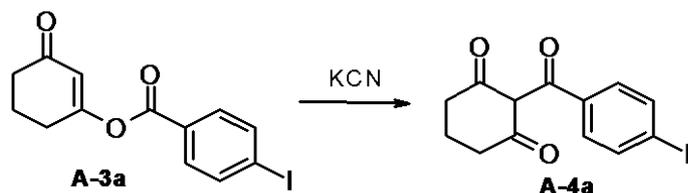
40

50

## A . 2 . トリケトン A - 4 の合成 (方法 B )

## A . 2 . 1 . A - 4 a の合成の実験手順

## 【化 2 4】



MeCN (25 mL) 中 A - 3 a (16.1 g、47.1 mmol)、トリエチルアミン (13.0 mL、93.4 mmol) および KCN (500 mg、7.68 mmol) を rt で 17 時間攪拌する。水 (50 mL) を加え、混合物を AcOH で中和し、ジクロロメタンで完全に抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮する。

## 【0106】

以下のトリケトン A - 4 (表 2) は、異なるエノールエステル A - 3 から出発して同様な方法で得ることができる。

## 【表 2】

表 2

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
A-4a		1.03	343	A
A-4b		1.22	377	A
A-4c		0.36	252	B
A-4d		0.35	357	B
A-4e		0.70	309/311	B

## 【0107】

## A . 3 . 塩化ビニル A - 5 の合成 (方法 C )

## A . 3 . 1 . A - 5 a の合成の実験手順

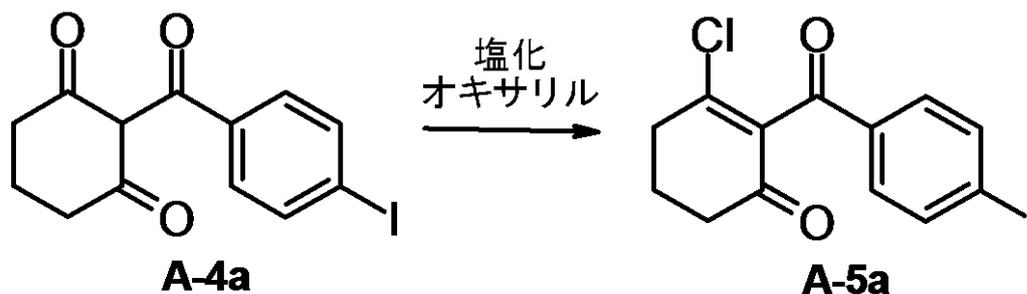
10

20

30

40

## 【化25】



10

塩化オキサリル (3.50 mL、41.6 mmol) を乾燥ジクロロメタン (25 mL) 中 A-4a (13.1 g、38.3 mmol) に加え、rt で 1.5 時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、さらに精製せずに直ちに次のステップに用いる。(コメント: HPLC 分析のために小試料をモルホリンでクエンチする。)

## 【0108】

以下の塩化ビニル A-5 (表3) は、異なるトリケトン A-4 から出発して同様な方法で得ることができる。

## 【表3】

表3

#	構造	$t_{ret}$ [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-5a		0.80 <sup>1</sup>	412	A
A-5b		0.82 <sup>1</sup>	446	A
A-5c		0.23 <sup>1</sup>	321	B
A-5d		0.75	375	B
A-5e		0.47 <sup>1</sup>	378/380	B
A-5f		2.15	375	C

20

30

40

<sup>1</sup> HPLC 試料は HPLC 分析の前にモルホリンでクエンチされる。

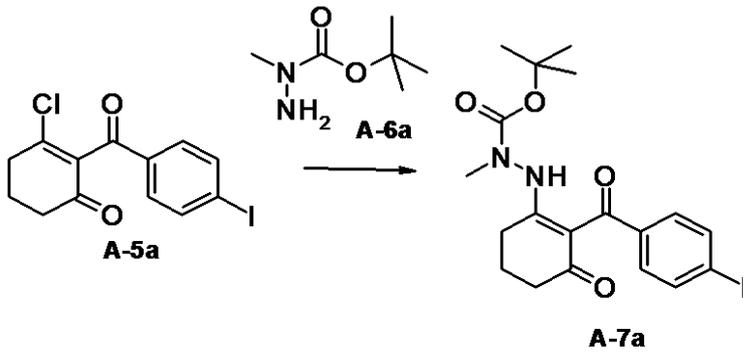
## 【0109】

A.4. ヒドラジド A-7 の合成 (方法 D)

A.4.1. A-7a の合成の実験手順

50

## 【化 2 6】



10

N - エチルジイソプロピルアミン ( 13 . 3 mL、77 . 1 mmol ) および 1 - Boc - 1 - メチルヒドラジン A - 6 a ( 6 . 20 mL、41 . 1 mmol ) を乾燥 THF ( 20 mL ) 中 A - 5 a ( 13 . 8 g、38 . 3 mmol ) に加え、rt で 18 時間 攪拌する。反応混合物を直ちに次のステップに用いる。

## 【 0 1 1 0】

以下のヒドラジド A - 7 ( 表 4 ) は、異なる塩化ビニル A - 5 から出発して同様な方法で得ることができる。

【表 4】

表 4

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
A-7a		1.17	471	A
A-7b		1.32	505	A
A-7d		0.54	380	B
A-7e		0.72	485	B
A-7c		0.77	437/439	B
A-7f		2.28	485	C

10

20

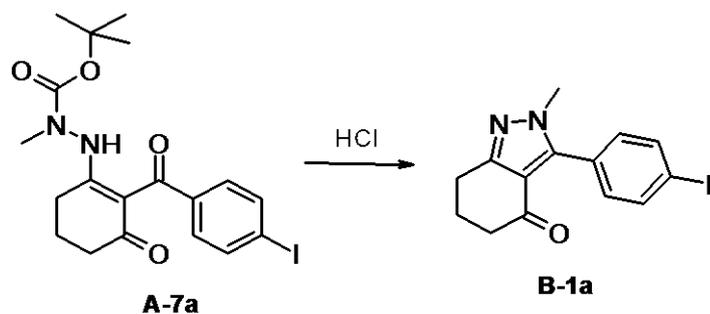
30

## 【 0 1 1 1 】

A . 5 . ピラゾール B - 1 の合成 ( 方法 E )

A . 5 . 1 . B - 1 a の合成の実験手順

## 【 化 2 7 】



40

A - 7 a を含む反応混合物を濃 HCl ( 30 mL ) で処理し、 r t で 2 時間攪拌する。ジクロロメタンを加え、有機層を水、 1 N NaOH およびブラインで繰り返して洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、ろ過し、真空中で濃縮する。必要な場合、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

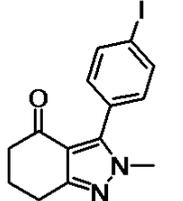
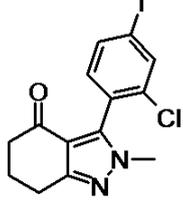
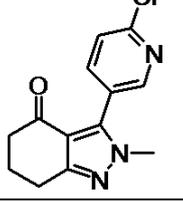
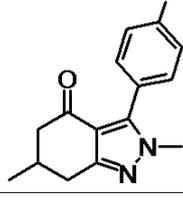
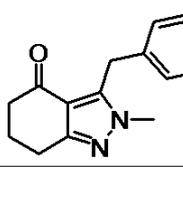
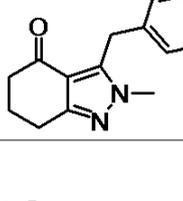
50

## 【 0 1 1 2 】

以下のピラゾール B - 1 (表 5) は、異なるヒドラジド A - 7 から出発して同様な方法で得ることができる。

## 【表 5】

表5

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
B-1a		1.05	353	A
B-1b		1.11	387	A
B-1c		0.37	262	B
B-1d		0.64	367	B
B-1e		0.58	319/321	B
B-1f		1.96	367	C

10

20

30

40

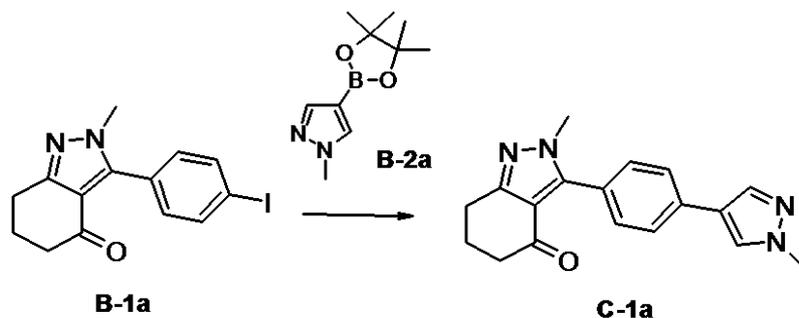
## 【 0 1 1 3 】

B . 官能基化中心ケト構築ブロック C - 1 の合成

B . 1 . 鈴木カップリング (方法 F)

B . 1 . 1 . C - 1 a の合成の実験手順

## 【化 2 8】



10

ジオキササン (7 mL) / メタノール (7 mL) 中 B - 1 a (2.0 g、5.68 mmol)、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキソボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール B - 2 a (1.35 g、6.49 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (75 mg、65  $\mu$ mol) に 2 M  $K_2CO_3$  (5.7 mL、11.4 mmol) を加え、混合物をマイクロ波反応器中アルゴン雰囲気下で 120 で 15 分間攪拌する。水を加え、反応混合物をジクロロメタンで完全に抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで繰り返して洗浄し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、ろ過し、真空中で濃縮する。必要な場合、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーまたは結晶化により精製する。

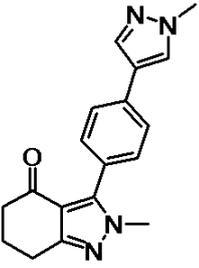
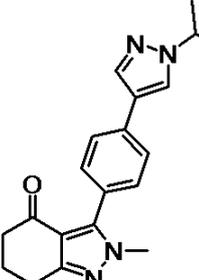
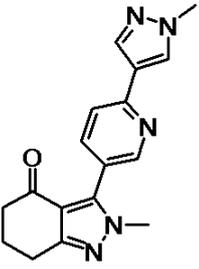
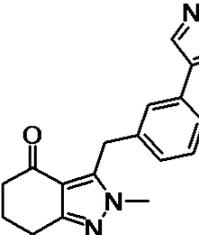
## 【 0 1 1 4】

20

以下のカップリング生成物 C - 1 (表 6) は、それぞれ異なるピラゾール B - 1 およびボロン酸エステル B - 2 を用いて同様な方法で得ることができる。

【表 6】

表6

#	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
C-1a		0.44	307	B
C-1b		1.00	335	A
C-1c		0.30	308	B
C-1d		0.47	321	B

10

20

30

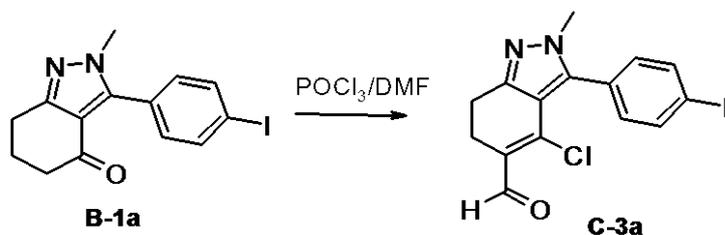
## 【0115】

C. 例化合物 (I) の合成

C. 1. Vilsmeierホルミル化 (方法 G)

C. 1. 1. C-3aの合成の実験手順

## 【化29】



40

$\text{POCl}_3$  (1.45 mL, 15.8 mmol) を 0 の乾燥ジクロロメタン (15 mL) 中 DMF (1.53 mL, 19.9 mmol) に加え、rt で 5 分間攪拌する。B-1a (2.0 g, 5.68 mmol) を加え、rt で 15 分間攪拌し、次いで、混合物をマイクロ波反応器中で 110 で 25 分間攪拌する。ジクロロメタンおよび水を冷反応混合物に注意深く加え、水層をジクロロメタンで完全に抽出する。合わせた有機層を水およ

50

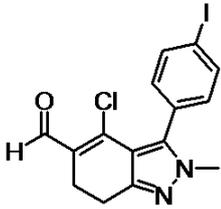
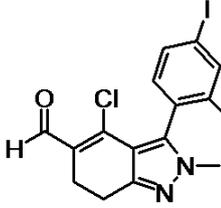
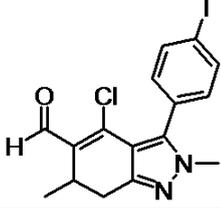
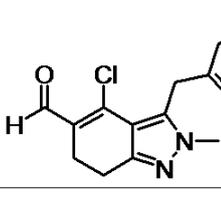
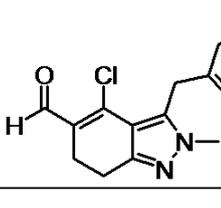
びブラインで繰り返して洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物を直ちに次のステップに用いる。

【 0 1 1 6 】

以下のホルミル化生成物 C - 2 および C - 3 (表 7) は、それぞれ異なるピラゾール B - 1 および C - 1 を用いて同様な方法で得ることができる。

【表 7】

表 7

#	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	HPLC法
C-3a		1.34	399	A
C-3b		1.40	433	A
C-3c		0.79	413	B
C-3d		0.60	367	B
C-3e		2.27	413	C

10

20

30

C-2a		0.47	354	B
C-2b		1.13	353	A
C-2c		1.26	381	A

10

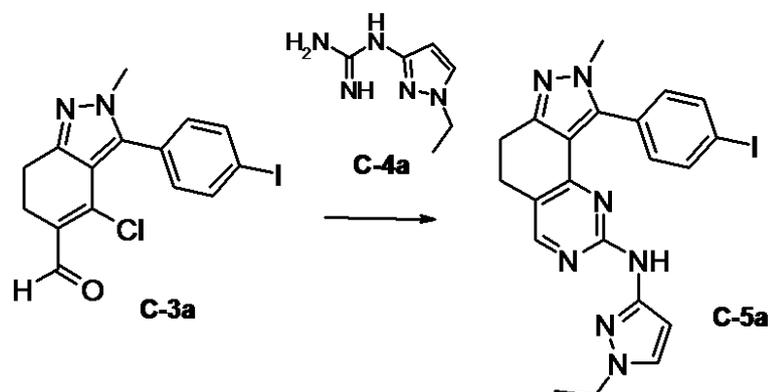
20

【 0 1 1 7 】

C . 2 . ピリミジン形成 ( 方法 H )

C . 2 . 1 . C - 5 a の合成の実験手順

【 化 3 0 】



30

モルホリン ( 3 . 0 m L , 3 4 . 5 m m o l ) を乾燥ジオキサン ( 1 0 m L ) 中 N - ( 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) グアニジン塩酸塩 ( 1 . 1 5 g , 6 . 0 6 m m o l ) および C - 3 a ( 2 . 2 6 g , 5 . 6 7 m m o l ) に加え、マイクロ波反応器中で 1 3 5 で 6 0 分間攪拌する。生成物を沈殿または抽出により単離する。必要な場合、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーまたは結晶化により精製する。

40

【 0 1 1 8 】

グアニジン構築ブロック C - 4 は、塩基の存在下でジオキサン / H C l <sup>2</sup> または 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン塩酸塩<sup>3</sup> 中でシアナミドを用いて対応するアニリンまたはアミノピラゾールから調製する。複雑なグアニジンは、Stephens et al.<sup>4</sup> または H . U be et al.<sup>5</sup> の手順を用いてアクセスすることができる。

【 0 1 1 9 】

50

<sup>2</sup>国際公開第200441810号；米国特許出願公開第20049996号

<sup>3</sup>Rai, R.; Katzenellenbogen, J. A. J. Med. Chem. 1992, 35(22), 4150-4159; Maduskuie, T.P.; McNamara, K. J.; Ru, Y.; Knabb, R. M.; Stouten, P. F. W. J. Med. Chem. 1998, 41(1), 53-62

<sup>4</sup>Stephens, C. E.; Tanious, F.; Kim, S.; Wilson, W. D.; Schell, W. A.; Perfect, J. R.; Franzblau, S. G.; Boykin, D. W. J. Med. Chem. 2001, 44(11), 1741-1748

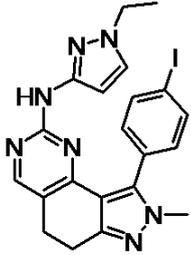
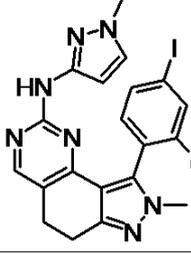
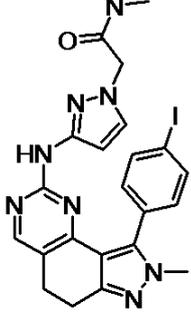
<sup>5</sup>Ube, H.; Uruguchi, D.; Terada, M. J. Organomet. Chem. 2007, 692(1-3), 545-549

以下の閉環生成物 C - 5 (表8) は、異なる塩化ビニル C - 3 を用いて同様な方法で得ることができる。

【0120】

【表8】

表8

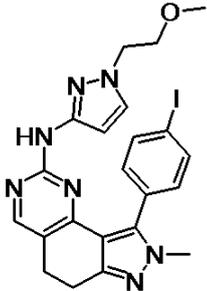
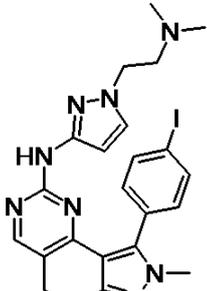
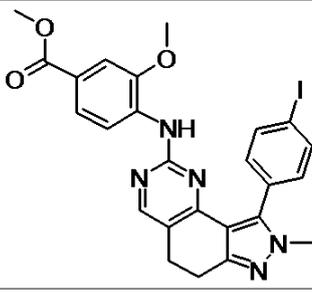
#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
C-5a		1.21	498	A
C-5b		1.27	532	A
C-5c		1.05	464/466	A
C-5d		0.47	555	B

10

20

30

40

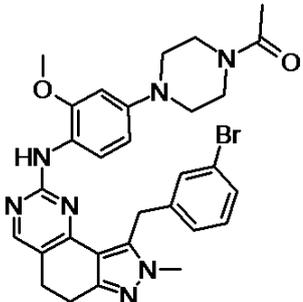
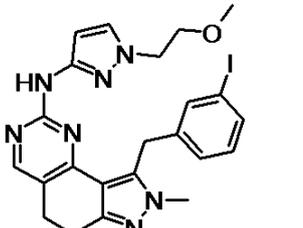
C-5e		0.56	528	B
C-5f		0.71	541	A
C-5g		1.49	568	A
C-5h		0.82	534/536	B
C-5i		0.59	498	B

10

20

30

40

C-5j		0.53	602/604	B
C-5k		1.68	542	C

10

## 【 0 1 2 1 】

C . 3 . 例化合物 ( I ) への最終ステップ

C . 3 . 1 . 鈴木カップリング ( 方法 F ) またはピリミジン環形成 ( 方法 H )

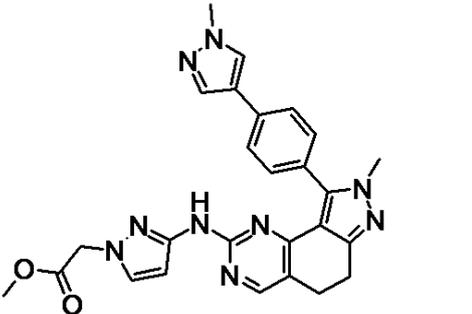
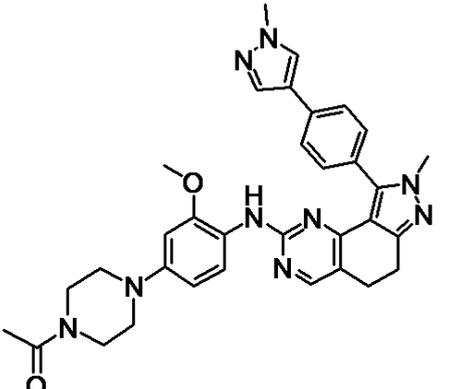
例化合物 ( I ) ( 表 9 ) は、中間体 C - 5 とボロン酸エステル B - 2 とのカップリング ( 鈴木、C - 1 について適用される方法 F と同様な条件 ) によりまたは環状塩化ピニル C - 2 上のグアニジン C - 4 によるピリミジン環形成 ( C - 5 について適用される方法 H と同様な条件 ) により得られる。

20

## 【 0 1 2 2 】

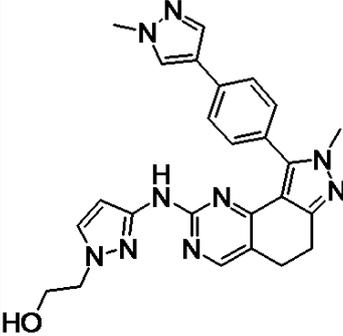
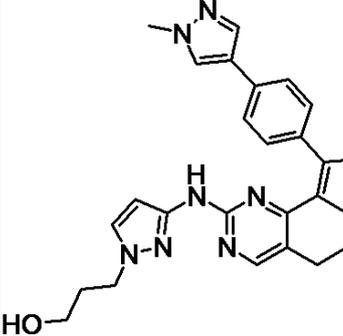
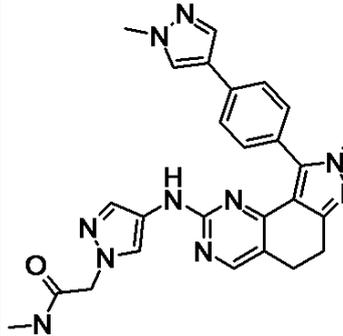
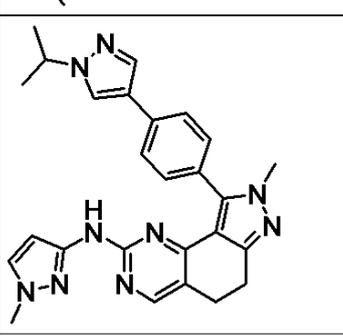
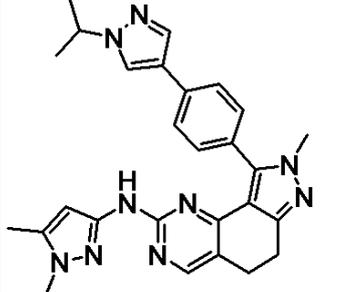
## 【 表 9 】

表9

#	構造	$t_{ret}$ [分]	$M+H^+$	HPLC法
I-1		0.45	496	B
I-2		0.45	590	B

30

40

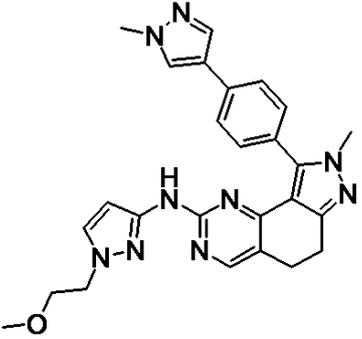
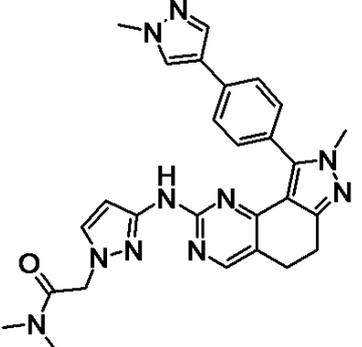
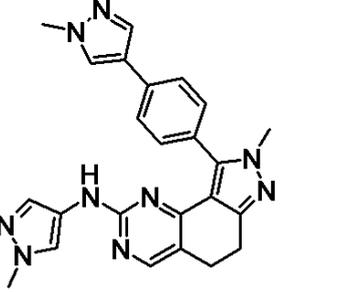
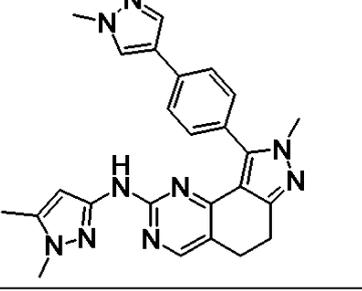
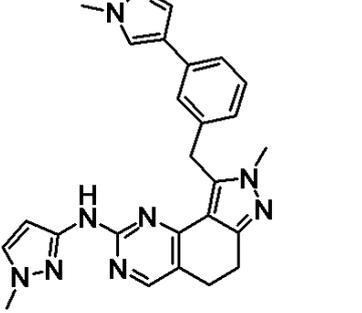
I-3		1.07	468	E
I-4		1.09	482	E
I-5		1.06	509	E
I-6		1.24	466	E
I-7		1.26	480	E

10

20

30

40

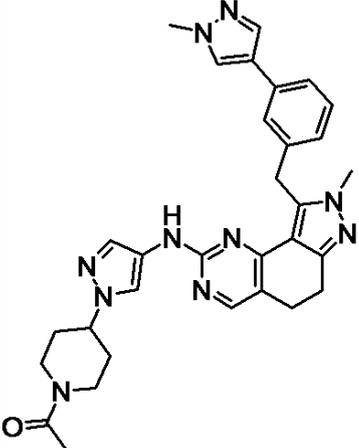
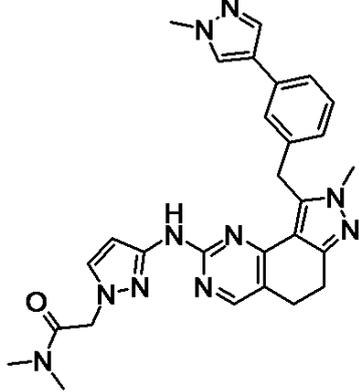
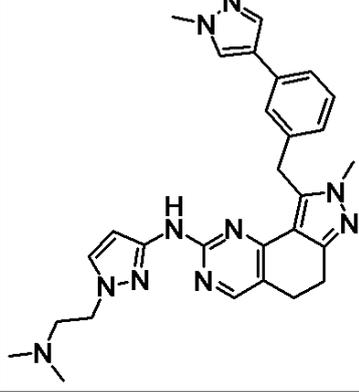
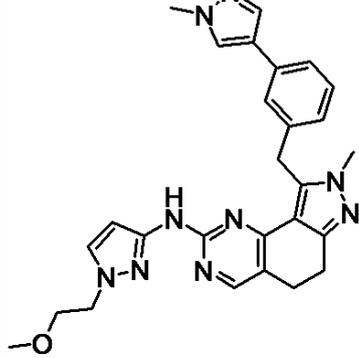
I-8		1.14	482	E
I-9		1.08	509	E
I-10		1.13	438	E
I-11		1.14	452	E
I-12		1.16	452	E

10

20

30

40

I-13		1.11	563	E
I-14		1.30	523	E
I-15		1.02	509	E
I-16		1.19	496	E

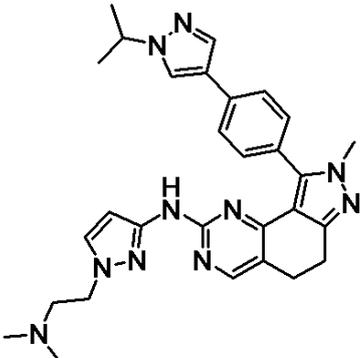
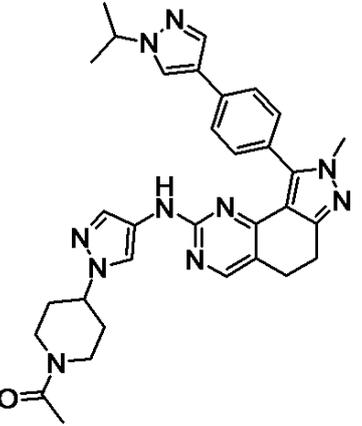
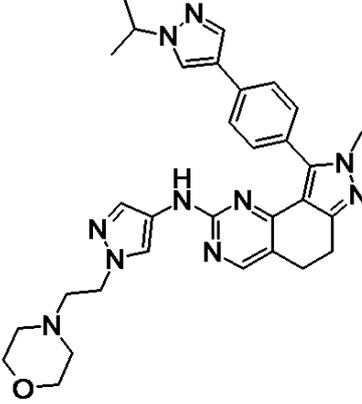
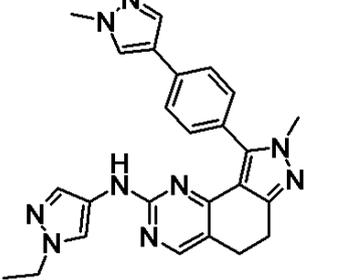
10

20

30

40



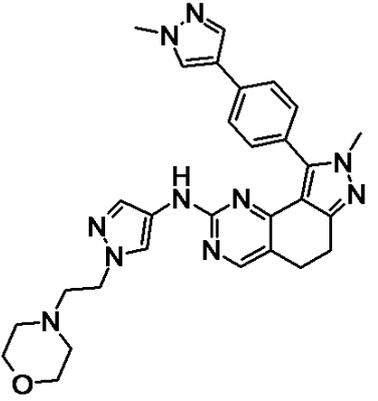
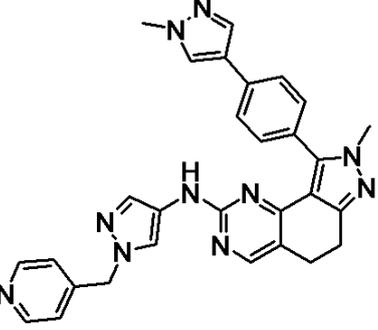
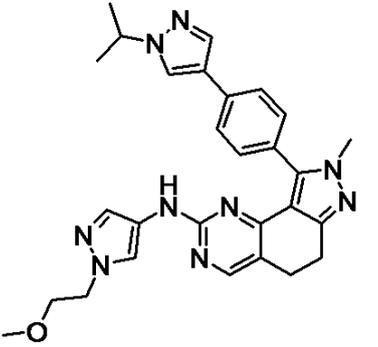
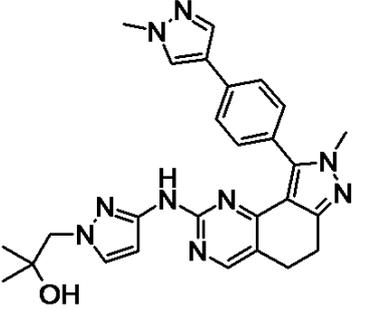
I-21		1.54	523	E
I-22		1.45	577	E
I-23		1.47	565	E
I-24		1.31	452	E

10

20

30

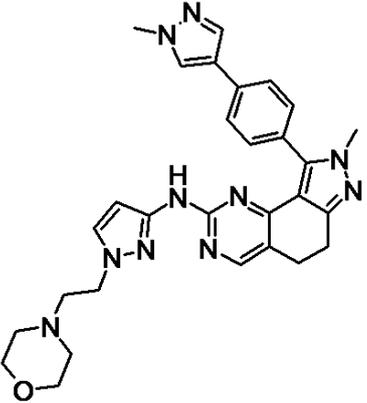
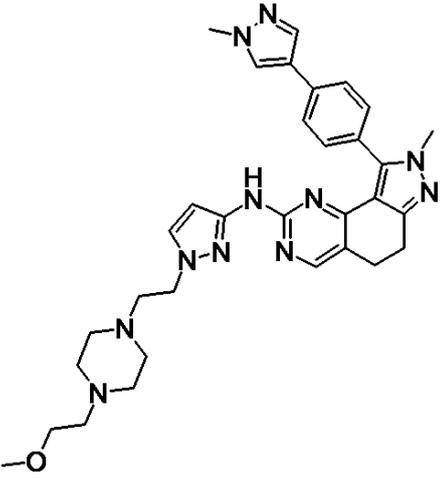
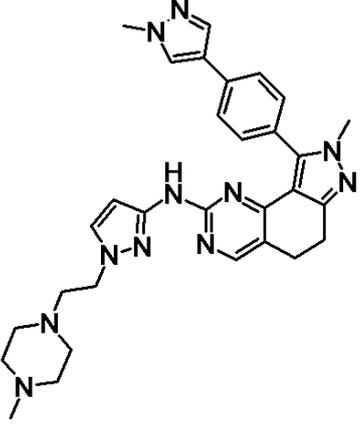
40

I-25		1.26	537	E
I-26		1.21	515	E
I-27		1.45	510	E
I-28		0.98	496	E

10

20

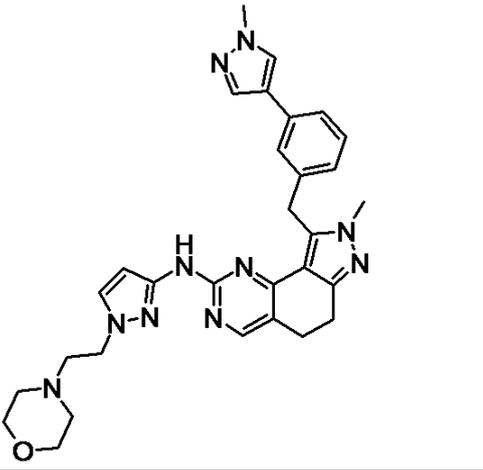
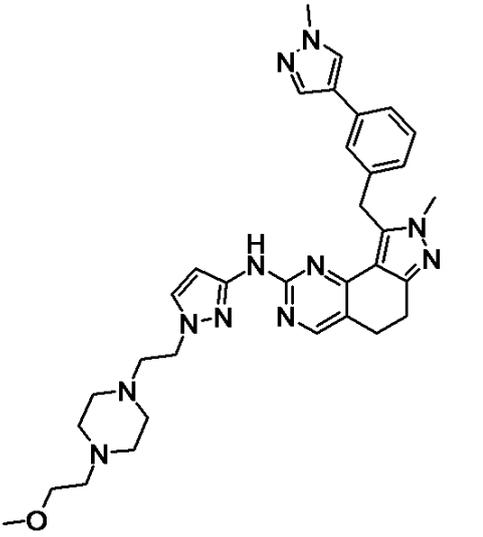
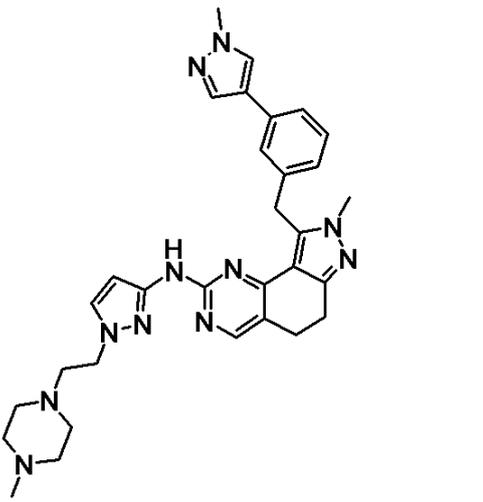
30

I-29		0.97	537	E
I-30		0.98	594	E
I-31		0.96	550	E

10

20

30

I-32		1.00	551	E
I-33		1.00	608	E
I-34		0.98	564	E

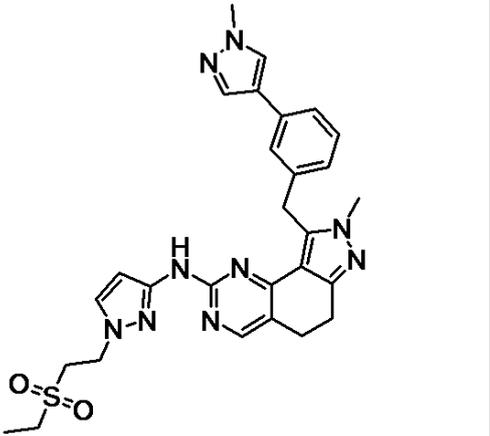
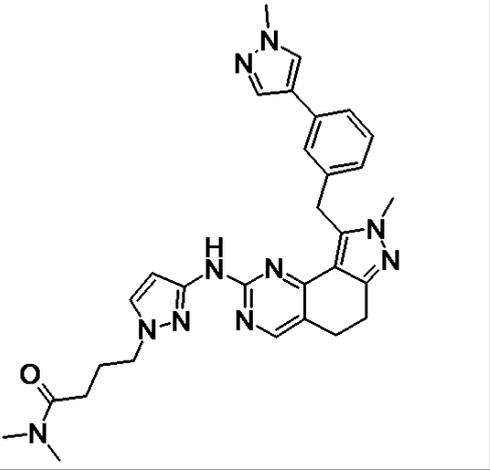
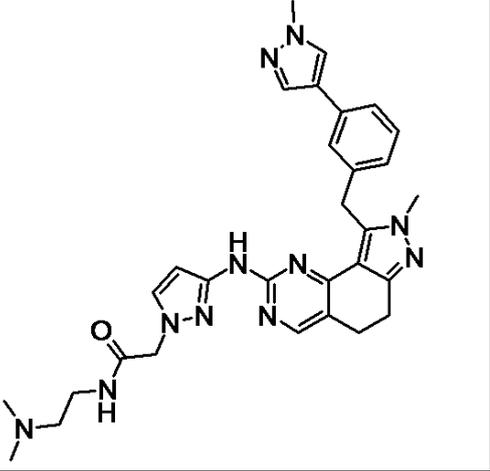
10

20

30

40

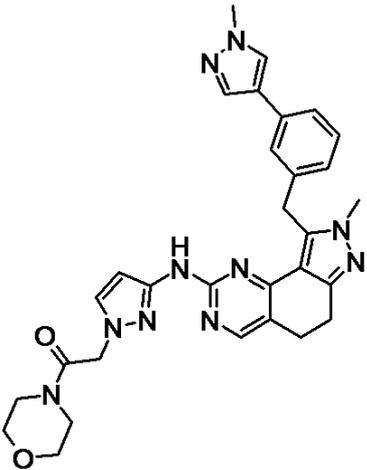
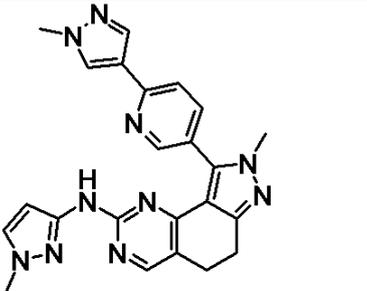
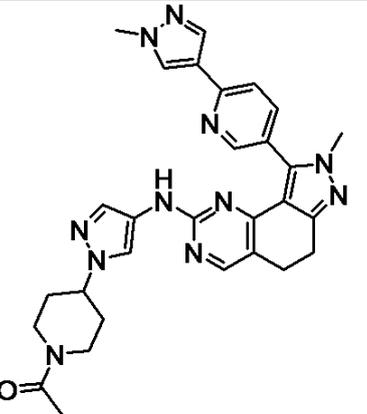
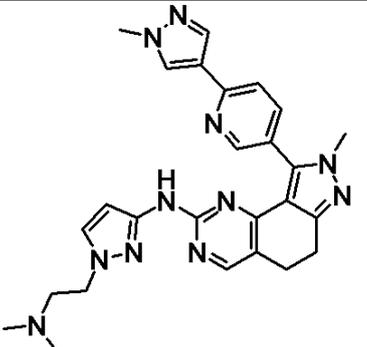


I-38		1.00	558	E
I-39		0.99	551	E
I-40		0.96	566	E

10

20

30

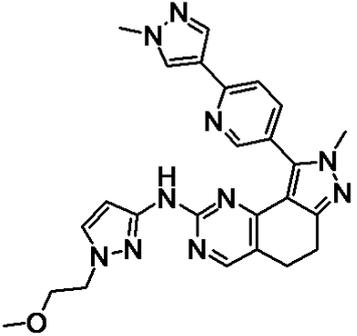
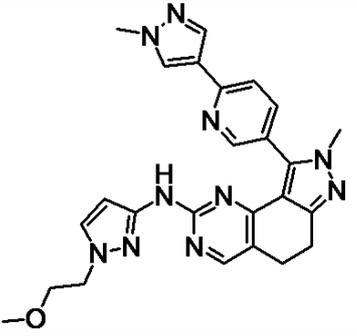
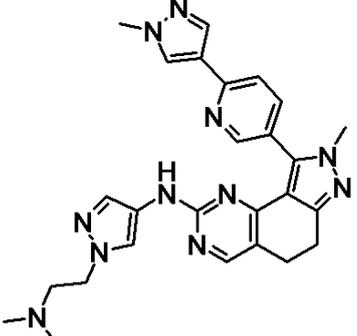
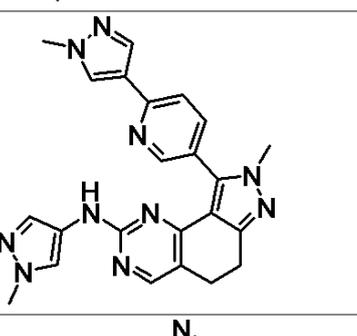
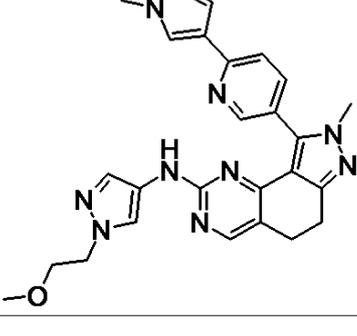
I-41		0.95	565	E
I-179		1.02	439	E
I-180		1.03	550	E
I-181		1.05	496	E

10

20

30

40

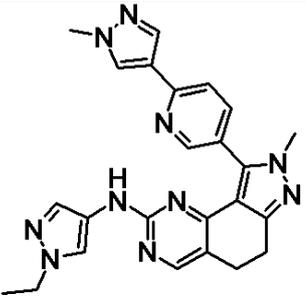
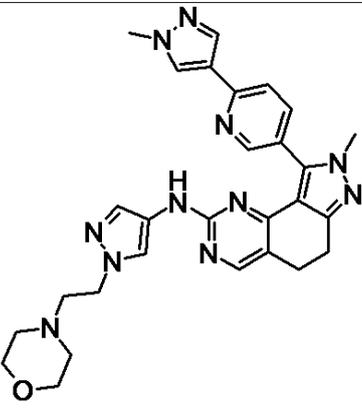
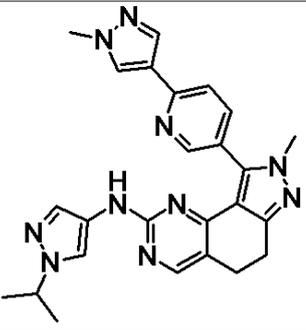
I-182		1.05	483	E
I-183		0.88	483	E
I-184		1.05	496	E
I-185		1.02	439	E
I-186		0.88	483	E

10

20

30

40

I-187		0.90	453	E
I-188		0.87	538	E
I-189		0.94	467	E

10

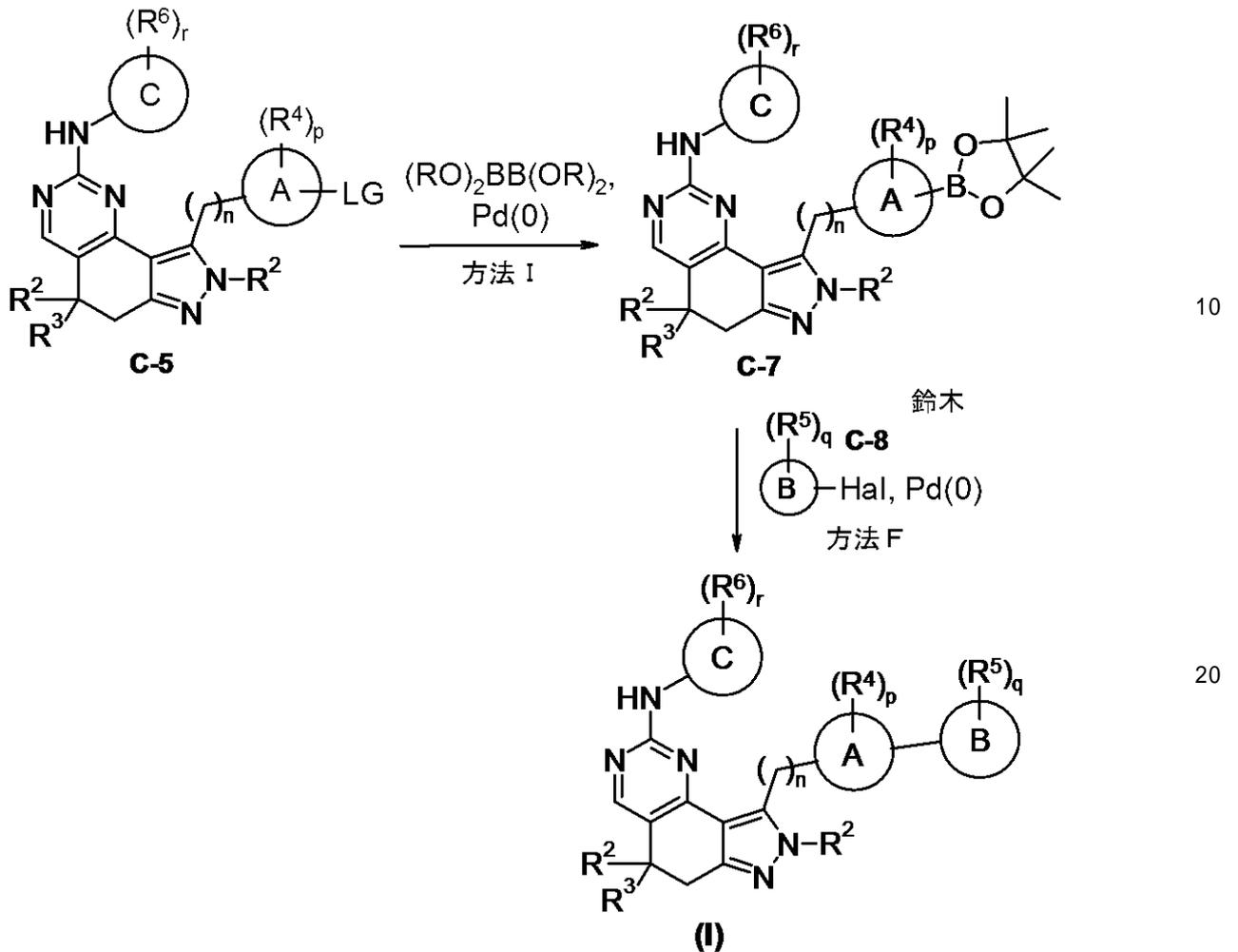
20

【 0 1 2 3 】

30

C . 3 . 2 . 「逆」鈴木カップリング ( 方法 I および F )

## 【化31】

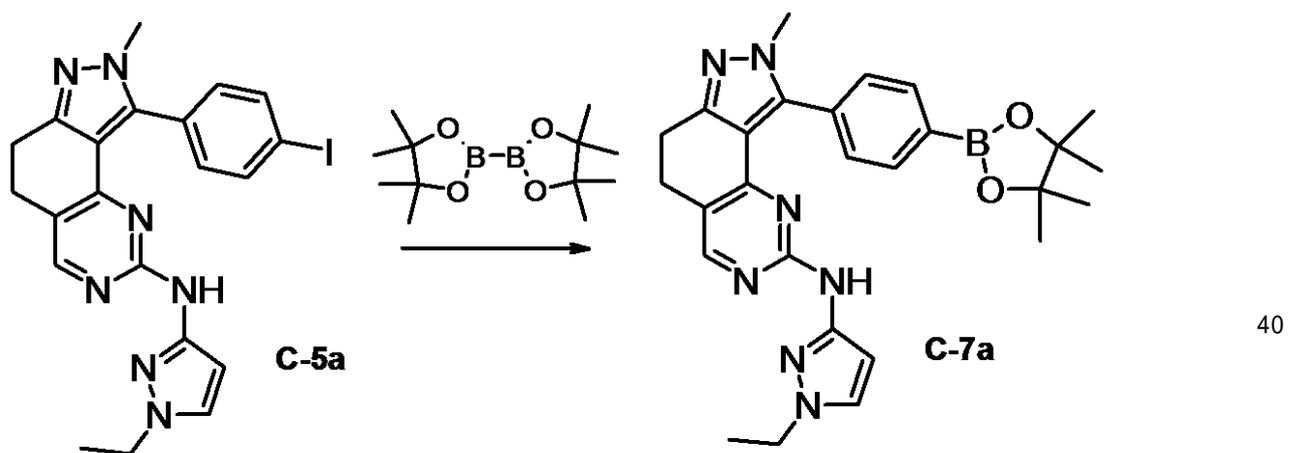


## 【0124】

C . 3 . 2 . 1 ボロン酸エステル C - 7 a の合成の実験手順 (方法 I)

30

## 【化32】



乾燥ジオキサン (5 mL) / 乾燥メタノール (5 mL) 中 C - 5 a (1.75 g、3.52 mmol) に酢酸セシウム (850 mg、4.43 mmol)、1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (40 mg、61 μmol) およびビス(ピナコラート)ジボロン (1.0 g、3.94 mmol) を加え、マイクロ波反応器中アルゴン雰囲気下で 125 °C で 20 分間攪拌する。生成物を沈殿または抽出により単離する。必要な場合、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーまたは結晶化によ

50

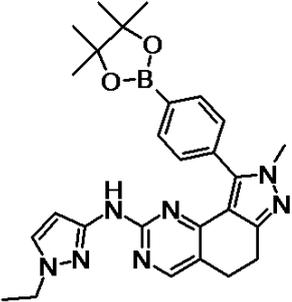
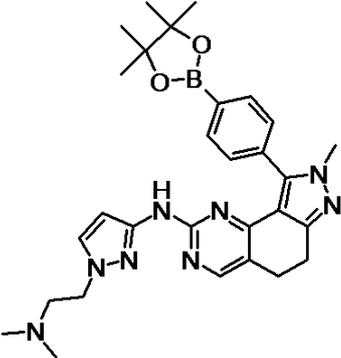
り精製する。

【0125】

ボロン酸エステルC-7b(表10)およびさらなるボロン酸エステルは、異なる中間体C-5を用いて同様な方法で得ることができる。

【表10】

表10

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
C-7a		1.38	498	A
C-7b		0.45	541	B

10

20

【0126】

C.3.2.2 「逆」鈴木カップリングによる例化合物(I)の合成(方法F)

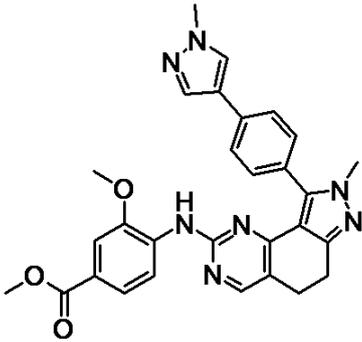
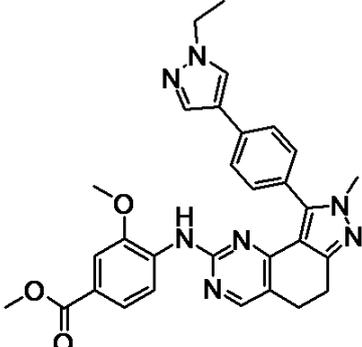
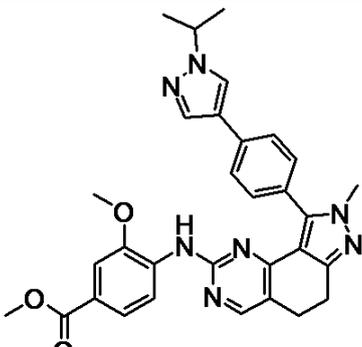
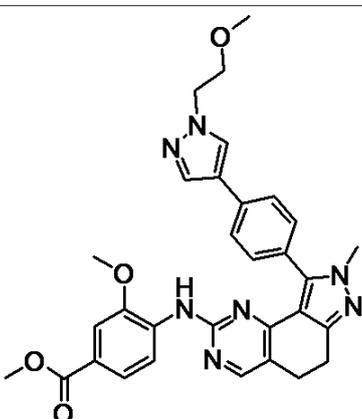
ボロン酸エステルC-7aおよび類似中間体C-7を方法Fで述べた条件下で適切なハロゲン化(ヘテロ)アリールC-8と反応させる(表11)。生物学的試験用の化合物を分取HPLC-MSにより精製する。

30

【0127】

【表 1 1】

表11

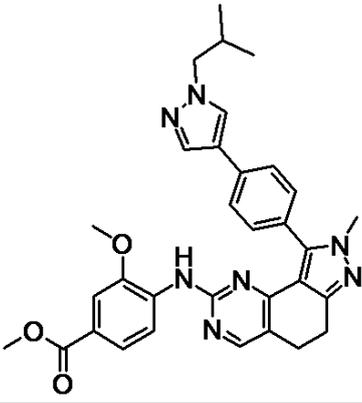
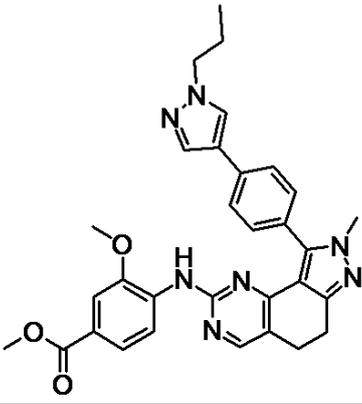
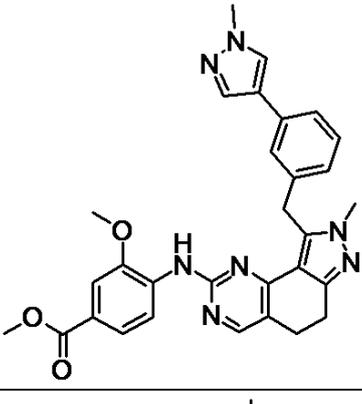
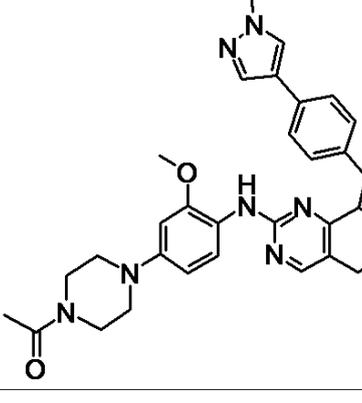
#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	M+H <sup>+</sup>	HPLC法
I-42		1.25	522	A
I-43		0.71	536	B
I-44		0.76	550	B
I-45		0.68	566	B

10

20

30

40

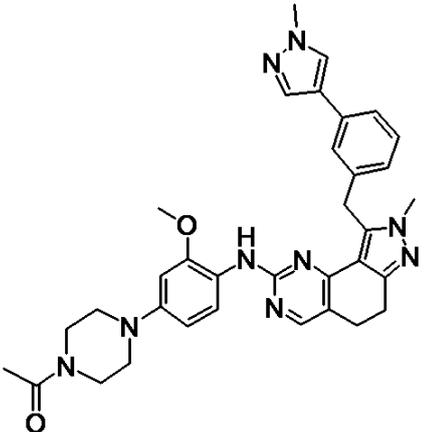
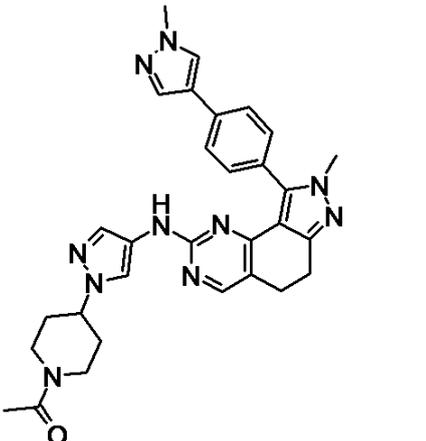
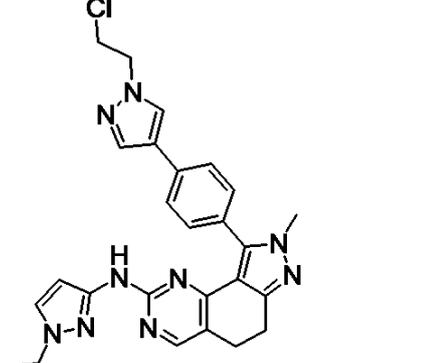
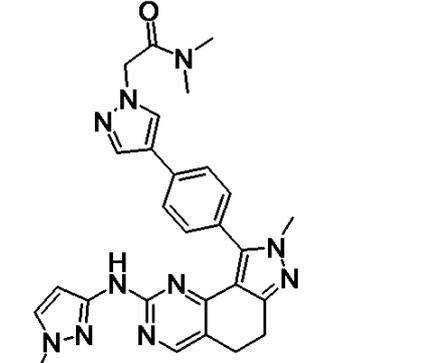
I-46		0.81	564	B
I-47		0.77	550	B
I-48		0.70	536	B
I-49		0.45	590	B

10

20

30

40

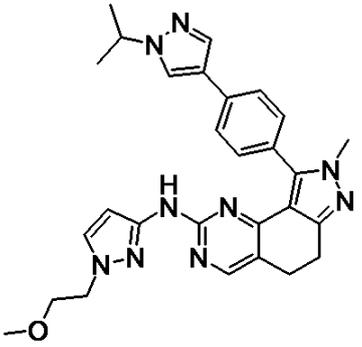
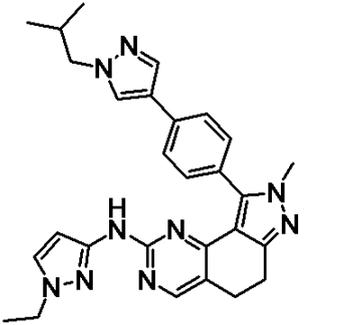
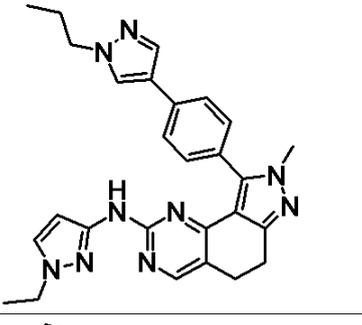
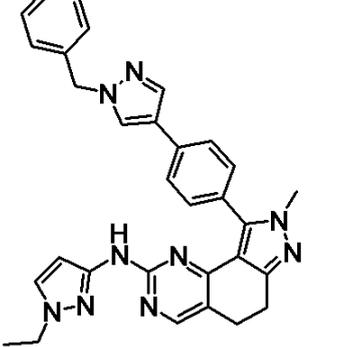
I-50		0.48	604	B
I-51		0.37	549	B
I-52 <sup>6</sup>		1.03	500	A
I-53		1.15	523	E

10

20

30

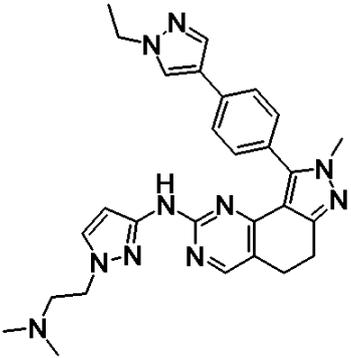
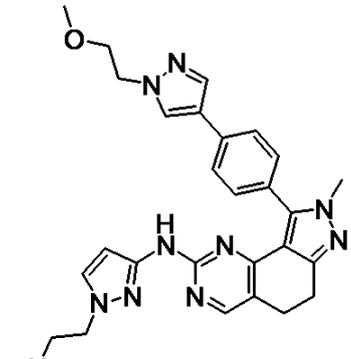
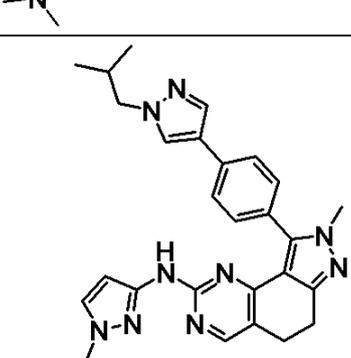
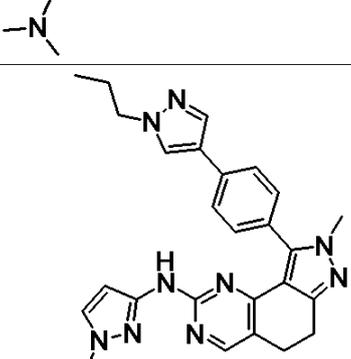
40

I-54		1.26	510	E
I-55		1.35	494	E
I-56		1.30	480	E
I-57		1.36	528	E

10

20

30

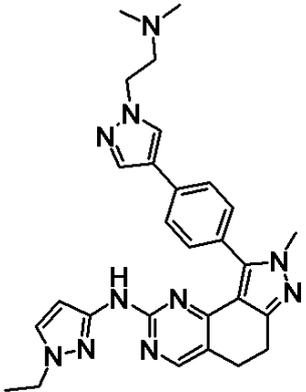
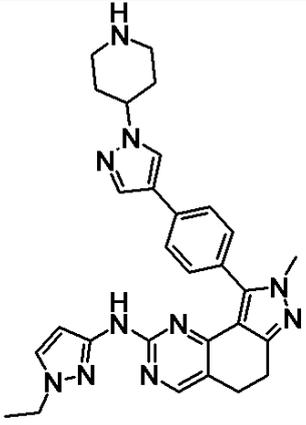
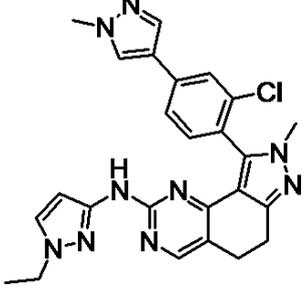
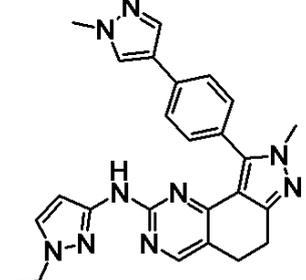
I-58		1.21	509	E
I-59		1.18	539	E
I-60		1.33	537	E
I-61		1.26	523	E

10

20

30

40

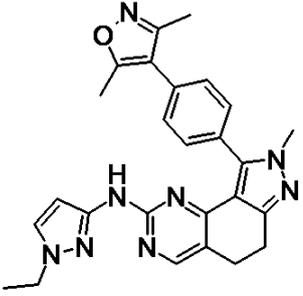
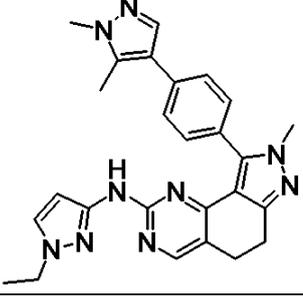
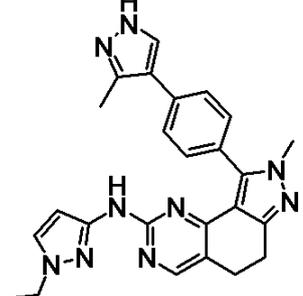
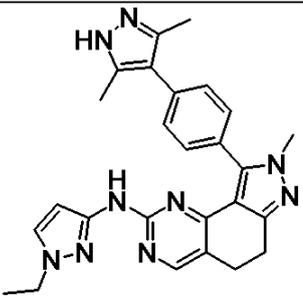
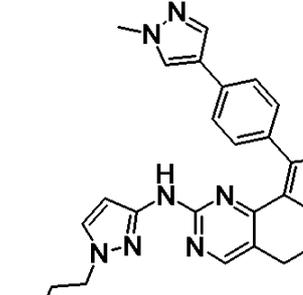
I-62		1.20	509	E
I-63		1.17	521	E
I-64		1.19	486/488	E
I-65		1.16	452	E

10

20

30

40

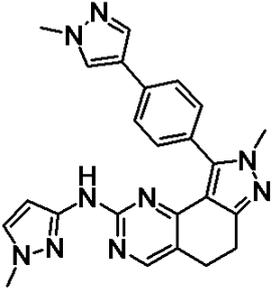
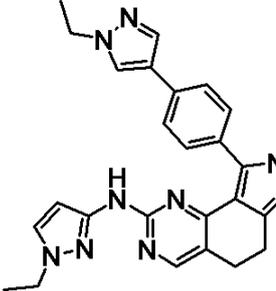
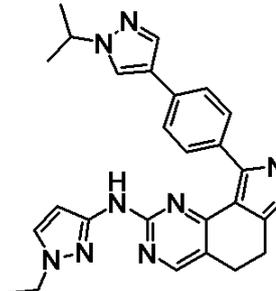
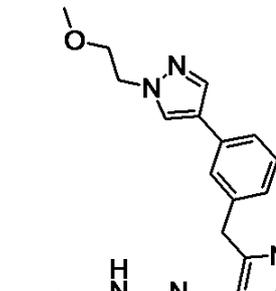
I-66		1.27	467	E
I-67		1.19	466	E
I-68		1.17	452	E
I-69		1.14	466	E
I-70		1.14	495	E

10

20

30

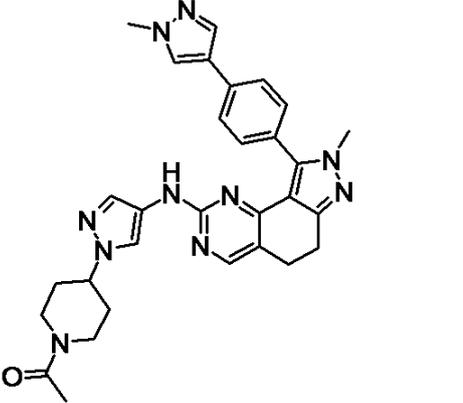
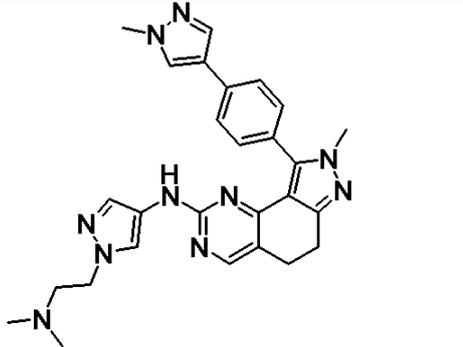
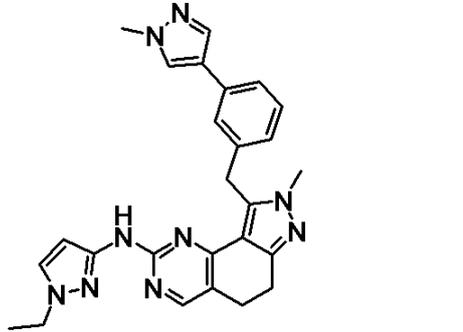
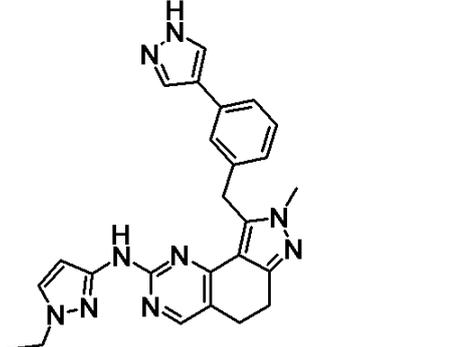
40

I-71		1.12	438	E
I-72		1.23	466	E
I-73		1.29	480	E
I-74		1.70	510	E

10

20

30

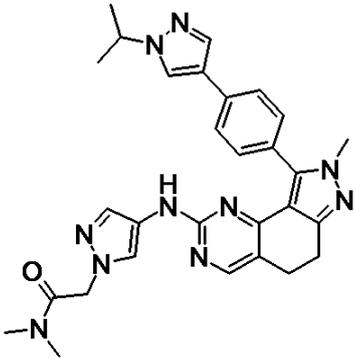
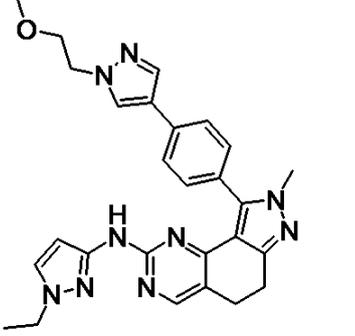
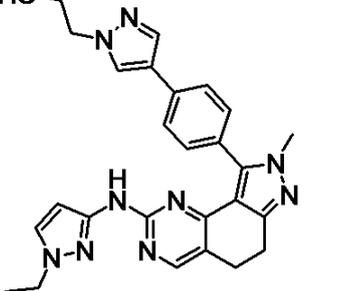
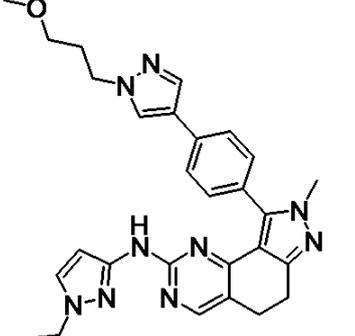
I-75		1.12	549	E
I-76		1.15	495	E
I-77		1.21	466	E
I-78		1.19	452	E

10

20

30

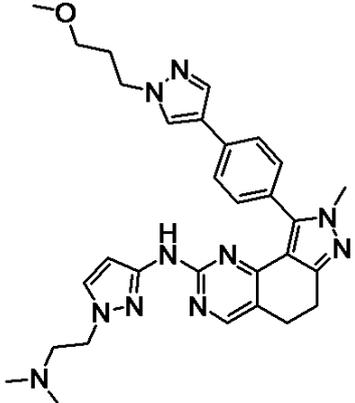
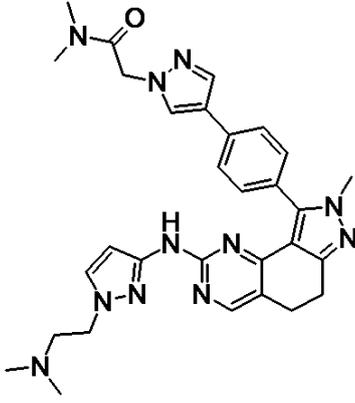
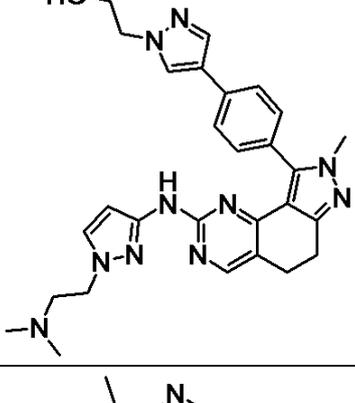
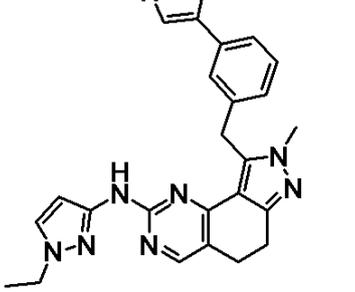
40

I-79		1.40	537	E
I-80		1.20	496	E
I-81 <sup>7</sup>		1.14	482	E
I-82		1.23	510	E

10

20

30

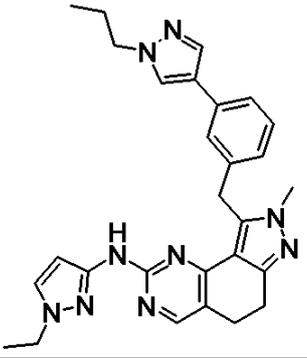
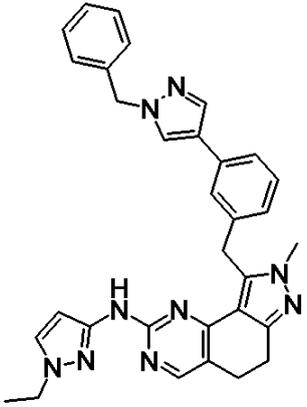
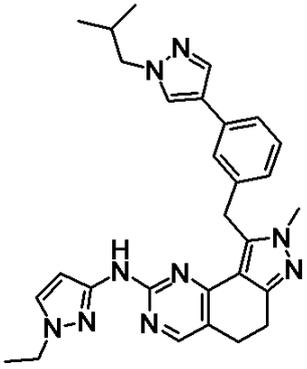
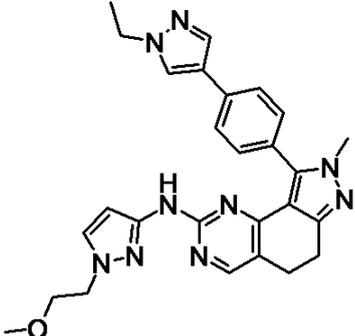
I-83		1.23	553	E
I-84		0.96	566	E
I-85		0.95	525	E
I-86		1.27	480	E

10

20

30

40

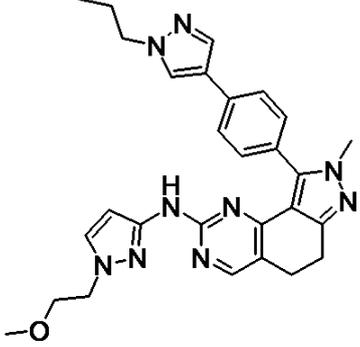
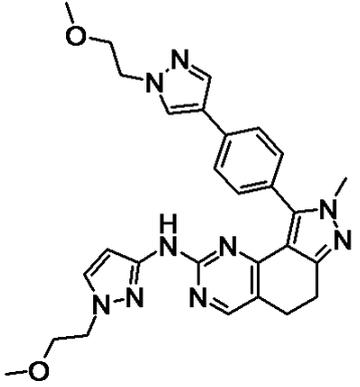
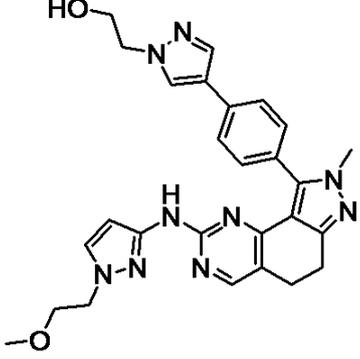
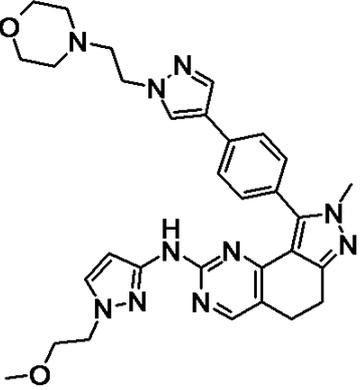
I-87		1.33	494	E
I-88		1.40	542	E
I-89		1.39	508	E
I-90		1.05	496	E

10

20

30

40

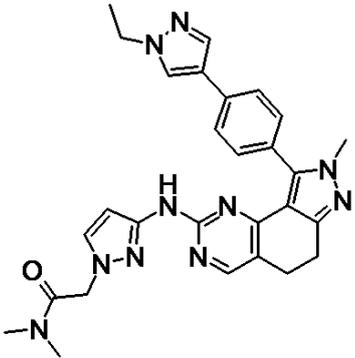
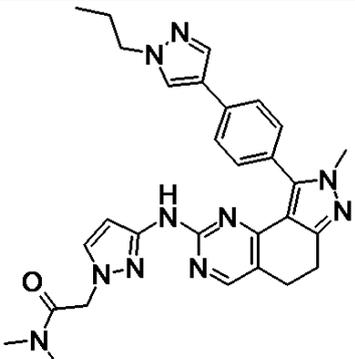
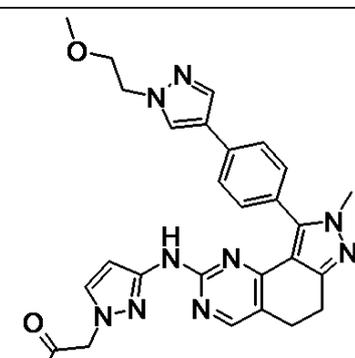
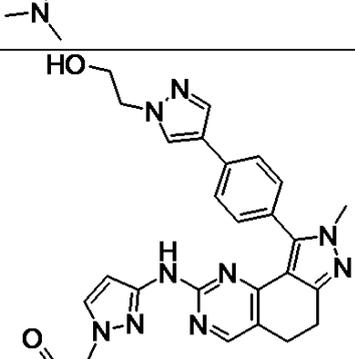
I-91		1.11	510	E
I-92		1.02	526	E
I-93 <sup>8</sup>		0.92	512	E
I-94		1.00	581	E

10

20

30

40

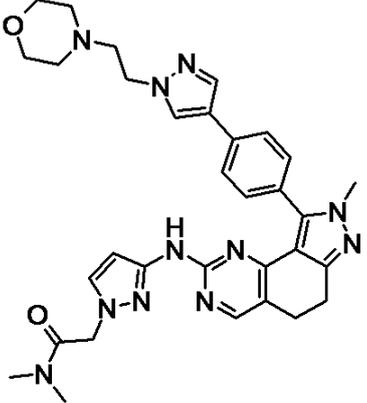
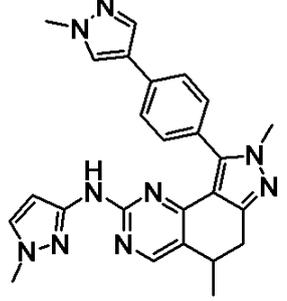
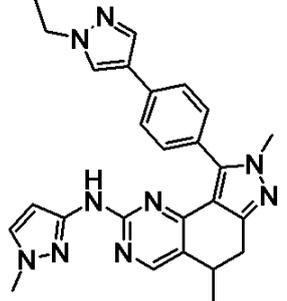
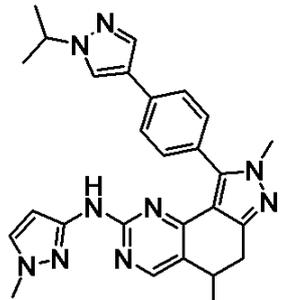
I-95		0.98	523	E
I-96		1.04	537	E
I-97		0.95	553	E
I-98		0.87	539	E

10

20

30

40

I-99		0.94	608	E
I-100*		1.02	452	E
I-101*		1.09	466	E
I-102*		1.14	480	E

10

20

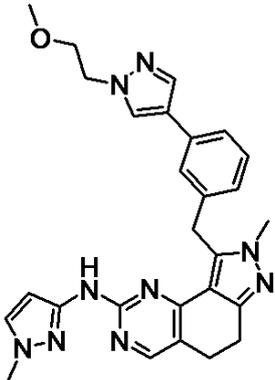
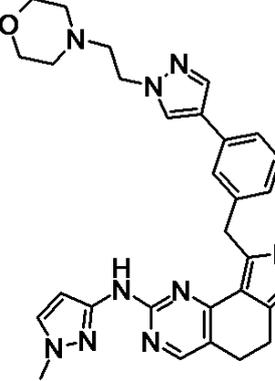
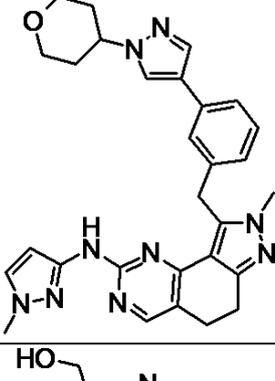
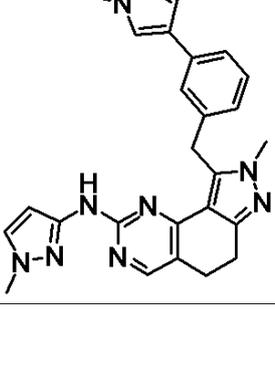
30

I-103*	<p>Chemical structure of I-103*: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a benzimidazole fused to a piperidine ring). The piperidine ring is substituted with a methyl group and a dimethylamino group. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group and an imidazole ring. The imidazole ring is further substituted with a benzene ring, which is in turn substituted with a 2-methoxyethyl group.</p>	1.05	496	E
I-104	<p>Chemical structure of I-104: Similar to I-103*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a 2-ethylimidazol-5-ylmethyl group.</p>	1.06	466	E
I-105	<p>Chemical structure of I-105: Similar to I-103*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a 2-propylimidazol-5-ylmethyl group.</p>	1.12	480	E
I-106	<p>Chemical structure of I-106: Similar to I-103*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a 2-imidazol-5-ylmethyl group.</p>	0.95	438	E

10

20

30

I-107		1.03	496	E
I-108		1.02	551	E
I-109		1.05	552	E
I-110 <sup>9</sup>		0.94	482	E

10

20

30

40

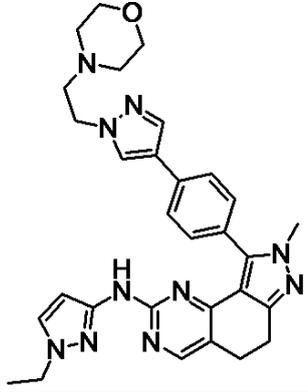
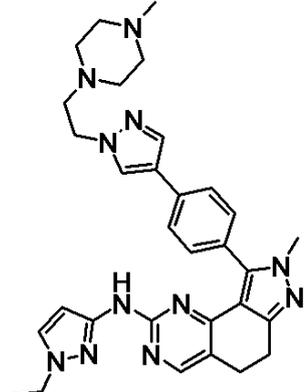
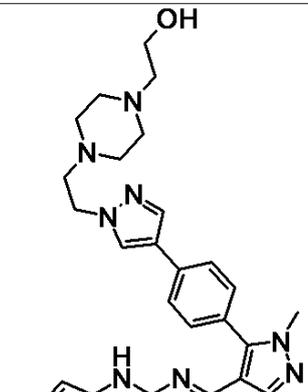


<sup>10</sup>I - 81、I - 85、I - 93、I - 110またはそれらのメシレートに誘導体化された同様なヒドロキシ化合物もI - 52または同様な塩化物の代わりに出発物質として用いることができる

【0130】

【表12】

表12

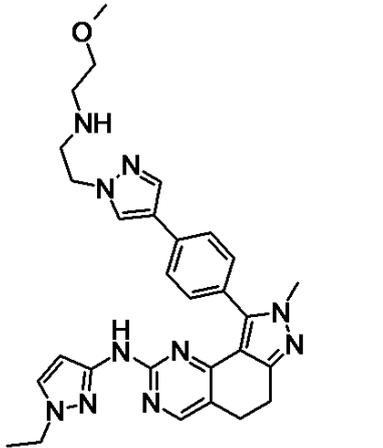
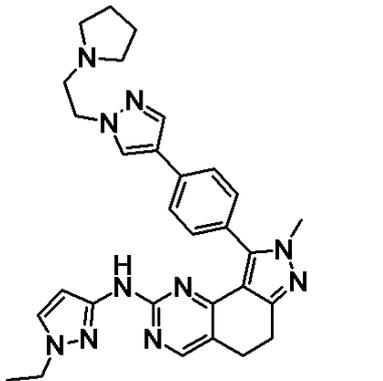
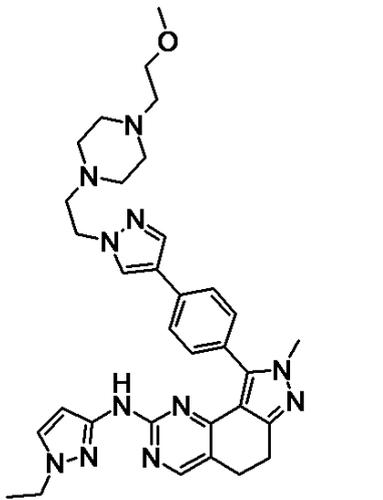
#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	M+H <sup>+</sup>	HPLC法
I-112		1.18	551	E
I-113		1.17	564	E
I-114		1.11	594	E

10

20

30

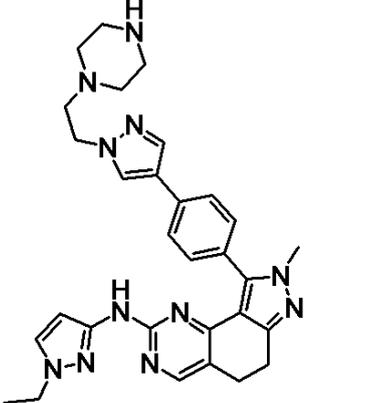
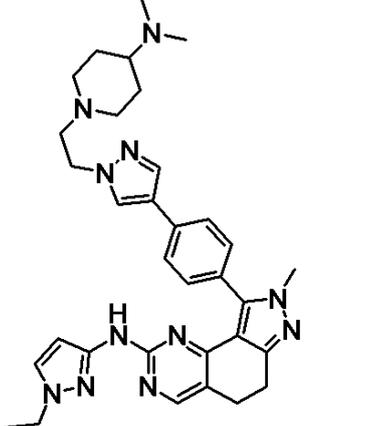
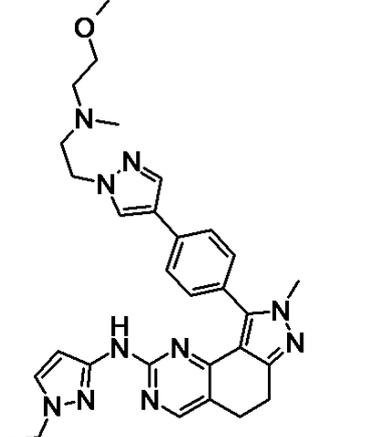
40

I-115		1.16	539	E
I-116		1.27	535	E
I-117		1.19	608	E

10

20

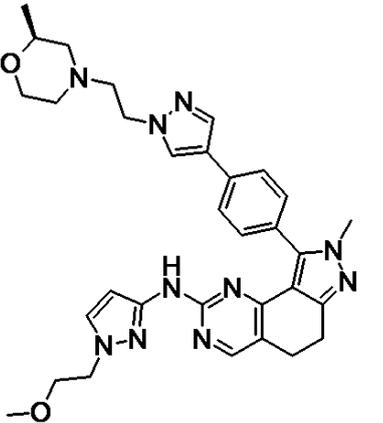
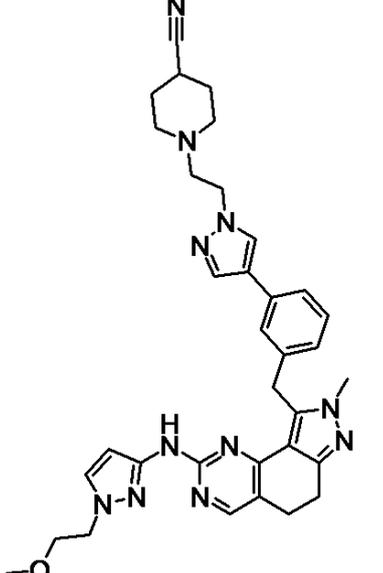
30

I-118		1.12	550	E
I-119		1.25	592	E
I-120		1.24	553	E

10

20

30

I-190		1.06	595	E
I-191		1.09	618	E

10

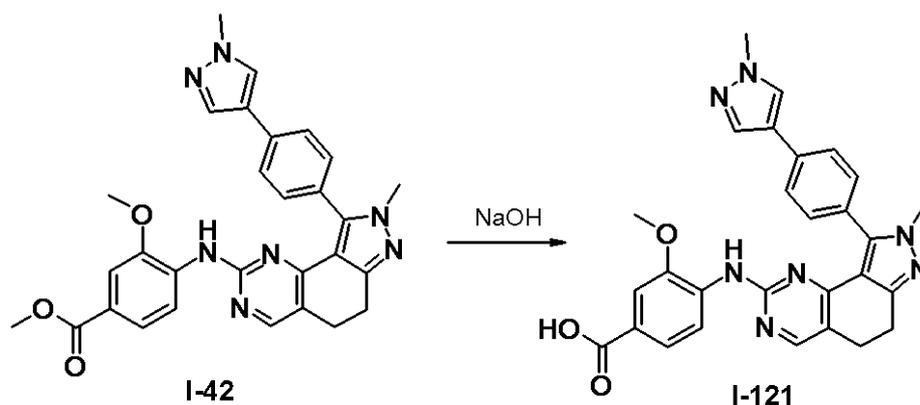
20

## 【 0 1 3 1 】

D . 2 . エステル開裂 ( 方法 K )

D . 2 . 1 . I - 1 2 1 の合成の実験手順

## 【 化 3 4 】



40

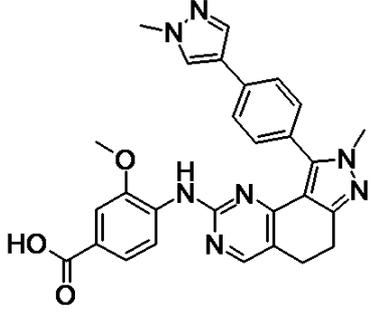
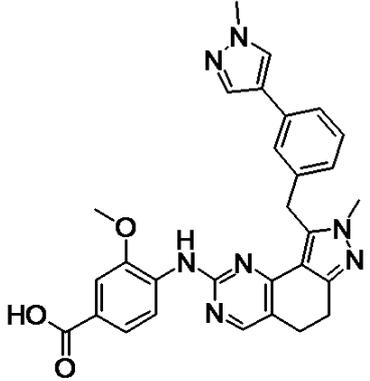
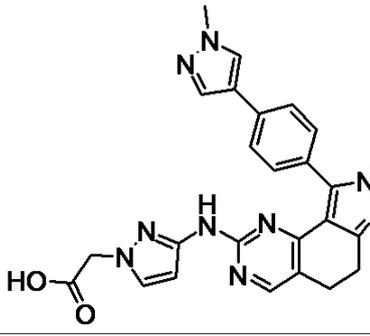
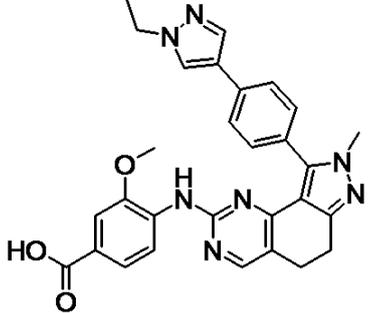
MeOH ( 20 mL ) / 10 N NaOH ( 5 mL ) 中 I - 4 2 ( 2 . 0 8 g 、 3 . 9 9 mmol ) を 4 5 で 4 日 間 攪 拌 す る 。 2 N HCl を 用 い て 反 応 混 合 物 の pH を 3 に 調 整 す る 。 ろ 過 に よ り 沈 殿 物 を 収 集 し 、 水 お よ び a q . EtOH と と も に 繰 返 し 摩 碎 し 、 真 空 乾 燥 し た 。

## 【 0 1 3 2 】

以 下 の 開 裂 生 成 物 ( 表 1 3 ) は 、 同 様 な 方 法 で 得 ら れ る 。

【表 13】

表13

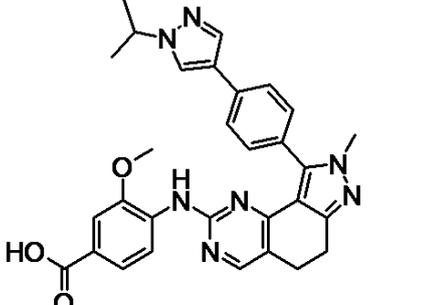
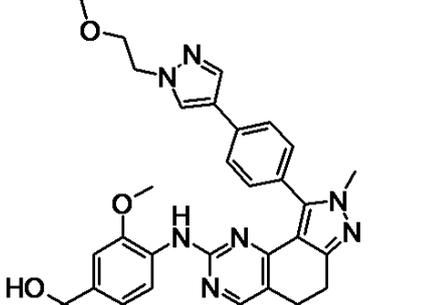
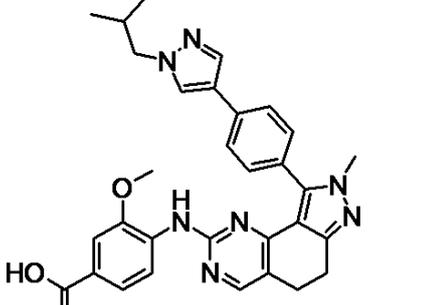
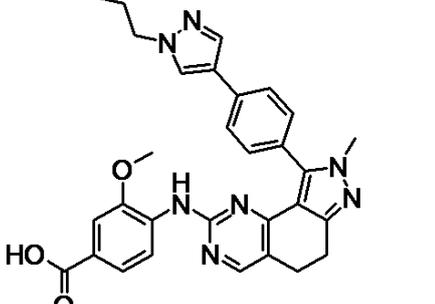
#	構造	$t_{ret}$ [分]	$M+H^+$	HPLC法
I-121		1.15	508	E
I-122		0.56	522	B
I-123		0.38	482	B
I-124		1.20	522	E

10

20

30

40

I-125		1.23	536	E
I-126		1.18	552	E
I-127			550	E
I-128		1.25	536	E

10

20

30

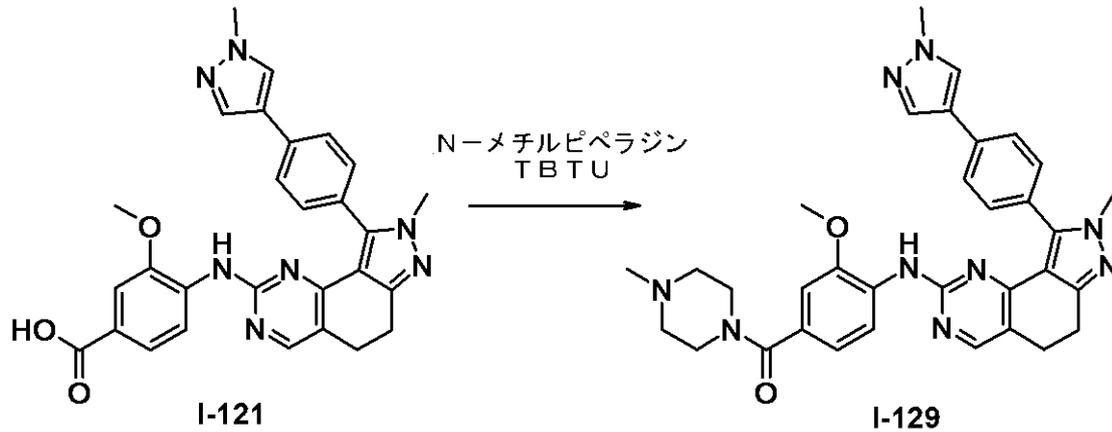
## 【 0 1 3 3 】

D . 3 . アミドカップリング ( 方法 L )

D . 3 . 1 . I - 1 2 9 の合成の実験手順

40

## 【化35】



10

DMSO (500  $\mu$ L) 中 I-121 (75 mg、150  $\mu$ mol)、TBTU (72 mg、225  $\mu$ mol) およびトリエチルアミン (104  $\mu$ L、720  $\mu$ mol) を rt で5分間攪拌する。N-メチルピペラジン (19 mg、188  $\mu$ mol) を加え、混合物を rt で30分間攪拌する。反応混合物を分取 HPLC-MS により精製する。

## 【0134】

代替として、酸の酸塩化物への変換およびその後の適切なアミンによる処理も適用可能である。

20

## 【0135】

以下のカップリング生成物 (表14) は、同様な方法で得られる。

## 【表14】

表14

#	構造	$t_{ret}$ [分]	M+H <sup>+</sup>	HPLC法
I-129		1.04	590	E
I-130		1.22	521	E

30

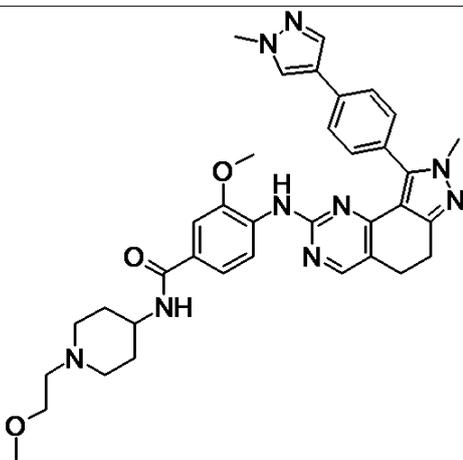
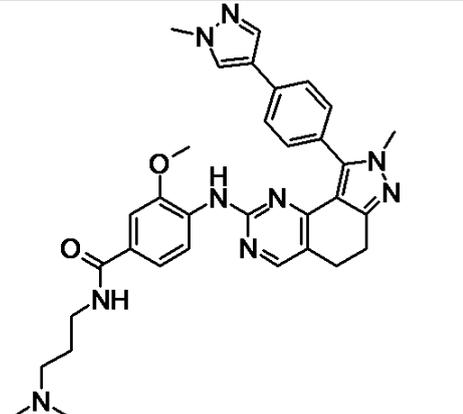
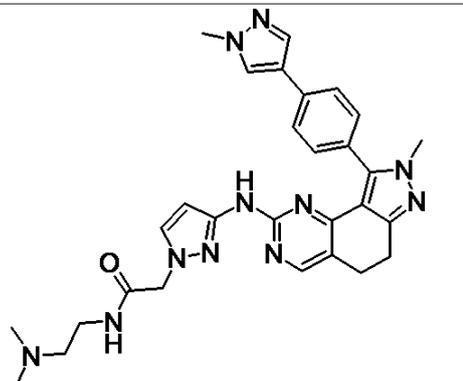
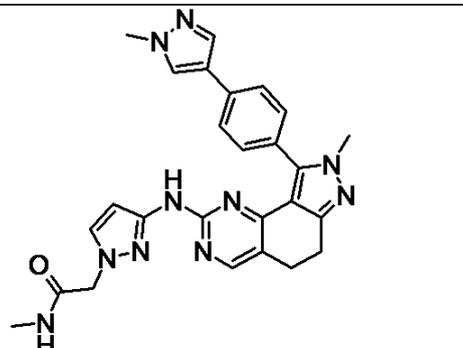
40

I-131		1.25	535	E
I-132		1.31	549	E
I-133		1.28	604	E
I-134		1.26	578	E

10

20

30

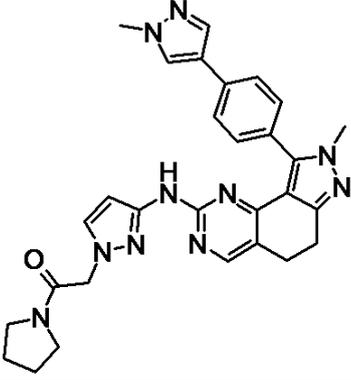
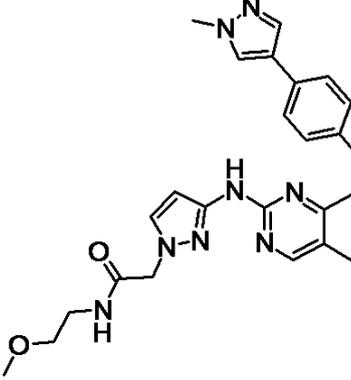
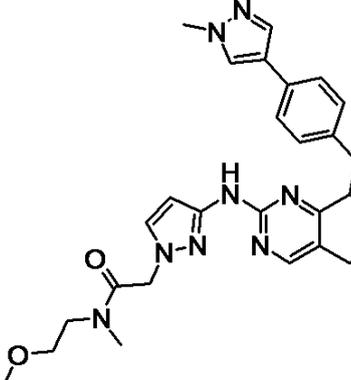
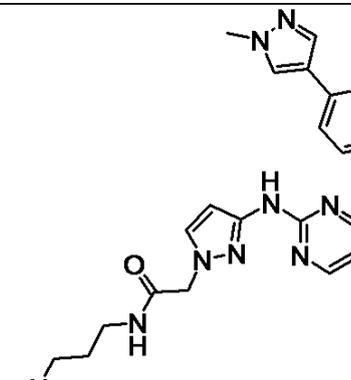
I-135		1.32	648	E
I-136		1.32	592	E
I-137		0.93	552	E
I-138		0.89	495	E

10

20

30

40

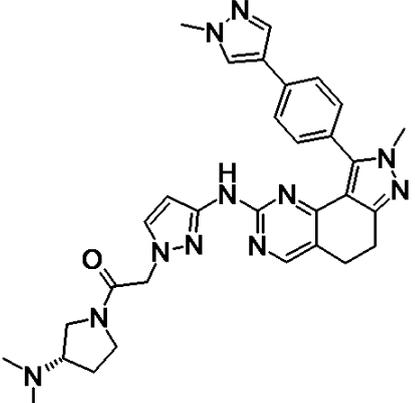
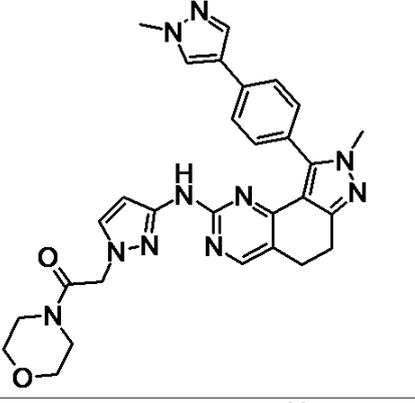
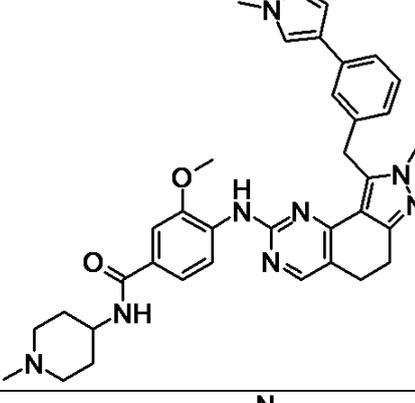
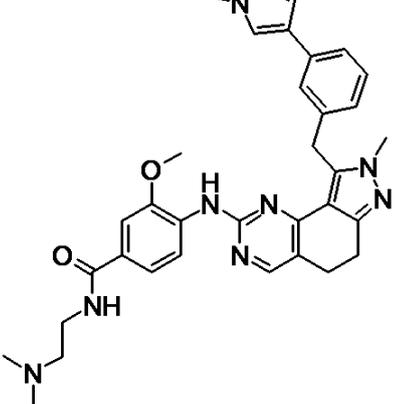
I-139		0.94	535	E
I-140		0.92	539	E
I-141		0.93	553	E
I-142		0.96	566	E

10

20

30

40

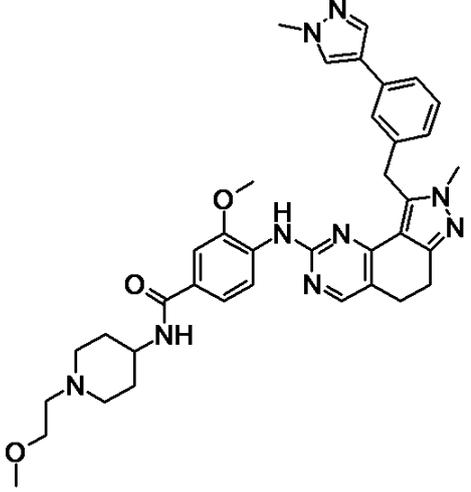
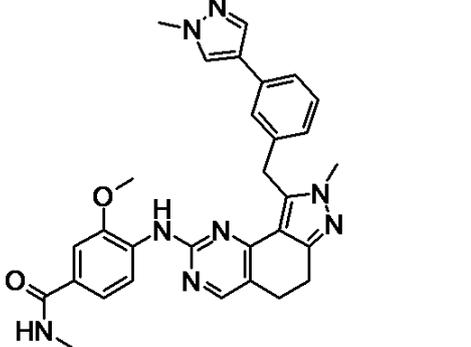
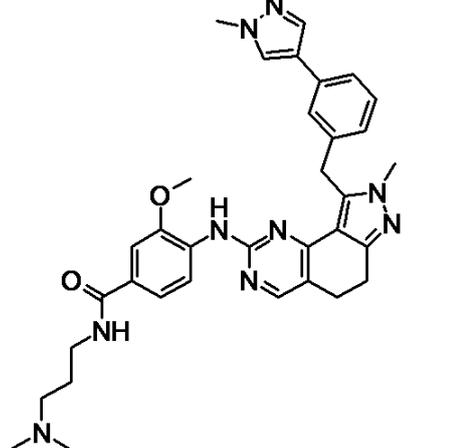
I-143		0.92	578	E
I-144		0.91	551	E
I-145		1.08	618	E
I-146		1.08	592	E

10

20

30

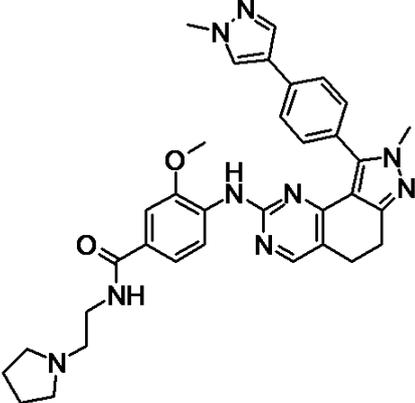
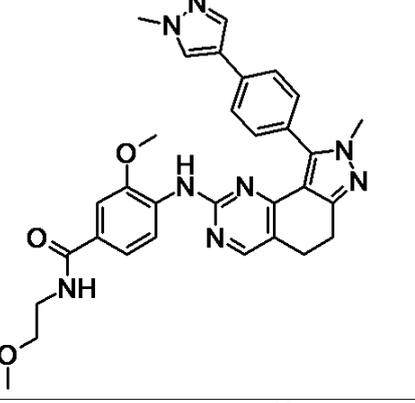
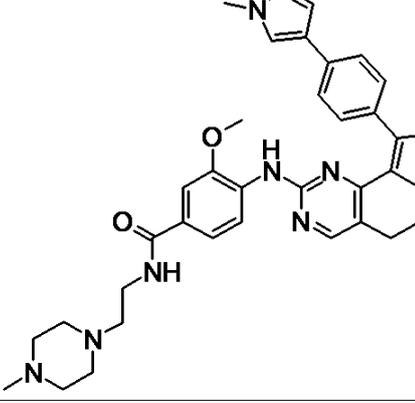
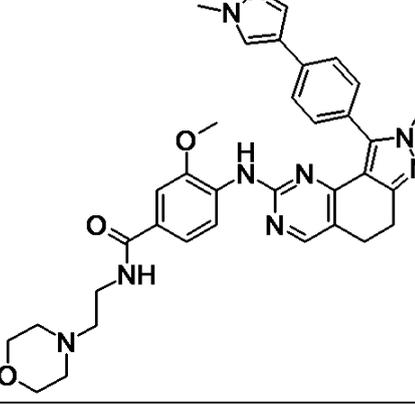
40

I-147		1.09	662	E
I-148		1.03	535	E
I-149		1.11	606	E

10

20

30

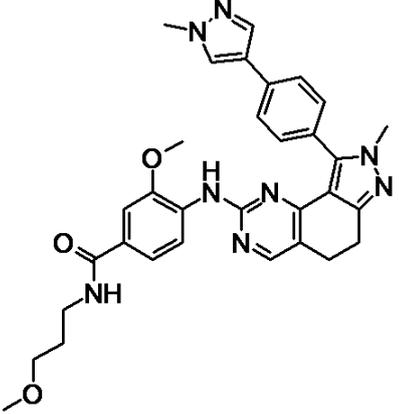
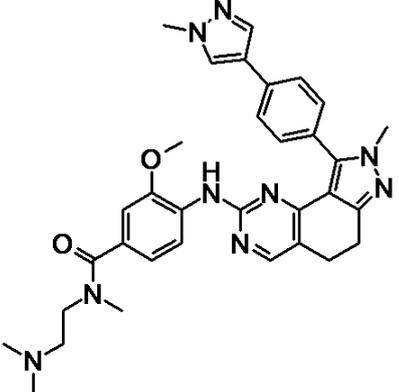
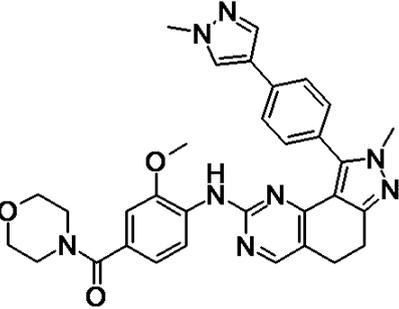
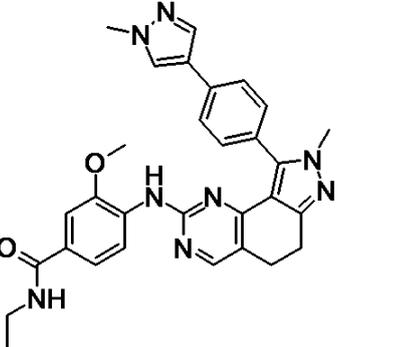
I-150		1.11	604	E
I-151		1.07	565	E
I-152		1.03	633	E
I-153		1.04	620	E

10

20

30

40

I-154		1.09	579	E
I-155		1.06	592	E
I-156		1.05	577	E
I-157		1.08	535	E

10

20

30

40

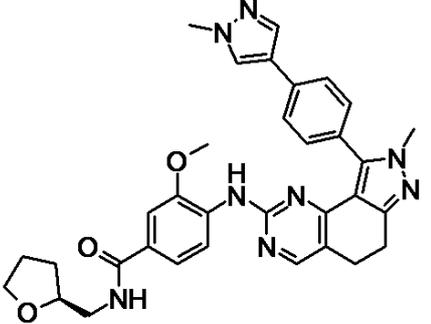
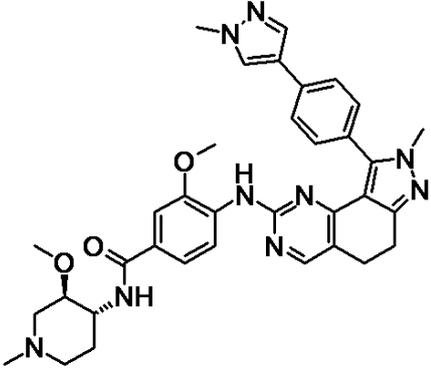
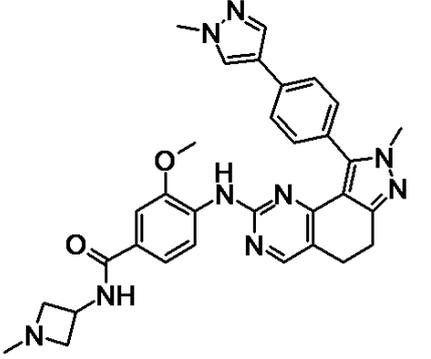
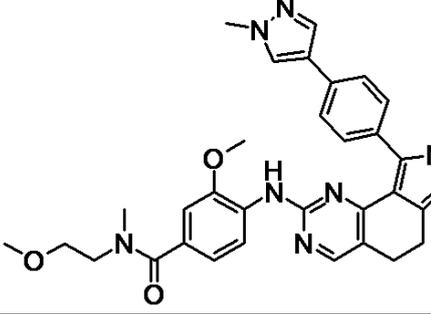
I-158		1.13	549	E
I-159		1.08	618	E
I-160		1.07	591	E
I-161		1.06	618	E

10

20

30

40

I-162		1.10	591	E
I-163		1.06	634	E
I-164		1.04	576	E
I-165		1.08	579	E

10

20

30

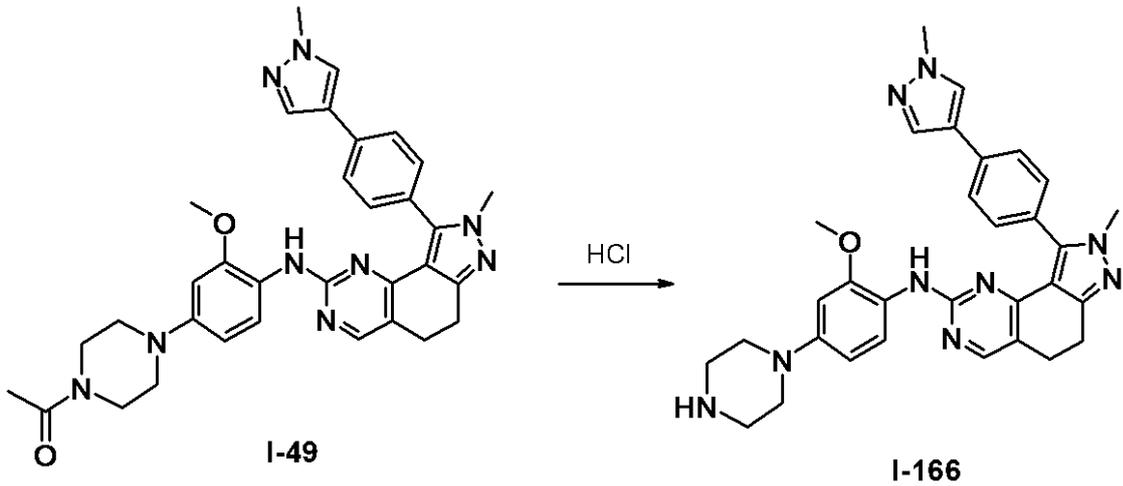
## 【 0 1 3 6 】

D . 4 . アミド開裂（方法M）

D . 4 . 1 . I - 1 6 6 の合成の実験手順

40

## 【化 3 6】



10

濃 HCl (2 mL) / EtOH (7.7 mL) 中 I-49 (1.54 g、2.61 mmol) をマイクロ波反応器中で 120 °C で 15 分間撹拌する。反応混合物を濃 NaOH で塩基性にし、ジクロロメタンで完全に抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空濃縮する。必要な場合、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

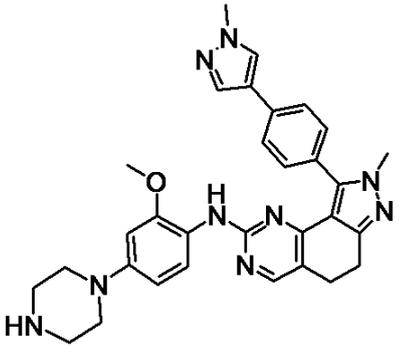
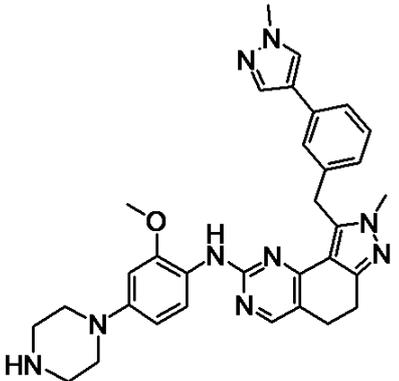
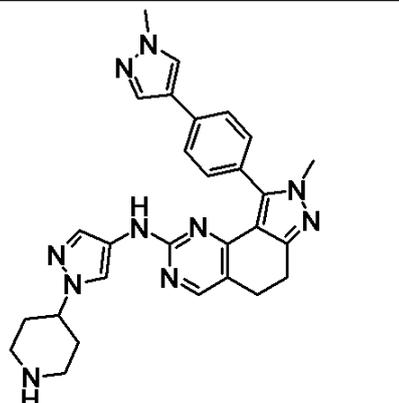
## 【 0 1 3 7 】

20

以下の開裂生成物 (表 1 5) は、同様な方法で得られる。

【表 15】

表 15

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC法
I-166		0.38	548	B
I-167		0.40	526	B
I-168		0.29	509	B

10

20

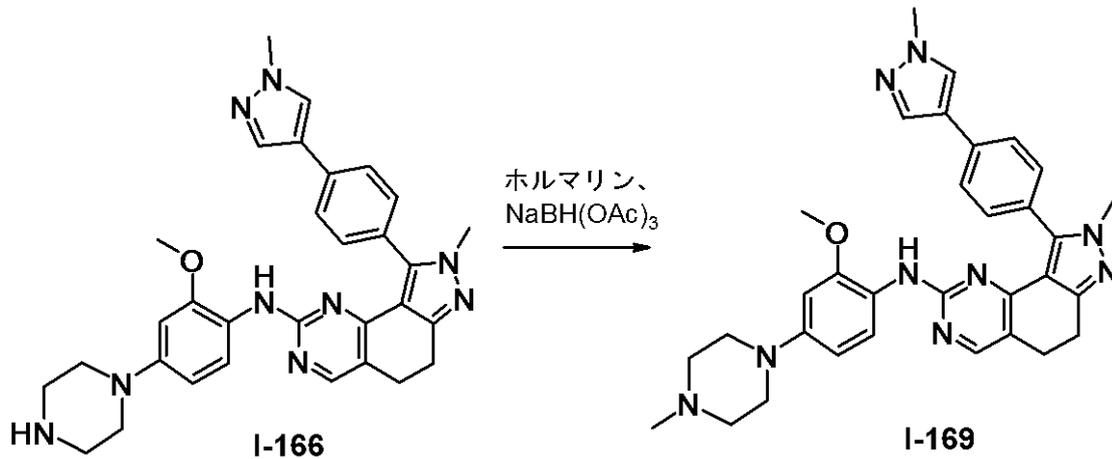
30

## 【 0 1 3 8 】

D . 5 . 還元的アミノ化 (方法 N)

D . 5 . 1 . I - 1 6 9 の合成の実験手順

## 【化37】



10

I-166 (100 mg、180 μmol) および 37% 水性ホルムアルデヒド (40 μL、540 μmol) を NMP (500 μL) 中で rt で 10 分間攪拌する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (114 mL、540 μmol) を加え、混合物を rt で 1 時間攪拌する。反応混合物を分取 HPLC-MS により精製する。

## 【0139】

以下のアルキル化生成物 (表 16) は、同様な方法で得られる。

20

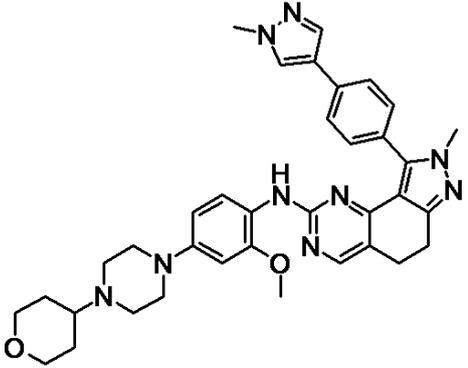
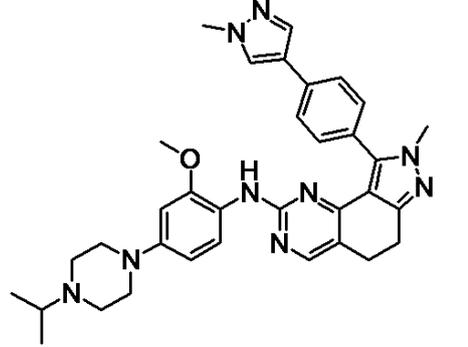
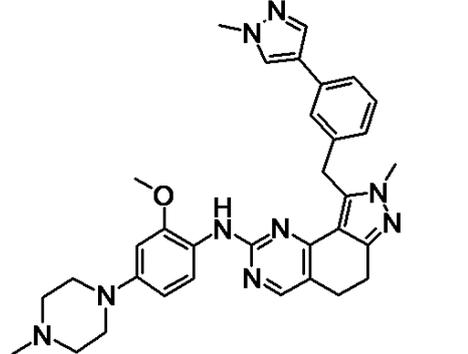
## 【表 16】

表 16

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	M+H <sup>+</sup>	HPLC法
I-169		1.26	562	E
I-170		1.32	576	E

30

40

I-171		1.29	632	E
I-172		1.38	590	E
I-173		1.11	576	E

10

20

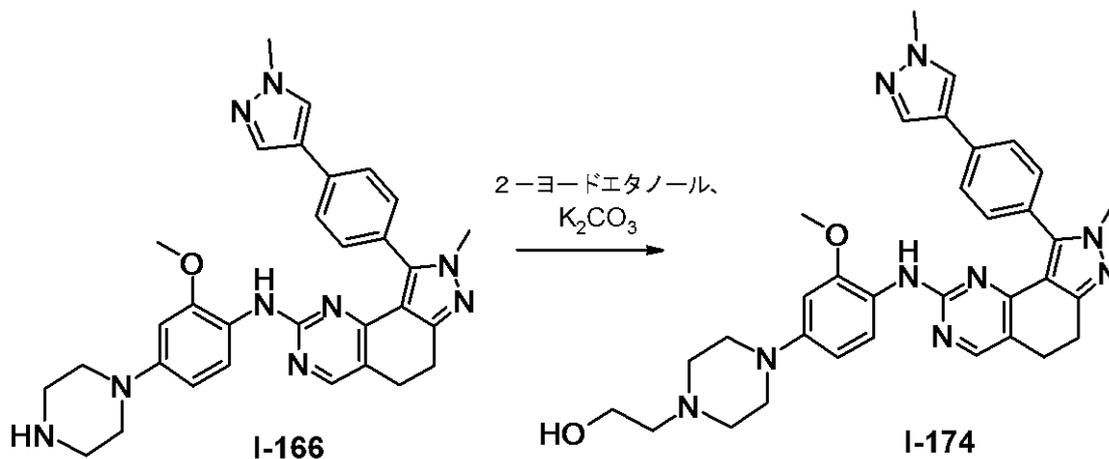
30

## 【 0 1 4 0 】

D . 6 . 求核置換によるアルキル化 ( 方法 O )

D . 6 . 1 . I - 1 7 4 の合成の実験手順

## 【 化 3 8 】



40

I - 1 6 6 ( 1 0 0 m g 、 1 8 0 μ m o l ) 、 2 - ヨードエタノール ( 5 6 m g 、 3 2 4 μ m o l ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 7 5 m g 、 5 4 0 μ m o l ) を NMP ( 5 0 0 μ L ) 中で r t で 4 8 時間攪拌する。反応混合物を分取 H P L C - M S により精製する。

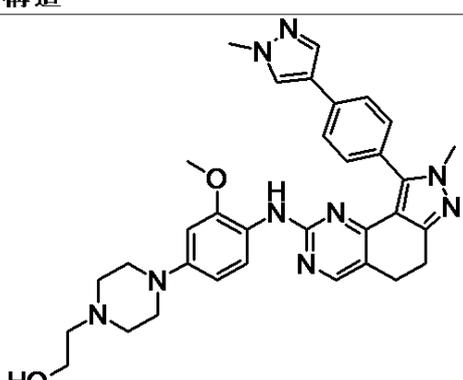
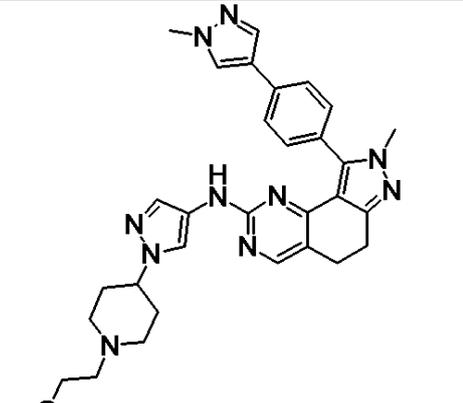
50

## 【 0 1 4 1 】

以下のアルキル化生成物（表 1 7 ）は、同様な方法で得られる。

## 【表 1 7 】

表17

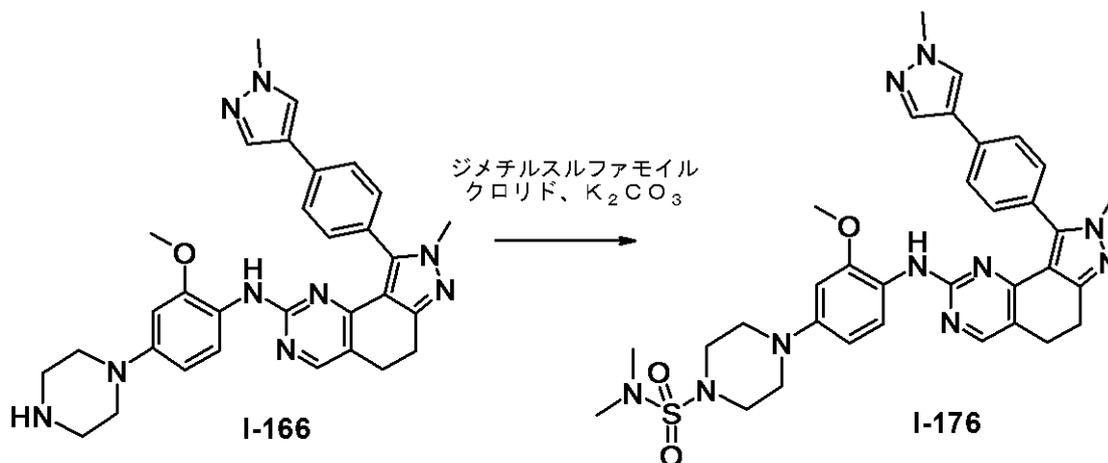
#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	M+H <sup>+</sup>	HPLC法
I-174		1.20	592	E
I-175		1.01	565	E

## 【 0 1 4 2 】

D . 7 . スルホンアミド形成（方法 P ）

D . 7 . 1 . I - 1 7 6 の合成の実験手順

## 【化 3 9 】



NMP (500 μL) 中 I - 1 6 6 (100 mg、180 μmol)、ジメチルスルファモイルクロリド (30 μL、270 μmol) およびトリエチルアミン (104 μL、720 μmol) を r t で 1 8 時間攪拌する。反応混合物を分取 H P L C - M S により精製する。

## 【 0 1 4 3 】

10

20

30

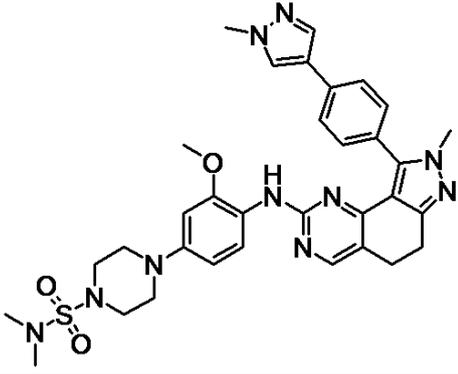
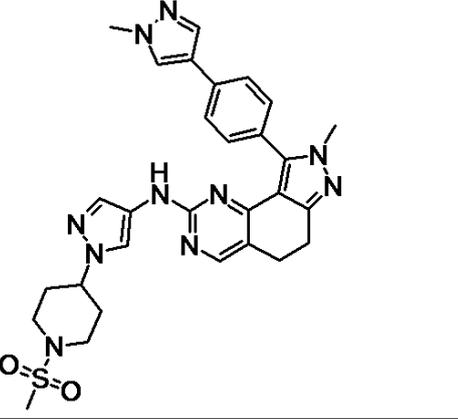
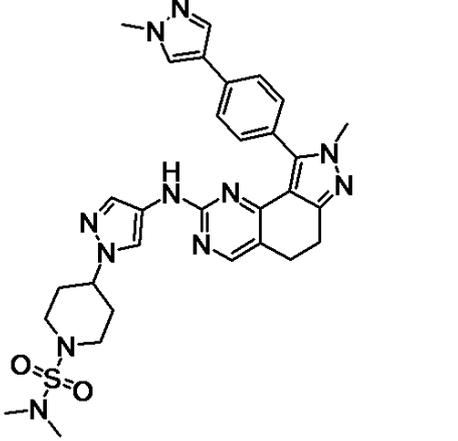
40

50

以下のアミド化生成物（表 1 8）は、同様な方法で得られる。

【表 1 8】

表 18

#	構造	t <sub>ret</sub> [分]	M+H <sup>+</sup>	HPLC法
I-176		1.40	655	E
I-177		0.99	585	E
I-178		1.06	614	E

10

20

30

【 0 1 4 4 】

以下の実施例は、本発明による化合物の生物学的活性を記述するものであり、本発明をこれらの実施例に限定するものではない。

40

【 0 1 4 5 】

一般式 ( I ) の化合物は、治療分野における多くの可能な応用を特徴とする。培養ヒト腫瘍細胞の増殖に対するなお又例えば内皮細胞などの他の細胞の増殖に対する抑制作用が必要とされる応用について特に言及すべきである。

【 0 1 4 6 】

インスリン様成長因子 1 受容体 ( I G F - 1 R ) キナーゼアッセイ

キナーゼ活性は、DELFLIA (登録商標) アッセイ (解離増強型ランタニド蛍光免疫測定法、Perkin Elmer) により測定する。ヒト I G F - 1 R の細胞質キナーゼドメイン (アミノ酸 964 ~ 1370) を、High Five (商標) Cells (

50

In vitro)においてグルタチオン-S-トランスフェラーゼとの融合タンパク質として発現させる。酵素活性は、物質および対照物質の存在下で測定する。ポリグルタミン酸チロシンペプチド (pEY, Sigma Aldrich) およびビオチニル化 pEY (bio-pEY) を反応基質として用いる。

【0147】

10  $\mu$ L の 2.5% DMSO 中物質を 96 ウエルプレートにおいて 30  $\mu$ L の IGF-1 R-GST 溶液 (6.7 mM HEPES pH 7.4、15  $\mu$ g/mL pEY、1.7  $\mu$ g/mL bio-pEY、13.3 mM MgCl<sub>2</sub>、3.3 mM ジチオトレイトール、0.0033% Brij 35、2 ng IGF-1 R-GST) と混合する。10  $\mu$ L の 750  $\mu$ M ATP 溶液を用いて反応を開始させる。RT で 40 分後に 50  $\mu$ L の停止溶液 (250 mM EDTA、20 mM HEPES pH 7.4) を用いて反応を停止させる。各反応から 90  $\mu$ L をストレプトアビジン被覆 96 ウエルプレート上に移す。RT で 120 分のインキュベーションの後にプレートを 1 ウエル当たり 200  $\mu$ L のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で 3 回洗浄する。プレートを、1 ウエル当たり ホスホチロシンに対する 100  $\mu$ L のユーロピウム結合抗体 (Perkin Elmer DELFIA アッセイ緩衝液で 1/2000 に希釈) とともに 60 分間インキュベートする。プレートを 1 ウエル当たり 200  $\mu$ L の DELFIA 洗浄緩衝液で 3 回洗浄する。100  $\mu$ L の DELFIA 増強溶液 (Perkin Elmer) を各ウエルに加え、プレートを 10 分間インキュベートする。蛍光シグナルを Wallac Victor TRF リーダーにより測定する。IGF-1 R キナーゼ活性の阻害に関する IC<sub>50</sub> 値は、プログラム Fi

10

20

【0148】

表 19 に上記のアッセイを用いて測定した実例化合物の IC<sub>50</sub> 値を示す。

【表 19】

表 19

#	IGF1R [nM]
I-003	0.23
I-004	0.16
I-005	0.1
I-006	0.88
I-007	3
I-008	0.76
I-009	0.51
I-010	0.26
I-011	0.27
I-012	0.36
I-013	0.39
I-014	1
I-015	0.16
I-016	0.36
I-017	0.46
I-018	0.23
I-019	0.87
I-020	0.21

30

40

I-021	0.12
I-022	0.17
I-023	0.42
I-024	0.16
I-025	0.38
I-026	0.28
I-027	0.28
I-028	0.91
I-029	0.17
I-030	0.1
I-031	0.05
I-032	0.21
I-033	0.24
I-034	0.17
I-035	0.08
I-036	0.37
I-037	0.23
I-038	0.22
I-039	0.8
I-040	0.57
I-041	1
I-051	0.21
I-053	0.21
I-054	0.19
I-055	2
I-056	1
I-057	0.55
I-058	0.18
I-059	0.13
I-060	0.31
I-061	0.15
I-062	0.13
I-063	0.16
I-064	0.31
I-065	0.38
I-066	15
I-067	2
I-068	3
I-069	5
I-070	0.26
I-071	0.79
I-072	0.78
I-073	0.35
I-074	0.1
I-075	0.21

10

20

30

40

I-076	0.35
I-077	0.24
I-078	0.37
I-079	0.68
I-080	0.22
I-081	0.16
I-082	0.28
I-083	0.25
I-084	0.27
I-085	0.2
I-086	0.49
I-087	0.31
I-088	0.79
I-089	0.35
I-090	1
I-091	0.82
I-092	0.25
I-093	0.38
I-094	0.48
I-095	0.61
I-096	0.39
I-097	1
I-098	0.91
I-099	0.74
I-100	0.46
I-101	0.41
I-102	0.75
I-103	0.44
I-104	0.59
I-105	0.57
I-106	2
I-107	0.31
I-108	0.48
I-109	0.32
I-110	0.9
I-111	2
I-112	0.31
I-113	0.09
I-114	0.13
I-115	0.11
I-116	0.11
I-117	0.13
I-118	0.1
I-119	0.09
I-120	0.25

10

20

30

40

I-121	1
I-124	1
I-125	2
I-126	1
I-127	7
I-128	3
I-129	0.16
I-130	0.18
I-131	0.17
I-132	0.26
I-133	0.14
I-134	0.13
I-135	0.14
I-136	0.13
I-137	0.38
I-138	0.39
I-139	0.33
I-140	0.56
I-141	0.51
I-142	0.3
I-143	0.24
I-144	0.39
I-145	0.2
I-146	0.17
I-147	0.16
I-148	0.15
I-149	0.08
I-150	0.14
I-151	0.37
I-152	0.21
I-153	0.38
I-154	0.38
I-155	0.15
I-156	0.22
I-157	0.37
I-158	0.66
I-159	0.16
I-160	0.61
I-161	0.14
I-162	0.39
I-163	0.23
I-164	0.19
I-165	0.22
I-169	0.2
I-170	0.09

10

20

30

40

I-171	0.08
I-172	0.05
I-173	0.1
I-174	0.08
I-175	0.16
I-176	2
I-177	0.23
I-178	0.34
I-179	4
I-180	2
I-181	2
I-182	2
I-183	2
I-184	5
I-185	2
I-186	2
I-187	3
I-188	2
I-189	0.31
I-190	0.35
I-191	0.26

10

20

## 【 0 1 4 9 】

## 細胞 I G F - 1 R リン酸化アッセイ

活性化細胞における I G F - 1 R リン酸化に対抗する物質の活性を次のように測定する。マウス線維芽細胞（ヒト I G F - 1 R をトランスフェクトした、F i b r o - h I G F - 1 R）を、5 % C O<sub>2</sub> / 9 5 % 空気を含む 3 7 °C の湿潤インキュベーター中標準培地（D M E M、1 0 % ウシ胎児血清（F C S、G i b c o）、1 × M E M 非必須アミノ酸（N E A A、G i b c o）、7 . 5 % 炭酸水素ナトリウム（G i b c o）および 0 . 3 m g / m L ピューロマイシン（S i g m a））中で培養する。

30

## 【 0 1 5 0 】

1 ウエル当たり 2 0 0 μ L の標準培地中 1 0 0 0 0 個の F i b r o - h I G F - 1 R を 9 6 ウエルプレートに播種し、一夜培養する。翌日、培地を吸引し、細胞を 9 0 μ L の血清低減培地（D M E M、0 . 5 % F C S、1 × M E M N E A A、7 . 5 % 炭酸水素ナトリウム）中でさらに 2 4 時間培養する。1 0 μ L の物質溶液（血清低減培地で希釈）をそれに加え、細胞をインキュベーター中でさらに 1 2 0 分間培養する。I G F - 1（血清低減培地中 2 0 n g / m L）の添加により I G F - 1 R のリン酸化を 3 0 分間活性化する。すべてのさらなるインキュベーションを R T で行う。ウエルから上清を吸引し、細胞を 1 ウエル当たり 1 0 0 μ L の 4 % パラホルムアルデヒド（P B S で希釈）で固定する。ウエル中の上清を吸引し、細胞を 1 ウエル当たり 3 0 0 μ L の 0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0（P B S で希釈）中で 5 分間透過処理する。上清を再度吸引し、細胞の内因性ペルオキシダーゼを阻害するために細胞をクエンチング緩衝液（0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0 および 1 . 2 % 過酸化水素を含む P B S）中で 2 0 分間インキュベートする。細胞を 1 ウエル当たり 3 0 0 μ L の 0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0 含有 P B S で 5 分間洗浄し、次いで、1 ウエル当たり 1 0 0 μ L のブロッキング緩衝液（0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0 および 5 % ウシ血清アルブミン（B S A）を含む P B S）とともに 6 0 分間インキュベートする。ブロッキング緩衝液を第 1 抗体緩衝液（ブロッキング緩衝液で 1 / 1 0 0 0 希釈の C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y が供給の抗ホスホ - I G F - 1 受容体（T y r 1 1 3 5 / 1 1 3 6）/ インスリン受容体（T y r 1 1 5 0 / 1 1 5 1）（1 9 H 7）ウサギモノクローナル抗体）と交換し、プレートを

40

50

4 で一夜インキュベートする。翌日、プレートを300  $\mu$ LのPBS/0.1% Triton X-100でRTで5分間洗浄し、次いで、1ウエル当たり50  $\mu$ Lの第2抗体緩衝液（ブロッキング緩衝液で1/500希釈のヤギ抗ウサギ免疫グロブリン-西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）（Dako））とともにRTで60分間インキュベートする。プレートをRTで最初に300  $\mu$ LのPBS/0.1% Triton X-100で5分間、次いで、300  $\mu$ LのPBSでさらに5分間洗浄する。プレートを1ウエル当たり100  $\mu$ Lのペルオキシダーゼ溶液（Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc. が供給のTMBペルオキシダーゼ基質とペルオキシダーゼ溶液Bとの1:1混合物）で10分間展開する。1ウエル当たり100  $\mu$ Lの停止溶液（1Mリン酸）を用いて反応を停止させる。各ウエルにおける吸光度をSpectraMax吸光度リーダーを用いて450 nmで測定する。活性化細胞におけるIGF-1Rのリン酸化の抑制のEC<sub>50</sub>値をプログラムFifty（Version 2）およびGraphPad（Version 3.0）を用いて計算する。

10

【0151】

このアッセイで以下の化合物のEC<sub>50</sub>範囲を求めた（「A」<10 nM；10 nM<「B」<100 nM；100 nM<「C」<600 nM）。

【表20】

表20

#	pIGF-1R [nM]
I-003	A
I-004	A
I-005	B
I-006	A
I-007	A
I-008	A
I-009	B
I-010	A
I-011	A
I-012	A
I-013	B
I-014	B
I-015	A
I-016	A
I-017	B
I-018	A
I-019	B
I-020	A
I-021	A
I-022	B
I-023	A
I-025	A
I-026	A
I-027	A

20

30

40

I-051	B
I-053	A
I-055	B
I-056	B
I-057	A
I-058	A
I-059	A
I-060	B
I-061	A
I-062	A
I-063	B
I-064	A
I-065	B
I-066	C
I-067	B
I-068	C
I-069	C
I-070	A
I-071	B
I-072	A
I-073	B
I-074	A
I-051	B
I-076	B
I-077	A
I-078	A
I-079	B
I-080	A
I-081	A
I-082	A
I-083	A
I-084	B
I-085	B
I-086	A
I-087	A
I-088	A
I-089	A
I-112	A
I-113	A
I-114	B
I-115	A
I-116	A
I-117	A
I-118	B
I-119	A

10

20

30

40

I-120	A	
I-121	B	
I-124	B	
I-125	A	
I-126	A	
I-127	B	
I-128	B	
I-129	A	
I-130	A	
I-131	A	10
I-132	A	
I-133	B	
I-134	A	
I-135	A	
I-136	A	
I-137	B	
I-138	B	
I-139	A	
I-140	B	
I-141	B	20
I-142	B	
I-143	B	
I-144	B	
I-145	A	
I-146	B	
I-147	A	
I-148	A	
I-149	B	
I-150	A	
I-151	A	30
I-152	B	
I-153	A	
I-154	A	
I-155	A	
I-156	A	
I-157	A	
I-158	A	
I-159	A	
I-160	A	
I-161	A	
I-162	A	40
I-163	A	
I-164	B	
I-165	A	

I-169	B
I-170	A
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	B
I-176	A
I-179	C
I-180	C
I-181	C
I-182	B
I-183	B
I-184	C
I-185	B

10

## 【 0 1 5 2 】

## 細胞増殖アッセイ

化合物をTC-71 (ユーイング肉腫) およびHCT116 (結腸直腸癌) 癌細胞株における *in vitro* での抗増殖作用について試験した。公表科学データは、インスリン様成長因子1受容体 (IGF-1R) シグナル伝達経路の妨害がTC-71細胞の増殖を低減させることを示すものであった [ 1 ]。したがって、TC-71細胞を、IGF-1R 媒介性細胞増殖に対抗する化合物の活性をモニタリングするための陽性対照細胞株とした。これに対して、公表データは、HCT116の増殖がIGF-1Rシグナル伝達と無関係であることを示すものであった [ 2 ]。したがって、HCT116細胞株を陰性対照とした。

20

## 【 0 1 5 3 】

1ウエル当たり180  $\mu$ LのIMDM + 10%ウシ胎児血清 (FCS) + ペニシリン/ストレプトマイシン中2000個のTC-71細胞または1000個のHCT116細胞を96ウエルマイクロタイタープレートに播種した。プレートを細胞培養インキュベーター (95% O<sub>2</sub> / 5% CO<sub>2</sub> の湿潤雰囲気中37 ) に一夜入れた。翌日、2連で調製した化合物の連続希釈物を細胞層 (化合物を含まない対照) 上に移した。細胞を細胞培養インキュベーター中でさらに72時間培養した。20  $\mu$ LのAlamar Blue (商標) (Serotec Ltd, Dusseldorf, Germany) を各ウエルに加え、プレートを細胞培養インキュベーター中で7時間インキュベートした。蛍光 (544 nmの吸収波長および590 nmで発光) を測定し、可変Hill勾配を用いたS字状曲線解析プログラム (Graph Pad Prism) による反復計算により標準化データ適合を行って、EC<sub>50</sub>値を求めた。

30

## 【 0 1 5 4 】

このアッセイによりTC-71細胞における以下の化合物のEC<sub>50</sub>範囲を求めた (「A」 < 10 nM ; 10 nM < 「B」 < 100 nM ; 100 nM < 「C」 < 200 nM )。

40

## 【表 2 1】

表21

#	TC71 [nM]	
I-003	A	
I-004	A	
I-005	A	
I-006	A	
I-007	A	
I-008	A	10
I-009	A	
I-010	A	
I-011	A	
I-012	A	
I-013	A	
I-014	B	
I-015	A	
I-016	A	
I-017	A	
I-018	B	20
I-019	A	
I-020	A	
I-021	A	
I-022	A	
I-023	A	
I-024	A	
I-025	A	
I-026	A	
I-027	A	
I-028	A	30
I-029	A	
I-030	A	
I-031	A	
I-032	A	
I-033	A	
I-034	A	
I-035	A	
I-036	A	
I-037	A	
I-038	A	40
I-039	A	
I-040	B	

I-041	B
I-051	A
I-053	A
I-054	A
I-055	A
I-056	A
I-057	A
I-058	A
I-059	A
I-060	A
I-061	A
I-062	A
I-063	A
I-064	A
I-065	A
I-066	C
I-067	B
I-068	B
I-069	B
I-070	A
I-071	A
I-072	A
I-073	A
I-074	A
I-075	A
I-076	A
I-077	A
I-078	A
I-079	A
I-080	A
I-081	A
I-082	A
I-083	A
I-084	A
I-085	A
I-086	A
I-087	A
I-088	A
I-089	A
I-090	A
I-091	A
I-092	A
I-093	A
I-094	A
I-095	A

10

20

30

40

I-096	A
I-097	A
I-098	A
I-099	A
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	A
I-116	C
I-117	A
I-118	A
I-119	A
I-120	A
I-121	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	B
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-136	A
I-137	B
I-138	A
I-139	A
I-140	B
I-141	A
I-142	B
I-143	A
I-144	A

10

20

30

40

I-145	A	
I-146	A	
I-147	A	
I-148	A	
I-149	A	
I-150	A	
I-151	A	
I-152	A	
I-153	A	
I-154	A	10
I-155	A	
I-156	A	
I-157	A	
I-158	A	
I-159	A	
I-160	A	
I-161	A	
I-162	A	
I-163	A	
I-164	A	20
I-165	A	
I-169	A	
I-170	A	
I-171	A	
I-172	A	
I-173	A	
I-174	A	
I-175	A	
I-176	A	
I-177	A	30
I-178	A	
I-179	B	
I-180	B	
I-181	B	
I-182	B	
I-183	B	
I-184	B	
I-185	A	
I-186	B	
I-187	A	
I-188	B	40
I-189	A	
I-190	A	
I-191	A	

## 【 0 1 5 5 】

TC - 71に加えて、IGF - 1 R 阻害に感受性であることが以前に示された様々な組織由来のいくつかの他の癌細胞が化合物 ( I ) に感受性であることが示された。例としては、COLO205、GEO ( 結腸直腸癌 ) [ 3 ]、LP - 1 ( 多発性骨髄腫 ) [ 4 ] およびHL - 60 ( 急性骨髄性白血病 ) [ 5 ] などがある。

## 【 0 1 5 6 】

## 参考文献一覧

1 Manara, M.C., Landuzzi, L., Nanni, P., Nicoletti, G., Zambelli, D., Lollini, P.L., Nanni, C., Hofmann, F., Garcia-Echeverria, C., Picci, P. and Scotlandi, K. (2007) Preclinical in vivo study of new insulin-like growth factor-1 receptor-specific inhibitor in Ewing's sarcoma. *Clin. Cancer Res.*, 13, 1322-1330

2 Pitts, T.M., Tan, A.C., Kulikowski, G. N., Tentler, J.J., Brown, A. M., Flanagan, S.A., Leong, S., Coldren, C.D., Hirsch, F.R., Varella-Garcia, M., Korch, C. and Eckhardt, S.G. (2010) Development of an integrated genomic classifier for a novel agent in colorectal cancer: approach to individualized therapy in early development. *Clin Cancer Res.*, 16, 3193-3204. 10

3 Haluska, P., Carboni, J.M., Loegering, D.A., Lee, F.Y., Wittman M., Saulnier, M.G., Frennesson, D.B., Kalli, K.R., Conover, C.A., Attar, R.M., Kaufmann, S.H., Gottardis, M. and Erlichman, C. (2006) In vitro and in vivo antitumor effects of the dual insulin-like growth factor-1/insulin receptor inhibitor, BMS-554417. *Cancer Res.*, 66, 362-371.

4 Georgii-Hemming, P., Wiklund, H.J., Ljunggren, O. and Nilsson, K. (1996) Insulin-like growth factor 1 is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood*, 88, 2250-2258.

5 Wahner Hendrickson, A.E., Haluska, P., Schneider, P.A., Loegering, D.A., Peterson, K.L., Attar, R., Smith, B.D., Erlichman, C., Gottardis, M., Karp, J.E., Carboni, J.M. and Kaufmann, S.H. (2009) Expression of insulin receptor isoform A and insulin-like growth factor-1 receptor in human acute myelogenous leukemia: effect of the dual-receptor inhibitor BMS-536924 in vitro. *Cancer Res.*, 69, 7635-7643. 20

## 【 0 1 5 7 】

それらの生物学的特性に基づいて、本発明による一般式 ( I ) の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、それらの混合物およびすべての上述の形態の塩は、過度または異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに適している。 30

## 【 0 1 5 8 】

そのような疾患は、例えば、ウイルス感染症（例えば、HIVおよびカポシ肉腫）；炎症性および自己免疫疾患（例えば、大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎および創傷治癒）；細菌、真菌および/または寄生虫感染症；白血病、リンパ腫および固形腫瘍（例えば、癌および肉腫）、皮膚疾患（例えば、乾癬）；細胞（例えば、線維芽細胞、肝細胞、骨および骨髄細胞、軟骨または平滑筋細胞または上皮細胞（例えば、子宮内膜過形成）の数の増加を特徴とする過形成に基づく疾患；骨疾患および心血管疾患（例えば、再狭窄および肥大）を含む。それらは、増殖細胞（例えば、毛、腸、血管および前駆細胞）を、放射線、UV治療および/または細胞増殖抑制治療によって引き起こされるDNA損傷から防護するのに適している。 40

## 【 0 1 5 9 】

例えば、以下の癌は、それらに限定されないが、本発明による化合物により治療することができる。

例えば、聴神経鞘腫、毛様細胞性星状細胞腫、原線維星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性星状細胞腫、退形成性星状細胞腫および神経膠芽細胞腫などの星状細胞腫、脳リンパ腫、脳転移、プロラクチン産生細胞腫などの下垂体腫瘍、HGH（ヒト成長ホルモン）産生腫瘍およびACTH産生腫瘍（副腎皮質刺激ホルモン）、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、髄膜腫ならびに希突起神経膠腫などの脳腫瘍；例えば、交感神経芽細胞腫、神経節細胞腫、傍神経節腫（褐色細胞腫、クロム親和細胞腫）および頸動脈球腫瘍などの自律神経系の腫瘍、切断神経節、神経線維腫、神経鞘腫（神経線維鞘腫、神経鞘腫）および悪性 50

神経鞘腫などの末梢神経性における腫瘍ならびに脳および骨髄腫瘍などの中枢神経系の腫瘍などの神経腫瘍（新生物）；例えば、直腸の癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸の癌、小腸および十二指腸の腫瘍などの腸癌；基底細胞腫または基底細胞癌などの眼瞼腫瘍；膵臓癌または膵臓の癌；膀胱癌または膀胱の癌；例えば、小細胞気管支癌（えんばく細胞癌）および板上皮癌などの非小細胞気管支癌（NSCLC）、腺癌ならびに大細胞気管支癌などの肺癌（気管支癌）；例えば、浸潤性導管癌、膠様癌、浸潤性小葉癌、管状癌、腺嚢癌腫および乳頭癌、ホルモン受容体陽性乳癌（エストロゲン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌）、Her2陽性乳癌、三種陰性乳癌などの乳癌；例えば、パーキットリンパ腫、低悪性度非ホジキンスリンパ腫（NHLL）および菌状息肉腫などの非ホジキンスリンパ腫（NHLL）、子宮癌または子宮内膜癌または子宮体癌；CUP症候群（原発不明癌）；粘液、子宮内膜または漿液性癌などの卵巣癌または卵巣癌腫；胆嚢癌；例えば、クラッツキン腫瘍などの胆管癌；例えば、精上皮腫および非精上皮腫などの精巣癌；例えば、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性リンパ性白血病、白血病性細網組織症、免疫細胞腫、形質細胞腫（多発性骨髄腫）、免疫芽球性リンパ腫、パーキットリンパ腫、T帯菌状息肉症、大細胞型未分化リンパ芽球腫およびリンパ芽球腫などの非ホジキンリンパ腫（NHLL）などのリンパ腫（リンパ肉腫）；例えば、声帯の腫瘍、声門上、声門および声門下咽頭腫瘍などの咽頭癌；例えば、骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液様線維腫、骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫瘍、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性骨異形成症、若年性骨嚢胞および動脈瘤性骨嚢胞などの骨癌；例えば、口唇、舌、口腔底、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、咽頭、鼻腔、副鼻腔、喉頭および中耳の腫瘍などの頭頸部腫瘍；例えば、肝細胞腫および肝細胞癌（HCC）などの肝臓癌；例えば、急性リンパ性/リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）などの急性白血病；慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）などの慢性白血病などの白血病；例えば、乳頭状、管状および粘液腺癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌および未分化癌などの胃癌または胃癌腫；表在拡大型、結節性、悪性黒子型および末端性黒子型黒色腫などの黒色腫；例えば、腎細胞癌または副腎腫またはグラヴィツ腫瘍などの腎臓癌；食道癌または食道の癌；陰茎癌；前立腺癌；例えば、鼻咽頭癌、中咽頭癌および下咽頭癌などの咽頭癌または咽頭の癌；網膜芽腫；腔癌または腔癌腫；板（plate）上皮癌、腺癌、上皮内癌、悪性黒色腫および肉腫；例えば、乳頭、濾胞および髄様甲状腺癌ならびに未分化癌などの甲状腺癌；皮膚の棘細胞腫、類表皮癌および板上皮癌；胸腺腫、尿道の癌および外陰部の癌。

#### 【0160】

新規化合物は、上述の疾患の予防、短期または長期治療に用いることができ、放射線療法または例えば、細胞増殖抑制もしくは細胞傷害性物質、細胞増殖阻害剤、抗血管新生物質、ステロイドもしくは抗体などの「最先端」の化合物と併用してもよい。

#### 【0161】

一般式（I）の化合物は、単独で、または本発明による他の活性物質と併用して、また他の薬理的に活性な物質と併用してもよく、用いることができる。

#### 【0162】

本発明による化合物と併用して投与することができる化学療法薬は、それらに限定されないが、ホルモン、ホルモン類似体および抗ホルモン薬（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマトラーゼ阻害薬（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エクゼメスタン、アタメスタン）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、ゴセレリン酢酸塩、ルプロリド）、成長因子（例えば、「血小板由来成長因子（PDGF）」、「線維芽細胞成長因子（FGF）」、「血管内皮成長因子（VEGF）」、「表皮成長因子（EGF）」、「インスリン様成長因子（IGF）」、「ヒト表皮成長因子（HER、例えば、HER2、HER3、HER4）」および「肝

10

20

30

40

50

細胞成長因子（HGF）」の阻害薬（阻害薬は、例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチヌブおよびトラツズマブなどの例えば、「成長因子」抗体、「成長因子受容体」抗体およびチロシンキナーゼ阻害薬である）；代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサート、ラルチトレキサドなどの葉酸拮抗薬、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビンおよびペントスタチン、シタラビン、フルダラビンなどのプリンおよびアデノシン類似体）；抗腫瘍抗体（例えば、ドキソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシンおよびイダルピシンなどのアントラサイクリン、マイトマイシンC、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）；白金誘導体（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、デカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、例えば、カルムスチンおよびロムスチンなどのニトロソ尿素、チオテバ）；細胞分裂抑制薬（例えば、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンデシン、ビノレルピンおよびピンクリスチンなどのピンカアルカロイド；ならびにパクリタキセル、ドセタキセルなどのタキサン）；チューブリン阻害薬；PARP阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬（例えば、エトポシドおよびエトポホス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロンなどの例えば、エピポドフィロトキン）、セリン/トレオニンキナーゼ阻害薬（例えば、PDK1阻害薬、B-Raf阻害薬、mTOR阻害薬、mTORC1阻害薬、PI3K阻害薬、二重mTOR/PI3K阻害薬、STK33阻害薬、AKT阻害薬、PLK1阻害薬、CDKsの阻害薬、オーロラキナーゼ阻害薬）、チロシンキナーゼ阻害薬（例えば、PTK2/FAK阻害薬）、タンパク質タンパク質相互作用阻害薬（例えば、IAP、Mcl-1、MDM2/MDMX）、MEK阻害薬、ERK阻害薬、IGF-1R阻害薬、ErbB受容体阻害薬、ラパマイシン類似体（例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダホロリムス、シロリムス）ならびにアミホスチン、アナグレリド、クロドロナト、フィルグラスチン、インターフェロン、インターフェロンアルファ、ロイコポリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロネートおよびポルフィマーを含む。

### 【0163】

他の可能な併用相手は、2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシシチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4、3-アレチン、131-I-TM-601、3CPA、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、16-アザエポチロンB、A105972、A204197、アピラテロン、アルデスロイキン、アイトレチノイン、アロベクチン-7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アバジクオン、アポミン、アラノーズ、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アーリスタチンPE、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479（ガニツマブ）、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244（セルメチニブ）、ARRY-704/AZD-8330、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、ARQ-736、ARQ680、AS-703026（プリマセルチブ）、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン、アゼポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、BEZ-235、ピリコダルクエン酸塩、BCX-1777、BKM-120、プレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BIBW2992（アフアチニブ、トントボク（tomtovok））、BIBF1120（バルガテフ）、BI836845、BI2536、BI6727、BI836845、BI847325、BI853520、BIBB-022、プレオマイシン酸、プレオマイシンA、プレオマイシンB、プリバニブ、プリヨースタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、BYL-719、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCel1、カルシトリオール、カネルチニブ、カン

10

20

30

40

50

フォスファミド、カペシタピン、カルボキシフタラトプラン、CCI-779、CC-1  
 15、CC-223、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフ  
 ラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH498  
 7655/RO-4987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスポリン  
 、CDA-II、CDC-394、CKD-602、CKI-27、クロファラビン、コ  
 ルヒチン、コンプレタスタチンA4、COT阻害薬、CHS-828、CH-51327  
 99、CLL-Thera、CMT-3クリプトフィシン52、CTP-37、CTLA  
 -4モノクローナル抗体、CP-461、CV-247、シアノモルホリノドキシソルピシ  
 ン、シタラビン、D24851、デシタピン、デオキシソルピシン、デオキシシルピシン、デ  
 オキシコホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエボチロンB、デキサメタゾン、デ  
 クスラゾキサネト、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドクス、DMDC  
 、ドラスタチン10、ドラニダゾール、DS-7423、E7010、E-6201、エ  
 ダトレキサット、エドトレオチド、エファプロキシラルール、エフロルニチン、EGFR阻  
 害薬、EKB-569、EKB-509、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミ  
 トルシン、エボチロンB、エブラツズマブ、ER-86526、エルロチニブ、ET-1  
 8-0CH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エキサテカン、メシル酸  
 エキサテカン、エキセメスタン、エキシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フ  
 ロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン  
 、ホテムスチン、ガラルピシン、ガリウムマルトレート、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、  
 ギマテカン、グルホスファミド、GCS-IOO、GDC-0623、GDC-0941  
 (ピクトレリシブ)、GDC-0980、GDC-0032、GDC-0068、GDC  
 -0349、GDC-0879、G17DT免疫原、GMK、GPX-100、gp10  
 0-ペプチドワクチン、GSK-5126766、GSK-690693、GSK-11  
 20212(トラメチニブ)、GSK-2118436(ダブラフェニブ)、GSK-2  
 126458、GSK-2132231A、GSK-2334470、GSK-2110  
 183、GSK-2141795、GW2016、グラニセトロン、ヘルセプチン、ヘキ  
 サメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリングトニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、  
 カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イバンドロネート、イブリツモマブ、イダトレキ  
 セート、イデネストロール、IDN-5109、IGF-1R阻害薬、IMC-1C11  
 、IMC-A12(シクスツムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロンアル  
 ファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロンアルファ-2  
 b、インターロイキン-2、INK-1117、INK-128、INSM-18、イオ  
 ナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリ  
 ン-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX-2、JSF-154  
 、J-107088、抱合エストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW-2170  
 、KW-2450、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイ  
 ポレリン、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン  
 、ロメトレキゾール、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン、LY-S6  
 AKT1、LY-2780301、メホスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン  
 、MEK阻害薬、MEK-162、メチルテストステロン、メチルブレドニゾロン、ME  
 DI-573、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MDX-13  
 79、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK-2  
 206、MK-0646(ダロツズマブ)、MLN518、モテキサフィンガドリニウム  
 、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロネート、ネラチニブ、ネクサバール、  
 ネオバスタート、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリ  
 ン、N-アセチルシステイン、06-ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾー  
 ル、オンコファージ、oncoVEX<sup>GM-CSF</sup>、オルミプラチン、オルタタキセル、OX4  
 4抗体、OSI-027、OSI-906(リンシチニブ)、4-1BB抗体、オキサ  
 ントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK  
 -3145、ペグフィルグラチム、PBI-1402、PBI-05204、PDO32

10

20

30

40

50

5901、PD-1抗体、PEG-パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、PEP-005、PF-05197281、PF-05212384、PF-04691502、PHT-427、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリックス、ペリホスシン、ペリリラルコール、ペルツズマブ、PI3K阻害薬、PI3K/mTOR阻害薬、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426(ベムラフェニブ)、PLX-3603/RO-5212054、PT-100、PWT-33597、PX-866、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピキサントロン、フェノキシジオールO、PKI166、プレイトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌブリスチン、R115777、RAF-265、ラモセトロン、ランピルナーゼ、RDEA-119/BAY869766、RDEA-436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害薬、レビミド、RG-7167、RG-7304、RG-7421、RG-7321、RG-7440、リゾキシシ、rh u-MAb、リンファベート、リセドロネート、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、RO-31-7453、RO-5126766、RO-5068760、RPR109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルルピプロフェン、RX-0201、S-9788、サバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラブラチン、SB408075、Se-015/Ve-015、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SR-13668、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサミム酸、ステント、T900607、T138067、TAK-103、タセジナリン、タラポルフィン、タルセバ、タリキタール、タシスラム、タキソテレ、タキソプレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスマリフェン、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テスマリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシシ、テザシタピン、タリドミド、テラルクス、テラルピシン、チマルファシン、チメクタシン、チアゾフリン、チピファミブ、チラバザミン、トクラデシン、トムデクス、トレモフィン、トラベクテジン、トランスMID-107、トランスレチン酸、トラズツマブ、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキセート、TLK-286TXD258、チケルブ/チベルブ、ウロシジン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、WX-554、ベクチビックス(登録商標)、ゼローダ、XELOX、XL-147、XL-228、XL-281、XL-518/R-7420/GDC-0973、XL-765、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ZSTK-474、ゾレドロナトおよびゾスキダールである。

【0164】

IGF-1R/IR阻害剤は、副作用として血糖値に影響を及ぼす可能性がある(例えば、高血糖、国際公開第2005/034868号参照)。したがって、IGF-1R/IR阻害剤(I)を抗糖尿病薬、例えば、メトホルミンなどのインスリン感受性改善薬と併用することが本発明の1つの態様である。

【0165】

適切な製剤は、例えば、錠剤、カプセル剤、坐剤、液剤-特に注射(s.c.、i.v.、i.m.)および注入用液剤-エリキシル剤、乳剤または分散性散剤を含む。薬学的に活性な化合物の含量は、全体としての組成物の0.1~90重量%、好ましくは0.5~50重量%の範囲、すなわち、以下に指定する用量範囲を達成するのに十分である量であるべきである。指定の用量は、必要な場合、1日数回投与することができる。

適切な錠剤は、例えば、活性物質を公知の賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはラクトースなどの不活性希釈剤、トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸などの崩壊剤、デンプンもしくはゼラチンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクなどの滑沢剤および/またはカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸

10

20

30

40

50

セルロースもしくはポリ酢酸ビニルなどの放出を遅延させるための薬剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層を含んでいてもよい。

【0166】

被覆錠剤は、錠剤被覆に通常用いられる物質、例えば、コリドンまたはシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖で錠剤と同様に製造されたコアを適宜被覆することによって調製することができる。遅延放出を達成または不適合性を防ぐために、コアも多数の層からなっているてもよい。同様に、錠剤コーティングは、錠剤について上述した賦形剤をおそらく用いて遅延放出を達成するために多数の層からなっているてもよい。

【0167】

本発明による活性物質またはそれらの組合せを含むシロップ剤またはエリキシル剤は、  
10 サッカリン、シクラメート、グリセロールまたは糖などの甘味料および例えば、バニリン  
またはオレンジエキスなどの香味料をさらに含んでいてもよい。それらは、カルボキシメ  
チルセルロースナトリウムなどの懸濁佐剤または粘稠化剤、例えば、脂肪アルコールとエ  
チレンオキシドとの縮合生成物などの湿潤剤、または p - ヒドロキシ安息香酸塩などの保  
存剤も含んでいてもよい。

【0168】

注射および注入用液剤は、例えば、乳化剤および/または分散剤を用いてもよく、等張  
剤、p - ヒドロキシ安息香酸塩などの保存剤またはエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金  
属塩などの安定剤の添加により通常の方法で調製するが、水を希釈剤として用いる場合、  
20 例えば、有機溶媒を溶媒和剤または溶解助剤として用い、注射バイアルまたはアンプルま  
たは注入ビンに移してもよい。

1つもしくは複数の活性物質または活性物質の組合せを含むカプセル剤は、例えば、活  
性物質をラクトースまたはソルビトールなどの不活性担体と混合することにより調製し、  
それらをゼラチンカプセルに充填することができる。

適切な坐剤は、例えば、中性脂肪またはポリエチレングリコールまたはその誘導体など  
のこの目的のために提供される担体と混合することにより調製することができる。

【0169】

用いることができる賦形剤は、例えば、水、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油  
（例えば、ラッカセイまたはゴマ油）、単または多官能アルコール（例えば、エタノール  
またはグリセロール）などの薬学的に許容される有機溶媒、例えば、天然鉱物粉末（例  
30 えば、カオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度分散性ケイ酸お  
よびケイ酸塩）、糖（例えば、甘しょ糖、ラクトースおよびグルコース）などの担体、乳  
化剤（例えば、リグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプンおよびポリビ  
ニルピロリドン）および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリ  
ン酸およびラウリル硫酸ナトリウム）を含む。

【0170】

製剤は、通常の方法、好ましくは経口または経皮経路、最も好ましくは経口経路により  
投与する。経口投与のために、錠剤は、上述の担体のほかに、クエン酸ナトリウム、炭酸  
カルシウムおよびリン酸二カルシウムなどの添加物ならびにデンプン、好ましくはジャガ  
イモデンプン、ゼラチンなどの様々な添加物をもろん含んでいてもよい。さらに、ステ  
40 アリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどの滑沢剤を打錠工程の  
ために同時に用いることができる。水性懸濁剤の場合、活性物質を、上述の賦形剤に加  
えて様々な香味料または着色剤と併用することができる。

非経口での使用のために、活性物質の適切な液体担体による溶液を用いることができる  
。

静脈内使用のための用量は、1時間当たり1 ~ 1000 mg、好ましくは1時間当たり  
5 ~ 500 mgである。

しかし、体重、投与経路、薬物に対する個別の反応、その製剤の性質および薬物が投与  
される時間または間隔によって、指定された量から逸脱することが時として必要であり得  
る。したがって、ある場合には、上で示した最低用量より少量を用いることが十分である  
50

ことがあり得るが、他の場合には、上限を超えなければならないことがあり得る。大量を投与する場合、それらを当日にわたり多数のより少ない用量に分割することが望ましい。

【0171】

以下の製剤の例では、その範囲を制限することなく本発明を例示する。

製剤の例

A) 錠剤	1 錠剤当たり	
式 ( I ) による活性物質	1 0 0 m g	
ラクトース	1 4 0 m g	
トウモロコシデンプン	2 4 0 m g	
ポリビニルピロリドン	1 5 m g	10
ステアリン酸マグネシウム	5 m g	

5 0 0 m g

微粉状活性物質、ラクトースおよびトウモロコシデンプンの一部を混ぜ合わせる。混合物をふるいにかけて、次いで、ポリビニルピロリドンの水溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥する。顆粒、残りのトウモロコシデンプンおよびステアリン酸マグネシウムをふるいにかけて、混ぜ合わせる。混合物を圧縮して、適切な形状および大きさの錠剤を製造する。

【0172】

B) 錠剤	1 錠剤当たり	20
式 ( I ) による活性物質	8 0 m g	
ラクトース	5 5 m g	
トウモロコシデンプン	1 9 0 m g	
微結晶セルロース	3 5 m g	
ポリビニルピロリドン	1 5 m g	
カルボキシメチルナトリウムデンプン	2 3 m g	
ステアリン酸マグネシウム	2 m g	

4 0 0 m g

微粉状活性物質、トウモロコシデンプンの一部、ラクトース、微結晶セルロースおよびポリビニルピロリドンを混ぜ合わせ、混合物をふるいにかけて、残りのトウモロコシデンプンおよび水で処理して、顆粒剤を形成し、これを乾燥し、ふるいにかける。カルボキシメチルナトリウムデンプンおよびステアリン酸マグネシウムを加え、混合し、混合物を圧縮して、適切な大きさの錠剤を形成する。

【0173】

C) アンプル液剤		
式 ( I ) による活性物質	5 0 m g	
塩化ナトリウム	5 0 m g	
注射用水	5 m g	

【0174】

活性物質を、それ自体の pH で水に溶解し、または任意選択で pH 5 . 5 ~ 6 . 5 としてもよく、塩化ナトリウムを加えて、それを等張性にする。得られた溶液をろ過して発熱物質を除去し、ろ液を無菌的条件下でアンプルに移し、これを次に滅菌し、溶融密封する。アンプルは、5 m g、2 5 m g および 5 0 m g の活性物質を含有する。

10

20

30

40

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 31/04  
A 6 1 P 37/06 (2006.01) A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 37/06
- (74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100154988  
弁理士 小林 真知
- (72)発明者 トロイ マティアス  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテント内

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2007-502851(JP,A)  
特表2009-536959(JP,A)  
特表2007-509848(JP,A)  
特表2013-532652(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )