

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5820080号
(P5820080)

(45) 発行日 平成27年11月24日 (2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 471/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 1 O 2
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 471/14 C S P
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377

請求項の数 11 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-541506 (P2014-541506)
(86) (22) 出願日	平成24年11月16日 (2012.11.16)
(65) 公表番号	特表2014-533661 (P2014-533661A)
(43) 公表日	平成26年12月15日 (2014.12.15)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2012/001551
(87) 国際公開番号	W02013/071698
(87) 国際公開日	平成25年5月23日 (2013.5.23)
審査請求日	平成26年7月22日 (2014.7.22)
(31) 優先権主張番号	201110364054.2
(32) 優先日	平成23年11月17日 (2011.11.17)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)
(31) 優先権主張番号	201210072834.4
(32) 優先日	平成24年3月20日 (2012.3.20)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	514124942 山▲東▼▲軒▼竹医▲葯▼科技有限公司 中華人民共和國250101山▲東▼省▲ 濟▼南市高新▲開▼▲發▼区天辰大街25 18号
(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

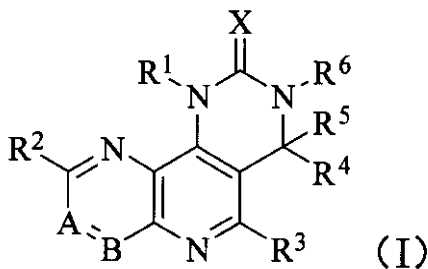
(54) 【発明の名称】 三環系P I 3 K 及び/又はm T O R 抑制剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)に示される化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体:

【化1】



式中、

XはO又はSであり;

AとBはそれぞれ独立してCR⁸であり、R⁸は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nC(O)R¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nN(R^{10a})S(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nOC(O)R¹¹、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nOR¹¹、-(CH₂)_nN(R^{10a})C(O)R¹¹、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシであり、前記C₁₋₆

アルキルとC₁₋₆アルコキシはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

R¹は水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、6~14員アリール、5~14員ヘテロアリール、3~14員複素環基、7~12員スピロ環基又は7~12員架橋環基であり、水素以外の上記基団は1~5個のR^{9a}で置換されていてよい；

R²は水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、6~14員アリール、5~14員ヘテロアリール、3~14員複素環基、7~12員スピロ環基又は7~12員架橋環基であり、水素以外の上記基団は1~5個のR^{9b}で置換されていてよい；

R³は水素、カルボキシ又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

R⁴とR⁵はそれぞれ独立して水素又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；又は、R⁴とR⁵と一緒になってC₃₋₈シクロアルキル、5~6員単環式ヘテロアリール或いは5~6員単環式複素環基を形成してもよい；

R⁶は水素又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

R^{9a}とR^{9b}はそれぞれ独立して

(1) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nC(O)R¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nN(R^{10a})S(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nOC(O)R¹¹、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nOR¹¹、-(CH₂)_nN(R^{10a})C(O)R¹¹；

(2) C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル又はC₁₋₆アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

(3) C₃₋₈シクロアルキル、6~14員アリール、5~14員ヘテロアリール又は3~14員複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nC(O)R¹¹、-(CH₂)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nS(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nN(R^{10a})S(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nOC(O)R¹¹と-(CH₂)_nN(R^{10a})C(O)R¹¹から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

R^{10a}とR^{10b}はそれぞれ独立して水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、6~14員アリール、5~14員ヘテロアリール又は3~14員複素環基であり、水素以外の上記基団はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、スルファモイル、カルバモイルとスルファミノから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

R¹¹は水素、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシであり、前記C₁₋₆アルキルとC₁₋₆アルコキシはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、スルファモイルとカルバモイルから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

m は0、1又は2であり；且つ

n は0~4である。

【請求項2】

上式において、

R⁸は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nN(R^{10a})S(O)_mR¹¹、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシであり、前記C₁₋₆アルキルとC₁₋₆アルコキシはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてよい；

R¹はC₃₋₈シクロアルキル、6~10員アリール、5~10員ヘテロアリール又は5~10員複素環基であり、これらの基団は1~3個のR^{9a}で置換されていてよい；

R²はC₃₋₈シクロアルキル、6~10員アリール、5~10員ヘテロアリール又は5~10員複素環基であり、これらの基団は1~3個のR^{9b}で置換されていてよい；

R³、R⁴、R⁵とR⁶はそれぞれ独立して水素又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1~3個の置換基で置換されていて

10

20

30

40

50

もよい；

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

(3) C_{3-8} シクロアルキル、6～10員アリアル、5～10員ヘテロアリアル又は5～10員複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ と $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R^{10a} と R^{10b} はそれぞれ独立して水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、スルファモイル、カルバモイルとスルファミノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；且つ

R^{11} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、スルファモイルとカルバモイルから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい、

請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【請求項3】

上式において、

XはOであり；

AとBはそれぞれ独立してCHであり；

R^1 は6～10員アリアル、5～6員単環式ヘテロアリアル、9～10員縮合ヘテロアリアル、5～6員単環式複素環基又は9～10員縮合複素環基であり、これらの基団は1～3個の R^{9a} で置換されていてもよい；

R^2 は6～10員アリアル、5～6員単環式ヘテロアリアル、9～10員縮合ヘテロアリアル、5～6員単環式複素環基又は9～10員縮合複素環基であり、これらの基団は1～3個の R^{9b} で置換されていてもよい；

R^3 、 R^4 と R^5 はそれぞれ独立して水素であり；

R^6 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

(3) 5～10員ヘテロアリアル又は5～10員複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ と $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R^{10a} と R^{10b} はそれぞれ独立して水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ヒドロキシと $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；かつ

nは0～3である、

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【請求項4】

10

20

30

40

50

上式において、

R^1 は6～10員アリール又は5～6員単環式ヘテロアリールであり、これらの基団は1～3個の R^{9a} で置換されていてもよい；

R^2 は6～10員アリール、5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員縮合ヘテロアリールであり、これらの基団は1～3個の R^{9b} で置換されていてもよい；且つ

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nOR^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

(3) 5～6員単環式ヘテロアリール又は5～6員単環式複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ と $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項3に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【請求項5】

上式において、

R^1 はフェニル、ピリジル、ピリミジニル又はピペリジニルであり、これらの基団は1～3個の R^{9a} で置換されていてもよい；

R^2 はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、ピラゾリル、インダゾリル、インドリル、ピリドピロリル、ピラゾロピリジル又はキノリルであり、これらの基団は1～3個の R^{9b} で置換されていてもよい；

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1) シアノ、ヒドロキシ、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-C(O)CH_2OR^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

(3) ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ と $-N(R^{10a})C(O)R^{11}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R^{11} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノとヒドロキシから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；且つ

n は0である、

請求項4に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【請求項6】

上式において、 R^1 は1～3個の R^{9a} で置換されていてもよいフェニルである請求項5に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【請求項7】

前記一般式(I)は、下記の一般式(II)に示され、

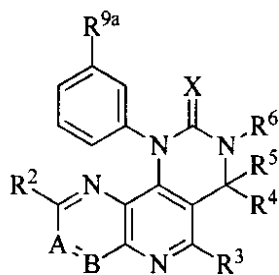
10

20

30

40

【化 2】



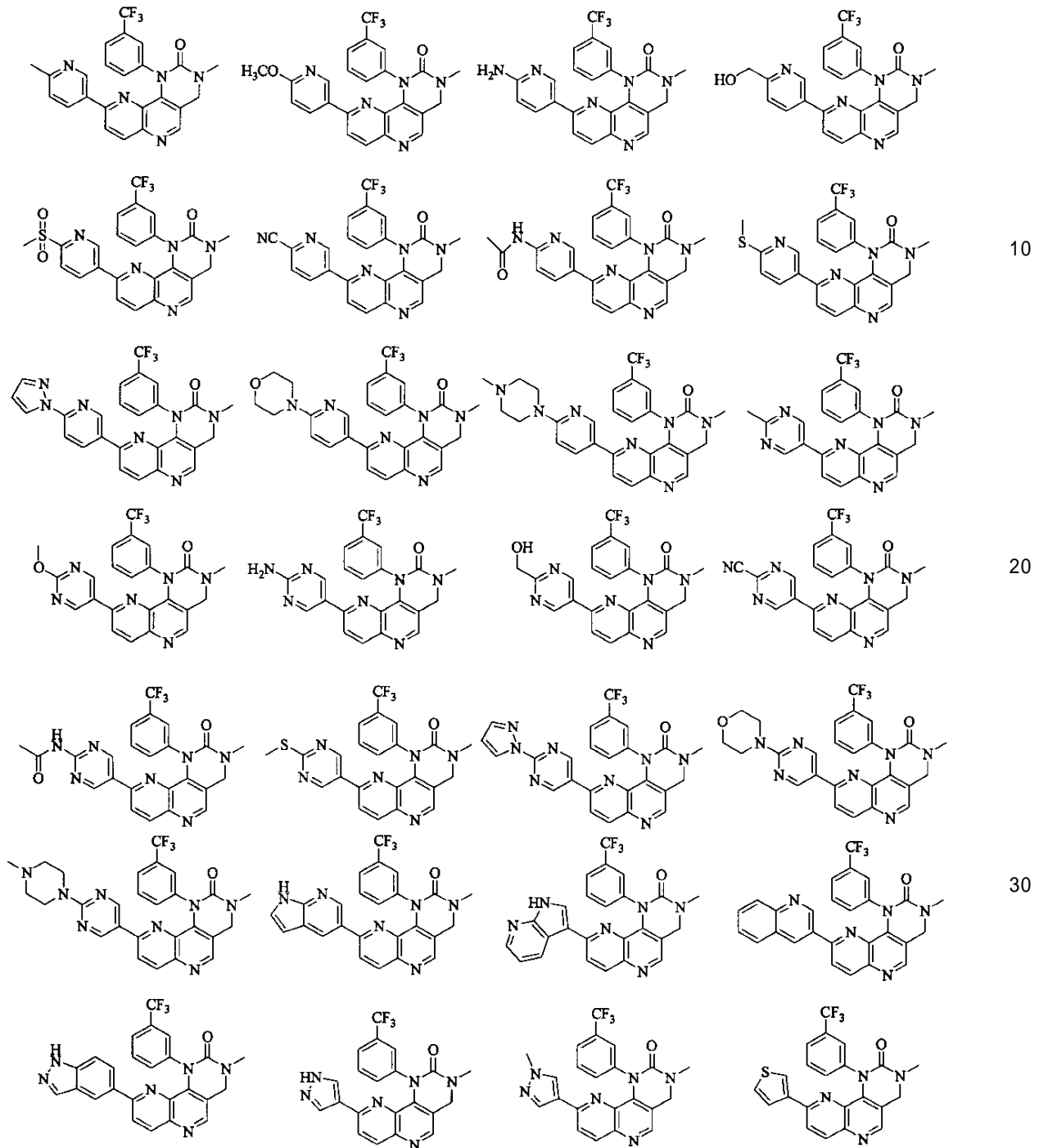
式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 A と B は請求項 1 と同意義であり、 R^{9a} は 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

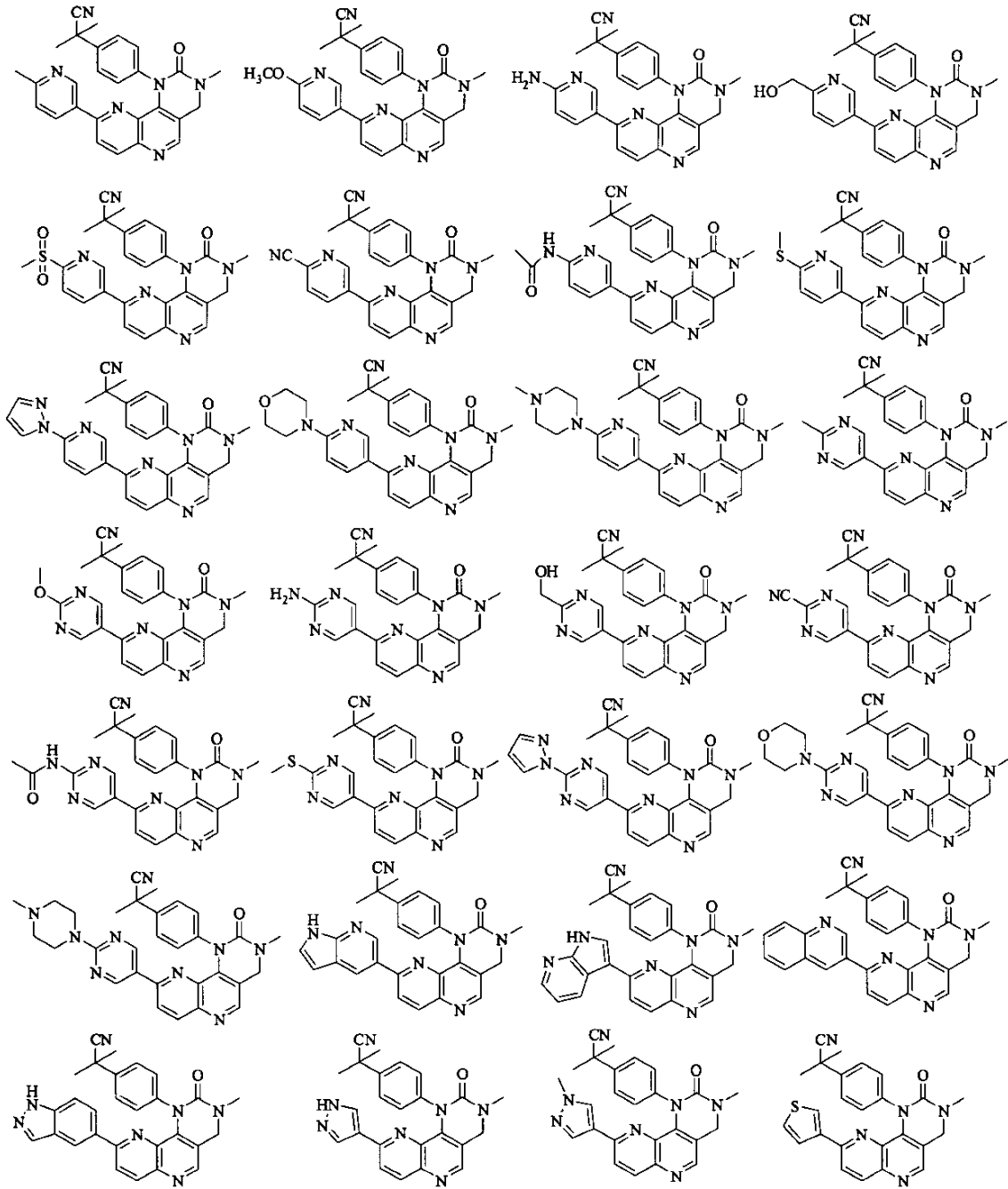
【請求項 8】

下記の化合物から選ばれる請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

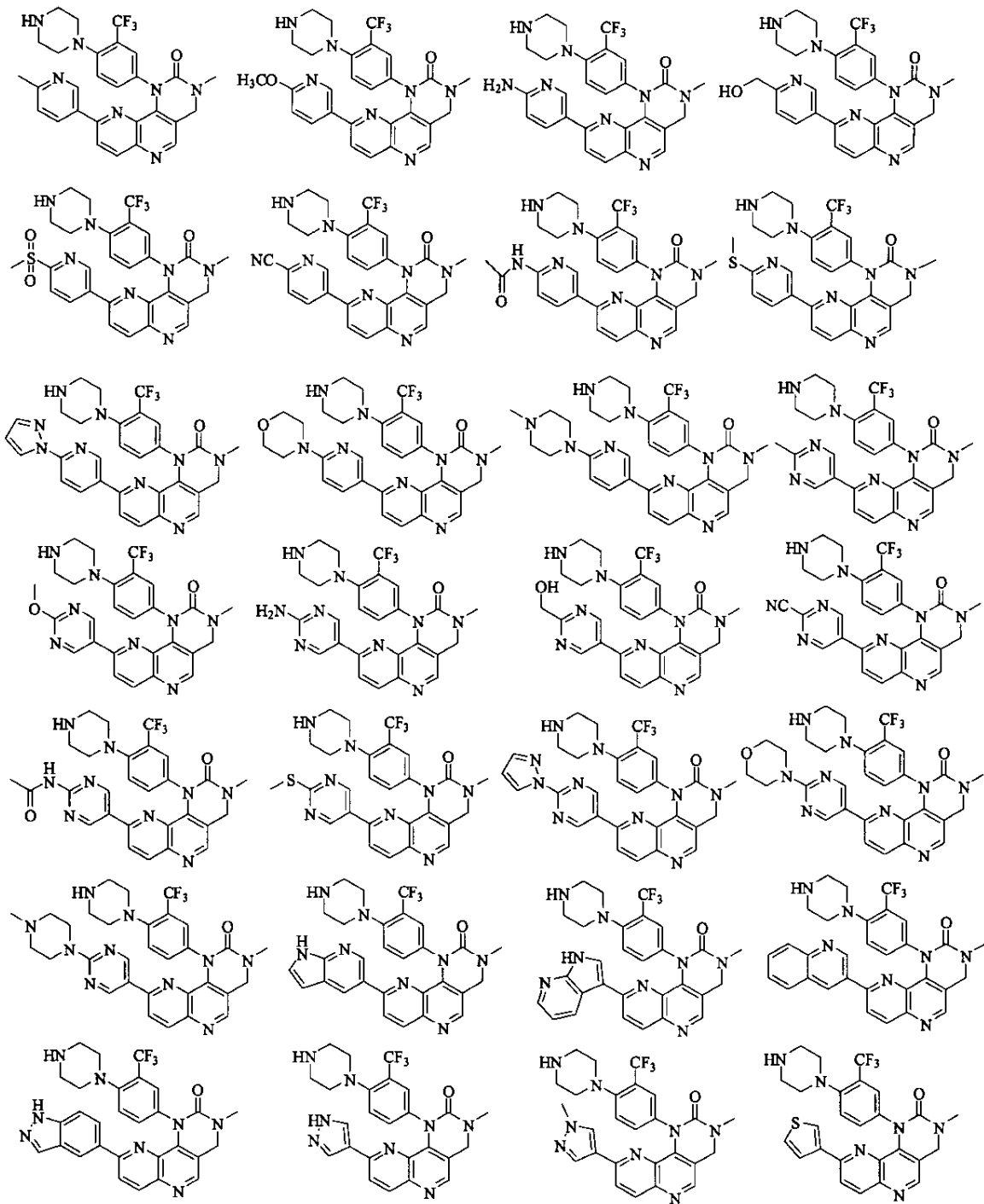
【化 3】



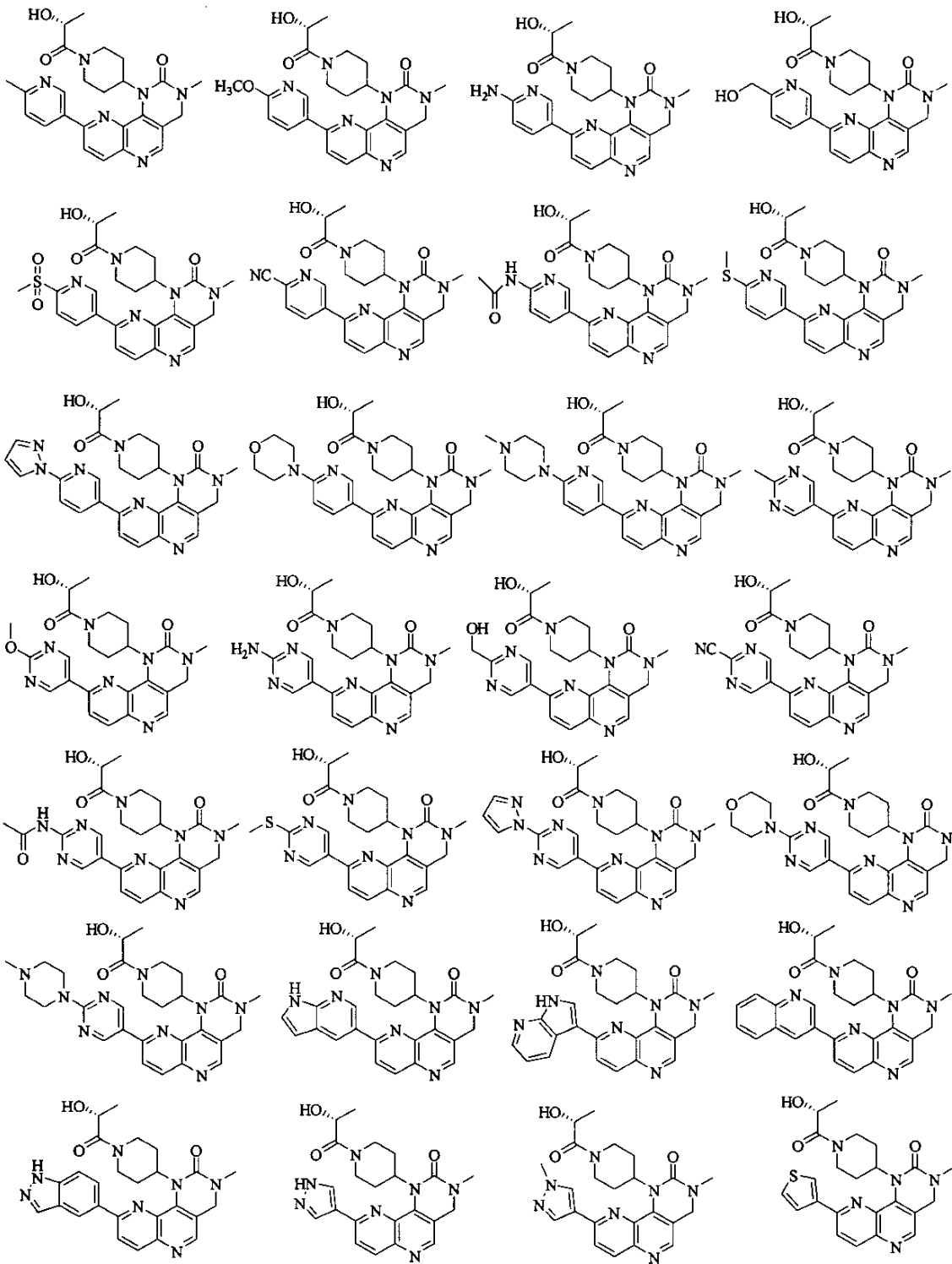
【化 4】



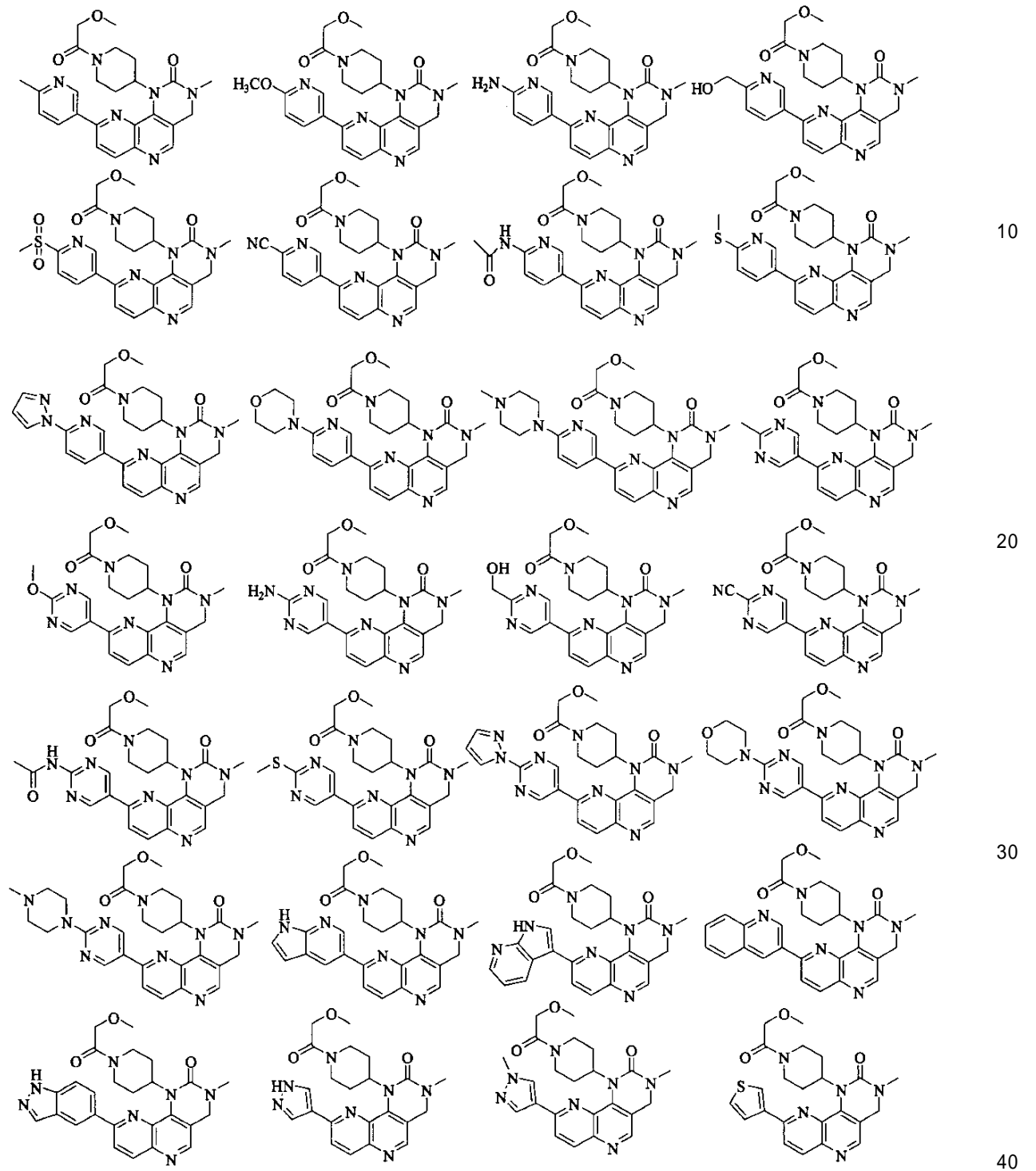
【化 5】



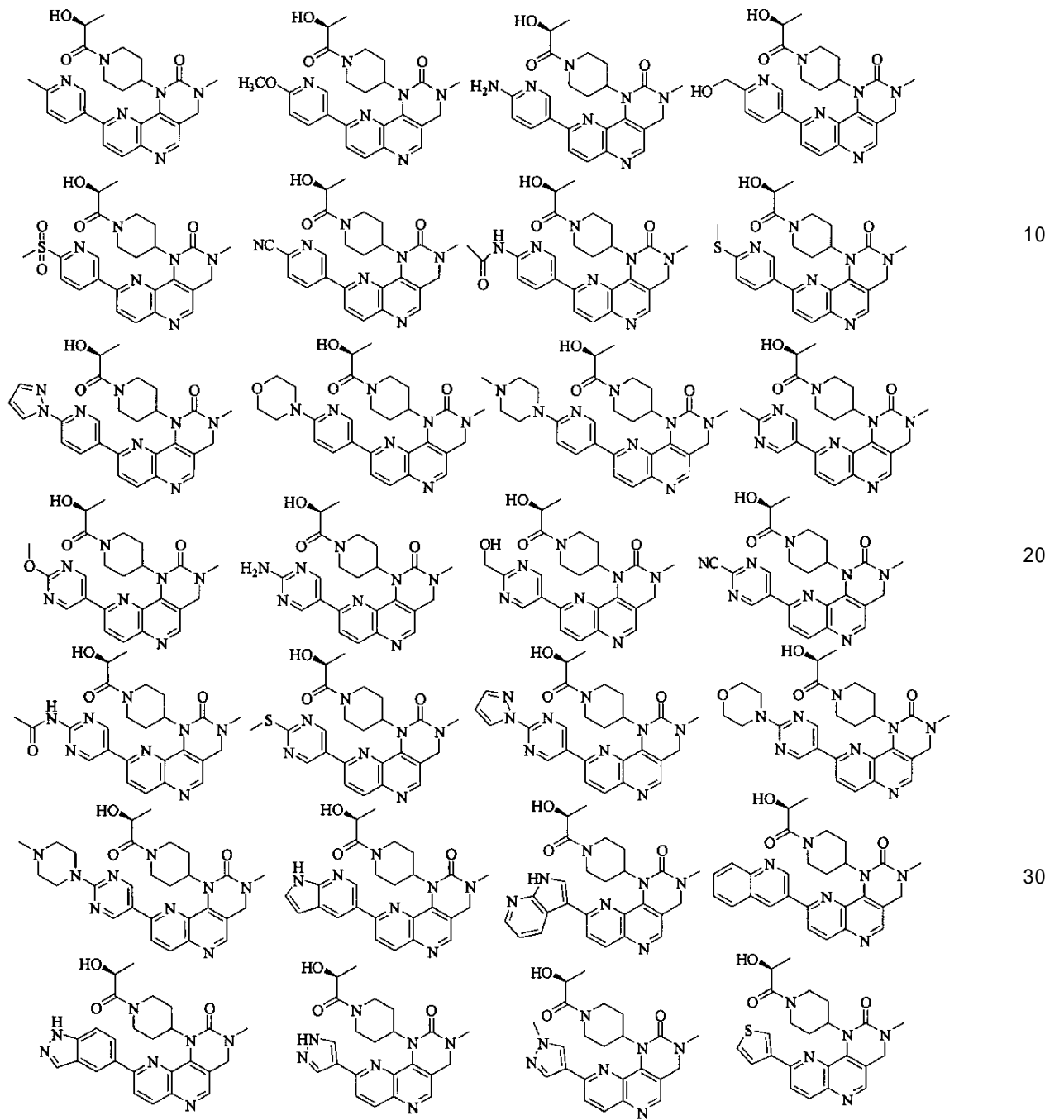
【化 6】



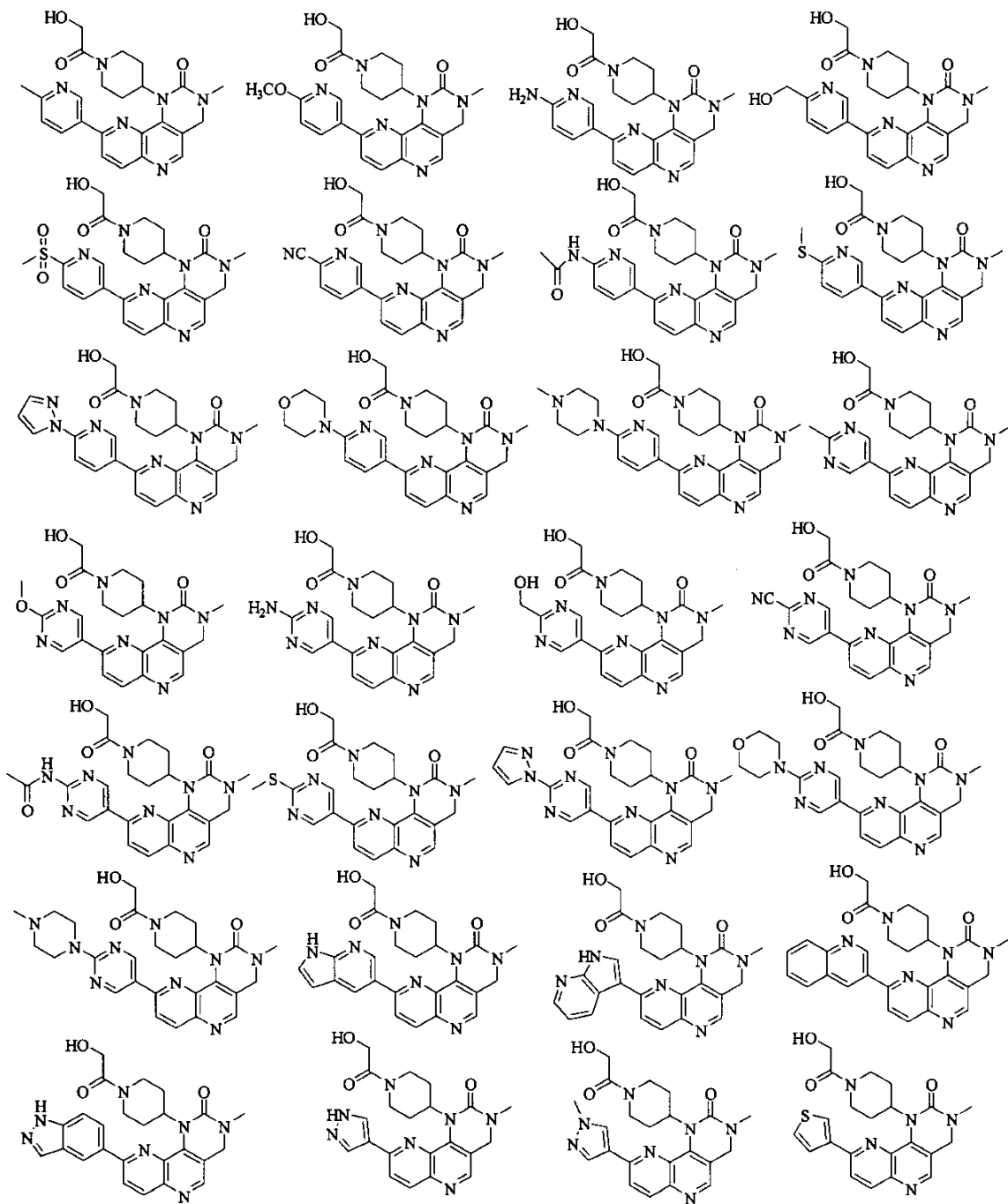
【化 8】



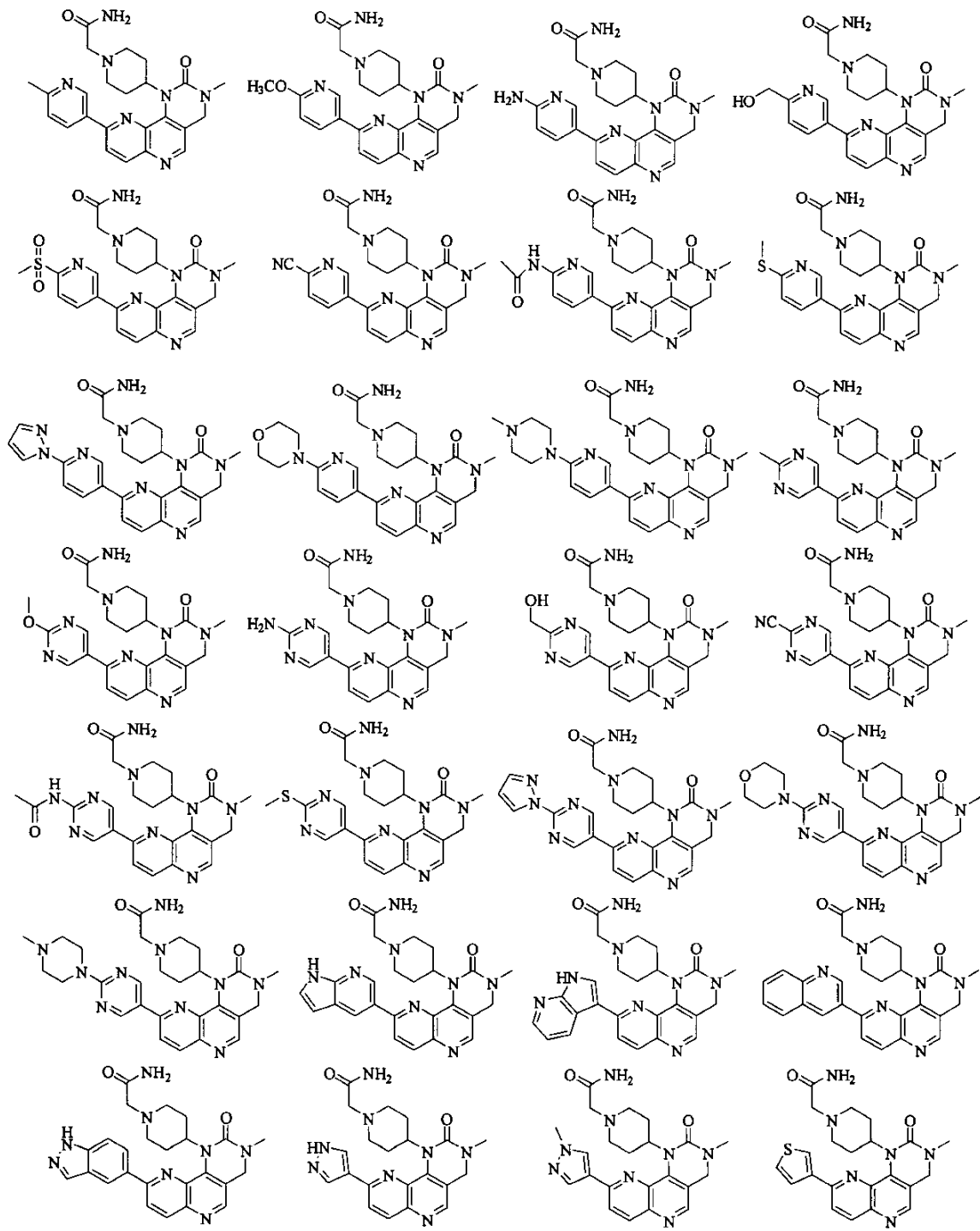
【化10】



【化 1 1】



【化 1 2】



(2) パゾパニブ、イマチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ゲフィチニブとバンデタニブから選ばれる成長因子抑制剤；

(3) トラスツズマブとベバシズマブから選ばれる抗体；

(4) パクリタキセル、ビノレルピン、ドセタキセルとドキシソルピシンから選ばれる有糸分裂阻害剤；

(5) レトロゾール、タモキシフェン、フルベストラント、フルタミドとトリプトレリンから選ばれる抗腫瘍ホルモン類；

(6) シクロフォスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシルとカルムスチンから選ばれるアルキル化剤類；

(7) カルボプラチン、シスプラチンとオキサリプラチンから選ばれる金属白金類；

(8) カンプトセシン、トポテカンとイリノテカンから選ばれるトポイソメラーゼ阻害剤；

(9) エベロリムス、シロリムスとテムシロリムスから選ばれる免疫抑制剤；

(10) 6-メルカプトプリン、6-チオグアニンとアザチオプリンから選ばれるプリン類似体；

(11) ストレプトゾトシンD、ダウノルビシン、ドキシソルピシン、ミトキサントロン、ブレオマイシンとプリカマイシンから選ばれる抗生物質類；又は

(12) 副腎皮質抑制剤であるアミノグルテチミドである請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物又はこれらの立体異性体の、癌と非癌性疾患を含む増殖性疾患を治療及び/又は予防する医薬の製造への使用であって、

ただし、

前記癌は、脳腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、腹膜癌、膵臓癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、肝癌、腎癌、食道腺癌、食道扁平上皮癌、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、多形性膠芽腫、神経膠肉腫、前立腺癌、甲状腺癌、生殖管癌、上皮内癌、リンパ腫、組織球性リンパ腫、神経線維腫症、骨癌、皮膚癌、脳癌、結腸癌、睾丸癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、前立腺腫瘍、肥満細胞腫、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、膠芽細胞腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫から選ばれ、

前記非癌性疾患は、皮膚又は前立腺の良性増殖から選ばれる前記の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2011年11月17日に中国で特許出願された特願201110364054.2と2012年3月20日に中国で特許出願された特願20120072834.4に基づく優先権を主張する。これらの優先権文献のすべての内容を、参考として本願に引用する。また、本願に引用されたすべての文献も本願の一部として取り込む。

【0002】

本発明は三環系PI3K及び/又はmTOR抑制剤、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物およびこれらの立体異性体と、それらの化合物の製造方法、それらの化合物を含有する医薬組成物及びそれらの化合物の、増殖性疾患を治療及び/又は予防する医薬の製造への応用に関する。

【背景技術】

【0003】

腫瘍は、多種の腫瘍形成因子が生体に作用し、細胞の遺伝物質を変化させ、異常な遺伝子発現と細胞増殖を引き起こし形成された新生成物である。腫瘍細胞は、正常な成長機能を喪失し、自主的な又は相対自主的な成長能力を有するので、腫瘍形成因子はなくなっても更に成長でき、人体の多くの栄養物質を消耗する。早速発見と治療しないと、癌細胞は

10

20

30

40

50

全身に転移して増殖し、多種の毒素を放出し、体重減少、貧血、臓器機能の損害ないし死亡を引き起こす。

【0004】

腫瘍の治療方法は、主に薬物療法、手術療法と放射線療法の三つの方法を含んでいる。その中、手術療法と放射線療法は腫瘍を完全に根絶し難く、かつ中晩期の患者に明らかな効果を示さないため、薬物療法は腫瘍の治療においてだんだん重要になっている。伝統的な抗腫瘍薬は腫瘍細胞と正常組織細胞を区別できないので、常に重い副作用を引き起こす。標的薬物は癌細胞を特異性ターゲットとし、腫瘍に正確に作用するので、治療レベルを大幅に向上し、且つ不良反応率を低減した。例として、標的薬物は進行大腸癌の患者のメディアン生存時間を66.7%に延長させ、進行乳癌の治療効果を71.3%に向上させた。

10

【0005】

各製薬会社は抗腫瘍標的薬物に対する研究を促進していることに加え、市場においてこのような抗腫瘍薬に対する需要は強いので、分子標的薬は世界の抗腫瘍薬物の市場における最も急成長している分野になった。

【0006】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)経路は、人体における癌細胞発生の最も一般的なところであり、細胞の増殖、活性化と信号増幅を引き起こす可能性がある。PI3Kと哺乳動物ラパマイシン標的蛋白質(mTOR)は、PI3Kシグナル経路の重要なキナーゼである。

【0007】

PI3Kは脂質キナーゼファミリーのメンバーであり、ホスファチジルイノシトールの3-位をリン酸化してホスファチジルイノシトール-三リン酸エステル(PIP3)を生成することで細胞の代謝と生長を調節できる。当該脂質類の第二メッセンジャーであるPIP3は、PI3Kとその下流エフェクター(特にAkt)とを組み合わせ結合させ、膜移行とリン酸化、細胞増殖と活性化を引き起こす。従って、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼを抑制することはPI3K経路に影響し、癌細胞増殖と活性化を抑制できる。

20

【0008】

mTORは細胞質にあるセリン/トレオニン蛋白質キナーゼの一種であり、ホスホイノシチド3-キナーゼ関連蛋白質キナーゼファミリーに属し、mTORC1(ラパマイシンのターゲット)とmTORC2(ラパマイシンに抑制されない)の二種の複合体の形で生体に存在している。mTORは細胞情報伝達蛋白質の一種であり、腫瘍細胞の栄養分と成長因子に対する反応を調節し、且つ血管内皮成長因子に対する作用によって腫瘍への血液供給を制御する。mTOR抑制剤は癌細胞を飢えさせ、mTORの作用を抑制することによって腫瘍の体積を減少させる。

30

【0009】

ノバルティスの出願W02006122806とファイザーの出願W0201003816において、PI3KとmTORの両方を抑制する系列の化合物は報告され、これらの化合物は良好な腫瘍治療活性を有する。しかし、今PI3KとmTORの両方を抑制する薬物は販売されていないので、PI3KとmTORの両方を抑制する多標的薬物を開発し、癌の治療を助けるニーズがある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第W02006122806号公報

【特許文献2】国際公開第W0201003816号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、PI3K及び/又はmTOR抑制剤を提供することを目的とする。具体的に、本発明は、下記の内容に関する：

【0012】

(1)一般式(1)に示される化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物

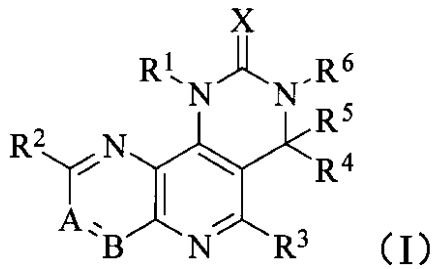
40

50

又はこれらの立体異性体：

【0013】

【化1】



10

【0014】

式中、

XはO又はSであり；

AとBはそれぞれ独立してCR⁸であり、R⁸は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nC(O)R¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nN(R^{10a})S(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nOC(O)R¹¹、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nOR¹¹、-(CH₂)_nN(R^{10a})C(O)R¹¹、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシであり、前記C₁₋₆アルキルとC₁₋₆アルコキシはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

20

R¹は水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、6～14員アリール、5～14員ヘテロアリール、3～14員複素環基、7～12員スピロ環基又は7～12員架橋環基であり、水素以外の上記基団は1～5個のR^{9a}で置換されていてもよい；

R²は水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、6～14員アリール、5～14員ヘテロアリール、3～14員複素環基、7～12員スピロ環基又は7～12員架橋環基であり、水素以外の上記基団は1～5個のR^{9b}で置換されていてもよい；

R³は水素、カルボキシ又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R⁴とR⁵はそれぞれ独立して水素又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；又は、R⁴とR⁵と一緒にC₃₋₈シクロアルキル、5～6員単環式ヘテロアリール或いは5～6員単環式複素環基を形成してもよい；

30

R⁶は水素又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R^{9a}とR^{9b}はそれぞれ独立して

(1)ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nC(O)R¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nN(R^{10a})S(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nOC(O)R¹¹、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nOR¹¹、-(CH₂)_nN(R^{10a})C(O)R¹¹；

(2)C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル又はC₁₋₆アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

40

(3)C₃₋₈シクロアルキル、6～14員アリール、5～14員ヘテロアリール又は3～14員複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、-(CH₂)_nNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nC(O)R¹¹、-(CH₂)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nS(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}、-(CH₂)_nN(R^{10a})S(O)_mR¹¹、-(CH₂)_nOC(O)R¹¹と-(CH₂)_nN(R^{10a})C(O)R¹¹から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R^{10a}とR^{10b}はそれぞれ独立して水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、6～14員アリール、5～14員ヘテロアリール又は3～14員複素環基であり、水素以外の上記基団はヒ

50

ドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、スルファモイル、カルバモイルとスルファミノから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

R^{11} は水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、前記 C_{1-6} アルキルと C_{1-6} アルコキシはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、スルファモイルとカルバモイルから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

m は0、1又は2であり；且つ

n は0~4である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

(II) 上式において、

R^8 は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、前記 C_{1-6} アルキルと C_{1-6} アルコキシはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

R^1 は C_{3-8} シクロアルキル、6~10員アリール、5~10員ヘテロアリール又は5~10員複素環基であり、これらの基団は 1 ~ 3 個の R^{9a} で置換されていてもよい；

R^2 は C_{3-8} シクロアルキル、6~10員アリール、5~10員ヘテロアリール又は5~10員複素環基であり、これらの基団は 1 ~ 3 個の R^{9b} で置換されていてもよい；

R^3 、 R^4 、 R^5 と R^6 はそれぞれ独立して水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはハロゲン、ヒドロキシとカルボキシから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1)ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

(3) C_{3-8} シクロアルキル、6~10員アリール、5~10員ヘテロアリール又は5~10員複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ と $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

R^{10a} と R^{10b} はそれぞれ独立して水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、スルファモイル、カルバモイルとスルファミノから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；且つ

R^{11} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、スルファモイルとカルバモイルから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、

上記の一般式(1)に示される化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【0016】

(III) 上式において、

X は0であり；

A と B はそれぞれ独立してCHであり；

R^1 は6~10員アリール、5~6員単環式ヘテロアリール、9~10員縮合ヘテロアリール、5~6員単環式複素環基又は9~10員縮合複素環基であり、これらの基団は 1 ~ 3 個の R^{9a} で置換されていてもよい；

R^2 は6~10員アリール、5~6員単環式ヘテロアリール、9~10員縮合ヘテロアリール、5~6員単環式複素環基又は9~10員縮合複素環基であり、これらの基団は 1 ~ 3 個の R^{9b} で置換されていてもよい；

10

20

30

40

50

R^3 、 R^4 と R^5 はそれぞれ独立して水素であり；

R^6 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1)ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

(3)5～10員ヘテロアリール又は5～10員複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})S(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ と $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R^{10a} と R^{10b} はそれぞれ独立して水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルはハロゲン、シアノ、ヒドロキシと $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；かつ

n は0～3である、

上記(II)に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【0017】

(IV)上式において、

R^1 は6～10員アリール又は5～6員単環式ヘテロアリールであり、これらの基団は1～3個の R^{9a} で置換されていてもよい；

R^2 は6～10員アリール、5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員縮合ヘテロアリールであり、これらの基団は1～3個の R^{9b} で置換されていてもよい；且つ

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1)ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nOR^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

(3)5～6員単環式ヘテロアリール又は5～6員単環式複素環基であり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_nNR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^{11}$ と $-(CH_2)_nN(R^{10a})C(O)R^{11}$ から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい、

上記(III)に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【0018】

(V)上式において、

R^1 はフェニル、ピリジル又はピリミジニルであり、これらの基団は1～3個の R^{9a} で置換されていてもよい；

R^2 はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、ピラゾリル、インダゾリル、インドリル、ピリドピロリル、ピラゾロピリジル又はキノリルであり、これらの基団は1～3個の R^{9b} で置換されていてもよい；

R^{9a} と R^{9b} はそれぞれ独立して

(1)シアノ、ヒドロキシ、 $NR^{10a}R^{10b}$ 、 $N(R^{10a})C(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $S(O)_mR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $C(O)CH_2OR^{11}$ ；

(2) C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシとシアノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい；

(3)ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ペリジニル、ペラジニル又はモルホリニルであり、これらの基団はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_1

10

20

30

40

50

-₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-NR^{10a}R^{10b}、-C(O)R¹¹、-C(O)NR^{10a}R^{10b}、-OC(O)R¹¹と-N(R^{10a})C(O)R¹¹から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい；

R¹¹は水素又はC₁₋₆アルキルであり、前記C₁₋₆アルキルはハロゲン、シアノとヒドロキシから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい；且つ

nは0である、

上記(IV)に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【0019】

(VI) 上式において、R¹は1~3個のR^{9a}で置換されていてもよいフェニルである上記(V)に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

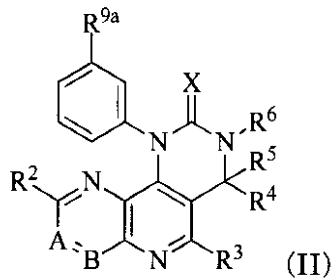
10

【0020】

(VII) 前記一般式(I)は、下記の一般式(II)に示され、

【0021】

【化2】



20

【0022】

式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、AとBは上記(I)と同意義であり、R^{9a}は1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、

上記(I)に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体。

【0023】

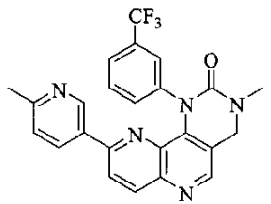
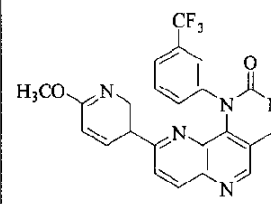
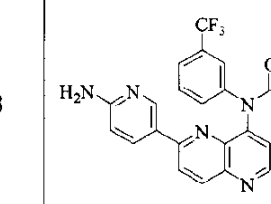
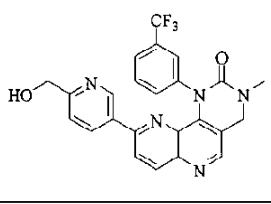
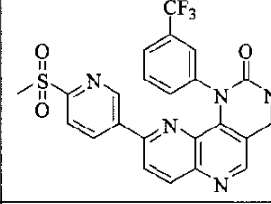
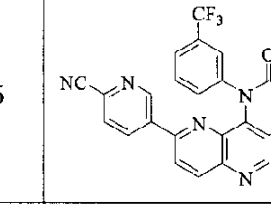
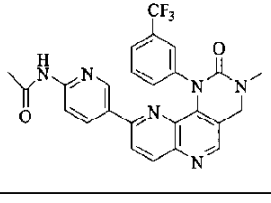
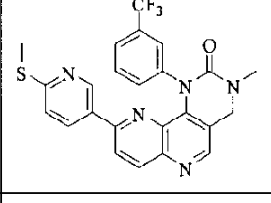
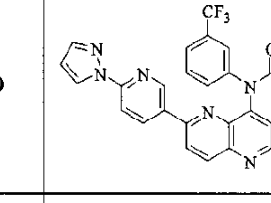
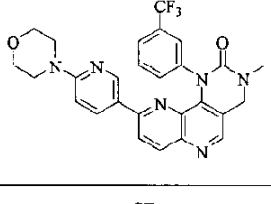
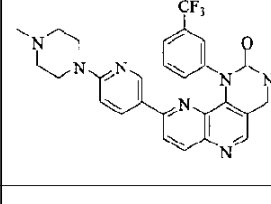
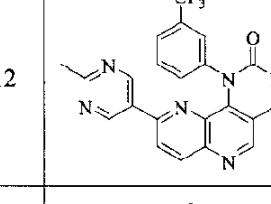
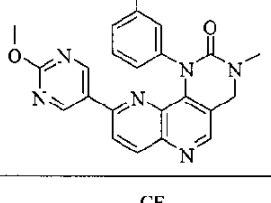
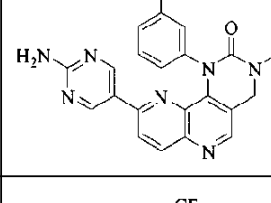
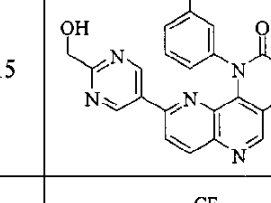
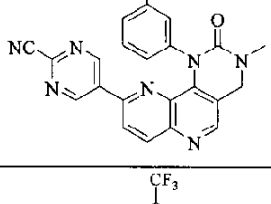
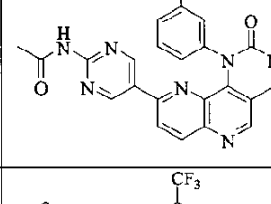
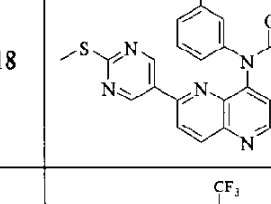
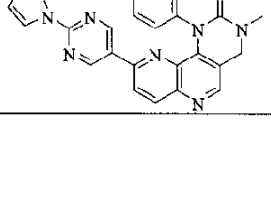
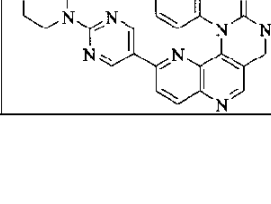
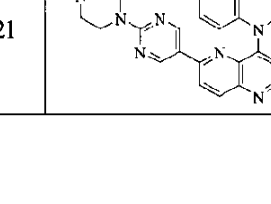
本願発明のより好ましい化合物は、下記の表1に示される。

【0024】

30

【表 1 A】

表 1

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	

10

20

30

40

【表 1 B】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式	
22		23		24		10
25		26		27		
28		29		30		
31		32		33		
34		35		36		30
37		38		39		
40		41		42		

【表 1 C】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	

10

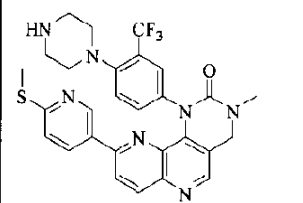
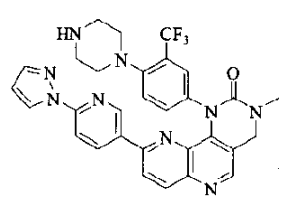
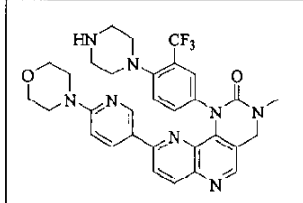
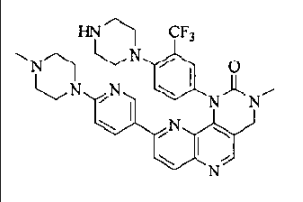
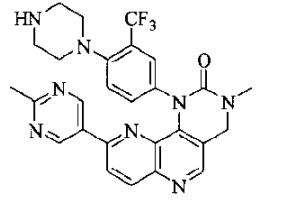
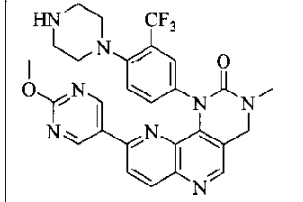
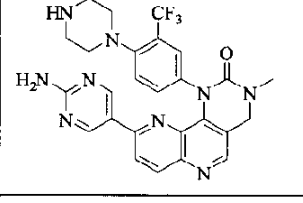
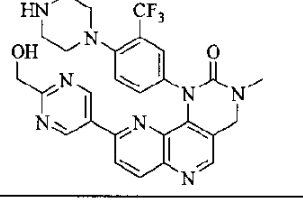
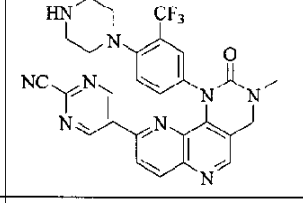
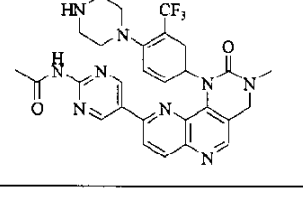
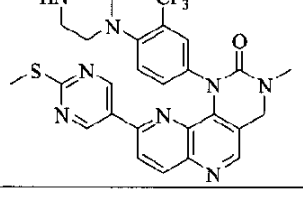
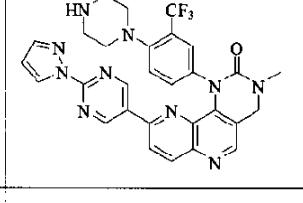
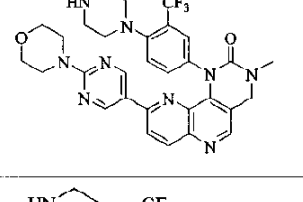
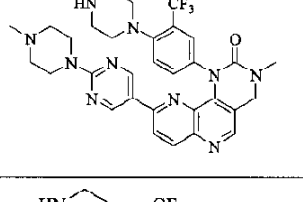
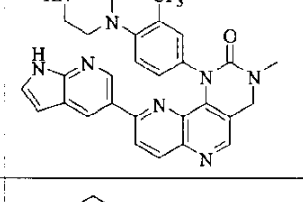
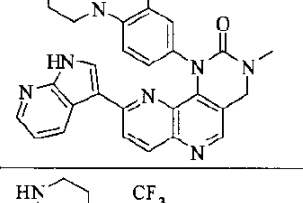
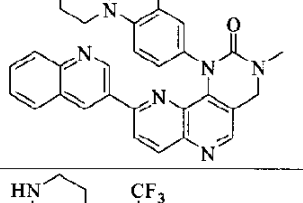
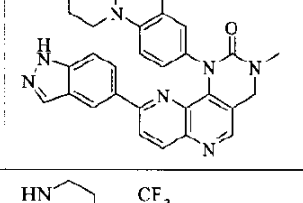
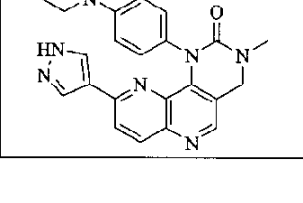
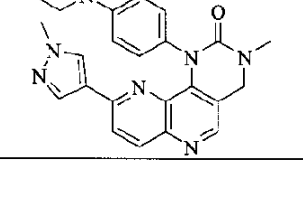
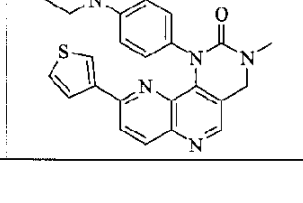
20

30

40

【表 1 D】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

10

20

30

40

【表 1 E】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	

10

20

30

40

【表 1 F】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	

10

20

30

40

【表 1 G】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	

10

20

30

40

【表 1 H】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	

10

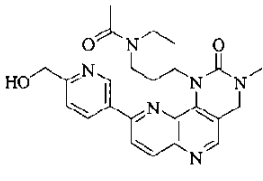
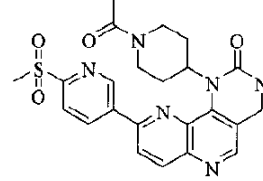
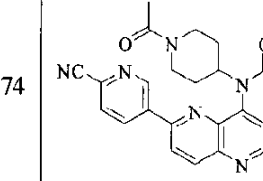
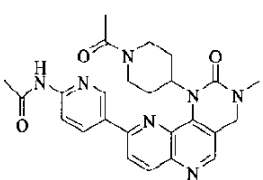
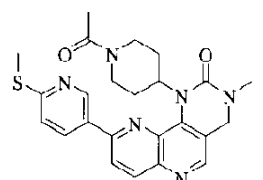
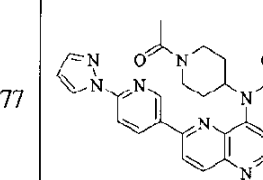
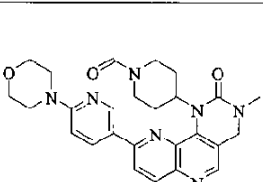
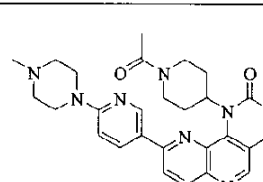
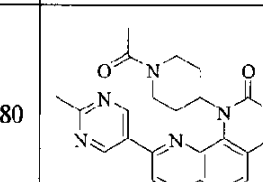
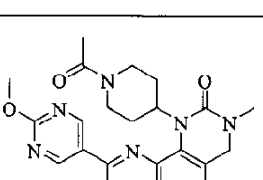
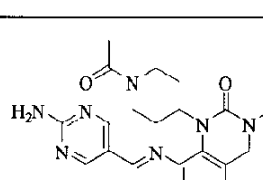
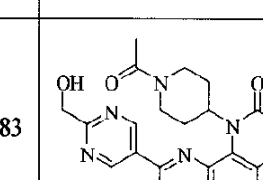
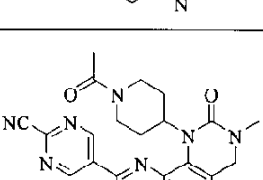
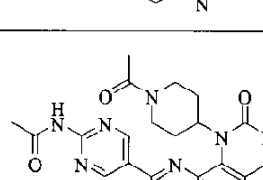
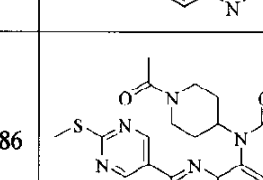
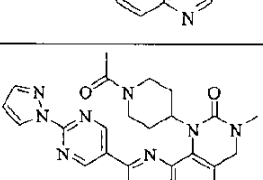
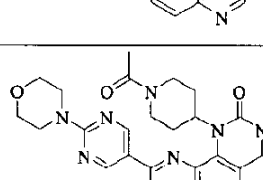
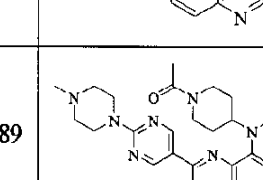
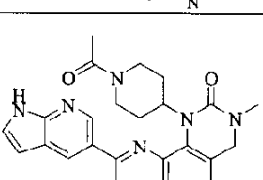
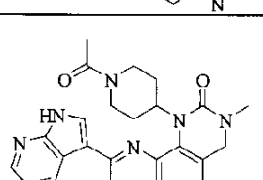
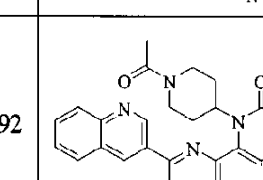
20

30

40

【表 1 I】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	

10

20

30

40

【表 1 J】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	

10

20

30

40

【表 1 K】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
214		215		216	
217		218		219	
220		221		222	
223		224		225	
226		227		228	
229		230		231	
232		233		234	

10

20

30

40

【表 1 L】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
235		236		237	
238		239		240	
241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	
253		254		255	

10

20

30

40

【表 1 M】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	

10

20

30

40

【表 1 N】

表 1 のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	

10

20

30

40

【表10】

表1のつづき

番号	構造式	番号	構造式	番号	構造式
298		299		300	
301		302		303	
304		305		306	
307		308			

10

20

【0025】

本願における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子とヨウ素原子を含む。

【0026】

本願における「 C_{1-6} アルキル」は直鎖又は分岐鎖状のアルキルであり、例えば、「 C_{1-4} アルキル」、「 C_{1-3} アルキル」、「 C_{1-2} アルキル」等を含む。その具体実例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、2-メチルプロピル、1-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、*n*-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1,2-ジメチルプロピル等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

30

40

【0027】

本願における「 C_{3-8} シクロアルキル」は、例えば、「 C_{3-7} シクロアルキル」、「 C_{3-6} シクロアルキル」、「 C_{4-6} シクロアルキル」、「 C_{5-6} シクロアルキル」等を含む。その具体実例として、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、シクロオクチル等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0028】

本願における「 C_{2-8} アルケニル」は直鎖、分岐鎖又は環状のアルケニルであり、例えば、「 C_{2-5} アルケニル」、「 C_{2-4} アルケニル」、「 C_{2-3} アルケニル」、「 C_{3-6} シクロアルケニル」等を含む。その具体実例として、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニ

50

ル、2-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、2-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、3-ヘキセニル、2-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-3-ブテニル、1,2-ジメチル-3-ブテニル、1,3-ジメチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-1-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、4-オクテニル、1,3-ブタジエニル、1,4-ペンタジエニル、2,4-ペンタジエニル、1,4-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル、シクロペンテニル、1,3-シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、1,4-シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、1,4-シクロヘプタジエニル、シクロオクテニルと1,5-シクロオクタジエニル等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0029】

本願における「 C_{2-8} アルキニル」は直鎖又は分岐鎖のアルキニルであり、例えば、「 C_{2-5} アルキニル」、「 C_{2-4} アルキニル」、「 C_{2-3} アルキニル」等を含む。その具体事例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、2-メチル-3-ブチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、3-メチル-4-ペンチニル、1,2-ジメチル-3-ブチニル、2,2-ジメチル-3-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-エチル-3-ブチニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-メチル-2-ヘキシニル、2-メチル-3-ヘキシニル、2-メチル-4-ヘキシニル、3-メチル-5-ヘキシニル、2-オクチニル、4-オクチニル、4-メチル-2-ヘプチニル、2-メチル-3-ヘプチニル、5-メチル-3-ヘプチニル、1-メチル-4-ヘプチニル、2-メチル-5-ヘプチニルと2-メチル-6-ヘプチニル等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0030】

本願における「 C_{1-6} アルコキシ」は「 C_{1-6} アルキル-0-」であり、ここでの「 C_{1-6} アルキル」は前述と同意義である。

【0031】

本願における「 C_{1-6} アルキルカルボニル」は「 C_{1-6} アルキル-C(0)-」であり、ここでの「 C_{1-6} アルキル」は前述と同意義である。

【0032】

本願における「6~14員アリール」は6~8員単環式アリールと8~14員縮合アリールを含む。「6~8員単環式アリール」は、例えば、フェニルとシクロオクタテトラエニル等を含む。8~14員縮合アリールは、例えば、ナフチル、フェナントリル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチル等を含む。

【0033】

本願における「5~14員ヘテロアリール」は5~8員単環式ヘテロアリールと6~14員縮合ヘテロアリールを含み、ヘテロ原子として、窒素原子、酸素原子と硫黄原子等が挙げられ、その中の炭素原子、窒素原子と硫黄原子はオキソで置換される場合も含む。

【0034】

5~8員単環式ヘテロアリールの具体事例として、フリル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、ピリジル、2-ピリドニル、4-ピリドニル、ピリミジニル、1,4-ジオキシニル、2H-1,2-オキサジニル、4H-1,2-オキサジニル、6H-1,2-オキサジニル、4H-1,3-オキサジニル、6H-1,3-オキサジニル、4H-1,4-オキサジニル、ピリダジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4,5-テトラジニル、オキセピニル、1,3-ジアゼピニ

10

20

30

40

50

ル、アザシクロオクタテトラエニル等が挙げられるが、好ましくは5～6員単環式ヘテロアリアルである。

【0035】

6～14員縮合ヘテロアリアル具体实例として、ベンゾフリル、ベンズイソフリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、2-キノリノン、4-キノリノン、1-イソキノリノン、イソキノリル、アクリジニル、フェナントリジニル、ベンゾピリダジニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フェナジニル、プテリジニル、プリニル、ナフチリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル等が挙げられるが、好ましくは9～10員縮合ヘテロアリアルである。

10

【0036】

本願における「3～14員複素環基」は3～8員単環式複素環基と6～14員縮合複素環基を含み、ヘテロ原子として、窒素原子、酸素原子と硫黄原子等が挙げられ、その中の炭素原子、窒素原子と硫黄原子はオキソで置換される場合も含む。

【0037】

3～8員単環式複素環基具体实例として、アジリジニル、2H-アジリジニル、ジアジリニル、3H-ジアジリニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、1,4-ジオキシニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピロリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、4,5-ジヒドロイミダゾリル、ピラゾリジニル、4,5-ジヒドロピラゾリル、2,5-ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、4,5-ジヒドロチアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、4,5-ジヒドロイソオキサゾリル、2,3-ジヒドロイソオキサゾリル、2H-1,2-オキサジニル、6H-1,3-オキサジニル、4H-1,3-チアジニル、6H-1,3-チアジニル、2H-ピラニル、2H-ピラン-2-ケト、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル等が挙げられるが、好ましくは5～6員単環式複素環基である。

20

【0038】

6～14員縮合複素環基具体实例として、テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジル、3,4-ジヒドロキナゾリニル、1,2-ジヒドロキノキサリニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサリル、1,3-ジヒドロイソベンゾフリル、2H-クロメニル、2H-クロメン-2-ケト、4H-クロメニル、4H-クロメン-4-ケト、クロマニル、4H-1,3-ベンゾオキサジニル、4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾリル、3a,4,6,6a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾリル、4,6-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾリル、4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル等が挙げられるが、好ましくは9～10員縮合複素環基である。

30

【0039】

本願における「7～12員架橋環基」とは、任意の二つの環が二つの隣接していない原子を共有して形成してなる、環原子は全て炭素原子である7～12員架橋環基、又は少なくとも一つのヘテロ原子を含む7～12員架橋複素環基であり、ここでのヘテロ原子はN、O及びS等を含む。「7～12員架橋環基」と「7～12員架橋複素環基」とは、飽和であっても又は部分飽和であってもよい。

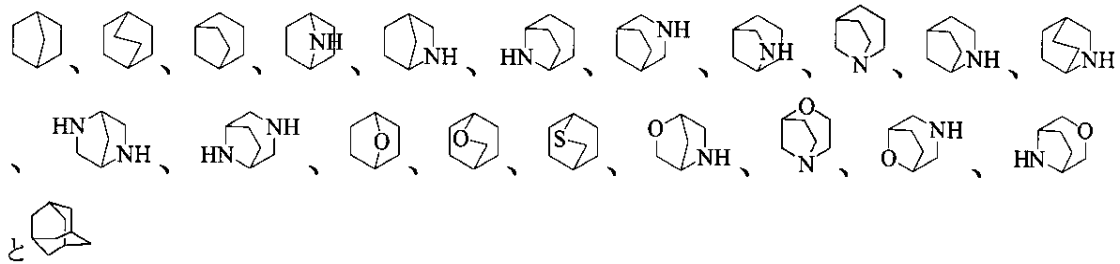
【0040】

飽和架橋環基は、当該架橋環における全ての環が飽和のものであり、好ましくは7～8員架橋環である。その具体实例として、

40

【0041】

【化3】



【0042】

等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

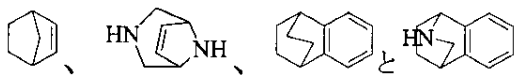
10

【0043】

部分飽和架橋環基とは、当該架橋環において少なくとも一つの不飽和環を有する環状基であり、好ましくは7~8員部分飽和架橋環基である。その具体实例として、

【0044】

【化4】



20

【0045】

等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0046】

本願における「7~12員スピロ環基」とは、少なくとも二つの環が一つの原子を共有して形成してなる、環原子は全て炭素原子である7~12員スピロ環基、又は少なくとも一つのヘテロ原子を含む7~12員スピロ複素環基であり、ここでのヘテロ原子はN、O及びS等を含む。「7~12員スピロ環基」と「7~12員スピロ複素環基」とは、飽和であっても又は部分飽和であってもよい。

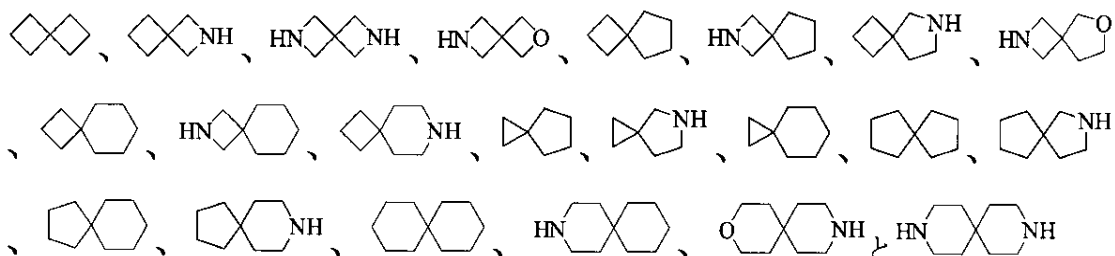
【0047】

飽和スピロ環基は、当該スピロ環における全ての環が飽和の環状基である。その具体实例として、

30

【0048】

【化5】



40

【0049】

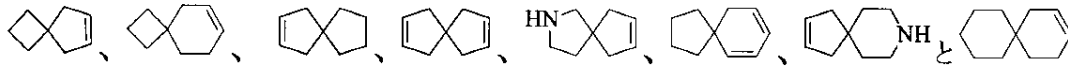
等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0050】

部分飽和スピロ環基とは、当該スピロ環において少なくとも一つの不飽和環を有する環状基である。その具体实例として、

【0051】

【化6】



【0052】

等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

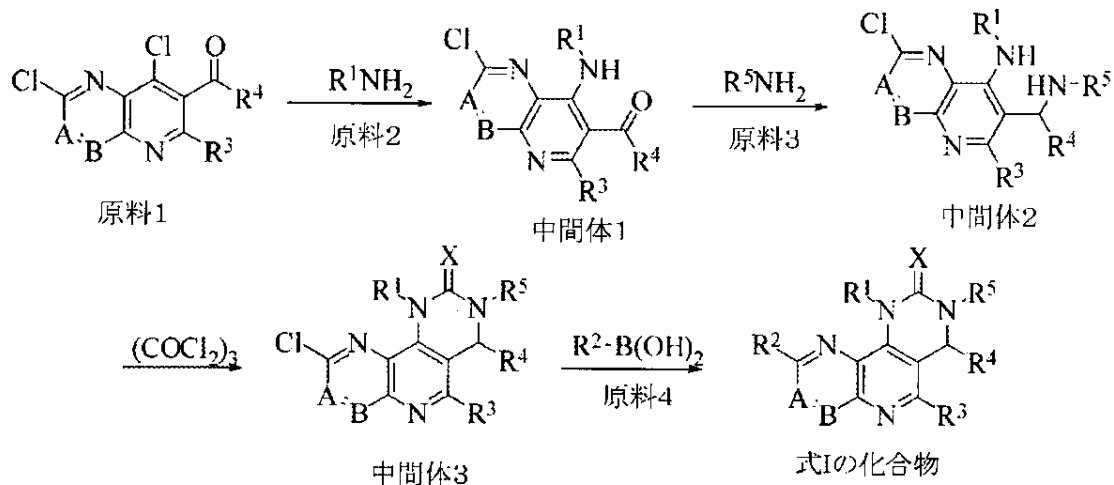
【0053】

本発明の上記化合物は、下記の反応スキームに示される方法及び/又は当業者にとって公知である他の技術によって製造できるが、下記の方法に限定するものではない。

10

【0054】

【化7】



20

【0055】

上記の反応式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 A と B は、前記の定義と同意義である。

【0056】

反応工程：

(1) 中間体1の製造

原料2を原料1のアルコール系有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなど）の溶液に加え、加熱還流し、薄層クロマトグラフィープレートで反応の完了を確認した後、溶媒を回転蒸発で除去し、カラムクロマトグラフィーに付し、中間体1を得た。

(2) 中間体2の製造

方法1: 中間体1をアルコール系有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなど）又はジクロロメタンに溶解し、原料3を加え、少量の酢酸を添加し体系を弱酸性に調節した。暫く攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを数回に分けて加え、攪拌を続けた。水を加え反応をクエンチさせ、ハロゲン化炭化水素系有機溶媒（例えば、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロメタン又はジクロロメタンなど）で抽出した後、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、中間体2を得た。

40

方法2: 中間体1と原料3をアルコール系有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなど）に溶解し、室温にて暫く攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウムを数回に分けて加え、攪拌を続けた。水を加え反応をクエンチさせ、多くの溶媒を回転蒸発で除去し、ハロゲン化炭化水素系有機溶媒（例えば、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロメタン又はジクロロメタンなど）で抽出した後、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、中間体2を得た。

50

(3) 中間体 3 の製造

乾燥の反応フラスコにおいて、トリホスゲンとトリエチルアミンをテトラヒドロフラン又はジクロロメタンに溶解し、氷浴冷却下中間体 2 を加え攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応をクエンチさせ、ハロゲン化炭化水素系有機溶媒(例えば、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロメタン又はジクロロメタンなど)で抽出した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥剤(例えば、無水硫酸カルシウム、無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム)で乾燥し、カラムクロマトグラフィーに付し、中間体 3 である化合物を得た。

【 0 0 5 7 】

(4) 式 I で表される化合物の製造

中間体 3、原料 4 とパラジウム触媒 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ と $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 等が挙げられるが、これらに限定するものではない。) と塩基 (CH_3COOK 、 K_3PO_4 と K_2CO_3 等が挙げられるが、これらに限定するものではない。) を、有機溶媒(ジオキサン、DMSO、DMF とトルエン等が挙げられるが、これらに限定するものではない。) と少量の水 (v:v = 2~4:1) に順次に加え、反応物を窒素雰囲気下加熱し、水を加え反応をクエンチさせ、ハロゲン化炭化水素系有機溶媒(例えば、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロメタン又はジクロロメタンなど)で抽出した後、有機層を乾燥剤(例えば、無水硫酸カルシウム、無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム)で乾燥し、カラムクロマトグラフィーに付し、式 I で表される化合物を得た。

【 0 0 5 8 】

反応において、原料化合物における反応すべきではない官能基は、予めに保護され、その後通常の方法により部分又は全部の保護基を除去してもよい。例えば、アミノ酸性のプロトンがある場合、通常のアミノ保護基で保護してよい。

【 0 0 5 9 】

本発明の式 (1) に示される化合物の「薬学的許容できる塩」とは、塩基性窒素原子を有する当該化合物と無機酸、有機酸又は有機プロトン酸と生成した塩であり、例えば塩酸塩などを含む。

【 0 0 6 0 】

本発明の式 (1) に示される化合物の「エステル」とは、人体内で加水分解され母体化合物を形成できる薬学的許容できるエステルを意味する。本発明の化合物がその遊離のカルボキシ又はヒドロキシにおいて加水分解し易いエステルを形成し得ることは、当業者にとって自明である。このようなエステルは、通常の方法により得られる。

【 0 0 6 1 】

本発明の式 (1) に示される化合物の「溶媒和物」とは、当該化合物は溶媒と会合して生成した物質である。上記の溶媒は有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、アセトニトリル等)、水等から選んでも良い。例えば、本発明の化合物はエタノールとエタノール和物を生成し、水と水和物を生成することができる。

【 0 0 6 2 】

本発明の (1) に示される化合物に 1 個または複数の不斉炭素が含まれる場合、エナンチオマーを形成することができる；アルケニル基または環状構造が含まれる場合、シス/トランス異性体を形成することができる；ケトンまたはオキシムが含まれる場合、互変異性体を形成することができる。それらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ異性体、シス-トランス異性体、互変異性体、幾何異性体、エピマー及びそれらの混合物は全て本発明に含まれる。

【 0 0 6 3 】

本発明の式 (1) の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体は増殖性疾患の治療及び/又は予防に有用である。前記増殖性疾患は癌と非癌性疾患を含む。前記癌は、脳腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、腹膜癌、膵臓癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、肝癌、腎癌、食道腺癌、食道扁平上皮癌、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、多形性

10

20

30

40

50

膠芽腫、神経膠肉腫、前立腺癌、甲状腺癌、生殖管癌、上皮内癌、リンパ腫、組織球性リンパ腫、神経線維腫症、骨癌、皮膚癌、脳癌、結腸癌、睾丸癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、前立腺腫瘍、肥満細胞腫、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、膠芽細胞腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫から選ばれ、前記非癌性疾患は、皮膚又は前立腺の良性増殖から選ばれる。

【0064】

本発明の式(1)の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体は、1種または複数の薬物担体と一緒に製剤することができる。ここでの製剤とは、臨床で通常に使用される製剤である。治療を要する患者に経口または非経口で投与することができる。経口投与する場合は、固形薬剤(例として、錠剤、カプセル、丸剤、顆粒剤等)、経口液体製剤(例として、経口溶液剤、経口サスペンション剤、シロップ剤等)にすることができる。非経口的に投与する場合は、注射剤(例として、注射液、注射用無菌粉末、注射用濃縮液剤、注射用サスペンション剤等)にすることができる。また、直腸投与にする場合は、坐剤にすることができる。肺を経由して投与する場合は、吸入剤またはスプレー剤にすることができる。局部用または経皮投与する場合は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液剤または貼付剤にすることができる。これらの製剤は通常の方法で、薬用担体(例として、賦形剤、バインダー、増湿剤、崩壊剤、増ちょう剤等)を添加して製造することができる。

10

【0065】

本発明の化合物の使用量及び使用頻度は医者または薬剤師の判断によって、患者の年齢、体重、病状の程度等を考慮して調整できる。一般的に、単回用量または分割投与の一日総用量は20~500mg/kgであり、50~300mg/kgが好ましい。

20

【0066】

本発明の式(1)の化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体は、一種以上の抗腫瘍剤と免疫抑制剤と併用してもよい。前記抗腫瘍剤と免疫抑制剤は、代謝拮抗物(例えば、カベシタピン、ゲムシタピンとペメトレキセドジナトリウムが挙げられるが、これらに限定するものではない);成長因子抑制剤(例えば、パゾパニブ、イマチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ゲフィチニブとバンデタニブが挙げられるが、これらに限定するものではない);抗体(例えばハーセプチンとアバスタチンが挙げられるが、これらに限定するものではない);有糸分裂阻害剤(例えばパクリタキセル、ピノレルピン、ドセタキセルとドキシソルピシンが挙げられるが、これらに限定するものではない);抗腫瘍ホルモン類(例えばレトロゾール、タモキシフェン、フルベストラント、フルタミドとトリプトレリンが挙げられるが、これらに限定するものではない);アルキル化剤類(例えば、シクロフォスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシルとカルムスチンが挙げられるが、これらに限定するものではない);金属白金類(例えば、カルボプラチン、シスプラチンとオキサリプラチンが挙げられるが、これらに限定するものではない);トポイソメラーゼ阻害剤(例えばカンプトセシン、トポテカンとイリノテカンが挙げられるが、これらに限定するものではない);免疫抑制剤(例えば、エベロリムス、シロリムスとテムシロリムスが挙げられるが、これらに限定するものではない);プリン類似体(例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンとアザチオプリンが挙げられるが、これらに限定するものではない);抗生物質類(例えば、ストレプトゾトシンD、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ミトキサントロン、プレオマイシンとプリカマイシンが挙げられるが、これらに限定するものではない);及び副腎皮質抑制剤(例えば、アミノグルテチミドが挙げられるが、これに限定するものではない)から選ばれる。

30

40

【0067】

また、本発明は、患者に治療有効量の本発明の式(I)で表される化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、溶媒和物又はこれらの立体異性体を投与することを含む、増殖性疾患を治療及び/又は予防する方法にも関する。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 6 8 】

次にさらに本発明の化合物の有益効果について述べる。本発明の他の化合物は実験例に挙げられた本発明の部分の化合物と同じ有益効果を有するが、本発明の化合物が下記の効果のみを有することと理解してはならない。

【 0 0 6 9 】

実験例1 本発明の化合物の体外酵素的抑制活性

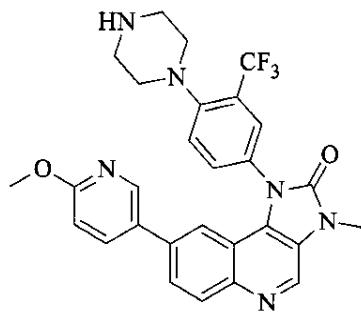
被検物質

被検化合物： 本発明の化合物、出願人自制、その化学名称と構造式は各化合物の製造実施例を参照する。

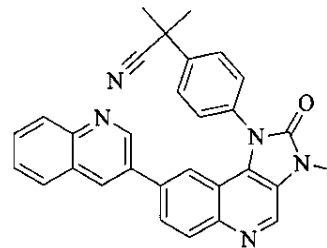
対照品： 国際公開W02006122806（公開日：2006年11月23日）に記載の化合物BGT-226とBEZ-235、当該特許文献に記載の方法で製造された。

【 0 0 7 0 】

【化8】



(BGT-226)



(BEZ-235)

【 0 0 7 1 】

実験方法一 活性測定

下記の実験に含まれる各略称の意味は次の通りである：

HEPES：ヒドロキシエチルピペラジン-エタンスルホン酸；

EDTA：エチレンジアミン四酢酸；

CHAPS：3-((3-コーラミド)ジメチルアンモニウム)-1-プロパンスルホン酸塩

DTT：ジチオスレイトール；

PIP2：ホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸；

ATP：アデノシン三リン酸(Sigma)；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

Tween-20：トウイーン20。

【 0 0 7 2 】

PI3K酵素の抑制活性測定

1. 実験用試薬の調製

(1) 1倍のキナーゼ緩衝液(50mM HEPES、pH 7.5、3mM MgCl₂、1mM EGTA、100mM NaCl、0.03% CHAPS、2mM DTT)；

(2) 4倍のキナーゼ溶液(1倍のキナーゼ緩衝液に 3 キナーゼを加え、4倍のキナーゼ溶液を調製した。その終濃度は1.65n であつた。)；

(3) 2倍の基質溶液(1倍のキナーゼ緩衝液に基質 2と を加え、2倍の基質溶液を調製した。その中、 2の終濃度は50μ 、ATPの終濃度は25μ であつた。)；

(4) 4倍の被検物質溶液(100%のDMSOを用いて、異なつた濃度勾配を有する100倍の被検物質溶液を調製し、1倍のキナーゼ緩衝液で2.5倍に希釈し、異なつた濃度勾配を有する4倍の被検物質溶液を得た。)；リン酸

(5) Invitrogen会社から由来のテスト溶液を添付した活性測定用キットを室温までに放置した。

2. 4倍の被検物質溶液2.5μLを384ウエルプレートに加えた。並列実験を行った；

3. 4倍のキナーゼ緩衝液2.5μLを加え、10分間インキュベートした；

10

20

30

40

50

4. 続いて、5 μ Lの2倍基質PIP2とATPの溶液を加え、室温にて1時間インキュベートした；
5. 最後に、10 μ Lのテキスト溶液を加え反応を終止させ、15分間後データを読み取った；
6. 曲線適合法によりIC₅₀値を得た。
抑制率(%) = (標本値 - 最小値) / (最大値 - 最小値) × 100
最大値は無酵素添加の対照ウエルの読取データ、最小値はDMSO対照ウエルの読取データであった。

Graphpad 5.0ソフトを用いて、曲線適合法によりIC₅₀値を得た。

【0073】

mTOR酵素の抑制活性測定

1. 実験用試薬の調製

(1) 1倍のキナーゼ緩衝液(50mM HEPES、pH 7.5、10mM MgCl₂、1mM EGTA、3mM MnCl、0.01% Tween-20、2mM DTT)；

(2) 4倍のキナーゼ溶液(1倍のキナーゼ緩衝液にmTORキナーゼを加え、4倍のキナーゼ溶液を調製した。その終濃度は2.5nMであった。)；

(3) 2倍の基質溶液(1倍のキナーゼ緩衝液に基質4EBP1とATPを加え、2倍の基質溶液を調製した。その中、4EBP1の終濃度は50nM、ATPの終濃度は10.8 μ Mであった。)；

(4) 4倍の被検物質溶液(100%のDMSOを用いて、異なった濃度勾配を有する100倍の被検物質溶液を調製し、1倍のキナーゼ緩衝液で25倍に希釈し、異なった濃度勾配を有する4倍の被検物質溶液を得た。)；

(5) テスト溶液の調製(テスト緩衝液を添付した活性測定用キットを用いて、EDTAと4EBP1リン酸化抗体を含有するテキスト溶液を調製した。その中、EDTAの終濃度は8mM、4EBP1リン酸化抗体の終濃度は2nMであった。)；

2. 4倍の被検物質溶液2.5 μ Lを384ウエルプレートに加えた。並列実験を行った；

3. 4倍のキナーゼ緩衝液2.5 μ Lを加え、10分間インキュベートした；

4. 続いて、5 μ Lの2倍基質4EBP1とATPの溶液を加え、室温にて1時間インキュベートした；

5. 最後に、10 μ Lのテキスト溶液を加え反応を終止させ、60分間後データを読み取った；

6. 曲線適合法によりIC₅₀値を得た。

抑制率(%) = (標本値 - 最小値) / (最大値 - 最小値) × 100

最小値は無酵素添加の対照ウエルの読取データ、最大値はDMSO対照ウエルの読取データであった。

Graphpad 5.0ソフトウェアを用いて、曲線適合法によりIC₅₀値を得た。

【0074】

実験結果：

【0075】

【表2】

表2 本発明の部分化合物の体外酵素的活性の測定 (IC₅₀)

被検物質	PI3K α (nM)	mTOR (nM)
BGT-226	41.91	1.99
化合物 7	29.3	38.7
化合物 14	3.3	8.5
化合物 22	10.2	17.5

【0076】

10

20

30

40

【表3】

表3 本発明の部分化合物の体外酵素的活性の測定(IC₅₀)

被検物質	PI3Kα (nM)	mTOR (nM)
BEZ-235	32.5	3.23
化合物 2	88.4	54.3
化合物 3	10.43	8.86
化合物 6	33.8	24
化合物 8	260.3	76.5
化合物 9	872.6	43.7
化合物 11	495.6	31.2
化合物 13	21	30.3
化合物 52	154.3	66.5

10

【0077】

方法2 結合測定

PI3K酵素の抑制活性測定

1. 被検物質貯蔵液の調製と試薬の終濃度

20

1.1 3倍の 3 キナーゼ/抗体溶液： 抗体を含有するキナーゼ緩衝液を用いて調製され、終濃度は8.469 n であった；3倍の基質1710(Kinase tracer 1710)、終濃度は57.29 n であった；

1.2 3倍のmTORキナーゼ/抗体溶液： 抗体を含有するキナーゼ緩衝液を用いて調製され、終濃度は24.72 n であった；3倍の基質314(Kinase tracer 314)、終濃度は32.50 n であった；

1.3 DMSOを用いて、濃度10mMの被検物質貯蔵液を調製した。

2. 実験工程

2.1 被検物質貯蔵液を最高終濃度の3倍に希釈し、キナーゼ緩衝液で4倍の勾配で10個の濃度勾配に希釈した；

30

2.2 384ウエルプレートに勾配で希釈された被検物質を、5μL/ウエルの量で加えた；

2.3 3倍の基質(Kinase tracer) 溶液を、5μL/ウエルの量で加えた；

2.4 キナーゼ/抗体溶液を、5μL/ウエルの量で加えた；

2.5 3倍の 3 キナーゼ溶液を室温にて50分間をインキュベートし、3倍のmTORキナーゼ溶液を40分間インキュベートした；

2.6 Envisionでデータを読み取った(励起波長：340nm、発光波長：615nmと665nm)。

3. データ処理

抑制率(%) = (最大値 - 標本値) / (最大値 - 最小値) × 100

データをGraphPad Prism5.0に入れプロットし、曲線とIC₅₀値を得た。

【0078】

40

実験結果

【0079】

【表 4】

表4 本発明の部分化合物の体外酵素的活性の測定 (IC₅₀)

被検物質	PI3Kα (nM)	mTOR (nM)
化合物 58 の塩酸塩	8.6	91.94
化合物 86	9.7	257.2
化合物 114	115.0	732.3

【 0 0 8 0 】

10

本発明において、IC₅₀値は0~300nMである場合、被検物質が非常に良いキナーゼ抑制活性を有すると見なされ、IC₅₀値は0.3-3μである場合、被検物質が良いキナーゼ抑制活性を有すると見なされ、またIC₅₀値は3μを超える場合、被検物質がキナーゼに対して抑制活性を示さないと見なされる。

【 0 0 8 1 】

実験結論

表2~4から分かるように、本発明の化合物は良好な体外酵素的活性を有する。

【 0 0 8 2 】

実験例 2 本発明の化合物の細胞活性の測定実験

被検物質：本発明の化合物、出願人自制、その化学名称と構造式は各化合物の製造実施例を参照する。 20

対照品：パクリタキセル、Sigma試薬会社から購入、純度：98%。

実験方法

1. 試薬と化合物の調製

1) リン酸緩衝液の調製 (PBS):

8gのNaCl、0.2gのKCl、1.44g Na₂HPO₄と0.24gのKH₂PO₄をそれぞれ量り、800mLの超純水を加え、pHを7.4に調節し、更に超純水を加え1Lに定容した後、高圧下20分間殺菌した。

2) XTTテストworking solutionの調製:

100mgのテトラゾリウム塩(XTT)粉末を量り、50に加熱されたフェノールレッドを含有しない300mLの無血清RPMI1640培地に避光溶解し、濾過し、サブパッケージした後、すぐ又は一週間内に使用した。すべての工程は避光しなければならない。 30

3) 被検化合物の調製

被検物質貯蔵液の調製：被検物質の粉末を10 mMの濃度でDMSOを溶解した。

被検物質の勾配希釈溶液の調製：まず、10mMの被検物質貯蔵液を取って、DMSOで4倍連続希釈した。合計で10個の濃度であった。一つの濃度ずつ2μLのDMSOで希釈された化合物を取って、10%ウシ胎児血清(FBS)を含有する998μLの培地に加えた。被検物質の最高濃度は20μ、DMSOの濃度は0.2%であった。合計で10個の濃度勾配であった。

4) 陽性対照化合物の調製

パクリタキセル貯蔵液の調製：パクリタキセルの粉末を10mMの濃度でDMSOを溶解した。 40

パクリタキセルの勾配希釈溶液の調製：まず、10mMのパクリタキセルをDMSOで連続勾配希釈した。合計で10個の濃度であった。一つの濃度ずつ2μLのDMSOで希釈されたパクリタキセルを取って、10%ウシ胎児血清を含有する998μLの培地に加えた。DMSOの濃度は0.2%であった。合計で10個の濃度勾配であった。

2. 細胞培養

1) 細胞回復:

液体窒素から細胞凍結保存チューブを取り出し、37~39の水浴に置き、急速に融解させた。

凍結溶液を15mLの無菌遠心分離管に転移し、凍結溶液の10倍体積の培養液を加え、1000 50

rpm、4 の条件下で5分間遠心分離した。遠心分離管から培養液を捨て、10%FBSを含有する培養液を加え細胞を再懸濁させ、培養瓶に転移し、次の日に培地を変えた。

2) 細胞継代

対数増殖期にある細胞を取って、培養液を捨て、適量体積のPBSを加え1回洗浄し、適量体積の0.25%トリプシナーゼと0.02% EDTAを含有する消化液を加え、37 にて2~5分間を放置した後、消化液を捨て、PBSで1回洗浄した。適量体積の10%FBSを含有する培養液を加え消化を終止させ、ピペットで軽くピペッティングし、細胞を消化し細胞懸濁液を調製し、継代と実験に供した。

3) 細胞の凍結保存

対数増殖期にある細胞を取って、0.25%トリプシナーゼと0.02%EDTAを含有する消化液で細胞を消化し細胞懸濁液を調製し、1000rpm、4 の条件下で5分間遠心分離した。培養液を捨て、10% DMSOと90% FBSを含有する凍結保存液を加え細胞を再懸濁させ、 2×10^6 個の細胞/チューブの量で凍結保存チューブにサブパッケージした。凍結保存チューブをプロセス冷却ボックスに置き、-80 で24時間放置した後、液体窒素に転移して凍結保存した。

10

3. 細胞播種

1) 細胞懸濁液の製造

培養瓶中の培地を除去し、PBSで細胞を二回洗浄し、トリプシナーゼを加え消化し、遠心分離で収集した後、10%ウシ胎児血清を含有する培地を加え細胞を再懸濁させ、カウント後、適当な濃度(細胞の生存力は90%を超えなければならない)に調節した。細胞の濃度は 5×10^4 /mLであった。

20

2) 細胞懸濁液を96ウエルプレートに100 μ L/ウエルの量で加えた；

3)細胞インキュベーターにおいて、37、5% CO₂の条件下で一晩インキュベートした。

4. 薬物処理

2倍に希釈された化合物を細胞培養プレートに加え、triplicate実験を行って、100 μ L/ウエルで、終体積は200 μ 、初期濃度は10 μ 、4倍に希釈し、合計で10個の濃度勾配であった。BEZ-235の初期濃度は1 μ 、3倍に希釈し、合計で10個の濃度勾配であった。

5. 法による細胞の生存力の測定

培地を捨て、XTTテストworking solutionを150 μ L/ウエルの量で加え、細胞インキュベーターにおいて、37、5% CO₂の条件下で2時間放置した後、マイクロプレートリーダーに入れ、450nmにおける吸光度を読み取った。

30

6. データ処理

1) 抑制百分率は下記式に従って算出した。

抑制率(%) = (読取データ(溶媒) - 読取データ(化合物)) / (読取データ(溶媒) - 読取データ(陽性対照)) \times 100%

2) データをGraphPad Prism5.0に入れプロットし、曲線とIC₅₀値を得た。

実験結果

【0083】

40

【表5】

表5 本発明の部分化合物の細胞学的活性の測定(IC₅₀)

被検物質	U87MG (nM)	SKOV-3 (nM)
化合物 3	84.7	155
化合物 7	900.9	895
化合物 14	436.7	890.3
化合物 22	275.1	551.2
化合物 30	499.2	348.9
化合物 52	436.2	466.7
化合物 80	278.9	542.4

10

【0084】

IC₅₀値は0~300 nMである場合、被検物質が非常に良い細胞抑制活性を有すると見なされ、IC₅₀値は0.3~3 μgである場合、被検物質が良い細胞抑制活性を有すると見なされ、またIC₅₀値は3 μgを超える場合、被検物質が細胞に対して抑制活性を示さないと見なされる。

実験結論

表5の結果から分かるように、本発明の化合物は良好な体外細胞学的活性を有し、腫瘍細胞の増殖を抑制できる。

20

【0085】

実験例3 本発明化合物のラットにおける体内薬物動態実験

実験動物 体重200~250gの雄性SDラット、3匹/投与ルート/化合物

被検物質

対照薬： BGT-226とBEZ-235、注射用滅菌水に溶解された。

本発明の化合物： 出願人自制 注射用滅菌水に溶解された。

実験方法

投薬 被検物質を静脈注射(IV)し、投与量は2 mg/kg、投与体積は2 mL/kgであった；被検物質を強制経口投与(PO)し、投与量は4 mg/kg、投与体積は4 mL/kgであった。

30

採血 投薬前の0hと投薬後の0.083h、0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、24hのそれぞれの時間ポイントにおいて全血約100 μLを採取し、8000rpmの高速遠心機にて6分間遠心分離し血漿を分取した。得られた血漿を-80℃のフリーザーで冷凍保管した。

血漿サンプルの分析 BGT-226、化合物58の塩酸塩と化合物86を下記の方法でサンプル処理した： 血漿20 μLを取り、80 μLの内標準溶液(KBP-2906)を加え、1500rpm /分で3分間ボルテックスした後、12000rpm /分で5分間遠心分離し、60 μLの上澄みを取ってボルテックスで均一に混合し、LC-MS/MSで分析した。

他の化合物を下記の方法でサンプル処理した： 血漿20 μLを取り、800 μLの内標準溶液(KBP-3957)を加え、1500rpm /分で10分間ボルテックスした後、12000rpm /分で5分間遠心分離し、400 μLの上澄みを取ってボルテックスで均一に混合し、窒素雰囲気下乾燥までに吹いた。メタノール：水(1:1、V/V)の混合溶媒に再溶解し、LC-MS/MSで分析した。

40

【0086】

【表 6】

表 6 本発明化合物のラットにおける薬物動態評価結果(IV)

被検物質	T1/2(h)	AUC (h*ng/ml)	Cl_obs (L/h/kg)	Vss_obs (L/kg)
BGT-226	4.8	1520	1.3	8.72
BEZ-235	3.19	1439	1.38	5.93
化合物 3	6.48	1702.69	1.14	5.6
化合物 7	0.47	274.63	7.42	4.45
化合物 14	2.08	735.30	2.84	2.97
化合物 22	0.72	356.89	5.57	5.28
化合物 58 の塩酸塩	3.47	217.7	7.39	36.26
化合物 86	0.2	153.9	13.6	3.58

10

【 0 0 8 7 】

【表 7】

表 7 本発明化合物のラットにおける PK 評価結果(PO)

被検物質	T 1/2 (h)	AUC (h*ng/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	F%
BGT-226	—	852	61.1	6	28
BEZ-235	4.08	2175.69	229.33	2.83	77.44
化合物 3	5.33	1376.23	197.63	0.5	40.4
化合物 7	1.7	63.44	34.94	0.5	11.55
化合物 14	1.39	402.00	147.30	0.5	26.26
化合物 58 の 塩酸塩	—	258	46.8	4.67	59
化合物 86	1.04	177	250.67	0.33	58

20

30

【 0 0 8 8 】

実験結論

表6及び表7の結果から分かるように、本発明の化合物は良好な薬物動態の特徴を持ち、バイオアベイラビリティがよい。

40

【 0 0 8 9 】

実験例4 本発明化合物のラットにおける反復投与毒性実験

被検化合物： 本発明の化合物3、出願人自制、その化学名称と構造式は製造実施例を参照する。

対照品： BEZ-235、国際公開W02006122806に記載の方法で製造された。

被検物質を0.5%のメチルセルロース溶液に懸濁させ、濃度0.5mg/mL、1.5mg/mLと3 mg/mLの懸濁液を調製した。

動物： SDラット、6~8週齢、SPF級、北京維通利華実験動物技術有限公司より購入された。動物合格証番号：SCXK(京)2006-2009。

実験方法

50

実験要求に満足する140匹SDラットを選んで、オスとメスが半分ずつの割合であった。20匹/グループで下記の7のグループに分けた：化合物3の低、中、高剂量グループ、BEZ-235の低、中、高剂量グループ、及び溶媒対照グループ。被検物質を懸濁液として強制経口投与し、投与体積は10mL/kgであった。溶媒グループにおいて、0.5%のメチルセルロース溶液を投与し、投与体積は10mL/kgであった。一日一回で14日間連続投与した。毎日動物の外観と一般行動の変化を観察した。

実験結果

【0090】

【表8】

10

表8 本発明の化合物のラット反復投与毒性実験におけるバイタルサインの観察

被検物質	剂量 (mg/kg/day)	動物数	軟便	だるさ	脱毛
化合物3 低剂量グループ	5	20	0/20	0/20	0/20
化合物3 中剂量グループ	15	20	1/20	0/20	0/20
化合物3 高剂量グループ	30	20	1/20	4/20	1/20
BEZ-235 低剂量グループ	5	20	6/20	0/20	0/20
BEZ-235 中剂量グループ	15	20	7/20	0/20	0/20
BEZ-235 高剂量グループ	30	20	15/20	0/20	3/20
溶媒対照グループ	—	20	0/20	0/20	0/20

20

【0091】

実験結論

表8から分かるように、低剂量において、化合物3のグループでは、バイタルサイン異常のラットがなかったことに対して、BEZ-235グループでは6匹のラットは軟便を有した。中剂量において、化合物3のグループでは1匹のラットは軟便を有したことに対して、BEZ-235グループでは7匹のラットは軟便を有した。高剂量において、化合物3のグループでは、1匹のラットは軟便を有し、4匹のラットはだるく、1匹のラットは脱毛したことに対して、BEZ-235グループでは、15匹のラットは軟便を有し、3匹のラットは脱毛した。従って、本発明の化合物は、BEZ-235と比べ、毒性がより低く、安全性がより高い。

30

製造実施例

【0092】

以下に実施例を用いて本発明の上記内容をさらに詳しく説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

【0093】

下記の実施例に含まれる各略称の意味は次の通りである：

40

DCM：ジクロロメタン；

Pd(PPh₃)₄：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

C₃Cl₆O₃：トリホスゲン

Ac₂O：無水酢酸

TEA：トリエチルアミン

toluene：トルエン

【0094】

4,6-ジクロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(原料)の製造

国際公開WO2010/038165 A1に記載の方法を参照して製造した。製造の工程は、下記の通り

50

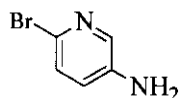
であった。

【 0 0 9 5 】

1. 6-ブロモピリジン-3-アミンの製造

【 0 0 9 6 】

【化 9】



【 0 0 9 7 】

2-ブロモ-5-ニトロピリジン(64g, 0.317mol)のエタノール(1L)の溶液に、鉄粉(88g, 1.571mmol)、濃塩酸(61mL)と水(287mL)を順次に加え、得られた混合物を還流下で5時間反応させた。反応混合物を冷却、濾過し、濾液を濃縮後に飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpHを約7~8に調節した。続いて再度濾過し、濾液を200mLのジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、40.5gの淡黄色固体を得た。

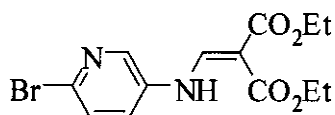
10

【 0 0 9 8 】

2. 2-(((6-ブロモピリジン-3-イル)アミノ)メチレン)マロン酸ジエチルの製造

【 0 0 9 9 】

【化 1 0】



20

【 0 1 0 0 】

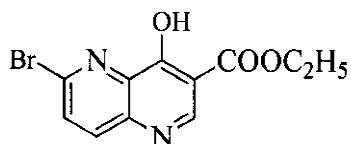
680mLのエタノールに6-ブロモピリジン-3-アミン(74g, 0.43mol)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(100mL)を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、固体を析出させた後吸引濾過し、得られた固体を石油エーテルで洗浄し、125.4gの淡黄色固体を得た。

【 0 1 0 1 】

3. 6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【 0 1 0 2 】

【化 1 1】



30

【 0 1 0 3 】

沸騰のジフェニルエーテル(214mL)に2-(((6-ブロモピリジン-3-イル)アミノ)メチレン)マロン酸ジエチル(40g, 0.117mol)を5分間内に数回に分けて加え、45分間加熱還流した。薄層クロマトグラフィープレート(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)で原料の消失を確認した後、反応混合物を冷却し、石油エーテルに注ぎ、固体を析出させ、吸引濾過し、24.6gのカーキ色の固体を得た。

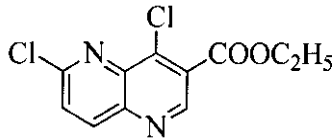
40

【 0 1 0 4 】

4. 4,6-ジクロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【 0 1 0 5 】

【化12】



【0106】

6-プロモ-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(49.8g, 0.168mmol)と、
 -ジメチルアニリン(8mL)をオキシ塩化リン(400mL)に加え、3時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、オキシ塩化リンを減圧下蒸出し、得られた残留物を氷水に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpHを約8に調節した。続いて200mLのジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 3:1)で精製し、20.2gの淡黄色固体を得た。

10

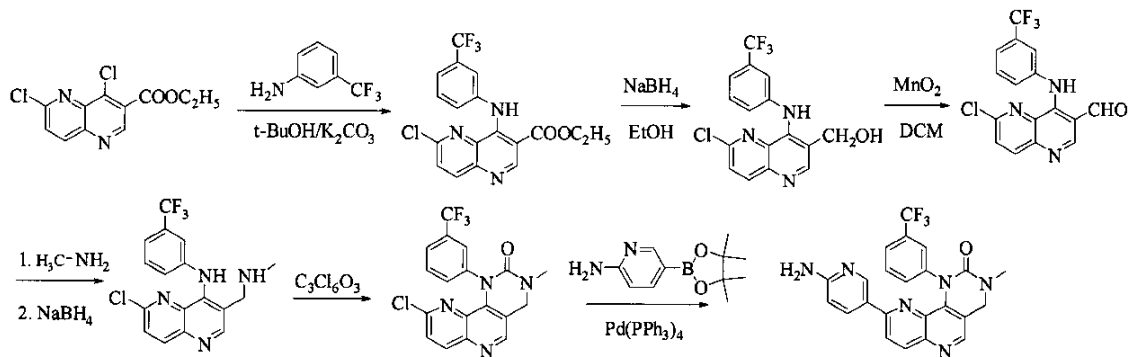
【0107】

実施例 1

9-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オンの製造(化合物3)

【0108】

【化13】



20

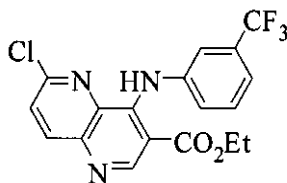
30

【0109】

(1) 6-クロロ-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0110】

【化14】



40

【0111】

4,6-ジクロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(2.70g, 10.0mmol)と3-(トリフルオロメチル)アニリン(1.77g, 11.0mmol)をtert-ブタノール(50mL)に溶解し、反応系に炭酸カリウム(4.15g, 30.0mmol)を加え、反応物を還流下で3時間攪拌し、薄層クロマトグラフィープレート(酢酸エチル：石油エーテル=1:3)で原料の消失を確認した後、反応混合物を吸引濾過し、固体を30mLのジクロロメタンで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて減圧下濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルから再結晶し、3.7gの淡黄色固体を得た。

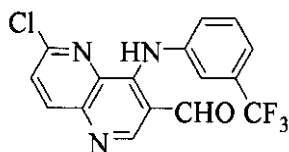
【0112】

50

(2) 6-クロロ-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-1,5-ナフチリジン-3-カルバルデヒドの製造

【0113】

【化15】



10

【0114】

6-クロロ-4-((3-トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(2.5g, 6.3mmol)をエタノール(80mL)に加え、更に反応系に水素化ホウ素ナトリウム(0.95g, 25.1mmol)を数回に分けて加え、室温にて24時間攪拌した。エタノールを減圧下除去し、20mLの水を添加し、150mLのジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた1.3gの粗品をジクロロメタン(20mL)に溶解し、溶液に二酸化マンガンを(9.6g, 110.5mmol)を数回に分けて加え、反応物を室温にて8時間攪拌した後、濾過し、ろ過ケーキを50mLのジクロロメタンで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて濃縮し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィープレート(酢酸エチル：石油エーテル = 2:1)で精製し、1.1gの製品を得た。

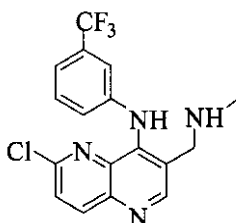
20

【0115】

(3) 6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,5-ナフチリジン-4-アミンの製造

【0116】

【化16】



30

【0117】

6-クロロ-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-1,5-ナフチリジン-3-カルバルデヒド(0.75g, 2.13mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、メチルアミンのエタノール溶液(濃度27%)1.2mLを加え、室温にて4時間攪拌した後、反応系に水素化ホウ素ナトリウム(0.82g, 21.7mmol)を加え、更に室温にて18時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、減圧濃縮でエタノールを除去した後、80mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、0.77gの標題化合物を得た。

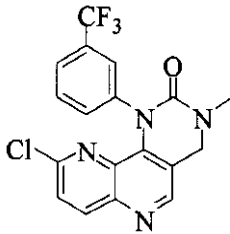
40

【0118】

(4) 9-クロロ-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オンの製造

【0119】

【化17】



【0120】

10

6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,5-ナフチリジン-4-アミン(0.77g, 2.10mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、氷浴冷却下、反応フラスコにトリホスゲン(0.68g, 2.29mmol)とトリエチルアミン(0.8mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、80mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮で溶媒を除去し、0.82gの標題化合物を得た。

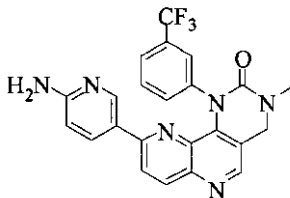
【0121】

(5) 9-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オンの製造

【0122】

20

【化18】



【0123】

上記の工程に得られた9-クロロ-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オン(0.82g, 2.09mmol)と6-アミノ-3-ピリジンホウ酸(462mg, 2.10mmol)をトルエン(15mL)とエタノール(5mL)に溶解し、反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(12mg)と2Nの炭酸ナトリウム水溶液(3.2mL)を加え、窒素雰囲気下6時間還流反応した。室温までに冷却した後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、30mLのジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:1)で精製し、373mgの製品を得た。

30

【0124】

分子式: $C_{23}H_{17}F_3N_6O$; 分子量: 450.14; マススペクトル (M+H): 450.9

1H -NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz): 8.71 (1H, s), 8.30-8.16 (2H, m), 8.10 (1H, t), 7.86 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.55-7.42 (2H, m), 6.92 (1H, dd), 6.45 (2H, s), 6.26 (1H, d), 4.75 (2H, s), 3.00 (3H, s)

40

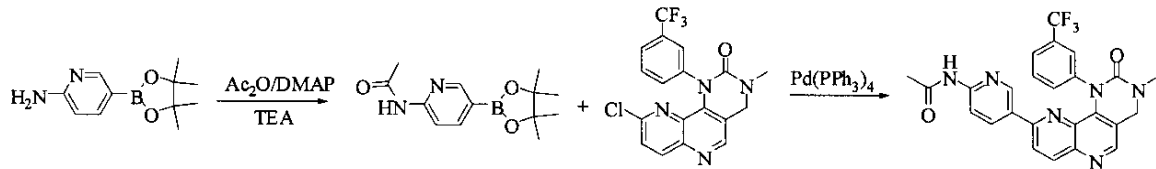
【0125】

実施例 2

N-(5-(3-メチル-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-9-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物7)の製造

【0126】

【化19】



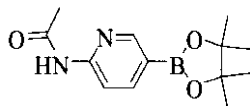
【0127】

(1) N-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの製造

10

【0128】

【化20】



【0129】

5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(300mg, 1.36mmol)のジクロロメタン(15mL)の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(17mg, 0.139mmol)、トリエチルアミン(0.19 mL, 1.36mmol)と無水酢酸(153mg, 1.50mmol)を順次に加え、反応物を室温にて0.5時間攪拌した後、30mLのジクロロメタンで希釈し、50mLの飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して225mgの製品を得た。

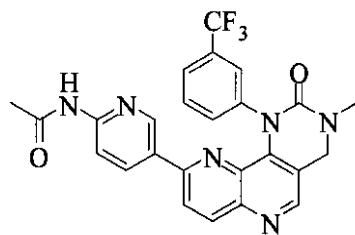
20

【0130】

(2) N-(5-(3-メチル-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-9-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの製造

【0131】

【化21】



30

【0132】

N-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(225mg, 0.858mmol)の1,4-ジオキサン(15mL)の溶液に、9-クロロ-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン(314mg, 0.80mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(15mg, 0.013mmol)と2Nの炭酸ナトリウム水溶液(1.3mL)を順次に加え、窒素雰囲気下、90℃にて16時間反応した。室温までに冷却した後、濾過し、有機層を減圧下濃縮し、50mLのジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、267mgの製品を得た。

40

【0133】

分子式: $C_{25}H_{19}F_3N_6O_2$; 分子量: 492.1; マススペクトル (M+H): 493.2

1H -NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz): 10.64 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.37 (1H

50

, d), 8.25 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.67-7.62 (1H, m), 7.61-7.52 (2H, m), 7.37 (1H, dd), 4.79 (2H, s), 3.01 (3H, s), 2.10 (3H, s)

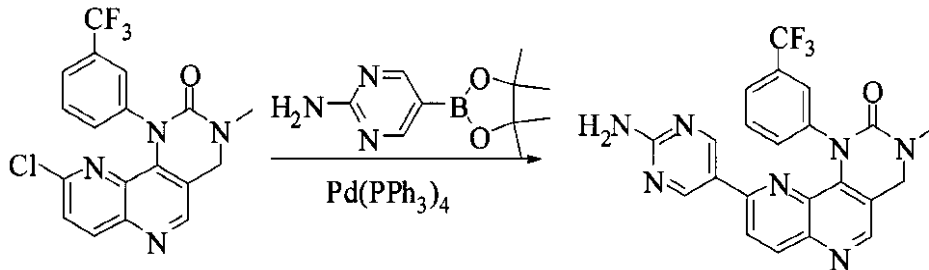
【 0 1 3 4 】

実施例 3

9-(2-アミノピリミジン-5-イル)-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オン(化合物14)の製造

【 0 1 3 5 】

【 化 2 2 】



10

【 0 1 3 6 】

9-クロロ-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オン(315mg, 0.802mmol) と 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(195mg, 0.882mmol) を 1,5-ジオキサン(15mL) に溶解し、反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(12mg) と 2N の炭酸ナトリウム水溶液(1.4mL) を加え、窒素雰囲気下 16 時間還流反応した。室温までに冷却した後、濾過し、有機層を減圧下濃縮し、50mL のジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:1)で精製し、185mg の製品を得た。

20

【 0 1 3 7 】

分子式: $C_{22}H_{16}F_3N_7O$; 分子量: 451.1 ; マススペクトル (M+H): 452.2

1H -NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz) : 8.74 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.12-8.07 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.67-7.54 (3H, m), 7.06 (2H, s), 4.76 (2H, s), 3.00 (3H, s)

30

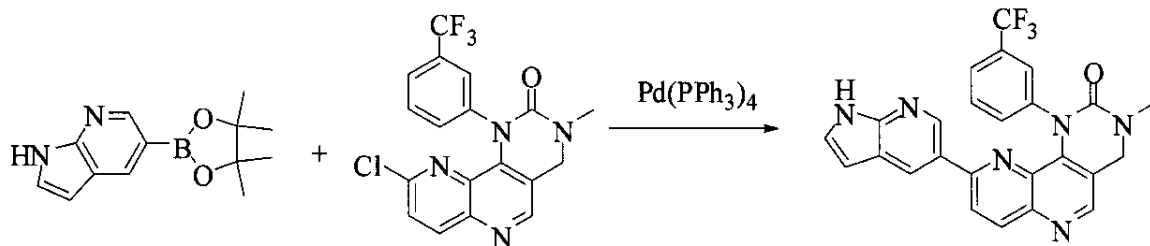
【 0 1 3 8 】

実施例 4

3-メチル-9-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オン(化合物22)

【 0 1 3 9 】

【 化 2 3 】



40

【 0 1 4 0 】

9-クロロ-3-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-オン(326mg, 0.83mmol) と 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(244mg, 1.0mmol) を 1,4-ジオキサン(12mL) に溶解し、反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(12mg

50

、0.0104mmol)と2Nの炭酸ナトリウム水溶液(0.6mL)を加え、窒素雰囲気下16時間還流反応した。室温までに冷却した後、濾過し、有機層を減圧下濃縮し、50mLのジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、243mgの製品を得た。

【0141】

分子式: $C_{25}H_{17}F_3N_6O$; 分子量: 474.14; マススペクトル (M+H): 475.2

1H -NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz): 11.78 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.75-7.69 (1H, m), 7.63-7.58 (3H, m), 7.50 (1H, t), 6.46 (1H, dd), 4.78 (2H, s), 3.01 (3H, s)

10

【0142】

実施例 5

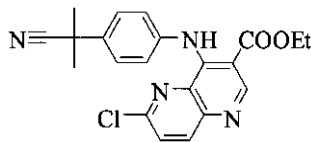
2-(4-(9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-メチルプロピオニトリル(化合物30)の製造

(1) 6-クロロ-4-((4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0143】

【化24】

20



【0144】

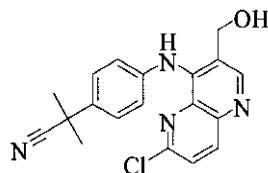
4,6-ジクロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(6.4g, 23.6mmol)と2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロピオニトリル(5.6g, 35mmol)をtert-ブタノール(200mL)に溶解し、反応系に炭酸カリウム(16.4g, 119mmol)を加え、反応物を還流下2時間攪拌し、薄層クロマトグラフィープレート(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)で原料の消失を確認した後、反応物を吸引濾過し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルで洗浄し、8.1gの淡黄色固体を得た。

30

(2) 2-(4-((6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロピオニトリルの製造

【0145】

【化25】



40

【0146】

6-クロロ-4-((4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(8.1g, 20.5mmol)をエタノール(120mL)とジクロロメタン(12mL)の混合溶媒に加え、反応系に水素化ホウ素ナトリウム(5.4g, 143mmol)を数回に分けて加え、室温にて24時間攪拌した後、エタノールを減圧下除去し、1の希塩酸で溶液のpHを中性に調節し、200mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた9.0gの粗品を直接に次の工程に用いた。

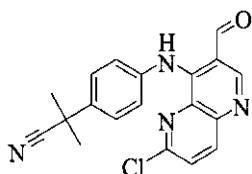
50

【 0 1 4 7 】

(3) 2-(4-((6-クロロ-3-ホルミル-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロピオニトリルの製造

【 0 1 4 8 】

【化 2 6】



10

【 0 1 4 9 】

上記の工程で得られた9.0gの粗品である 2-(4-((6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロピオニトリルをジクロロメタン(250mL)に溶解し、溶液に二酸化マンガンを(67g, 0.77 mol)を数回に分けて加え、反応物を室温にて30時間攪拌した後、濾過し、ろ過ケーキを50mLのジクロロメタンで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて減圧下濃縮し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=2:1)で精製し、2.5gの製品を得た。

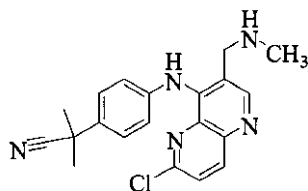
【 0 1 5 0 】

(4) 2-(4-((6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロピオニトリルの製造

20

【 0 1 5 1 】

【化 2 7】



30

【 0 1 5 2 】

2-(4-((6-クロロ-3-ホルミル-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロピオニトリル(2.5g, 7.1mmol)をエタノール(100mL)に溶解し、メチルアミンのエタノール溶液(濃度27%)3mLを加え、室温にて10時間攪拌した後、反応系に水素化ホウ素ナトリウム(1.5g, 3.97mol)を加え、更に室温にて18時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、減圧濃縮でエタノールを除去した後、150mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、2.2gの固体を得た。

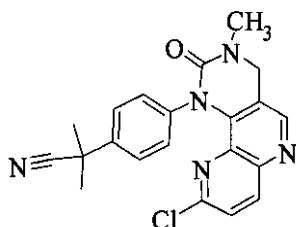
【 0 1 5 3 】

(5) 2-(4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-メチルプロピオニトリルの製造

40

【 0 1 5 4 】

【化 2 8】



50

【 0 1 5 5 】

2-(4-((6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロピオニトリル(2.0g, 5.5mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶解し、氷浴冷却下、反応フラスコにトリホスゲン(1.8g, 6.1mmol)とトリエチルアミン(0.7mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、100mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去し、1.6gの淡黄色固体を得た。

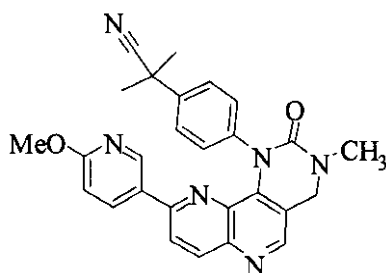
【 0 1 5 6 】

(6) 2-(4-(9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-メチルプロピオニトリルの製造

10

【 0 1 5 7 】

【化 2 9】



20

【 0 1 5 8 】

2-(4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-メチルプロピオニトリル(700mg, 1.79mmol)と6-メトキシ-3-ピリジンホウ酸(328mg, 2.15mmol)をトルエン(30mL)とエタノール(10mL)に溶解し、反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(40mg)と2Nの炭酸ナトリウム水溶液(2.7mL)を加え、窒素雰囲気下3時間還流反応した。室温までに冷却した後、濾過し、有機層を減圧下濃縮し、50mLのジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:1)で精製し、120mgの製品を得た。

30

【 0 1 5 9 】

分子式: $C_{27}H_{24}N_6O_2$; 分子量: 464.20; マススペクトル (M+H): 465.0

1H -NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz): 8.75 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.53-7.46 (2H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 6.75 (1H, d), 4.74 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.99 (3H, s), 1.68 (6H, s)

【 0 1 6 0 】

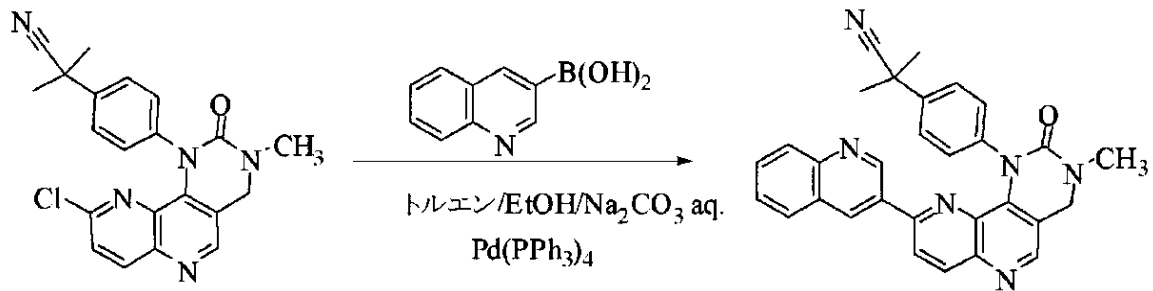
実施例 6

2-メチル-2-(4-(3-メチル-2-オキソ-9-(キノリン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)フェニル)プロピオニトリル (化合物52) の製造

40

【 0 1 6 1 】

【化30】



10

【0162】

2-(4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-メチルプロピオニトリル(700mg, 1.79mmol)とキノリン-3-イルホウ酸(372mg, 2.15mmol)をトルエン(30mL)とエタノール(10mL)に溶解し、反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(70mg)と2Nの炭酸ナトリウム水溶液(2.7mL)を加え、窒素雰囲気下3時間還流反応した。室温までに冷却した後、濾過し、有機層を減圧下濃縮し、50mLのジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:1)で精製し、140mgの製品を得た。

【0163】

分子式: $C_{30}H_{24}N_6O$; 分子量: 484.20; マススペクトル (M+H): 485.0

1H -NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz): 8.82 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.47-8.37 (2H, m), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.79 (1H, t), 7.64 (1H, t), 7.53-7.42 (4H, m), 4.78 (2H, s), 3.02 (3H, s), 1.54 (6H, s)

【0164】

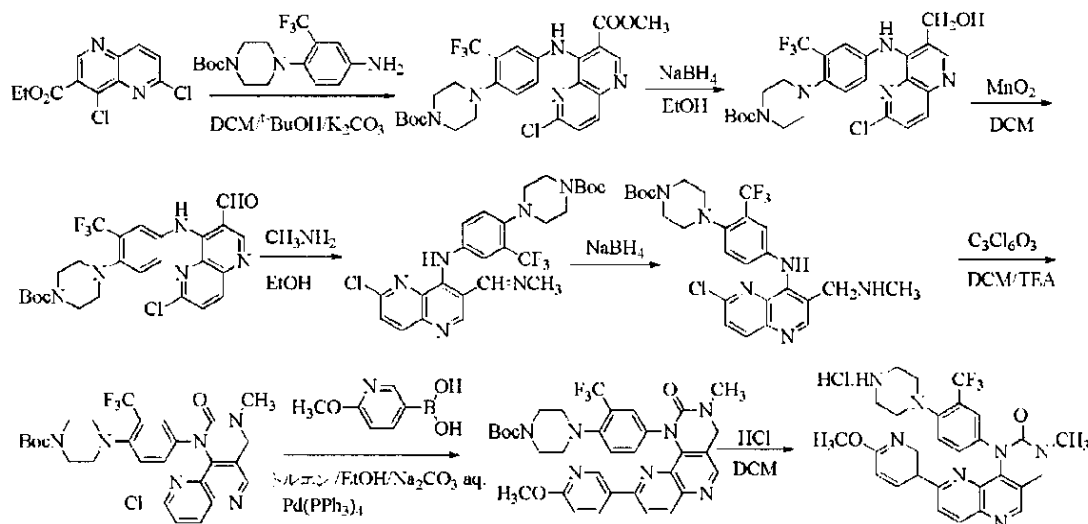
実施例7

9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩(化合物58の塩酸塩)の製造

30

【0165】

【化31】



40

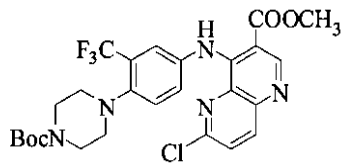
【0166】

(1) 4-((4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-6-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸メチルの製造

50

【 0 1 6 7 】

【 化 3 2 】



【 0 1 6 8 】

4,6-ジクロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(0.5g, 1.84mmol)と4-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.766g, 2.22mmol)をジクロロメタン(5mL)とtert-ブタノール(5mL)の混合溶媒に溶解し、反応系に炭酸カリウム(0.612g, 4.43mmol)を加え、反応物を室温にて24時間攪拌した後、吸引濾過し、固体を30mLのジクロロメタンで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて減圧下濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルから再結晶し、0.73 gの淡黄色固体を得た。

10

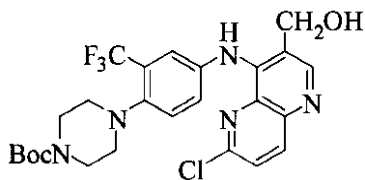
【 0 1 6 9 】

(2) 4-(4-((6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【 0 1 7 0 】

【 化 3 3 】

20



【 0 1 7 1 】

4-((4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-6-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸メチル(0.565g, 1.0mmol)をエタノール(10mL)に加え、反応系に水素化ホウ素ナトリウム(0.228g, 6mmol)を数回に分けて加え、室温にて18時間攪拌した後、エタノールを減圧下除去し、10mLの水を加え、80mLのジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた0.568gの粗品を直接に次の工程に用いた。

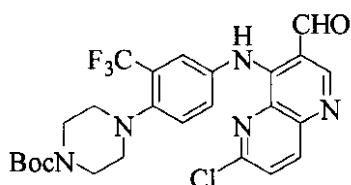
30

【 0 1 7 2 】

(3) 4-(4-((6-クロロ-3-ホルミル-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【 0 1 7 3 】

【 化 3 4 】



40

【 0 1 7 4 】

上記の工程で得られた4-(4-((6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(粗品0.568g、約1mmol)をジクロロメタン(10mL)を溶解し、溶液に二酸化マンガン(2.14g, 24.6mmol)を加え、反応物を室温にて3時間攪拌した後、濾過し、固体を30mLのジクロロメタンで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて減圧下濃縮し、得られた固体をシリカゲルカラム

50

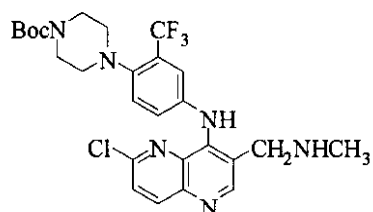
クロマトグラフィープレート(酢酸エチル：石油エーテル=2:1)で精製し、0.33gの製品を得た。

【0175】

(4) 4-(4-((6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0176】

【化35】



10

【0177】

4-(4-((6-クロロ-3-ホルミル-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.223g, 0.416mmol)を20mLのエタノールに溶解し、メチルアミンのエタノール溶液(濃度27%)0.3mLを加え、室温にて24時間攪拌し、LC-MSで原料の消失を確認した後、反応系に水素化ホウ素ナトリウム(0.09g, 2.38mmol)を加え、更に室温にて18時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、減圧濃縮でエタノールを除去した後、100mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、0.193gの固体を得た。

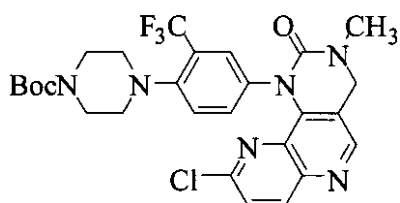
20

【0178】

(5) 4-(4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0179】

【化36】



30

【0180】

4-(4-((6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.452g, 0.82mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷浴冷却下、反応フラスコにトリホスゲン(0.268g, 0.90mmol)とトリエチルアミン(0.38mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、80mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去し、得られた0.473gの固体を直接に次の工程に用いた。

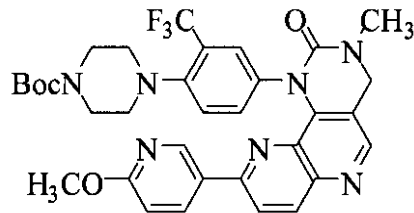
40

【0181】

(6) 4-(4-(9-(6-メトキシ-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0182】

【化37】



【0183】

4-(4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.139g, 0.241mmol)と6-メトキシ-3-ピリジンホウ酸(40.7mg, 0.266mmol)をトルエン(6mL)とエタノール(2mL)に溶解し、反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5mg)と2Nの炭酸ナトリウム溶液(0.36mL)を加え、窒素雰囲気下16時間還流反応した。室温までに冷却した後、濾過し、有機層を減圧下濃縮し、30mLのジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=2:1)で精製し、94.4 mgの製品を得た。

10

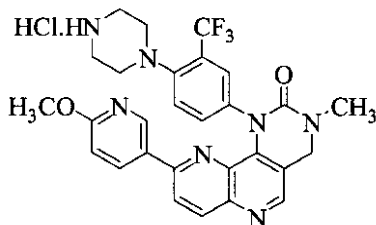
【0184】

(7) 9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩の製造

20

【0185】

【化38】



30

【0186】

4-(4-(9-(6-メトキシ-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(94.4mg, 0.145mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、反応系に塩化水素ガスを0.5時間導入し、固体を析出させた。反応物を吸引濾過し、ろ過ケーキをジクロロメタンとジエチルエーテルで順次洗浄し、乾燥して64mgの固体を得た。

【0187】

分子式: $C_{28}H_{27}F_3N_7O_2$; 分子量: 586.01; マススペクトル (M+H): 586.1

40

1H -NMR(D_2O , 400 MHz): 8.77-8.65 (1H, m), 8.17 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.94-7.86 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.32-7.21 (3H, m), 6.69-6.58 (1H, m), 4.77 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.25 (4H, t), 3.04 (3H, s), 2.91-2.91(4H, br s)

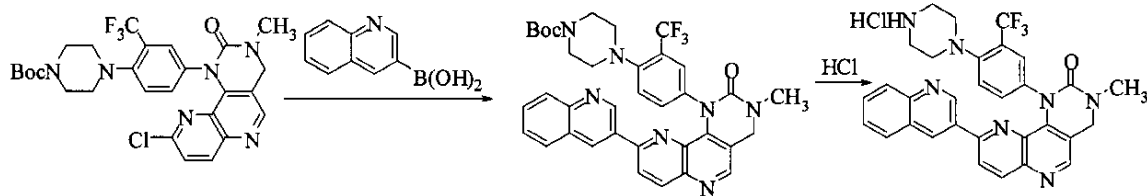
【0188】

実施例 8

3-メチル-1-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(キノリン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩(化合物80の塩酸塩)の製造

【0189】

【化39】



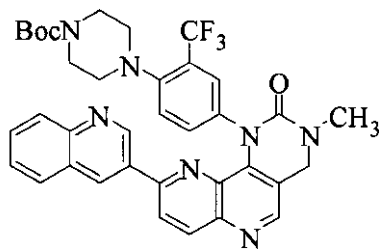
【0190】

(1) 4-(4-(3-メチル-2-オキソ-9-(キノリン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

10

【0191】

【化40】



20

【0192】

4-(4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボンtert-ブチル(0.449g, 0.779mmol)を用いて、具体的な操作は実施例7の工程(6)を参照して行って、331mgの製品を得た。

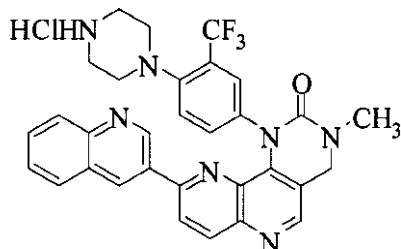
【0193】

(2) 3-メチル-1-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(キノリン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩の製造

30

【0194】

【化41】



40

【0195】

4-(4-(3-メチル-2-オキソ-9-(キノリン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボンtert-ブチル(0.331g, 0.494mmol)を用いて、具体的な操作は実施例7の工程(7)を参照して行って、261mgの製品を得た。

【0196】

分子式: $C_{31}H_{27}ClF_3N_7O$; 分子量: 606.04; マススペクトル (M+H): 606.1

1H -NMR(D_2O , 400 MHz): 8.81 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.13-8.00 (3H, m), 7.90-7.85 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.45-7.40 (2H

50

, m), 4.82 (2H, s), 3.09 (3H, s), 2.93 (4H, brs), 2.48 (4H, brs)

【 0 1 9 7 】

実施例 9

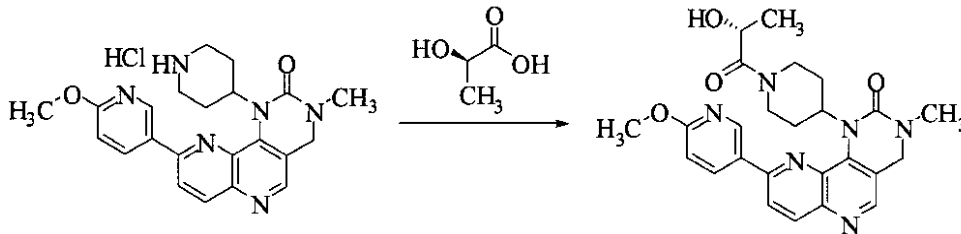
(R)-1-(1-(2-ヒドロキシ

1406001240562_0

)ピペリジン-4-イル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物86)の製造

【 0 1 9 8 】

【 化 4 2 】



10

【 0 1 9 9 】

9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩(化合物114の塩酸塩(100mg, 0.227mmol))とトリエチルアミン(0.177mL)をジクロロメタン(20mL)に加え、室温にて0.5時間攪拌した後、反応系に(R)-乳酸(26.7mg, 0.296mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37.8mg, 0.280mmol)、1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(70.8mg, 0.37mmol)を順次に加えた。反応物を室温にて2時間攪拌し、薄層クロマトグラフィープレート(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で反応の完了を確認した後、反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液、水と飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、88mgの白色固体を得た。

20

【 0 2 0 0 】

分子式: $C_{25}H_{28}N_6O_4$; 分子量: 476.53; マススペクトル (M+H): 477.2

30

1H -NMR($CDCl_3$, 400 MHz): 8.76 (1H, d), 8.59(1H, s), 8.42 (1H, d), 8.17-8.13 (1H, m), 7.97 (1H, d), 6.91 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 4.72 (1H, t), 4.54-4.37 (3H, m), 4.03 (3H, d), 4.00-3.86 (1H, br s), 3.82 (1H, d), 3.06 (3H, s), 2.99-2.68 (3H, m), 2.59-2.30 (2H, m), 2.28-2.10 (1H, m), 1.40 (1.5 H, d), 1.27 (1.5 H, d)

【 0 2 0 1 】

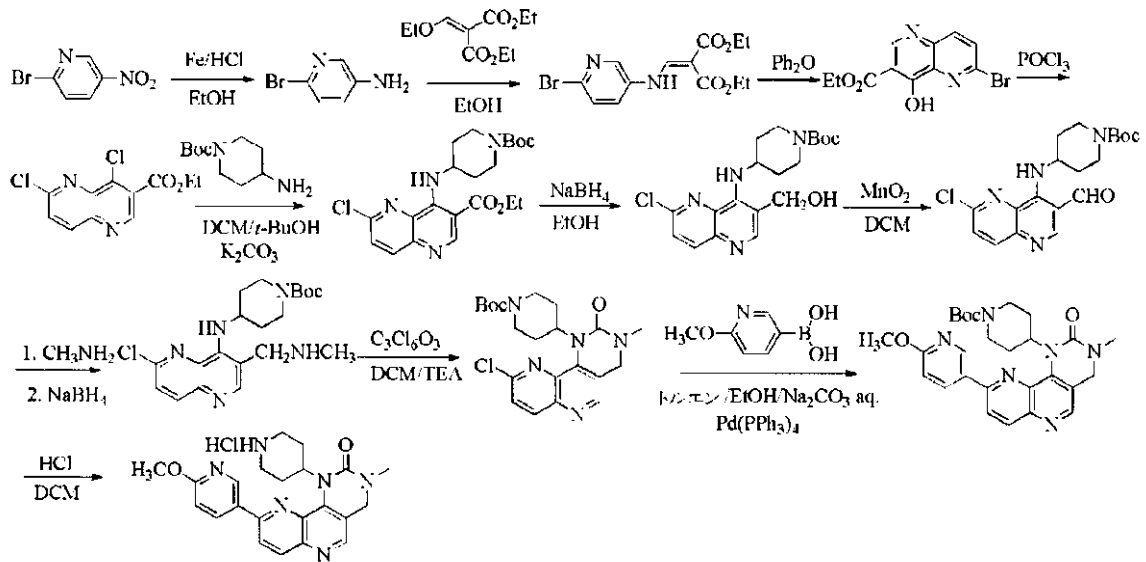
実施例 10

9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩(化合物114の塩酸塩)の製造

【 0 2 0 2 】

40

【化43】



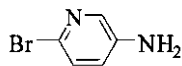
10

【0203】

(1) 6-プロモピリジン-3-アミンの製造

【0204】

【化44】



20

【0205】

2-プロモ-5-ニトロピリジン(2.03g, 10mmol)のエタノール(48mL)の溶液に、鉄粉(2.8g, 50mmol)、濃塩酸(1.9mL)と水(9.1mL)を順次に加え、反応系を還流下で5時間反応させた後、冷却、濾過し、濾液を濃縮後に飽和炭酸ナトリウム水溶液でpHを約7~8に調節した。続いて100mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、1.58gの赤褐色の固体を得た。

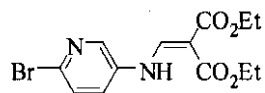
30

【0206】

(2) 2-(((6-プロモピリジン-3-イル)アミノ)メチレン)マロン酸ジエチルの製造

【0207】

【化45】



【0208】

6-プロモピリジン-3-アミン(40.3g, 0.233mol)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(56.5g, 0.261mol)を400mLのエタノールに加え、還流下で5時間反応させた後、冷却し、固体を析出させた。反応物を吸引濾過し、得られた固体を石油エーテルで洗浄し、71gの淡黄色固体を得た。

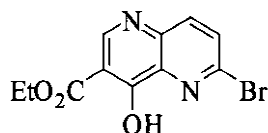
40

【0209】

(3) 6-プロモ-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0210】

【化46】



【0211】

沸騰のジフェニルエーテル(185mL)に(2-((6-ブロモピリジン-3-イル)アミノ)メチレン)マロン酸ジエチル(36g, 0.105mol)を5分間内に数回に分けて加え、還流下で45分間反応させた。薄層クロマトグラフィープレート(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)で原料の消失を確認した後、反応混合物を冷却し、石油エーテルに注ぎ、固体を析出させ、吸引濾過し、17.1gのカーキ色の固体を得た。

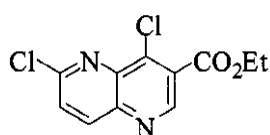
10

【0212】

(4) 4,6-ジクロロ-1,5-ナフチリジン-カルボン酸エチルの製造

【0213】

【化47】



20

【0214】

6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(15g, 50.5mmol)とN,N-ジメチルアニリン(5mL)をオキシ塩化リン(50mL)に加え、還流下で3時間反応させた。反応混合物を冷却し、オキシ塩化リンを減圧下蒸出し、得られた残留物を氷水に注ぎ、飽和炭酸ナトリウム水溶液でpHを約8に調節した。続いて100mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (石油エーテル:酢酸エチル=3:1)で精製し、5.1gの淡黄色固体を得た(収率37.3%)。

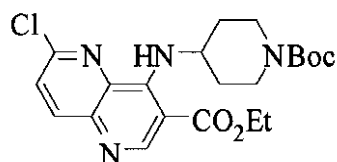
【0215】

(5) 4-(1-((tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

30

【0216】

【化48】



【0217】

4,6-ジクロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(0.5g, 1.85mmol)と4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.45g, 2.22mmol)をジクロロメタン(5mL)とtert-ブタノール(5mL)の混合溶媒に加え、反応系に炭酸カリウム(0.612g, 4.43mmol)を加え、反応物を室温にて24時間攪拌した後、吸引濾過し、固体を30mLのジクロロメタンで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて減圧下濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルから再結晶し、0.73gの淡黄色固体を得た。

40

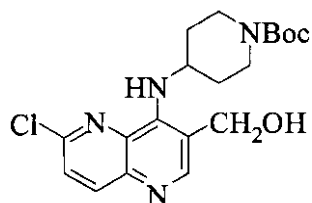
【0218】

(6) 4-((6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0219】

50

【化49】



【0220】

4-((tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.43g, 1.0mmol)をエタノール(10mL)に加え、反応系に水素化ホウ素ナトリウム(0.228g, 6mmol)を数回に分けて加え、室温にて18時間撹拌した。エタノールを減圧下除去し、10mLの水を添加し、80mLのジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた0.39gの固体を直接に次の工程に用いた。

10

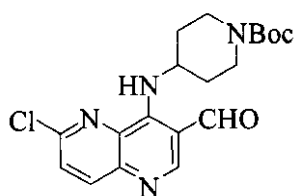
【0221】

(7) 4-((6-クロロ-3-ホルミル-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0222】

【化50】

20



【0223】

4-((6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.39g, 1mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、溶液に二酸化マンガン(2.14g, 32mmol)を加え、反応物を室温にて3時間撹拌した後、濾過し、固体を30mLのジクロロメタンで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて濃縮し、得られた固体をメタノールから再結晶し、0.311gの白色固体を得た。

30

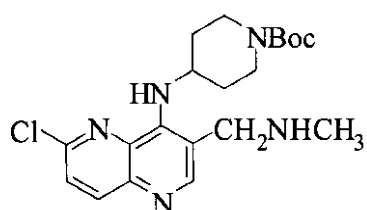
【0224】

(8) 4-((6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0225】

【化51】

40



【0226】

4-((6-クロロ-3-ホルミル-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.31g, 0.79mmol)をエタノールに溶解し、メチルアミンのエタノール溶液(濃度27%)0.59mLを加え、室温にて24時間撹拌し、LC-MSで原料の消失を確認した後、反応系に水素化ホウ素ナトリウム(0.181g, 4.60mmol)を加え、更に室温にて18時間撹拌した

50

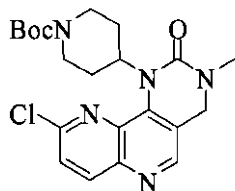
。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、減圧濃縮でエタノールを除去した後、100mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、0.27gの固体を得た(収率 84.2%)。

【 0 2 2 7 】

(9) 4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【 0 2 2 8 】

【化52】



10

【 0 2 2 9 】

4-((6-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.312g, 0.77mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷浴冷却下、反応フラスコにトリホスゲン(0.274g, 0.923mmol)とトリエチルアミン(0.324mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を終止させ、80mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮で溶媒を除去し、得られた0.332gの固体をを直接に次の工程に用いた。

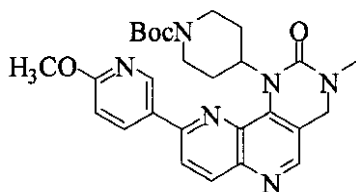
20

【 0 2 3 0 】

(10) 4-(9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【 0 2 3 1 】

【化53】



30

【 0 2 3 2 】

4-(9-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボンtert-ブチル(0.104g, 0.241mmol)と6-メトキシ-3-ピリジンホウ酸(40.7mg, 0.266mmol)をトルエン(6mL)とエタノール(2mL)に溶解し、反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5mg)と2Nの炭酸ナトリウム水溶液(0.36mL)を加え、窒素雰囲気下16時間還流反応した。室温までに冷却した後、濾過し、有機層を減圧下濃縮し、30mLのジクロロメタンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=2:1)で精製し、75mgの製品を得た。

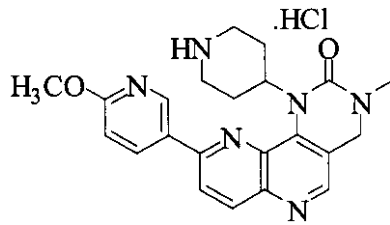
40

【 0 2 3 3 】

(11) 9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩の製造

【 0 2 3 4 】

【化54】



【0235】

10

4-(9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[5,4-c][1,5]ナフチリジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (75mg, 0.149mmol) をジクロロメタン(10mL)に溶解し、反応系に塩化水素ガスを0.5時間導入し、固体を析出させた。反応物を吸引濾過し、ろ過ケーキをジクロロメタンとジエチルエーテルで順次洗浄し、得られた固体を乾燥して50mgの固体を得た。

【0236】

分子式: $C_{22}H_{25}ClN_6O_2$; 分子量: 440.93; マススペクトル (M+H): 441.1

1H -NMR(D_2O , 400 MHz): 8.65 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.25-8.20 (1H, m), 8.16 (1H, d), 7.05-7.02 (1H, m), 4.97 (1H, m), 4.56 (2H, s), 3.93(3H, d), 3.41(2H, d), 2.98 (3H, s), 2.89-2.67 (4H, m), 2.35(2H, d)

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 呉 永 謙
中華人民共和国250101山東省済南市高新開 發 区天辰大街2518号

(72)発明者 張 艷
中華人民共和国250101山東省済南市高新区舜 華 路750号B302

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2010/044885(WO,A2)
国際公開第2010/139731(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2
C 0 7 D 4 9 8 / 0 0 - 4 9 8 / 2 2
C 0 7 D 5 1 3 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
A 6 1 K 4 5 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)