

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-521689

(P2005-521689A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

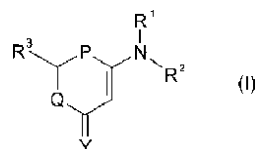
(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 309/38</b>	C O 7 D 309/38 C S P	4 C O 6 2
<b>A61K 31/5377</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C O 6 3
<b>A61K 31/5415</b>	A 6 1 K 31/5415	4 C O 8 4
<b>A61K 31/55</b>	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 6
<b>A61K 31/551</b>	A 6 1 K 31/551	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 89 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-569633 (P2003-569633)	(71) 出願人	503160629
(86) (22) 出願日	平成15年2月24日 (2003. 2. 24)		クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月16日 (2004. 9. 16)		イギリス国 シービー4 4ダブリュジー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2003/000770		ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7
(87) 国際公開番号	W02003/070726	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開日	平成15年8月28日 (2003. 8. 28)		弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	0204350. 3	(74) 代理人	100096183
(32) 優先日	平成14年2月25日 (2002. 2. 25)		弁理士 石井 貞次
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100118773
(31) 優先権主張番号	60/395, 884		弁理士 藤田 節
(32) 優先日	平成14年7月15日 (2002. 7. 15)	(74) 代理人	100122389
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新井 栄一
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 A T M阻害剤として有用なピラノン

## (57) 【要約】

本出願は式Iで表される化合物に関する：式中、PおよびQのうちの一方はOであり、PおよびQのもう一方はCHであり、QおよびPのいずれかでCHであるものとR<sup>3</sup>基を有している炭素原子との間に二重結合があり；YはOまたはSのいずれかであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立に水素、任意で置換されたC<sub>1-7</sub> アルキル基、C<sub>3-20</sub> ヘテロシクリル基、もしくはC<sub>5-20</sub> アリール基とすることができ、または、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒に、任意で置換された、4から8個の環の原子を有する複素環を形成することができ；R<sup>3</sup>はフェニルまたはピリジル基で、それは-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>N</sup>-およびCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>-から選択された第1の架橋基によって任意で置換されたC<sub>5-20</sub>カルボアリール基と結合し；該フェニル基もしくはピリジル基、および任意で置換されたC<sub>5-20</sub>カルボアリール基は、さらに任意で第2の架橋基で連結され、任意で置換されたC<sub>5-7</sub>環が形成されるようにし、該フェニルもしくはピリジル基はさらに任意で置換されたものである。

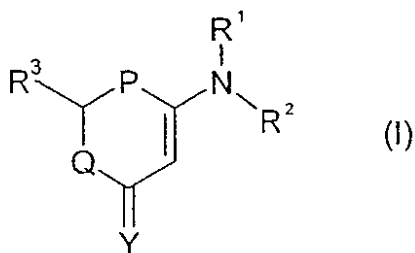


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I:

## 【化 1】



10

(式中、

PおよびQのうち的一方はOであり、PおよびQのもう一方はCHであり、QおよびPのいずれかでCHであるものとR<sup>3</sup>基を有している炭素原子との間に二重結合があり；

YはOまたはSのいずれかであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立に水素、置換されていてもよいC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、もしくはC<sub>5-20</sub>アリール基であり、または、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒に、それらが結合している窒素原子と共に、置換されていてもよい、4から8個の環の原子を有する複素環を形成することができ；

20

R<sup>3</sup>はフェニルまたはピリジル基で、それは-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>N</sup>-およびCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>-から選択された第1の架橋基によって、置換されていてもよいC<sub>5-20</sub>カルボアリール基と結合し、そのカルボアリール基内では1個の芳香環の原子が窒素環原子で置き換えられていてもよく；

該フェニル基もしくはピリジル基、および置換されていてもよいC<sub>5-20</sub>カルボアリール基は、さらに第2の架橋基で連結されていてもよく、その架橋基はこれらの基の双方上で第1の架橋基と隣接して結合して、該フェニル基もしくはピリジル基およびC<sub>5-20</sub>カルボアリール基の双方と縮合された、置換されていてもよいC<sub>5-7</sub>環が形成され、該フェニルもしくはピリジル基はさらに置換されていてもよく；

式中、R<sup>N</sup>は水素、エステル基、置換されていてもよいC<sub>1-7</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、および置換されていてもよいC<sub>5-20</sub>アリール基から選択され；

30

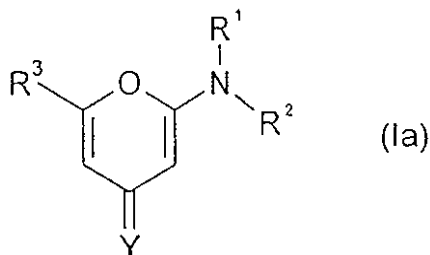
ならびにR<sup>C1</sup>とR<sup>C2</sup>は独立に、水素、置換されていてもよいC<sub>1-7</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、および置換されていてもよいC<sub>5-20</sub>アリール基から選択されたものである)

で表される化合物、ならびにその異性体、塩、溶媒和物、化学的に保護された形態、およびプロドラッグ。

## 【請求項 2】

式 Iaで表される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【化 2】



40

## 【請求項 3】

YがOである、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

50

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それらが結合している窒素原子とともに、6個の環の原子を有するヘテロ環を形成する、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それらが結合している窒素原子とともに、モルホリノおよびチオモルホリノから選択された基を形成する、請求項5に記載の化合物。

## 【請求項 6】

該フェニルまたはピリジル基がフェニル基である、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

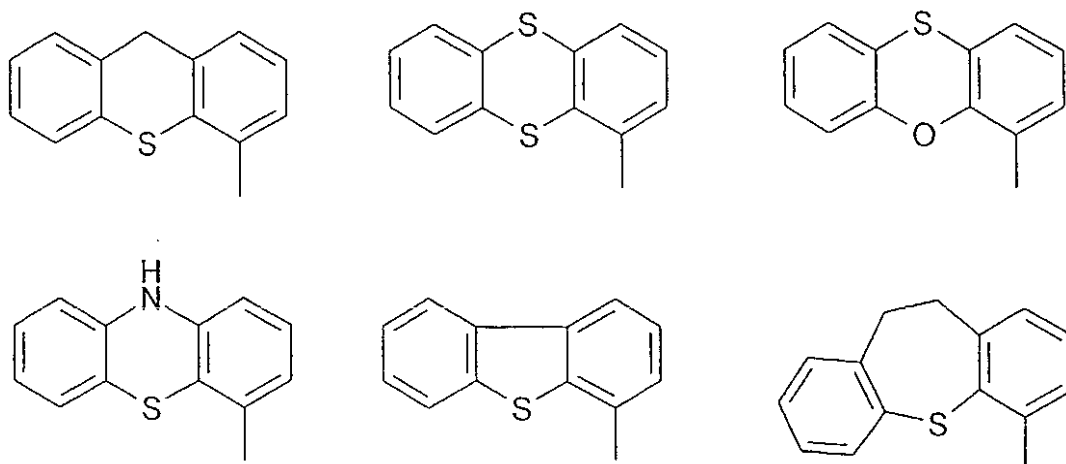
## 【請求項 7】

R<sup>3</sup>における該フェニル環もしくはピリジル環、またはC<sub>5-20</sub>カルボアリール基が、アシルアミド、スルホンアミノ、エーテル、エステル、アミド、およびアシルからなる群から選択された置換基を有する、請求項1から6のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>3</sup>が次の置換されていてもよい基から選択されたものである、請求項1から7のいずれかに記載の化合物。

## 【化 3】



10

20

30

## 【請求項 9】

請求項1から8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩および製薬上許容される担体または希釈剤を含んでなる組成物。

## 【請求項 10】

治療方法に用いるための請求項1から8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

## 【請求項 11】

ATMの活性を阻害するための薬剤の調製における請求項1から8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

40

## 【請求項 12】

癌治療の補助剤として使用するための薬剤、または電離放射線もしくは化学療法剤を用いた治療に対して腫瘍細胞を感受性化するための薬剤の調製における、請求項1から8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

## 【請求項 13】

後天性免疫不全症候群を含む、レトロウイルスが媒介する疾患またはATMの阻害によって改善する疾患の治療のための薬剤の調製における、請求項1から8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

## 【請求項 14】

細胞を、有効量の請求項1から8のいずれかに記載の化合物と接触させることを含んで

50

なる、ATMの *in vitro*での阻害方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はATM阻害剤として作用する化合物、その使用および合成に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトのDNAは常に、主として酸化的代謝の副産物からの活性酸素中間体による攻撃に曝されている。活性酸素種はDNA一本鎖切断を産生させることができ、そのようなもの2つが非常に近接して生じた場合は、DNA二本鎖切断(DSB)が生じる。さらに、DNA複製フォークがダメージを受けた鋳型と遭遇すると一本鎖および二本鎖切断が誘導され、それらの切断は電離放射線(IR)およびある種の抗癌剤(例えば、プレオマイシン、エトポシド、カンプトテシン)などの外来性作用物によって生じる。DSBはまた、部位特異的V(D)J組換え、これは機能を有する脊椎動物の免疫系の生成にきわめて重要なプロセスであるが、この組換えの中間体としても生ずる。DNA DSBが修復されないままとなった場合、または不正確に修復された場合には、変異および/または染色体の異常が誘発され、それが今度は細胞死をもたらさう。DNA DSBによってもたらされる深刻な脅威に打ち勝つために、真核細胞はそれらの修復を媒介するいくつかの機作を発達させている。DNA修復のプロセスにきわめて重要なのは、その細胞にダメージを修復するための時間を与えるために、細胞の増殖を遅らせることである。DNA DSBの検出、およびこの情報の細胞周期機構へのシグナル伝達においてキイとなるタンパク質は、キナーゼ ATM (ataxia telangiectasia mutata, 毛細血管拡張性運動失調症の変異)である (DurocherとJackson (2001), "DNA-PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: variations on a theme?" *Curr. Opin. Cell Biol.*, 13 : 225-31, Abraham(2001), *Cell Cycle Checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases. Genes Dev.*, 15 : 2177-96)。

10

20

【0003】

ATMタンパク質は、そのカルボキシル末端領域中にキナーゼドメインと推定されるものがあるのでホスファチジルイノシトール(PI) 3-キナーゼファミリーのタンパク質の一員とされている~350 kDaのポリペプチドである(Savitskyら, (1995), "A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase", *Science*, 268 : 1749-53)。PI-3キナーゼそれ自身などの古典的なPI 3-キナーゼはシグナル伝達と細胞内のセカンドメッセンジャーとして働くイノシトール脂質のリン酸化に参与している(TokerとCantley (1997), "Signaling through the lipid products of phosphoinositide-3-OH kinase", *Nature*, 387 : 673-6で総説が述べられている)。しかし、ATMは、PI 3-キナーゼファミリーのサブセットと大部分の配列が類似しており、そのファミリーはATMと同様に、細胞周期の調節および/またはDNAの損傷の検出およびシグナル伝達に参与しているものである(KeithとSchreiber(1995)「PIK関連のキナーゼ: DNA修復、組換え、および細胞周期チェックポイント」"PIK-related kinase: DNA repair, recombination, and cell cycle checkpoints", *Science*, 270 : 50-1. Zakian (1995), ATM-related genes: what do they tell us about functions of the human gene? *Cell*, 82 : 685-7)。特に、現在までのところ、PI 3-キナーゼファミリーのこのサブセットのメンバーのいずれかが脂質をリン酸化できるとの証拠はない。しかし、このファミリーのメンバーは全てセリン/トレオニンキナーゼ活性を有することが示されている。ATMは、DNAのDBS生成に応じて開始される種々の細胞周期チェックポイントシグナル伝達系路に参与するキイとなるタンパク質をリン酸化する(下記参照)。そのような下流のエフェクタータンパク質としてはp53、Chk2、NBS1/ニプリン、BRCA1、およびRad 17が挙げられる(Abraham, 2001)。

30

40

【0004】

ATMは、毛細血管拡張性運動失調症(A-T)では変異している遺伝子の産物である(Savitskyら, (1995))。A-Tは人口100,000人あたり約一例発生する、ヒト常染色体劣性遺伝病である。A-Tは、進行性小脳変性、眼皮膚毛細血管拡張症、成長の遅延、免疫不全、癌の素

50

因、および早発老化のいくつかの特徴を含む多数の衰弱症状によって特徴付けられる (LavinとShiloh (1997), "The genetic defect in ataxia-telangiectasia", *Annu. Rev. Immunol.*, 15: 177-202; Shiloh (2001), "ATM and ATR: networking cellular responses to DNA damage", *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 11: 71-7)。細胞レベルでは、A-Tは染色体の不安定性が高度であり、放射線に抵抗性のDNA合成が起こり、電離放射線(IR)および放射線類似作用薬剤に高感受性であることが特徴である。さらに、A-T細胞は、DNA損傷に対してそのゲノムをDNA複製または有糸分裂の前に修復できるようにするためにそのDNA損傷に応答してその細胞周期を一旦止めると考えられている、放射線で誘発されるG1-S、S、およびG2-M細胞周期チェックポイントに異常がある。このことはおそらく部分的には、A-T細胞がIRに反応するp53の誘導を行わないかまたは非常に遅らせるという事実を反映したものであろう。事実、p53が媒介するその後の現象も、IR暴露後のA-T細胞中では不完全なものとなる。従って、ATMは、IRで誘導されるDNA損傷シグナル伝達系路中ではp53の上流で作用する。また、A-T細胞では、電離放射線の照射を受けた後にDNA二本鎖切断(DSB)が蓄積することが示されており、これはDSB修復が不完全であることを示唆している。

10

#### 【0005】

ATMがDNA DSBに対する細胞性応答の主要なレギュレーターであることは明らかである。従って、小分子を介するこのキナーゼを阻害すれば、DNA DSBを直接的または間接的に誘発する、電離放射線および化学療法の双方に対する感受性を細胞に持たせることになる。従ってATM阻害剤は癌の放射線療法および化学療法の補助剤として用いることができる。現在までに報告されているATMの阻害剤はカフェインとウォルトマンニンのみであり (Sarkariaら, (1999), "Inhibition of ATM and ATR kinase activities by the radiosensitizing agent, caffeine" *Cancer Res.*, 59: 4375-82; Baninら, (1998), "Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage", *Science*, 281: 1674-1677)、これらは放射線感受性を生じさせるがその作用機作がATMの阻害によるものかどうかは明確ではなく、それはこれらの小分子がキナーゼ阻害剤としては非常に非特異的であるからである。

20

#### 【0006】

電離放射線が誘発するDNA損傷に反応するATMの機能は組織特異的であることが示されている。例えば、Atm nullマウス由来の線維芽細胞は放射線に感受性だが、Atm nullニューロンはIRで誘導されるアポトーシスがなないので放射線に抵抗性である (Herzogら, (1998), "Requirement for Atm in ionizing radiation-induced cell death in the developing central nervous system", *Science*, 280: 1089-91)。従って、ATMの阻害剤は特定の細胞のコンテキストにおいて放射線防護性を示す可能性がある。

30

#### 【0007】

ATM阻害剤はまた、レトロウイルスが媒介する疾患の治療にも有用であろう。一定の条件下ではレトロウイルスDNAの安定な形質導入にはATM機能が必要である (Danielら, (2001), "Wortmannin potentiates integrase-mediated killing of lymphocytes and reduces the efficiency of stable transduction by retroviruses" *Mol. Cell Biol.*, 21: 1164-72)。従って、ATM阻害剤はレトロウイルスのインテグレーションをブロックする能力がある。

40

#### 【0008】

ATMはテロメア性の染色体の末端の長さの調節にきわめて重要な役割を果たしていることが知られている (Metcalfeら, (1996), "Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia" *Nat Genet.*, 13: 350-3)。大多数の正常な細胞タイプではテロメア性の末端は細胞分裂毎に短くなる。過剰に短縮されたテロメアを有する細胞は分裂できない。従って、ATM阻害剤は癌性の、または前癌性の細胞の増殖能を限定させることによる癌の進行の防止に有用なものとなる可能性がある。さらに、ATMはテロメラゼの酵素それ自体の一部ではないものと思われる (Metcalfeら, (1996))。従って、ATM阻害剤は抗テロメラゼ剤と協同して作用しうると考えられる。

#### 【0009】

50

A-T患者またはATM null マウス由来の細胞は培養液中で遺伝的にマッチしたATM陽性細胞よりも増殖が遅い。従って、ATM阻害剤はそれ自身の本来の状態増殖阻害/抗増殖性を有しているのかもしれない。従って、ATM阻害剤は癌治療において細胞増殖抑制剤として用いることができる。

【0010】

A-T患者は免疫不全を示す。このことは完全な機能を有する免疫系が作られるにはATMが必要であることを示している。従って、ATMの阻害剤は免疫系を調節するために用いることができる。

【0011】

要約すれば、ATM阻害剤は腫瘍細胞を電離放射線またはDNA DSBを調節する化学療法に対して感受性となるようにし、テロメアの長さを制御する機作に変化を与え、レトロウイルスのインテグレーションをブロックし、免疫系に変化を与え、DNAの損傷が誘発するアポトーシスから特定の細胞タイプを防護する能力を有する。

10

【発明の開示】

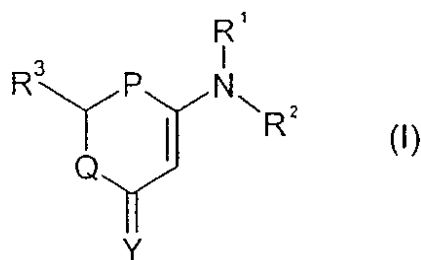
【0012】

本発明の発明者らはATMの阻害作用を示す化合物を見出した。

【0013】

本発明の第1の態様では式Iで表される化合物：

【化1】



20

【0014】

およびその異性体、塩、溶媒和物、化学的に保護された形態、およびプロドラッグを提供し、式中：

30

PおよびQのうちの一方はOであり、PおよびQのもう一方はCHであり、QおよびPのいずれかでCHであるものとR<sup>3</sup>基を有している炭素原子との間に二重結合があり；

YはOまたはSのいずれかであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立に水素、任意で置換されたC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、もしくはC<sub>5-20</sub>アリール基とすることができ、または、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒に、それらが結合している窒素原子と共に、任意で置換された、4から8個の環の原子を有する複素環を形成することができる；

R<sup>3</sup>はフェニルまたはピリジル基で、それは-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>N</sup>-およびCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>-から選択された第1の架橋基によって任意で置換されたC<sub>5-20</sub>カルボアリール基と結合し、そのカルボアリール基内では1個の芳香環の原子が窒素環原子で置き換えられてい

40

てもよく；  
該フェニル基もしくはピリジル基、および任意で置換されたC<sub>5-20</sub>カルボアリール基は、さらに任意で第2の架橋基で連結され、その架橋基はこれらの基の双方上で第1の架橋基の近傍に結合して、該フェニル基もしくはピリジル基およびC<sub>5-20</sub>カルボアリール基の双方と縮合された任意で置換されたC<sub>5-7</sub>環が形成されるようにし、該フェニルもしくはピリジル基はさらに任意で置換されたものであり；

式中、R<sup>N</sup>は水素、エステル基、任意で置換されたC<sub>1-7</sub>アルキル基、任意で置換されたC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基ならびに任意で置換されたC<sub>5-20</sub>アリール基であり；

ならびにR<sup>C1</sup>とR<sup>C2</sup>は独立に、水素、任意で置換されたC<sub>1-7</sub>アルキル基、任意で置換されたC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基および任意で置換されたC<sub>5-20</sub>アリール基から選択されたもので

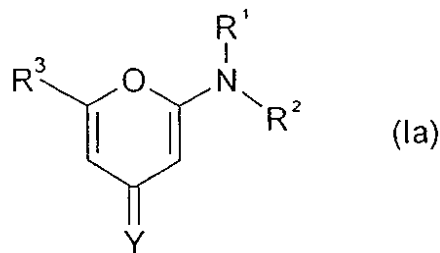
50

ある。

【0015】

従って、PがOでQがCHの場合には、該化合物は式(1a)であり：

【化2】

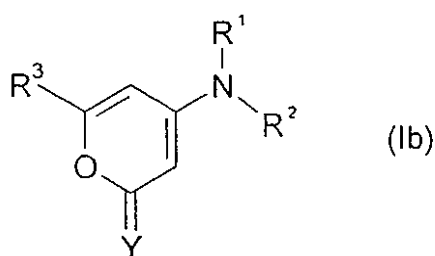


10

【0016】

PがCHでQがOの場合には、該化合物は式(1b)である。

【化3】



20

【0017】

本発明の第2の態様では、第1の態様の化合物および製薬上許容される担体または希釈剤を含んでなる組成物が提供される。

【0018】

本発明の第3の態様では、第1の態様の化合物の治療方法における使用を提供する。

【0019】

本発明の第4の態様では、第1の態様の化合物のATMの活性を阻害する薬剤の調製における使用を提供する。

30

【0020】

本発明の第5の態様では、本発明の第1の態様で定義された化合物の、癌治療での補助として使用するための薬剤、または電離放射線もしくは化学療法剤を用いた治療に対して腫瘍細胞を感受性化するための薬剤の調製における使用を提供する。

【0021】

本発明の第6の態様では、本発明の第1の態様で定義された化合物の、レトロウイルスが媒介する疾患またはATMを阻害することによって改善される疾患、それらには後天性免疫不全症候群が含まれるが、それらの疾患を治療するための薬剤の調製における使用を提供する。

40

【0022】

本発明のさらに別の態様では、本明細書に記載の活性成分の、ヒトまたは動物の体の治療方法における使用、好ましくは医薬組成物の形態での使用を提供する。

【0023】

本発明のまた別の態様では、in vitroまたはin vivoでのATMを阻害する方法を提供し、その方法は細胞を、有効量の本明細書に記載の活性化合物と接触させることを含んでなる。

【0024】

定義

C<sub>1-7</sub>アルキル：本明細書で用いている「C<sub>1-7</sub>アルキル」という用語は、炭素原子を1個

50

から7個有する $C_{1-7}$ 炭化水素化合物から水素1原子を除去することによって得られる1価の分子部分であり、その $C_{1-7}$ 炭化水素化合物は脂肪族化合物もしくは脂環式化合物、またはそれらの組み合わせとすることができ、その化合物は飽和したもの、部分的に不飽和のもの、または完全に不飽和のものとする事ができる。

## 【0025】

飽和直鎖状 $C_{1-7}$ アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、および*n*-ペンチル(アミル)が挙げられる。

## 【0026】

飽和分枝 $C_{1-7}$ アルキル基の例としては、限定はされないが、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、およびネオ-ペンチルが挙げられる。

10

## 【0027】

飽和脂環式 $C_{1-7}$ アルキル基(「 $C_{3-7}$ シクロアルキル」基とも呼ばれる)の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルのような基、ならびに、例えばこれらの基を含んでいる基である、メチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロプロピルメチル、およびシクロヘキシルメチルなどの置換された基が挙げられる。

## 【0028】

1個以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和 $C_{1-7}$ アルキル基(「 $C_{2-7}$ アルケニル基」とも呼ばれる)の例としては、限定はされないが、エチニル(ビニル、 $-CH=CH_2$ )、2-プロペニル(アリル、 $-CH=CH-CH_2$ )、イソプロペニル( $-C(CH_3)=CH_2$ )、ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。

20

## 【0029】

1個以上の炭素-炭素三重結合を有する不飽和 $C_{1-7}$ アルキル基(「 $C_{2-7}$ アルキニル基」とも呼ばれる)の例としては、限定はされないが、エチニルおよび2-プロピニル(プロパルギル)が挙げられる。

## 【0030】

1個以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和脂環式(カルボサイクリック) $C_{1-7}$ アルキル基(「 $C_{3-7}$ シクロアルケニル」とも呼ばれる)の例としては、限定はされないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルなどの置換されていない基、ならびに、例えばそのような基を含んでいる基である、シクロプロペニルメチルおよびシクロヘキセニルメチルなどの置換された基が挙げられる。

30

## 【0031】

$C_{3-20}$ ヘテロシクリル：本明細書で用いている「 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル」という用語は、 $C_{3-20}$ 複素環化合物の環の原子から水素原子1個を除去することによって得られた1価の分子部分を意味し、該化合物は環を1つ、または2個以上有し(例えば、スピロ、縮合環、架橋されたもの)、3から20個の環の原子を有し、それらの原子の1から10個は環のヘテロ原子であり、その環(1個または複数個)のうちの少なくとも1つが複素環である。好ましくは、環は各々が3から7個の環の原子を有し、そのうちの1から4個が環のヘテロ原子である。「 $C_{3-20}$ 」とは環の原子数を、それが炭素原子、ヘテロ原子のいずれであっても、示すものである。

40

## 【0032】

環の原子として窒素を1個有している $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン(テトラヒドロピロール)、ピロリン(例えば3-ピロリン、2、5-ジヒドロピロール)、2H-ピロールまたは3H-ピロール(イソピロール、イソアゾール)、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、およびアゼピン由来のものが挙げられる。

## 【0033】

環の原子に酸素を1個有している $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例としては、限定はされな

50



いが、オキシラン、オキセタン、オキソラン(テトラヒドロフラン)、オキソール(ジヒドロフラン)、オキサン(テトラヒドロピラン)、ジヒドロピラン、ピラン(C<sub>6</sub>)、およびオキセピン由来のものが挙げられる。置換されたC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基としては環状の糖、例えば、フラノースおよびピラノース、それらとしては、例えばリボース、リキソース、キシロース、ガラクトース、ショ糖、果糖、およびアラビノースが挙げられる。

## 【0034】

環の原子に1個のイオウを有するC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、チイラン、チエタン、チオラン(テトラヒドロチオフェン)、チアン(テトラヒドロチオピラン)、およびチエパン由来のものが挙げられる。

## 【0035】

環の原子に酸素を2個有しているC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、ジオキソラン、ジオキサン、およびジオキセパン由来のものが挙げられる。

## 【0036】

環の原子に窒素を2個有しているC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、イミダゾリジン、ピラゾリジン(ジアゾリジン)、イミダゾリン、ピラゾリン(ジヒドロピラゾール)、およびピペラジン由来のものが挙げられる。

## 【0037】

環の原子に窒素を1個および酸素を1個有しているC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、およびオキサジン由来のものが挙げられる。

## 【0038】

環の原子に酸素を1個およびイオウを1個有しているC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、オキサチオラン、およびオキサチアン(チオキサン)由来のものが挙げられる。

## 【0039】

環の原子に窒素を1個およびイオウを1個有しているC<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、チアゾリン、チアゾリジン、およびチオモルホリン由来のものが挙げられる。

## 【0040】

C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基のその他の例としては、限定はされないが、オキサジアジン、およびオキサチアジンが挙げられる。

## 【0041】

1個以上のオキソ(=O)基をさらに有するヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、次のものに由来するものが挙げられる：

C<sub>5</sub>複素環、例えばフラノン、ピロン、ピロリドン(ピロリジノン)、ピラゾロン(ピラゾリノン)、イミダゾリドン、チアゾロン、およびイソチアゾロン；

C<sub>6</sub>複素環、例えばピペリジノン(ピペリドン)、ピペリジンジオン、ピペラジノン、ピペラジンジオン、ピリダジノン、およびピリミジノン(例えば、シトシン、チミン、ウラシル)、およびバルピツール酸；

縮合複素環、例えばオキシンドール、プリノン(例えばグアニン)、ベンゾキサゾリノン、ベンゾピロン(例えば、クマリン)；

環状無水物(環中に-C(=O)-O-C(=O)-がある)、限定はされないが、無水マレイン酸、無水コハク酸、および無水グルタル酸など；

環状炭酸(環中に-O-C(=O)-O-がある)、例えば、炭酸エチレン、および炭酸1、2-プロピレン；

イミド(環中に-C(=O)-NR-C(=O)-がある)、限定はされないが、スクシニミド、マレイミド、フタルイミド、およびグルタルイミドなど；

ラクトン(環状エステル、環中に-O-C(=O)-がある)、限定はされないが、-プロピオラクトン、-ブチロラクトン、-バレロラクトン(2-ピペリドン)、および-カプロラ

10

20

30

40

50

クトンなど；

ラクタム(環状アミド、環中に-NR-C(=O)-がある)、限定はされないが、-プロピオラクタム、-ブチロラクタム(2-ピロリドン)、-バレロラクタム、および-カプロラクタムなど；

環状カルバメート(環中に-O-C(=O)-NR-がある)、例えば2-オキサゾリドン；

環状尿素(環中に-NR-C(=O)-NR-がある)、例えば2-イミダゾリドン、およびピリミジン-2、4-ジオン(例えば、チミン、ウラシル)。

【0042】

$C_{5-20}$  アリール：本明細書で用いている「 $C_{5-20}$  アリール」という用語は、 $C_{5-20}$  芳香族化合物の芳香環の原子から水素原子1個を除去することによって得られた1価の分子部分を意味し、該化合物は環を1つ、または2個以上有し(例えば、縮合環)、5から20個の環の原子を有し、それらの環の少なくとも1個が芳香環である。好ましくは、環は各々が5から7個の環の原子を有する。

10

【0043】

環の原子は「カルボアリール基」中のように全て炭素原子とすることができ、そのような場合には、その基は「 $C_{5-20}$  カルボアリール」基と呼ぶことができ、それが好都合である。

【0044】

環の原子にヘテロ原子を持たない $C_{5-20}$ アリール基(すなわち、 $C_{5-20}$ カルボアリール基)の例としては、限定はされないが、ベンゼン(すなわちフェニル)( $C_6$ )、ナフタレン( $C_{10}$ )、アントラセン( $C_{14}$ )、フェナントレン( $C_{14}$ )、ナフタセン( $C_{18}$ )、およびピレン( $C_{16}$ )に由来する基が挙げられる。

20

【0045】

縮合環を含み、そのうちの1つが芳香環でないアリール基の例としては、限定はされないが、インデンおよびフルオレン由来の基が挙げられる。

【0046】

あるいはまた、その環の原子には1つ以上のヘテロ原子を含むことができ、そのようなヘテロ原子としては、限定はされないが、「ヘテロアリール基」中のように、酸素、窒素、およびイオウが挙げられる。この場合には、その基は「 $C_{5-20}$ ヘテロアリール」基と呼ぶことができ、それが好都合であり、ここで「 $C_{5-20}$ 」とは、環の原子数を、それが炭素原子、ヘテロ原子のいずれであっても、示すものである。好ましくは環の各々は5から7個の環の原子を有し、そのうちの0から4個は環のヘテロ原子である。

30

【0047】

$C_{5-20}$ ヘテロアリール基の例としては、限定はされないが、フラン(オキサール)、チオフェン(チオール)、ピロール(アゾール)、イミダゾール(1、3-ジアゾール)、ピラゾール(1、2-ジアゾール)、トリアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、およびオキサトリアゾール由来の $C_5$ ヘテロアリール基；ならびにイソキサジン、ピリジン(アジン)、ピリダジン(1、2-ジアジン)、ピリミジン(1、3-ジアジン；例えば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン(1、4-ジアジン)、トリアジン、テトラゾール、およびオキサジアゾール(フラザン)由来の $C_6$ ヘテロアリール基が挙げられる。

40

【0048】

縮合環を含んでいる $C_{5-20}$ ヘテロアリール基の例としては、限定はされないが、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、プリン(例えば、アデニン、グアニン)、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール由来の $C_9$ 複素環基；キノリン、イソキノリン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン由来の $C_{10}$ 複素環基；カルバゾール、ジベンゾチオフェン、ジベンゾフラン由来の $C_{13}$ 複素環基；アクリジン、キサンテン、フェノキサチン、フェナジン、フェノキサジン、フェノチアジン由来の $C_{14}$ 複素環基が挙げられる。

【0049】

50

上記の $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、および $C_{5-20}$ アリール基は、それらが単独で存在するかまたは別の置換基の一部となっているかにかかわらず、それらをそれら自体および下記に列挙した追加の置換基から選択された1つ以上の基で任意に置換することができる。

## 【0050】

ハロ：-F、-Cl、-Br、および-I。

## 【0051】

ヒドロキシ：-OH。

## 【0052】

エーテル：-OR、ここでRはエーテル置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基(これは $C_{1-7}$ アルコキシとも呼ばれ、下記に述べる)、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基(これは $C_{3-20}$ ヘテロシクリルオキシ基とも呼ばれる)、または $C_{5-20}$ アリール基(これは $C_{5-20}$ アリールオキシ基とも呼ばれる)であり、好ましくは、 $C_{1-7}$ アルキル基である。

10

## 【0053】

$C_{1-7}$ アルコキシ：-OR、ここでRは $C_{1-7}$ アルキル基である。 $C_{1-7}$ アルコキシ基の例としては、限定はされないが、-OCH<sub>3</sub>(メトキシ)、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(エトキシ)および-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(tert-ブトキシ)が挙げられる。

## 【0054】

$C_{1-2}$ アルキジオキシレン(alkdioxylylene)：本明細書で用いている「 $C_{1-2}$ アルキジオキシレン」という用語は、1個または2個の炭素原子を有する $C_{1-2}$ 炭化水素ジオール化合物の2個の異なるアルコール基の各々から2個の水素原子を除去すること、すなわちCH<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>およびHO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OHから-O-CH<sub>2</sub>-O-および-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-を形成させることによって得られる二座の分子部分を意味する。

20

## 【0055】

オキソ(ケト、-オン)：=O。置換基としてオキソ基(=O)を有する環状化合物および/または基の例としては、限定はされないが、シクロペンタノンおよびシクロヘキサノンなど炭素環化合物；ピロン、ピロリドン、ピラゾロン、ピラゾリノン、ピペリドン、ピペリジンジオン、ピペラジンジオン、およびイミダゾリドンなどの複素環化合物；無水環状化合物としては、限定はされないが、無水マレイン酸および無水コハク酸が挙げられ；環状炭酸化合物、例えば炭酸プロピレン；イミドとしては、限定はされないが、スクシンイミドおよびマレイミドが挙げられ；ラクトン(環状エステル、環中に-O-C(=O)-がある)としては、限定はされないが、-プロピオラクトン、-ブチロラクトン、-バレロラクトン、および-カプロラクトンが挙げられる；ならびにラクタム(環状アミド、環中に-NR-C(=O)-がある)としては、限定はされないが、-プロピオラクタム、-ブチロラクタム(2-ピロリドン)、-バレロラクタム、および-カプロラクタムが挙げられる。

30

## 【0056】

イミノ(イミン)：=NR、ここでRはイミノ置換基、例えば、水素、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは水素または $C_{1-7}$ アルキル基である。エステル基の例としては、限定はされないが、=NH、=NMe、=NEt、及び=NPhが挙げられる。

40

## 【0057】

ホルミル(カルボアルデヒド、カルボキシアルデヒド)：-C(=O)H。

## 【0058】

アシル(ケト)：-C(=O)R、ここでRはアシル置換基で、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基( $C_{1-7}$ アルキルアシルまたは $C_{1-7}$ アルカノイルとも呼ばれる)、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基( $C_{3-20}$ ヘテロシクリルアシルとも呼ばれる)、または $C_{5-20}$ アリール基( $C_{5-20}$ アリールアシルとも呼ばれる)、好ましくは、 $C_{1-7}$ アルキル基である。アシル基の例としては、限定はされないが、-C(=O)CH<sub>3</sub>(アセチル)、-C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(プロピオニル)、-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(ブチリル)、および-C(=O)Ph(ベンゾイル、フェノン)が挙げられる。

## 【0059】

50

カルボキシ(カルボン酸) :  $-COOH$ 。

【0060】

エステル(カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル) :  $-C(=O)OR$ 、ここでRはエステル置換基で、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。エステル基の例としては、限定はされないが、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、および $-C(=O)OPh$ が挙げられる。

【0061】

アシルオキシ(逆行エステル) :  $-OC(=O)R$ 、ここでRはアシルオキシ置換基で、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。アシルオキシ基の例としては、限定はされないが、 $-OC(=O)CH_3$ (アセトキシ)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 、および $-OC(=O)CH_2Ph$ が挙げられる。

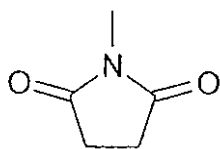
【0062】

アミド(カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド) :  $-C(=O)NR^1R^2$ 、ここで $R^1$ および $R^2$ は独立にアミノ置換基で、それはアミノ基について定義される。アミド基の例としては、限定はされないが、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 、および $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ が挙げられ、ならびに、アミド基であって、 $R^1$ と $R^2$ がそれらが付着している窒素原子とともに複素環構造を形成し、それは例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、およびピペラジノカルボニル中に存在する構造のようなものが挙げられる。

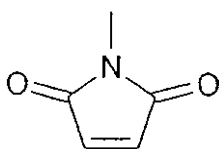
【0063】

アシルアミド(アシルアミノ) :  $-NR^1C(=O)R^2$ 、ここで $R^1$ はアミド置換基で、例えば、水素、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5-20}$ アリール基で、好ましくは水素または $C_{1-7}$ アルキル基であり、 $R^2$ はアシル置換基で、例えば $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5-20}$ アリール基で、好ましくは、水素または $C_{1-7}$ アルキル基である。アシルアミド基の例としては、限定はされないが、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、および $-NHC(=O)Ph$ が挙げられる。 $R^1$ と $R^2$ は一緒に環状構造をとることができ、それは例えば、スクシニミジル、マレイミジル、およびフタルイミジル中に存在する構造のようなものである。

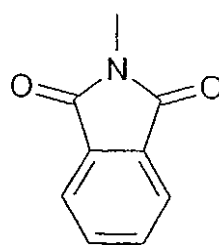
【化4】



スクシンイミジル



マレイミジル



フタルイミジル

【0064】

チオアミド(チオカルバミル) :  $-C(=S)NR^1R^2$ 、ここで $R^1$ と $R^2$ は独立にアミノ置換基で、それはアミノ基で定義されるとおりのものである。アミド基の例としては、限定はされないが、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)NHCH_3$ 、 $-C(=S)N(CH_3)_2$ 、および $-C(=S)NHCH_2CH_3$ が挙げられる。

【0065】

テトラゾリル : 4個の窒素原子と1個の炭素原子を有する5員の芳香環である。

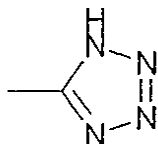
10

20

30

40

## 【化5】



## 【0066】

アミノ：-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここでR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は独立にアミノ置換基で、例えば、水素、C<sub>1-7</sub>アルキル基(C<sub>1-7</sub>アルキルアミノまたはジ-C<sub>1-7</sub>アルキルアミノとも呼ばれる)、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基であり、好ましくは水素またはC<sub>1-7</sub>アルキル基であり、または環状アミノ基の場合には、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子とともに、4から8個の環の原子を有する複素環を形成する。アミノ基の例としては、限定はされないが、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-NHPhが挙げられる。環状アミノ基の例としては、限定はされないが、アジリジノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、およびチオモルホリノが挙げられる。

## 【0067】

イミノ：=NR、ここでRはイミノ置換基で、例えば、水素、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基であり、好ましくは水素またはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。

## 【0068】

アミジン：-C(=NR)NR<sub>2</sub>、ここでRは各々アミジン置換基で、例えば、水素、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基であり、好ましくは水素またはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。アミジン基の一例は-C(=NH)NH<sub>2</sub>である。

## 【0069】

ニトロ：-NO<sub>2</sub>。

## 【0070】

ニトロソ：-NO。

## 【0071】

アジド：-N<sub>3</sub>。

## 【0072】

シアノ(ニトリル、カルボニトリル)：-CN。

## 【0073】

イソシアノ：-NC。

## 【0074】

シアナート：-OCN。

## 【0075】

イソシアナート：-NCO。

## 【0076】

チオシアノ(チオシアナート)：-SCN。

## 【0077】

イソチオシアノ(イソチオシアナート)：-NCS。

## 【0078】

スルフヒドリル(チオール、メルカプト)：-SH。

## 【0079】

チオエーテル(スルフィド)：-SR、ここでRはチオエーテル置換基で、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基(C<sub>1-7</sub>アルキルチオ基とも呼ばれる)、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。C<sub>1-7</sub>アルキルチオ基の例としては、限定はされないが、-SCH<sub>3</sub>および-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。

## 【0080】

ジスルフィド：-SS-R、ここでRはジスルフィド置換基で、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>

-<sub>20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリアル基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基(本明細書ではC<sub>1-7</sub>アルキルジスルフィドとも呼ぶ)である。C<sub>1-7</sub>アルキルジスルフィド基の例としては、限定はされないが、-SSCH<sub>3</sub>および-SSCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。

【0081】

スルホン(スルホニル)：-S(=O)<sub>2</sub>R、ここでRはスルホン置換基で、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリアル基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルホン基の例としては、限定はされないが、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(メタンスルホニル、メシル)、-S(=O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>(トリフリル)、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>(ノナフリル)、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>(トレシル)、-S(=O)<sub>2</sub>Ph(フェニルスルホニル)、4-メチルフェニルスルホニル(トシル)、4-プロモフェニルスルホニル(プロシル)、および4-ニトロフェニル(ノシル)が

10

【0082】

スルフィン(スルフィニル、スルホキシド)：-S(=O)R、ここでRはスルフィン置換基で、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリアル基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルフィン基の例としては、限定はされないが、-S(=O)CH<sub>3</sub>および-S(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。

【0083】

スルホニルオキシ：-OS(=O)<sub>2</sub>R、ここでRはスルホニルオキシ置換基で、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリアル基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルホニルオキシ基の例としては、限定はされないが、-OS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>および-OS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。

20

【0084】

スルフィニルオキシ：-OS(=O)R、ここでRはスルフィニルオキシ置換基で、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリアル基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルフィニルオキシ基の例としては、限定はされないが、-OS(=O)CH<sub>3</sub>および-OS(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。

【0085】

スルファミノ：-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>OH、ここでR<sup>1</sup>はアミノ置換基で、アミノ基について定義されるものである。スルファミノ基の例としては、限定はされないが、-NHS(=O)<sub>2</sub>OHおよび-N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>OHが挙げられる。

30

【0086】

スルホンアミノ：-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R、ここでR<sup>1</sup>はアミノ置換基で、アミノ基について定義されるものであり、Rはスルホンアミノ置換基であり、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリアル基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルホンアミノ基の例としては、限定はされないが、-NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>および-N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>が挙げられる。

【0087】

スルフィンアミノ：-NR<sup>1</sup>S(=O)R、ここでR<sup>1</sup>はアミノ置換基で、アミノ基で定義されるものであり、Rはスルフィンアミノ置換基で、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリアル基であり、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルフィンアミノ基の例としては、限定はされないが、-NHS(=O)CH<sub>3</sub>および-N(CH<sub>3</sub>)S(=O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>が挙げられる。

40

【0088】

スルファミル：-S(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立にアミノ置換基で、アミノ基で定義されるものである。スルファミル基の例としては、限定はされないが、-S(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)NH(CH<sub>3</sub>)、-S(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-S(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-S(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-S(=O)NHP<sub>h</sub>が挙げられる。

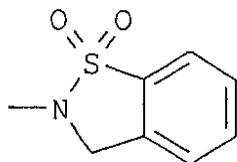
【0089】

スルホンアミノ：-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R、ここでR<sup>1</sup>はアミノ置換基で、アミノ基で定義されるものであり、Rはスルホンアミノ置換基であり、例えば、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシク

50

リル基、または $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。スルホンアミノ基の例としては、限定はされないが、 $-NHS(=O)_2CH_3$ および $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ が挙げられる。スルホンアミノ基の特別なクラスのもは、スルタム由来のもで、それらの基では $R^1$ および $R$ のうちの1つは $C_{5-20}$ アリール基で、好ましくはフェニルであり、他方、 $R^1$ および $R$ のうちのもう一方は $C_{5-20}$ アリール基と結合した二座の基で、例えば $C_{1-7}$ アルキル基由来の二座の基などである。そのような基の例としては、限定はされないが：

【化6】

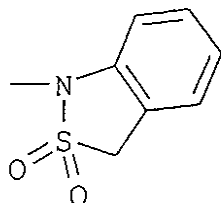


10

【0090】

2、3-ジヒドロ-ベンゾ[d]イソチアゾール-1、1-ジオキシド-2-イル

【化7】

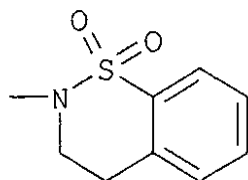


20

【0091】

1、3-ジヒドロ-ベンゾ[c]イソチアゾール-2、2-ジオキシド-1-イル

【化8】



30

【0092】

3、4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1、1-ジオキシド-2-イル

ホスホルアミダイト： $-OP(OR^1)-NR^2_2$ 、 $R^1$ および $R^2$ はホスホルアミダイト置換基で、例えば、 $-H$ 、(任意で置換された) $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基、または $C_{5-20}$ アリール基である。ホスホルアミダイト基の例としては、限定はされないが、 $-OP(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$ 、 $-OP(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$ 、および $-OP(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$ が挙げられる。

【0093】

ホスホルアミデート： $-OP(=O)(OR^1)-NR^2_2$ 、ここで $R^1$ および $R^2$ はホスホルアミデート置換基で、例えば、 $-H$ 、(任意で置換された) $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基、または $C_{5-20}$ アリール基である。ホスホルアミデート基の例としては限定はされないが、 $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$ 、 $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$ 、および、 $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$ が挙げられる。

40

【0094】

多くの場合、置換基はそれ自体を置換されたものとすることができる。例えば、 $C_{1-7}$ アルコキシ基は、例えば、 $C_{1-7}$ アルキルで置換することができ( $C_{1-7}$ アルキル- $C_{1-7}$ アルコキシ基とも呼ばれる)、また例えば、シクロヘキシルメトキシ、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基で置換することができ( $C_{5-20}$ アリール- $C_{1-7}$ アルコキシ基とも呼ばれる)、また例えば、フタリイミドエトキシ、または $C_{5-20}$ アリール基で置換することができ( $C_{5-20}$ アリール- $C_{1-7}$ ア

50

ルコキシ基とも呼ばれる)、また例えば、ベンジルオキシで置換することができる。

【0095】

C<sub>5-7</sub> 環

R<sup>3</sup>中のC<sub>5-7</sub>環は、それがベンゼン環またはピリジン環およびC<sub>5-20</sub>カルボアリアル基と縮合することによって少なくとも2個の炭素-炭素二重結合を有する。C<sub>5-20</sub>カルボアリアル基が環の原子に窒素を含んでいる場合には、そのものはC<sub>5-7</sub>環の一部とはならない。同じことがピリジル基の環の窒素原子にも適用される。

【0096】

従って、C<sub>5-7</sub>環はC<sub>5-7</sub>イオウ含有複素環、C<sub>5-7</sub>酸素含有複素環、C<sub>5-7</sub>窒素含有複素環、または環の原子に少なくとも5個の炭素原子を含んでいるC<sub>5-7</sub>環状基とすることができる。

10

【0097】

第2の架橋基は典型的には、一重結合(C<sub>5</sub>環がもたらされる)、または鎖中に1または2個の原子を有するもの(それぞれC<sub>6</sub>およびC<sub>7</sub>環がもたらされる)とすることができ、それらの原子は通常はC、S、O、およびNから選択されたもので、場合に応じて置換を有するものとする。

【0098】

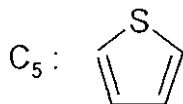
C<sub>5-7</sub> イオウ含有複素環

R<sup>3</sup>中のC<sub>5-7</sub>イオウ含有複素環は、それがベンゼン環またはピリジン環およびC<sub>5-20</sub>カルボアリアル基と縮合することによって少なくとも2個の炭素-炭素二重結合を有する。関連

20

のC<sub>5-7</sub>イオウ含有複素環の例としては、限定はされないが、次のものが挙げられる：

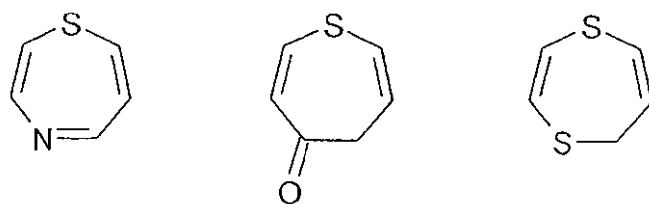
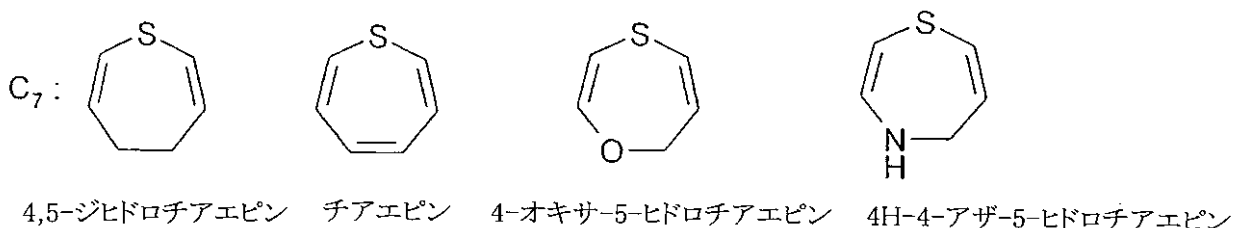
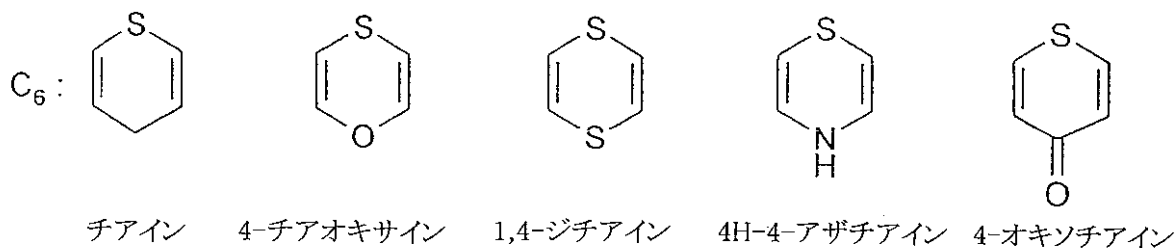
【化9】



チオフェン

【0099】





4-アザチアエピン    4-オキソ-5-ヒドロチアエピン    5-ヒドロ-1,4-ジチアエピン

10

20

## 【0100】

C<sub>5-7</sub>イオウ含有複素環は(可能であれば)上述の置換基で置換することができる。

## 【0101】

上記で示した基は特に、第1の架橋基中のイオウ原子において1または2個のオキソ(=O)基により置換され得る。

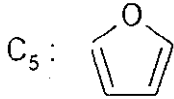
## 【0102】

C<sub>5-7</sub> 酸素含有複素環

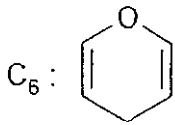
R<sup>3</sup>中のC<sub>5-7</sub>酸素含有複素環は、それがベンゼン環またはピリジン環およびC<sub>5-20</sub>カルボアリアル基と縮合することによって少なくとも2個の炭素-炭素二重結合を有する。関連のC<sub>5-7</sub>酸素含有複素環の例としては、限定はされないが、次のものが挙げられる：

30

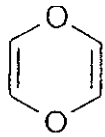
## 【化10】



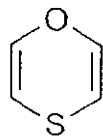
フラン



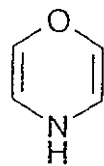
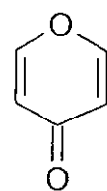
4H-ピラン



1,4-ジオキシン

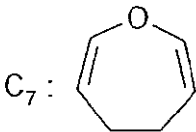


4-チアオキサイン

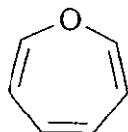
4H-1,4-オキサジン  
(p-イソキサジン)

4-ピロン

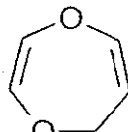
10



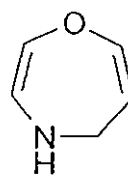
4,5-ジヒドロオキサエピン



オキサエピン

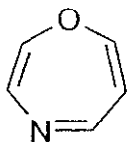


5-ヒドロ-1,4-ジオキサエピン

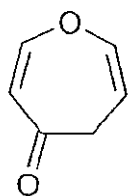


4H-4-アザ-5-ヒドロオキサエピン

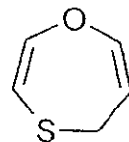
20



4-アザオキサエピン



4-オキソ-4,5-ヒドロオキサエピン



4-チア-5-ヒドロオキサエピン

30

## 【0103】

C<sub>5-7</sub> 酸素含有複素環は(可能であれば)上述の置換基で置換することができる。

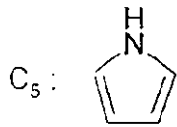
## 【0104】

C<sub>5-7</sub> 窒素含有複素環

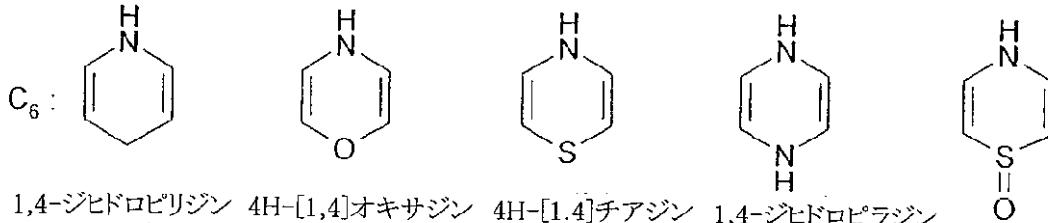
R<sup>3</sup> 中の C<sub>5-7</sub> 窒素含有複素環は、それがベンゼン環またはピリジン環および C<sub>5-20</sub> カルボアリール基と縮合することによって少なくとも2個の炭素-炭素二重結合を有する。関連の C<sub>5-7</sub> 窒素含有複素環の例としては、限定はされないが、次のものが挙げられる (R<sup>N</sup> = Hで示している):

40

## 【化 1 1】



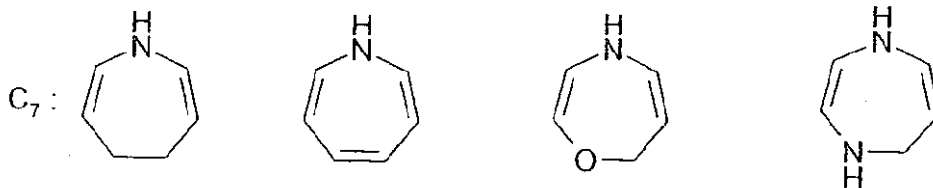
1H-ピロール



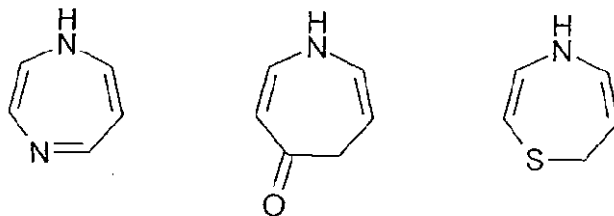
1,4-ジヒドロピリジン 4H-[1,4]オキサジン 4H-[1,4]チアジン 1,4-ジヒドロピラジン

4H-[1,4]チアジン 1-オキシド

10



4,5-ジヒドロ-1H-アゼピン 1H-アザピン 4,7-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピン 4,5-ジヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピン



1H-[1,4]ジアゼピン 1,5-ジヒドロアゼピン-4-オン 4,7-ジヒドロ-[1,4]チアゼピン

20

30

## 【 0 1 0 5 】

C<sub>5-7</sub>窒素含有複素環は(可能であれば)上述の置換基で置換することができる。特に、第1の架橋基中の窒素原子はR<sup>N</sup>で置換することができる。

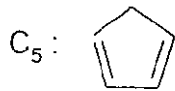
## 【 0 1 0 6 】

環に少なくとも5個の炭素原子を含有するC<sub>5-7</sub>環状基

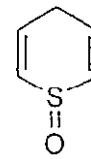
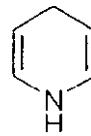
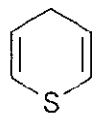
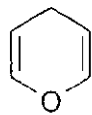
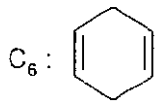
R<sup>3</sup>中の環の原子に少なくとも5個の炭素原子を含有するC<sub>5-7</sub>環状基は、それがベンゼン環またはピリジン環およびC<sub>5-20</sub>カルボアリアル基と縮合することによって少なくとも2個の炭素-炭素二重結合を有する。環の原子に少なくとも5個の炭素原子を含有する関連のC<sub>5-7</sub>環状基の例としては、限定はされないが、次のものが挙げられる:

40

## 【化12】

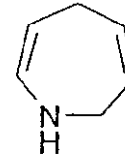
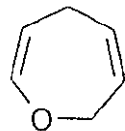
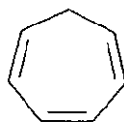
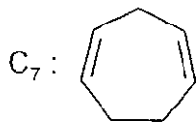


シクロペンタ-1,3-ジエン



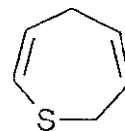
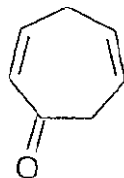
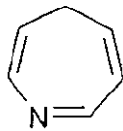
シクロヘキサ-1,4-ジエン 4H-ピラン 4H-チオピラン 1,4-ジヒドロピリジン 4H-チオピラン 1-オキシド

10



シクロヘプタ-1,4-ジエン シクロヘプタ-1,3,5-トリエン 2,5-ジヒドロオキセピン 2,5-ジヒドロ-1H-アゼピン

20



4H-アゼピン シクロヘプタ-2,5-ジエノン 2,5-ジヒドロチエピン

## 【0107】

環の原子に少なくとも5個の炭素原子を含有するC<sub>5-7</sub>環状基は(可能であれば)上述の置換基で置換することができる。

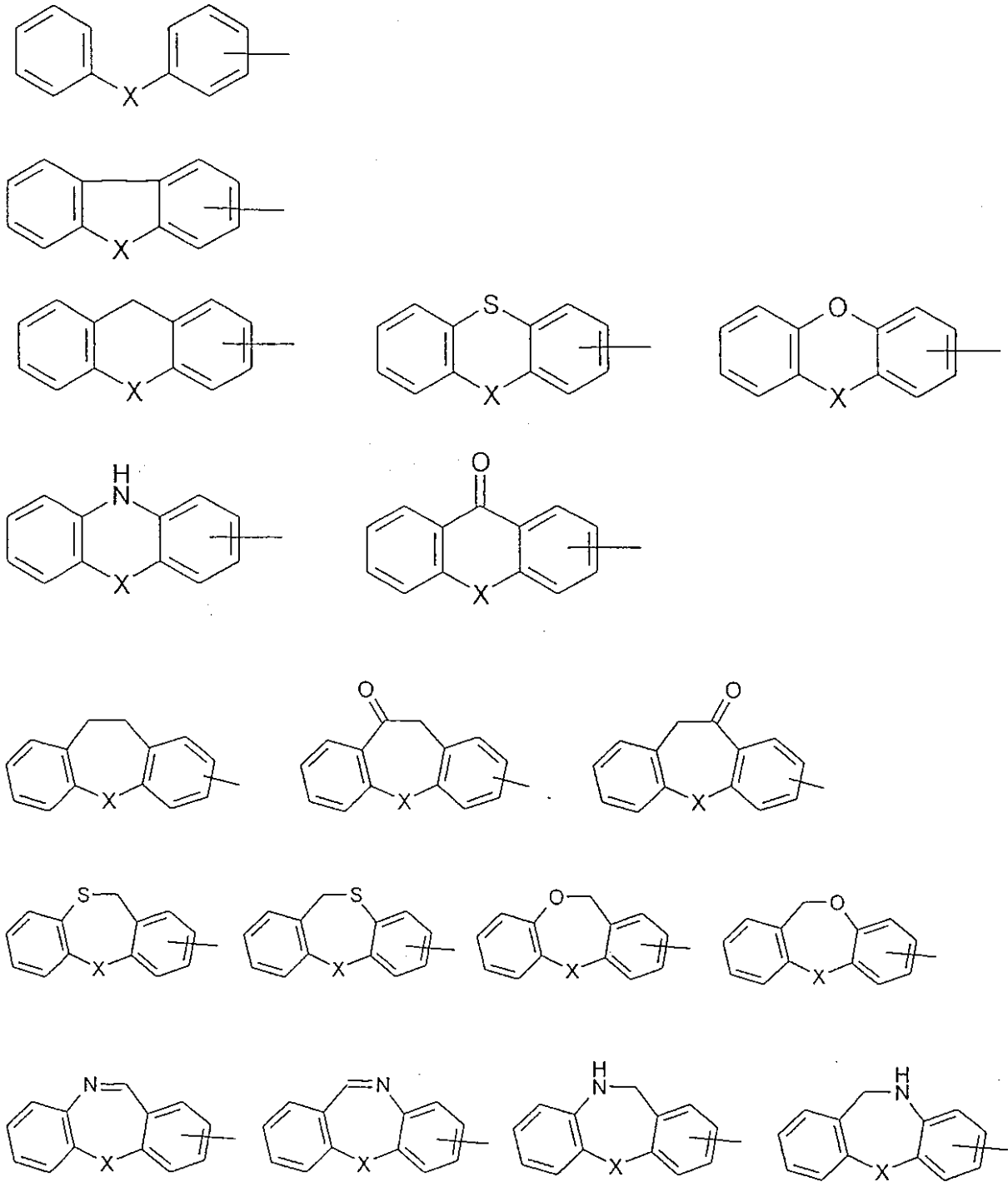
30

## 【0108】

R<sup>3</sup>の構造として可能なもの

従って、フェニル基またはピリジル基がC<sub>5-20</sub>カルボアリアル基に結合している場合には、R<sup>3</sup>は下記の構造をとることができ、それに限定されるものではないが、下記ではフェニル基またはピリジル基およびC<sub>5-20</sub>カルボアリアル基はベンゼン環として示す。XはO、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NR<sup>N</sup>およびCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>とすることができる：

## 【化13】



10

20

30

40

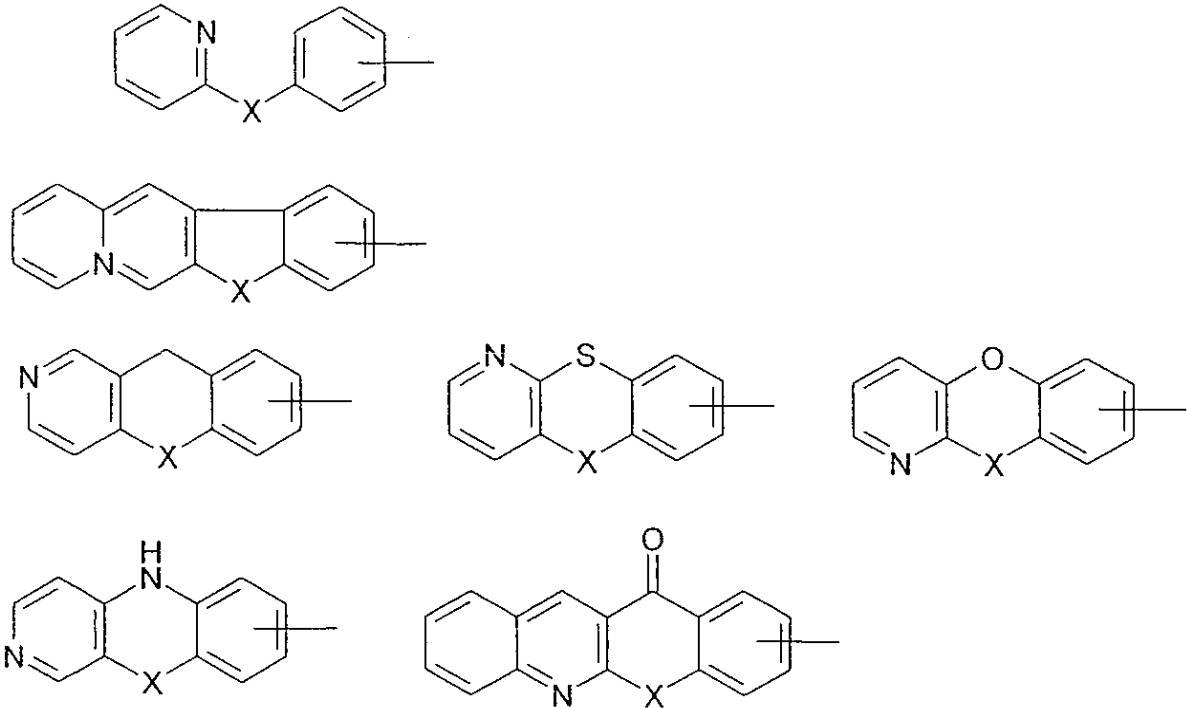
## 【0109】

上記のコア構造に、それが適切なものであるならば置換を有するものとすることができる。

## 【0110】

フェニル基またはピリジル基が $C_{5-20}$ カルボアリアル基、そのカルボアリアル基中の1個の芳香環炭素原子は芳香環窒素原子と置換されているものであるが、そのような場合の $R^3$ は上記に示した構造のうちのいずれかをとり、ここでベンゼン環は環の原子に窒素原子を含有する $C_{5-20}$ カルボアリアル基を代表して示す。例えば：

## 【化14】



10

20

## 【0111】

上記の式中Xは上記で定義したとおりである。

## 【0112】

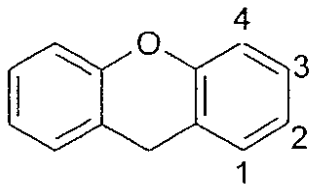
$R^3$ 中の第1の基が上に示したようなフェニル基ではなくピリジル基である場合には、環の窒素原子はその環でとりうる位置ならばどこであっても良い。

## 【0113】

第1の架橋は $R^3$ 中のフェニル基のどの位置にあってもよく、任意の第2の架橋はそのフェニル基の隣接する原子のいずれかに(可能であれば)位置させることができる。従って、この結果得られた $R^3$ 基は(全体として)、中央部分に結合させたベンゼン環上の、とりうる多数の位置でラジカルとなりうるものであり、例えば、下記の考えられる $R^3$ 基(置換されていないキサンテニル)：

30

## 【化15】



## 【0114】

は、1、2、3、または4の位置でラジカルとなることができる。

40

## 【0115】

その他の形態で含まれるもの

上述のものに含まれるものとしては、これらの置換基のよく知られたイオン、塩、溶媒和物、および保護された形態がある。例えば、カルボン酸(-COOH)について述べる場合は、陰イオン(カルボキシラートイオン)の形態のもの(-COO<sup>-</sup>)、その塩または溶媒和物、ならびに、従来から知られている保護された形態が含まれる。同様にして、アミノ基について述べる場合には、プロトン付加された形態(-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)、そのアミノ基の塩または溶媒和物、例えば、塩酸塩、ならびに従来から知られているアミノ基の保護された形態が含まれる。同様にして、ヒドロキシル基について述べる場合には、陰イオンの形態のもの(-O<sup>-</sup>

50

)、その塩または溶媒和物、ならびに従来から知られている、ヒドロキシ基の保護された形態のものが含まれる。

【0116】

異性体、塩、溶媒和物、保護された形態、およびプロドラッグ

ある種の化合物は、1種以上の特定の幾何異性体、光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピマー、立体異性体、互変異性体、配座異性体、およびアノマーの形態で存在することができ、そのようなものとしては、限定はされないが、シス-およびトランス-形；E-およびZ-形；c-、t-、およびr-形；エンドおよびエキソ形；R-、S-、およびメソ-形；D-およびL-形；d-およびl-形；(+ )および(- )形；ケト-、エノール-、およびエノラート-形；シン-およびアンチ-形；シンクリナル-およびアンチクリナル-形； -および -形；アキシアルおよびエクイトリアル形；舟形、いす形、ねじれ形、封筒形、半いす形；ならびにこれらの組み合わせが含まれ、以後これらを集合的に「異性体」と呼ぶ。

10

【0117】

互変異性体について下記で述べることを除いて、本明細書で用いている「異性体」という用語からは構造的(または構成的)異性体(すなわち、原子の空間的位置のみが異なっているのではなく、原子間の結合状態が異なっている異性体)は特に除外されることに留意されたい。例えば、メトキシ基、 $-OCH_3$ 、について述べる場合、その構造異性体であるヒドロキシメチル基、 $-CH_2OH$ 、はその意味の中に含まれない。

【0118】

同様に、オルトクロロフェニルについて述べる場合にはその構造異性体であるメタクロロフェニルはその意味の中に含まれない。しかしあるクラスの構造について述べる場合、そのクラスに分類される、構造異性体を含めることはできる(例えば、 $C_{1-7}$ アルキルにはn-プロピルおよびイソプロピルが含まれ；ブチルにはn-、iso-、sec-、およびtert-ブチルが含まれ；メトキシフェニルにはオルト-、メタ-、およびパラ-メトキシフェニルが含まれる)。

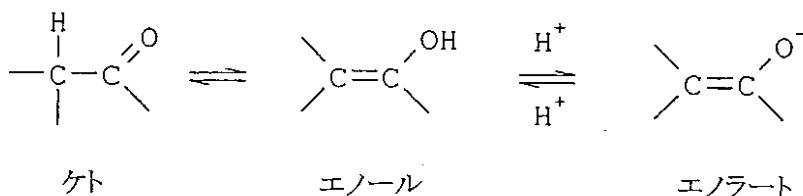
20

【0119】

上記の除外には、例えば、下記の互変異性体のペア：ケト/エノール(下記に図示している)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、およびニトロ/ac-ニトロなどにおけるような、例えば、ケト形、エノール形、およびエノラート形などの互変異性体は関係しない。

30

【化16】



【0120】

「異性体」という用語には1個以上の同位体を含んでいる化合物が特に含まれていることに留意されたい。例えば、Hはどのような同位体の形態でもよく、そのようなものとしては $^1H$ 、 $^2H(D)$ 、および $^3H(T)$ が含まれ；Cはどのような同位体の形態でもよく、そのようなものとしては $^{12}C$ 、 $^{13}C$ 、および $^{14}C$ が含まれ；Oはどのような同位体の形態でもよく、そのようなものとしては $^{16}O$ および $^{18}O$ が含まれ；ならびに類似のものが含まれる。

40

【0121】

特に断らない限りは、特定の化合物に関して述べたことはその異性体の全てを含んだ言及であり、そのような異性体としてはラセミ体およびその他のそれらの混合物を(全体として、または部分として)含んでいる。そのような異性体の調製(例えば、不斉合成)および分離(例えば、分別結晶およびクロマトグラフィー)の方法は当業界で既知であるか、

50

または本明細書に記載のもしくは既知の方法を既知の様式で改変することによって容易に得ることができる。

【0122】

特に断らない限りは、ある特定の化合物についての言及は、例えば下記のような、その化合物のイオン、塩、溶媒和物、および保護された形態のものを含んだ言及である。

【0123】

活性化合物の対応する塩、たとえば製薬上許容される塩を調製し、精製し、および/または取り扱うことが好都合または望ましい場合がある。製薬上許容される塩の例については、Berge ら, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J.Pharm. Sci., Vol. 66, pp.1-19に述べられている。

10

【0124】

例えば、該化合物が陰イオン性である場合、または陰イオン性となりうる官能基を有している場合(例えば、 $-COOH$ は $-COO^-$ となりうる)、適切な陽イオンと塩を形成することができる。適切な無機陽イオンの例としては、限定はされないが、 $Na^+$ および $K^+$ などのアルカリ金属イオン、 $Ca^{2+}$ および $Mg^{2+}$ などのアルカリ土類の陽イオン、ならびに $Al^{3+}$ などのその他の陽イオンが挙げられる。適切な有機陽イオンの例としては、限定はされないが、アンモニウムイオン(すなわち、 $NH_4^+$ )および置換されたアンモニウムイオン(例えば、 $NH_3R^+$ 、 $NH_2R_2^+$ 、 $NHR_3^+$ 、 $NR_4^+$ )が挙げられる。いくつかの適切な置換されたアンモニウムイオンの例としては次のものに由来するものが挙げられる：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメタミン、ならびに、リシンやアルギニンなどのアミノ酸が挙げられる。一般的な第四級アンモニウムイオンの例は $N(CH_3)_4^+$ である。

20

【0125】

該化合物が陽イオン性、または陽イオンとなりうる官能基(例えば、 $-NH_2$ は $-NH_3^+$ となりうる)を有している場合には、適切な陰イオンと塩を形成させることができる。適切な無機陰イオンとしては、限定はされないが、次の無機酸由来のものが挙げられる：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、およびホスホン酸。適切な有機陰イオンとしては、限定はされないが、次の有機酸由来のものが挙げられる：酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、パルミチン酸、乳酸、リンゴ酸、パモ酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ケイ皮酸、ピルビン酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、フェニルスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、パントテン酸、イセチオン酸、吉草酸、ラクチオン酸、およびグルコン酸。適切なポリマー性陰イオンとしては、限定はされないが、次のポリマー性の酸由来のものが挙げられる：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

30

【0126】

該活性化合物の対応する溶媒和物を調製し、精製し、および/または取り扱うことが好都合または望ましいことがある。本明細書では「溶媒和物」という用語は、従来通り、溶質(例えば、活性化合物、活性化合物の塩)と溶媒との複合体を意味するために用いられる。その溶媒が水である場合は、溶質は、水和物、例えば、一水和物、二水和物、三水和物、などの水和物を意味するものであることが好都合であり得る。

40

【0127】

該活性化合物の化学的に保護された形態のものを調製し、精製し、および/または取り扱うことが好都合または望ましいであろう。本明細書で用いている「化学的に保護された形態」という用語は、1つ以上の反応性の官能基が望ましくない化学反応から保護されている化合物、すなわち、保護された形態または保護基を有する形態の化合物を意味する(マスクされた、もしくはマスク基を有する形態、または、ブロックされた、もしくはブロック基を有する形態としても知られている)。反応性の官能基を保護することによって他

50



の保護されていない反応性官能基の関与する反応を保護基に影響を与えることなく行うことができる：その保護基は、通常はその後のステップで、その分子の残りの部分に実質的な影響を与えることなく除去される。例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (T.GreenとP.Wuts, Wiley, 1999)を参照せよ。

## 【0128】

例えば、ヒドロキシル基はエーテル(-OR)またはエステル(-OC(=O)R)で保護することができ、例えば：t-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)、もしくはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル；トリメチルシリルもしくはt-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル(-OC(=O)CH<sub>3</sub>、-OAc)などのように保護することができる。

10

## 【0129】

例えば、アルデヒド基またはケトン基はそれぞれアセタールまたはケタールとして保護することができ、それらではカルボニル基(>C=O)は、例えば第一級アルコールと反応させることによってジエーテル(>C(OR)<sub>2</sub>)に転換されている。このようなアルデヒド基またはケトン基は酸の存在下で大過剰の水を用いて加水分解させることによって容易に再生される。

例えば、アミン基は、例えば、アミドまたはウレタンとして保護することができ、例えば：メチルアミド(-NHCO-CH<sub>3</sub>)；ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NH-Cbz)；t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NH-Boc)；2-ピフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NH-Bpoc)；9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)；6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)；2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)；2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Troc)；アリルオキシアミド(-NH-Alloc)；2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)；または、それが適切である場合には、N-オキシド(>NO·)などのように保護することができる。

20

## 【0130】

例えば、カルボン酸基はエステルとして保護することができ、例えば：C<sub>1-7</sub>アルキルエステル(例えば、メチルエステル；t-ブチルエステル)；C<sub>1-7</sub>ハロアルキルエステル(例えば、C<sub>1-7</sub>トリハロアルキルエステル)；トリC<sub>1-7</sub>アルキルシリル-C<sub>1-7</sub>アルキルエステル；またはC<sub>5-20</sub>アリール-C<sub>1-7</sub>アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)；またはアミド、例えばメチルアミドなどのように保護することができる。

30

## 【0131】

例えば、チオール基はチオエーテル(-SR)として保護することができ、例えば：ベンジルチオエーテル；アセタミドメチルエーテル(-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>)などのように保護することができる。

## 【0132】

該活性化合物のプロドラッグの形態のものを調製し、精製し、および/または取り扱うことが好都合または望ましいことがある。本明細書で用いている「プロドラッグ」という用語は、代謝されたときに(例えば、in vivoで)所望の活性化合物をもたらす化合物を意味する。典型的には、該プロドラッグは不活性、または該活性化合物よりも活性が低いが、取り扱い、投与、または代謝における性質の点で利点のあるものである。

40

## 【0133】

例えば、プロドラッグのいくつかのものは活性化合物のエステル(例えば、生理学的に許容される、代謝系で不安定なエステル)である。代謝の際にそのエステル基(-C(=O)OR)は切断されて活性の薬物がもたらされる。そのようなエステルは、例えば、親の化合物中のカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかを、それが適切である場合には、親の化合物中に存在するほかの反応性の基を全てまず保護した後にエステル化し、続いて必要に応じて脱保護することにより作成することができる。そのような代謝系で不安定なエステルの例としては、RがC<sub>1-7</sub>アルキル(例えば、-Me、-Et)；C<sub>1-7</sub>アミノアルキル(例えば、アミノエチル；2-(N、N-ジエチルアミノ)エチル；2-(4-モルホリノ)エチル)；およびアシルオキシ-C<sub>1-7</sub>アルキル(例えば、アシルオキシメチル；アシルオキシエチル；例えば、ピバロイルオキシメ

50

チル;アセトキシメチル;1-アセトキシエチル;1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボニルオキシエチル;1-(ベンゾイルオキシ)エチル;イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル;1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル;シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル;1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル;シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル;1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル;(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル;1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル;(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル;および1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル)が挙げられる。

#### 【0134】

また、プロドラッグのいくつかは酵素によって活性化されて、活性化化合物または、さらに化学反応を経ることによって活性化化合物がもたらされる化合物がもたらされる。例えば、そのようなプロドラッグは糖誘導体もしくはその他のグリコシドコンジュゲートとすることができ、またはアミノ酸エステル誘導体とすることができる。

10

#### 【0135】

#### 更なる好適な形態

下記の好ましい形態は、本発明の種々の異なる態様では異なるものとしてことができ、また組み合わせることができる。

#### 【0136】

式Iの化合物では、Pが0でありQがCHであることが好ましい、すなわち該化合物が式IAで表されるものがあることが好ましい。

20

#### 【0137】

Yは好ましくは0である。

#### 【0138】

式Iでは、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している窒素原子とともに4から8個の原子を有するヘテロ環を形成する場合には、このヘテロ環は上記で定義した $C_{4-20}$ ヘテロシクリル基の一部を形成することができ(ただし環の原子は最小で4個である)、それには少なくとも1個の環の窒素原子が含まれていなければならない。 $R^1$ と $R^2$ が、それらが結合している窒素原子とともに5、6、または7個の、より好ましくは6個の原子を有するヘテロ環を形成することが好ましい。

#### 【0139】

窒素原子を1個持っている単一の環としては、アゼチジン、ピロリジン(テトラヒドロピロール)、ピロリン(例えば、3-ピロリン、2、5-ジヒドロピロール)、2H-ピロールもしくは3H-ピロール(イソピロール、イソアゾール)、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、およびアゼピンが含まれ;窒素原子を2個持っている環としては、イミダゾリジン、ピラゾリジン(ジアゾリジン)、イミダゾリン、ピラゾリン(ジヒドロピラゾール)、およびピペラジンが含まれ;1個の窒素と1個の酸素を持っている環としては、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、およびオキサジンが含まれ;1個の窒素と1個のイオウを持っているものとしてはチアゾリン、チアゾリジン、およびチオモルホリンが挙げられる。

30

40

#### 【0140】

好ましい環は窒素以外に1個のヘテロ原子を含有しているもので、特に、好ましいヘテロ原子は酸素およびイオウである。従って好ましい基としては、モルホリノ、チオモルホリノ、チアゾリニル基が挙げられる。さらに別のヘテロ原子は含んでいない、好ましい基としては、ピロリジノ基が挙げられる。

#### 【0141】

最も好ましい基はモルホリノ基およびチオモルホリノ基である。

#### 【0142】

上述のとおり、これらのヘテロシクリル基はそれ自体が置換されたものとしてことができ:好ましい置換基のクラスは $C_{1-7}$ アルキル基である。このヘテロシクリル基がモルホリ

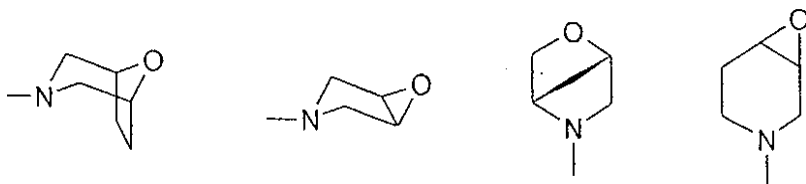
50

ノ基である場合には、1つまたは複数の置換基はメチルまたはエチルであることが好ましく、より好ましいのはメチルである。2の位置にメチルの置換基が1つのみあることが最も好ましい。

## 【0143】

上述の単一環の基と同様に、架橋のある環も意図されている。そのようなタイプの環でその基に窒素原子1個および酸素原子1個を含んでいるものの例としては：

## 【化17】



10

## 【0144】

これらはそれぞれ、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、6-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル、および7-オキサ-3-アザ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-イルと名付けられている。

## 【0145】

$R^3$ では該フェニルまたはピリジル基は好ましくはフェニル基である。

## 【0146】

$R^{C1}$ および $R^{C2}$ は好ましくはHである。

20

## 【0147】

$R^N$ は好ましくはH、またはエステルである。

## 【0148】

$R^3$ におけるフェニル環またはピリジル環の好ましい置換基としては、限定はされないが、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および $C_{1-7}$ アルキルチオが挙げられ、ハロとヒドロキシが最も好ましい。

## 【0149】

$R^3$ 中フェニル環もしくはピリジル環、または $C_{5-20}$ カルボアリール基の置換基として好ましいものとしては、限定はされないが、アシルアミド、スルホンアミノ、エーテル、エステル、アミド、アミノ、およびアシルが挙げられる。

30

## 【0150】

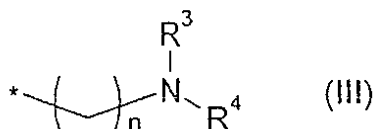
該アシルアミド基中では、そのアミドの置換基は好ましくは水素であり、そのアシルの置換基は好ましくは、エステル(そのエステルの置換基がアルキルまたはアリールである場合)、 $C_{1-7}$ アルキル(任意でエーテル、エステル、 $C_{5-20}$ アリール、アシルオキシ、アミノ、およびヘテロシクリル)、 $C_{5-20}$ アリール(任意でアルコキシ、アルキル、エステル、および $C_{5-20}$ アリールで置換されたもの)、ならびに $C_{3-20}$ ヘテロシクリル(任意でアシルで置換されたもの)である。

## 【0151】

アシルアミド基上のアシル置換基として特に好ましいものは式IIIで表されるものである：

40

## 【化18】



## 【0152】

式中、nは1から4、好ましくは1または2であり、 $R^3$ と $R^4$ は独立に、水素、任意で置換さ

50

れた $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、もしくは $C_{5-20}$ アリール基、またはそれらが結合している窒素原子とともに、環の原子を4個から8個有する任意で置換されたヘテロ環を形成することができる。

【0153】

スルホンアミノ基では、そのアミノの置換基は好ましくは水素であり、そのスルホンの置換基は $C_{1-7}$ アルキルおよび $C_{5-20}$ アリールから選択されたものである。

【0154】

エーテル基では、そのエーテルの置換基は好ましくは $C_{1-7}$ アルキル(任意でアミノ、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル、チオエーテルおよび $C_{5-20}$ アリールで置換されたもの)である。特に好ましいエーテルの置換基は式III(上記で定義)のものである。

【0155】

アミド基では、アミドの置換基は好ましくは、水素および $C_{1-7}$ アルキル(任意で $C_{3-20}$ ヘテロシクリル、 $C_{5-20}$ アリールおよびアミノで置換されたもの)から独立に選択されたものである。特に好ましいアミドの置換基は式III(上記で定義)で表されるものである。

【0156】

アシル基では、そのアシルの置換基は好ましくは $C_{3-20}$ ヘテロシクリルである。

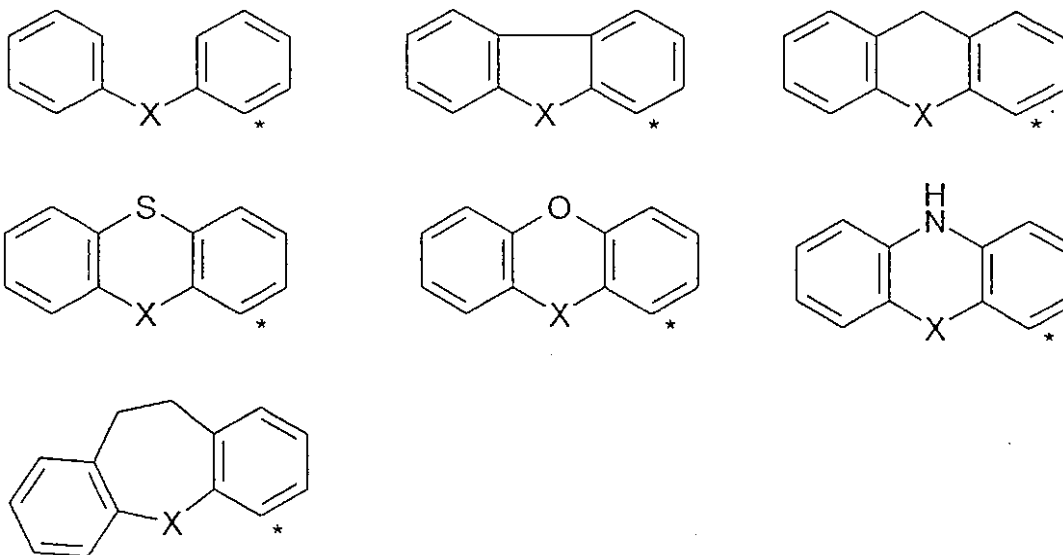
【0157】

これらの置換基は好ましくはフェニル基またはピリジル基中ではラジカル位置に対してパラ位であり、第1の架橋基がフェニル基またはピリジル基中のラジカル位置に対してオルト位である場合には、 $C_{5-20}$ アリール基(特にその基がフェニルである場合に)中では第1の架橋基に対してパラ位である。

【0158】

$R^3$ の好ましい構造としては、限定はされないが、次の「コア」の基が挙げられ、それは適切な位置に置換があってもよく、これらの構造で\*は好ましいラジカル位置を示している(それは典型的には、フェニル基上にある第1の架橋基に隣接している)：

【化19】



【0159】

最も好ましいコア構造は次のとおりである：

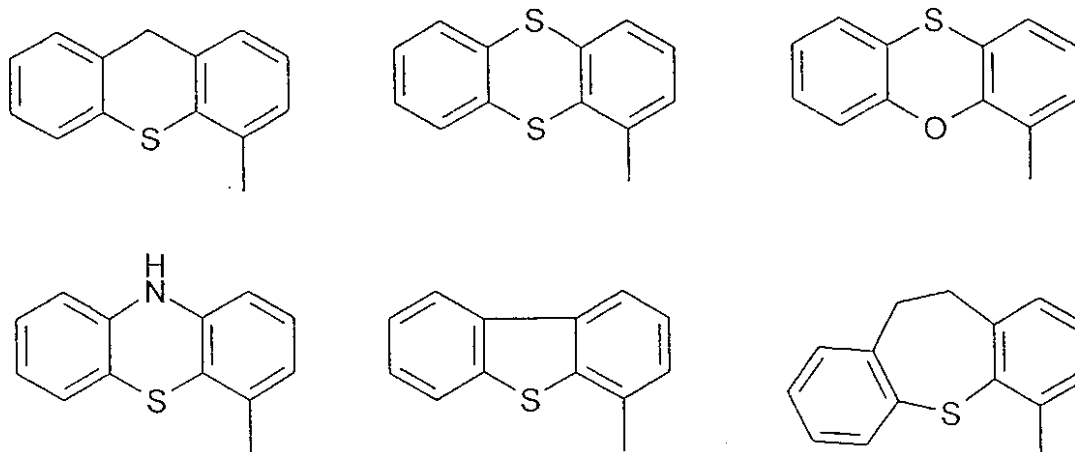
10

20

30

40

## 【化20】

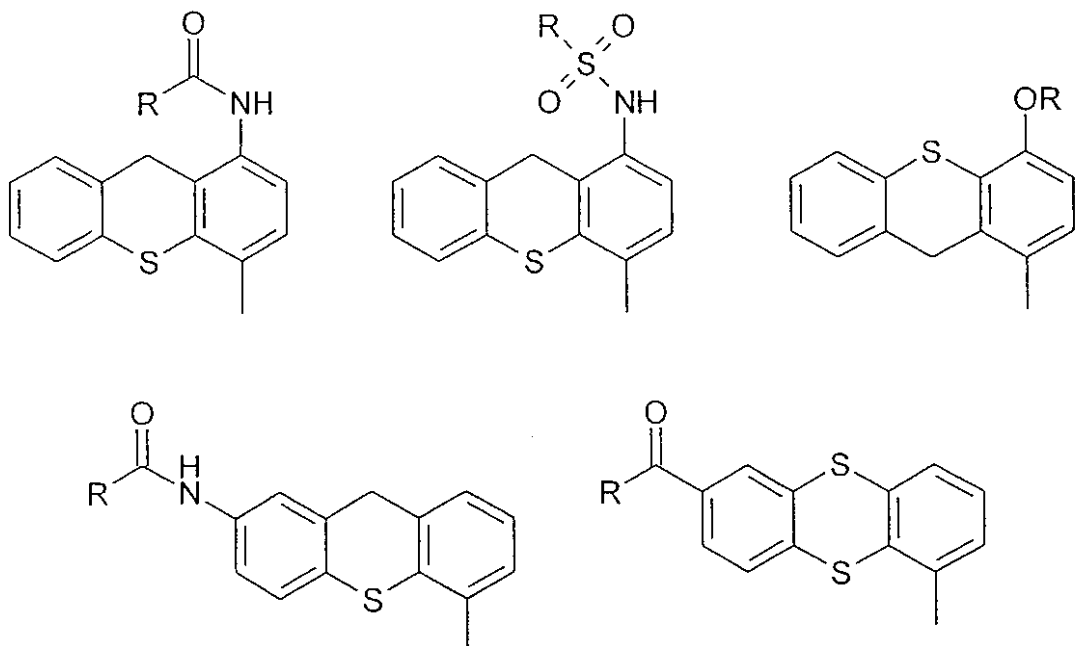


10

## 【0160】

特に好ましいR<sup>3</sup>基としては次のものが挙げられる：

## 【化21】



20

30

## 【0161】

(式中、Rは上記で定義した適切な置換基を意味する)。

## 【0162】

## 頭文字語

便宜上、多数の化学的部分はよく知られた略号を用いて示しており、そのような略号としては、限定はされないが、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル(nPr)、イソプロピル(iPr)、n-ブチル(nBu)、tert-ブチル(tBu)、n-ヘキシル(nHex)、シクロヘキシル(cHex)、フェニル(Ph)、ビフェニル(biPh)、ベンジル(Bn)、ナフチル(naph)、メトキシ(MeO)、エトキシ(EtO)、ベンゾイル(Bz)、アセチル(Ac)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppf)が挙げられる。

40

## 【0163】

便宜上、多数の化合物はよく知られた略号を用いて示しており、そのような略号としては、限定はされないが、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、イソプロパノール(i-PrOH)、メチルエチルケトン(MEK)、エーテルまたはジエチルエーテル(Et<sub>2</sub>O)、酢酸(AcOH)、

50

ジクロロメタン(塩化メチレン、DCM)、トリフルオロ酢酸(TFA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、およびジメチルスルホキシド(DMSO)が挙げられる。

【0164】

#### 合成経路

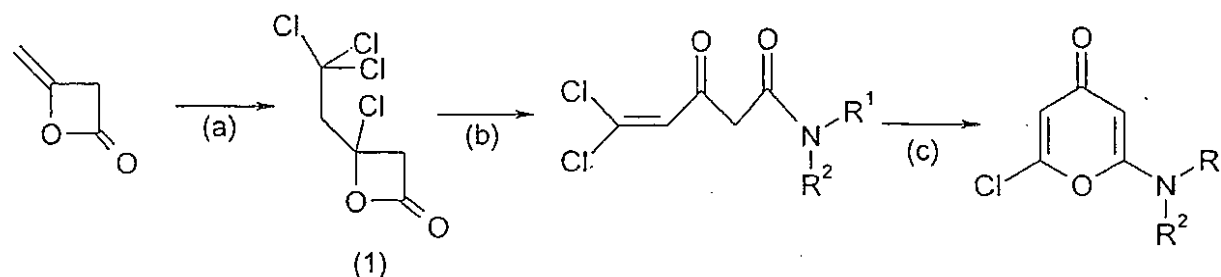
本発明の第1の態様である、式1aの化合物は、Y=0である場合には、2-クロロ-6-アミノピラン-4-オンを適切なアリールボロン酸またはアリールボロン酸エステルと、パラジウムが触媒するカップリング反応、例えばSuzukiカップリング法を用いてカップリングさせることによって合成することができる。Y=Sである化合物は、対応するY=0である化合物から作成することができる。

【0165】

#### 2-クロロ-6-アミノピラン-4-オンの合成

これらの化合物は下記の経路で合成することができる：

【化22】



10

20

【0166】

ステップ(a)では、 $\text{CCl}_4$ がジケテンの炭素-炭素二重結合にフリーラジカル付加によって付加されて、4-クロロ-4(2,2,2,-トリクロロエチル)-オキセタン-2-オン(1)が得られる。適切な開始剤としては、BCHPO((ビス-4-t-ブチルシクロヘキシル)ペルオキシジカーボネート)などの過酸化物が挙げられる。

【0167】

ステップ(b)では、アミン  $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ がラクトン環をそのカルボニル中心での求核攻撃によって開裂させる。生じたオキシアニオンは炭素上の塩素原子と置換して-ケトアミド中間体が生ずる。さらにHClを除去して最終的に5,5-ジクロロ-1-アミノ-ペンタ-4-エン-1,3-ジオンが得られる。このステップの適切な条件としては、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基および無水ジクロロメタンなどの溶媒が挙げられる。

30

【0168】

ステップ(c)では、5-クロロ基のうちの1つがアミド部分の酸素と置換されてピラン-4-オン環を形成することにより閉環が起こり、この反応は過塩素酸などのLewis酸によって触媒される。

【0169】

#### アリールボロン酸およびアリールボロン酸エステル

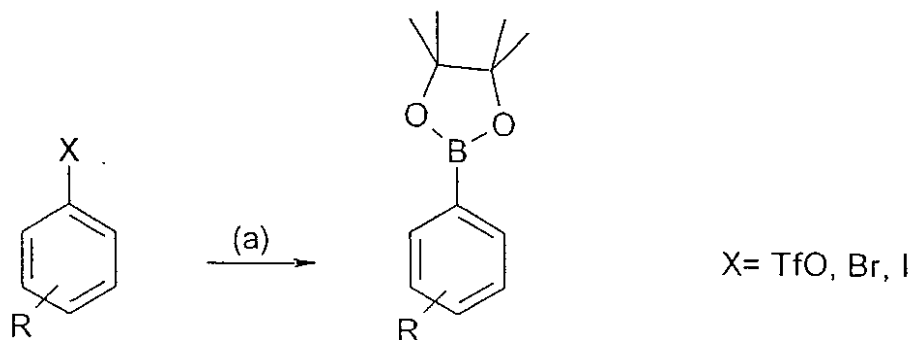
適切なアリールボロン酸およびアリールボロン酸エステルのいくつかは市販されている。その他の適切なアリールボロン酸およびアリールボロン酸エステルのいくつかは下記の経路のうちの1つを用いて合成することができ、それらの経路では、出発材料は市販されているかまたは容易に合成できるものである。例えば、チオキサントンへの合成経路についてはArcher, S.ら, J. Med. Chem., 25, 220-227, 1982,に記載されており、チオキサントンのチオキサントンへの変換についてはMlotkowska, B.L.ら, J. Heterocyclic Chem., 28, 731-736, 1991に記載されている。その他の経路については実施例中に示されており、そのような経路としては、中心の $\text{C}_{5-7}$ 環が適切なカルボン酸からの閉環による合成が挙げられ、その後残存するケト基が還元されてもよい。

40

【0170】

#### アリールボロン酸エステルの合成

## 【化23】



10

## 【0171】

(a) : PdCl<sub>2</sub>dppf, dppf, ピナコールジボロン, KOAc  
 式中、RはR<sup>3</sup>基の残りの部分である。

## 【0172】

アリールボロン酸エステルは適切なアリールトリフラートまたはアリールハライドとテトラ(アルコキシ)ジボロン、例えばピナコールジボロンとのPd(0)で触媒されるクロスカップリング反応で作成することができる。適切な条件としては、PdCl<sub>2</sub>dppfなどの触媒、dppfなどの追加の配位子、塩基として酢酸カリウムを使用し、ジオキサン、DMF、またはジオキサンなどの溶媒中で反応させることを含む。

20

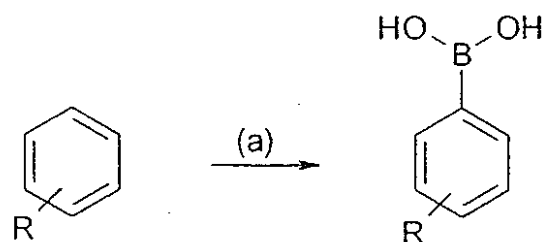
## 【0173】

この方法の例はT. Ishiyamaら, Tet. Lett., vol. 38, no. 19, 3447-3450, 1997 およびA. Girouxら, Tet. Lett., vol. 38, no. 22, 3841-3844, 1997 中に見出すことができる。

## 【0174】

アリールボロン酸の合成

## 【化24】



30

## 【0175】

(a) : t-BuLi, (EtO)<sub>3</sub>  
 ( 式中、RはR<sup>3</sup>基の残りの部分である )。

## 【0176】

ボロン酸は芳香環のtert-ブチルリチウムによるリチウム化反応を介して生成させることができ、その後、生じたアニオンを、ホウ酸トリエチルなどのホウ酸アルキルと反応させることにより所望のアリールボロン酸を得る。

40

## 【0177】

パラジウムが触媒するカップリング

アリールボロン酸またはアリールボロン酸エステルの2-クロロ-6-アミノ-ピラン-4-オンとのカップリングは通常条件、例えば、パラジウム触媒(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>)および塩基(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, TIOH, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)が存在する条件を用いて行うことができる。

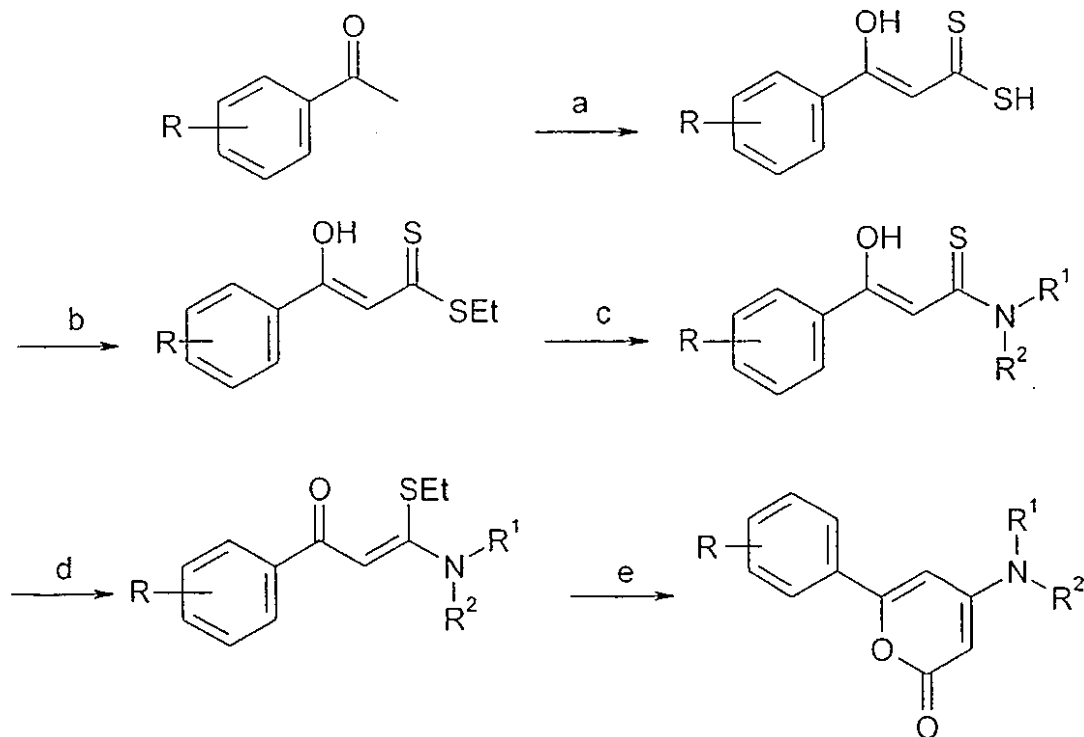
## 【0178】

本発明の第1の態様である式Ibの化合物は、Y=0である場合には下記の方法に従って合成

50

することができる。ここでRはR<sup>3</sup>の残りの部分を示している：

【化25】



10

20

【0179】

ステップ(a)では、カリウム tert-ブトキシドなどの塩基の存在下でCS<sub>2</sub>をアセトフェノン誘導体に添加して、3-アリール-3-ヒドロキシジチオアクリル酸を得る。

【0180】

ステップ(b)では、ヨードエタンが活性化チオ酸による求核攻撃を受けてエチルエステルが得られる。チオ酸の活性化は、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウムと水酸化ナトリウムの混合物などの塩基を用いることによって行うことができる。

30

【0181】

ステップ(c)では、アミンがエチル基と置換し、その後ステップ(d)において、残存するチオ基をヨードエタンと反応させる(互変異性化合物を介して)。

【0182】

最終のステップ(e)はプロモ酢酸エチルとの縮合であり、閉環4-アミノ-6-アリール-ピラン-2-オンが得られる。

【0183】

#### YのOからSへの変換

この変換はトルエンなどの有機溶媒中でLawesson試薬を用いて行うことができ、その後適切な精製ステップを行うことができる。Lawesson試薬に感受性の基の保護をその試薬を用いる前に施すことができ、ピランチオンが合成された後に脱保護することができる。

40

【0184】

#### 本発明の化合物の使用

本発明は活性化化合物、具体的には、活性2-アリール-6-アミノピラン-4-オン、2-アリール-6-アミノピラン-4-チオン、4-アミノ-6-アリールピラン-2-オン、および4-アミノ-6-アリールピラン-2-チオンを提供する。

【0185】

本明細書で用いている「活性」という用語は、ATM活性を阻害することのできる化合物を意味し、より具体的には、固有の活性を有する化合物(薬剤)ならびにそのような化合物のプロドラッグが挙げられ、そのプロドラッグはそれ自体は固有の活性をほとんどまたは

50



全く示さない。

【0186】

ある特定の化合物によって示されるATMの阻害を評価するために用いることのできる一アッセイ法は下記の実施例に記載している。

【0187】

本発明はさらに、細胞中でATMを阻害するための方法を提供し、その方法は細胞を有効量の活性化化合物、好ましくは製薬上許容される組成物の形態の活性化化合物と接触させることを含んでなる。そのような方法はin vitroまたはin vivoで行うことができる。

【0188】

例えば、細胞のサンプル(例えば、腫瘍から得たもの)をin vitroで増殖させ、その細胞に活性化化合物を、治療的効果があることが既知の薬剤とともに接触させ、それらの細胞に対する該化合物の治療効果を増強させることができる。

【0189】

本発明はさらに、ATM活性を阻害する活性化化合物ならびにATM活性を阻害する方法を提供し、その方法は細胞を有効量の活性化化合物と、in vitroまたはin vivoにかかわらず、接触させることを含んでなる。

【0190】

本発明はさらに、ヒトまたは動物の身体の治療方法における活性化化合物の使用を提供する。そのような方法は、被験体に対して治療上有効な量の活性化化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で、投与することを含んでなる。

【0191】

本明細書中である状態を治療することの文脈で用いている「治療」という用語は、ある所望の治療的効果、例えば、その状態の進行を阻害する効果とその体内で達成されることとなるヒトまたは動物(例えば獣医学的適用)の処置および治療を通常は意味し、そのようなものとしては、進行速度の遅延化、進行速度の休止、その状態の改善、およびその状態の治癒が挙げられる。予防策としての処置(すなわち、予防)も含まれる。

【0192】

本明細書で用いている「治療上有効な量」という用語は、活性化化合物、または、活性化化合物を含んでなる材料、組成物、もしくは投与剤形の量であって、何らかの所望の治療的効果を創り出すために有効であり、釣り合いの取れた利益/危険性比を示すものである。

【0193】

本発明の発明者らは、本発明の化合物が、1ステップの細胞をベースとするインテグレーションアッセイ(LUCIAと名付けられている)でレトロウイルスベクターの形質導入を効率的に抑制し、マイクロモル未満の濃度で4日間の複製アッセイでHIV-1感染を阻害することができる。さらに、Danielらの観察結果、彼らはレトロウイルスのインテグレーションに及ぼすATMの影響は、DNA-PK欠乏のバックグラウンドがある場合にのみ認められると結論付けているが、それに反して、ここでの効果は機能を有するDNA-PK活性の存在のもとで作用する。

【0194】

直鎖状のレトロウイルスDNAの宿主細胞染色体DNAとの最初の連結はウイルスのインテグラーゼ(IN)によって触媒され、その結果、宿主細胞DNAの付着部位に、短い、互い違いのDNA鎖の切断をもたらす(Brown, P.O. (1990) "Integration of retroviral DNA" Curr. Top. Microbiol. Immunol., 157, 19-48)。これらのギャップのあるDNA中間体は宿主細胞によってDNA損傷部位として検知され、ATM経路によって修復されてインテグレーションのプロセスが完了し、有効な感染が生ずることとなる。本発明の化合物はギャップのあるDNA中間体のATM経路による修復を阻害し、それによってレトロウイルスDNAの宿主のゲノムへの完全なインテグレーションを阻害する。

【0195】

上述のとおり、本発明は、本発明の第1の態様で定義された、レトロウイルス感染の治療に使用するための化合物、およびレトロウイルス感染治療に用いるための薬剤の製造に

おけるそのような化合物の使用を提供する。

【0196】

また、本発明はレトロウイルス感染の治療方法も提供し、その方法は本発明の第1の態様で定義した化合物を、その投与を必要とする個体に投与することを含んでなる。

【0197】

レトロウイルス感染治療に有用であることが示されている、本発明の化合物の一例は2-チアントレン-1-イル-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(4)である。

【0198】

上述のように治療することのできる、レトロウイルスが媒介する疾患としては、HIV感染、および後天性免疫不全症候群(AIDS)、ならびにヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV)感染およびその関連疾患である成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)、および熱帯性瘧疾性対麻痺/HTLV-1関連ミエロパシー(TSP/HAM)が挙げられる。

【0199】

本発明の化合物は、ウイルスの複製を抑えるために、他のレトロウイルス治療、例えば「高活性抗レトロウイルス療法」すなわちHAART治療と組み合わせて用いることができる。

【0200】

本発明は、本明細書に記載の化合物および1種以上のその他の抗レトロウイルス剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0201】

本発明はまた、本発明の第1の態様で定義した化合物とレトロウイルス感染の治療のための1種以上の他の抗レトロウイルス剤を含んでなる組成物、ならびにレトロウイルス感染の治療において使用するための薬剤の製造でのそのような組成物の使用をも提供する。

【0202】

レトロウイルスの複製を阻害する、適切な抗レトロウイルス剤としては、例えば、セキナビル、インジナビル、リトナビル、およびネルフィナビルなどのレトロウイルスプロテアーゼインヒビター(PI)、3'-アジド-3'デオキシチミジン(AZT;ジドブジン)、2', 3'-ジデオキシシトシン(ddC;ザルシタピン)、2', 3'-ジデオキシイノシン(ddI;ジダノシン)および3TC(ラミブジン)などのヌクレオシド系レトロウイルス逆転写酵素阻害剤;およびネビラピン、デラビリジン、およびエファビレンツなどの非ヌクレオシド系レトロウイルス逆転写酵素阻害剤が挙げられる。

【0203】

#### 投与

該活性化合物または該活性化合物を含んでなる医薬組成物は被験動物に、全身的/末梢的または所望の作用が行われる部位へ、都合のよい投与経路であればどのような経路によっても投与することができ、そのような投与経路としては、経口投与(例えば、摂取);局所投与(例えば経皮、鼻腔内、眼内、頬、および舌下を含む);肺投与(例えばエアロゾルを用い、たとえば口または鼻を経由することによる、例えば吸入または通気療法によって);直腸内投与;経膈投与;例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内などへの注射によるものなどの非腸管内投与;デポ剤のインプラントによる投与、例えば皮下または筋肉内へのインプラントによる投与が挙げられる。

【0204】

被験動物は真核生物、動物、脊椎動物、哺乳類、げっ歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ類(例えば、マウス)、イヌ類(例えばイヌ)、ネコ類(例えば、ネコ)、ウマ類(例えば、ウマ)、霊長類、類人猿(例えば小型サルまたは大型サル)、サル類(例えば、マーモセット、ヒヒ)、大型サル(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)、またはヒトとすることができる。

【0205】

#### 製剤

10

20

30

40

50

該活性化合物を単独で投与することは可能ではあるが、その化合物を、少なくとも1種の、上記で定義した活性化合物の少なくとも1種を、1種以上の製薬上許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、充填剤、バッファー、安定化剤、保存剤、滑沢剤、またはその他の当業者にはよく知られた材料、および任意で他の治療用または予防用薬剤とともに含んでなる医薬組成物(例えば、製剤)として提示することが好ましい。

**【0206】**

本発明はさらに、上記で定義した医薬組成物および医薬組成物を作成する方法を提供し、その方法は、本明細書に記載のとおり、少なくとも1種の上記で定義した活性化合物を、1種以上の他の製薬上許容される担体、賦形剤、バッファー、アジュバント、安定化剤、またはその他の材料とともに混合することを含んでなる。

10

**【0207】**

本明細書で用いている「製薬上許容される」という用語は、化合物、材料、組成物、および/または投与剤形であって、健全な医学的判断で認めうる範囲内にあり、過剰な毒性、刺激性、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症をもたらさず被験体(例えばヒト)の組織との接触のための使用に適しており、妥当な利益/危険性比を示すものであることを意味する。担体、賦形剤などの各々はまた、製剤中の他の成分と適合するという意味でも「許容される」ものでなければならない。

**【0208】**

適切な担体、賦形剤などについては、標準的な製薬の教科書、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA., 1990中に記載されている。

20

**【0209】**

該製剤は単位剤形で都合よく提供することができ、製薬業界でよく知られたいずれかの方法によって調製することができる。そのような方法は、該活性化合物を1種以上の補助成分からなる担体と会合させるステップを含んでいる。一般的には、該製剤は、該活性化合物を液状担体もしくは微細末化した固体担体、またはその双方と均一に十分に会合させ、次いで必要に応じて生成物を成形することによって調製される。

**【0210】**

製剤は、液体、溶液、懸濁液、乳剤、エリキシル、シロップ、錠剤、ロゼンジ、顆粒剤、粉末剤、カプセル、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、坐剤、ペッサリー、軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、スプレー、ミスト、フォーム、ローション、オイル、ポーラス剤、舐剤、またはエアロゾルの形態とすることができる。

30

**【0211】**

経口投与(例えば摂取によって)に適した製剤は、別個の単位として提供することができ、それは例えば、カプセル、カシェ剤、もしくは錠剤で、各々があらかじめ定められた量の該活性化合物を含有しているもの;粉末剤または顆粒剤;水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液;または水中油型乳剤、もしくは油中水型乳剤;ポーラス剤;舐剤;またはペーストなどである。

**【0212】**

錠剤は、例えば圧縮または成形などの従来法で任意で1種以上の補助成分と共に作成することができる。圧縮錠剤は、適切な機械中で、粉末や顆粒などの自由流動体とした該活性化合物を、任意で1種以上の結合剤(例えば、ポビドン、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース);充填剤もしくは希釈剤(例えば、乳糖、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム);滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ);崩壊剤(例えば、グリコール酸ナトリウムデンプン、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム);界面活性剤または分散剤または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム);および保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸)と混合して圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性の液状希釈剤で湿潤化した粉末の該化合物の混合物を適切な機械中で成形することによって作成することができる。錠

40

50

剤は任意でコーティングまたは切れ目を入れることができ、また、錠剤に含まれる該活性化化合物の緩徐なもしくは制御された放出が行われるように、例えば、所望の放出プロフィールを得るためにヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で用いることによって製剤化することができる。錠剤は任意で腸溶性コーティングを施したものとすることができ、胃ではなく腸の一部で放出するようにすることができる。

**【0213】**

局所投与(例えば、経皮、鼻腔内、眼内、頬、および舌下)に適した製剤は、軟膏、クリーム、懸濁剤、ローション、粉末剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、またはオイルとして製剤化することができる。あるいはまた、製剤は、活性化化合物と任意で1種以上の添加剤または希釈剤をしみこませた包帯もしくは絆創膏などのパッチまたは包帯類を含んでなるものとすることができる。

10

**【0214】**

口腔内の局所投与に適した製剤としては、着香したベース、通常はショ糖およびアラビアゴムもしくはトラガカント中に、該活性化化合物を含んでいるものからなるロゼンジ剤；ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアラビアゴムなどの不活性のベース中に該活性化化合物を含んでいるトローチ剤；ならびに適切な液状担体中に該活性化化合物を含んでいる含嗽剤が挙げられる。

**【0215】**

眼への局所投与に適した製剤としては、点眼剤が挙げられ、点眼剤では、該活性化化合物は適切な担体、特に該活性化化合物の水性溶剤中に溶解または懸濁される。

20

**【0216】**

経鼻投与に適した製剤としては、担体が固体である場合には、例えば、粒子径が例えば、約20ミクロンから約500ミクロンの範囲の粗粉末が挙げられ、それは鼻から吸い込む様式で、すなわち鼻に近接して保持された容器からの該粉末の鼻腔を経由する急速な吸入によって投与される。例えば、鼻スプレー、点鼻剤としての投与、またはネブライザーによるエアロゾルの投与に適した製剤としては、担体が液体である場合には、該活性化化合物の水性または油性溶液が挙げられる。

**【0217】**

吸入による投与に適した製剤としては、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、またはその他の適切な気体を用いた加圧パックからのエアロゾルスプレーとして提供されるものが挙げられる。

30

**【0218】**

皮膚を経由する局所投与に適した製剤としては、軟膏、クリーム、および乳剤が挙げられる。軟膏に製剤化する場合には、該活性化化合物は任意でパラフィン性、または水と混和性の軟膏基剤と共に用いることができる。あるいはまた、該活性化化合物は水中油滴型クリーム基剤と共にクリームに製剤化することができる。所望により、そのクリーム基剤の水相には、例えば、少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール、ならびにそれらの混合物などの2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含ませることができる。局所用の製剤には所望により該活性化化合物の皮膚またはその他の適用部分からの吸収または浸透を増強する化合物を含めることができる。そのような皮膚浸透増強剤の例としては、ジメチルスルホキシド、および関連の類似体が挙げられる。

40

**【0219】**

局所用乳剤として製剤化する場合には、油相は任意で単一の乳化剤(emulgentとしても知られている)を含むものとすることができ、または少なくとも1種の乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪と油の双方との混合物を含むものとすることができる。好ましくは、親水性の乳化剤を、安定剤として作用する親油性の乳化剤と共に含む。また、油と脂肪の双方を含むものであることが好ましい。乳化剤は安定剤と共に、または安定剤を伴わずにいわ

50

ゆる乳化ワックスを作り、そのワックスは該油および/または脂肪と共にいわゆる乳化軟膏基剤を作り、それがクリーム製剤の油性分散層を形成する。

【0220】

適切な乳化剤および乳剤安定剤としては、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。該製剤のための適切な油または脂肪の選択は、所望の外見上の性質が得られるか否かに基づいて行われるが、それは医薬品の乳剤に用いられる可能性がある大部分の油では、該活性化合物の溶解性は非常に低い可能性があるためである。従って、該クリームは好ましくは、チューブやその他の容器からの漏れを避けうる適切な粘度を有する、油っぽくなく、シミを作らず、洗い流せる製品としなければならない。直鎖状のまたは分枝した、一塩基または二塩基アルキルエステル、例えばジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはCrodamol CAPとして知られている分枝鎖状エステルの混合物を用いることができ、最後の3つのものが好ましいエステルである。これらは求める性質によって単独でまたは組み合わせて用いることができる。

10

【0221】

あるいはまた、白色軟パラフィンおよび/または液状パラフィンなどの高融点の脂質、またはその他の鉱油を用いることができる。

【0222】

直腸投与に適した製剤は、例えばカカオ脂またはサリチル酸塩を含んでなる適切なベースを含む坐剤として提供することができる。

20

【0223】

経腔投与に適した製剤は、該活性化合物に加えて当業界で適切であることが知られている担体含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレーの剤型で提供することができる。

【0224】

腸管外投与(例えば、皮膚、皮下、筋肉内、静脈内、および皮内注射を含む注射)に適した製剤としては、さらに、抗酸化剤、バッファー、保存剤、安定化剤、静菌剤、および該製剤を、意図しているレシピエントの血液と等張とする溶質などを含んでいてよい、水性または非水性で、等張、ピロジェンフリーの無菌の注射用液体；ならびに、懸濁剤および濃厚化剤を含んでいてよい、水性および非水性無菌懸濁液；ならびに該化合物が血液成分もしくは1つ以上の器官に標的化されるようデザインされているリポソームまたはその他の微粒子システム、が挙げられる。このような製剤中に用いられる適切な等張のビヒクルの例としては、注射用塩化ナトリウム水溶液、リンゲル液、または乳酸加リンゲル注射液が挙げられる。典型的には、その液体中の該活性化合物の濃度は約1ng/mLから約10µg/mL、例えば約10ng/mLから約1µg/mLである。該製剤は単位投与量または多数回投与量の密封容器、例えば、アンプルおよびバイアルに入れた形で提供することができ、無菌の液状担体、例えば注射用水を使用直前に添加することのみを必要とする凍結乾燥された条件で保存することができる。すぐに用いることのできる注射用溶液および懸濁液は無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製することができる。製剤はリポソームまたはその他の微粒子システムの形態とすることができ、それらは該活性化合物が血液成分もしくは1つ以上の器官に標的化されるようデザインされている。

30

40

【0225】

投与量

当業者であれば、該活性化合物、および該活性化合物を含んでいる組成物の適切な投与量は、患者毎に異なることが理解されよう。最適な投与量の決定は、通常は治療上の有益性のレベルと有害な副作用の危険性とのバランスを取ることを必要とする。選択された投与量のレベルは様々な因子によって変わり、そのような因子としては、限定はされないが、その特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、該化合物の排泄速度、治療期間、組み

50

合わせて用いられるその他の薬剤、化合物、および/または物質、ならびに患者の年齢、性別、体重、体調、一般的健康状態、および病歴が挙げられる。一般的には投与量は作用部位で所望の効果を有害な副作用を起こすことなく達成できるような局所濃度が選択されるが、化合物の量と投与経路は究極的には医師の裁量で決定されることとなる。

【0226】

*in vivo*の投与は1回の投与で、持続的投与で、または治療のコースを通じて間欠的に(例えば、適切な間隔をおいて分割した投与量で)行うことができる。最も効果的な投与方法と投与量を決定するための方法は当業者にはよく知られており、治療に用いる製剤、治療の目的、治療しようとする標的の細胞、および治療しようとする被験体によって異なる。単回または複数回の投与は治療担当医師によって選択された投与量および投与パターンで行うことができる。

10

【0227】

通常は、該活性化合物の適切な投与量は、被験体の体重1kgあたり1日に約100  $\mu$ gから約250mgの範囲である。該活性化合物が塩、エステル、プロドラッグ、または類似のものである場合には、投与量は親の化合物の量に基づいて計算され、用いられる実際の重量は相応に増加する。

【0228】

下記の実施例は本発明を説明するためにのみ提供するものであり、本明細書に記載の、本発明の範囲を限定することを意図したものではない。

【0229】

これらの実施例で、下記の図を参照せよ。

20

【実施例】

【0230】

A) 化学反応の実施例

一般的実験方法

薄層クロマトグラフィーはMerck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> ガラス裏打ちプレートを用いて行った。それらのプレートをUVランプ(254 nm)を用いて可視化した。E.M.Merckから供給されたシリカゲル60(粒子径40-63  $\mu$ )をフラッシュクロマトグラフィーに用いた。<sup>1</sup>H NMRスペクトルを300MHzでBruker DPX-300装置で記録した。ケミカルシフトはテトラメチルシランを参照として調べた。

30

【0231】

ライブラリーサンプルの精製と同定

サンプルはGilson LCユニット上で精製した。

【0232】

移動相 A - 0.1% TFA水溶液、移動相 B - アセトニトリル、流速 6mL/分、勾配 - 典型的には、90% A/10% Bを1分間から開始して15分後に97%Bまで上昇させ、そこで2分間保持し、次いで開始時の条件に戻す。カラム: Jones Chromatography Genesis 4  $\mu$  C18カラム, 10 mm x 250 mm。ピーク捕捉は254nmでのUVの検出に基づいて行う。

【0233】

マススペクトルはFinnegan LCQ装置で、陽イオンモードで記録した。

40

【0234】

移動相 A - 0.1%ギ酸水溶液、移動相 B - アセトニトリル、流速2 mL/分、勾配 - 95% A/5% Bを1分間から開始して5分後に98%Bまで上昇させ、そこで3分間保持し、次いで開始時の条件に戻す。カラム: Phenomenex 5  $\mu$  Luna C18カラム, 4.6 mm x 50 mm  
UV検出は254 nm, PDA検出スキャンニングは210nmから600nm。

【0235】

他の化合物のマススペクトル

ライブラリー以外の化合物およびビルディングブロックのマススペクトルはWaters 600 HPLC Pumpおよび2700 Autosamplerを用いてMicromass ZQ装置(単一四重極、エレクトロスプレーイオン化モードで操作)で記録した。移動相A:0.1% ギ酸水溶液、移動相B:アセト

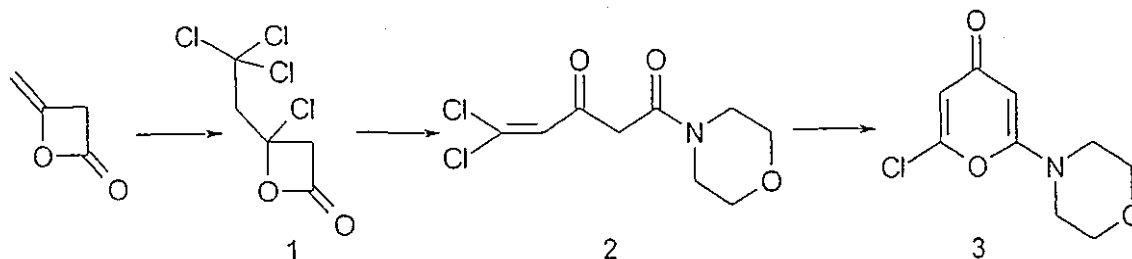
50

ニトリル中の0.1%ギ酸、流速：2.0mL/分、勾配：5%Bから95%Bを3分間かけて行い、3分間保持する。カラム：様々だが、常にC18 50 mm x 4.6 mm (Currently Genesis C18 4 $\mu$ , Jones Chromatography)を用いた。PDAでの検出：Waters 996, スキャン範囲210-400 nm。

【0236】

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オンの合成 (3)

【化26】



10

【0237】

4-クロロ-4-(2,2,2-トリクロロ-エチル)-オキサタン-2-オン (1)

BCHPO (ビス-4-t-ブチルシクロヘキシル)ペルオキシジカーボネート (11.8 g) およびジケテン (83.5 mL) を含有するCCl<sub>4</sub> (300 mL) をCCl<sub>4</sub> の還流溶液に120分かけて滴下し、さらに1時間攪拌した。得られた淡黄色の溶液を冷却しDCMで共沸混合した。得られた残渣をヘキサン (3 x 150mL) を用いて10分間攪拌し、液体を傾斜してセライトパッドを通過させて除いた。ろ過した液体を併せ真空中で濃縮して上記1を黄色の油として得た (125.0g, 52.9%)。

20

【0238】

5,5-ジクロロ-1-モルホリン-4-イル-ペント-4-エン-1,3-ジオン (2)

DCM (120 mL) 中に上記1 (62.5 g, 0.26 ミリモル) およびモルホリン (24.0 g, 0.28 モル) を含有する、2つの別々の溶液を同時に、NaHCO<sub>3</sub> (44.0 g, 0.52 モル) 含有の無水DCM (300 mL) 混合物中に添加した。この反応を15 $^{\circ}$ で140分間攪拌しつつ維持した。その反応液をろ過し、DCM (3 x 100mL) で洗い、有機層を併せて真空中で濃縮してスラリーとし、次いでそれを短いシリカパッドを通過させ、さらにDCM (4 x 100mL) で洗った。有機層を併せて真空中で濃縮し、ヘキサン (400mL) 中に懸濁し、1時間攪拌、ろ過、および乾燥してクリーム状の固形物を得た。その固形物をTBME (100mL) 中に懸濁し、15分間攪拌し、ろ過し、TBMEで洗い、乾燥して上記2の化合物を白色粉末として得た (47.8 g, 72%)。m/z (LC-MS, ESP): 252 (M<sup>+</sup> +1)。

30

【0239】

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン (3)

上記2の化合物 (11.3 g, 44.9 ミリモル) をジオキササン中に懸濁させた懸濁液に過塩素酸 (11.4 mL, 0.14 モル) を添加し、その反応液をN<sub>2</sub> 雰囲気下で1時間、90 $^{\circ}$ で加熱した。その反応液を冷却し、2M NaOH (75mL) で中和し、ろ過した。水層をDCM (4 x 30mL) で抽出し、有機層を併せてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥した。有機層をさらに活性炭で処理し、セライトを通過させてろ過した。暗黄色のろ液を真空中で蒸発させ、得られた固形物をヘキサン (50mL) で破碎し、乾燥して式3の化合物 (7.3 g, 75%) を淡黄色の粉末として得た。m/z (LC-MS, ESP): 216 (M<sup>+</sup> +1), <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.3 (t, 4H), 3.65 (t, 4H), 5.4 (d, 1H), 6.25 (d, 1H)。

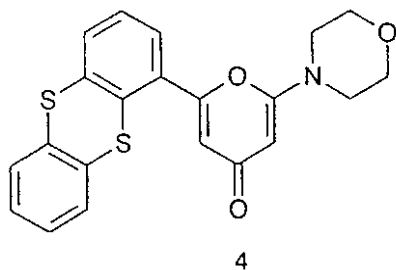
40

【0240】

実施例1

2-チアントレン-1-イル-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン (4) の合成

## 【化 2 7】



## 【 0 2 4 1】

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(863 mg, 4 ミリモル)、チアントレン-1-ボロン酸(1.145 g, 4.4 ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(1.105 g, 8 ミリモル)をジオキサン(10 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(231 mg, 0.2 ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、90 で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(50mL)中に懸濁し、酢酸エチル(3 x 100mL)で抽出した。有機物を併せ、飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル:エタノール; 9:1)で精製して標題の化合物を白色固形物として得た(70 mg, 4%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 3.44 (4H, t, J 5Hz); 3.76 (4H, t, J 5 Hz); 5.57 (1H, d, J 2Hz); 6.30 (1H, d, J 2Hz); 7.43 (2H, m); 7.53 (1H, t, 8Hz); 7.66 (3H, m); 8.49 (1H, dd, J 1および8 Hz). m/z (LC-MS, ESP) : 396 (M<sup>+</sup> +1)。

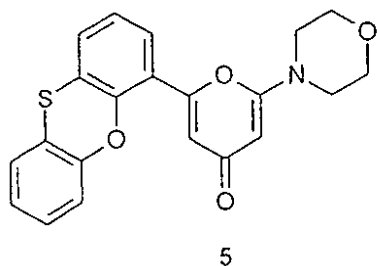
10

20

## 【 0 2 4 2】

実施例 22-フェノキサチン-4-イル-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(5)の合成

## 【化 2 8】



30

## 【 0 2 4 3】

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(863 mg, 4 ミリモル)、フェノキサチン-4-ボロン酸(1.07 g, 4.4 ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(1.1 g, 8 ミリモル)をジオキサン(10 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(231 mg, 0.2 ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、90 で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(50mL)中に懸濁し、酢酸エチル(3 x 50mL)で抽出した。有機物を併せ、飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル:エタノール; 9:1)で精製して標題の化合物を白色固形物として得た(620 mg, 41%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 3.38 (4H, t, J 5Hz); 3.71 (4H, t, J 5Hz); 5.49 (1H, d, J 2Hz); 6.49 (1H, d, J 2Hz); 7.06 (1H, dd, J 1 および8Hz); 7.26 (4H, m); 7.46 (1H, dd, J 1.5 および8Hz); 7.55 (1H, dd, J 1.5 および8 Hz). m/z (LC-MS, ESP) : 380 (M<sup>+</sup> +1)。

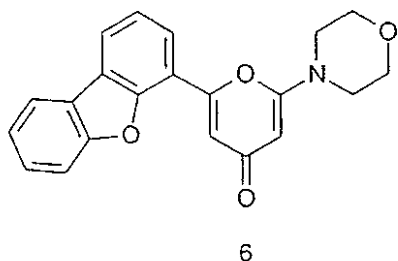
40

## 【 0 2 4 4】

実施例 32-ジベンゾフラン-1-イル-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(6)の合成



## 【化29】



## 【0245】

10

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(22 mg, 0.1 ミリモル)、4-ジベンゾフラン-1-ボロン酸(28 mg, 0.13ミリモル)、および炭酸セシウム(65 mg, 0.2 ミリモル)をジオキサン(0.5mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5 mg, 0.005ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、90 で24時間加熱した。その反応混液を分取用HPLCで精製して標題の化合物を得た(2.1 mg; 6%)。m/z (LC-MS, ESP): 348 (M<sup>+</sup> +1)。

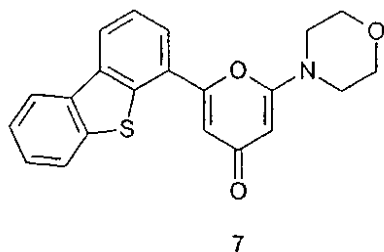
## 【0246】

## 実施例 4

## 2-ジベンゾチオフェン-1-イル-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(7)の合成

20

## 【化30】



## 【0247】

30

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(740 mg, 3.43 ミリモル)、ジベンゾチオフェン-1-ボロン酸(860 mg, 3.77ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(964 mg, 6.86ミリモル)をジオキサン(10 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(200 mg, 0.17ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、90 で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(50mL)中に懸濁し、酢酸エチル(3 x 50mL)で抽出した。有機物を併せ、飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル:エタノール; 9:1)で精製して標題の化合物を白色固形物として得た(80 mg, 6%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.49 (4H, t, J 5Hz); 3.76 (4H, t, J 5Hz); 5.53 (1H, d, J 2Hz); 6.63 (1H, d, J 2Hz); 7.59 (2H, m); 7.69 (1H, t, J 8Hz); 7.96 (1H, dd, J 1 および7.5Hz); 8.11 (1H, m); 8.47 (1H, m); 8.57 (1H, dd, J 1 および8 Hz), m/z (LC-MS, ESP): 364 (M<sup>+</sup> +1)。

40

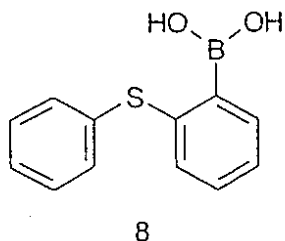
## 【0248】

## 実施例 5

## 2-(2-フェニルフルファニル-フェニル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(9)の合成

## (a) 2-フェニルスルフィド-ベンゼン ボロン酸(8)

## 【化31】



## 【0249】

冷却し(-78°C)撹拌した、30mLの無水THF中のジフェニルスルフィド(1.66 mL, 10ミリモル)の溶液に、窒素雰囲気下で7mLのt-BuLiを滴下して添加した。t-BuLiを添加するとその溶液は橙色に変わり、次いで褐色となった。その混合物を加温して室温とした後、3時間撹拌し続けた。その混合物を冷却した(-78°C)。この冷却した黄色の溶液にホウ酸トリエチル(2.03 mL, 12ミリモル)を滴下して添加するとその溶液は青緑色に変わった。この添加の間、温度をモニターし-75°Cを超えないようにした。次いでその溶液を放置して室温まで昇温させ、2時間撹拌し続けた。その反応混液に水を添加し、水層をジエチルエーテルで抽出した。水層(pH14)を1M HClを用いて酸性化してpH1とし、生成物をジエチルエーテル中に抽出した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、その有機物を真空中で蒸発させて油性の残渣(690 mg, 30%)を得て、それ以上精製することなく用いた。

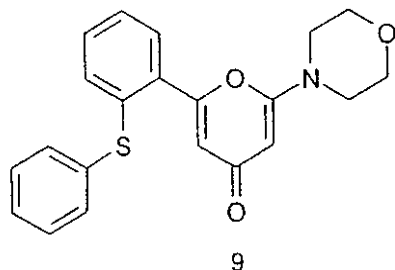
10

## 【0250】

(b) 2-(2'-フェニルスルフィド-フェニル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(9)

20

## 【化32】



30

## 【0251】

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(582 mg, 2.7 ミリモル)、2-フェニルスルフィド-ベンゼンボロン酸(8)(690g, 3ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(819 mg, 5.94ミリモル)をジオキサン(10 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(156mg, 0.13ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で、激しく撹拌しつつ、90°Cで24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を分取用HPLCで精製して標題の化合物を得た(27mg, 3%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  = 3.37 (4H, t); 3.76 (4H, t) 5.45 (1H, d); 6.31 (1H, d); 7.32-7.55 (9H, m).  
 m/z (LC-MS, ESP): 366 (M<sup>+</sup> +1)。

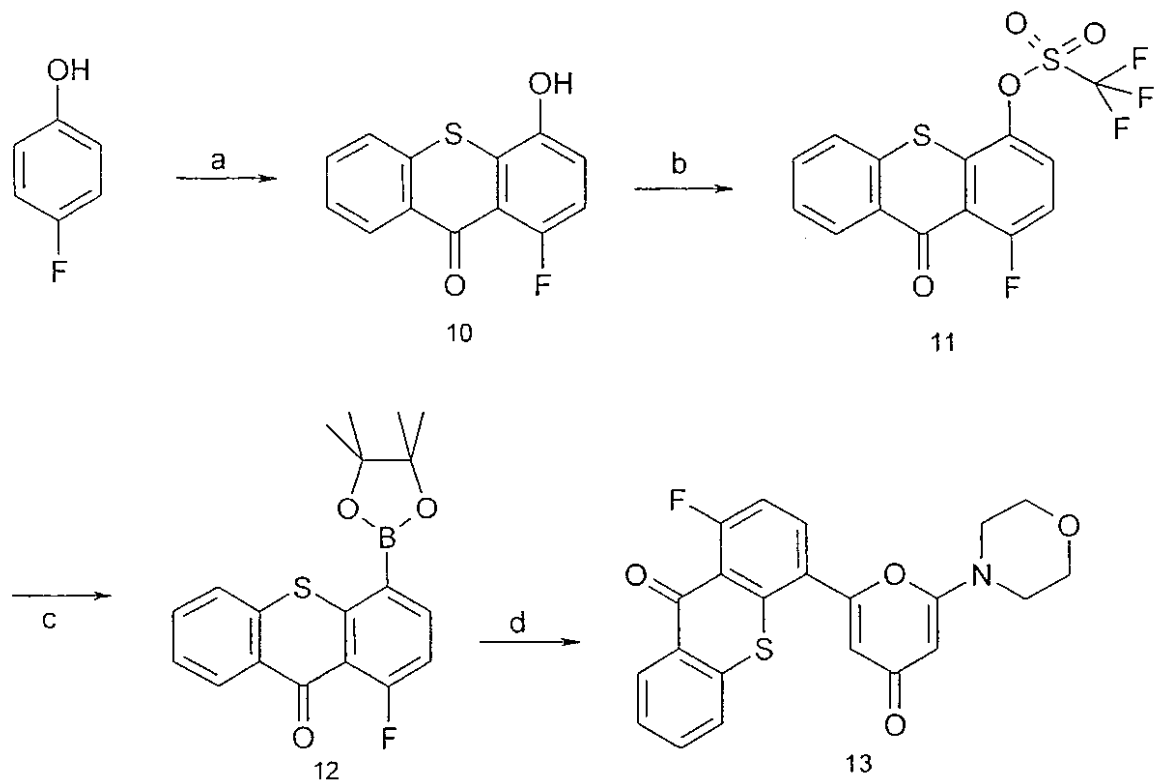
## 【0252】

## 実施例 6

2-(1-フルオロ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(13)の合成

40

## 【化 3 3】



10

20

## 【 0 2 5 3】

a:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , チオサリチル酸; b:  $\text{Tf}_2\text{O}$ , ピリジン; c: ビス(ピナコラート)ジボロン,  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ ,  $\text{dppf}$ , ジオキサン, 100; d: クロロピラノン,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , ジオキサン, 90

## 【 0 2 5 4】

## (a) 1-フルオロ-4-ヒドロキシ-チオキサンテン-9-オン(10)

チオサリチル酸(46.26g, 0.3モル)および4-フルオロフェノール(56.05g, 0.5モル)を濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (750 mL)中に溶解し、その混合物を窒素雰囲気下で24時間攪拌した。その反応混  
液を氷(1.5L)上に注ぎ、黄色の沈殿をろ過し、水(300mL)で洗った。その沈殿を50℃で24  
時間乾燥し、それ以上精製することなく用いた(31.4g, 42.5%)。  $m/z$  (LC-MS, ESP): 247 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

30

## 【 0 2 5 5】

## (b) 1-フルオロ-9-オキシ-チオキサンテン-4-イル トリフルオロメタンサルホネート(11)

1-フルオロ-4-ヒドロキシ-チオキサンテン-9-オン(4.92g, 20ミリモル)を無水ピリジン(100mL)中に溶解し、窒素雰囲気下で0℃まで冷却した。その溶液を攪拌し、そこへ無水トリフリック酸(3.66 mL, 22.3 ミリモル)を5分かけて滴下して添加した。この反応液を一晩おき、次いで水(300mL)に注ぎ入れ、生成した沈殿をろ過した。その固形物をシリカのプラグを通過させて精製して(酢酸エチル/ヘキサン; 1:9)標題の化合物を白色のフワフワ  
の固形物として得た(1.72 g, 22.4%)。  $m/z$  (LC-MS, ESP): 379 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

40

## 【 0 2 5 6】

## (c) 1-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チオキサンテン-9-オン(12)

1-フルオロ-9-オキシ-チオキサンテン-4-イル トリフルオロメタンサルホネート(11)(378 mg, 1ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(305mg, 1.2ミリモル)、および磨砕した酢酸カリウム(294mg, 3ミリモル)をジオキサン(5 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、 $\text{N}_2$ で飽和させた)。次いで $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (40 mg, 0.050ミリモル)および $\text{dppf}$  (27.7 mg, 0.05 ミリモル)を添加し、その反応混液を $\text{N}_2$ 雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、100℃で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シ

50

リカ；酢酸エチル：エタノール；9：1)で精製して油を得て、それ以上精製せずにそれを用いた(116 mg, 32%)。 m/z (LC-MS, ESP): 357 ( $M^+ + 1$ )。

【0257】

(d) 2-(1-フルオロ-9-オキシ-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(13)

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3) (100 mg, 0.46 ミリモル)、1-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チオキサンテン-9-オン(12) (110mg, 0.31ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(63mg, 0.62ミリモル)をジオキサン(5 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、 $N_2$ で飽和させた)。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(18mg, 0.016ミリモル)を添加し、その反応混液を $N_2$ 雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、90 °Cで24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(50mL)中に懸濁し、酢酸エチル(3 x 50mL)で抽出した。有機物を併せ、飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ；酢酸エチル：エタノール；9：1)で精製して標題の化合物を白色固形物として得た(5 mg, 4%)。 m/z (LC-MS, ESP): 410 ( $M^+ + 1$ )。

10

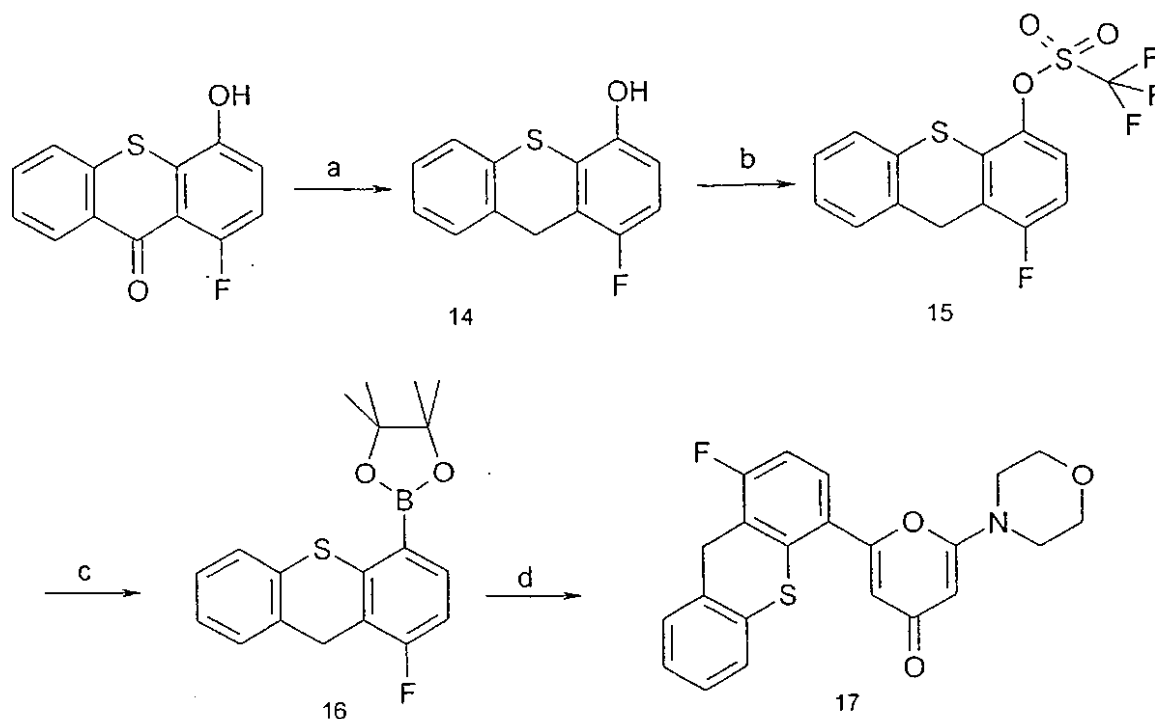
【0258】

実施例7

2-(1-フルオロ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(17)の合成

【化34】

20



30

40

【0259】

a:  $BH_3$ -THF； b:  $Tf_2O$ , ピリジン； c: ビス(ピナコラート)ジボロン, PdCl<sub>2</sub>dppf, dppf, ジオキサン, 100； d: クロロピラノン, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, ジオキサン, 90。

【0260】

(a) 1-フルオロ-4-ヒドロキシ-チオキサンテン-9-オン(14)

1-フルオロ-4-ヒドロキシ-チオキサンテン-9-オン(4.93g, 20ミリモル)をTHF(50 mL)中に溶解し、 $N_2$ 雰囲気下で0 °Cまで冷却した。その溶液を攪拌してボラン-テトラヒドロフラン複合体(1M, 60 mL, 60 ミリモル)を10分かけて滴下して添加した。その反応液を一晩放置して反応させ、次いでアセトン(100mL)でその反応を停止させた。その混合物を蒸発さ

50

せて乾燥状態とし、その残渣を水(200mL)中にとった。生成物を酢酸エチル(3 x 100mL)で抽出し、有機物を併せ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。その残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル:エタノール; 9:1)で精製して、空気によって容易に酸化される白色固形物を得た(2.19 g, 47%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta_{\text{H}} = 3.86$  (2H, s); 6.73 (1H, m); 6.95 (1H, m); 7.24 (2H, m) 7.47 (2H, m); 10.07 (1H, s)。

【0261】

(b) 1-フルオロ-9H-チオキサンテン-4-イル トリフルオロメタンスルホネート(15)

1-フルオロ-4-ヒドロキシ-チオキサンテン-9-オン(1.66g, 7.15ミリモル)を無水ピリジン(35mL)中に溶解し、窒素雰囲気下で0℃まで冷却した。その溶液を攪拌し無水トリフルイック酸(2.22 g, 7.87 ミリモル)を5分間かけて滴下して添加した。その反応液を室温で4時間反応させ、次いで水(350mL)に注ぎ入れた。乳濁した溶液をDCM(3 x 200mL)で抽出し、有機物を併せ、硫酸マグネシウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、得られた固形物をシリカのプラグを通過させて精製して、標題の化合物を白色のフワフワの固形物として得た(2.55g, 98%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 3.86$  (2H, s); 7.3-7.6 (6H, m)。

10

【0262】

(c) 1-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-チオキサンテン(16)

1-フルオロ-9H-チオキサンテン-4-イル トリフルオロメタンスルホネート(1g, 2.75ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(840mg, 3.30ミリモル)、および磨砕した酢酸カリウム(809mg, 8.25ミリモル)をジオキサン(7 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。次いでPdCl<sub>2</sub>dppf (0.112mg, 0.138ミリモル)およびdppf(77mg, 0.138ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、100℃で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル:エタノール; 9:1)で精製して油を得て、それ以上精製せずにそれを用いた(460 mg, 49%)。

20

【0263】

(d) 2-(1-フルオロ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(17)

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(252mg, 1.17ミリモル)、1-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-チオキサンテン(400mg, 1.17ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(239mg, 2.34ミリモル)をジオキサン(7 mL)中に懸濁し、脱気した(5分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(67mg, 0.059ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で、激しく攪拌しつつ、90℃で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル:エタノール; 9:1)で精製してオフホワイト色の固形物を得て、それをエーテル中で破砕し、標題の化合物を白色固形物として、得た(72.3mg, 16%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 3.41$  (4H, t); 3.71 (4H, t) 5.50 (1H, d); 6.21 (1H, d); 7.25-7.35 (3H, m); 7.52-7.62 (3H, m), m/z (LC-MS, ESP): 396 (M<sup>+</sup> +1)。

30

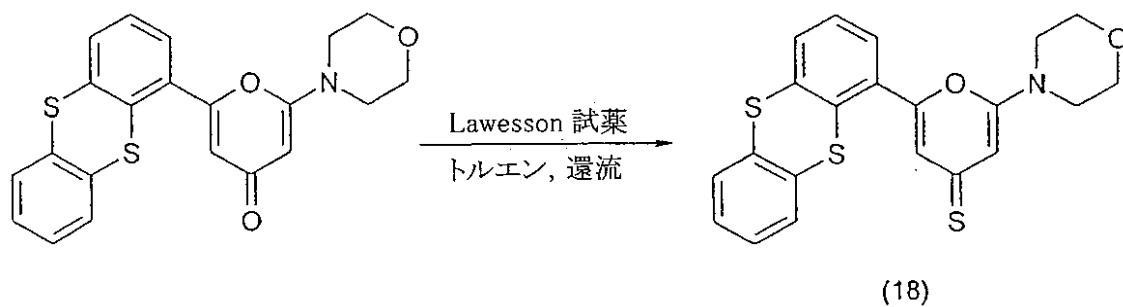
40

【0264】

実施例 8

2-チアントレン-1-イル-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-チオン(18)の合成

## 【化 3 5】



10

## 【 0 2 6 5】

2-チアントレン-1-イル-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(4)(140mg, 0.354ミリモル)をトルエン(5mL)中に溶解した。その溶液にLawesson試薬(215mg, 0.53ミリモル)を添加し、その混合物を窒素雰囲気下で攪拌しつつ一晩還流した。真空中でトルエンを除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ, ジクロロメタン)で精製して、所望の化合物(18)を暗橙色の固形物として得た(27mg, 18%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> = 3.56 (4H, t, J 5Hz); 3.73 (4H, t, J 5Hz); 7.83 (1H, d, J 2Hz); 7.76 (1H, d, J 2Hz); 7.30-7.80 (7H, m), m/z (LC-MS, ESP):412 (M<sup>+</sup> +1)。

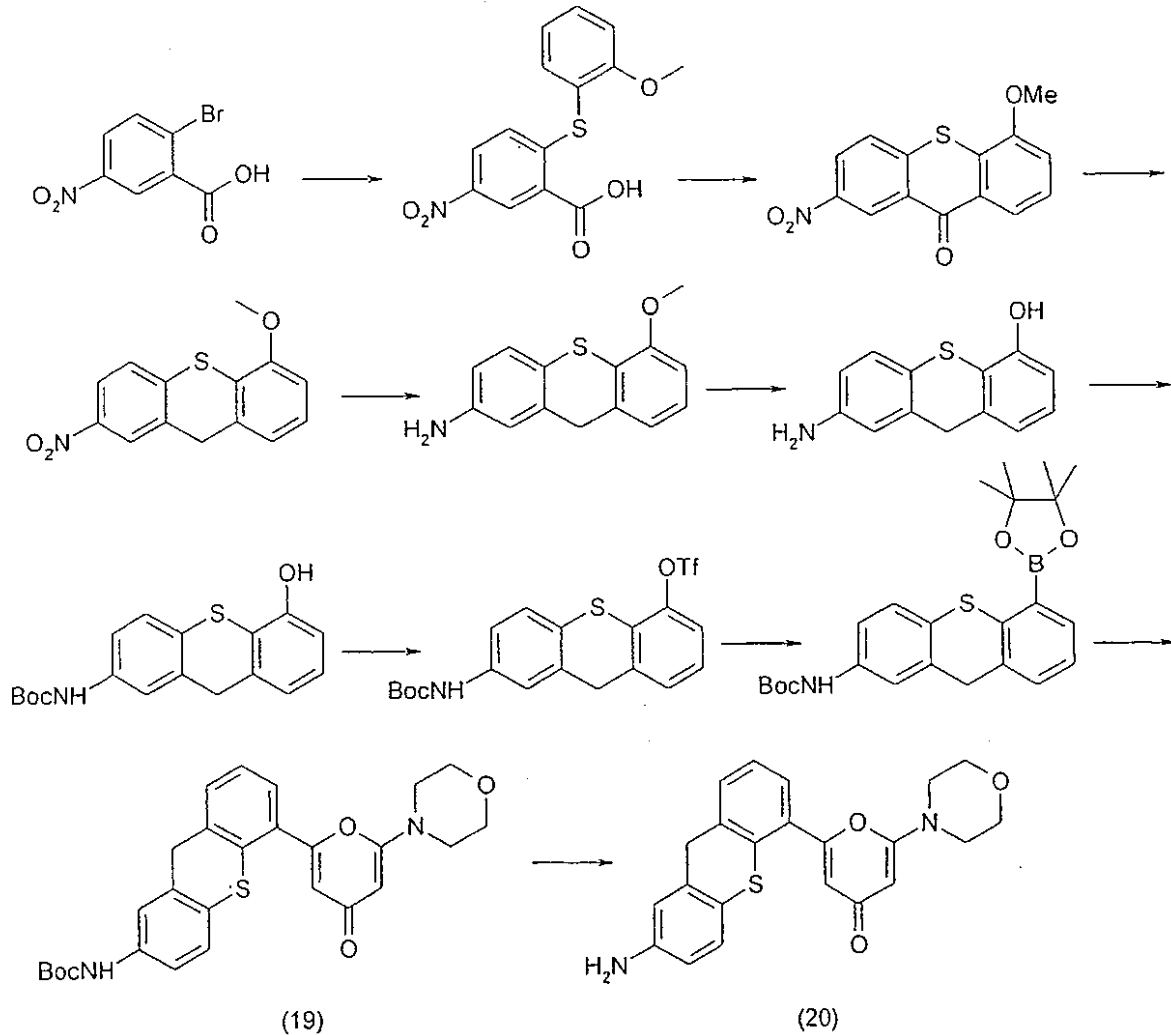
## 【 0 2 6 6】

## 実施例 9

20

2-(7-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン N-アミド誘導体

## 【化36】



10

20

30

40

50

## 【0267】

2-(2-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-ニトロ-安息香酸

2-メトキシチオフェノール(9.9mL, 81.29ミリモル)を水(80mL)中にKOH(18.24g, 325.18ミリモル)を含有する溶液に添加し、15分間脱気した。その反応混液に2-ブromo-5-ニトロ安息香酸(20.0g, 81.29ミリモル)および銅(copper bronze)(258mg, 4.06ミリモル)を添加し、一晩還流させた。その反応を停止させ、その混合物をセライトのパッドを通過させてろ過し、2M NaOHで洗い、次いで水(50mL)で洗った。そのろ液を濃HClで酸性化(pH1)した。生成された沈殿をろ過し、真空オーブン(50 )中で一晩乾燥して標題の化合物の粗製物を淡黄色の固形物として得た(26.0g)。その生成物をそれ以上精製することなく用いた。

## 【0268】

5-メトキシ-2-ニトロ-チオキサテン-9-オン

2-(2-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-ニトロ-安息香酸(13.00g, 42.58ミリモル)をメタンスルホン酸(100mL)中に懸濁し、100 で加熱した。その粗製混合物を強く攪拌しつつ氷上に徐々に注ぎ、次いで濃アンモニア溶液で中和した。その沈殿をろ過し、水で洗った。その黄色/黄緑色の固形物を真空中で50 で乾燥して標題の化合物の粗製物を得て、それ以上精製することなくそれを用いた(12g, 98%)。 m/z (LC-MS, ESP), RT=4.89分, ( $M^+ + 1$ ) = 288。

## 【0269】

5-メトキシ-2-ニトロ 9H-チオキサテン

無水テトラヒドロフラン(40mL)中の5-メトキシ-2-ニトロ-チオキサンテン-9-オン(24.4g, 85.13ミリモル)の冷却(0 )した懸濁液に窒素雰囲気下でボラン-THF複合体(170mL, THF中に1.0M)を滴下して添加した。その混合物を攪拌しつつ室温で一晩加温した。その反応混液を冷却し(0 )、過剰のボランをアセトンでクエンチングした。真空中で溶媒を除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:1, ジクロロメタン/ヘキサン)で精製して標題の化合物を明黄色の非晶質固形物として得た(11.59g, 50%)。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.86 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.00 (2H, dd), 7.28 (1H, t), 7.73 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 8.28 (1H, d)。

【0270】

#### 5-メトキシ-9H-チオキサンテン-2-イルアミン

5-メトキシ-2-ニトロ 9H-チオキサンテン(11.59g, 42.4ミリモル)を酢酸エチル(250mL)中に懸濁した。SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(47.84g, 212ミリモル)を添加し、その澄明な黄色溶液を50で一晩攪拌した。その反応をNaOH(2M)で停止させた後、酢酸エチル(3 x 300mL)で抽出した。有機物を飽和塩水(100mL)で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で溶媒を除去して標題の化合物を粘稠な黄色の油として得た(10.32g, 100%)。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.83 (3H, s), 3.67 (2H, s), 5.14 (2H, bs), 6.43 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.18 (1H, t),  $m/z$  (LC-MS, ESP), RT=3.88 分, ( $M^+$  +1)= 244。

【0271】

#### 7-アミノ-9H-チオキサンテン-4-オール

5-メトキシ-9H-チオキサンテン-2-イルアミン(10.32g, 41.09ミリモル)および塩酸ピリジン(49.0g, 424ミリモル)を窒素雰囲気下で200 で5時間加熱した。その黒色の反応混液を室温まで冷却し、水(50mL)を添加した。その混合物をNaOH(2M)でpH7に中和した後、ジクロロメタン(4x100mL)で抽出した。有機物を飽和塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空中で濃縮して黒色の油を得た。この油をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して標題の化合物を暗褐色の油として得て(7.78g, 80%)、それ以上精製することなくそれを用いた。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.61 (2H, s), 5.08 (2H, bs), 6.42 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.95-7.06 (2H, m), 9.88 (1H, bs);  $m/z$  (LC-MS, ESP), RT= 3.23 分, ( $M^+$  +1)= 230。

【0272】

#### (5-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

THF(14 mL)中の7-アミノ-9H-チオキサンテン-4-オール(7.77 g, 81.32 ミリモル)に、THF(4mL)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(17.74 mg, 0.49ミリモル)を添加した。その反応液を窒素雰囲気下で室温で攪拌した。その反応の完了後溶媒を蒸発させた。残渣をメタノール(50mL)中に取り、水酸化ナトリウム(4.06g, 101.16ミリモル)を添加した。その暗褐色の混合物を20分間還流させた。真空中で溶媒を除去し、油を水中に取り、酢酸エチルで抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空中で蒸発させて粗生成物を得た。その暗褐色の油をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して標題の化合物をクリーム色の非晶質の固形物として得た(4.2g, 38%)。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.74 (2H, s), 6.74 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.23-7.33 (2H, m), 7.57 (1H, bs), 10.03 (1H, bs)。

【0273】

#### (5-トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルエステル)

無水ピリジン(8mL)中に(5-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(4.0g, 12.14ミリモル)を含有する0 に冷却した金色の溶液に窒素雰囲気下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.36mL, 13.35ミリモル)を滴下して添加した。その溶液はトリフルオロメタンスルホン酸無水物の添加で濃い橙色に変化した。その反応液を室温まで昇温させた。この温度で10分間攪拌した後、その溶液を水(20mL)中に注ぎ入れた。生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物を飽和塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、

10

20

30

40

50



真空中で濃縮して標題の化合物を暗橙色の固形物として得た (5.6g, 100%)。

【0274】

[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)-9H-チオキサンテン-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

1,4-ジオキサン (20 mL) 中の (5-トリフルオロメタンスルホニル-9H-チオキサンテン-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.31g, 7.17ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2.18g, 8.6ミリモル)、および酢酸カリウム (2.11g, 21.5ミリモル) を、15分間脱気した。その黄色の懸濁液に PdCl<sub>2</sub>(dppf) (293mg, 0.36ミリモル) および dppf (199mg, 0.36ミリモル) を添加した。その暗赤色の混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下で 90 ° で 48時間加熱した。その粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製して粘稠な褐色の油を得て (3.15g)、それ以上精製せずにそれを用いた。

10

【0275】

[5-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (19)

[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)-9H-チオキサンテン-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.02g, 2.32ミリモル)、2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン (3) (0.60g, 2.78ミリモル)、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.64g, 4.64ミリモル) を無水 1,4-ジオキサン (mL) 中に溶解した。その混合物を 15分間脱気し、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.13g, 0.12モル) を添加した。その暗褐色の混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下で 90 ° で 24時間加熱した。その反応混液を真空中で濃縮し、水 (50mL) を添加した。褐色の固形物をろ過し、水で洗った (1.21g, 88%)。 m/z (LC-MS, ESP), RT = 4.6 分, (M<sup>+</sup>+1) = 493。

20

【0276】

2-(7-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン (20)

ジクロロメタン (10 mL) 中に [5-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (19) (1.08 g, 2.19ミリモル) を含む溶液に、リフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、攪拌しつつ室温で一晩おいた。真空中で溶媒を除去して粘稠な暗褐色の液体を得た。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20mL) をその残渣に添加し、20分間攪拌した。褐色の沈殿をろ過し、水で洗い真空オーブン中で一晩乾燥させた (0.77g, 90%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.40 (4H, t), 3.70 (4H, t), 3.77 (2H, s), 5.23 (2H, bs), 5.50 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.44 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.47-7.59 (2H, m); m/z (LC-MS, ESP), RT = 3.51 分, (M<sup>+</sup>+1) = 392。

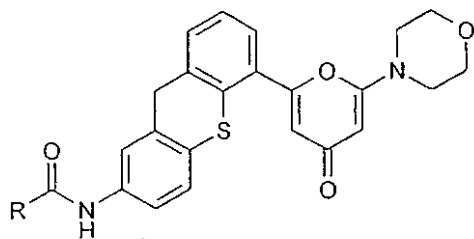
30

【0277】


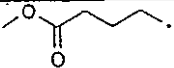



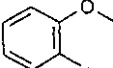





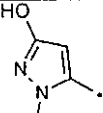
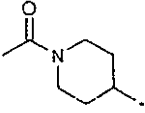
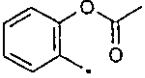
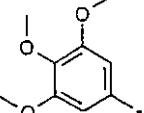
2-(7-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン N-アミド誘導体

(a) 小試験管に 2-(7-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン (20) (20mg, 0.05ミリモル)、無水ジメチルアセタミド (0.5mL)、トリエチルアミン (0.01mL, 0.08ミリモル)、および所望の酸塩化物 (0.08ミリモル) を添加し一晩攪拌した。その反応液を分取用 HPLC で精製して所望の生成物を得た。それらを下記に示す：

【表 1】



化合物	R	純度	保持時間(分)	M <sup>+</sup> +1
21		90	3.46	435
22		90	3.62	465
23		90	3.58	493

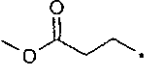
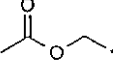
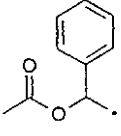
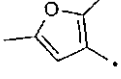
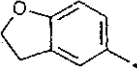
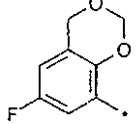
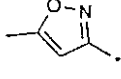
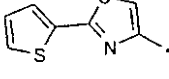

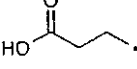
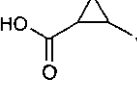
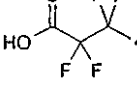
24		95	3.82	461
25		95	3.66	521
26		90	3.53	498
27		90	4.16	487
28		90	3.43	498
29		95	4.44	527
30		90	4.1	503
31		95	4.03	517
32		95	3.99	475
33		90	4.13	516
34		90	3.64	479
35		90	4.12	517
36		90	3.43	546
37		90	3.91	555
38		90	4.16	587

10

20

30

40

39		90	3.59	507
40		90	3.5	493
41		90	4.1	569
42		85	4.31	515
43		95	4.16	539
44		95	4.46	573
45		95	4.02	502
46		95	4.72	586
47		95	3.67	488
48		95	3.42	493
49		95	3.38	505
50		90	3.48	565

10

20

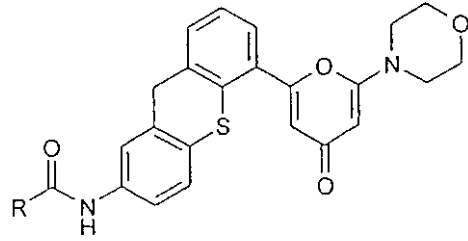
30

40

## 【0278】

(b) 小試験管に2-(7-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(20)(20mg, 0.05ミリモル)、無水ジメチルアセタミド(0.5mL)、トリエチルアミン(8 $\mu$ L, 0.06ミリモル)、および塩化3-クロロアセチル(4 $\mu$ L, 0.06ミリモル)を添加し一晩攪拌した。適切なアミンまたはチオール(20mgまたは20 $\mu$ L)を添加し、室温で一晩攪拌した。その反応液を分取用HPLCで精製して所望の生成物を得た。それらを下記に示す：

【表 2】



化合物	R	純度	保持時間(分)	M <sup>+</sup> +1
51		90	3.07	518
52		95	2.98	519
53		95	2.98	533
54		95	2.98	538
55		95	3.23	566
56		95	2.93	494
57		95	2.74	493
58		95	3.06	504
59		90	2.99	547
60		95	2.93	533
61		95	3.82	532

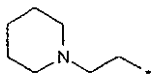
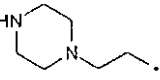
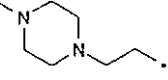
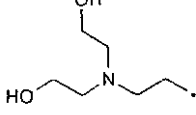
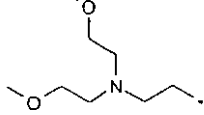
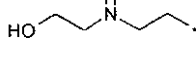

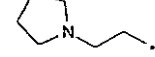
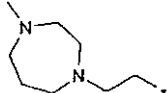
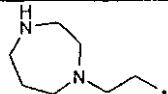
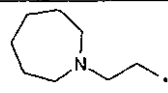
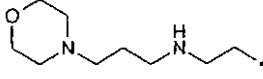
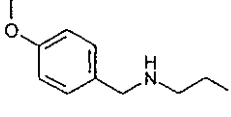
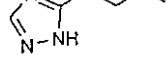
10

20

30

40



化合物	R	純度	保持時間(分)	M <sup>+</sup> +1
69		90	3.17	532
70		90	2.88	533
71		95	2.98	547
72		95	2.95	552
73		95	3.19	580
74		95	2.95	508
75		90	2.76	507
76		95	3.08	518
77		90	2.81	561
78		95	2.83	547
79		90	3.2	546
80		95	2.84	591
81		95	3.3	584
82		95	3.43	548

10

20

30

40

83		90	3.06	520
84	$\text{H}_2\text{N}$	90	2.98	464
85		95	2.89	577
86		95	3.14	548

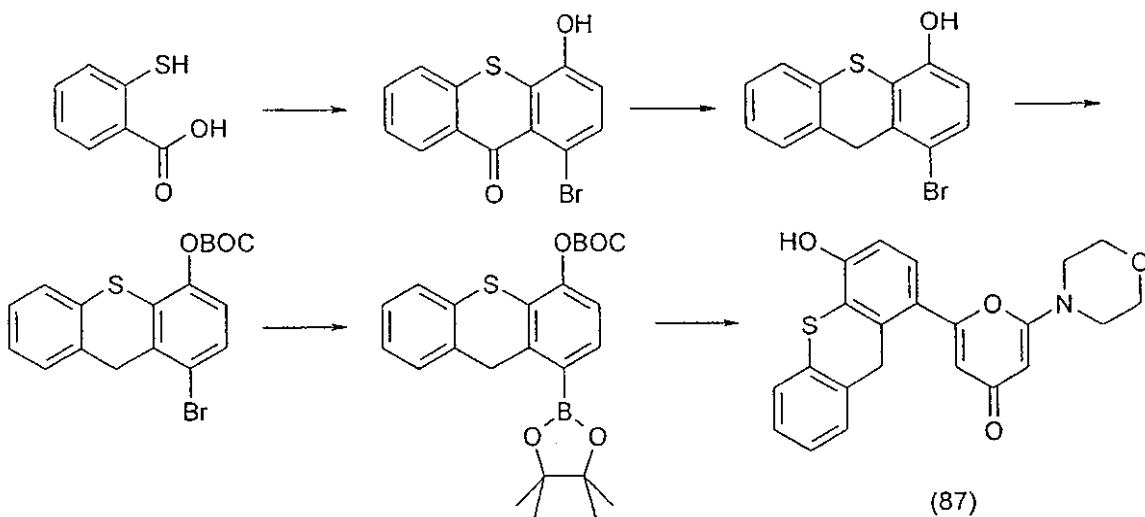
10

## 【0280】

## 実施例10

2-(4-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-1-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン エーテル誘導体

## 【化37】



20

30

## 【0281】

## 1-プロモ-4-ヒドロキシ-チオキサンテン-9-オン

チオサリチル酸 (20.0g, 129.71ミリモル) および 4-ブロモフェノール (35.9g, 207.53ミリモル) を濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (200mL) 中に懸濁し、48時間攪拌した。その赤色の溶液を氷 (500mL) の上に強く攪拌しつつ徐々に注いだ。得られた黄色の沈殿をろ過し、真空オーブン (50 ) 中で乾燥して標題の化合物を黄色の非晶質固形物として得た (24.23g, 61%)。  $m/z$  (LC-MS, E SP),  $RT=4.39$  分,  $(M^- - 1) = 305-307$ 。

## 【0282】

## 1-プロモ-9H-チオキサンテン-4-オール

無水テトラヒドロフラン (40mL) 中に 1-プロモ-4-ヒドロキシ-チオキサンテン-9-オン (24.23g, 78.88ミリモル) を含む冷却した (0 ) 懸濁液に、窒素雰囲気下でボラン-THF複合体 (237mL, THF中に1M) を滴下して添加した。その混濁した混合物を室温まで加温し、一晩攪拌し続けた。その反応混液を冷却し (0 )、過剰のボランをアセトンでクエンチングした。黄色の溶液を真空中で蒸発させた。得られた油をフラッシュクロマトグラフィー (4:1, ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題の化合物を得た (11.50g, 50%)。  $m/z$  (LC-MS, E SP),  $RT=4.84$  分,  $(M^- - 1) = 291-293$ 。

## 【0283】

炭酸 tert-ブチルエステル 1-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-

50



9H-チオキサンテン-4-イル エステル

ピリジン(7mL)中に1-ブromo-9H-チオキサンテン-4-オール(11.50g, 39.22ミリモル)を含む攪拌溶液にトリエチルアミン(8.15mL, 58.83ミリモル)を添加した。その溶液にピリジン(4mL)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(9.41g, 3.14ミリモル)を添加した。1時間攪拌した後、粗反応混液を水(100mL)に注ぎ入れ、ジクロロメタン(3 x 100mL)で抽出した。有機物を飽和塩水(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空中で溶媒を除去して標題の化合物を澄明で粘稠な油として得た(10.40g, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.53 (9H, s), 4.09 (2H, s), 7.15-7.65 (6H, m)。

【0284】

炭酸tert-ブチル エステル 1-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-4-イル エステル 10

炭酸tert-ブチル エステル 1-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-4-イル エステル (5.00g, 12.71ミリモル)、無水酢酸カリウム (3.74g, 38.13ミリモル)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(352mg, 0.64ミリモル)、およびビス(ピナコラート)ジボロン(3.87g, 15.25ミリモル)を無水ジオキサン(8mL)中に窒素雰囲気下で懸濁した。その混合物を10分間脱気し、その混合物にジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加化合物(514mg, 0.64ミリモル)を添加した。その反応液を窒素雰囲気下で90 °で24時間加熱した。粗反応混液をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して標題の化合物を組成の褐色の油を得て(3.02g)、それ以上精製することなくそれを用いた。

20

【0285】

2-(4-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-1イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(87)

炭酸 tert-ブチル エステル 1-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-4-イル エステル(3.00g, 6.81ミリモル)、2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(1.22g, 5.67ミリモル)、および炭酸カリウム(2.07g, 14.98ミリモル)を窒素雰囲気下で無水ジオキサン(6mL)中に懸濁した。その溶液を15分間脱気した。その溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(291mg, 5% eq.)を添加した。その混合物をさらに5分間脱気した。その反応液を窒素雰囲気下で90 °で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、その粗混合物をカラムクロマトグラフィー(9:1, 酢酸エチル/エタノール)で精製して、標題の化合物を淡黄色の非晶質固形物として得た(421mg, 16%)。 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.33 (4H, t), 3.67 (4H, t), 3.88 (2H, s), 5.45 (1H, d), 6.05 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.24-7.65 (5H, m), 10.62 (1H, bs); m/z (LC-MS, ESP), RT=3.96 分, (M<sup>+</sup>+1)= 394。

30

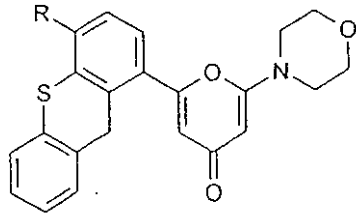
【0286】

2-(4-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-1イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン エーテル誘導体

(a) N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)中に2-(4-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-1イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(87)(20mg, 0.05ミリモル)、および炭酸カリウム(16mg, 0.11ミリモル)を含有する混合物にジブromoエタン(22  $\mu$ L, 0.25ミリモル)を添加した。4時間後にその溶液に適切なアミンまたはチオール(0.254ミリモル, 5eq)を添加した。単離された化合物を下記に示す:

40

【表 4】

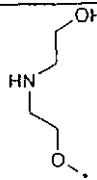
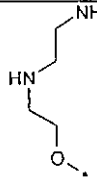
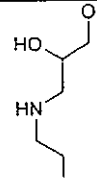
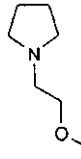

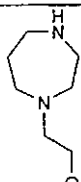
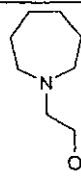
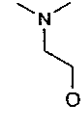


化合物	R	純度	保持時間(分)	M <sup>+</sup> +1
88		95	3.26	505
89		95	3.00	506
90		95	3.13	520
91		95	3.03	525
92		95	3.3	553

10

20

30

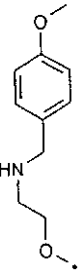
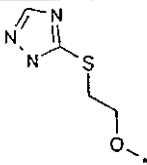
93		95	3.02	481
94		95	2.76	480
95		85	3.03	511
96		90	3.15	491
97		90	2.88	534
98		90	2.83	520
99		95	3.28	519
100		95	3.08	465

10

20

30

40

101		95	3.38	557
102		90	3.7	521

10

20

30

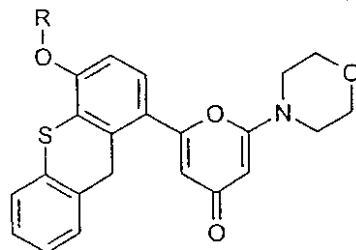
40

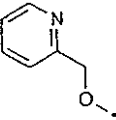
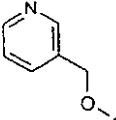
50

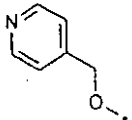
## 【0287】

(b) 2-(4-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-1イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン (87) (20 mg, 0.0508 ミリモル)、炭酸カリウム (44mg, 0.315 ミリモル) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) を、塩酸 2, 3 または 4-ピコリルクロリド (0.25 ミリモル) にそれぞれ添加した。その反応液を室温で 2 時間攪拌した。粗反応混液を分取用 HPLC で精製し、それ以上精製はしなかった。生成された化合物を下記に示す：

## 【表 5】



化合物	R	純度	保持時間(分)	M <sup>+</sup> +1
103		95	4.07	485
104		90	3.52	485

105		90	3.37	485
-----	---	----	------	-----

## 【0288】

## 実施例 11

N-アシル 2-(1-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン



4-ベンジルオキシ-1-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-チオキサンテン-9-オン

無水ピリジン(10mL)中に4-メトキシベンジルアミン(1.63 g, 11.89 ミリモル)を含有する溶液に4-ベンジルオキシ-1-フルオロ-チオキサンテン-9-オン(1 g, 2.97 ミリモル)を一度に添加した。次いでその混合物を18時間還流しつつ加熱した(140 )。得られた高温の橙色の懸濁液を室温まで冷却した後、100mLの砕いた氷の上に注いだ。沈殿をろ過して取り、多量の水で洗って標題の化合物を赤色/橙色の固形物として得た(1.35 g, 89.6%)。

m/z (LC-MS, ESP): 454 [M +H]<sup>+</sup> R/T = 6.09 分。

【0292】

(4-ベンジルオキシ-9H-チオキサンテン-1-イル)-(4-メトキシ-ベンジル)-アミン

0 に冷却した無水THF(150mL)中に4-ベンジルオキシ-1-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-チオキサンテン-9-オン(8.16 g, 18.00 ミリモル)を含有する懸濁液に、ボラン-THF複合体(90 ミリモル, 90 mL THF中に1M)を滴下して添加した。その反応液を徐々に室温まで加熱し、さらに16時間攪拌して均一な黄色溶液を得た。この混合物を冷却し(0 )アセトン(150mL)で徐々に希釈し、次いで室温で60分間攪拌した。真空中で溶媒を除去して粗残査を得てそれをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 mL)中に希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して標題の化合物を淡いコハク色の油として得た(7.90 g, 99.8%)。 m/z (LC-MS, ESP): 438 [M+H]<sup>+</sup>, R/T = 5.01 分。

10

【0293】

1-アミノ-9H-チオキサンテン-4-オール

(4-ベンジルオキシ-9H-チオキサンテン-1-イル)-(4-メトキシ-ベンジル)-アミン(14.51 g, 33.00 ミリモル)を固体の塩酸ピリジン(190 g, 165.00 ミリモル)と十分に混合した後、150 に加熱し、この温度でさらに12時間攪拌した。完了後にこの反応液をわずかに冷却した後、氷/水を入れたビーカー中に注ぎ入れた。褐色の沈殿をろ過して除き、ろ液のpHをNH<sub>3</sub>OH溶液でpH11に調整した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 100 mL)で抽出した。有機相を併せ、水(1 x 100mL)および塩水(1 x 100mL)で洗った後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して標題の化合物を濃い褐色の油として得た(7.50 g, 99.1%)。 m/z (LC-MS, ESP): 229 [M+H]<sup>+</sup>, R/T = 4.15 分。

20

【0294】

(4-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

無水THF(50mL)中に1-アミノ-9H-チオキサンテン-4-オール(7.57 g, 33.00 ミリモル)を含有する溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(20 g, 91.64 ミリモル)を一度に添加した。その反応液を室温で4時間攪拌した後、メタノール(50mL)と固体のNaOH(10g, 250ミリモル)を添加した。得られたスラリーを室温で1時間攪拌した後、H<sub>2</sub>O(250mL)とEtOAc(250mL)を添加した。有機抽出物を除去し、残存する水相をさらにEtOAc(2 x 50mL)で抽出した。有機物を併せMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して標題の化合物を暗コハク色の油として得た(10.87 g, 92 %)。 m/z (LC-MS, ESP): 328 [M-H]<sup>-</sup>, R/T = 4.73 分。

30

【0295】

トリフルオロ-メタンスルホン酸 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9H-チオキサンテン-4-イル エステル

0 に冷却した(4-ヒドロキシ-9H-チオキサンテン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(10.05 g, 30.50 ミリモル)を含有する無水ピリジン(70mL)に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(8 mL, 48.77 ミリモル)をシリンジを用いてゆっくりと流して10分間かけて添加した。褐色の混合物を0 でさらに30分間攪拌した後、水を滴下して添加した。

40

【0296】

その混合物をEtOAc(3 x 100mL)で抽出し、有機抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して単褐色の油を得た。粗残査の精製は、ヘキサン:EtOAc(4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)により行い、淡コハク色の油を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)(ヘキサン、次いで3:1ヘキサン:EtOAc)で精製して淡コハク色の油を得た(9.42 g, 67.0%)。 m/z (LC-MS, ESP): 460 [M-H]<sup>-</sup>, R/T = 5.52 分

50

。

## 【0297】

[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-1-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9H-チオキサンテン-4-イル エステル(3.05g, 6.60 ミリモル)を含有する無水ジオキサン(10mL)溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン(2.0 g, 7.92 ミリモル)および無水酢酸カリウム(1.9 g, 19.80 ミリモル)を添加した。次いでその反応液を脱気し(20分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)、その後、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加化合物(0.26 g)を添加した。その反応混液をさらに20分間脱気した後、反応容器に還流コンデンサーを取り付け、その容器を100 に加熱し、24時間激しく攪拌した。褐色の反応混液をヘキサン中に調製したシリカパッド上に注ぎ入れ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ヘキサン(1:1)で抽出した。溶出液を集め真空中で濃縮して標題の化合物の粗製物を暗褐色の油として得て、それ以上精製することなく用いた(2.90 g)。

10

## 【0298】

[4-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-1-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-1-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.90g, 6.50ミリモル)を、無水ジオキサン(6mL)中に2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(1.4g, 6.50ミリモル)を含有する溶液中に添加した。粉末状のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.01g, 14.50ミリモル)を添加し、その混合物を脱気した(20分間超音波処理した後、N<sub>2</sub>で飽和させた)。その脱気した溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.39 g)を添加した後、さらに20分間脱気した。反応容器に還流コンデンサーを取り付け、その容器をオイルバス中に浸漬し100 で14時間保持した後、金色の混合物を冷却しEtOAc(50mL)で希釈し、水(20mL)と飽和塩水(20mL)で洗った。有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して標題の化合物を明褐色の油として得て、それ以上精製することなく用いた。m/z (LC-MS, ESP): 493 [M+H]<sup>+</sup>, R/T = 4.41 分。

20

## 【0299】

2-(1-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(106)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mL)中に[4-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-9H-チオキサンテン-1-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(3.25g)を含有する溶液に、トリフルオロ酢酸(5mL)を添加した。その混合物を室温で18時間攪拌した後、冷却し(0 )、飽和NaHCO<sub>3</sub>をpH9となるまで滴下して添加し反応を停止させた。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 20 mL)を用いて抽出し、有機抽出物を併せ、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮して半結晶状の固形物を得て、それをシリカパッド上に適用し、EtOAc(100%)からEtOAc:MeOH(9:1)へと変えて溶出した。その溶出液を真空中で濃縮して標題の化合物を淡いコハク色の油として得た(1.46 g, 3ステップの合計で56.4%)。 m/z (LC-MS, ESP): 393 [M+H]<sup>+</sup>, R/T = 3.79 分。

30

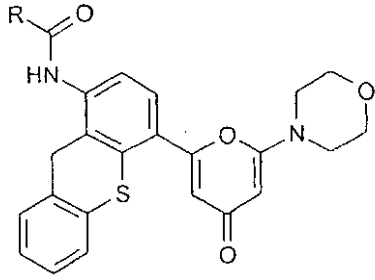
## 【0300】

N-アシル 2-(1-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン誘導体

(a) 無水N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中に2-(1-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(106)(39mg, 0.1ミリモル)を含有する攪拌溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.4mL, 2.31ミリモル)および0-(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ホスフェート(50mg, 1.3ミリモル)を添加した。次いで、適切なカルボン酸(0.1ミリモル)を添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。その化合物を分取用HPLCで精製して所望の化合物を得た。それらを下記に示す：

40

【表 6】



化合物	R	純度	M <sup>+</sup> +1
107		95	487
108		95	546
109		95	555
110		95	580
111		95	519
112		95	555
113		95	522
114		95	498
115		85	541
116		95	479
117		99	537

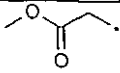

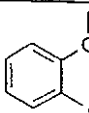
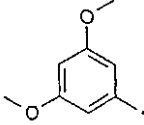
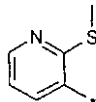
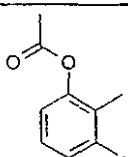
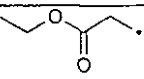
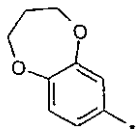




10

20

30

40



118		85	493
119		95	498
120		95	527
121		95	557
122		95	544
123		95	569
124		95	507
125		95	569
126		95	488
127		95	493
128		95	486
129		98	501

10

20

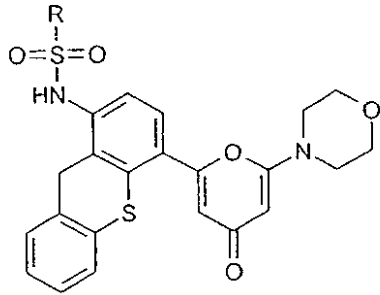
30

40

## 【0301】

(b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL)中に2-(1-アミノ-9H-チオキサンテン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(106)(25mg, 0.06ミリモル)およびピリジン(0.5ミリモル)を含有する溶液に、適切な塩化スルホニル(0.2ミリモル)を一度に添加した。その反応液を室温で一晩攪拌した。得られた反応混液を分取用HPLCで精製して所望の化合物を得た。それらを下記に示す：

【表 7】



化合物	R	純度	M <sup>+</sup> +1
130		84	547
131		97	57

10

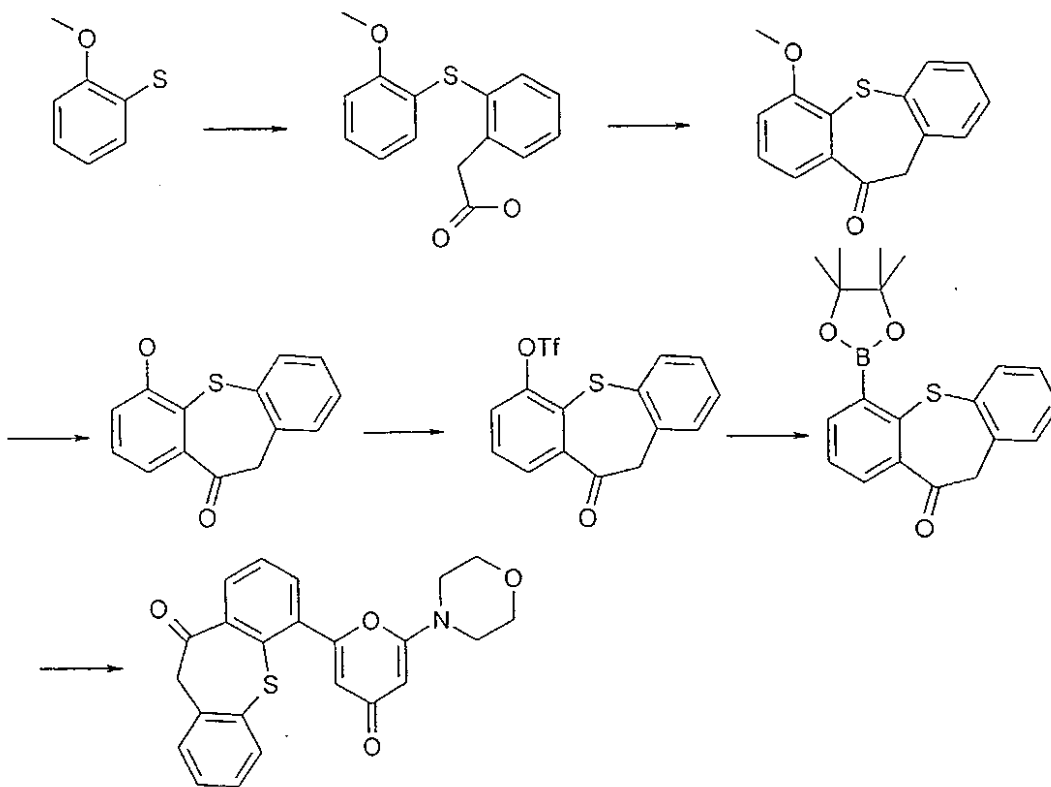
20

【0302】

実施例 1 2

2-モルホリン-4-イル-6-(11-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル)-ピラン-4-オン

【化 3 9】



(132)

30

40

【0303】

50

[2-(2-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-酢酸

2-メトキシチオフェノール(2.8g, 20ミリモル)を、水(50mL)中に水酸化カリウム(4.6g, 80ミリモル)を含有する溶液に添加し、その混合物を15分間脱気した。次いでその反応混液に2-ヨードフェニル酢酸(5.24g, 20ミリモル)および銅(copper bronze)(64mg, 1ミリモル)を添加し、それを一晚還流した。その溶液を冷却し、ろ過し、沈殿を水(50mL)で洗った。ろ液を濃HClで酸性化し(pH1)、ジクロロメタン(3 x 100mL)で抽出した。有機物を併せ、飽和塩水で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発させて標題の化合物を淡褐色の油として得てそれを一晚かけて固化させた。この化合物をそれ以上精製することなく用いた(5.10g, 93%)。

【0304】

10

6-メトキシ-11H-ジベンゾ[b,f]チエピン-10-オン

[2-(2-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-酢酸(5.40g, 20ミリモル)をメタンスルホン酸(50mL)中に溶解し、その混合物を窒素雰囲気下で攪拌しつつ90 で2時間加熱した。その反応混液を室温まで冷却し、攪拌しつつ氷上に注いだ。黒色の沈殿をろ過し、真空オープン(50 )中で一晚乾燥させた。この化合物はそれ以上精製することなく用いた(4.60g, 91%)。

【0305】

6-ヒドロキシ-11H-ジベンゾ[b,f]チエピン-10-オン

6-メトキシ-11H-ジベンゾ[b,f]チエピン-10-オン(1.54g, 6ミリモル)および塩酸ピリジン(10g)をN<sub>2</sub>雰囲気下で攪拌しつつ200 で2時間加熱した。この反応液を室温まで冷却し、水(200mL)中で破碎した。淡緑色の沈殿をろ過し、真空オープン(50 )中で一晚乾燥させた(1.40g, 96%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4.20 (2H, s), 7.05-7.69 (7H, m), 10.56 (1H, s)。

20

【0306】

トリフルオロメタンスルホン酸 11-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル エステル

6-ヒドロキシ-11H-ジベンゾ[b,f]チエピン-10-オン(242mg, 1ミリモル)を無水ピリジン(5mL)中に溶解し、その攪拌溶液中にN<sub>2</sub>雰囲気下で0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.17mL, 1ミリモル)を滴下して添加した。その反応混液を4時間おいて反応させ、水(50mL)中に注ぎ入れた。有機物をジクロロメタン(3 x 50mL)で抽出し、0.2N HClで洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で蒸発させて暗褐色の固形物を得た。この固形物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/ヘキサン, 3:7, Rf=0.15)で精製して標題の化合物を淡褐色の固形物として得た(0.37g, 100%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.70 (2H, s), 7.31-7.8 (7H, m)。

30

【0307】

6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-11H-ジベンゾ[b,f]チエピン-10-オン

トリフルオロメタンスルホン酸 11-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル エステル(0.374 g, 1ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(305mg, 1.2ミリモル)、および酢酸カリウム(294mg, 3ミリモル)を1,4-ジオキサン(5mL)中に溶解し、その混合物を5分間脱気した。その容器にPd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40mg, 0.05ミリモル)およびdppf(28mg, 0.05ミリモル)を添加し、それらの試薬を窒素雰囲気下で攪拌しつつ100 で12時間加熱した。その反応混液をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/ヘキサン, 1:4)で精製し、黒色の残渣をそれ以上精製することなく用いた(0.35g)。

40

【0308】

2-モルホリン-4-イル-6-(11-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル)-ピラン-4-オン (132)

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(215mg, 1ミリモル)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-11H-ジベンゾ[b,f]チエピン-10-オン (352mg, 1ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(276mg, 2ミリモル)を1,4-ジオキサン(10

50

mL)中に懸濁し、5分間脱気した。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57mg, 0.05ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で激しく攪拌しつつ90 で4時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(100mL)中に懸濁した。有機物をジクロロメタン(3 x 100mL)で抽出し、それらを併せ、飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル: エタノール; 9:1)で精製して標題の化合物を淡褐色の固形物として得た(0.12g, 29%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.40 (4H, t), 3.70 (4H, t), 4.43 (2H, s), 5.55 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.25-7.55 (5H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 8.20-8.22 (1H, m); m/z (LC-MS, ESP), RT=4.12分, (M<sup>+</sup>+1)= 406。

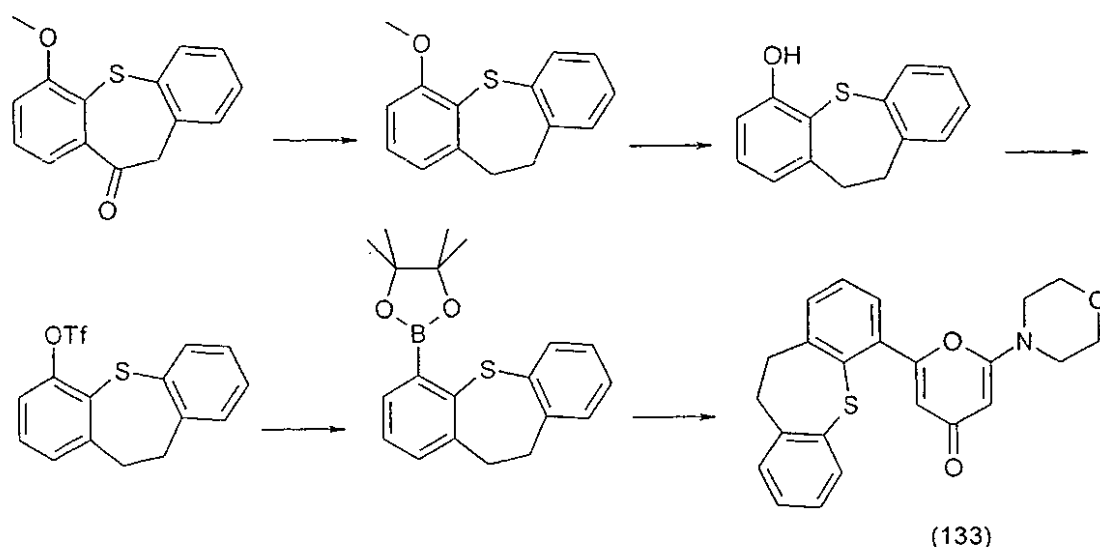
【0309】

10

実施例 13

2-(10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン

【化40】



20

30

【0310】

4-メトキシ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン

エチレングリコール(20mL)中に6-メトキシ-11H-ジベンゾ[b,f]チエピン-10-オン (4.10g, 16ミリモル)を含有する液にヒドラジン水和物(4mL)および水酸化カリウム (2.72g, 48ミリモル)を添加し、その反応混液を175 で3時間加熱した。その反応混液を室温まで冷却し、水(100mL)を添加した。その白色の溶液をエーテル(3 x 200mL)で抽出し、有機物を併せ、水(100mL)、塩水(100mL)で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去して油を得て、その油を放置して固化させて褐色の固形物を得て、それ以上精製することなく用いた(2.45g, 63%)。

【0311】

40

10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-オール

4-メトキシ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン(2.42g, 10ミリモル)および塩酸ピリジン(15g)を攪拌しつつ180 で1時間加熱した。水(100mL)をその反応混液に添加し、有機物を酢酸エチル(3 x 100mL)で抽出した。有機物を併せ2N HCl(50mL)、塩水(50mL)で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(1:9; ジクロロメタン:ヘキサン)で精製して所望の化合物を白色の固形物として得た(1.55g, 68%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.13-3.23 (4H, m), 6.70 (2H, t), 6.97-7.15 (4H, m), 7.38 (1H, s), 9.78 (1H, s); m/z (LC-MS, ESP), RT=4.59分, (M<sup>+</sup>+1)= 229。

【0312】

50

トリフルオロメタンスルホン酸 10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル エステル

10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-オール(1.26g, 5.5ミリモル)をピリジン(5mL)中に溶解し、その攪拌溶液にN<sub>2</sub>雰囲気下、0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.12mL, 6.6ミリモル)を滴下して添加した。その反応混液を4時間おいて反応させた後、水(100mL)に注ぎ入れた。有機物をジクロロメタン(100mL)で抽出し、0.2N HClで洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて暗褐色の固形物を得た。この固形物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して油を得た(1.1g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.25-3.29 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.21-7.31 (3H, m), 7.38-7.41 (3H, s)。

10

【0313】

2-(10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン

トリフルオロメタンスルホン酸 10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル エステル(1.08g, 3ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(914mg, 3.6ミリモル)、および酢酸カリウム(883mg, 9ミリモル)を1,4-ジオキサン(10mL)中に溶解し、その混合物を5分間脱気した。その容器にPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(121mg, 0.15ミリモル)およびdppf(83mg, 0.15ミリモル)を添加し、それらの試薬を窒素雰囲気下で攪拌しつつ100 で12時間加熱した。その反応混液をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、黒色の残渣をそれ以上精製することなく用いた(0.87g)。

20

【0314】

2-(10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン

2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(3)(1.12g, 5.2ミリモル)、2-(10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]チエピン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(880mg, 2.6ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(720mg, 5.2ミリモル)を1,4-ジオキサン(10mL)中に懸濁し、5分間脱気した。次いでビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム(66mg, 0.13ミリモル)を添加し、その反応混液をN<sub>2</sub>雰囲気下で激しく攪拌しつつ90 で4時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(100mL)に懸濁した。有機物をジクロロメタン(3 x 100mL)で抽出し、それらを併せ、飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 酢酸エチル: エタノール; 9:1)で精製して淡褐色の固形物を得た(50mg, 5%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.24-3.32 (6H, m), 3.44 (2H, t), 3.66 (4H, t), 5.50 (1H, d), 6.10 (1H, d), 7.08-7.51 (7H, m); m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.48分, (M<sup>+</sup>+1)= 392。

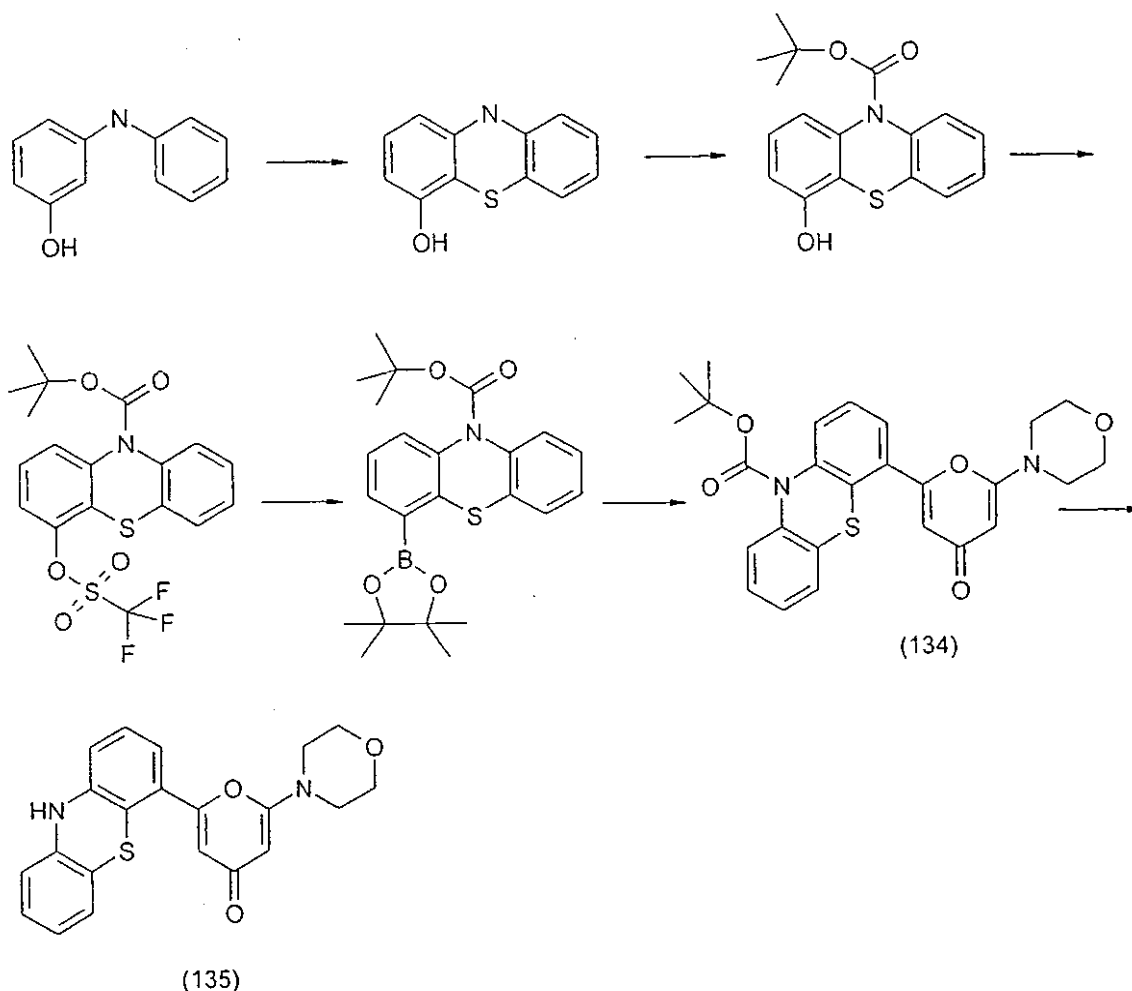
30

【0315】

実施例 1 4

2-モルホリン-4-イル-6-(10H-フェノチアジン-4-イル)-ピラン-4-オン

## 【化 4 1】



10

20

## 【 0 3 1 6 】

## 10H-フェノチアジン-4-オール

1,2-ジクロロベンゼン (50 mL) 中に 3-フェニルアミノ-フェノール (5 g, 26.99 ミリモル) を含有する液に、 $S_8$  イオウ (1.82 g, 56.76 ミリモル) を一度に、およびヨウ素 (0.1 g, 0.39 ミリモル) を 10 分かけて 3 回に分けて添加した。反応容器に還流コンデンサーを取り付け、その容器を窒素雰囲気下で 185 に加熱した。その混合物をこの温度で 4 時間攪拌した後、室温まで冷却した。その反応混液をろ過して黒色の沈殿を取り除き、ろ液を  $Et_2O$  (100 mL) で希釈し、水 (2 x 100 mL) で洗った。有機層を分離し、揮発性の溶媒を除去して濃緑色の油を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー ( $SiO_2$ ) (ヘキサン、次いで 8:1-ヘキサン:EtOAc) で精製して淡黄色の固形物を得た (2.38 g, 40.96%)。  $m/z$  (LC-MS, ESP) 216  $[M+H]^+$ , R/T = 4.12 分。

30

## 【 0 3 1 7 】

## 4-ヒドロキシ-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル

無水ピリジン (10 mL) 中に 10H-フェノチアジン-4-オール (0.77 g, 3.58 ミリモル) を含有する液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.12 g, 14.31 ミリモル) を一度に添加した。その溶液を窒素雰囲気下で攪拌しつつ 80 で 60 分間加熱した後、室温まで冷却し、水 (20 mL) で処理し、 $EtOAc$  (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗い、 $MgSO_4$  を用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮してコハク色の油を得た。粗残査を  $MeOH$  (15 mL) と固体の  $NaOH$  (0.65 g, 16.25 ミリモル) で処理した。その混合物を 80 で 60 分間加熱した後、室温まで冷却し、1M  $HCl$  溶液で pH 7 となるまで中和した。得られた懸濁液をろ過し、乾燥して標題の化合物をベージュ色の固形物として得て (1.13 g, 100%)、それ以上精製することなく用いた。  $m/z$  (LC-MS, ESP): 315  $[M-H]^-$ , R/T = 4.72 分。

40

50

## 【0318】

4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.95mL, 17.09ミリモル) を、4-ヒドロキシ-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.60g, 11.41ミリモル) を含有するピリジン (40mL) の冷却した (0 ) 攪拌溶液に滴下して添加した。この反応混液を 0 で 1 時間攪拌した後、水 (80mL) を添加した。この混合物を EtOAc (2 x 60mL) を用いて抽出した。有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して暗褐色の油を得た。粗残査をフラッシュクロマトグラフィ- (SiO<sub>2</sub>) (4:1-ヘキサン:EtOAc) で精製して黄色の油を得た (5.02 g, 98.24%)。 m/z (LC-MS, ESP): 348 [M+H-BOC]<sup>+</sup>, R/T = 5.61 分。

10

## 【0319】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル

無水ジオキササン (10mL) 中に 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.0 g, 6.7 ミリモル) を含有する攪拌溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (2.05g, 8.06ミリモル) および酢酸カリウム (1.96g, 20.01ミリモル) を添加した。次いでその反応液を脱気 (20分間超音波処理した後、N<sub>2</sub> で飽和させた) した後、ジクロロ [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加化合物 (0.27g, 0.33ミリモル) を添加した。その反応混液をさらに 20分間脱気した後、反応容器に還流コンデンサーを取り付け、その容器を激しく攪拌しつつ 90 で 72 時間加熱した。暗褐色の反応混液を室温まで冷却した後、ヘキサン中に調製した厚いシリカパッドに適用し、ヘキサン:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-(2:1) で溶出させた。溶出液を真空中で濃縮して暗褐色の油を得て (2.85g, 100%)、それ以上精製することなく次の反応に用いた。 m/z (LC-MS, ESP): 326 [M+H-BOC]<sup>+</sup>, R/T = 5.86 分。

20

## 【0320】

4-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル (134)

無水ジオキササン (20mL) 中に 4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.85g, 6.70ミリモル) を含有する攪拌溶液に、粉末状炭酸カリウム (2.03g, 14.68ミリモル) および 2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン (1.44g, 6.70ミリモル) を添加し、その混合物を十分に脱気した (20分間超音波処理した後、N<sub>2</sub> で飽和させた)。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを一度に添加し、その混合物を再度脱気 (20分間超音波処理した後、N<sub>2</sub> で飽和させた) した後、還流コンデンサーを取り付け、窒素雰囲気下で 100 で 20 時間加熱した。水 (30mL) を添加し、その混合物を EtOAc (3 x 30mL) で抽出した。ついでその有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して暗褐色の結晶性の固形物を得て (3.21g, 100%)、それ以上精製することなくその後の反応に用いた。 m/z (LC-MS, ESP): 479 [M+H]<sup>+</sup>, R/T = 4.55 分。

30

## 【0321】

2-モルホリン-4-イル-6-(10H-フェノチアジン-4-イル)-ピラン-4-オン (135)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 中に 4-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-フェノチアジン-10-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.65g, 7.63ミリモル) を含有する攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸を一度に添加した。その混合物を室温で 20 時間攪拌した後、反応液を真空中で濃縮して濃厚なシロップを得て、それに飽和 NaHCO<sub>3</sub> (40mL) を滴下して塩基性化した。その暗緑色の混合物を室温で 18 時間攪拌した。その混合物をろ過し、ろ液を取って水で洗い、乾燥して標題の化合物を暗緑色の固形物として得た (2.89g, 3ステップ合計で 83.74%)。 m/z (LC-MS, ESP): 479 [M+H]<sup>+</sup>, R/T = 4.05 分。

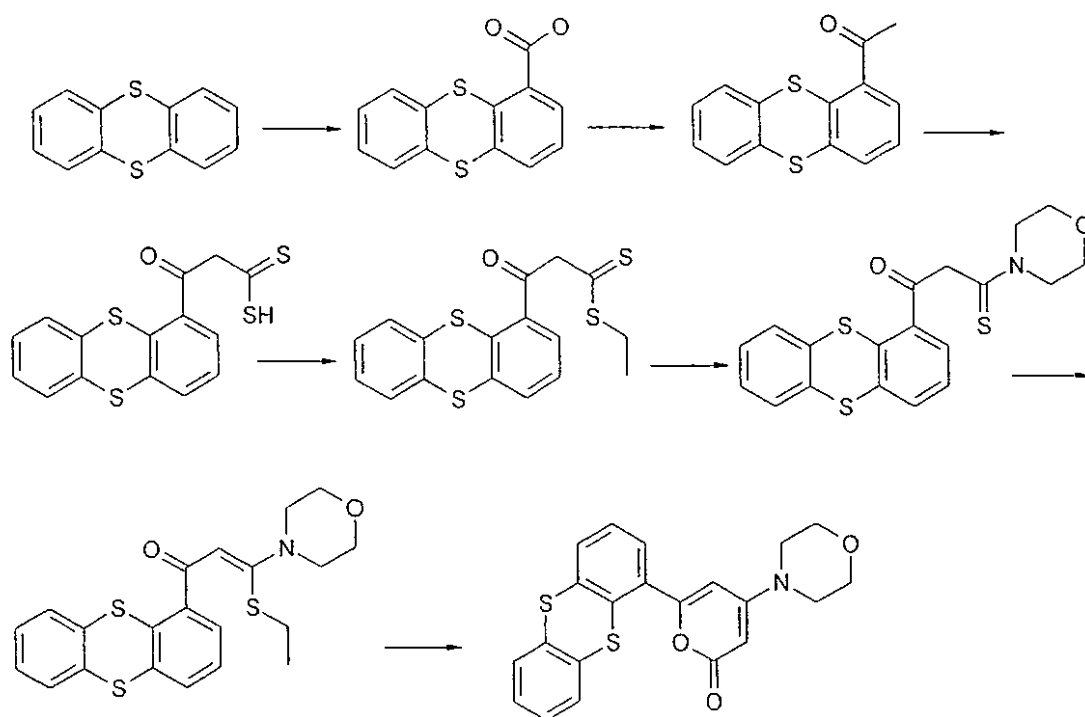
40

## 【0322】

実施例 154-モルホリン-4-イル-6-チアントレン-1-イル-ピラン-2-オン

50

## 【化42】



10

20

## 【0323】

## チアントレン-1-カルボン酸

無水THF(250mL)中にチアントレン(16.9g, 78ミリモル)を含む攪拌溶液に、不活性気体(N<sub>2</sub>)の雰囲気下で-78℃で30分間かけてt-ブチルリチウム(ヘキサン中に1.7M, 55.1mL, 93.6ミリモル)を滴下して添加した。その反応混液を室温まで加温し、得られた赤色の溶液を24時間攪拌し続けた。その混合物を-78℃まで冷却し、その溶液中で二酸化炭素(ドライアイスペレットからの二酸化炭素をいくつかの活性化A4シーブ(activated A4 sieves)を通過させて乾燥させたもの)を1時間発泡させた。その反応液をさらに1時間CO<sub>2</sub>の発泡を継続しつつ室温まで再度加温した。その溶液に水(10mL)を注意深く添加し、2N HClでpHを1に調整した(pH試験紙にて)。真空中で溶媒を除去し、生成した黄色の固形物をろ過し、真空デシケーター中で一晩乾燥した。次いでその固形物をメタノールから再結晶させて所望の生成物を淡黄色の結晶性の固形物として得た(11.9g, 59%)。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 7.25 (3H, m); 7.50 (4H, m). m/z (LC-MS, ESP): RT= 4.53分, (M<sup>-</sup>-1)= 259。

30

## 【0324】

## 1-チアントレン-1-イル-エタノン

無水テトラヒドロフラン(200mL)中にチアントレン-1-カルボン酸(11.71g, 45ミリモル)を含有する攪拌溶液に、不活性気体(N<sub>2</sub>)の雰囲気下で-78℃で30分間かけてメチルリチウム(エーテル中に1.6M, 57mL, 90ミリモル)を滴下して添加した。その反応混液を室温まで加温し(非常に濃厚な白色の懸濁液ができる)、4時間攪拌し続けた。次いでその溶液に水(10mL)を注意深く添加し、2N HClでpH1に調整した(pH試験紙にて)。真空中で溶媒を除去し、生成した黄色の固形物をろ過し、真空デシケーター中で一晩乾燥した。その固形物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン; 1:9)で精製し、エタノールから再結晶させて所望の生成物を得た(6.58g, 57%)。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 2.65 (3H, s); 7.26 (3H, m); 7.47 (2H, m); 7.62 (2H, d), m/z (LC-MS, ESP) RT= 4.95分; (M<sup>+</sup>+1)= 259。

40

## 【0325】

## 3-オキソ-3-チアントレン-1-イル-ジチオプロピオン酸

無水テトラヒドロフラン(50mL)中にカリウム t-ブトキシド(5.73g, 51ミリモル)を含有

50



する溶液に、無水テトラヒドロフラン(20mL)中にCS<sub>2</sub>(1.55mL, 25.5ミリモル)および1-チアントレン-1-イル-エタノン(6.59g, 25.5ミリモル)を含有する溶液を、N<sub>2</sub>雰囲気下で0で滴下して添加した。液が赤色となり、沈殿の形成が観察された。その混合物を週末の間激しく撹拌しつつ放置した後、水(200mL)に注ぎ入れ、エーテル(3 x 100mL)で抽出した。水相を2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>でpH1に酸性化し(Whatmann pH試験紙にて)、エーテル(3 x 100mL)で抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で溶媒を除去して所望の生成物を暗橙色の樹脂状のものとして得た(5.00g, 59%)。 m/z (LC-MS, ESP), RT= 5.11; (M<sup>-</sup> -1)= 333。

## 【0326】

3-オキソ-3-チアントレン-1-イル-ジチオプロピオン酸エチルエステル

硫酸水素テトラブチルアンモニウム(5.1g, 15ミリモル)および水酸化ナトリウム(1.2g, 30ミリモル)を水(50mL)中に溶解した。その溶液に、ジクロロメタン(50mL)中に3-オキソ-3-チアントレン-1-イル-ジチオプロピオン酸(5.02g, 15ミリモル)を含有する溶液を一度に添加し、30分間激しく撹拌した。水層を除去しヨードエタン(4mL)をそのジクロロメタン溶液に添加した後、1時間撹拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(200mL)中にとった。有機物をエーテル(3 x 100mL)で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で蒸発させた。次いでその残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン; 1:4)で精製して所望の化合物を明黄色の固形物として得た(4.00g, 73%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 1.43 (3H, t), 3.33 (3H, q), 6.57 (1H, s), 7.26 (3H, m), 7.51 (3H, m), 7.60 (1H, m), 15.09 (1H, s); m/z (LC-MS, ESP), RT=6.50分, (M<sup>-</sup> -1)= 361。

## 【0327】

3-モルホリン-4-イル-1-チアントレン-1-イル-3-チオキソ-プロパン-1-オン

モルホリン(0.96mL, 11ミリモル)を、エタノール(20mL)中に3-オキソ-3-チアントレン-1-イル-ジチオプロピオン酸エチルエステル(3.99g, 11ミリモル)含有する溶液に添加した。この反応液を8時間還流した後、室温まで冷却した。生成した沈殿をろ過し、乾燥して所望の生成物を明橙色の固形物として得た(3.50g, 82%)。 m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.81および5.33分、同じ、(M+1)= 388。

## 【0328】

3-エチルスルファニル-3-モルホリン-4-イル-1-チアントレン-1-イル-プロペノン

3-モルホリン-4-イル-1-チアントレン-1-イル-3-チオキソ-プロパン-1-オン(3.49g, 9ミリモル)、ヨードエタン(0.8mL, 10ミリモル)、および磨砕した炭酸カリウム(1.38g, 10ミリモル)をアセトン(20mL)中に懸濁し、その混合物を24時間還流した。真空中で溶媒を除去し、残渣を水(50mL)中にとった。有機物をジクロロメタン(3 x 100mL)中に抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で蒸発させた。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して所望の生成物を黄色の固形物として得た(2.26g, 60%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 1.34 (3H, t), 2.96 (2H, q), 3.73 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.21 (3H, m), 7.47 (4H, m); m/z (LC-MS, ESP), RT= 5.01分, (M<sup>+</sup>+1)= 416。

## 【0329】

4-モルホリン-4-イル-6-チアントレン-1-イル-ピラン-2-オン (136)

無水テトラヒドロフラン(20mL)中に活性化亜鉛ダスト(0.65g, 10ミリモル)、プロモ酢酸エチル(0.56mL, 5ミリモル)、およびヨウ素の結晶を2,3個含有する懸濁液を、N<sub>2</sub>雰囲気下で撹拌しつつ50℃で1時間加熱した。無水テトラヒドロフラン(20mL)中の3-エチルスルファニル-3-モルホリン-4-イル-1-チアントレン-1-イル-プロペノン(1.04g, 2.5ミリモル)を撹拌しつつ滴下して添加し、その混合液をN<sub>2</sub>雰囲気下で12時間還流した。その混合液を氷冷した3%希H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(50mL)に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル(3 x 50mL)で抽出し、抽出物を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して所望の生成物を得た(0.35g, 35%)。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 3.45 (4H, t), 3.85 (4H, t), 5.35 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.26 (3H, m), 7.50 (3H, m), 7.61 (1H, m); m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.50分, (M<sup>+</sup>+1)= 396

10

20

30

40

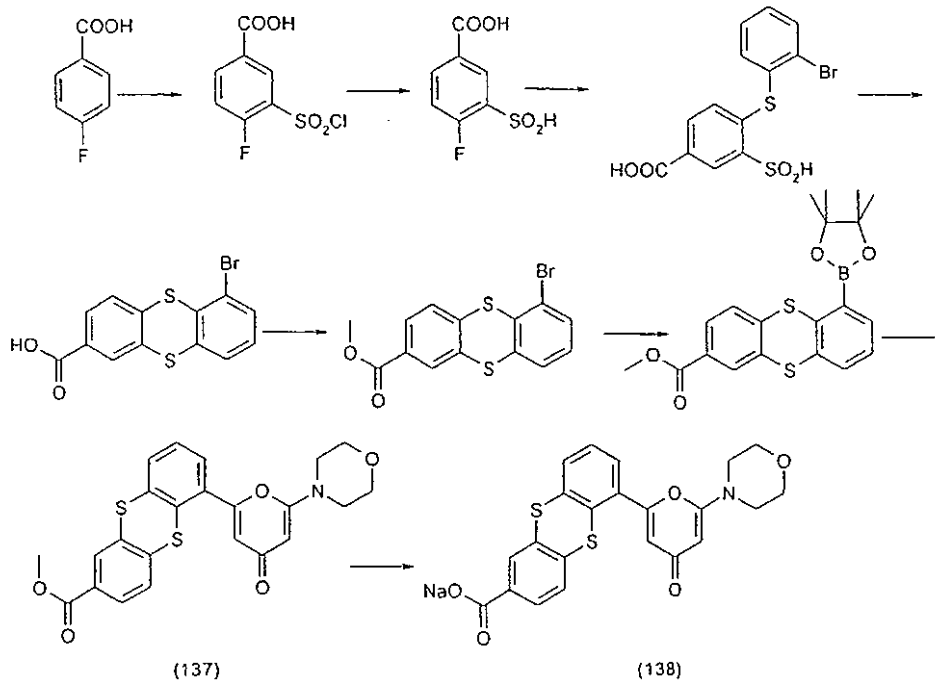
50

。【0330】

実施例 16

6-(6-ホルホルイン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボン酸アミド誘導体

【化43】



10

20

【0331】

3-クロロスルホニル-4-フルオロ-安息香酸

クロロスルホン酸 (100mL, 1.5モル) を 4-フルオロ安息香酸 (43g, 0.307モル) に攪拌しつつ徐々に添加した。澄明な暗黄色の混合物を 150 で 24時間加熱した。その黄色の溶液を室温まで冷却し、激しく攪拌しつつ氷上に注いだ。白色の沈殿をろ過し、圧をかけて乾燥させた。その固形物をデシケーター中で真空下で活性化シリカ上で一晩乾燥した (54.65g, 75%)。Mp: 116-117 ; m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.03分, (M<sup>-</sup>-1)= 237-239 (比 1:3)。

30

【0332】

4-フルオロ-3-スルフィノ-安息香酸

水 (150mL) 中に 3-クロロスルホニル-4-フルオロ-安息香酸 (49.39g, 0.207モル) を含む液に、亜硫酸ナトリウム (130mg, 1.034ミリモル) を 0 で激しく攪拌しつつ緩徐に添加した。添加の完了後、反応液を室温に戻して1時間おき、その溶液のpHを2N水酸化ナトリウム溶液で約pH 6~7に保った。白濁した懸濁液をろ過し、固形物を2N水酸化ナトリウム溶液 (150mL) で、次いで水 (100mL) で洗った。次いで、ろ液を氷浴中で冷却し、濃HClを沈殿がそれ以上生成されなくなるまで添加した (pH<1)。その白色沈殿をろ過し、圧をかけて乾燥し、デシケーター中で真空下で活性化シリカ上で一晩乾燥した (27.92G, 66%)。M/Z (LC-MS, ESP), RT= 0.98分, (M<sup>-</sup>-1)= 203。

40

【0333】

4-(2-プロモ-フェニルスルファニル)-3-スルフィノ-安息香酸

2-プロモベンゼンチオール (25g, 132 ミリモル) を、水 (30mL) 中に 4-フルオロ-3-スルフィノ-安息香酸 (13.5g, 66ミリモル) および NaOHペレット (11g, 264ミリモル) を含有する溶液に添加した。次いでその黄色の混合物を10分間脱気し、140 で48時間加熱した。その反応液を 0 に冷却し、濃HClでpH4~5 (pH試験紙にて) に酸性化した。生成した沈殿をろ過し、ヘキサンで洗い、真空デシケーター中で活性化シリカ上で一晩乾燥した (20.69g, 84%)。m/z (LC-MS, ESP), RT= 3.67分, (M<sup>-</sup>-1)= 373。

50

## 【0334】

6-プロモ-チアントレン-2-カルボン酸

4-(2-プロモ-フェニルスルファニル)-3-スルフィノ-安息香酸(14g, 38ミリモル)をメタンスルホン酸(160mL)の攪拌溶液に緩徐に添加した。その紫色の溶液を60 で3時間加熱した。その反応液を室温まで冷却し、氷(300mL)に注ぎ、黄白色の沈殿が生成した。その固形物をろ過し、水(100mL)で洗い、真空デシケーター内で活性化シリカ上で乾燥した(9.48g, 73%)。  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  = 7.29 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 8.03 (1H, d). m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.99分, ( $\text{M}^- - 1$ ) = 339。

## 【0335】

6-プロモ-チアントレン-2-カルボン酸メチルエステル

メタノール(180mL)中に6-プロモ-チアントレン-2-カルボン酸(9g, 28ミリモル)を含有する液に、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 mL)を緩徐に添加した。その白濁した懸濁液を80 で固形物が全て溶解するまで加熱した(2時間)。その懸濁液を真空中で濃縮した。水(100mL)を添加し、有機物をジクロロメタン(3 x 70mL)で抽出し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、真空中で蒸発させて黄色の固形物を得た(4.48g, 45%)。  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  = 3.94 (3H, s); 7.13 (1H, t), 7.44 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.13 (1H, d)。

## 【0336】

6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボン酸メチルエステル

1,4-ジオキササン(15mL)中に6-プロモ-チアントレン-2-カルボン酸メチルエステル(1g, 2.8ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.86g, 3.4ミリモル)、および酢酸カリウム(0.12g, 0.14ミリモル)を含有する液を15分間脱気した。その黄色の懸濁液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (78mg, 0.14ミリモル)およびdppf(0.83g, 8.5ミリモル)を添加した。暗赤色の混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下で90 で48時間加熱した。この粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して粘稠な褐色の油を得て(1.13g)、それ以上精製することなく用いた。

## 【0337】

6-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボン酸メチルエステル (137)

6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボン酸メチルエステル(1.1g, 2.83ミリモル)、2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピラン-4-オン(0.73g, 3.4ミリモル)、および $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.8g, 5.66ミリモル)を無水ジオキササン(7mL)中に溶解した。この混合物を15分間脱気した後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.16g, 5モル%)を添加した。暗褐色の混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下で90 で24時間加熱した。この反応混液を真空中で濃縮し、水(100mL)を添加した。褐色の固形物をろ過し、水で洗った(1.23g, 96%)。 m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.49分, ( $\text{M}^+ + 1$ ) = 454。

## 【0338】

6-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボキシレートナトリウム塩 (138)

6-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボン酸メチルエステル(1.1g, 2.43ミリモル)およびNaOHペレット(97mg, 2.43ミリモル)をメタノール(40mL)中に溶解した。その褐色の懸濁液を $\text{N}_2$ 雰囲気下で80 で24時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテルで破碎した。生成物をろ過して集め、微細な暗褐色粉末として生成物を得た(1.11g, 99%)。 m/z (LC-MS, ESP), RT=3.90分, ( $\text{M}^- - 1$ ) = 438。

## 【0339】

6-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボン酸アミド誘導体

6-(6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-チアントレン-2-カルボキシレ

10

20

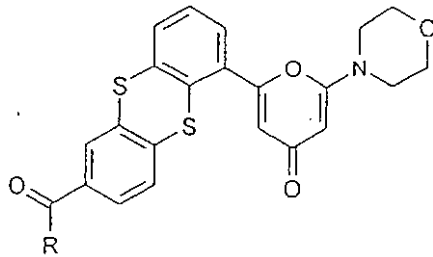
30

40

50

ートナトリウム塩 (138) (20mg, 0.04ミリモル)、HBTU(18mg, 0.05ミリモル)、ジ-イソプロピルエチルアミン(9 $\mu$ L, 0.05ミリモル)、適切なアミン(0.04ミリモル)、および無水ジメチルアセトアミド(0.5mL)。その暗褐色混合物を室温で2時間攪拌した後、分取用HPLCで精製して所望の生成物を得た。それらを下記に示す：

【表 8】



化合物	R	純度	保持時間(分)	M <sup>+</sup> +1
139		95	3.65	453
140		95	3.7	467
141		95	4.11	495
142		95	3.78	467
143		95	4.28	495
144		95	4.03	481
145		90	4.22	495
146		95	4.01	481
147		85	3.84	477
148		90	4.1	521
149		90	3.81	523
150		95	4.1	519
151		95	4.54	521
152		95	4.1	493

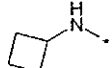
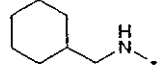
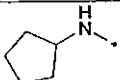
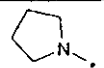
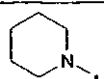
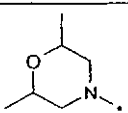
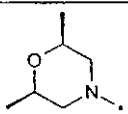
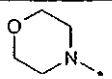
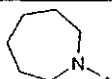
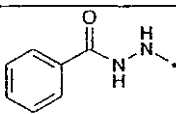
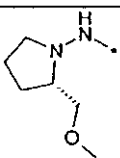
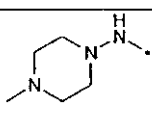
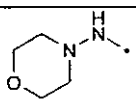
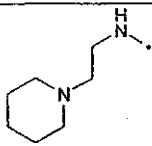
10

20

30

40

50

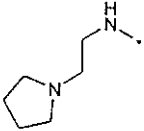
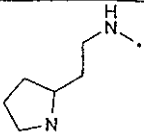
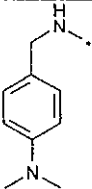
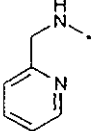
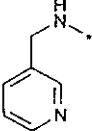
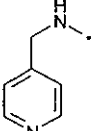
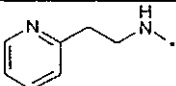
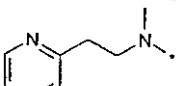
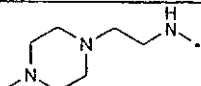
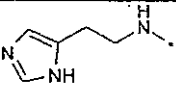
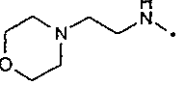
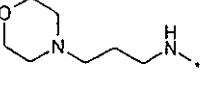
153		95	4.12	493
154		95	4.77	535
155		95	4.3	507
156		95	3.89	493
157		95	4.14	507
158		95	4.00	537
159		95	4.02	537
160		95	3.69	509
161		95	4.31	521
162		95	3.73	558
163		95	3.72	552
164		95	3.12	537
165		95	3.49	524
166		95	3.29	550

10

20

30

40

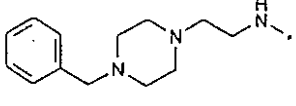
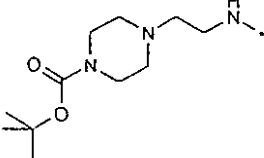
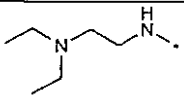
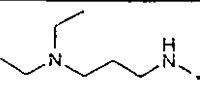
167		95	3.23	536
168		95	3.22	550
169		95	3.62	572
170		95	3.43	530
171		95	3.27	530
172		95	3.21	530
173		95	3.26	544
174		95	3.3	558
175		95	3.05	579
176		95	3.17	533
177		95	3.19	552
178		95	3.18	566

10

20

30

40

179		95	3.44	641
180		95	3.49	651
181		95	3.29	538
182		95	3.27	552

10

20

30

40

50

## 【0340】

## B) 生物学的实施例

## 材料と方法

in vitro ATM阻害アッセイ

該化合物のATMに対する阻害作用を *in vitro* で評価するために、下記のアッセイを用いて  $IC_{50}$  値を求めた。

## 【0341】

ATMタンパク質は、HeLa細胞の核抽出物から、ヒトATMタンパク質のC末端の～500個のアミノ酸残基に対して作成したウサギポリクローナル抗血清を用いて免疫沈降させたものである。免疫沈降法はBanin, S.ら, (1998)に記載の方法論に従って行った。10 $\mu$ LのバッファーC(50mM HEPES, pH7.4, 6mM MgCl<sub>2</sub>, 150mM NaCl, 0.1mM オルトバナジン酸ナトリウム、4mM MnCl<sub>2</sub>, 0.1mM ジチオスレイトール、10% グリセロール)中に免疫沈降法で生じたATMを含有する液を、V字型の底部を有する96ウエルのポリプロピレンプレート中で、1 $\mu$ gのATM基質GSTp53N66を含有する32.5 $\mu$ LのバッファーCに添加した。GSTp53N66基質はグルタチオンS-トランスフェラーゼに融合させたヒト野生型p53のアミノ末端の66個のアミノ酸残基である。ATMはp53をそのセリン残基15においてリン酸化する(Banin, S.ら, (1998))。次いで種々の濃度の阻害剤を添加した。供試化合物は全てDMSOで希釈して最終のアッセイ濃度を100 $\mu$ Mと1nMの間の濃度とし、そのときDMSOは最終濃度が1%となった。37 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートした後、その反応を5 $\mu$ Lの500 $\mu$ M Na-ATPを添加することによって開始した。37 $^{\circ}$ Cで1時間振盪した後、150 $\mu$ Lのリン酸緩衝食塩液(PBS)をその反応液に添加し、プレートを1500rpmで10分間遠心した。次いで反応液の5 $\mu$ Lを、45 $\mu$ LのPBSを含有している96ウエルの乳白色のプレートに移してGSTp53N66基質をプレートのウエルと結合させた。そのプレートをカバーし室温で振盪させつつ1時間インキュベートした後、その内容物を棄てた。プレートのウエルをPBSで2回洗った後、PBS中の3%(w/v)ウシ血清アルブミン(BSA)を添加した。プレートを室温で振盪させつつ1時間インキュベートした後、内容物を棄て、PBSで2回洗った。それらのウエルに、3% BSA/PBS中のホスホセリン-15一次抗体(Cell Signaling Technology, #9284L)の1:10,000希釈のものを50 $\mu$ L添加して、ATMキナーゼによって引き出されたp53の15の位置のセリン残基に起こったリン酸化を検出した。室温で振盪させつつ1時間インキュベートした後、ウエルをPBSで4回洗い、その後抗ウサギHRPコンジュゲート二次抗体(Pierce, 31462)を添加して室温で振盪させつつ1時間インキュベートした。次いでそれらのウエルをPBSで4回洗った後、化学発光試薬(NEN Renaissance, NEL105)を添加した。プレートを軽く振盪し、透明なプレートシールでカバーし、化学発光のカウントのためにTopCount NSTに移した。1秒間のカウント時間の後、1秒あたりのカ

ウント数を各反応液について記録した。

【0342】

各化合物での酵素活性は下記の式を用いて計算した：

% 阻害率 =  $100 - ((\text{未知物質の cpm} - \text{陰性対照の平均 cpm}) \times 100 / (\text{陽性対照の平均 cpm} - \text{陰性対照の平均 cpm}))$

電離放射線またはDNA二本鎖切断化学療法に対する細胞の感受性化

ATM阻害剤の化合物4の、電離放射線またはDNA二本鎖切断を誘発する化学療法に対して細胞を感受性化する能力を試験するために、HeLaまたはLoVoヒト腫瘍由来細胞系統を用いて、クローン原性生存性アッセイ (clonogenic survival assay) を行った。HeLa細胞系統は電離放射線での研究に用い、LoVo細胞系統は化学療法剤での研究で用いた。一処理あたり ~ 100コロニーを得るために十分な数の細胞を、6ウエルのディッシュに蒔き、4~6時間後に、グラフに示している濃度で化合物4を添加した。1時間後に、一連の濃度のエトポシド(図2)、カンプトテシン(図3)、またはドキシソルピシン(図4)を添加した。電離放射線処理(図1)では、化合物4と1時間インキュベートした後、Faxitron 43855D X線キャビネットを用いて、細胞に1Gy/分照射した。全ての処理について、さらに16時間のインキュベーションを行った後、薬剤を含有する培地を除去して新鮮な培地を添加し、さらに10日間のインキュベーションを行った後、コロニーをギムザ染色した。供試化合物は全てDMSO中に溶解し、細胞に用いる際の最終濃度を0.1%以下とした。この細胞を>50含んでいる残存コロニーを陽性と計数した。

10

【0343】

組換えレトロウイルスベクターおよびウイルス標品

5'LTR' /Vpr' 複製欠損 HIV gag/pol を発現しているパッケージング構築物を、ベクター L P2GPH (Haselhorstら, 1998 "Development of cell lines stably expressing human immunodeficiency virus type 1 proteins for studies in encapsidation and gene transfer" J. Gen. Virol., 79, 231-7) に基づいてデザインした。HIVインテグラーゼ変異体パッケージング構築物、これはインテグラーゼ遺伝子中のD64Vアミノ酸の変化をコードするものであるが、これを部位特異的突然変異導入によって作成した(Quickchange mutagenesis system, Stratagene)。HIV-1ルシフェラーゼトランスファクターであるHIV-Lucを、fireflyのルシフェラーゼ遺伝子を2個のHIV-1 LTR配列と HIV-1 RNA パッケージングシグナル配列の間に挿入することによって構築した。VSV G エンベロープ発現プラスミドについては既に報告されている(Naldiniら, (1996) "In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector", Science, 272, 263-7)。HIV-1組換えレトロウイルスのストックはNaldiniら, 1996に報告されている3-プラスミド発現系を改変したものをを用いて作成した。6 x 10<sup>6</sup>個のヒト腎臓293T細胞を、Lipofectamine-2000試薬(Gibco-BRL)を用いて、10μgのパッケージング構築物WTまたはインテグラーゼD64V変異体、8μgのHIV-Luc移送ベクターおよび5μgのVSV G エンベロープタンパク質発現プラスミドで同時トランスフェクションした。トランスフェクションの48時間後にレトロウイルスを含んでいる細胞培養上清を集め、0.45μmのセルロースアセテート膜を通過させてろ過し、-80℃で保存した。組換えHIV-1ウイルス力価はHIV-1 p24 gag抗原ELISAキット(Beckman-Coulter)を製造者の使用説明書に従って用いて測定した。

20

30

40

【0344】

レトロウイルス形質導入(LUCIA)

HIV-1をベースとしたルシフェラーゼアッセイ(LUCIA)には、Jurkat T細胞(懸濁培養)を8μg/mL ポリブレンの存在下で37℃で1時間MOIを0.5とした上清を含有しているHIV-Luc組換えウイルスで形質導入した。細胞を洗った後、種々の濃度の阻害剤を含有している96ウエルの乳白色の組織培養プレート(Corning)の複数のウエルに蒔いた(3 x 10<sup>4</sup>個の細胞/ウエル)。HeLa細胞(接着性細胞)では、細胞を蒔き24時間付着させてから、ウイルスを含有している上清に暴露させた。ウイルス添加後37℃で48時間その細胞をインキュベートし、ルシフェラーゼ活性をPackard TopCount-NXT マイクロプレートシンチレーションカウンターでBright-Glo ルシフェラーゼアッセイ試薬(Promega Corp.)を用いて定量した。形質

50



導入を定量した実験では全て少なくとも3回の独立した実験から標準誤差(S.E.)を計算した。細胞傷害性は、LUCIAと並行して(ただしウイルスは含まず)市販のCellTiter-96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega Corp.)を用いて製造者の使用説明書に従って評価した。

【0345】

HIV-1 4日間複製アッセイ

C8166 T細胞を洗い、HIV-1(HXB2<sub>wt</sub>およびHXB2<sub>AZTres</sub>株、逆転写酵素のアミノ酸の変化は67N、70R、215F、219Q)を低多重感染度で室温で1時間感染させた。次いでその細胞を洗い、種々の濃度の阻害剤を含有している96ウエルの細胞培養プレートに蒔いた(5 x 10<sup>4</sup>個の細胞/ウエル、3回重複測定)。プレートを37 °Cで4日間インキュベートした。次いで無細胞の培養液を集め、p24ウイルス抗原のレベルを市販のELISAキット(Murex)を、製造者の使用説明書に従って用いてアッセイした。細胞傷害性は未感染のC8166 T細胞を、種々の濃度の阻害剤を含有している96ウエルの細胞培養プレートに蒔き(5 x 10<sup>4</sup>個の細胞/ウエル、3回重複測定)、そのプレートを37 °Cでインキュベートして評価した。4日後、25 μLのXTT、これは生細胞では代謝されるが、死んだ細胞では代謝されないものだが、これを添加し、プレートを37 °Cでさらに3時間インキュベートした。最後に、450nmの波長で吸光度を測定した。

【0346】

結果

in vitro ATM アッセイ

上述の方法を用いて化合物のATM阻害活性をアッセイした。結果のいくつかをIC<sub>50</sub>値(酵素活性の50%が阻害される濃度)として下記の表1に詳述している。これらは種々の濃度、通常は100 μMから1nMの範囲で測定したものである。このIC<sub>50</sub>値は、化合物の活性が強いものを特定するための比較値として用いられる。

【表9】

表1

化合物	IC <sub>50</sub> - ATM
4	<200 nM
5	<200 nM
6	<2 μM
7	<200 nM
9	<20 μM
13	<20 μM
17	<200 nM
18	<200 nM

【0347】

次の化合物はIC<sub>50</sub>値が200nM未満であった：19-43、44-87、93、102、106-107、109-113、115-117、119、122-124、126-131、133-135、137-140、142-182。

【0348】

上記のものに加え、次の化合物はIC<sub>50</sub>値が2 μM未満であった：88-92、94-101、103-105、108、114、118、120-121、125、132、136、および141。

【0349】

電離放射線またはDNA二本鎖切断化学療法に対する細胞の感受性化

図1-4のデータは、化合物4でのATMの障害がDNA二本鎖切断誘導剤に対する腫瘍由来細胞系統の感受性化に著しい効果を有することを明らかに示している。

【0350】

#### レトロウイルス形質導入(LUCIA)

HIV-1をベースとしたLUCIAを用いて、化合物4(Ku0064として知られている)のレトロウイルス感染を抑制する能力について試験した(図5)。

【0351】

化合物4はJurkat T細胞(図5)ならびにその他のATMが働いている細胞系統で試験したものの全てにおいて、低いマイクロモル濃度レベルの濃度でHIV-1 LUCIAを効率的に障害することが示された。LUCIAでの化合物4の50%障害濃度(IC<sub>50</sub>)は、Jurkat細胞で1~2 μMであり(図5)、その他の試験した細胞系統の全てで1から10 μMの範囲であった。 10

【0352】

化合物4の細胞傷害性および増殖障害効果の試験を、それらが観察された形質導入の効率の低下の理由ではないことを確認するために、LUCIAと並行して行った。10 μMまでの濃度で化合物4で暴露されても、アッセイの際、Jurkat細胞に対して著しい細胞傷害性効果は示さなかった(図5)。

【0353】

HIV-1をベースとしたLUCIAを、化合物4およびヌクレオシド類似体の逆転写酵素阻害剤である3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT)の双方の濃度を増加させつつ存在させてHeLa細胞で行った。 20

【0354】

図7は、化合物4とAZTの組み合わせがHIV-1感染の障害においてそれぞれの薬剤単独よりもより効果的に作用することを見出した。図7はAZTの濃度を増大させると本発明の化合物のHIV-1感染の障害での有効性が増強することの一例を示している。

【0355】

#### HIV複製の障害

HIVの複製が起こっている系における本発明の化合物の有効性を示すために、化合物4の不在下、またはその濃度を増加させつつ、C8166 T細胞を感染させるために複製能のあるHIV-1株(HIV<sub>HXB2</sub>)を用いた。4日間ウイルスを複製させた後、細胞培養上清中のHIV-1の量をp24抗原ELISAで定量した。対照として、逆転写酵素阻害剤であるAZTを並行実験で用いた。図8Aは野生型HIV-1株(HIV<sub>HXB2</sub> wt)のHIV-1複製の、化合物4およびAZTによる障害を示している。HIV-1複製障害に対しての化合物4のIC<sub>50</sub>濃度は0.1 μMであった。AZTは0.002 μMのIC<sub>50</sub>を示した。 30

【0356】

AZT耐性のHIV-1株(HIV<sub>HXB2</sub> AZTres)を用いて4日間複製アッセイを、化合物4の不在下、または濃度を増加させつつ行った(図8B、表2)。AZT耐性株のHIV-1複製障害に対する化合物4のIC<sub>50</sub>濃度は0.06 μMであった。AZTは0.05 μMのIC<sub>50</sub>を示し(表2)、このことはこの株が野生型株と比較するとAZTに対して25倍、耐性が強いであることを示している。

【0357】

化合物4はHIV-1の複製を、野生型HIV-1に対しても(IC<sub>50</sub>=0.1 μM、図8A、表2)、AZT耐性HIV-1株に対しても(IC<sub>50</sub>=0.6 μM、図8B、表2)、同等によく障害した。これらのデータは本発明の化合物が、野生型株およびAZTへの耐性を獲得したHIV-1の株の双方でのHIV-1感染に有効であることの証拠を提供するもので、ウイルスタンパク質を標的とする他の薬剤に対して耐性のHIV-1株への有効性を示唆するものである。 40

【0358】

化合物4の細胞傷害性および増殖障害効果の試験を、それらが観察されたウイルス力価への効果の理由ではないことを確認するために、HIV-1複製アッセイと並行してC8166細胞で試験した(図8C)。C8166細胞を化合物4に暴露させてもアッセイの際に著しい細胞傷害性は示さず、HIV-1複製障害に有効な濃度範囲(1 μM未満)にわたって細胞傷害性は見られなかった。50%のC8166細胞に傷害性を示す化合物4の濃度(CC<sub>50</sub>)は20 μMを越えるものと推測 50

された。表2は4日間複製アッセイにおける化合物4の抗HIV-1活性を示した実験を要約したものである。興味深いことに、LUCIAでの $IC_{50}$ 値( $1\mu M$ ; 図5)は複製アッセイでの値( $0.1\mu M$ ; 図8A)よりも10倍高かった。この相違は複製アッセイでは感染が複数ラウンド起こり、各ラウンドでHIV-1阻害能が提供されたという事実によって説明できるであろう。従って、化合物4の阻害作用はHIV-1複製アッセイでは複合化したものとなっている。従って、複製アッセイにおける推定 $IC_{50}$ 濃度は、HIV-1感染患者の体内で認められうる阻害の程度をより正確に反映したものと見える。

【表10】

化合物	HIV-1 HXB2 ( $IC_{50}\mu M$ ) 野生型	HIV-1 HXB2 ( $IC_{50}\mu M$ ) AZT 耐性
化合物4	0.1	0.06
AZT	0.002	0.05 25倍の耐性

表2

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【0359】

【図1】図1は化合物4が電離放射線に対して細胞を感受性化することができることを示している。HeLa細胞の生存率(%)は、化合物4不存在下(黒正方形)、化合物4の2種類の異なる濃度 $0.5\mu M$ (黒三角形)および $2\mu M$ (黒丸)において、電離放射線の量を増加させて測定したものである。

20

【図2】図2は化合物4がエトポシドに対して細胞を感受性化することができることを示している。LoVo細胞の生存率(%)は、化合物4不存在下(黒正方形)、および化合物4の $10\mu M$ 存在下(黒丸)において、エトポシドの量を増加させて測定したものである。

【図3】図3は化合物4がカンプトテシンに対して細胞を感受性化することができることを示している。LoVo細胞の生存率(%)は、化合物4不存在下(黒正方形)、および化合物4の $10\mu M$ 存在下(黒逆三角形)において、カンプトテシンの量を増加させて測定したものである。

【図4】図4は化合物4がドキソルピシンに対して細胞を感受性化することができることを示している。LoVo細胞の生存率(%)は、化合物4不存在下(黒正方形)、および化合物4の $10\mu M$ 存在下(黒丸)において、ドキソルピシンの量を増加させて測定したものである。

30

【図5】図5は化合物4が組換えレトロウイルスベクターの感染を阻害することができることを示している。ATM阻害剤である化合物4によるそのレトロウイルスの形質導入の阻害は、化合物4の濃度を増加させて、Jurkat T細胞においてHIV-1をベースとしたLUCIAを行うことにより調べた(黒菱形)。データは非処理の対照細胞と比較して形質導入効率(ルシフェラーゼシグナル)で示した。化合物4によるHIV-1感染の $IC_{50}$ 濃度は約 $1\mu M$ である。薬剤の細胞傷害性(白正方形)はMTSホルマザン色素還元アッセイで測定し、データは薬剤での処理後に残存する生細胞のパーセンテージで示している。試験した化合物4の濃度範囲では顕著な細胞傷害性は観察されなかった。

40

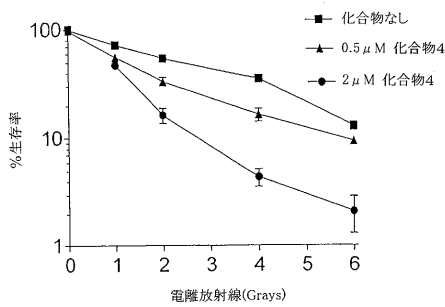
【図6】図6は化合物4がHIV-1 RTを阻害しないことを示している。HIV-1 RTの阻害は化合物4(黒菱形)の量を増加させて、化学発光HIV-1逆転写酵素アッセイを行って調べた。試験に用いた濃度範囲では化合物4は有意な抗RT活性を示さない。ネビラピン(白正方形)を用いた対照のRT阻害も示している。

【図7】図7は化合物4がAZTと協働してHIV-1感染を阻害することを示している。AZTの不存在下(黒三角形)または $0.1\mu M$ (白正方形)、 $0.4\mu M$ (星印)もしくは $1.2\mu M$ (白菱形)存在下において、化合物4の濃度を増加させつつHeLa細胞でHIV-1をベースとしたLUCIAを行った。データは非処理の対照細胞と比較して形質導入効率(ルシフェラーゼシグナル)で示した。化合物4とAZTが組み合わされると、それぞれの薬剤単独の場合と比較して抗HIV活性の増強が認められた。

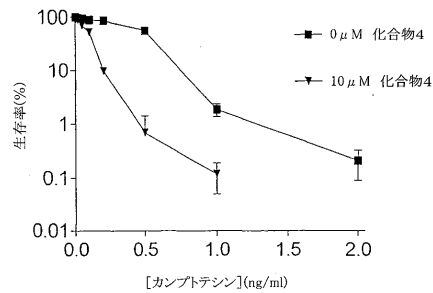
50

【図8】図8は化合物4がHIV-1の複製を阻害することを示している。4日間HIV-1複製アッセイを化合物4(黒菱形)またはAZT(白正方形)の濃度を増加させつつ、C1866細胞で行った。HIV-1力価はp24抗原ELISAで定量し、データは非処理の対照細胞と比較して無細胞の上清中のHIV-1 p24のパーセンテージとして示した。(A)複製アッセイを野生型HIV-1株(HIV-1<sub>HXB2</sub> wt)を用いて行った。(B)複製アッセイをAZT耐性HIV-1株(HIV-1<sub>HXB2</sub> AZTres)を用いて行った。化合物4は野生型およびAZT耐性のHIV-1株でHIV-1複製をそのどちらも同程度に強く阻害した。(C)対照の薬剤の細胞傷害性をXTT色素還元アッセイで調べた。データは薬剤処理後に残存している生細胞のパーセンテージで示している。HIV-1複製を阻害することが示されている化合物4の濃度範囲で著しい細胞傷害性は認められなかった。

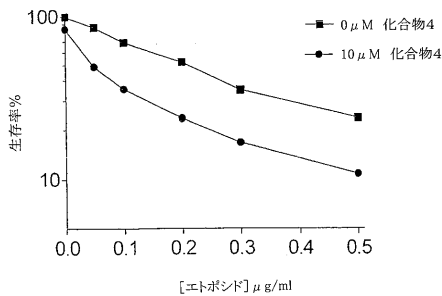
【図1】



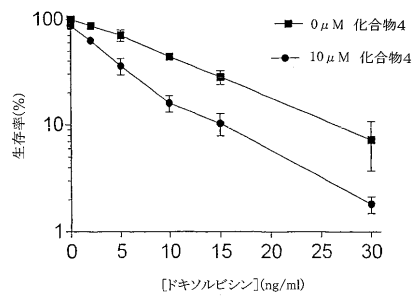
【図3】



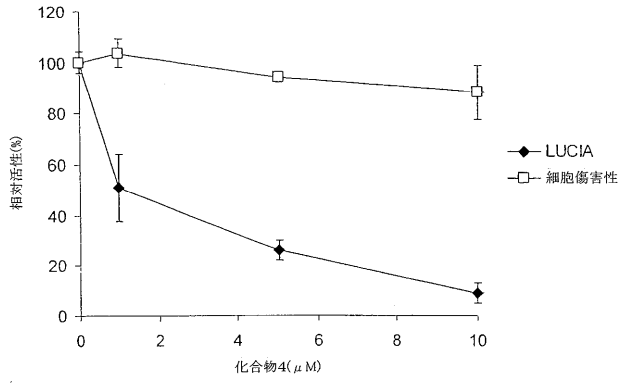
【図2】



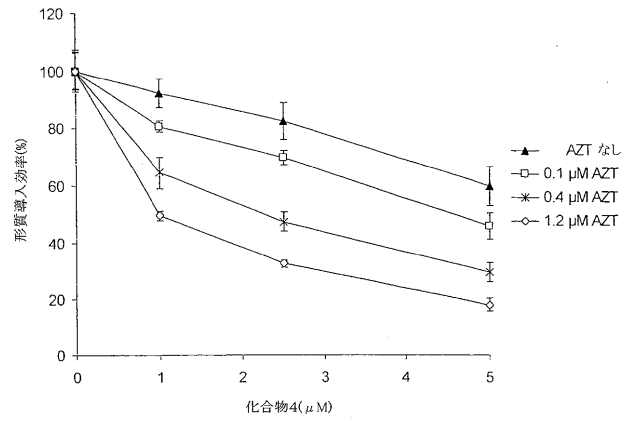
【図4】



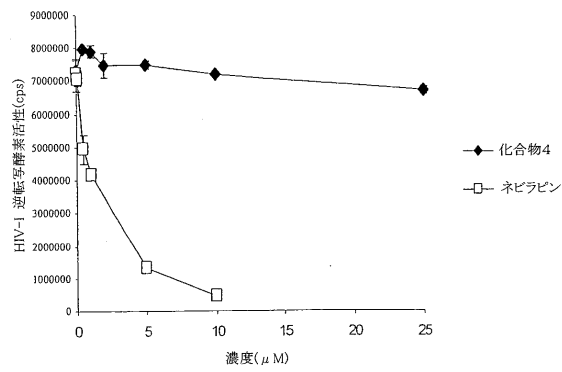
【 図 5 】



【 図 7 】

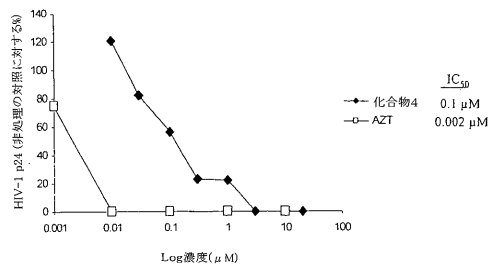


【 図 6 】

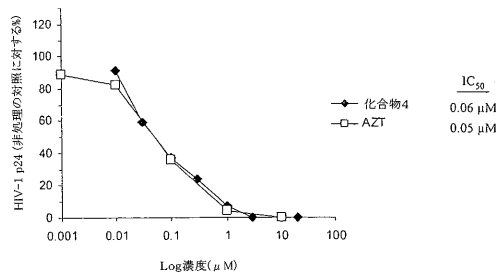


【 図 8 】

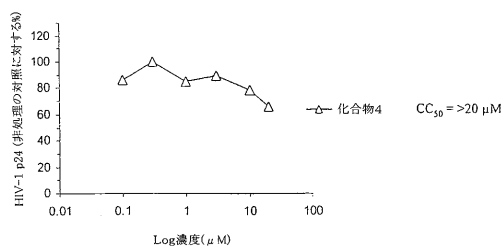
A



B



C



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/GB 03/00770		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D409/04 C07D417/04 A61K31/382 A61P35/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 92 00290 A (UPJOHN) 9 January 1992 (1992-01-09) page 1; claims -----	1, 9, 10		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            *E* earlier document but published on or after the international filing date            *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.            *Z* document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report			
27 June 2003	04/07/2003			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Francois, J			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 03/00770

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200290	A	09-01-1992	AT 128128 T 15-10-1995
			AU 630822 B2 05-11-1992
			AU 7955491 A 23-01-1992
			CA 2064796 A1 30-12-1991
			DE 69113221 D1 26-10-1995
			DE 69113221 T2 28-03-1996
			DK 489877 T3 05-02-1996
			EP 0489877 A1 17-06-1992
			ES 2079068 T3 01-01-1996
			GR 3018304 T3 31-03-1996
			JP 5501886 T 08-04-1993
			US 5302613 A 12-04-1994
			WO 9200290 A1 09-01-1992
			US 5252735 A 12-10-1993

---

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 41/00	A 6 1 K 41/00	
A 6 1 P 9/14	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 31/14	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 1
C 0 7 D 407/04	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 409/04	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 409/14	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 411/04	C 0 7 D 407/04	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 411/04	
	C 0 7 D 413/14	
	C 0 7 D 417/04	
	C 0 7 D 417/14	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, M, X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 スミス, グレーム, キャメロン, マーレイ  
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 マーティン, ニアル, モリソン, パール  
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 ジャクソン, スティーブン, フィリップ  
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 オコナー, マーク, ジェームズ  
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 ラウ, アラン, イン, カイ  
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 コッククロフト, シャオ-リン, ファン  
イギリス国 アールエイチ13 5ピーエックス サセックス, ホーシャム, ファウンドリー レ



- ン、ケムオヴェーション リミテッド  
 (72)発明者 マシューズ、イアン、ティモシー、ウィリアムズ  
 イギリス国 アールエイチ 1 3 5 ピーエックス サセックス、ホーシャム、ファウンドリー  
 ン、ケムオヴェーション リミテッド  
 (72)発明者 メニアー、キース、アラン  
 イギリス国 アールエイチ 1 3 5 ピーエックス サセックス、ホーシャム、ファウンドリー  
 ン、ケムオヴェーション リミテッド  
 (72)発明者 リゴリユー、ローレント、ジーン、マーティン  
 イギリス国 アールエイチ 1 3 5 ピーエックス サセックス、ホーシャム、ファウンドリー  
 ン、ケムオヴェーション リミテッド  
 (72)発明者 ヒュマーソン、マルク、ジョフリー  
 イギリス国 アールエイチ 1 3 5 ピーエックス サセックス、ホーシャム、ファウンドリー  
 ン、ケムオヴェーション リミテッド  
 (72)発明者 グリフィン、ロジャー、ジョン  
 イギリス国 エヌイー 6 3 エスゼット ノーザンバーランド、モーペス、ランカスター  
 パーク、セント レオナルズ ウォーク 6

F ターム(参考) 4C062 DD12

4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 BB07 BB08 BB09 CC78 CC87 CC94  
 CC95 CC96 CC97 DD03 DD04 DD10 DD12 DD22 DD25 DD36  
 DD41 DD51 DD54 DD62 DD64 DD67 DD73 DD75 DD76 DD78  
 EE01  
 4C084 AA11 NA14 NA15 ZA011 ZA441 ZB011 ZB211 ZB261 ZB331 ZC201  
 ZC202 ZC411 ZC412 ZC521 ZC551 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC82 BC85 BC89 GA02 GA04 GA05  
 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 NA14  
 NA15 ZA01 ZA44 ZB01 ZB21 ZB26 ZB33 ZC20 ZC41 ZC52  
 ZC55 ZC75

【要約の続き】

