

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5991974号
(P5991974)

(45) 発行日 平成28年9月14日(2016.9.14)

(24) 登録日 平成28年8月26日(2016.8.26)

| | | | |
|--------------------|------------------|---------|--------------|
| (51) Int. Cl. | | F I | |
| C07D 487/04 | (2006.01) | C O 7 D | 487/04 1 4 1 |
| A61P 35/00 | (2006.01) | C O 7 D | 487/04 C S P |
| A61P 31/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |
| A61P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/00 |
| A61P 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 |

請求項の数 22 (全 185 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2013-520164 (P2013-520164) |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年7月22日 (2011.7.22) |
| (65) 公表番号 | 特表2013-532652 (P2013-532652A) |
| (43) 公表日 | 平成25年8月19日 (2013.8.19) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2011/062683 |
| (87) 国際公開番号 | W02012/010704 |
| (87) 国際公開日 | 平成24年1月26日 (2012.1.26) |
| 審査請求日 | 平成26年7月9日 (2014.7.9) |
| (31) 優先権主張番号 | 10170683.6 |
| (32) 優先日 | 平成22年7月23日 (2010.7.23) |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) |

前置審査

| | |
|-----------|---|
| (73) 特許権者 | 503385923 |
| | ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング |
| | ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173 |
| (74) 代理人 | 100086771 |
| | 弁理士 西島 孝喜 |
| (74) 代理人 | 100088694 |
| | 弁理士 弟子丸 健 |
| (74) 代理人 | 100094569 |
| | 弁理士 田中 伸一郎 |
| (74) 代理人 | 100084663 |
| | 弁理士 箱田 篤 |

最終頁に続く

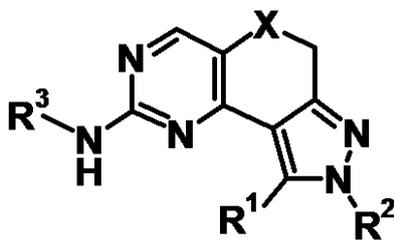
(54) 【発明の名称】 新規アミノピラゾロキナゾリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)

【化1】



(I)

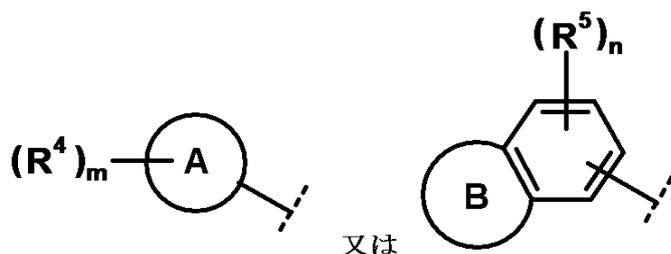
(式中、

R^1 が、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{a1} 及び/又は R^{b1} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基であり；

各 R^{a1} は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b1} 及び/又は C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び C_{6-10} アリールの中から選択される基を表し、かつ

各 R^{b1} は独立に、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン及び $-CN$ の中から選択され、
 R^2 は、メチルまたはエチルを表し；
 R^3 は、下記基を表し；

【化2】



Aは、 C_{6-10} アリール及び5~12員ヘテロアリールの中から選択され；

Bは、窒素、イオウ及び酸素の中から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、任意に C_{1-6} アルキル及び $=O$ の中から選択される1つ以上の置換基を有してもよい5~7員非芳香族ヘテロ環を表し；

各 R^4 は、独立に R^a 及び R^b の中から選択され；

mは、0、1、2又は3を表し；

R^5 は、 R^a 及び R^b の中から選択され；

nは、0又は1を表し；

Xは、結合を表すか又は $-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-$ の中から選択され、前記 $-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-$ 中、1又は2個の水素原子は、任意に互いに独立に C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル又はハロゲンで置換されていてもよく；

各 R^a は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^b 及び/又は R^c で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^b は独立に、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^h)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-NR^hC(O)R^c$ 、 $-NR^hC(O)OR^c$ 、 $-NR^hC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^hC(NR^h)NR^cR^c$ 及び $-NR^hS(O)_2R^c$ 、並びに二価置換基 $=O$ の中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

各 R^c は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^d 及び/又は R^e で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^d は独立に、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(NR^h)NR^eR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-NR^hC(O)R^e$ 、 $-NR^hC(O)OR^e$ 、 $-NR^hC(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^hC(NR^h)NR^eR^e$ 及び $-NR^hS(O)_2R^e$ 、並びに二価置換基 $=O$ の中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

各 R^e は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^f 及び/又は R^g で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^f は独立に、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-NR^gR^g$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-C(O)NR^gR^g$ 、 $-C(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)OR^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 、 $-S(O)_2NR^gR^g$ 、 $-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NR^hC(O)OR^g$ 、 $-NR^hC(O)NR^gR^g$ 、 $-NR^hC(NR^h)NR^gR^g$ 及び $-NR^hS(O)_2R^g$ 、並びに二価置換基 $=O$ の中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

各 R^g は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルキルアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択され、かつ各 R^h は独立に、水素及び C_{1-6} アルキルの中から選択される)

10

20

30

40

50

の化合物

(さらに前記化合物(1)は、任意にそれらの互変異性体、それらのラセミ体、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態で、或いは前記全ての形態のそれぞれの塩として存在してもよい)。

【請求項 2】

R¹が、任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{a1}及び/又はR^{b1}で置換されていてもよい、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール及び3~7員ヘテロシクリルの中から選択される基であり；

各R^{a1}は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{b1}及び/又はC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル及びフェニルの中から選択される基を表し、かつ

各R^{b1}は独立に、-O-C₁₋₄アルキル、ハロゲン及び-CNの中から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

R¹がフェニル又はベンジルを表し、前記フェニル及びベンジルは任意に、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、-O-C₁₋₆アルキル及び-CNの中から選択される1つ以上の置換基を有してもよい、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹がフェニル又はベンジルを表し、前記フェニル及びベンジルは任意に、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、ハロゲン、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル及び-CNの中から選択される1つ以上の置換基を有してもよい、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

Xが結合を表すか又は-CH₂-及び-CH₂-CH₂-の中から選択され、前記-CH₂-及び-CH₂-CH₂-中、1又は2個の水素原子は任意にC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

Xが-CH₂-及び-CH₂-CH₂-の中から選択され、前記-CH₂-及び-CH₂-CH₂-中、1又は2個の水素原子は任意にC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 7】

Xが-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-及び-CH₂-CH₂-の中から選択される、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

Xが-CH₂-又は-CH(CH₃)-を表す、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

Aが、フェニル、ナフチル、5~6員単環式ヘテロアリール及び9~10員二環式ヘテロアリールの中から選択される、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 10】

Aが、フェニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ナフチル、イソキノリニル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル及びイミダゾ[1,2-a]ピリジルのの中から選択される、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

Aがピラゾリルを表す、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

50

各 R^4 が独立に R^{a3} 及び R^{b3} の中から選択され；
 m が0、1、2又は3を表し；
 各 R^{a3} は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b3} 及び/又は R^{c3} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3～14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；
 各 R^{b3} は独立に、 $-OR^{c3}$ 、 $-NR^{c3}R^{c3}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 及び $-S(O)_2R^{c3}$ の中から選択され；
 各 R^{c3} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d3} 及び/又は R^{e3} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3～14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；
 各 R^{d3} は独立に、 $-OR^{e3}$ 、 $-NR^{e3}R^{e3}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 及び $-C(O)NR^{e3}R^{e3}$ の中から選択され；
 各 R^{e3} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{f3} 及び/又は R^{g3} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3～14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；
 各 R^{f3} は独立に $-OR^{g3}$ 、 $-NR^{g3}R^{g3}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{g3}$ 、 $-C(O)OR^{g3}$ 及び $-C(O)NR^{g3}R^{g3}$ の中から選択され、かつ
 各 R^{g3} は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～12員ヘテロアリールの中から選択される、
 請求項1～1.1のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

【請求項1.3】

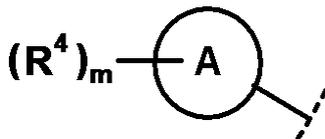
m が1、2又は3を表す、

請求項1.2に記載の化合物。

【請求項1.4】

R^3 が下記基を表し；

【化3】



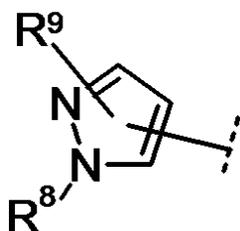
30

A は C_{6-10} アリール及び5～12員ヘテロアリールの中から選択され；
 各 R^4 は独立に R^a 及び R^b の中から選択され；
 m は0、1、2又は3を表し、かつ
 R^a 及び R^b は請求項1の定義どおりである、
 請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項1.5】

R^3 が下記基を表し；

【化4】



40

R^8 は、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b7} 及び/又は R^{c7} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及び5～7員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

50

各 R^{b7} は独立に、 $-OR^{c7}$ 、 $-NR^{c7}R^{c7}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c7}$ 及び $-C(O)NR^{c7}R^{c7}$ の中から選択され；

各 R^{c7} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d7} 及び/又は R^{e7} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール及び5~7員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{d7} は独立に、 $-OR^{e7}$ 、 $-NR^{e7}R^{e7}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e7}$ 及び $-C(O)NR^{e7}R^{e7}$ の中から選択され；

各 R^{e7} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{f7} 及び/又は R^{g7} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール及び5~7員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{f7} は独立に、 $-OR^{g7}$ 、 $-NR^{g7}R^{g7}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{g7}$ 及び $-C(O)NR^{g7}R^{g7}$ の中から選択され；

各 R^{g7} は独立に水素又は C_{1-6} アルキルを表し；

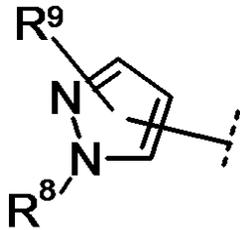
R^9 は水素、 C_{1-4} アルキル及び C_{3-5} シクロアルキルの中から選択される、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^3 が下記基を表し；

【化 5】



R^8 は C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルキル) NH - C_{1-4} アルキル及び(C_{1-4} アルキル) $_2N$ - C_{1-4} アルキルの中から選択され；

R^9 は水素、 C_{1-4} アルキル及び C_{3-5} シクロアルキルの中から選択される、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

下記

- I-168 (5S)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-194 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-201 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-204 N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-222 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-271 (5S)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-225 N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-[(3-メチルフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン

10

20

30

40

- I-205 1-[4-[4-[9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-イル]エタノン;
- I-198 N-[1-[2-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]エチル]ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-197 8-メチル-9-フェニル-N-[1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピラゾール-3-イル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-195 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-(ナフトレン-1-イルメチル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-193 9-[(2-クロロフェニル)メチル]-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン; 10
- I-189 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-(3-メチルチオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-187 N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-[(2-メチルフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-186 1-[4-[4-[(5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)アミノ]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-イル]エタノン;
- I-185 8-メチル-N-[1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピラゾール-3-イル]-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-171 9-(4-クロロフェニル)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン; 20
- I-166 2-[4-[2-[3-[(8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)アミノ]ピラゾール-1-イル]エチル]ピペラジン-1-イル]エタノール;
- I-167 N-[1-[2-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]エチル]ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-217 9-[(3-メトキシフェニル)メチル]-8-メチル-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-210 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-208 9-ベンジル-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン; 30
- I-192 9-[(2-クロロフェニル)メチル]-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-182 8-メチル-9-フェニル-N-[1-(2-ピペラジン-1-イルエチル)ピラゾール-3-イル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-180 9-(3-クロロチオフェン-2-イル)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-176 1-[4-[4-[9-(4-メトキシフェニル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-イル]エタノン;
- I-175 N-[1-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル]ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン; 40
- I-181 9-(3-クロロチオフェン-2-イル)-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-202 9-[(2-クロロフェニル)メチル]-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;

- I-224 N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-9-[(3-メチルフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-237 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-236 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-4-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-30 9-(2-クロロフェニル)-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-112 4-[[9-(2-クロロフェニル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド; 10
- I-40 9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-N-(1-プロパン-2-イルピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-42 9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-97 9-(2-クロロフェニル)-N-[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5,8-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-157 4-[[9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド; 20
- II-8 4-[[9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]-3-メトキシ安息香酸;

のいずれかまたはそれらの塩のいずれかである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む、がん、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び / 又は予防用の医薬組成物。 30

【請求項 20】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む、がんの治療及び / 又は予防用の医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む、非小細胞肺癌 (NSCLC) 及び肝細胞癌 (HCC) の治療及び / 又は予防用の医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩と、請求項 1 に定義される式 (I) の化合物とは異なる少なくとも 1 種の他の細胞分裂停止又は細胞傷害活性物質とを含む医薬調製物。 40

【発明の詳細な説明】

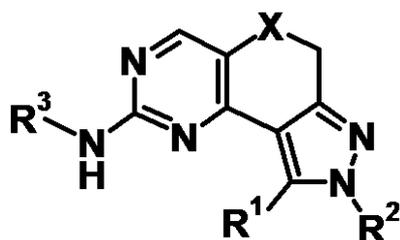
【技術分野】

【0001】

本発明は、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に適した下記一般式 (1)

【0002】

【化1】



(I)

10

【0003】

(式中、基 R^1 ~ R^3 及び X は、特許請求の範囲及び本明細書で与える意味を有する)の新規アミノピラゾロキナゾリン、該化合物を含む医薬製剤及び薬物としてのそれらの使用に関する。本発明の化合物は、細胞膜にあるIGF-1受容体のリン酸化活性に対する阻害効果を示す。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

WO 2005/037843は、キナーゼ阻害薬として、ヘテロアールが環付加している部分飽和キナゾリンを開示している。

20

本発明の目的は、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防及び/又は治療に使用できる新規化合物を示すことである。本発明の化合物は、細胞膜にあるIGF-1受容体のリン酸化活性に対する強力な阻害効果及び該受容体のリン酸化の阻害によって媒介される、腫瘍細胞、例えば神経膠芽腫細胞に対する強い効力を特徴とする。阻害効果及び細胞活性に加えて本化合物は、良い溶解性及び良いPK特性を有する。

インスリン様増殖因子(IGF)及びインスリンシグナル伝達ネットワークは、成長、代謝及びホメオスタシスを含めた生物学的プロセスに関与する高度に保存された必須経路である。さらに、このネットワーク経由の、調節が解除されたシグナル伝達は、特定がんの腫瘍化及び転移を亢進する恐れがある。

リガンドIGF-1、IGF-2及びインスリンは高度に相同性であり、IGF-1R及びIRの特異的ヘテロダイマー又はホモダイマーを活性化する。リガンドの結合後、IGF-1R及びIRは、受容体チロシンキナーゼドメインによって媒介される自己リン酸化を受ける。このリン酸化した受容体は、正準のRas-Raf-MEK-ERK1/2及びPI3K-PDK1-Akt細胞内シグナル伝達カスケードを活性化し、これが細胞の増殖及び生存につながる。さらに、インスリンによるIRの活性化は、肝臓、脂肪及び筋肉等の代謝組織におけるグルコースの取込み及びグリコーゲンの貯蔵を刺激する。

30

【発明の概要】

【0005】

公表された研究論文並びに医学的及び疫学的調査は、腫瘍の発生及び進行におけるIGF-1R及びIRの発現とこれらの受容体のリガンドとの間の強い相関関係を確認した。従って、がんの成長及び生存のシグナル伝達カスケードを遮断する手段として、IGF-1RとIRのATP結合ポケットの小分子競合的阻害薬を開発することが望ましい。このような相互関係を遮断することの予想される臨床的有用性は、腫瘍増殖速度を低減させ、腫瘍を細胞傷害性薬又は目標療法に対して強力に感作させることであろう。

40

【0006】

発明の詳細な説明

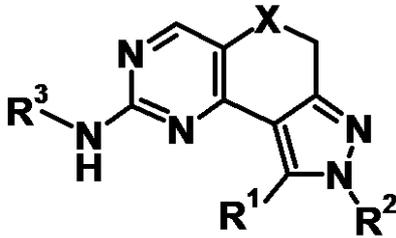
驚くべきことに、一般式(I)(式中、基 R^1 ~ R^3 及び X は後述する意味を有する)の化合物は、細胞増殖の制御に関与する受容体の阻害薬として作用することが分かった。従って、本発明の化合物を例えばこれらの受容体の活性と関連し、かつ過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療のために使用することができる。

50

従って、本発明は、下記一般式(I)

【0007】

【化2】



(I)

10

【0008】

(式中、

(A0)

R¹は、水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^a及び/又はR^bで置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

--

20

(B0)

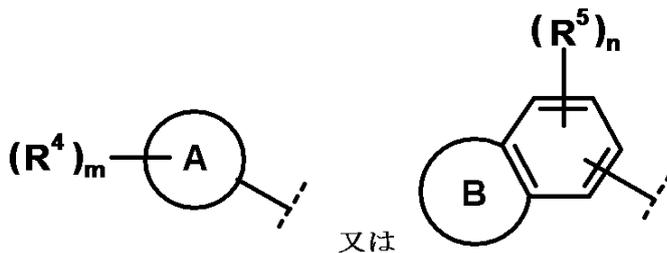
R²は、水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^a及び/又はR^bで置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

--

R³は、下記基を表し；

【0009】

【化3】



又は

30

【0010】

(C0)

Aは、C₆₋₁₀アリール及び5~12員ヘテロアリールの中から選択され；

Bは、窒素、イオウ及び酸素の中から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、任意にC₁₋₆アルキル及び=0の中から選択される1つ以上の置換基を有してもよい5~7員非芳香族ヘテロ環を表し；

--

40

(D0)

各R⁴は、独立にR^a及びR^bの中から選択され；

mは、0、1、2又は3を表し；

R⁵は、R^a及びR^bの中から選択され；

nは、0又は1を表し；

--

(E0)

50

Xは、結合を表すか又は-CH₂-及び-CH₂-CH₂-の中から選択され、前記-CH₂-及び-CH₂-CH₂-中、1又は2個の水素原子は、任意に互いに独立にC₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル又はハロゲンで置換されていてもよく；

--

各R^aは独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^b及び/又はR^cで置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各R^bは独立に、-OR^c、-SR^c、-NR^cR^c、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^c、-C(NR^h)NR^cR^c、-OC(O)R^c、-OC(O)OR^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cR^c、-NR^hC(O)R^c、-NR^hC(O)OR^c、-NR^hC(O)NR^cR^c、-NR^hC(NR^h)NR^cR^c及び-NR^hS(O)₂R^c、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

10

各R^cは独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^d及び/又はR^eで置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各R^dは独立に、-OR^e、-SR^e、-NR^eR^e、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^eR^e、-C(NR^h)NR^eR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-S(O)₂R^e、-S(O)₂NR^eR^e、-NR^hC(O)R^e、-NR^hC(O)OR^e、-NR^hC(O)NR^eR^e、-NR^hC(NR^h)NR^eR^e及び-NR^hS(O)₂R^e、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

20

各R^eは独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^f及び/又はR^gで置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各R^fは独立に、-OR^g、-SR^g、-NR^gR^g、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^gR^g、-C(NR^h)NR^gR^g、-OC(O)R^g、-OC(O)OR^g、-S(O)₂R^g、-S(O)₂NR^gR^g、-NR^hC(O)R^g、-NR^hC(O)OR^g、-NR^hC(O)NR^gR^g、-NR^hC(NR^h)NR^gR^g及び-NR^hS(O)₂R^g、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

各R^gは独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルキルアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択され、かつ各R^hは独立に、水素及びC₁₋₆アルキルの中から選択される)

30

の化合物

(さらに前記化合物(I)は、任意にそれらの互変異性体、それらのラセミ体、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態で、或いは前記全ての形態のそれぞれの塩として存在してもよい)に関する。

【0011】

一態様(A1)では、本発明は、

R¹が、任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{a1}及び/又はR^{b1}で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基であり；

40

各R^{a1}は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{b1}及び/又はC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル及びC₆₋₁₀アリールの中から選択される基を表し、かつ

各R^{b1}は独立に、-OH、-O-C₁₋₆アルキル、ハロゲン及び-CNの中から選択される、化合物(I)に関する。

別の態様(A2)では、本発明は、

R¹が、任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{a1}及び/又はR^{b1}で置換されていてもよい、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール及び3~7員ヘテロシクリルの中から選択される基であり；

50

各 R^{a1} は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b1} 及び/又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及びフェニルの中から選択される基を表し、かつ

各 R^{b1} は独立に、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン及び-CNの中から選択される、化合物(1)に関する。

別の態様(A3)では、本発明は、

R^1 が C_{3-6} アルキルを表す、

化合物(1)に関する。

別の態様(A4)では、本発明は、

R^1 がフェニル又はベンジルを表し、前記フェニル及びベンジルは任意に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル及び-CNの中から選択される1つ以上の置換基を有してもよい、

10

化合物(1)に関する。

別の態様(A5)では、本発明は、

R^1 がフェニル又はベンジルを表し、前記フェニル及びベンジルは任意に、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル及び-CNの中から選択される1つ以上の置換基を有してもよい、

化合物(1)に関する。

別の態様(A6)では、本発明は、

R^1 がチエニルを表し、このチエニルは任意に、 C_{1-4} アルキル及びハロゲンのの中から選択される1つ以上の置換基を有してもよい、

20

化合物(1)に関する。

【0012】

別の態様(B1)では、本発明は、

R^2 が水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b2} 及び/又は C_{6-10} アリールで置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び5~12員ヘテロアリールの中から選択される基であり；

各 R^{b2} は独立に、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ の中から選択される、

化合物(1)に関する。

30

別の態様(B2)では、本発明は、

R^2 が、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b2} 及び/又はフェニルで置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル、及び5~6員ヘテロアリールの中から選択される基であり；

各 R^{b2} は独立に、 $-O-C_{1-4}$ アルキル及び $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ の中から選択される、

化合物(1)に関する。

別の態様(B3)では、本発明は、

R^2 がメチル又はエチルを表す、

化合物(1)に関する。

【0013】

別の態様(E1)では、本発明は、

Xが結合を表すか又は $-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-$ の中から選択され、前記 $-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-$ 中、1又は2個の水素原子は任意に C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい、

化合物(1)に関する。

40

別の態様(E2)では、本発明は、

Xが $-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-$ の中から選択され、前記 $-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-$ 中、1又は2個の水素原子は任意に C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい、

化合物(1)に関する。

別の態様(E3)では、本発明は、

Xが $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-$ の中から選択される、

化合物(1)に関する。

50

別の態様(E4)では、本発明は、
Xが $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ を表す、
化合物(1)に関する。

【0014】

別の態様(C1)では、本発明は、
Aが、フェニル、ナフチル、5~6員単環式ヘテロアリアル及び9~10員二環式ヘテロアリアルの中から選択される、
化合物(1)に関する。

別の態様(C2)では、本発明は、
Aが、フェニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ナフチル、イソキノリニル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル及びイミダゾ[1,2-a]ピリジルのの中から選択される、
化合物(1)に関する。

10

別の態様(C3)では、本発明は、
Aがフェニルを表す、
化合物(1)に関する。

別の態様(C4)では、本発明は、
Aがピラゾリルを表す、
化合物(1)に関する。

【0015】

別の態様(D1)では、本発明は、

20

各 R^4 が独立に R^{a3} 及び R^{b3} の中から選択され；

m が0、1、2又は3を表し；

各 R^{a3} は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b3} 及び/又は R^{c3} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{b3} は独立に、 $-\text{OR}^{c3}$ 、 $-\text{NR}^{c3}\text{R}^{c3}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{c3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{c3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{c3}$ 及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{c3}$ の中から選択され；

各 R^{c3} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d3} 及び/又は R^{e3} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

30

各 R^{d3} は独立に、 $-\text{OR}^{e3}$ 、 $-\text{NR}^{e3}\text{R}^{e3}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{e3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{e3}\text{R}^{e3}$ の中から選択され；

各 R^{e3} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^f 及び/又は R^{g3} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^f は独立に $-\text{OR}^{g3}$ 、 $-\text{NR}^{g3}\text{R}^{g3}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{g3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{g3}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g3}\text{R}^{g3}$ の中から選択され、かつ

各 R^{g3} は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリアル、及び5~12員ヘテロアリアルの中から選択される、

40

化合物(1)に関する。

別の態様(D2)では、本発明は、
 m が1、2又は3を表す、
化合物(1)に関する。

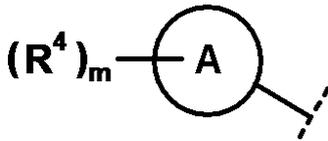
別の態様(D3)では、本発明は、
 m が2を表す、
化合物(1)に関する。

別の態様(CD1)では、本発明は、
 R^3 が下記基を表し；

【0016】

50

【化4】



【0017】

AはC₆₋₁₀アリール及び5~12員ヘテロアリールの中から選択され；

各R⁴は独立にR^a及びR^bの中から選択され；

mは0、1、2又は3を表し、かつ

R^a及びR^bは前記定義どおりである、

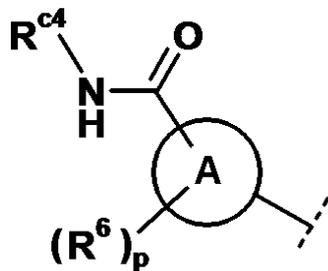
化合物(1)に関する。

別の態様(CD2)では、本発明は、

R³が下記基を表し；

【0018】

【化5】



【0019】

AはC₆₋₁₀アリール及び5~12員ヘテロアリールの中から選択され；

各R⁶は独立にC₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄アルキル及びハロゲンの中から選択され；

pは0、1又は2を表し；

R^{c4}は水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{d4}及び/又はR^{e4}で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各R^{d4}は独立に、-OR^{e4}、-SR^{e4}、-NR^{e4}R^{e4}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{e4}、-C(O)OR^{e4}、-C(O)NR^{e4}R^{e4}、-C(NR^{h4})NR^{e4}R^{e4}、-OC(O)R^{e4}、-OC(O)OR^{e4}、-S(O)₂R^{e4}、-S(O)₂NR^{e4}R^{e4}、-NR^{h4}C(O)R^{e4}、-NR^{h4}C(O)OR^{e4}、-NR^{h4}C(O)NR^{e4}R^{e4}、-NR^{h4}C(NR^{h4})NR^{e4}R^{e4}及び-NR^{h4}S(O)₂R^{e4}、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

各R^{e4}は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{f4}及び/又はR^{g4}で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各R^{f4}は独立に、-OR^{g4}、-SR^{g4}、-NR^{g4}R^{g4}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{g4}、-C(O)OR^{g4}、-C(O)NR^{g4}R^{g4}、-C(NR^{h4})NR^{g4}R^{g4}、-OC(O)R^{g4}、-OC(O)OR^{g4}、-S(O)₂R^{g4}、-S(O)₂NR^{g4}R^{g4}、-NR^{h4}C(O)R^{g4}、-NR^{h4}C(O)OR^{g4}、-NR^{h4}C(O)NR^{g4}R^{g4}、-NR^{h4}C(NR^{h4})NR^{g4}R^{g4}及び-NR^{h4}S(O)₂R^{g4}、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

各R^{g4}は独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルキルアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択され、かつ

10

20

30

40

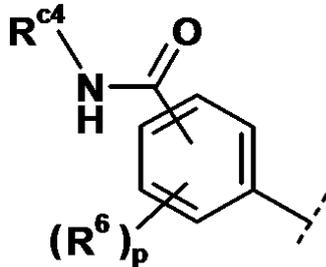
50

各 R^{h4} は独立に水素及び C_{1-4} アルキルの中から選択される、
化合物(1)に関する。

別の態様(CD3)では、本発明は、
 R^3 が下記基を表し、

【0020】

【化6】



10

【0021】

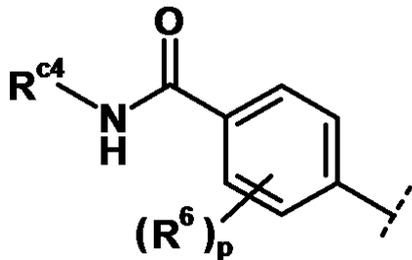
かつ

R^{c4} 、 R^6 及び p は前記定義どおりである、
化合物(1)に関する。

別の態様(CD4)では、本発明は、
 R^3 が下記基を表し、

【0022】

【化7】



20

【0023】

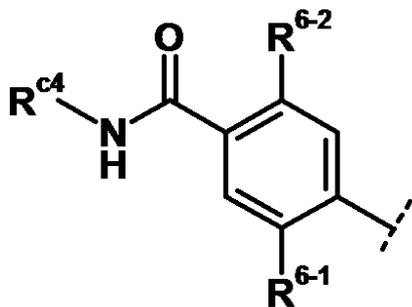
かつ

R^{c4} 、 R^6 及び p は前記定義どおりである、
化合物(1)に関する。

別の態様(CD5)では、本発明は、
 R^3 が下記基を表し；

【0024】

【化8】



30

40

【0025】

R^{6-1} 及び R^{6-2} は独立に水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル及びハロゲンの中から選択
され、かつ

R^{c4} は前記定義どおりである、

50

化合物(1)に関する。

さらなる態様(CD6)、(CD7)、(CD8)及び(CD9)では、本発明は、 R^{c4} が水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d4} 及び/又は R^{e4} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{d4} は独立に $-OR^{e4}$ 、 $-NR^{e4}R^{e4}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e4}$ 及び $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$ の中から選択され；

各 R^{e4} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{f4} 及び/又は R^{g4} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{f4} は独立に $-OR^{g4}$ 、 $-NR^{g4}R^{g4}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{g4}$ 、 $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$ の中から選択され、かつ

各 R^{g4} は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリアル及び5~12員ヘテロアリアルの中から選択される、構造態様(CD2)、(CD3)、(CD4)及び(CD5)を有する化合物に関する。

さらなる態様(CD10)、(CD11)、(CD12)及び(CD13)では、本発明は、 R^{c4} が、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d4} 及び/又は R^{e4} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、モルフォリニル、ピペリジニル及びピペラジニルの中から選択される基を表し；

各 R^{d4} は独立に $-OR^{e4}$ 、 $-NR^{e4}R^{e4}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e4}$ 及び $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$ の中から選択され；

各 R^{e4} は独立に、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{f4} 及び/又は R^{g4} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、モルフォリニル、ピペリジニル及びピペラジニルの中から選択される基を表し；

各 R^{f4} は独立に $-OR^{g4}$ 、 $-NR^{g4}R^{g4}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{g4}$ 、 $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$ の中から選択され、かつ

各 R^{g4} は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、フェニル及び5~6員ヘテロアリアルの中から選択される、

構造態様(CD2)、(CD3)、(CD4)及び(CD5)を有する化合物に関する。

さらなる態様(CD14)、(CD15)、(CD16)及び(CD17)では、本発明は、 R^{c4} が、メチル、メトキシエチル、N,N-ジメチル-エチル、N,N-ジメチル-プロピル、

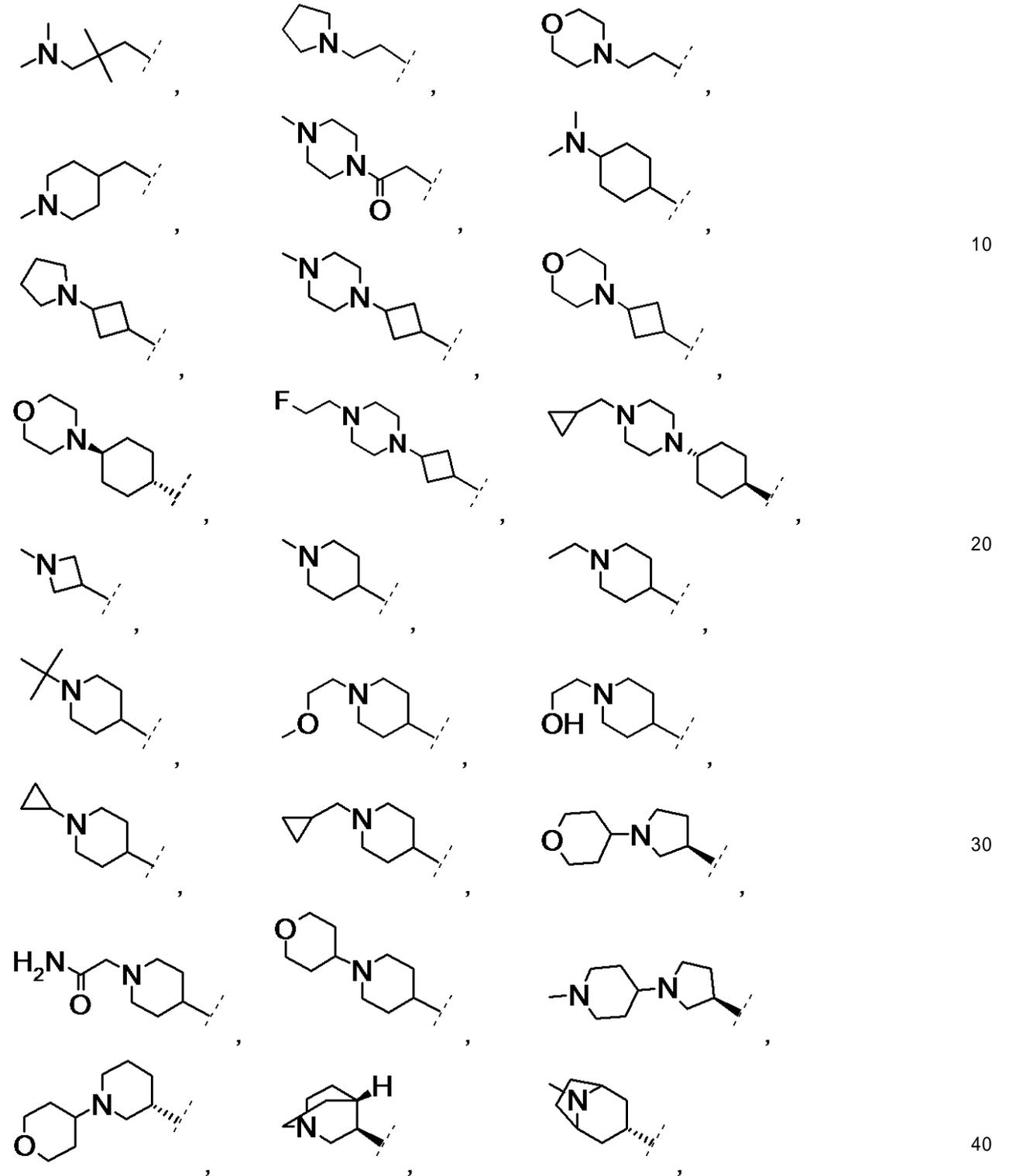
【 0 0 2 6 】

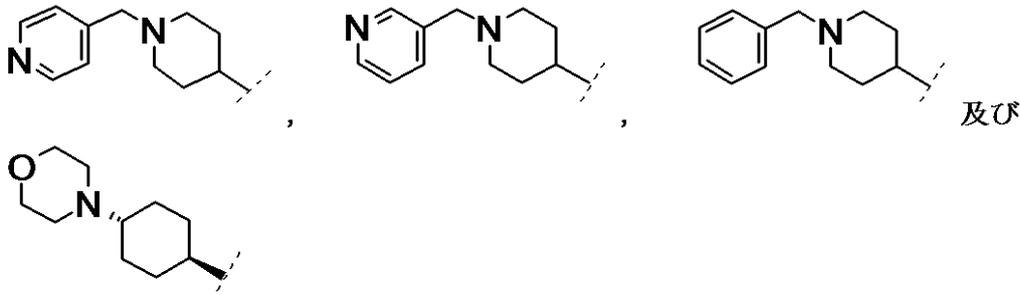
10

20

30

【化9】





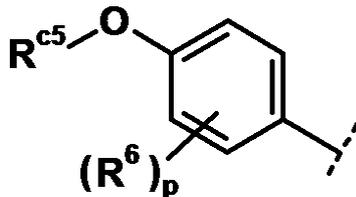
10

の中から選択される、
構造態様(CD2)、(CD3)、(CD4)及び(CD5)を有する化合物に関する。

別の態様(CD18)では、本発明は、
R³が下記基を表し；

【0027】

【化10】



20

【0028】

各R⁶は独立にC₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄アルキル及びハロゲンの中から選択され；

pは0、1又は2を表し；

R^{c5}は水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{d5}及び/又はR^{e5}で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各R^{d5}は独立に、-OR^{e5}、-SR^{e5}、-NR^{e5}R^{e5}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{e5}、-C(O)OR^{e5}、-C(O)NR^{e5}R^{e5}、-C(NR^{h5})NR^{e5}R^{e5}、-OC(O)R^{e5}、-OC(O)OR^{e5}、-S(O)₂R^{e5}、-S(O)₂NR^{e5}R^{e5}、-NR^{h5}C(O)R^{e5}、-NR^{h5}C(O)OR^{e5}、-NR^{h5}C(O)NR^{e5}R^{e5}、-NR^{h5}C(NR^{h5})NR^{e5}R^{e5}及び-NR^{h5}S(O)₂R^{e5}、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

30

各R^{e5}は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なるR^{f5}及び/又はR^{g5}で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各R^{f5}は独立に、-OR^{g5}、-SR^{g5}、-NR^{g5}R^{g5}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{g5}、-C(O)OR^{g5}、-C(O)NR^{g5}R^{g5}、-C(NR^{h5})NR^{g5}R^{g5}、-OC(O)R^{g5}、-OC(O)OR^{g5}、-S(O)₂R^{g5}、-S(O)₂NR^{g5}R^{g5}、-NR^{h5}C(O)R^{g5}、-NR^{h5}C(O)OR^{g5}、-NR^{h5}C(O)NR^{g5}R^{g5}、-NR^{h5}C(NR^{h5})NR^{g5}R^{g5}及び-NR^{h5}S(O)₂R^{g5}、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

40

各R^{g5}は独立に水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルキルアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択され、かつ各R^{h5}は独立に水素及びC₁₋₄アルキルの中から選択される、

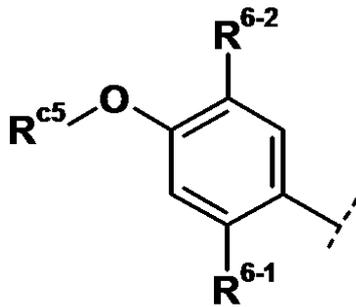
化合物(1)に関する。

別の態様(CD19)では、本発明は、
R³が下記基を表し；

50

【 0 0 2 9 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 3 0 】

R^{6-1} 及び R^{6-2} はそれぞれ独立に水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル及びハロゲンの中から選択され、かつ

R^{c5} は前記定義どおりである、
化合物(1)に関する。

さらなる態様(CD20)及び(CD21)では、本発明は、
 R^{c5} が水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d5} 及び/又は R^{e5} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

20

各 R^{d5} は独立に $-OR^{e5}$ 、 $-NR^{e5}R^{e5}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e5}$ 及び $-C(O)NR^{e5}R^{e5}$ の中から選択され、かつ

各 R^{e5} は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される、

構造態様(CD18)及び(CD19)を有する化合物に関する。

さらなる態様(CD22)及び(CD23)では、本発明は、
 R^{c5} が、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d5} 及び/又は R^{e5} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル及び5~6員窒素含有ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{d5} は独立に $-OR^{e5}$ 、 $-NR^{e5}R^{e5}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e5}$ 及び $-C(O)NR^{e5}R^{e5}$ の中から選択され、かつ

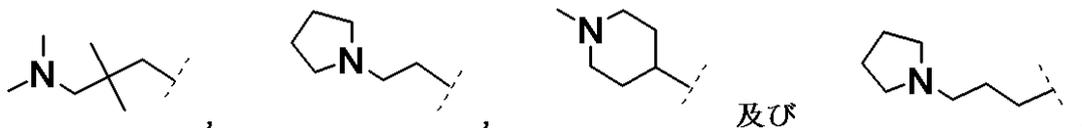
30

各 R^{e5} は独立に C_{1-6} アルキル及び5~6員窒素含有ヘテロシクリルの中から選択される、
構造態様(CD18)及び(CD19)を有する化合物に関する。

さらなる態様(CD24)及び(CD25)では、本発明は、
 R^{c5} がN,N-ジメチルエチル、N,N-ジメチル-プロピル、

【 0 0 3 1 】

【 化 1 2 】



40

【 0 0 3 2 】

の中から選択される、

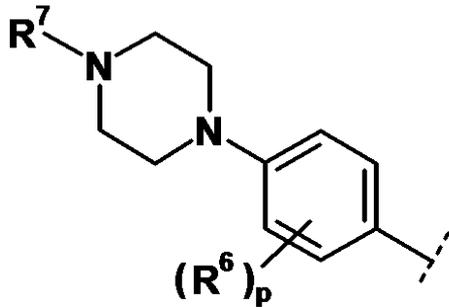
構造態様(CD18)及び(CD19)を有する化合物に関する。

別の態様(CD26)では、本発明は、

R^3 が下記基を表し；

【 0 0 3 3 】

【化13】



【0034】

各 R^6 は独立に C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル及びハロゲンの中から選択され；

R^7 は R^{b6} 及び R^{c6} の中から選択され；

p は0、1又は2を表し；

R^{b6} は $-C(O)R^{c6}$ 、 $-C(O)OR^{c6}$ 、 $-C(O)NR^{c6}R^{c6}$ 、 $-S(O)_2R^{c6}$ 及び $-S(O)_2NR^{c6}R^{c6}$ の中から選択され；

各 R^{c6} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d6} 及び/又は R^{e6} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{d6} は独立に、 $-OR^{e6}$ 、 $-SR^{e6}$ 、 $-NR^{e6}R^{e6}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{e6}$ 、 $-C(O)OR^{e6}$ 、 $-C(O)NR^{e6}R^{e6}$ 、 $-C(NR^{h6})NR^{e6}R^{e6}$ 、 $-OC(O)R^{e6}$ 、 $-OC(O)OR^{e6}$ 、 $-S(O)_2R^{e6}$ 、 $-S(O)_2NR^{e6}R^{e6}$ 、 $-NR^{h6}C(O)R^{e6}$ 、 $-NR^{h6}C(O)OR^{e6}$ 、 $-NR^{h6}C(O)NR^{e6}R^{e6}$ 、 $-NR^{h6}C(NR^{h6})NR^{e6}R^{e6}$ 及び $-NR^{h6}S(O)_2R^{e6}$ 、並びに二価置換基=Oの中から選択されるが、後者は非芳香族環系にのみ存在し得る置換基であり；

各 R^{e6} は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール及び3~14員ヘテロシクリルの中から選択され、かつ

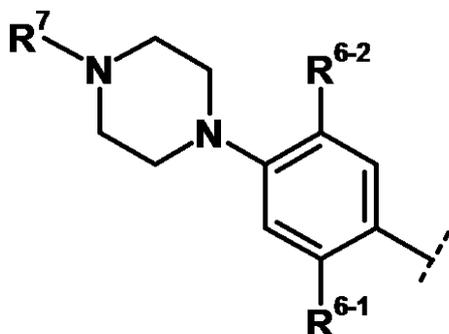
各 R^{h6} は独立に水素及び C_{1-4} アルキルの中から選択される、化合物(1)に関する。

別の態様(CD27)では、本発明は、

R^3 が下記基を表し；

【0035】

【化14】



【0036】

R^{6-1} 及び R^{6-2} は独立に水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル及びハロゲンの中から選択され、かつ

R^7 は前記定義どおりである、

化合物(1)に関する。

さらなる態様(CD28)及び(CD29)では、本発明は、

R^7 が R^{b6} 及び R^{c6} の中から選択され；

R^{b6} は $-C(O)R^{c6}$ 、 $-C(O)NR^{c6}R^{c6}$ 及び $-S(O)_2R^{c6}$ の中から選択され；

10

20

30

40

50

各 R^{c6} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d6} 及び/又は R^{e6} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及び5~6員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{d6} は独立に $-OR^{e6}$ 、 $-NR^{e6}R^{e6}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e6}$ 及び $-C(O)NR^{e6}R^{e6}$ の中から選択され、かつ

各 R^{e6} は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及び5~6員ヘテロシクリルの中から選択される、

構造態様(CD26)及び(CD27)を有する化合物に関する。

別の態様(CD30)では、本発明は、

R^3 が、任意に C_{1-4} アルキル又は C_{3-5} シクロアルキルで一置換若しくは二置換されていてもよいピラゾリルを表す、

10

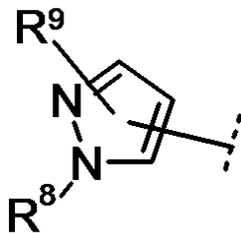
化合物(1)に関する。

別の態様(CD31)では、本発明は、

R^3 が下記基を表し；

【0037】

【化15】



20

【0038】

R^8 は、任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{b7} 及び/又は R^{c7} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及び5~7員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{b7} は独立に、 $-OR^{c7}$ 、 $-NR^{c7}R^{c7}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c7}$ 及び $-C(O)NR^{c7}R^{c7}$ の中から選択され；

各 R^{c7} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{d7} 及び/又は R^{e7} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル及び5~7員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

30

各 R^{d7} は独立に、 $-OR^{e7}$ 、 $-NR^{e7}R^{e7}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{e7}$ 及び $-C(O)NR^{e7}R^{e7}$ の中から選択され；

各 R^{e7} は独立に水素或いは任意に1つ以上の同一若しくは異なる R^{f7} 及び/又は R^{g7} で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル及び5~7員ヘテロシクリルの中から選択される基を表し；

各 R^{f7} は独立に、 $-OR^{g7}$ 、 $-NR^{g7}R^{g7}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{g7}$ 及び $-C(O)NR^{g7}R^{g7}$ の中から選択され；

各 R^{g7} は独立に水素又は C_{1-6} アルキルを表し；

40

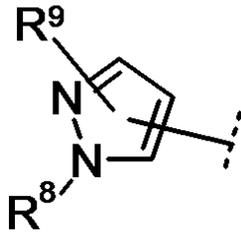
R^9 は水素、 C_{1-4} アルキル及び C_{3-5} シクロアルキルの中から選択される、化合物(1)に関する。

別の態様(CD32)では、本発明は、

R^3 が下記基を表し；

【0039】

【化16】



【0040】

R⁸はC₁₋₄アルキル、C₃₋₅シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)NH-C₁₋₄アルキル及び(C₁₋₄アルキル)₂N-C₁₋₄アルキルの中から選択され；
R⁹は水素、C₁₋₄アルキル及びC₃₋₅シクロアルキルの中から選択される、
化合物(1)に関する。

ここで述べた全ての構造態様A1~A6、B1~B3、C1~C4、D1~D3、E1~E4及びCD1~CD32は、それぞれの態様A0、B0、C0、D0、E0及びCD0の好ましい実施形態であり、CD0はC0とD0の組合せである。本発明の化合物(1)の異なる分子部分に関する構造態様A0~A6、B0~B3、C0~C4、D0~D3、E0~E4及びCD0~CD32を所望どおりに互いに変更してABCDEの組合せを形成し、このようにして好ましい化合物(1)を得ることができる。各ABCDEの組合せは、本発明の化合物A0B0C0D0E0の個々の実施形態又は一般的部分を表現かつ定義する。この組合せによって定義されるあらゆる個々の実施形態又は部分量は、本発明及びその主題に明白に包含される。

好ましい化合物(1)は下記：

【0041】

- I-168 (5S)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-194 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-201 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-204 N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-222 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-271 (5S)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-225 N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-[(3-メチルフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン
- I-205 1-[4-[4-[[9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]ペペリジン-1-イル]エタノン；
- I-198 N-[1-[2-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]エチル]ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；
- I-197 8-メチル-9-フェニル-N-[1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピラゾール-3-イル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン；

- I-195 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-(ナフタレン-1-イルメチル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-193 9-[(2-クロロフェニル)メチル]-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-189 N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-(3-メチルチオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-187 N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-[(2-メチルフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-186 1-[4-[4-[(5,8-ジメチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)アミノ]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-イル]エタノン; 10
- I-185 8-メチル-N-[1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピラゾール-3-イル]-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-171 9-(4-クロロフェニル)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-166 2-[4-[2-[3-[(8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)アミノ]ピラゾール-1-イル]エチル]ピペラジン-1-イル]エタノール;
- I-167 N-[1-[2-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]エチル]ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-217 9-[(3-メトキシフェニル)メチル]-8-メチル-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン; 20
- I-210 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-208 9-ベンジル-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-192 9-[(2-クロロフェニル)メチル]-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-182 8-メチル-9-フェニル-N-[1-(2-ピペラジン-1-イルエチル)ピラゾール-3-イル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-180 9-(3-クロロチオフェン-2-イル)-N-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-176 1-[4-[4-[[9-(4-メトキシフェニル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-イル]エタノン; 30
- I-175 N-[1-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル]ピラゾール-3-イル]-8-メチル-9-フェニル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-181 9-(3-クロロチオフェン-2-イル)-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-202 9-[(2-クロロフェニル)メチル]-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-224 N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-9-[(3-メチルフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-237 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン; 40

- I-236 9-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピラゾール-4-イル]-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-30 9-(2-クロロフェニル)-N-(1-エチルピラゾール-3-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-112 4-[[9-(2-クロロフェニル)-8-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド;
- I-40 9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-N-(1-プロパン-2-イルピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-42 9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-97 9-(2-クロロフェニル)-N-[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5,8-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-アミン;
- I-157 4-[[9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド;
- II-8 4-[[9-(2-クロロフェニル)-5,8-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2-イル]アミノ]-3-メトキシ安息香酸;

10

である。

【 0 0 4 2 】

本発明は、さらに一般式(1)の化合物の水和物、溶媒和物、多形、代謝物、誘導体及びプロドラッグに関する。

20

別の態様では、本発明は、薬物としての一般式(1)の化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の態様では、本発明は、がん、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び/又は予防で使用するための一般式(1)の化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療及び/又は予防で使用するための一般式(1)の化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の態様では、本発明は、非小細胞肺癌(NSCLC)及び肝細胞癌(HCC)の治療及び/又は予防で使用するための一般式(1)の化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療及び/又は予防方法であって、治療的に有効な量の一般式(1)の化合物又はその医薬的に許容できる塩の1種をヒトに投与する工程を含む方法に関する。

30

別の態様では、本発明は、必要に応じて通常の賦形剤及び/又は担体と組み合わせて、一般式(1)の1種以上の化合物又はその医薬的に許容できる塩を活性物質として含有する医薬製剤に関する。

別の態様では、本発明は、一般式(1)の化合物又はその医薬的に許容できる塩の1種と、式(1)とは異なる少なくとも1種のさらなる細胞分裂停止又は細胞傷害活性物質とを含む医薬製剤に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 3 】

40

定義

ここで特に定義しない用語は、全開示及び全体としての文脈に照らして当業者に明白な意味を有する。

本出願で使用する場合、特に指定のない限り、以下の定義が適用される。

接頭辞 C_{x-y} (x 及び y はそれぞれ自然数を表す($x < y$))の使用は、直接関連して特定及び言及された鎖若しくは環構造又は全体としての鎖と環構造の組合せが最大 y 個及び最小 x 個の炭素原子から成り得ることを表す。

1個以上のヘテロ原子を含む基(ヘテロ-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル)中の員数の表示は、全ての環員若しくは鎖員の総原子数又は全ての環員と鎖員の合計に関する。

50

【 0 0 4 4 】

アルキルは、直鎖(非分岐)形及び分岐形で存在し得る一価の飽和炭化水素鎖を表す。アルキルが置換される場合、置換は、水素を持っている全ての炭素原子上で、いずれの場合も単置換又は多置換により、互いに独立に起こり得る。

用語「 C_{1-5} -アルキル」として、例えば H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ が挙げられる。

アルキルのさらなる例は、メチル(Me; $-CH_3$)、エチル(Et; $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n-プロピル; n-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i-Pr; イソプロピル; $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-ブチル; n-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(イソブチル; i-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(sec-ブチル; sec-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(tert-ブチル; t-Bu; $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n-ペンチル; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル(イソペンチル; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオペンチル; $-CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル(n-ヘキシル; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、2,3-ジメチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$)、2,2-ジメチル-1-ブチル($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3,3-ジメチル-1-ブチル($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ペンチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ペンチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘプチル(n-ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル(n-オクチル)、1-ノニル(n-ノニル); 1-デシル(n-デシル)等である。

用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等は、さらにいずれの定義もなければ、対応数の炭素原子を含む飽和炭化水素基を意味し、全ての異性形が含まれる。

アルキルの上記定義は、アルキルが例えば C_{x-y} -アルキルアミノ又は C_{x-y} -アルキルオキシのような別の基の一部である場合も適用される。

【 0 0 4 5 】

用語アルキレンをアルキルから導くこともできる。アルキレンは、アルキルとは異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式上、第2の原子価はアルキルの水素原子を除去することによって生じる。対応する基は、例えば $-CH_3$ と $-CH_2$ 、 $-CH_2CH_3$ と $-CH_2CH_2$ 又は $>CHCH_3$ 等である。

用語「 C_{1-4} -アルキレン」として、例えば $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ 及び $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ が挙げられる。

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

一般用語プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等は、さらにいずれの定義も

10

20

30

40

50

なければ、対応数の炭素原子を含む全ての考えられる異性形を意味し、すなわち、プロピレンには1-メチルエチレンが含まれ、ブチレンには1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン及び1,2-ジメチルエチレンが含まれる。

アルキレンの上記定義は、アルキレンが例えば HO-C_{x-y} -アルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -アルキレンオキシにおけるように別の基の一部である場合にも適用される。

【0046】

アルキルとは異なり、アルケニルは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子が一緒にC-C二重結合で結び付いている。少なくとも2個の炭素原子を有する前記定義どおりのアルキルにおいて、形式上、隣接炭素原子上の2個の水素原子が除去され、フリーの原子価が飽和されて第2の結合を形成すと、対応するアルケニルが形成される。

10

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

20

一般用語プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等は、さらにいずれの定義もなければ、対応数の炭素原子を含む全ての考えられる異性形を意味し、すなわち、プロペニルにはプロパ-1-エニル及びプロパ-2-エニルが含まれ、ブテニルにはブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、1-メチル-プロパ-1-エニル、1-メチル-プロパ-2-エニル等が含まれる。

アルケニルは、二重結合に対して任意にcis若しくはtrans又はE若しくはZ配向で存在し得る。

アルケニルの上記定義は、例えば C_{x-y} -アルケニルアミノ又は C_{x-y} -アルケニルオキシにおけるようにアルケニルが別の基の一部であるときにも適用される。

30

【0047】

アルキレンとは異なり、アルケニレンは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子が一緒にC-C二重結合で結び付いている。少なくとも2個の炭素原子を有する前記定義どおりのアルキレンにおいて、形式上、隣接炭素原子の2個の水素原子が除去され、フリーの原子価が飽和されて第2の結合を形成すると、対応するアルケニレンが形成される。

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

40

一般用語プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等は、さらにいずれの定義もなければ、対応数の炭素原子を含む全ての考えられる異性形を意味し、すなわち、プロペニレンには1-メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには1-メチルプロペニレン、2-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン及び1,2-ジメチルエテニレンが含まれる。

アルケニレンは、二重結合に対して任意にcis若しくはtrans又はE若しくはZ配向で存在し得る。

アルケニレンの上記定義は、アルケニレンが例えば HO-C_{x-y} -アルケニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -アルケニレンオキシにおけるように別の基の一部であるときも適用される。

50

【 0 0 4 8 】

アルキルとは異なり、アルキニルは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子と一緒にC-C三重結合で結び付いている。少なくとも2個の炭素原子を有する前記定義どおりのアルキルにおいて、隣接炭素原子のいずれの場合も2個の水素原子が形式上除去され、フリーの原子価が飽和されて2つのさらなる結合を形成すると、対応するアルキニルが形成される。

アルキニルの例はエチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、1-メチル-プロパ-2-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-2-イニル、ペンタ-3-イニル、ペンタ-4-イニル、3-メチル-ブタ-1-イニル、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニル、ヘキサ-4-イニル、ヘキサ-5-イニル等である。 10

一般用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等は、さらにいずれの定義もなければ、対応数の炭素原子を含む全ての考えられる異性形を意味し、すなわち、プロピニルにはプロパ-1-イニル及びプロパ-2-イニルが含まれ、ブチニルにはブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、1-メチル-プロパ-1-イニル、1-メチル-プロパ-2-イニル等が含まれる。

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

アルキニルの上記定義は、アルキニルが例えば C_{x-y} -アルキニルアミノ又は C_{x-y} -アルキニルオキシにおけるように別の基の一部である場合も適用される。 20

【 0 0 4 9 】

アルキレンとは異なり、アルキニレンは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子と一緒にC-C三重結合で結び付いている。少なくとも2個の炭素原子を有する前記定義どおりのアルキレンにおいて、隣接炭素原子のいずれの場合も2個の水素原子が形式上除去され、フリーの原子価が飽和されて2つのさらなる結合を形成すると、対応するアルキニレンが形成される。

アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチル-プロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロピニレン、1,3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン等である。 30

一般用語プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等は、さらにいずれの定義もなければ、対応数の炭素原子を含む全ての考えられる異性形を意味し、すなわち、プロピニレンには1-メチルエチニレンが含まれ、ブチニレンには1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン及び1,2-ジメチルエチニレンが含まれる。 30

アルキニレンの上記定義は、例えば、 $HO-C_{x-y}$ -アルキニレンアミノ又は H_2N-C_{x-y} -アルキニレンオキシにおけるようにアルキニレンが別の基の一部である場合も適用される。

【 0 0 5 0 】

ヘテロ原子は酸素、窒素及びイオウ原子を意味する。

ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)は、以前に定義したアルキル(アルケニル、アルキニル)から、炭化水素鎖の1個以上の水素原子を互いに独立に、同一若しくは異なってよいハロゲン原子と置き換えることによって導かれる。ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)がさらに置換される場合、その置換は、水素を持っている全ての炭素原子上で、いずれの場合も互いに独立に、単置換又は多置換の形で起こり得る。 40

ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)の例は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-Cl=CH_2$ 、 $-C=C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 等である。

以前に定義したハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)から用語ハロアルキレン(ハロアルケニレン、ハロアルキニレン)も導かれる。ハロアルキレン(ハロアルケニル、ハロアルキニル)は、ハロアルキルとは異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式上、第2の原子価は、ハロアルキルから水素原子を除去することによって形成さ 50

れる。

対応する基は、例えば $-\text{CH}_2\text{F}$ と $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ と $-\text{CHFCHF}-$ 又は $>\text{CFCH}_2\text{F}$ 等である。

上記定義は、ハロゲン基が別の基の一部である場合も適用される。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及びノ又はヨウ素原子に関するものである。

【0051】

シクロアルキルは、サブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環で構成されている。これらの系は飽和している。二環式炭化水素環では、2つの環が、それらが少なくとも2個の炭素原子を共に有するように結合している。スピロ炭化水素環では、炭素原子(スピロ原子)が2つの環に同時に属している。シクロアルキルが置換される場合、置換は、水素を持っている全ての炭素原子上でいずれの場合も互いに独立に単置換又は多置換の形で起こり得る。シクロアルキル自体は置換基として環系のあらゆる適切な位置を介して分子に結合し得る。

10

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

シクロアルキルの上記定義は、例えば、 C_{x-y} -シクロアルキルアミノ又は C_{x-y} -シクロアルキルオキシにおけるようにシクロアルキルが別の基の一部である場合も適用される。

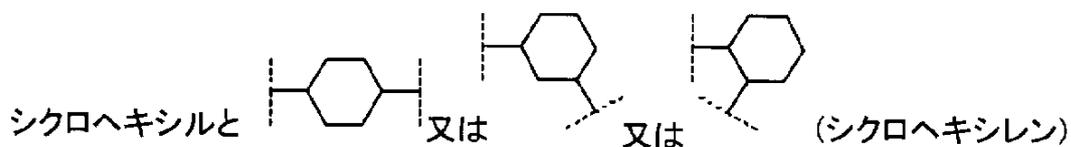
20

シクロアルキルのフリーな原子価が飽和されると、脂環式基が得られる。

このようにして、以前に定義したシクロアルキルから用語シクロアルキレンを導くことができる。シクロアルキレンは、シクロアルキルとは異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式上、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば下記である。

【0052】

【化17】



30

【0053】

シクロアルキレンの上記定義は、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ -シクロアルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ -シクロアルキレンオキシにおけるようにシクロアルキレンが別の基の一部である場合も適用される。

40

【0054】

シクロアルケニルもサブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環で構成されている。しかしながら、この系は不飽和であり、すなわち、少なくとも1つのC-C二重結合があるが、非芳香族系である。前記定義どおりのシクロアルキルにおいて隣接する環炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、フリーの原子価が飽和されて第2の結合を形成すると、対応するシクロアルケニルが得られる。シクロアルケニルが置換される場合、置換は、水素を持っている全ての炭素原子上で、いずれの場合も互いに独立に単置換又は多置換の形で起こり得る。シクロアルケニル自体は、置換基として環系のあらゆる適切な位置を介して分子に結合し得る。

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ-1-エニル、シクロプロパ-2-エニル、シクロブ

50

タ-1-エニル、シクロブタ-2-エニル、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-2-エニル、シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプタ-1-エニル、シクロヘプタ-2-エニル、シクロヘプタ-3-エニル、シクロヘプタ-4-エニル、シクロブタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-1,4-ジエニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,5-ジエニル、シクロヘキサ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘキサ-2,5-ジエニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエニル(ノルボルナ-2,5-ジエニル)、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル(ノルボルネニル)、スピロ[4.5]デカ-2-エン等である。

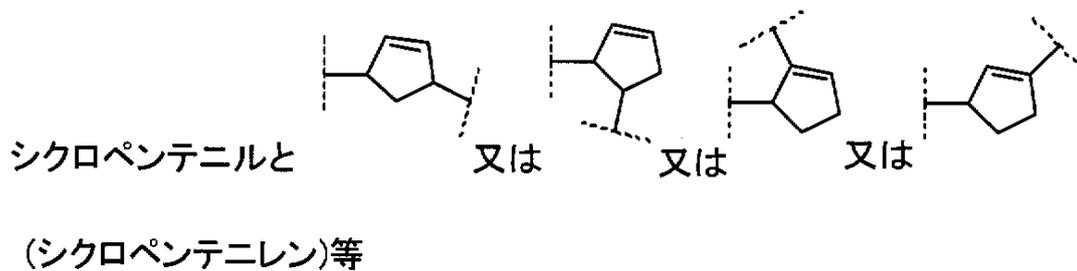
シクロアルケニルの上記定義は、例えば、 C_{x-y} -シクロアルケニルアミノ又は C_{x-y} -シクロアルケニルオキシにおけるようにシクロアルケニルが別の基の一部である場合も適用される。

シクロアルケニルのフリーの原子価が飽和されると、不飽和脂環式基が得られる。

このようにして、以前に定義したシクロアルケニルから用語シクロアルケニレンを導くことができる。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルとは異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式上、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば下記である。

【0055】

【化18】



【0056】

シクロアルケニレンの上記定義は、例えば、 $HO-C_{x-y}$ -シクロアルケニレンアミノ又は H_2N-C_{x-y} -シクロアルケニレンオキシにおけるようにシクロアルケニレンが別の基の一部である場合も適用される。

【0057】

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単環式、二環式又は三環式基を表す。好ましくはアリールは、6個の炭素原子を有する単環式基(フェニル)又は9若しくは10個の炭素原子を有する二環式基(2つの6員環又は1つの6員環と5員環)を表し、ここで、第2の環は芳香環であってもよいが、しかし、飽和又は部分的に飽和されていてもよい。アリールが置換される場合、置換は、水素を持っている全ての炭素原子上で、いずれの場合も互いに独立に単置換又は多置換の形で起こり得る。アリール自体は、置換基として環系のあらゆる適切な位置を介して分子に結合し得る。

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

アリールの上記定義は、例えば、アリールアミノ又はアリールオキシにおけるようにアリールが別の基の一部である場合も適用される。

アリールのフリーの原子価が飽和されると、芳香族基が得られる。

以前に定義したアリールから用語アリーレンを導くこともできる。アリーレンは、アリ

10

20

30

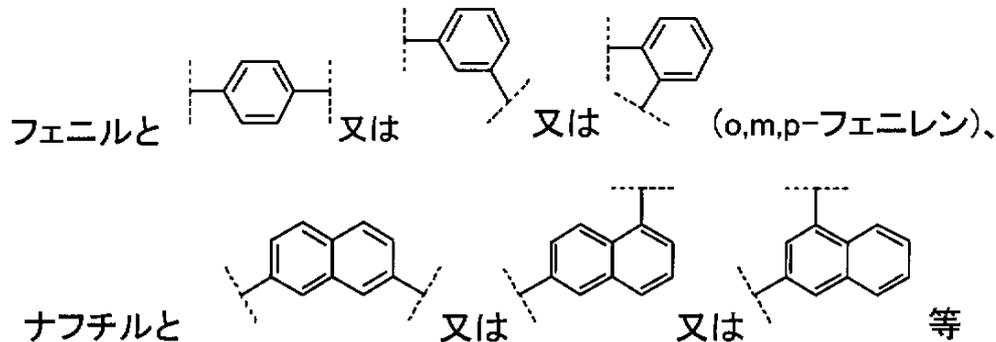
40

50

ールとは異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式上、第2の原子価は、ア
 リールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は例えば下記である。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 5 9 】

20

アリーレンの上記定義は、例えば、HO-アリーレンアミノ又はH₂N-アリーレンオキシに
 おけるようにアリーレンが別の基の一部である場合も適用される。

ヘテロシクリルは、以前に定義したシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールから
 炭化水素環中の1つ以上の基-CH₂-を互いに独立に-O-、-S-又は-NH-と置き換えるか或い
 は1つ以上の基=CH-を基=N-と置き換えることによって導かれる環系を表し、全部で5個以
 下のヘテロ原子が存在してよく、2個の酸素原子間及び2個のイオウ原子間又は1個の酸素
 原子と1個のイオウ原子の間には少なくとも1個の炭素原子が存在してよく、環は全体とし
 て化学的に安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は任意に全ての可能な酸化階
 階(イオウ スルホキシド-SO-、スルホン-SO₂-; 窒素 N-オキシド)で存在し得る。ヘテ
 ロシクリルにはヘテロ芳香環がなく、すなわちヘテロ原子は芳香族系の一部でない。

30

シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからの誘導の直接の結果は、ヘテロシ
 クリルは飽和又は不飽和形で存在し得るサブグループ単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、
 三環式ヘテロ環及びスピロ-ヘテロ環で構成されることである。不飽和とは、問題の環系
 内に少なくとも1つの二重結合が存在するが、ヘテロ芳香族系は形成されないことを意味
 する。二環式ヘテロ環では、2つの環はそれらが少なくとも2個の(ヘテロ)原子を共有す
 るように結合している。スピロ-ヘテロ環では、炭素原子(スピロ原子)は2つの環に同時
 に属する。ヘテロシクリルが置換される場合、置換は、水素を持っている全ての炭素及び/
 又は窒素原子上で、いずれの場合も互いに独立に単置換又は多置換の形で起こり得る。
 ヘテロシクリル自体は、置換基として環系のあらゆる適切な位置を介して分子に結合し得る。

40

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリ
 ジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニ
 ル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ア
 ゼパニル、ジアゼパニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、ホモモルフォリニル、
 ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルフォリニル、チオモルフォリニル-S
 -オキシド、チオモルフォリニル-S,S-ジオキシド、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピ
 ラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホ
 モチオモルフォリニル-S,S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジ
 ヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロ-ピリミジニル、ジ
 ヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル-S-オキシド、テトラヒドロ-チ
 エニル-S,S-ジオキシド、ホモチオモルフォリニル-S-オキシド、2,3-ジヒドロアゼト、2H

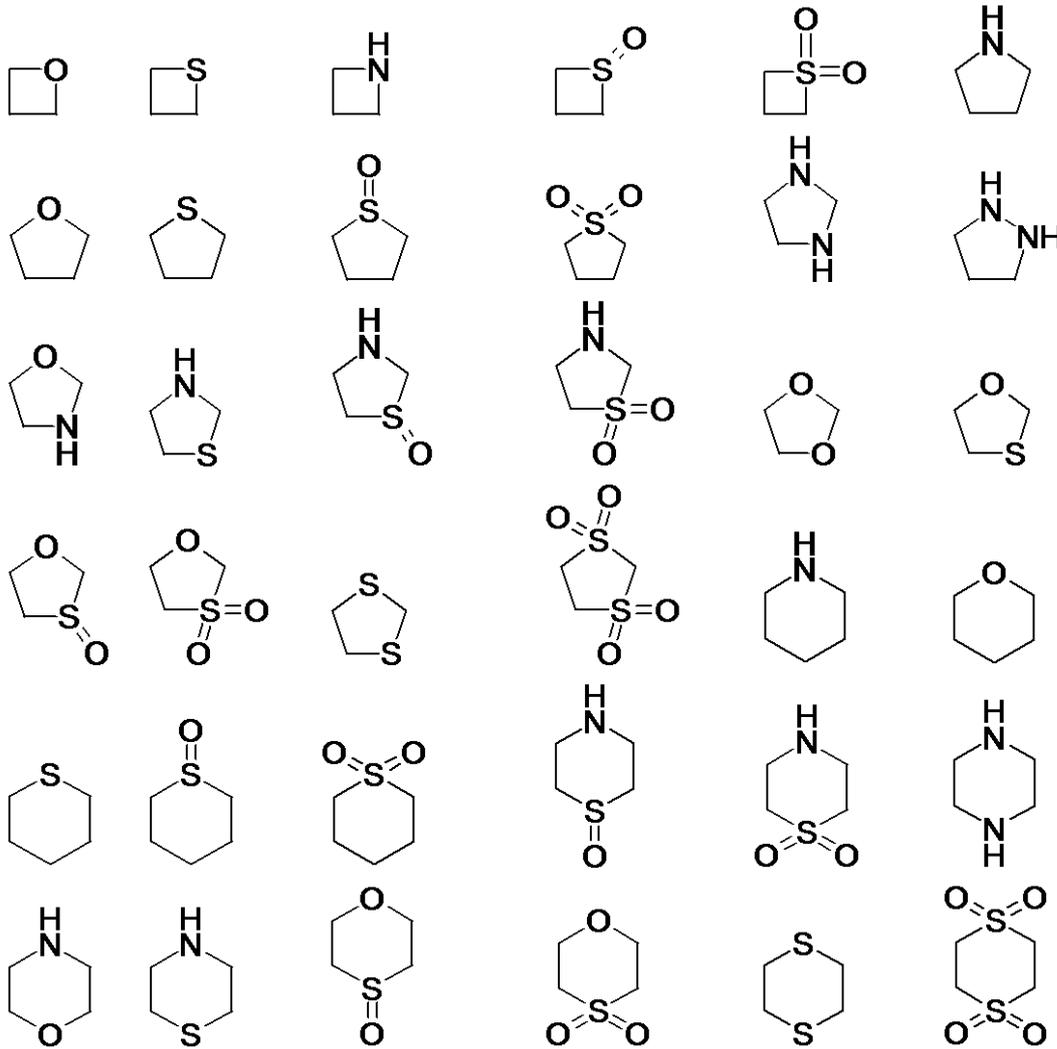
50

-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[5.1.0]オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ビシクロ-[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,9-ジアザ-ビシクロ[4.2.1]ノニル、2,6-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノニル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザ-スピロ[3.4]オクチル、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデシル、2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル等である。

さらなる例は、以下に示す構造であり、水素を持っている各原子を介して(水素と交換)結合し得る。

【0060】

【化20】

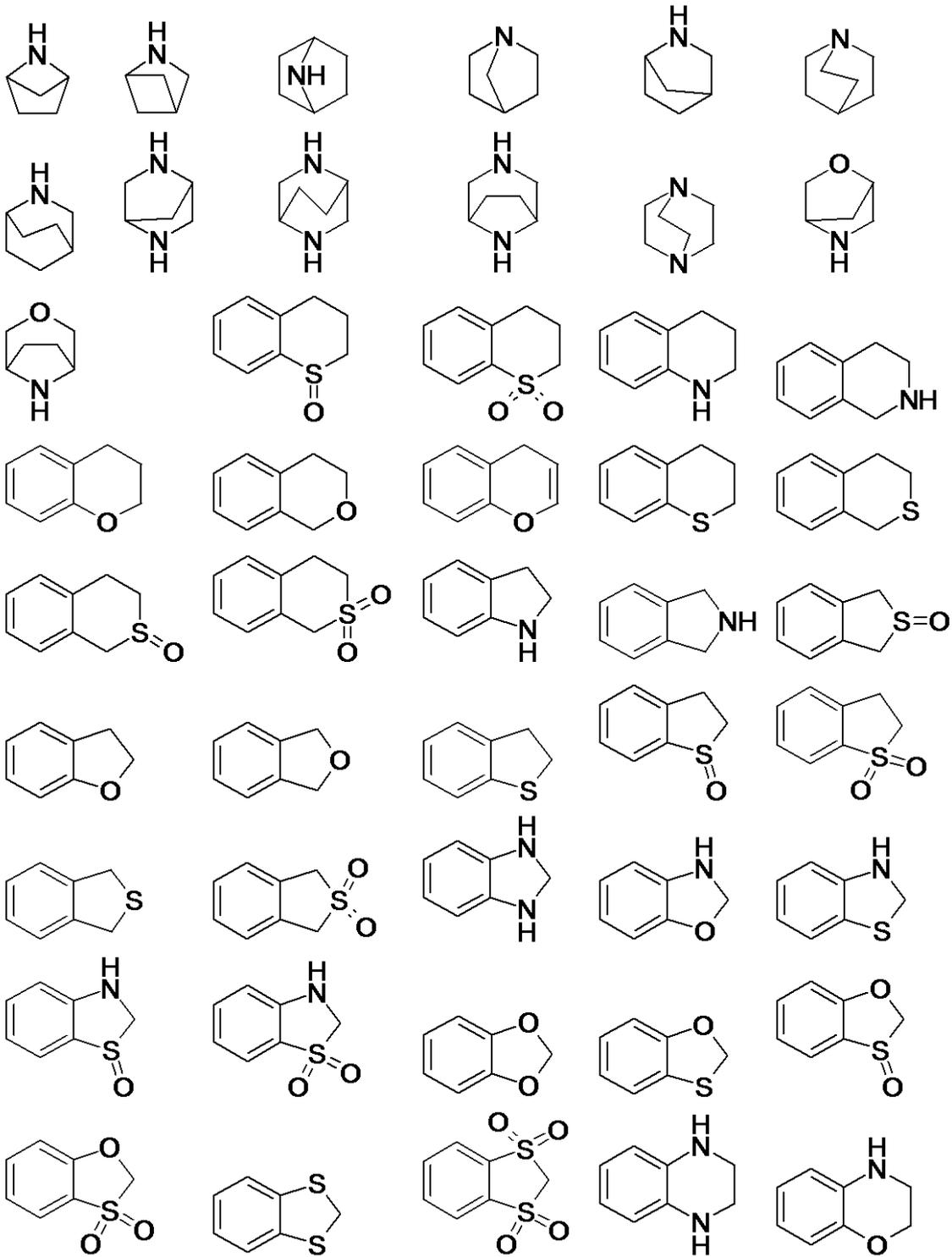


10

20

30

40

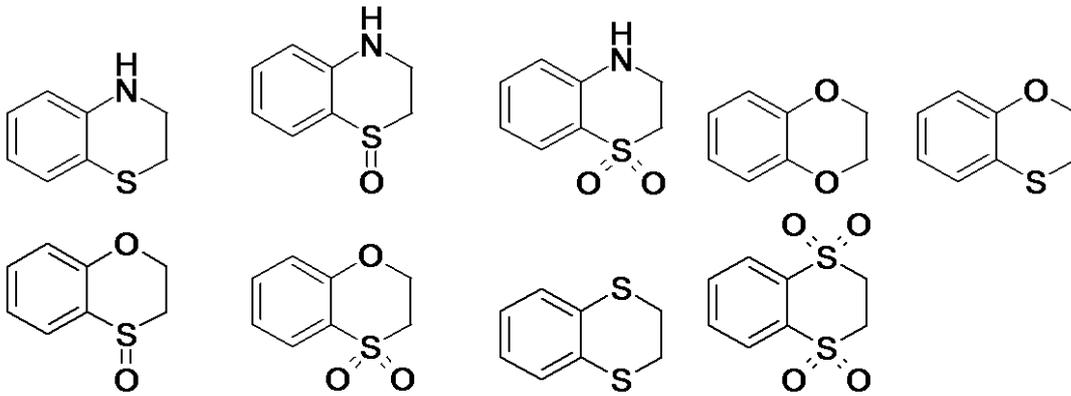


10

20

30

40



10

【0061】

ヘテロシクリルの上記定義は、例えば、ヘテロシクリルアミノ又はヘテロシクリルオキシにおけるようにヘテロシクリルが別の基の一部である場合にも適用される。

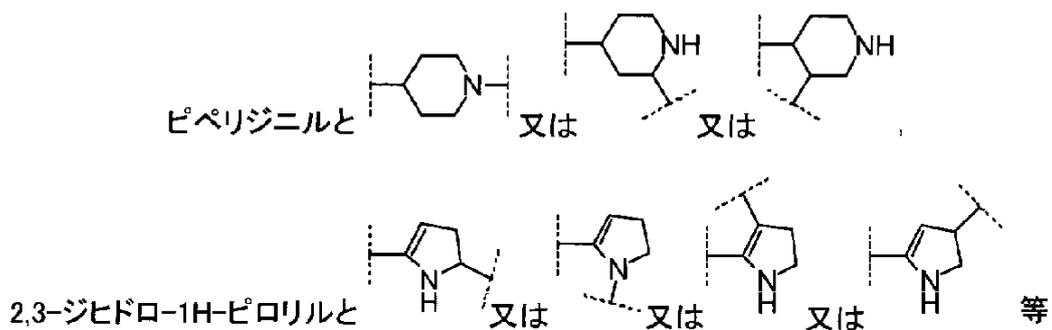
ヘテロシクリルのフリーの原子価が飽和されると、ヘテロ環式基が得られる。

以前に定義したヘテロシクリルから用語ヘテロシクリレンを導くこともできる。ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルとは異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式上、第2の原子価はヘテロシクリルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば下記である。

20

【0062】

【化21】



30

【0063】

ヘテロシクリレンの上記定義は、例えば、HO-ヘテロシクリレンアミノ又はH₂N-ヘテロシクリレンオキシにおけるようにヘテロシクリレンが別の基の一部である場合も適用される。

40

ヘテロアリールは、単環式ヘテロ芳香環又は少なくとも1個のヘテロ芳香環を有する多環式環を表し、対応するアリール又はシクロアルキル(シクロアルケニル)と比べて、1個以上の炭素原子の代わりに、窒素、イオウ及び酸素の中から互いに独立に選択される1つ以上の同一若しくは異なるヘテロ原子を含み、結果として生じる基は化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールの存在の必須条件は、ヘテロ原子及びヘテロ芳香族系である。ヘテロアリールが置換される場合、置換は、水素を持っている全ての炭素及び/又は窒素原子上で、いずれの場合も互いに独立に単置換又は多置換の形で起こり得る。ヘテロアリール自体は、炭素でも窒素でも、環系のあらゆる適切な位置を介して置換基として分子に結合し得る。

ヘテロアリールの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イ

50

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

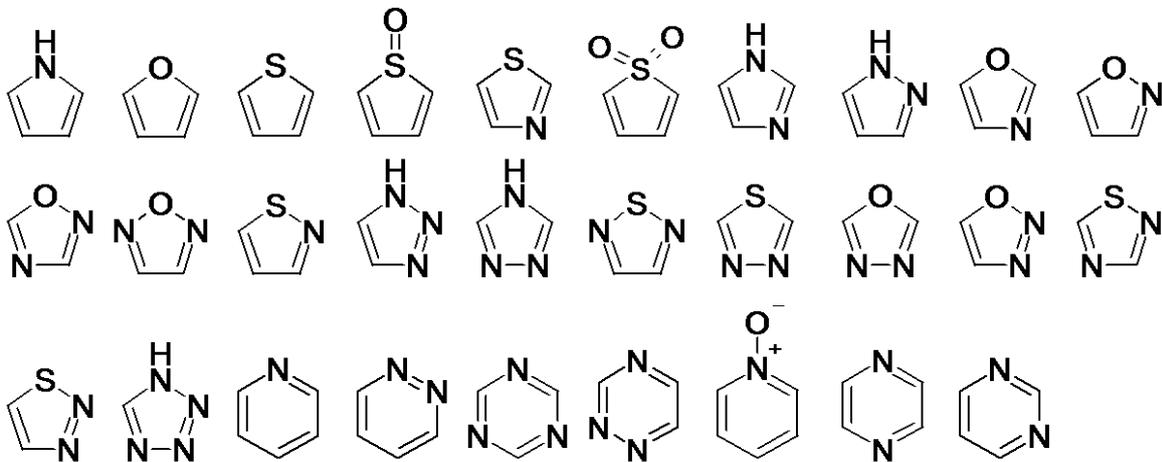
10

さらなる例は、以下に示す構造であり、水素を持っている各原子を介して(水素と交換)結合し得る。

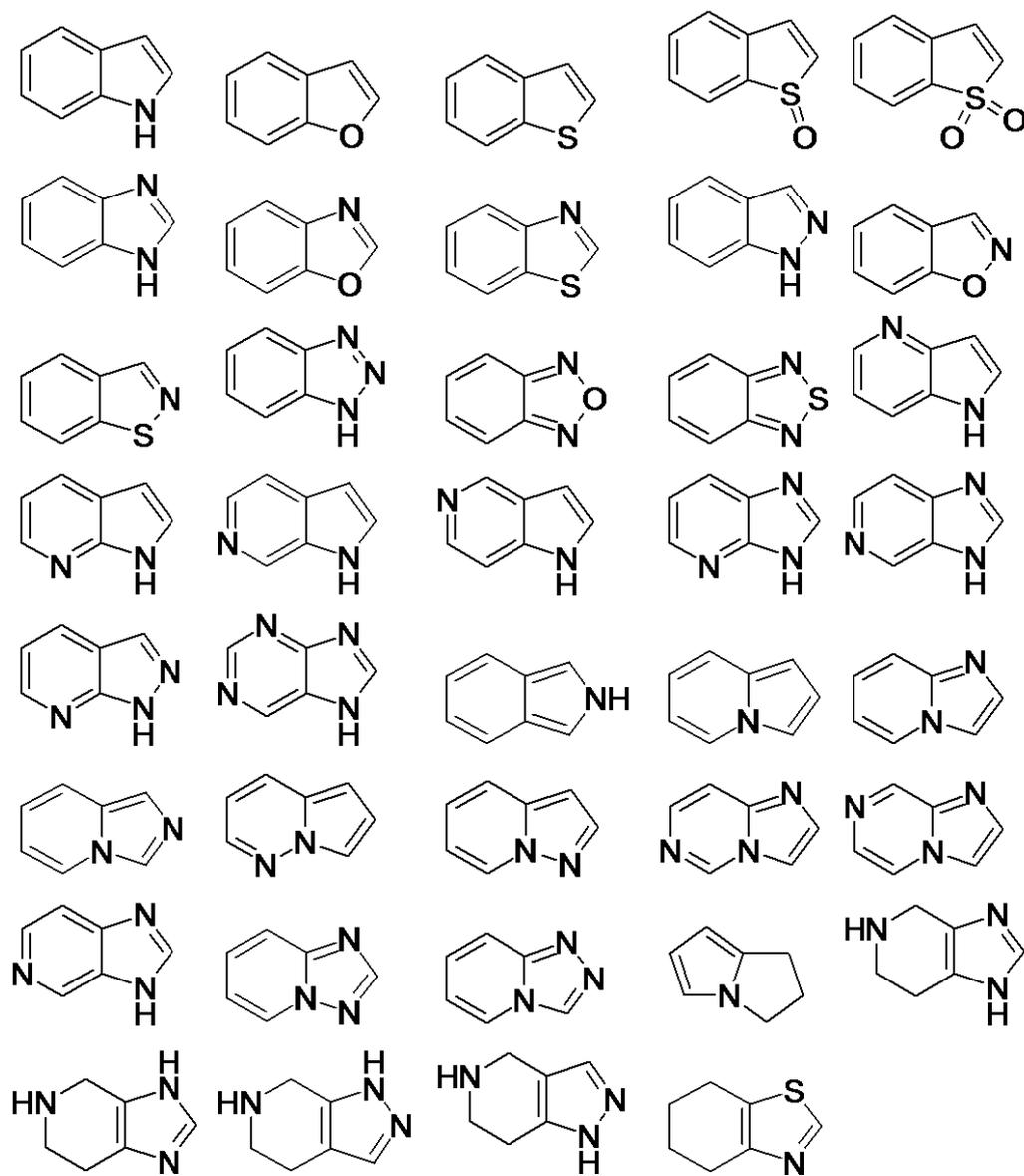
【 0 0 6 4 】

【 化 2 2 】

20



30



10

20

30

【 0 0 6 5 】

ヘテロアリールの上記定義は、例えば、ヘテロアリールアミノ又はヘテロアリールオキシにおけるようにヘテロアリールが別の基の一部であるときも適用される。

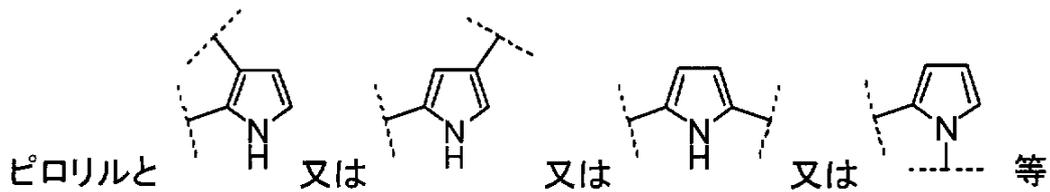
ヘテロアリールのフリーの原子価が飽和されると、ヘテロ芳香族基が得られる。

従って以前に定義したヘテロアリールから用語ヘテロアリーレンを導くことができる。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールとは異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式上、第2の原子価は、ヘテロアリールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば下記である。

40

【 0 0 6 6 】

【化23】



10

【0067】

ヘテロアリーレンの上記定義は、例えば、HO-ヘテロアリーレンアミノ又は H_2N -ヘテロアリーレンオキシにおけるようにヘテロアリーレンが別の基の一部であるときも適用される。

上記二価基(アルキレン、アルケニレン、アルキニレン等)は、複合基(例えば H_2N-C_{1-4} アルキレン又は $HO-C_{1-4}$ アルキレン-)の一部であってもよい。この場合、原子価の1つは着基(この場合： $-NH_2$ 、 $-OH$)によって飽和され、その結果、この命名法ではこの種の複合基は全体で一価置換基のみということになる。

置換されるとは、対象としている原子に直接結合している水素原子が別の原子又は原子の別の基(置換基)と置き換わることを意味する。1個の原子について初めの状態(水素原子の数)に応じて単置換又は多置換が起こり得る。特定の置換基による置換は、置換基及び置換される原子の許容される原子価が互に対応し、かつその置換が安定化合物(すなわち、例えば転位、環化又は脱離によって自発的に変換されない化合物)をもたらす場合のみ可能である。

20

例えば $=S$ 、 $=NR$ 、 $=NOR$ 、 $=NNRR$ 、 $=NN(R)C(O)NRR$ 、 $=N_2$ 等の二価置換基は炭素原子にのみ存在し得る置換基であり、二価置換基 $=O$ はイオウにも存在し得る置換基である。一般的に、環系でのみ二価置換基により置換が実行可能であり、2個のジェミナル水素原子、すなわち置換前は飽和している同一炭素原子に結合している水素原子との交換を必要とする。従って、二価置換基による置換は、環系の基- CH_2 -又はイオウ原子でのみ可能である。

【0068】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：特に指定のない限り、明細書又は特許請求の範囲で与える構造式又は化学名は対応化合物自体を指すが、その互変異性体、立体異性体、光学異性体、幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等)、ラセミ体、いずれかの所望の組合せの個別エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、前記形態(該形態が存在する場合)の混合物並びに塩、特に医薬的に許容できる塩をも包含する。本発明の化合物及び塩は、溶媒和形(例えば医薬的に許容できる溶媒、例えば水、エタノール等との)又は非溶媒和形で存在し得る。一般的に、本発明の目的では、溶媒和形、例えば水和物は、非溶媒和形と等価とみなされる。

30

【0069】

塩：本出願では、用語「医薬的に許容できる」を用いて、一般に認められている医学的所見により、ヒト及び/又は動物の組織と共に使用するのに適しており、かつ如何なる過剰な毒性、刺激若しくは免疫反応をも持たないか又は生じさせず、或いは他の問題又は合併症をもたらさない、すなわち全体として許容できる危険 / 利益比に対応する化合物、材料、組成物及び/又は製剤を表す。

40

用語「医薬的に許容できる塩」は、開示化合物の、親化合物が酸又は塩基の添加により改変されている誘導体に関するものである。医薬的に許容できる塩の例として(これらに限定されないが)、例えばアミン等の塩基性官能基に関する鉱酸又は有機酸の塩、例えばカルボン酸等の酸性官能基のアルカリ金属塩又は有機塩が挙げられる。これらの塩として、特に酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物 / 臭化水素酸塩、Ca-エドト酸塩 / エドト酸塩、カンシ

50

ル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストラート、エシラート(esylate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニラート(glycollylarsnilate)、ヘキシルレゾルシナート、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチルスルホン酸塩、ムチン酸塩、ナブシル酸、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、酢酸フェニル、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロ酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム塩、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン及びプロカインが挙げられる。他の医薬的に許容できる塩は、例えばアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の金属カチオンと形成され得る(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19をも参照されたい)。

10

本発明の医薬的に許容できる塩は、塩基性又は酸性官能性を有する親化合物から出発して、通常の化学的方法で調製可能である。一般に、該塩は、これらの化合物の遊離酸形又は塩基形を例えば水中又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル(又はその混合物)等の有機溶媒中で十分な量の対応する塩基又は酸と反応させることによって合成され得る。

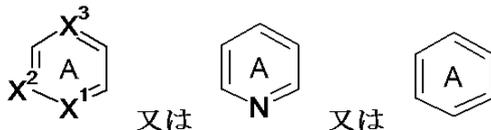
20

例えば反応混合物から化合物を精製又は単離するために有用な、上述したものの以外の酸の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)をも本発明の一部とみなすことができる。

例えば下記のような表示中、

【0070】

【化24】



【0071】

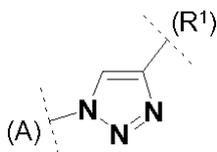
文字Aは、環の指定を容易にするため、例えば、問題の環の他の環への結合を示すための環指定の役割を果たす。

30

それらがどの隣接基とどの原子価で結合するかを決定することが重要な二価基では、明瞭さのために必要な場合、下記表示：

【0072】

【化25】



40

【0073】

又は(R²)-C(O)NH-又は(R²)-NHC(O)-;

のように、対応する結合相手を括弧内に示す。

【0074】

基又は置換基は、対応する基の記号表示(例えばR^a、R^b等)を有するいくつかの択一的基/置換基の中から選択されることが多い。該基を異なる分子部分で繰り返し用いて本発明の化合物を定義する場合、種々の使用は全体的に互いに独立とみなすべきであることに常に留意しなければならない。

本発明の目的の治療的に有効な量とは、病気の症状を取り除くことができるか又はこれ

50

らの症状を予防若しくは軽減することができるか、或いは治療患者の生存を延長する物質の量を意味する。

【 0 0 7 5 】

略語のリスト

| | | |
|------------|--|----|
| aa | アミノ酸 | |
| Ac | アセチル | |
| equiv. | 当量 | |
| Ar | アリール | |
| ATP | アデノシン三リン酸 | 10 |
| Boc | tert-ブチルオキシカルボニル | |
| BSA | ウシ血清アルブミン | |
| Bu | ブチル | |
| d | 日 | |
| TLC | 薄層クロマトグラフィー | |
| DCC | ジシクロヘキシルカルボジイミド | |
| DCM | ジクロロメタン | |
| DEA | ジエチルアミン | 20 |
| DIC | ジイソプロピルカルボジイミド | |
| DIPEA | N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基) | |
| DMA | N,N-ジメチルアセトアミド | |
| DMAP | 4-ジメチルアミノピリジン | |
| DMF | N,N-ジメチルホルムアミド | |
| DMF-DMA | N,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール | |
| DMSO | ジメチルスルホキシド | |
| dppf | 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン | |
| EDC | N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N4-エチルカルボジイミド塩酸塩 | 30 |
| ESI | エレクトロスプレーイオン化 | |
| Et | エチル | |
| EtOH | エタノール | |
| h | 時間 | |
| HATU | O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスファート | |
| HCl | 塩酸 | |
| het | ヘテロ | |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー | 40 |
| HÜNIG base | N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン | |
| i | イソ | |

| | | |
|----------------------|---|----|
| iPr ₂ NEt | ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニツヒ塩基) | |
| iPrOH | イソプロパノール | |
| cat. | 触媒、触媒の | |
| conc. | 濃縮した | |
| LC | 液体クロマトグラフィー | |
| sln. | 溶液 | |
| M | モル濃度 | |
| Me | メチル | 10 |
| MeOH | メタノール | |
| min | 分 | |
| mL | ミリリットル | |
| MPLC | 中圧液体クロマトグラフィー | |
| MS | 質量分析 | |
| MW | マイクロ波 | |
| N | 規定 | |
| NMP | N-メチルピロリジノン | |
| PBS | リン酸緩衝食塩水 | 20 |
| Pd-dppf | 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)-ジクロリド ジクロロメタン | |
| Ph | フェニル | |
| PK | 薬物動態 | |
| Pr | プロピル | |
| R _f (Rf) | 保持因子 | |
| RP | 逆相 | |
| RT | 周囲温度 | |
| s | 秒 | 30 |
| TBTU | O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテ トラフルオロボラート | |
| TEA | トリエチルアミン | |
| tert | 三級 | |
| Tf | トリフラーテ | |
| TFA | トリフルオロ酢酸 | |
| THF | テトラヒドロフラン | |
| TMS | トリメチルシリル | |
| Tos | トシル | 40 |
| t _{Ret.} | 保持時間(HPLC) | |
| TRIS | トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン | |
| UV | 紫外線 | |

【実施例】

【0076】

本発明の特徴及び利点は、以下の詳細な実施例から明白になるであろう。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することなく、本発明の原理を例として示すものである。

本発明の化合物の調製

(通則)

特に指定のない限り、全ての反応は、商業的に入手可能な装置で、化学研究所で一般的に利用されている方法を用いて行なわれる。空気及び/又は水分に敏感な出発原料は保護ガス下で貯蔵され、それらを用いる対応反応及び操作は保護ガス(窒素又はアルゴン)下で行なわれる。

化合物は、Autonomソフトウェア(Beilstein)を用いてバイルシュタイン(Beilstein)規則に従って命名される。化合物が構造式とその名称の両方で表示されている場合に、両者が矛盾する場合は構造式が決め手となる。

マイクロ波反応は、Biotage製のイニシエーター/反応器又はAnton Paar社製のSynthos 3000及びMonowave 300で密封容器(好ましくは2、5又は20mL)内で好ましくは攪拌しながら行なわれる。

10

(クロマトグラフィー)

薄層クロマトグラフィーは、シリカゲル60の既製TLCプレート上でMerck製のガラス(蛍光指示薬F-254を有する)上で行なわれる。

本発明の実施例化合物の分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、Waters製のカラム(名称:Sunfire C18、5 μ m、30 \times 100mm、部品番号186002572;X-Bridge C18、5 μ m、30 \times 100mm、部品番号186002982)を用いて行なわれる。

化合物は、種々の勾配のH₂O/アセトニトリル又はH₂O/MeOHを利用し、好ましくは0.1%のHCOOHを水に加えて(酸条件)、溶出される。塩基性条件下のクロマトグラフィーでもH₂O/アセトニトリル勾配を利用し、下記レシピに従って水を塩基性にする:5mLの炭酸水素アンモニウム溶液(1LのH₂Oに対して158g)及び2mLのアンモニア(MeOH中7M)をH₂Oで埋め合わせて1Lにする。

20

本発明の実施例化合物の順相分取高速クロマトグラフィー(HPLC)は、Macherey & Nagel製のカラム(名称:Nucleosil、50-7、40 \times 250mm)及びVDSoptilab(名称:Kromasil 100NH₂、10 μ m、50 \times 250mm)で行なわれる。化合物は、種々の勾配のDCM/MeOH(MeOHに0.1%のNH₃を添加)を用いて溶出される。

中間化合物の分析HPLC(反応モニタリング)はby Agilent、Waters及びPhenomenex製のカラムで行なわれる。いずれの場合も分析機器は質量検出器をも備える。

(HPLC質量分析/UV分光測定)

本発明の実施例化合物を特徴づけるための保持時間/MS-ESI⁺は、Agilent製のHPLC-MS装置(質量分析器を備えた高速液体クロマトグラフィー)を用いて生成される。注入ピークで溶出する化合物に保持時間 $t_{Ret.}=0.00$ が与えられる。

30

【0077】

(HPLC法)

分取

分取HPLC1

HPLC:333及び334ポンプ

カラム:Waters X-Bridge C18、5 μ m、30 \times 100mm、部品番号186002982

溶出液:A:H₂O中10mMのNH₄HCO₃;B:アセトニトリル(HPLCグレード)

検出:UV/Vis-155

40

流速:50mL/分

勾配:0.00分:5%B

3.00~15.00分可変(個々の方法参照)

15.00~17.00分:100%B

分取HPLC2

HPLC:333及び334ポンプ

カラム:Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 100mm、部品番号186002572

溶出液:A:H₂O+0.2%HCOOH;B:アセトニトリル(HPLCグレード)+0.2%HCOOH

検出:UV/Vis-155

流速:50mL/分

50

勾配：0.00分：5%B
 3.00～15.00分：可変(個々の方法参照)
 15.00～17.00分：100%B

【 0 0 7 8 】

分析

方法A

| | | | |
|-----------|--|----------|----|
| HPLC | Agilent 1100シリーズ | | |
| MS | 1100シリーズ LC/MSD SL(MM-ES+APCI、+3000V、四極子、G1956B) | | |
| MSDシグナル設定 | スキャンポジ120～750 | | 10 |
| カラム | Waters、XBridge、C18、3.5 μ m、135Å、30×2.1mmカラム、部品番号：186003020 | | |
| 溶出液 | A：5mM NH ₄ HCO ₃ /20mM NH ₃ (pH=9.5) B：アセトニトリル(HPLCグレード) | | |
| 検出シグナル | UV 254/214nm(バンド幅8、リファレンスオフ) | | |
| スペクトル | 範囲：190～400nm；ステップ：2.0nm | | |
| ピーク幅 | >00025分(0.05秒) | | |
| 注入 | 2 μ Lの標準注入 | | |
| 流速 | 1.0mL/分 | | |
| カラム温度 | 35℃ | | 20 |
| 勾配 | 0.0～1.0分 | 15%→95%B | |
| | 1.0～1.6分 | 95%B | |
| | 1.6～1.7分 | 95%→15%B | |
| | 1.7～2.3分 | 15%B | |

【 0 0 7 9 】

方法B

| | | | |
|-----------|---|----------|----|
| HPLC | Agilent 1100シリーズ | | |
| MS | 1100シリーズLC/MSD SL(MM-ES+APCI、+3000V、四極子、G1956B) | | 30 |
| MSDシグナル設定 | スキャンポジ120～750 | | |
| カラム | Waters、XBridge、C18、3.5 μ m、135Å、30×2.1mmカラム、部品番号：186003020 | | |
| 溶出液 | A：5mM NH ₄ HCO ₃ /20mM NH ₃ (pH=9.5) B:MeOH(HPLCグレード) | | |
| 検出シグナル | UV 254/214nm(バンド幅8、リファレンスオフ) | | |
| スペクトル | 範囲：190～400nm；ステップ：2.0nm | | |
| ピーク幅 | >00025分(0.05秒) | | |
| 注入 | 2 μ L 標準注入 | | 40 |
| 流速 | 1.0mL/分 | | |
| カラム温度 | 40℃ | | |
| 勾配 | 0.0～1.0分 | 20%→95%B | |
| | 1.0～2.0分 | 95%B | |
| | 2.0～2.1分 | 95%→20%B | |
| | 2.1～2.3分 | 20%B | |

【 0 0 8 0 】

方法C

| | | | |
|-----------|--|----------|----|
| HPLC | Agilent 1100シリーズ | | |
| MS | 1200シリーズLC/MSD(API-ES+3000V、四極子、G6140A) | | |
| MSDシグナル設定 | スキャンポジ150~750 | | |
| カラム | Agilent. Zorbax SB, C8, 3.5 μ m, 80 Å, 50×2.1mmカラム、部品番号：871700-906 | | |
| 溶出液 | A：水+0.11%ギ酸 | | |
| | B：アセトニトリル(HPLCグレード)+0.1%ギ酸 | | |
| 検出シグナル | UV 254/214/230nm(バンド幅8、リファレンスオフ) | | |
| スペクトル | 範囲：190~450nm；ステップ：4.0nm | | 10 |
| ピーク幅 | >0.01分(0.2秒) | | |
| 注入 | 1.5 μ Lの標準注入 | | |
| 流速 | 1.1mL/分 | | |
| カラム温度 | 45°C | | |
| 勾配 | 0.0~1.75分 | 15%→95%B | |
| | 1.75~1.9分 | 95%B | |
| | 1.9~1.92分 | 95%→15%B | |
| | 1.92~2.1分 | 15%B | |

10

20

【 0 0 8 1 】

方法D

| | | | |
|-----------|---|----------|----|
| HPLC | Agilent 1100シリーズ | | |
| MS | 1100シリーズLC/MSD SL (MM-ES+APCI、+2500V、四極子、G1956B) | | |
| MSDシグナル設定 | スキャンポジ70~500 | | |
| カラム | Agilent Zorbax SB, C8, 3.5 μ m, 80 Å, 50×2.1mmカラム、部品番号：871700-906 | | |
| 溶出液 | A：水+0.11%ギ酸 | | |
| | B：MeOH(HPLCグレード) | | 30 |
| 検出シグナル | UV 254/214/230nm(バンド幅8、リファレンスオフ) | | |
| スペクトル | 範囲：190~450nm；ステップ：4.0nm | | |
| ピーク幅 | >0.01分(0.2秒) | | |
| 注入 | 1.5 μ Lの標準注入 | | |
| 流速 | 1.0mL/分 | | |
| カラム温度 | 45°C | | |
| 勾配 | 0.0~1.5分 | 20%→95%B | |
| | 1.5~2.1分 | 95%B | |
| | 2.1~2.2分 | 95%→20%B | |
| | 2.2~2.4分 | 20%B | 40 |

40

【 0 0 8 2 】

方法E

| | | | |
|-----------|--|------------------------|----|
| HPLC | Agilent 1100シリーズ | | |
| MS | 1100シリーズ LC/MSD SL(MM-ES+APCI,+3000 V、四極子、G1956B) | | |
| MSDシグナル設定 | スキャンポジ100~750 | | |
| カラム | Waters、XBridge、C18、3.5 μ m、135 \AA 、30 \times 2.1mmカラム、部品番号：186003020 | | |
| 溶出液 | A：5mM NH_4HCO_3 /20mM NH_3 (pH=9.5) B：アセトニトリル(HPLCグレード) | | |
| 検出シグナル | UV 254/214nm(バンド幅8、リファレンスオフ) | | 10 |
| スペクトル | 範囲：190~400nm；ステップ：2.0nm | | |
| ピーク幅 | >0005分(0.1秒) | | |
| 注入 | 2 μ Lの標準注入 | | |
| 流速 | 1.0mL/分 | | |
| カラム温度 | 35 $^\circ$ C | | |
| 勾配 | 0.0~1.0分 | 15% \rightarrow 95%B | |
| | 1.0~1.6分 | 95%B | |
| | 1.6~1.7分 | 95% \rightarrow 15%B | |
| | 1.7~2.3分 | 15%B | 20 |

【 0 0 8 3 】

方法F

| | | | |
|-----------|--|------------------------|----|
| HPLC | Agilent 1100シリーズ | | |
| MS | 1200シリーズ LC/MSD(API-ES+2500V、四極子、G6140A) | | |
| MSDシグナル設定 | スキャンポジ75~500 | | |
| カラム | Agilent Zorbax SB、C8、3.5 μ m、80 \AA 、50 \times 2.1mmカラム、部品番号：871700-906 | | |
| 溶出液 | A：水+0.11%ギ酸 B：アセトニトリル(HPLCグレード)+0.1%ギ酸 | | 30 |
| 検出シグナル | UV 254/214/230nm(バンド幅8、リファレンスオフ) | | |
| スペクトル | 範囲：190~450nm；ステップ：4.0nm | | |
| ピーク幅 | >0.01分(0.2秒) | | |
| 注入 | 1.5 μ Lの標準注入 | | |
| 流速 | 1.1mL/分 | | |
| カラム温度 | 45 $^\circ$ C | | |
| 勾配 | 0.0~1.75分 | 15% \rightarrow 95%B | |
| | 1.75~1.9分 | 95%B | |
| | 1.9~1.92分 | 95% \rightarrow 15%B | |
| | 1.92~2.1分 | 15%B | 40 |

【 0 0 8 4 】

方法G

| | | |
|-----------|--|---------|
| HPLC | Agilent 1100シリーズ | |
| MS | 1100シリーズ LC/MSD (API-ES +/- 3000 V、四極子、G1946D) | |
| MSDシグナル設定 | スキャンポジ120~900、スキャンネガ120~900 | |
| カラム | フェノメネクス(phenomenex); 部品番号: 00M-4439-BO-CE; Gemini 3 μ m, C18, 110 Å; 20×2.0mmカラム | |
| 溶出液 | A: 5mM NH ₄ HCO ₃ /20mM NH ₃ (pH=9.5) B: アセトニトリル(HPLCグレード) | |
| 検出シグナル | UV 254nm(バンド幅1、リファレンスオフ) | |
| スペクトル | 範囲: 250~400nm; ; テップ: 1nm | |
| ピーク幅 | <0.01分(0.1秒) | |
| 注入 | 10 μ Lの標準注入 | |
| 流速 | 1.0mL/分 | |
| カラム温度 | 40℃ | |
| 勾配 | 0.0~2.5分 | 5%→95%B |
| | 2.5~2.8分 | 95%B |
| | 2.8~3.1分 | 95%→5%B |

10

20

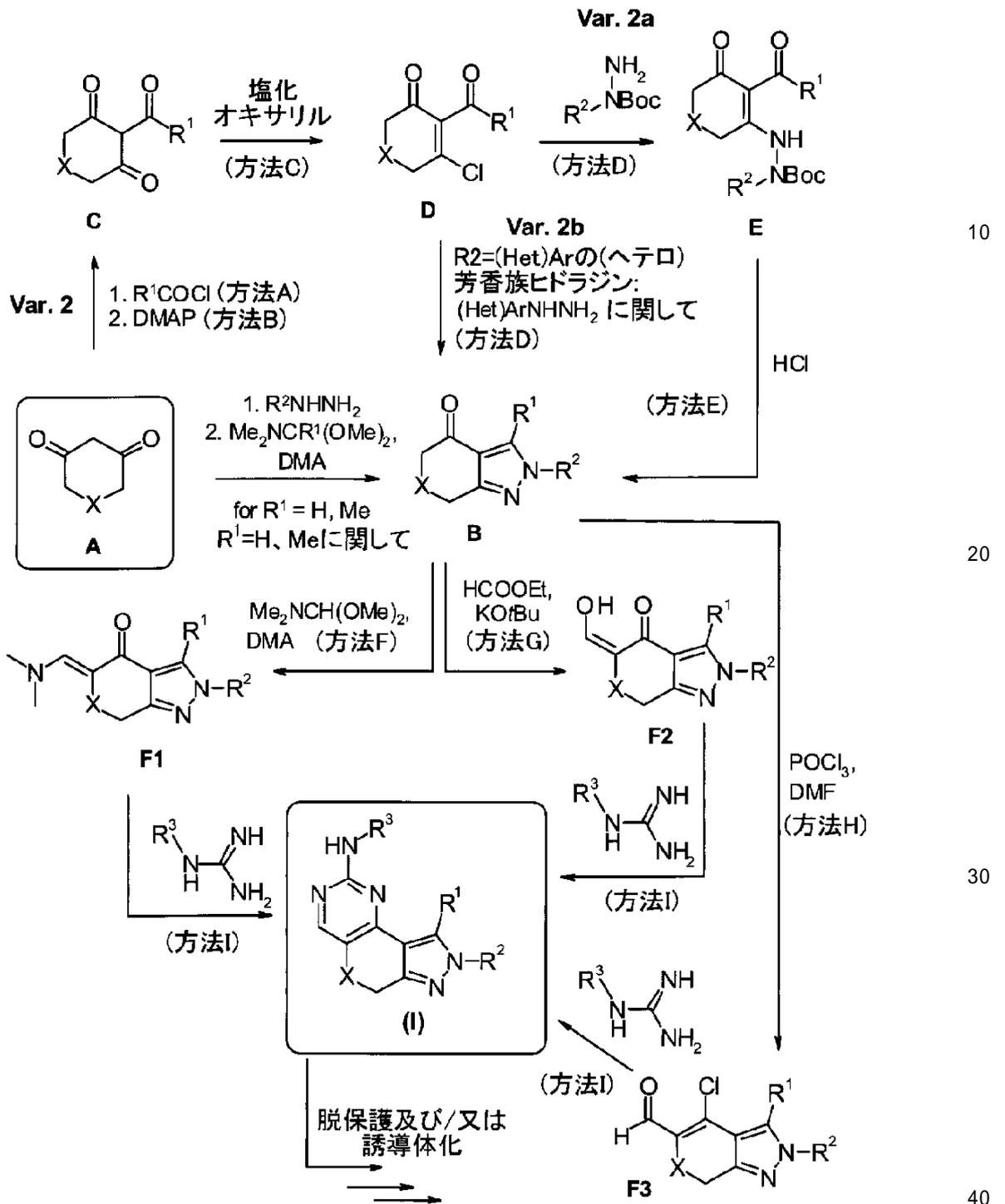
【0085】

本発明の化合物は、後述する合成法で調製され、合成法中の一般式の置換基は前述した意味を有する。これらの方法は、本発明の例示として意図され、本発明の主題及び請求化合物をこれらの実施例に限定するものではない。出発化合物の調製について記載していない場合、それらは商業的に入手可能であるか或いは既知化合物又は本明細書に記載の方法に類似して調製可能である。文献記載の物質は、公表された合成法により調製される。

(合成経路の一般式スキーム及び要約)

【0086】

【化26】



【0087】

一般構造(I)の新規化合物は、環式1,3-ジケトンAから出発して、中心成分Bをもたらす以下の2つの異なる合成経路で調製可能である：

第1異形(Var. 1)は、適切なジケトンAと置換ヒドラジン R^1NHNH_2 及びジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール又は類似試薬との反応により入手可能な中間体Bを作る。

第2異形(Var. 2)は、出発化合物Aを酸塩化物 R^1COCl との反応、引き続き中間体エノールエステル転位によりトリケトンCに変換し、これを塩化オキサリルで塩化ビニルDに変換することができる。保護されたヒドラジン R^2NHNH_2 を用いた置換(Var. 2a)は中間体Eをも

たらし、塩酸媒体中で保護基の切断後に環化して中心成分Bを形成する。アリールヒドラジンを使用すると、保護基は必要ない(Var. 2b)。ここで、塩素化合物Dの反応は直接、中間体Bを生じさせる。

Bを塩基の存在下でジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール又はギ酸エステルと反応させることにより中間化合物F1又はF2を得、これを今度は既知の方法でアミンから入手可能なグアニジンとの反応により最終化合物(1)を形成する。或いはBをDMFの存在下でオキシ塩化リンと反応させて中間体F3を形成し、これを対応するグアニジンで環化させて(1)を形成することができる。

化合物(1)は、一方で本発明の最終化合物であり、或いは他方で、対応する保護された成分を用いて化合物(1)を調製し、従来法により脱保護してから例えばアミド形成、アルキル化又はアミノ化反応等の誘導体化工程で本発明の他の化合物(1)に変換することもできる。保護試薬の代わりに、保護基に頼らずに直接官能化又は誘導体化できる合成化合物を使用することもできる。

10

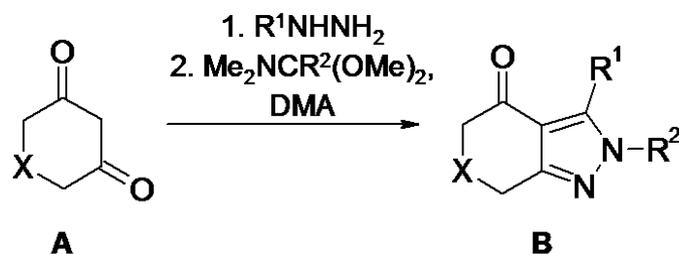
【0088】

1. ピラゾールフラグメントBの調製

1.1. 異形1によりジケトンAから出発するピラゾールフラグメントBの調製

【0089】

【化27】



20

【0090】

ピラゾールフラグメントBはKennedy L. J., Lawrence J. Synlett 2008 (4), 600-604の方法に類似して調製される。

(B-01の調製)

MeOH(15mL)中のシクロヘキサン-1,3-ジオン(6.00g, 53.5mmol)を0 でTHF(15mL)中のメチルヒドラジン(2.82mL, 53.0mmol)と混ぜ合わせて混合物を1.5時間攪拌する。それをRTに加熱し、ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(15mL, 113.3mmol)を加えて反応混合物をマイクロ波反応器(120 ,10分)内で加熱する。真空中で溶媒を除去して残渣をクロマトグラフィーで精製する。

30

トリエチルアミンを用いるケネディー法に類似して、又はカリウム-tert-ブトキシドの添加によってヒドラジニウム塩の遊離を行なう。

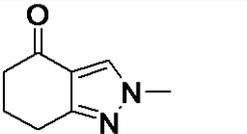
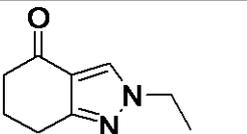
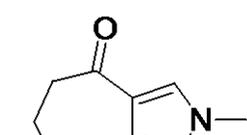
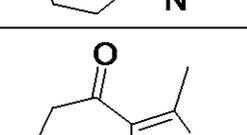
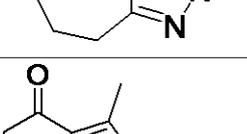
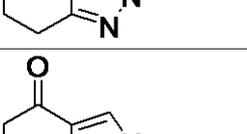
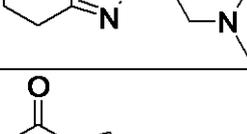
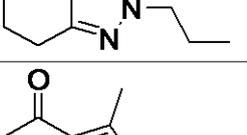
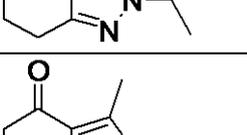
ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタールに類似してジメチルアセトアミド-ジメチルケタールとの反応を行なう。ここで必要に応じて環化反応にカリウム-tert-ブトキシドを添加してもよい。

B-01に類似して、対応する遊離体を用いてさらなるピラゾールフラグメントBを合成する(表1)。

40

【0091】

表1

| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|------|---|-------------------------|-----------|------|
| B-01 |  | 0.35 | 151.2 | C |
| B-02 |  | 0.29 | 165.0 | A |
| B-03 |  | 0.49 | 165.2 | F |
| B-04 |  | 0.59 | 179.1 | C |
| B-05 |  | 0.46 | 165.2 | F |
| B-06 |  | 0.24 | 208.0 | E |
| B-07 |  | 0.59 | 179.3 | F |
| B-08 |  | 0.57 | 179.3 | F |
| B-09 |  | 0.35 | 236.2 | E |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|--|------|-------|---|
| B-10 | | 0.69 | 193.1 | F |
| B-11 | | 0.58 | 179.3 | F |
| B-12 | | 0.67 | 193.1 | F |

10

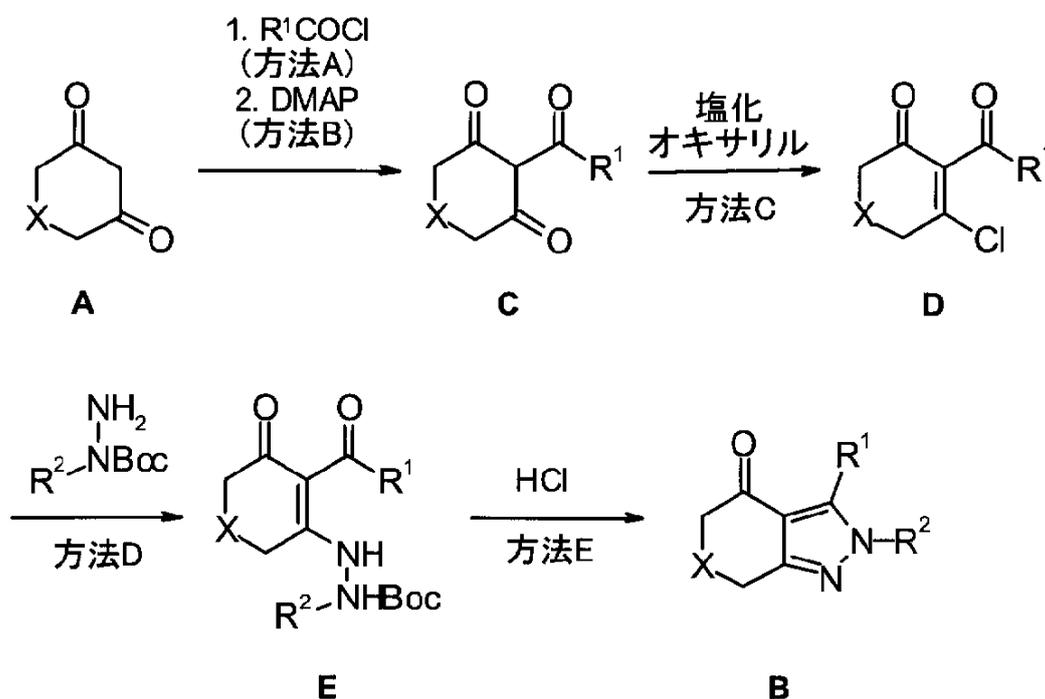
【 0 0 9 2 】

1.2. トリケントC経由のピラゾールフラグメントBの調製(異形2/2a)

【 0 0 9 3 】

【 化 2 8 】

20



30

40

【 0 0 9 4 】

C-01の調製(方法A、方法B)

シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.00g, 17.3mmol)、プロピオン酸クロリド(2.07mL, 23.2mmol)及びDMAP(360mg, 3.21mmol)を無水トルエン(60mL)と30分間RTで攪拌し、1時間還流させる。冷却した反応混合物を水で3回及び飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつエバポレートする。残渣を無水トルエン(100mL)に取り、DMAP(290mg, 2.23mmol)と混ぜ合わせ、攪拌しながら3時間還流させる。冷却した反応混合物を水で3回及び飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつエバポレートする。

或いはトリエチルアミンの存在下でアセトニトリル中で触媒量のシアン化カリウムリウ

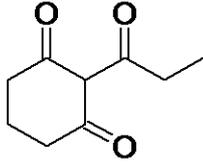
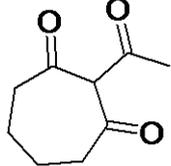
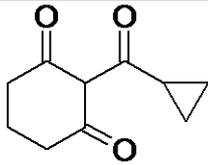
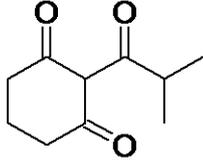
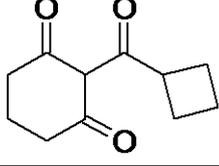
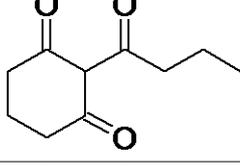
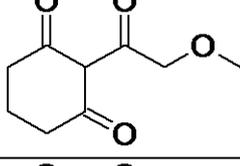
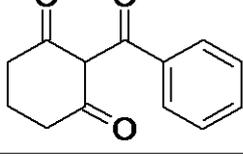
50

△又は1,2,4-トリアゾールを用いて第2部分工程を行なってよい。

C-01に類似して、対応する遊離体を用いてさらなるトリケトンCを合成する(表2)。

【0095】

表2

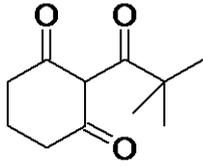
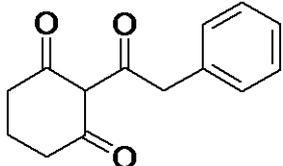
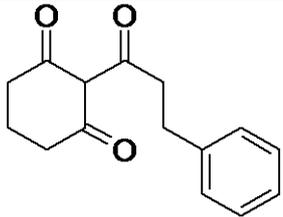
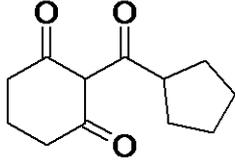
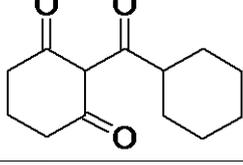
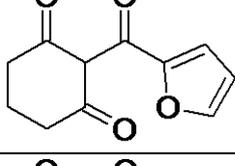
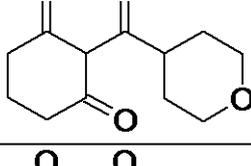
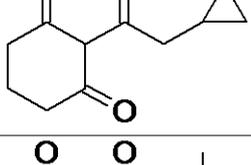
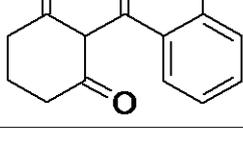
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | 分析方法 |
|------|---|-------------------------|--------------------|------|
| C-01 |  | 0.77 | 169.1 | F |
| C-02 |  | 0.68 | 169.2 | C |
| C-03 |  | 0.84 | 181.2 | C |
| C-04 |  | 0.97 | 183.2 | F |
| C-05 |  | 0.99 | 195.0 | C |
| C-06 |  | 0.94 | 183.3 | C |
| C-07 |  | 0.46 | 185.0 | F |
| C-08 |  | 0.74 | 217.2 | C |

10

20

30

40

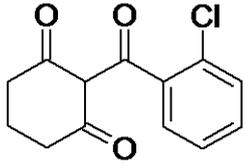
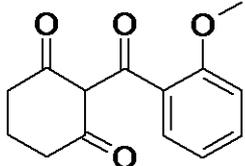
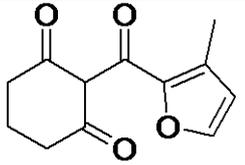
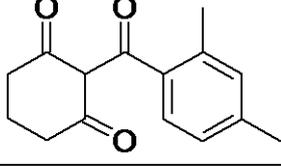
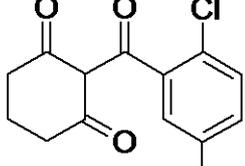
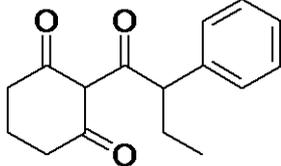
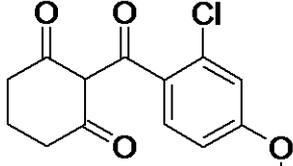
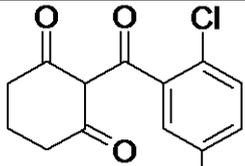
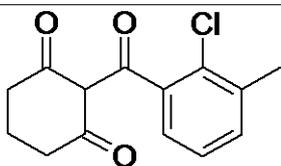
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| C-09 |  | 0.87 | 197.3 | D |
| C-10 |  | 1.09 | 231.2 | F |
| C-11 |  | 1.16 | 245.0 | F |
| C-12 |  | 1.12 | 209.1 | C |
| C-13 |  | 1.19 | 223.2 | C |
| C-14 |  | 0.43 | 207.0 | C |
| C-15 |  | 0.74 | 225.0 | C |
| C-16 |  | 0.97 | 195.2 | F |
| C-17 |  | 0.97 | 231.2 | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| C-18 |  | 1.00 | 251.0 | C |
| C-19 |  | 0.85 | 247.2 | C |
| C-20 |  | 0.89 | 221.0 | C |
| C-21 |  | 1.09 | 245.2 | C |
| C-22 |  | 1.11 | 265.2 | C |
| C-23 |  | 1.24 | 259.2 | C |
| C-24 |  | 1.04 | 281.0 | C |
| C-25 |  | 1.05 | 269.0 | C |
| C-26 |  | 1.10 | 265.0 | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|--|------|-------|---|
| C-27 | | 1.05 | 269.0 | C |
| C-28 | | 1.14 | 245.2 | C |
| C-29 | | 1.08 | 261.2 | C |
| C-30 | | 1.06 | 261.2 | C |
| C-31 | | 1.12 | 265.2 | C |
| C-32 | | 0.90 | 261.2 | C |

10

20

30

【 0 0 9 6 】

塩素化によるD-01の調製(方法C)

C-01(525mg, 3.22mmol)及び塩化オキサリル(515 μL, 5.84mmol)を無水DCM中RTで12時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させ、即座にさらに反応させる。

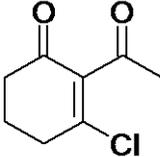
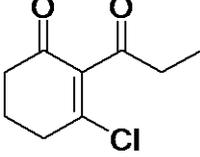
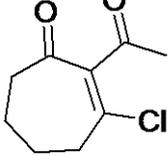
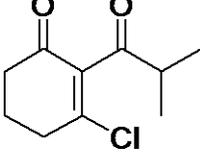
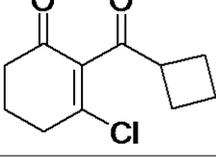
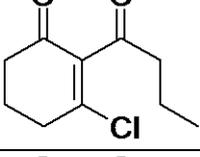
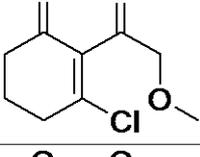
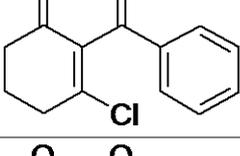
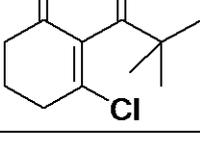
HPLC分析のため反応混合物をモルフォリンと反応させ、生成物をアルキル化モルフォリン誘導体として検出する。観測される[M+H]⁺値はこの化合物に関するものである。

D-01に類似して、対応する中間体Cを用いてさらなる塩素化ジケトンDを合成する(表3)

【 0 0 9 7 】

表3

40

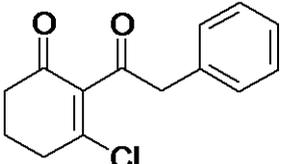
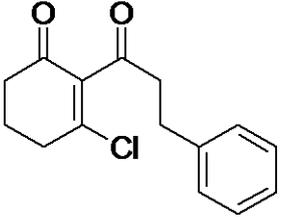
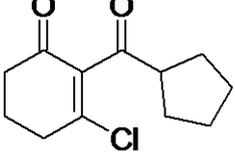
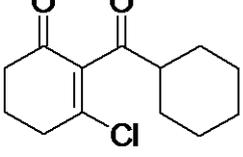
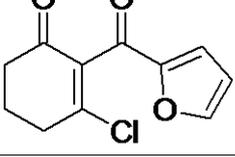
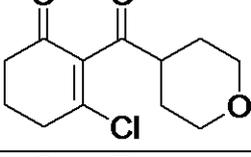
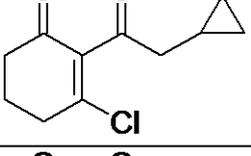
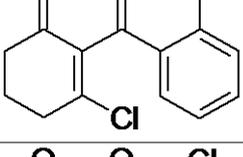
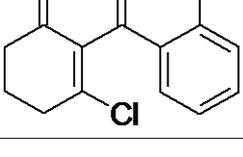
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|------|---|-------------------------|-----------|------|
| D-01 |  | 0.23 | 224.3 | F |
| D-02 |  | 0.33 | 238.1 | F |
| D-03 |  | 0.20 | 238.2 | C |
| D-04 |  | 0.45 | 252.3 | C |
| D-05 |  | 0.51 | 264.3 | C |
| D-06 |  | 0.30 | 252.2 | E |
| D-07 |  | 0.10 | 254.0 | A |
| D-08 |  | 0.54 | 286.2 | C |
| D-09 |  | 0.42 | 266.2 | A |

10

20

30

40

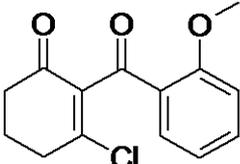
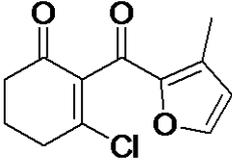
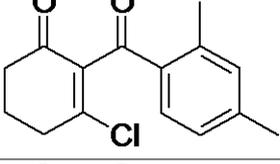
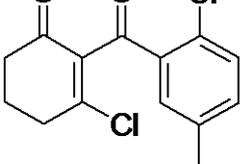
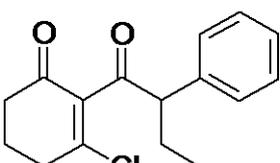
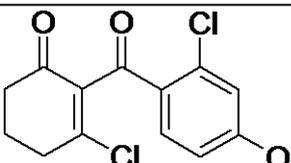
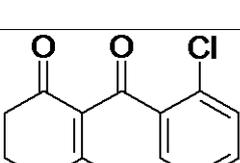
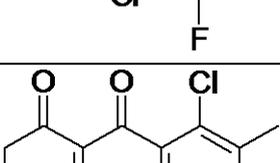
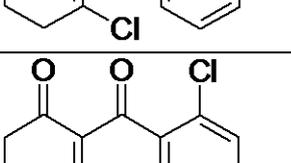
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| D-10 |  | 0.66 | 300.2 | F |
| D-11 |  | 0.75 | 314.1 | C |
| D-12 |  | 0.64 | 278.2 | B |
| D-13 |  | 0.74 | 292.2 | B |
| D-14 |  | 0.32 | 276.3 | C |
| D-15 |  | 0.35 | 294.3 | C |
| D-16 |  | 0.50 | 264.3 | C |
| D-17 |  | 0.59 | 300.2 | C |
| D-18 |  | 0.76 | | C |

10

20

30

40

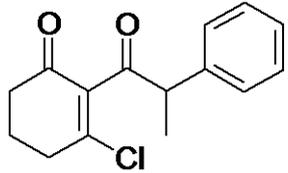
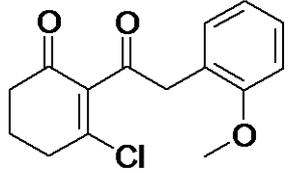
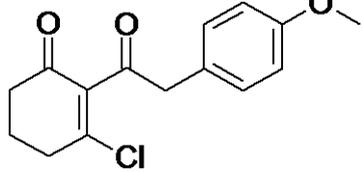
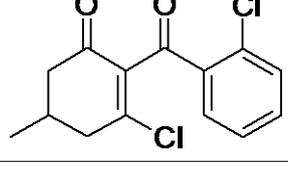
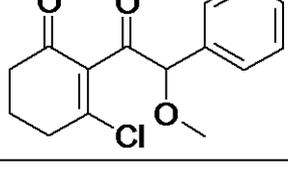
| | | | | |
|------|---|------|-------------------------|---|
| D-19 |  | 0.48 | 316.2 | C |
| D-20 |  | 0.43 | 290.2 | C |
| D-21 |  | 0.73 | 314.2 | C |
| D-22 |  | 0.67 | 334.2 | C |
| D-23 |  | 1.26 | 277.2 (product mass) | C |
| D-24 |  | 0.64 | 350.2 | C |
| D-25 |  | 0.61 | 338.2 | C |
| D-26 |  | 0.65 | 334.2 | C |
| D-27 |  | 0.62 | 338.2 | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|--|------|-------|---|
| D-28 |  | 0.76 | 314.2 | C |
| D-29 |  | 0.68 | 330.2 | C |
| D-30 |  | 0.66 | 330.2 | C |
| D-31 |  | 0.67 | 334.2 | C |
| D-32 |  | 0.57 | 330.2 | C |

【 0 0 9 8 】

Boc保護ヒドラジンとの置換によるE-01の調製(方法D、異形2a)

無水THF(10mL)中の塩素化合物D-01(1.20g, 6.43mmol)を-35℃でN-エチルジイソプロピルアミン(1.10mL, 6.43mmol)及び1-Boc-1-メチルヒドラジン(0.969mL, 6.43mmol)と混ぜ合わせ、RTに加熱してRTで12時間攪拌する。反応混合物をエバポレートし、残渣をEtOAcに取り、塩化アンモニウム飽和溶液、水及び塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつエバポレートする。必要に応じて粗生成物をクロマトグラフィーで精製してよい。

E-01に類似して、対応する中間体D及びヒドラジン成分を用いてさらなる中間化合物Eを合成する(表4)。

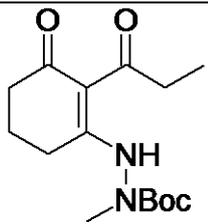
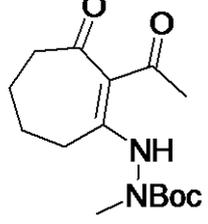
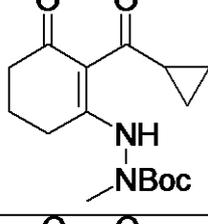
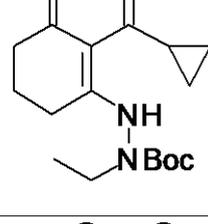
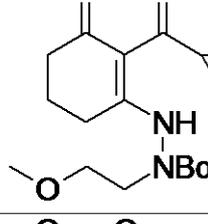
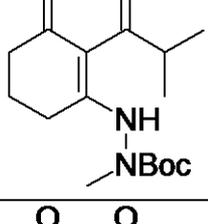
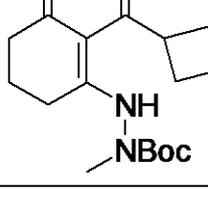
【 0 0 9 9 】

表4

10

20

30

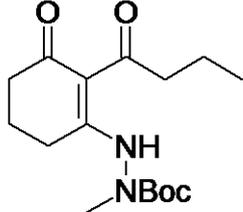
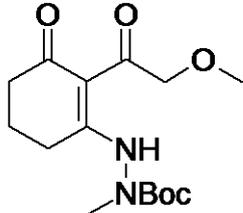
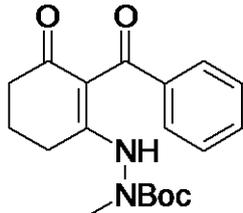
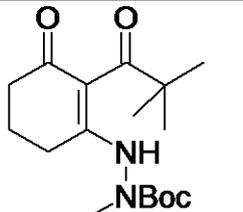
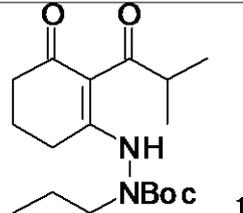
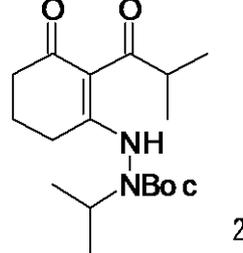
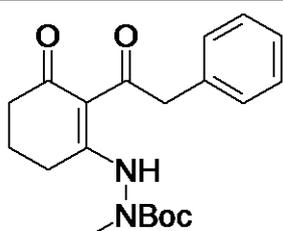
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|------|---|-------------------------|-----------|------|
| E-01 |  | 1.03 | 297.3 | C |
| E-02 |  | 0.96 | 297.3 | C |
| E-03 |  | 1.02 | 309.3 | C |
| E-04 |  | 1.13 | 323.4 | C |
| E-05 |  | 1.07 | 353.4 | C |
| E-06 |  | 1.11 | 311.1 | C |
| E-07 |  | 1.15 | 323.1 | C |

10

20

30

40

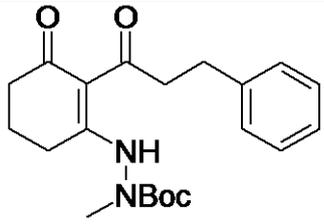
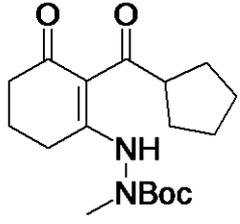
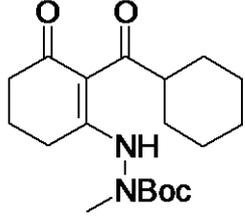
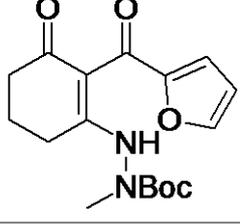
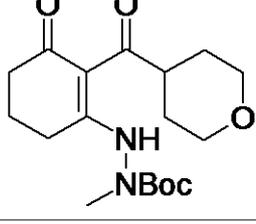
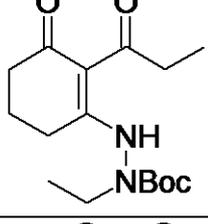
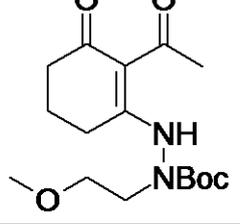
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| E-08 |  | 1.11 | 311.4 | C |
| E-09 |  | 0.84 | 313.1 | F |
| E-10 |  | 0.67 | 345.2 | A |
| E-11 |  | 1.07 | 325.1 | F |
| E-12 |  | 1.36 | 339.2 | F |
| E-13 |  | 1.31 | 339.3 | C |
| E-14 |  | 1.26 | 359.3 | F |

10

20

30

40

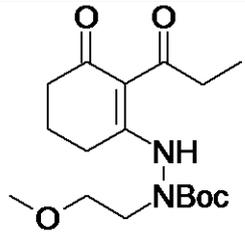
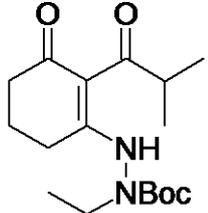
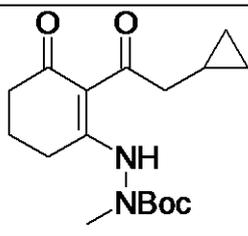
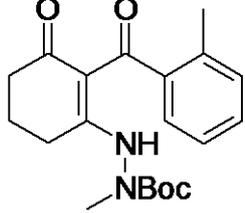
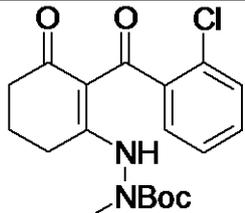
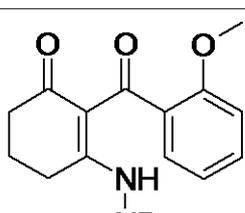
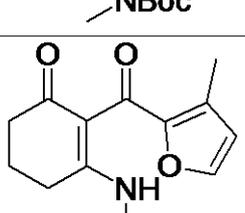
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| E-15 |  | 1.31 | 373.1 | F |
| E-16 |  | 1.24 | 337.2 | C |
| E-17 |  | 1.28 | 351.3 | C |
| E-18 |  | 0.76 | 335.1 | C |
| E-19 |  | 0.92 | 353.4 | C |
| E-20 |  | 1.16 | 311.2 | F |
| E-21 |  | 0.95 | 327.3 | C |

10

20

30

40

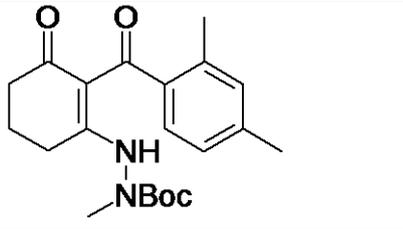
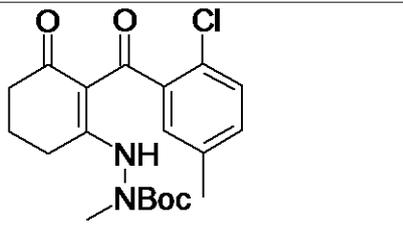
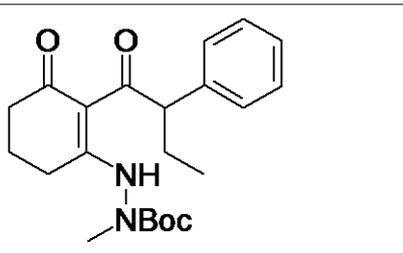
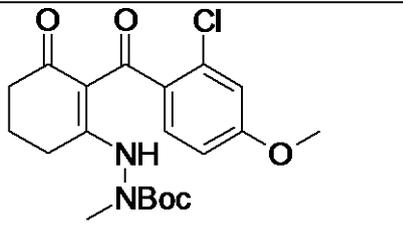
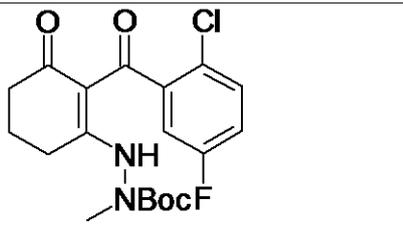
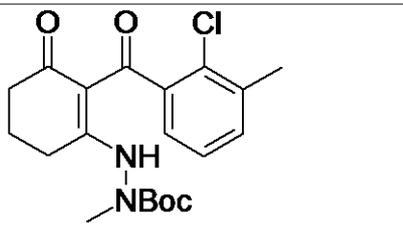
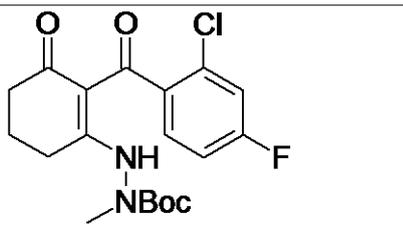
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| E-22 |  | 1.10 | 341.3 | F |
| E-23 |  | 1.22 | 325.2 | C |
| E-24 |  | 1.12 | 323.3 | F |
| E-25 |  | 1.10 | 359.2 | C |
| E-26 |  | 1.14 | 379.2 | C |
| E-27 |  | 1.02 | 375.2 | C |
| E-28 |  | 0.84 | 349.2 | C |

10

20

30

40

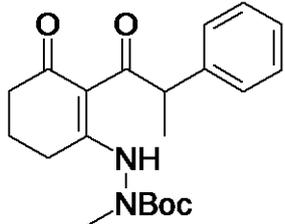
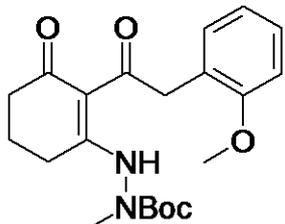
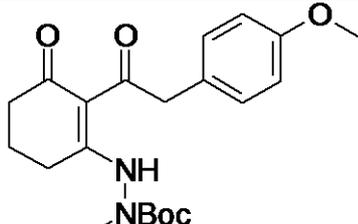
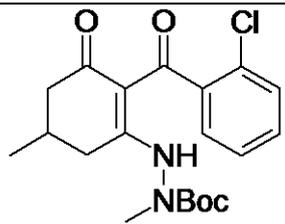
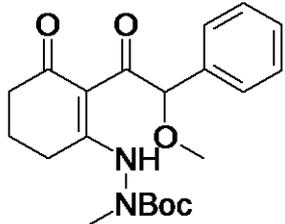
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| E-29 |  | 1.19 | 373.2 | C |
| E-30 |  | 1.21 | 393.2 | C |
| E-31 |  | 1.37 | 387.2 | C |
| E-32 |  | 1.15 | 409.2 | C |
| E-33 |  | 1.19 | 397.2 | C |
| E-34 |  | 1.21 | 393.2 | C |
| E-35 |  | 1.19 | 397.2 | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| E-36 |  | 1.26 | 373.2 | C |
| E-37 |  | 1.21 | 389.2 | C |
| E-38 |  | 1.20 | 389.2 | C |
| E-39 |  | 1.22 | 393.2 | C |
| E-40 |  | 1.07 | 389.2 | C |

【 0 1 0 0 】

¹ Brosse, Nicolas et al., "Preparation of multiply protected alkylhydrazine derivatives by MITSUNOBU and PTC approaches"; *Europ. J. Org. Chem.* 2003, 4757-4764;
² Brosse, Nicolas et al., "New synthesis of 1, 1-substituted hydrazines by alkylation of N-acyl or N-[(alkyloxycarbonyl)amino]phthalimide using the MITSUNOBU protocol"; *J. Org. Chem.* 2000, 4370-4374.

【 0 1 0 1 】

環化によるB-13の調製(方法E)

無水ジオキサン(3mL)中の保護されたヒドラジンE-01(1.5g, 5.06mmol)をジオキサン中4NのHCl(5mL)と混ぜ合わせてRTで1時間攪拌する。反応混合物をエバポレートし、残渣をDCMに取り、炭酸カリウム飽和溶液及び塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつエバポレートする。必要に応じて粗生成物をクロマトグラフィーで精製してよい。

B-13に類似してさらなる中間化合物Eを環化させる(表5)。

【 0 1 0 2 】

表5

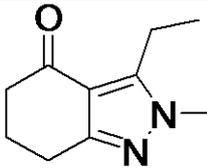
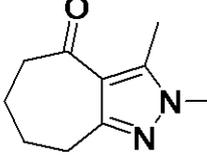
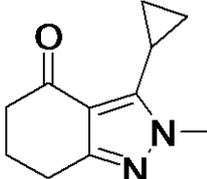
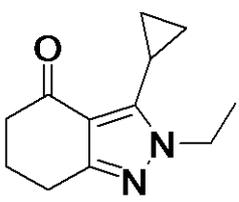
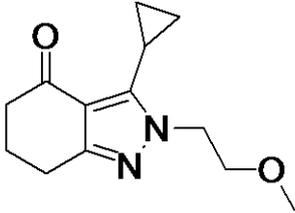
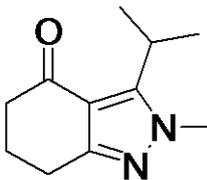
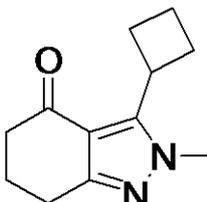
10

20

30

40

50

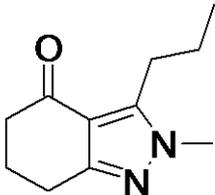
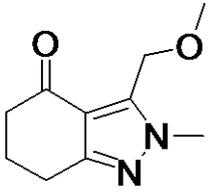
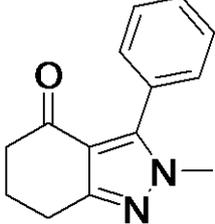
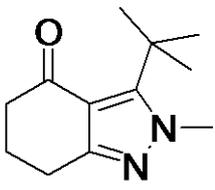
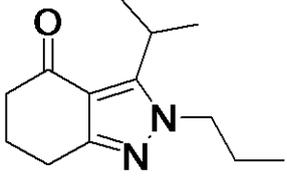
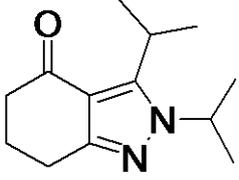
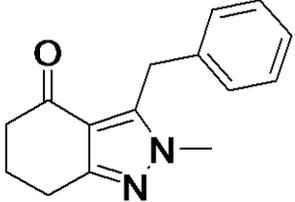
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|------|---|-------------------------|-----------|------|
| B-13 |  | 0.60 | 179.1 | C |
| B-14 |  | 0.60 | 179.1 | C |
| B-15 |  | 0.62 | 191.1 | C |
| B-16 |  | 0.72 | 205.2 | C |
| B-17 |  | 0.66 | 235.2 | C |
| B-18 |  | 0.74 | 193.2 | C |
| B-19 |  | 0.81 | 205.2 | C |

10

20

30

40

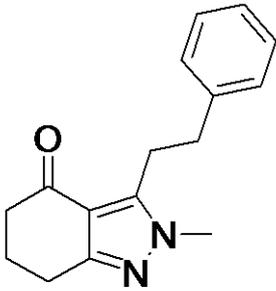
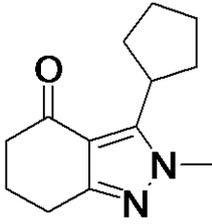
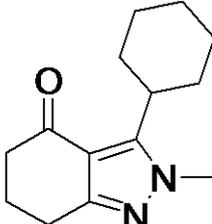
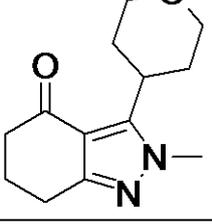
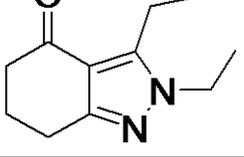
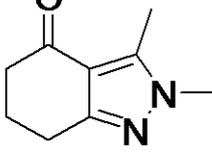
| | | | | |
|------|---|-------|-------|---|
| B-20 |  | 0.71 | 193.2 | C |
| B-21 |  | 0.48 | 195.2 | F |
| B-22 |  | 0.79 | 227.1 | C |
| B-23 |  | 0.87 | 207.2 | C |
| B-24 |  | 0.95 | 221.1 | C |
| B-25 |  | 0.95 | 221.1 | C |
| B-26 |  | 0.892 | 241.2 | C |

10

20

30

40

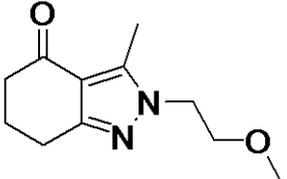
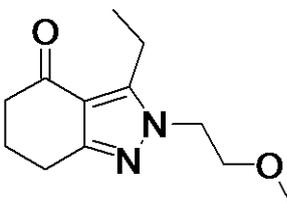
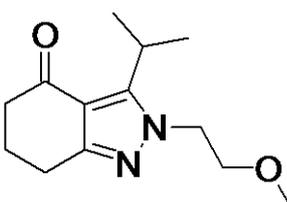
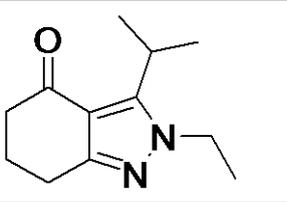
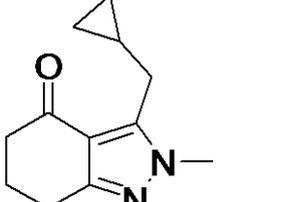
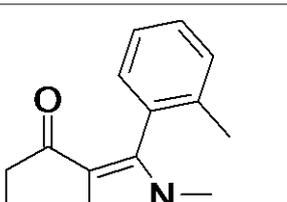
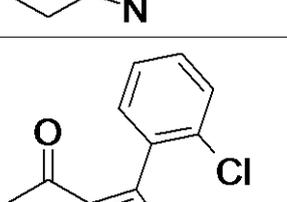
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| B-27 |  | 0.96 | 255.3 | C |
| B-28 |  | 0.91 | 219.3 | C |
| B-29 |  | 1.02 | 233.1 | C |
| B-30 |  | 0.79 | 217.2 | C |
| B-31 |  | 0.59 | 235.2 | C |
| B-32 |  | 0.68 | 193.2 | C |
| B-33 |  | 0.46 | 165.2 | F |

10

20

30

40

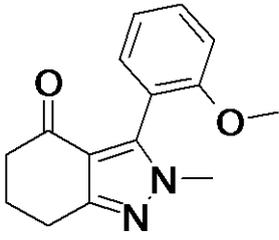
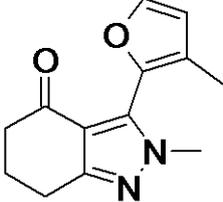
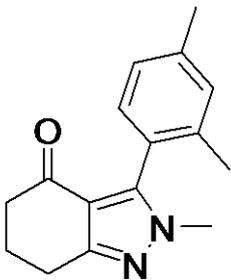
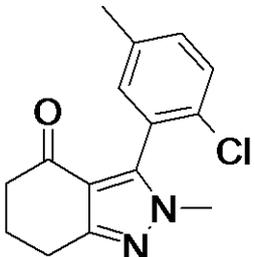
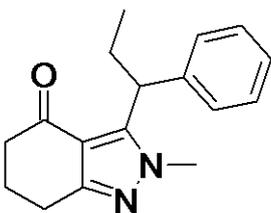
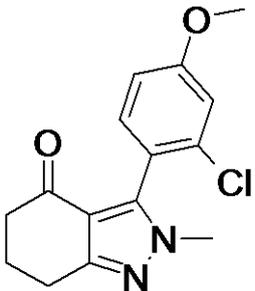
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| B-34 |  | 0.53 | 209.1 | C |
| B-35 |  | 0.64 | 223.2 | C |
| B-36 |  | 0.80 | 237.3 | C |
| B-37 |  | 0.84 | 207.3 | C |
| B-38 |  | 0.95 | 205.2 | C |
| B-39 |  | 0.85 | 241.2 | C |
| B-40 |  | 0.88 | 261.2 | C |

10

20

30

40

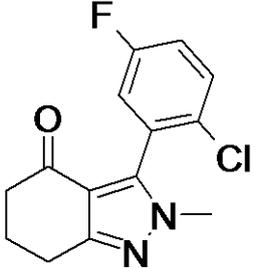
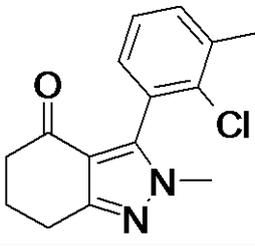
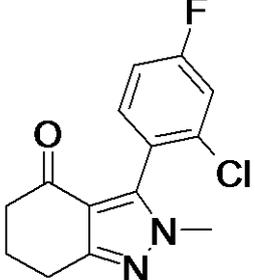
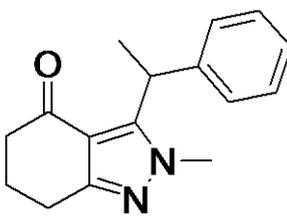
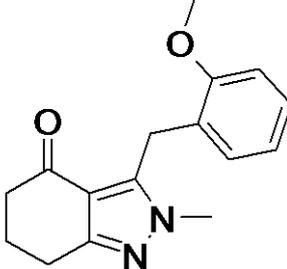
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| B-41 |  | 0.80 | 257.2 | C |
| B-42 |  | 0.80 | 231.2 | C |
| B-43 |  | 1.00 | 255.2 | C |
| B-44 |  | 1.00 | 275.2 | C |
| B-45 |  | 1.08 | 269.2 | C |
| B-46 |  | 0.94 | 291.0 | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| B-47 |  | 0.92 | 279.2 | C |
| B-48 |  | 0.99 | 275.2 | C |
| B-49 |  | 0.92 | 279.0 | C |
| B-50 |  | 0.98 | 255.2 | C |
| B-51 |  | 0.95 | 271.2 | C |

10

20

30

| | | | | |
|------|--|------|-------|---|
| B-52 | | 0.90 | 271.2 | C |
| B-53 | | 0.99 | 275.2 | C |
| B-54 | | 1.00 | 271.2 | C |

10

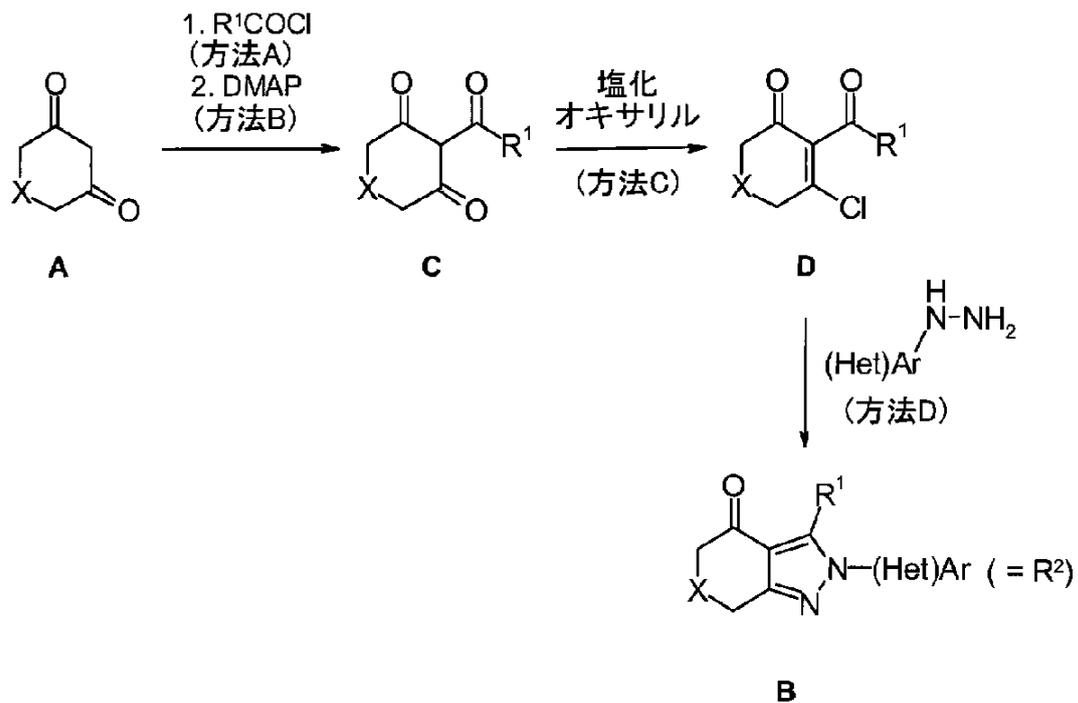
20

【 0 1 0 3 】

1.3. トリケトンC経由の(ヘテロ)アリアルピラゾールフラグメントBの調製(異形2/2b)

【 0 1 0 4 】

【 化 2 9 】



30

40

【 0 1 0 5 】

(ヘテロ)アリアルヒドラジンをを用いる環化によるピラゾールフラグメントB-55の調製(方法D)

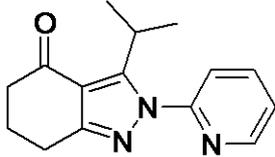
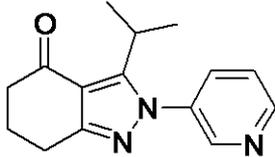
塩素化ジケトンと(ヘテロ)アリアルヒドラジンの反応を方法Eに従って行ない、対応す

50

る(ヘテロ)アリアルピラゾールフラグメントを直接得る。

【0106】

表6

| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|------|---|------------------|-----------|------|
| B-55 |  | 0.93 | 256.2 | C |
| B-56 |  | 0.85 | 256.2 | C |

10

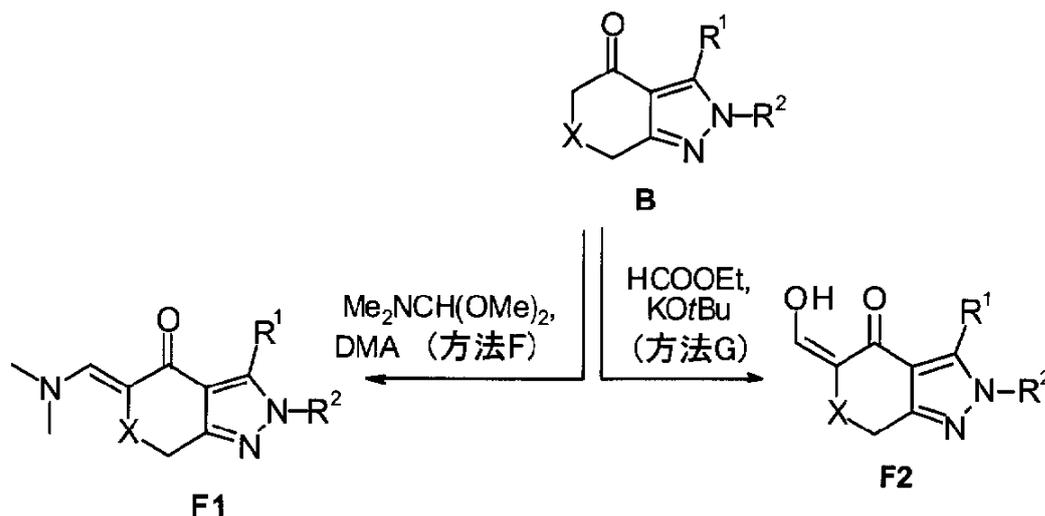
【0107】

2. ピリミジン環化反応の出発化合物の調製

2.1. 中間体F1及びF2を得るためのBの反応

【0108】

【化30】



30

【0109】

F1-01の調製：ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタールとの縮合(方法F)

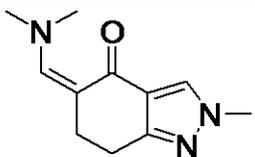
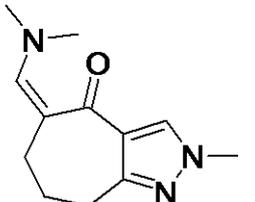
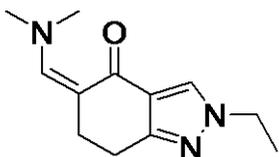
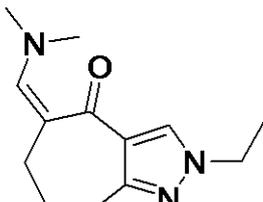
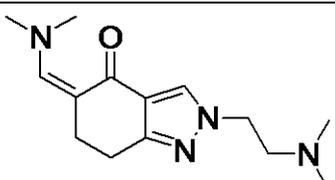
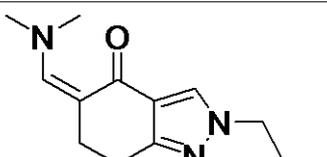
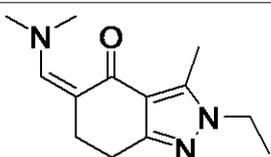
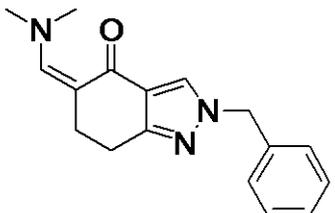
DMA(15mL)中のピラゾールフラグメントB-01(7.5g, 49.9mmol)とDMF-DMA(15mL, 113.3mmol)をマイクロ波反応器内で180℃にて30分間攪拌する。真空中で溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーで精製する。

F1-01に類似して、ピラゾールフラグメントBのDMF-DMAとの縮合によりさらなる中間化合物F1を得る(表7)。

【0110】

表7

40

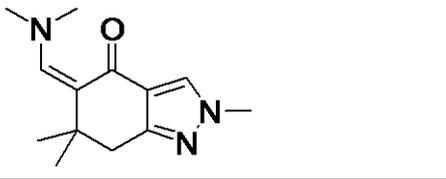
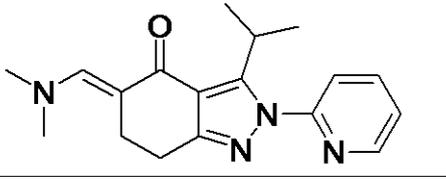
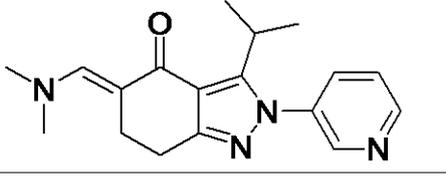
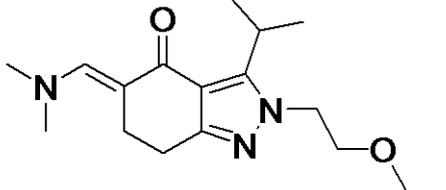
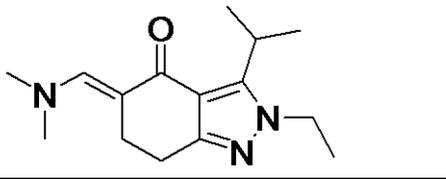
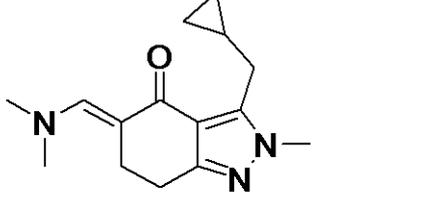
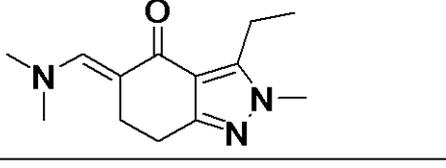
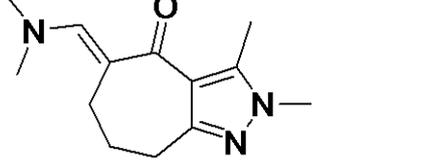
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|-------|---|-------------------------|-----------------|------|
| F1-01 |  | 0.45 | 179.0 (加水分解) | C |
| F1-02 |  | 0.74 | 193.1 (加水分解) | F |
| F1-03 |  | 0.34 | 220.2 | E |
| F1-04 |  | 0.42 | 234.2 | E |
| F1-05 |  | 0.33 | 263.2 | E |
| F1-06 |  | 0.67 | 207.3 | C |
| F1-07 |  | 0.39 | 234.2 | E |
| F1-08 |  | 0.56 | 282.0 | A |

10

20

30

40

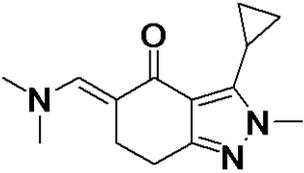
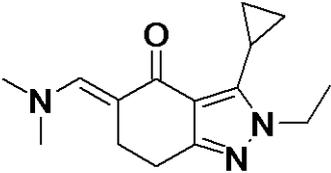
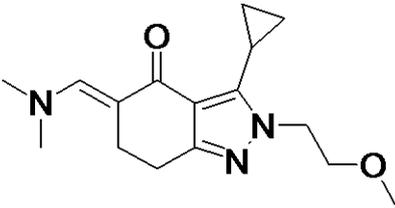
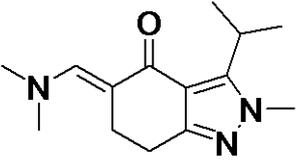
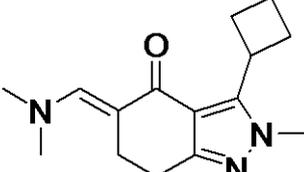
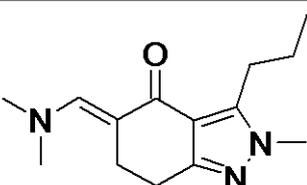
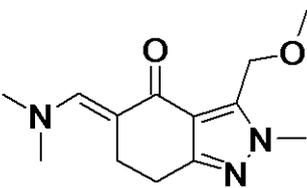
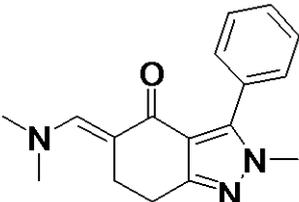
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| F1-09 |  | 0.40 | 234.2 | E |
| F1-10 |  | 0.81 | 311.2 | B |
| F1-11 |  | 0.75 | 311.2 | B |
| F1-12 |  | 0.53 | 292.2 | A |
| F1-13 |  | 0.84 | 262.2 | B |
| F1-14 |  | 0.74 | 260.2 | B |
| F1-15 |  | 0.64 | 234.3 | B |
| F1-16 |  | 0.45 | 234.3 | A |

10

20

30

40

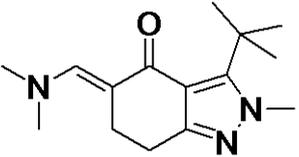
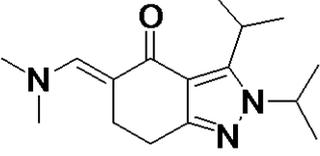
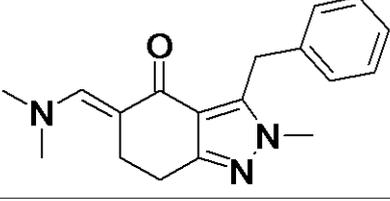
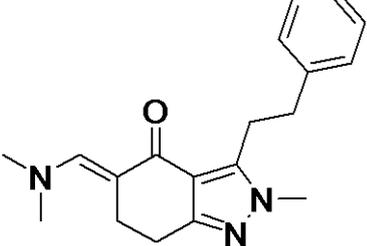
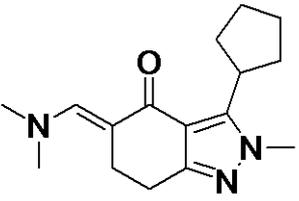
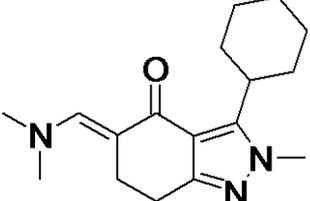
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| FI-17 |  | 0.41 | 246.2 | A |
| FI-18 |  | 0.48 | 260.2 | A |
| FI-19 |  | 0.45 | 290.2 | A |
| FI-20 |  | 0.49 | 248.2 | A |
| FI-21 |  | 0.76 | 260.2 | B |
| FI-22 |  | 0.49 | 248.2 | A |
| FI-23 |  | 0.34 | 250.2 | A |
| FI-24 |  | 0.52 | 282.2 | A |

10

20

30

40

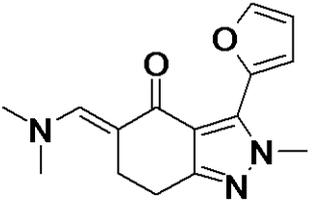
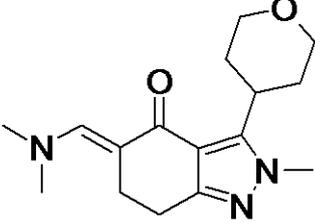
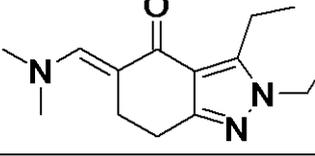
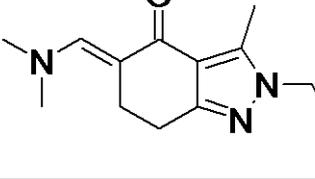
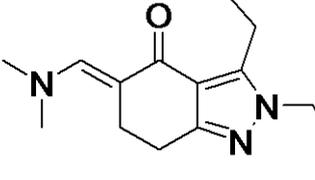
| | | | | |
|-------|---|------|-----------------|---|
| F1-25 |  | 0.60 | 262.2 | A |
| F1-26 |  | 0.64 | 276.2 | A |
| F1-27 |  | 0.86 | 276.2 | B |
| F1-28 |  | 0.82 | 296.2 | B |
| F1-29 |  | 0.87 | 310.2 | B |
| F1-30 |  | 1.11 | 247.2 (加水分解) | C |
| F1-31 |  | 1.21 | 261.2 (加水分解) | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| F1-32 |  | 0.75 | 272.0 | B |
| F1-33 |  | 0.66 | 290.2 | B |
| F1-34 |  | 0.71 | 248.2 | B |
| F1-35 |  | 0.37 | 264.2 | A |
| F1-36 |  | 0.43 | 278.2 | A |

10

20

【 0 1 1 1 】

F2-01の調製：ギ酸エステルとの反応(方法G)

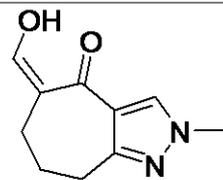
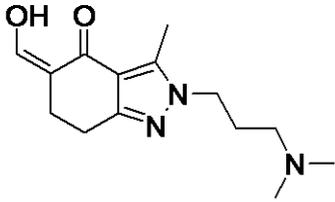
KOtBu(100mg,0.89mmol)を0 で無水ジオキサン(0.5mL)中のピラゾールフラグメントB-09(100mg,0.43mmol)に加えて5分間攪拌する。ギ酸エチル(60 μ L)を加え、出発化合物が完全に反応するまで混合物を攪拌する。必要に応じて引き続きKOtBu及びギ酸エチルを量り入れる。粗生成物を次工程で直接さらに反応させてよい。

F2-01に類似して、ギ酸エステルをピラゾールフラグメントBと反応させてさらなる中間化合物F2を得る(表8)。

【 0 1 1 2 】

表8

30

| 番号 | 生成物 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|-------|---|-------------------------|-----------|------|
| F2-01 |  | 0.84 | 207.3 | C |
| F2-02 |  | 0.13 | 264.2 | E |

10

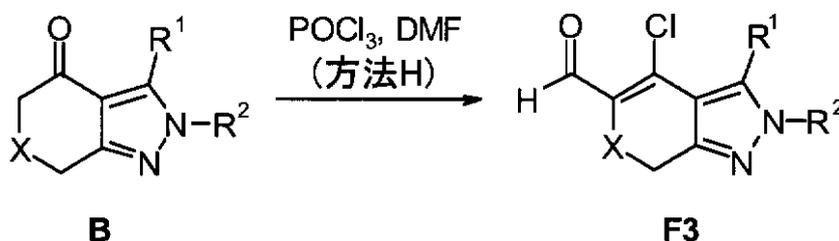
【 0 1 1 3 】

2.2. 中間体F3を形成するためのBのホルミル化及び塩素化

【 0 1 1 4 】

【 化 3 1 】

20



【 0 1 1 5 】

オキシ塩化リン/DMFとの反応によるF3-01の調製(方法H)

DMF(2.7mL)を0 で無水DCM(10mL)中の POCl_3 (2.4mL)に加えて20分間攪拌する。ピラゾールフラグメントB-22(2.0g, 8.8mmol)を加え、混合物をRTで20分間及びマイクロ波反応器内100 で10分間攪拌する。反応混合物を炭酸カリウム半飽和溶液に滴加し、生成物をDCMで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつエバポレートする。

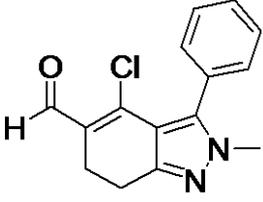
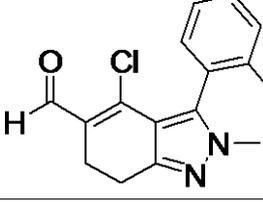
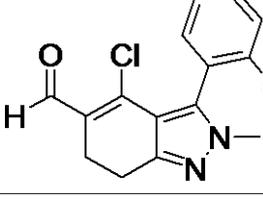
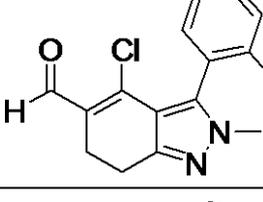
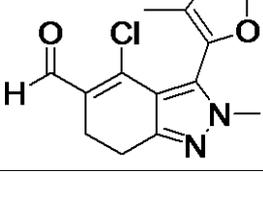
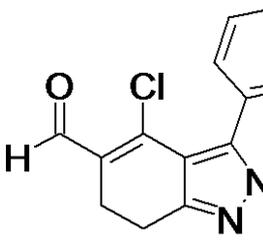
F3-01に類似して、ピラゾールフラグメントBを POCl_3 /DMFと反応させることによってさらなる中間化合物F3を得る(表9)。

【 0 1 1 6 】

表9

30

40

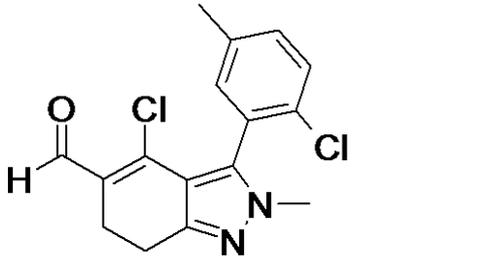
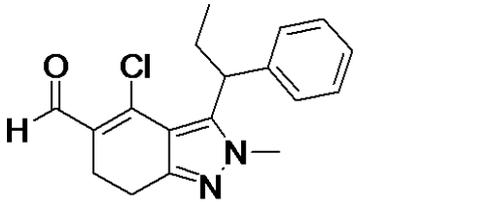
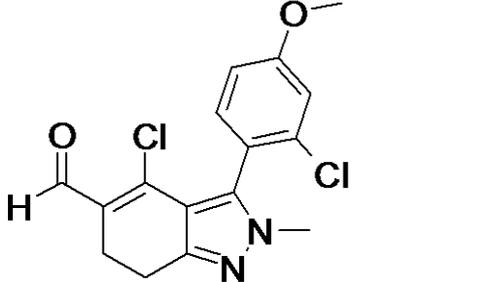
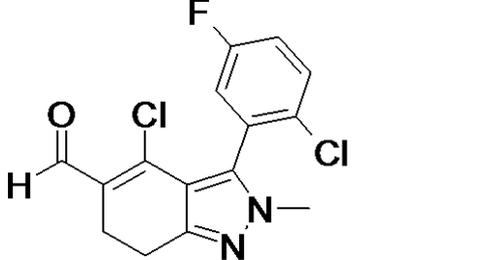
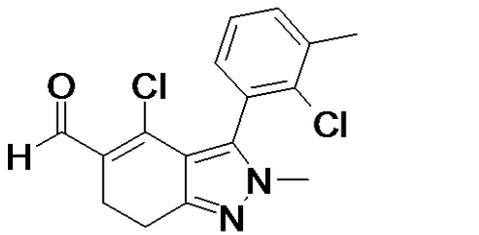
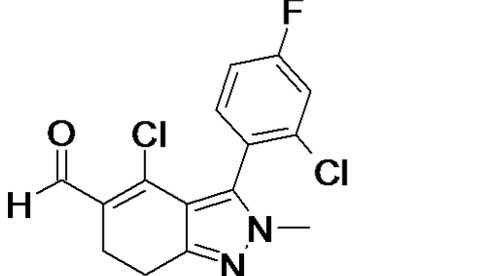
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|-------|---|-------------------------|-----------|------|
| F3-01 |  | 1.15 | 273.2 | C |
| F3-02 |  | 1.22 | 287.2 | C |
| F3-03 |  | 1.11 | 303.2 | C |
| F3-04 |  | 1.20 | 307.0 | C |
| F3-05 |  | 1.14 | 277.2 | C |
| F3-06 |  | 1.32 | 301.2 | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| F3-07 |  | 1.32 | 321.0 | C |
| F3-08 |  | 1.36 | 315.2 | C |
| F3-09 |  | 1.24 | 337.0 | C |
| F3-10 |  | 1.23 | 325.0 | C |
| F3-11 |  | 1.30 | 321.0 | C |
| F3-12 |  | 1.24 | 325.0 | C |

10

20

30

40

| | | | | |
|-------|--|------|-------|---|
| F3-13 | | 1.25 | 301.0 | C |
| F3-14 | | 1.21 | 317.2 | C |
| F3-15 | | 1.16 | 317.2 | C |
| F3-16 | | 1.26 | 321.0 | C |
| F3-17 | | 1.27 | 317.2 | C |

10

20

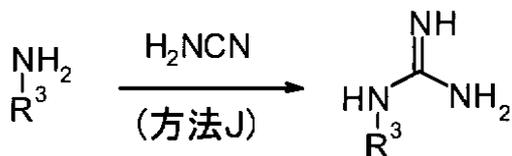
30

【 0 1 1 7 】

3. グアニジン合成

【 0 1 1 8 】

【 化 3 2 】



40

【 0 1 1 9 】

グアニジン化合物の調製(方法J)は、平行合成マイクロ波反応器(Synthos 3000, Anton Paar GmbH)内で行なわれる。ジオキサン(300 μL)中のアニリン(0.5 mmol)をジオキサン(1

50

25 μ L)中のシアナミド(1.5mmol)及びHCl(ジオキサン中4N, 188 μ L)と混ぜ合わせて120 で1時間攪拌する。

反応溶液をさらに精製せずに次工程で使用する。

完全置換グアニジン、C. E. Stephens, J. Med. Chem. 2001, 1741-1748及びH. Ube, J. Organomet. Chem. 2007, 545-549の方法に類似して又はこれらの方法を利用してイソチオ尿素成分を用いて調製される。

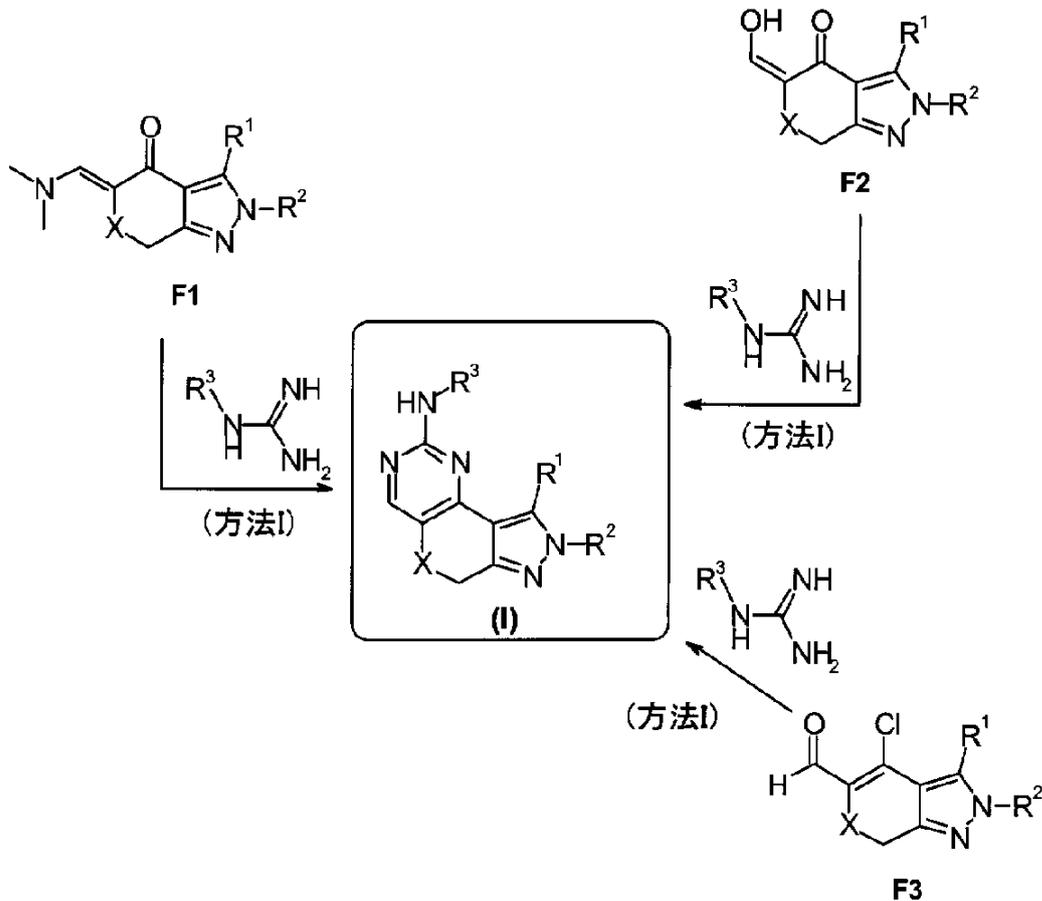
4. ピリミジン環化及び必要に応じて誘導體化による新規化合物(I)の調製

4.1. 中間体F1、F2及びF3についてグアニジンを用いるピリミジン環化(方法I, タイプI)

【0120】

【化33】

10



20

30

【0121】

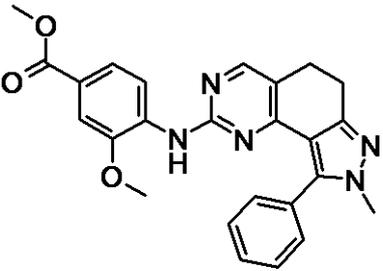
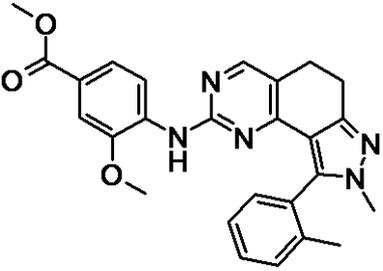
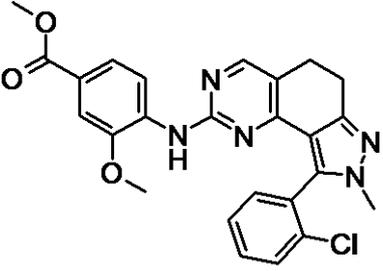
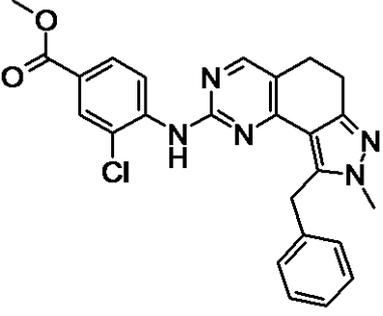
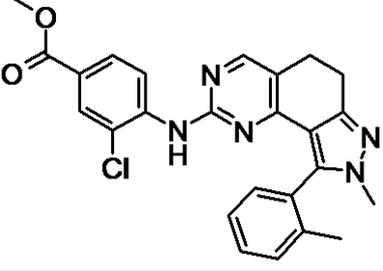
方法I: グアニジン合成の反応混合物を平行合成マイクロ波反応器内でピリジン(200 μ L)及びジオキサン(150 μ L)中の対応するピラゾール成分F1、F2又はF3(0.5mmol)と混ぜ合わせて120 で1時間攪拌する。反応混合物を分取HPLC-MSで精製する。反応生成物を含むフラクションを凍結乾燥させる。このようにして本発明の化合物I-1 ~ I-295(表10)を調製する。

40

類似して、さらなる誘導體化を意図した保護された中間体段階又はグアニジン中間体を調製し、従来法により精製する。これに必要な合成成分は、市販反応物質から標準的方法を利用して合成される。

【0122】

表10

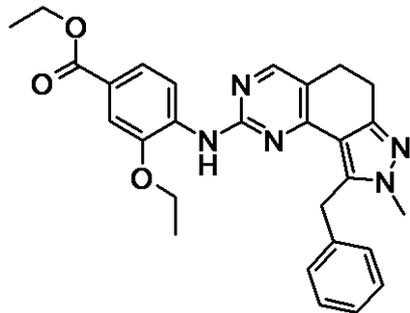
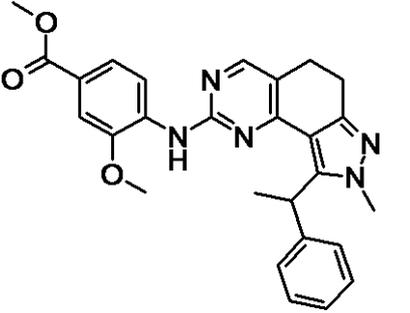
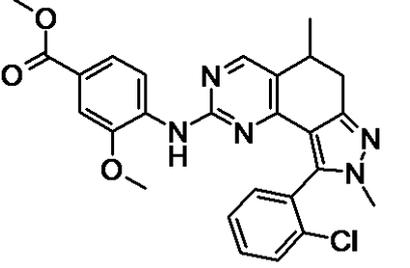
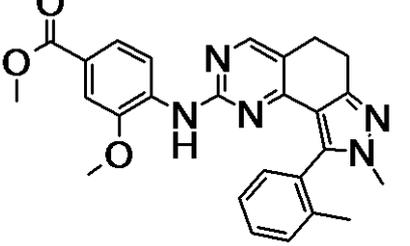
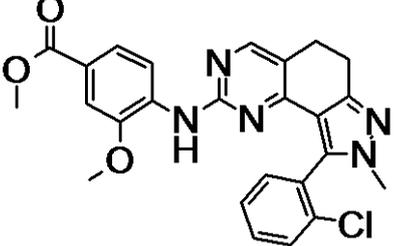
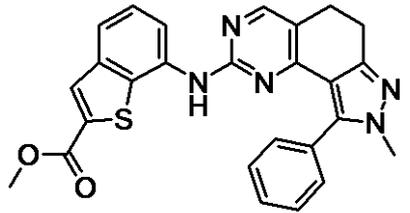
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | 分析方法 |
|-----|---|-------------------------|--------------------|------|
| I-1 |  | 1.33 | 442.2 | C |
| I-2 |  | 1.39 | 456.2 | C |
| I-3 |  | 1.36 | 476.2 | C |
| I-4 |  | 1.50 | 460.2 | C |
| I-5 |  | 1.54 | 460.2 | C |

10

20

30

40

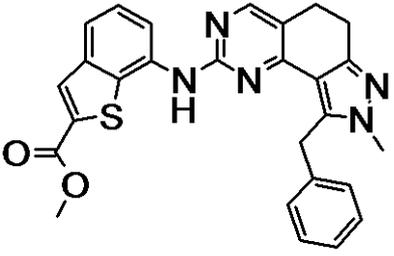
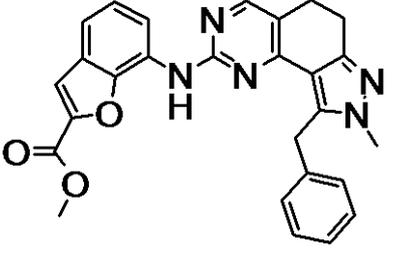
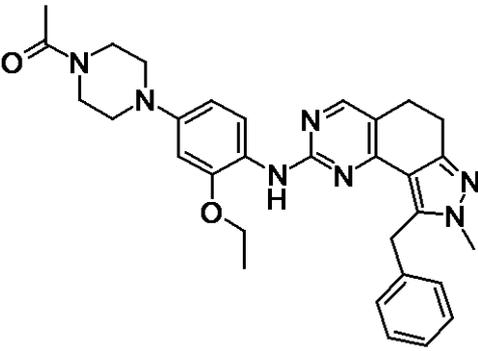
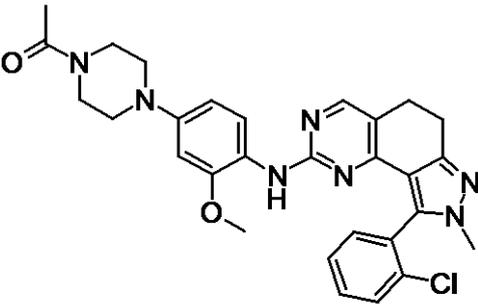
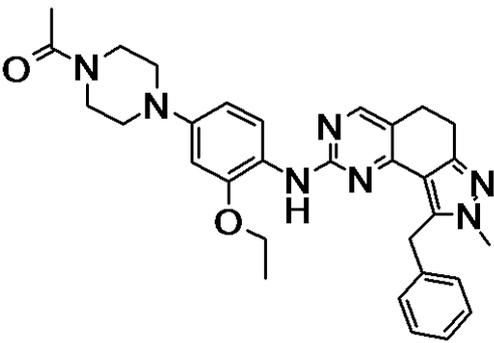
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-6 |  | 1.53 | 484.2 | C |
| I-7 |  | 1.46 | 470.2 | C |
| I-8* |  | 1.40 | 490.2 | C |
| I-9 |  | 2.07 | 456.3 | G |
| I-10 |  | 2.05 | 476.3 | G |
| I-11 |  | 1.25 | 482.2 | C |

10

20

30

40

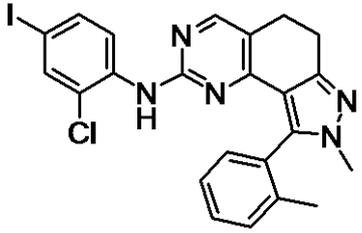
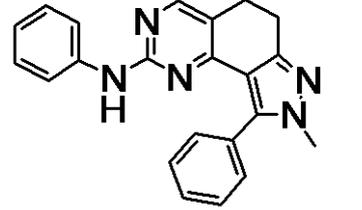
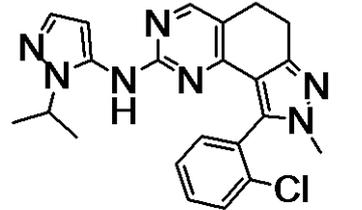
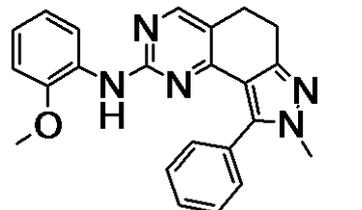
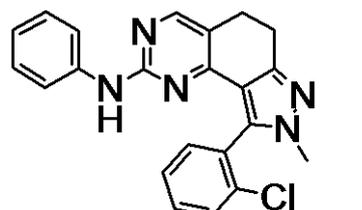
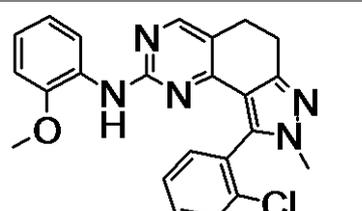
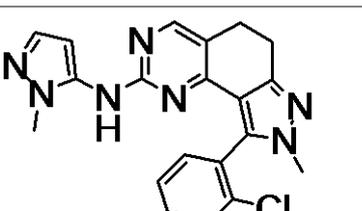
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-12 |  | 2.04 | 482.0 | G |
| I-13 |  | 2.05 | 466.0 | G |
| I-14 |  | 0.90 | 538.4 | C |
| I-15 |  | 0.93 | 544.2 | C |
| I-16 |  | 1.84 | 538.3 | G |

10

20

30

40

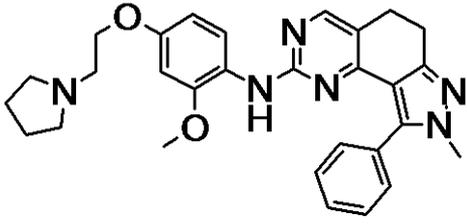
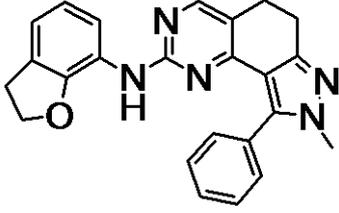
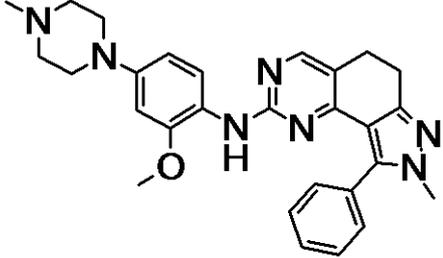
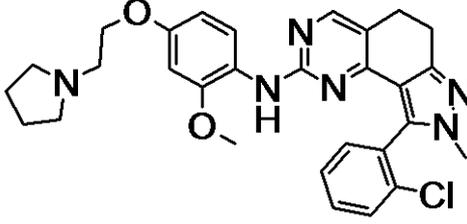
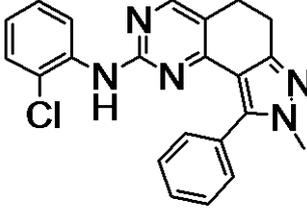
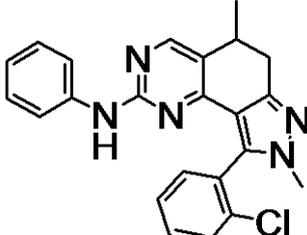
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-17 |  | 1.66 | 528.2 | C |
| I-18 |  | 1.88 | 354.3 | G |
| I-19 |  | 1.66 | 420.3 | G |
| I-20 |  | 1.99 | 384.3 | G |
| I-21 |  | 1.91 | 388.3 | G |
| I-22 |  | 2.04 | 418.3 | G |
| I-23 |  | 1.54 | 392.3 | G |

10

20

30

40

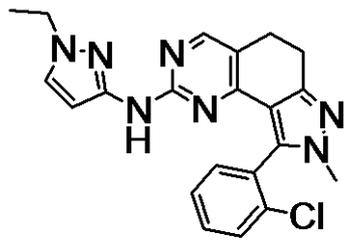
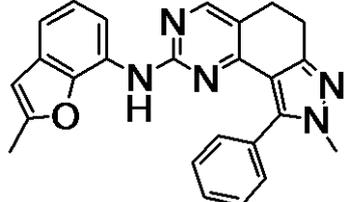
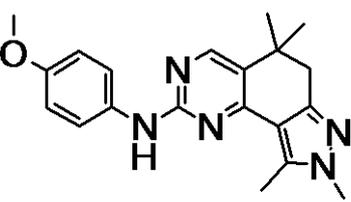
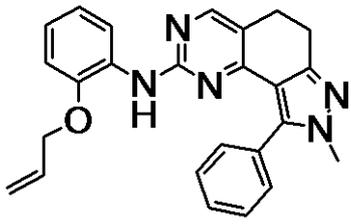
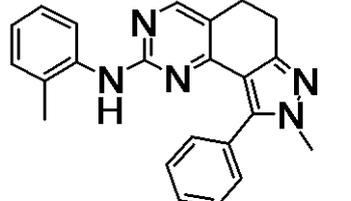
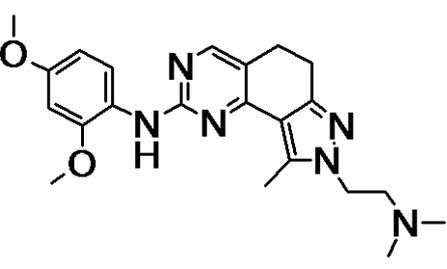
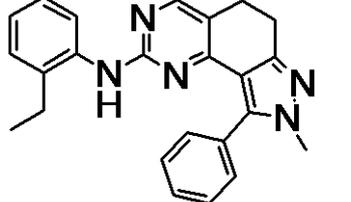
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-24 |  | 2.05 | 497.3 | G |
| I-25 |  | 1.97 | 396.0 | G |
| I-26 |  | 1.83 | 482.3 | G |
| I-27 |  | 2.11 | 531.2 | G |
| I-28 |  | 2.14 | 388.0 | G |
| I-29* |  | 1.96 | 402.3 | G |

10

20

30

40

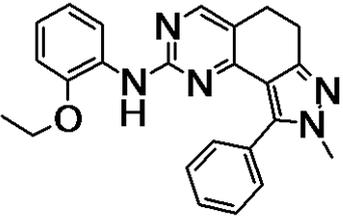
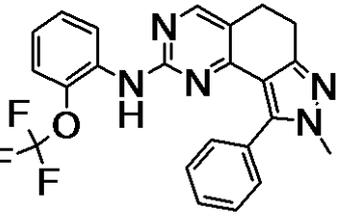
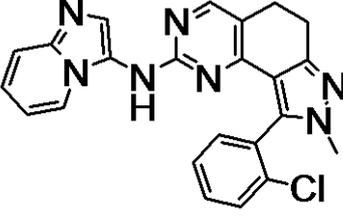
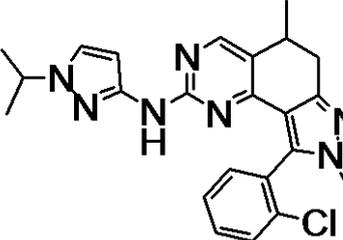
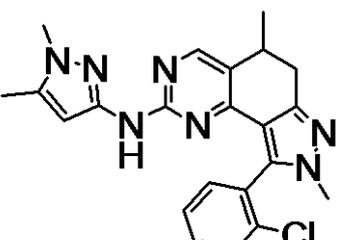
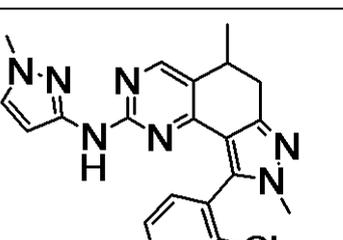
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-30 |  | 1.65 | 406.3 | G |
| I-31 |  | 2.11 | 408.0 | G |
| I-32 |  | 1.79 | 350.3 | G |
| I-33 |  | 2.15 | 410.3 | G |
| I-34 |  | 1.97 | 368.0 | G |
| I-35 |  | 1.83 | 409.3 | G |
| I-36 |  | 2.08 | 382.0 | G |

10

20

30

40

| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-37 |  | 2.13 | 398.0 | G |
| I-38 |  | 2.21 | 438.0 | G |
| I-39 |  | 1.51 | 428.3 | G |
| I-40* |  | 1.82 | 434.3 | G |
| I-41* |  | 1.69 | 420.3 | G |
| I-42* |  | 1.64 | 406.3 | G |

10

20

30

40

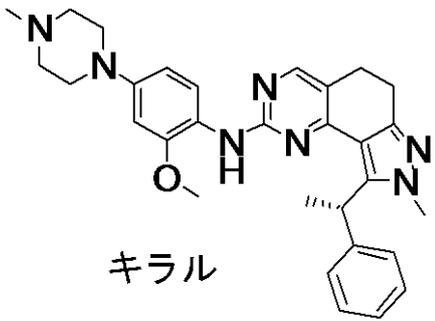
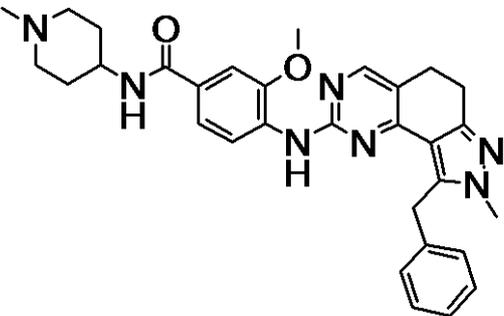
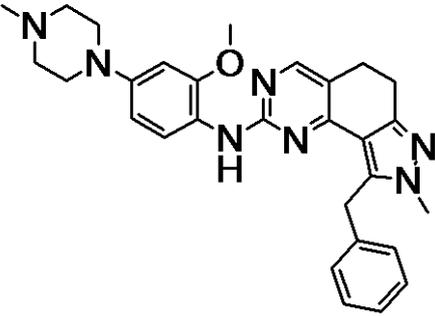
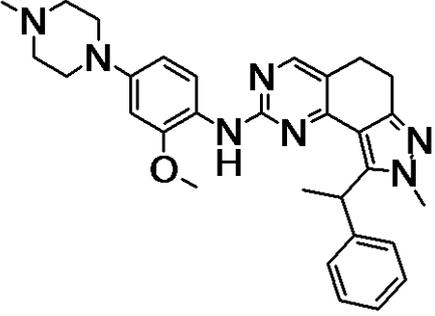
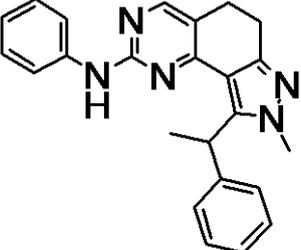
| | | | | |
|-------|--|------|-------|---|
| I-43* | <p>Chemical structure of I-43*: A complex heterocyclic molecule featuring a central bicyclic core with multiple nitrogen atoms. It is substituted with a 4-methyl-5-(methylamino)pyridin-2-yl group, a 2-chlorophenyl group, and a methyl group.</p> | 1.64 | 420.3 | G |
| I-44 | <p>Chemical structure of I-44: A complex heterocyclic molecule similar to I-43*, but with a piperazine ring attached to the phenyl ring via its nitrogen atom.</p> | 1.53 | 390.3 | G |
| I-45 | <p>Chemical structure of I-45: A complex heterocyclic molecule similar to I-44, but with a piperazine ring attached to the phenyl ring via its nitrogen atom, and a cyclopentyl group attached to the bicyclic core.</p> | 2.16 | 516.3 | G |
| I-46 | <p>Chemical structure of I-46: A complex heterocyclic molecule similar to I-45, but with a piperazine ring attached to the phenyl ring via its nitrogen atom, and a cyclohexyl group attached to the bicyclic core.</p> | 2.28 | 530.5 | G |
| I-47 | <p>Chemical structure of I-47: A complex heterocyclic molecule similar to I-46, but with a piperazine ring attached to the phenyl ring via its nitrogen atom, and a chiral auxiliary group (キラル) attached to the bicyclic core. The auxiliary group is a 1-phenylethyl group.</p> <p>キラル</p> | 1.78 | 510.5 | G |

10

20

30

40

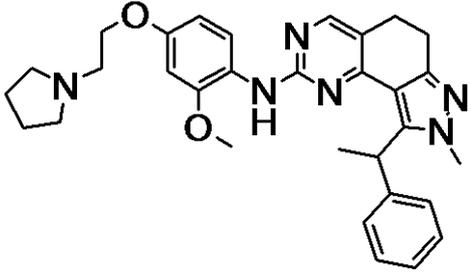
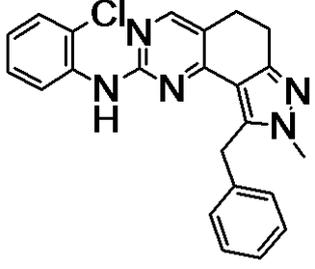
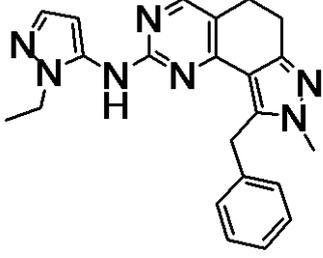
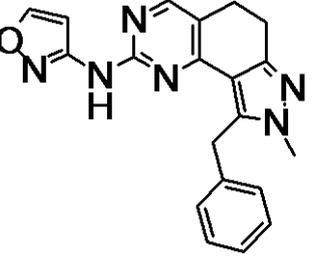
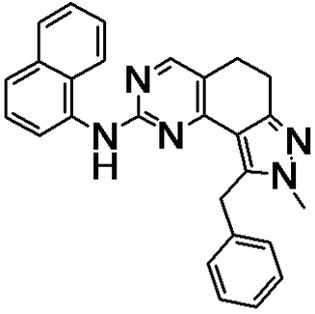
| | | | | |
|------|--|------|-------|---|
| I-48 |  <p>キラル</p> | 1.94 | 510.3 | G |
| I-49 |  | 1.77 | 538.3 | G |
| I-50 |  | 1.86 | 496.3 | G |
| I-51 |  | 1.94 | 510.3 | G |
| I-52 |  | 2.05 | 382.3 | G |

10

20

30

40

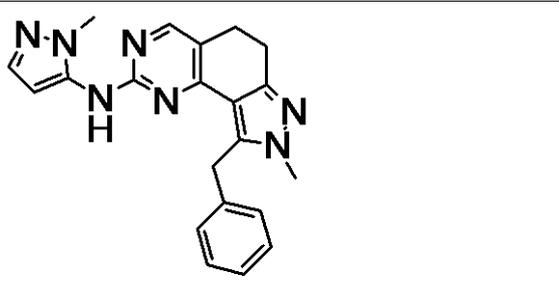
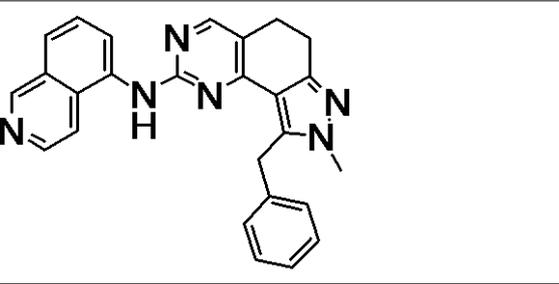
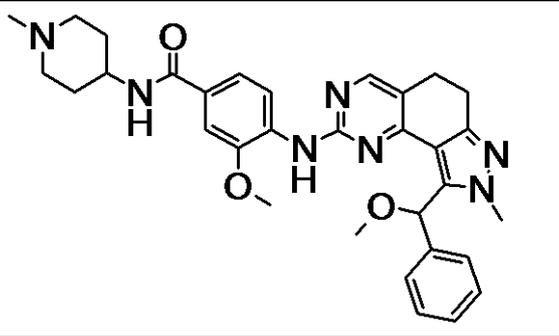
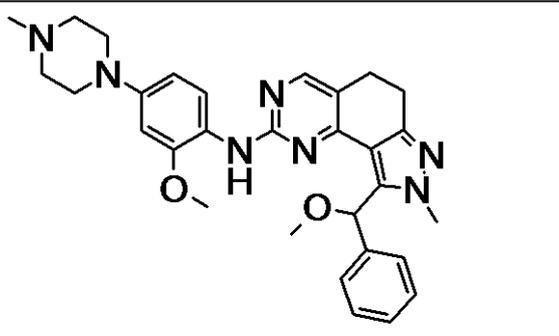
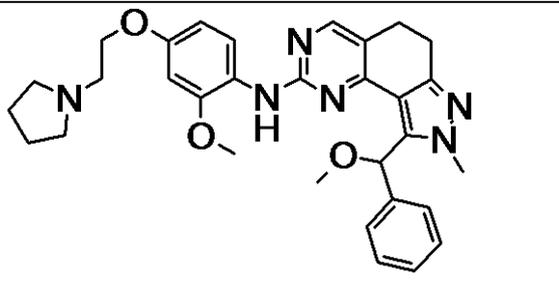
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-53 |  | 2.16 | 525.3 | G |
| I-54 |  | 2.01 | 402.2 | G |
| I-55 |  | 1.64 | 386.0 | G |
| I-56 |  | 1.67 | 359.0 | G |
| I-57 |  | 2.11 | 418.0 | G |

10

20

30

40

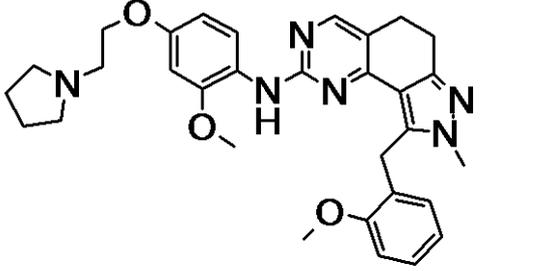
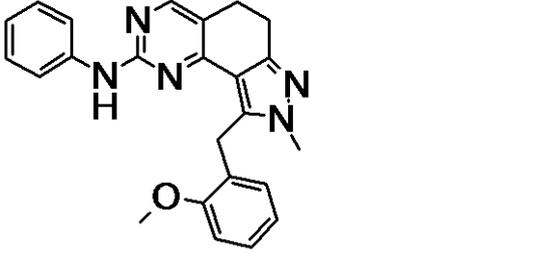
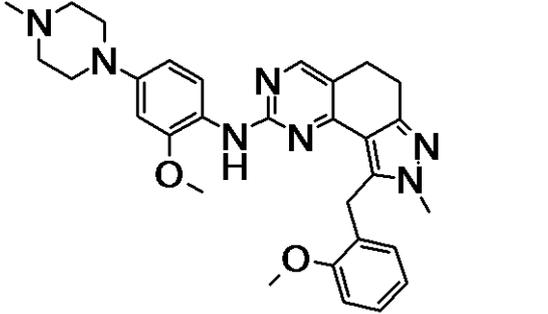
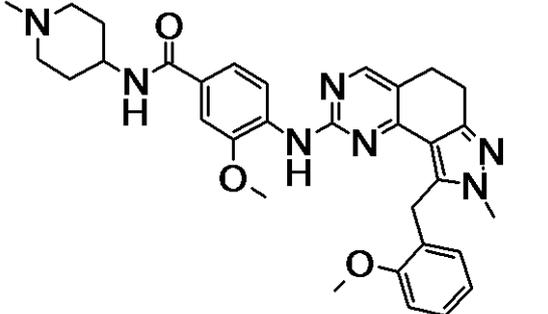
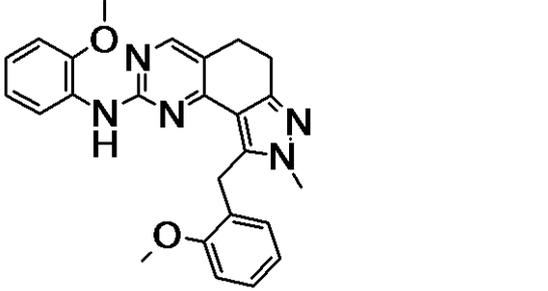
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-58 |  | 1.56 | 372.3 | G |
| I-59 |  | 1.77 | 419.0 | G |
| I-60 |  | 1.90 | 568.2 | G |
| I-61 |  | 1.94 | 526.2 | G |
| I-62 |  | 2.16 | 541.3 | G |

10

20

30

40

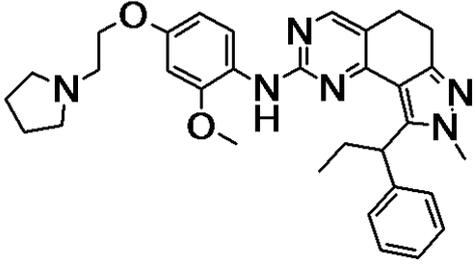
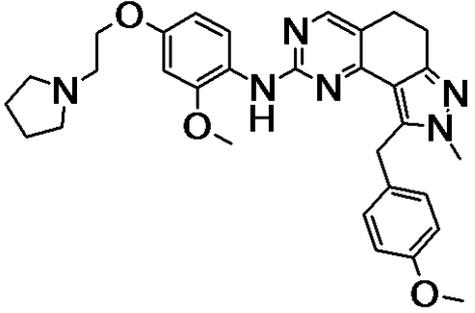
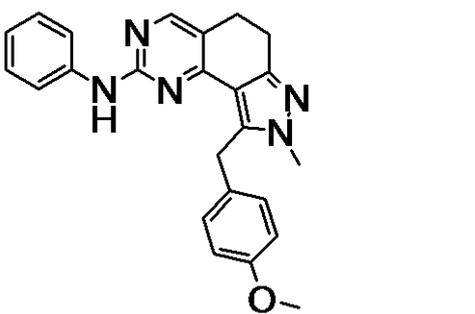
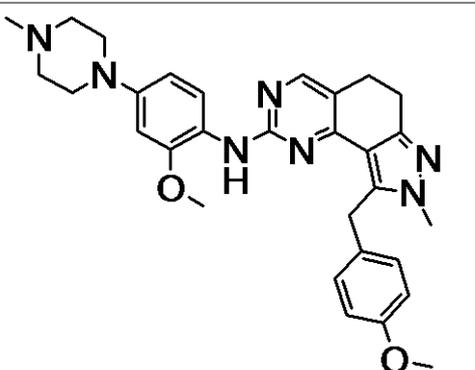
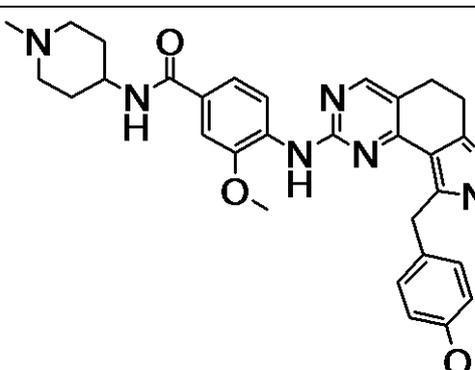
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-63 |  | 2.01 | 541.5 | G |
| I-64 |  | 1.77 | 398.3 | G |
| I-65 |  | 1.73 | 526.5 | G |
| I-66 |  | 1.80 | 568.5 | G |
| I-67 |  | 1.87 | 428.5 | G |

10

20

30

40

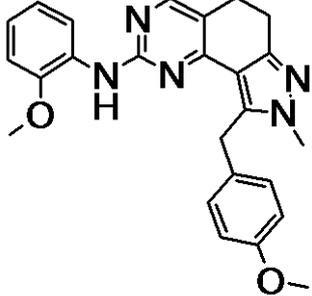
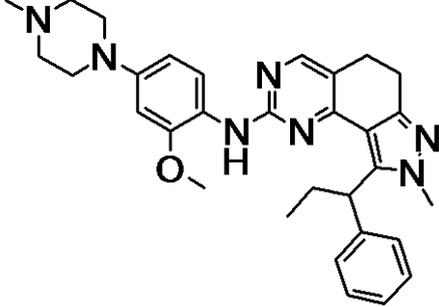
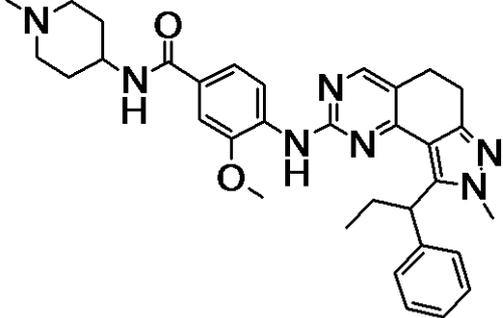
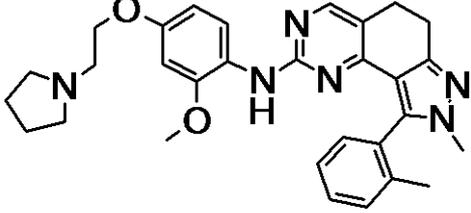
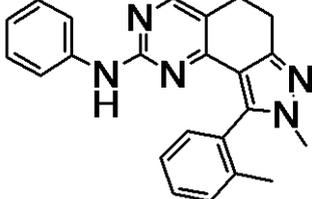
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-68 |  | 2.21 | 539.2 | G |
| I-69 |  | 2.07 | 541.3 | G |
| I-70 |  | 1.93 | 398.3 | G |
| I-71 |  | 1.86 | 526.2 | G |
| I-72 |  | 1.81 | 568.2 | G |

10

20

30

40

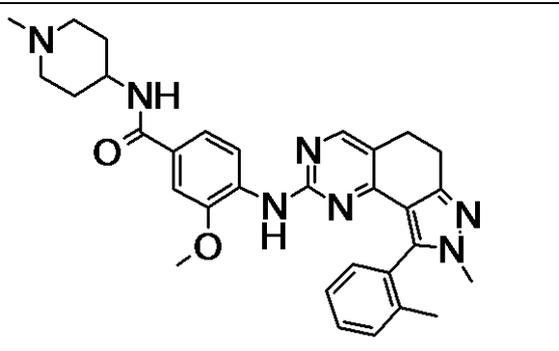
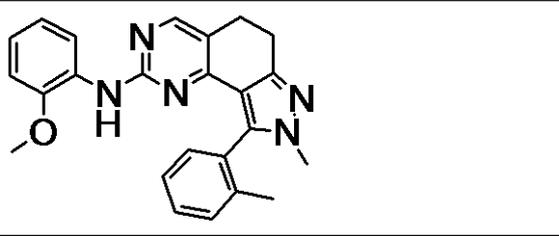
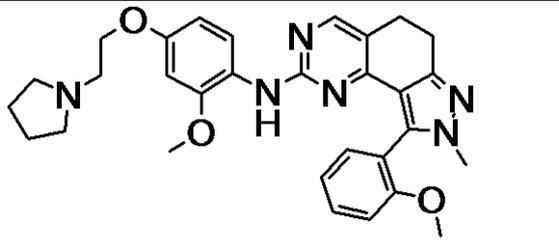
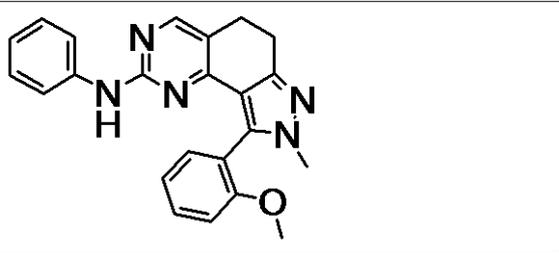
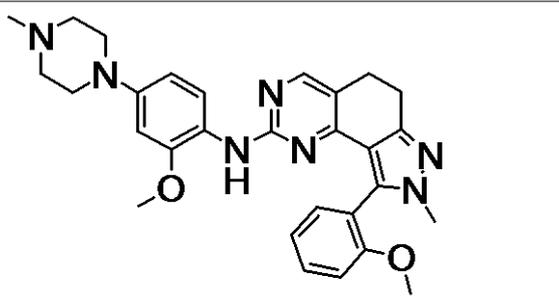
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-73 |  | 2.02 | 428.3 | G |
| I-74 |  | 2.00 | 524.3 | G |
| I-75 |  | 1.95 | 566.2 | G |
| I-76 |  | 2.14 | 511.3 | G |
| I-77 |  | 1.97 | 368.0 | G |

10

20

30

40

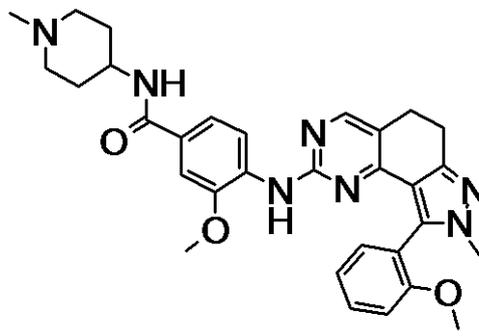
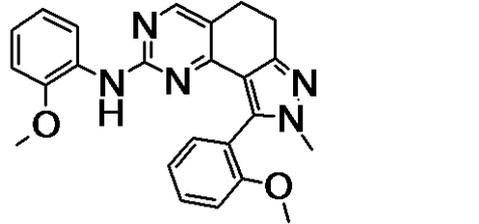
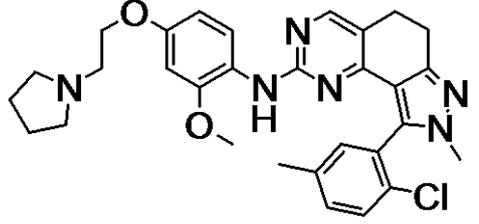
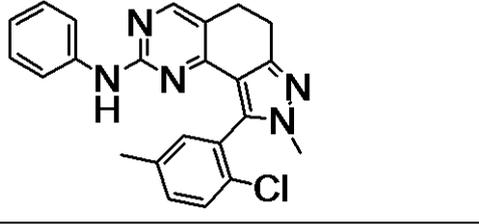
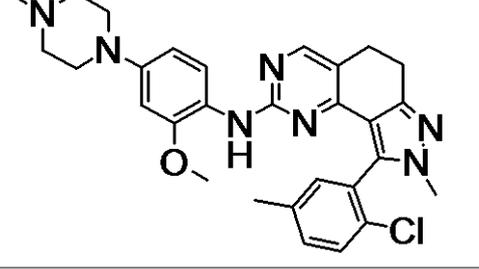
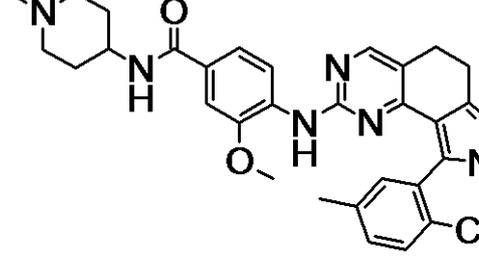
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-78 |  | 1.91 | 496.3 | G |
| I-79 |  | 1.84 | 538.3 | G |
| I-80 |  | 2.08 | 398.3 | G |
| I-81 |  | 2.05 | 527.2 | G |
| I-82 |  | 1.87 | 384.3 | G |
| I-83 |  | 1.82 | 512.3 | G |

10

20

30

40

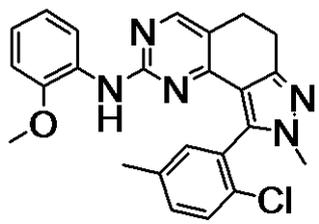
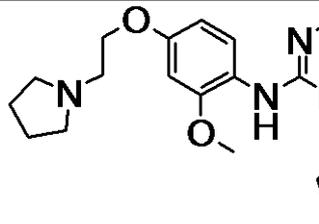
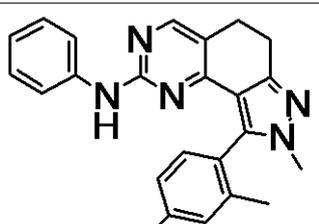
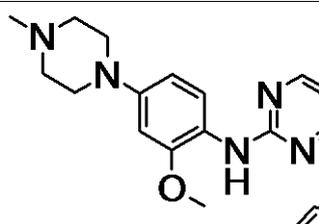
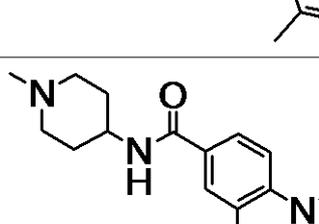
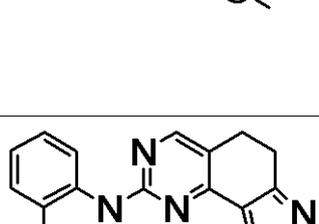
| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-84 |  | 1.76 | 554.2 | G |
| I-85 |  | 1.98 | 414.0 | G |
| I-86 |  | 2.12 | 545.3 | G |
| I-87 |  | 1.98 | 402.0 | G |
| I-88 |  | 1.92 | 530.2 | G |
| I-89 |  | 1.82 | 572.3 | G |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|---|------|-------|---|
| I-90 |  | 2.09 | 432.3 | G |
| I-91 |  | 2.25 | 525.3 | G |
| I-92 |  | 2.01 | 382.3 | G |
| I-93 |  | 1.94 | 510.3 | G |
| I-94 |  | 1.82 | 552.2 | G |
| I-95 |  | 2.12 | 412.3 | G |

10

20

30

40

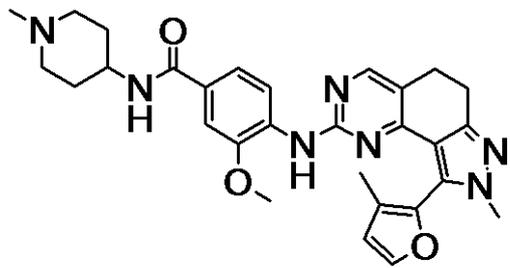
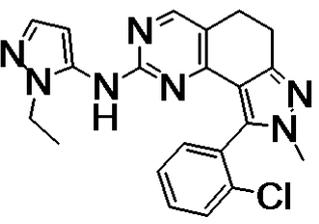
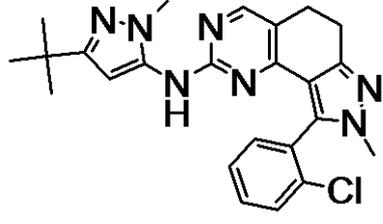
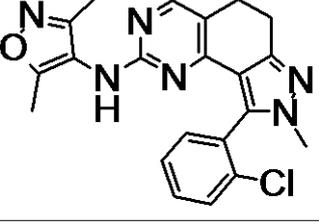
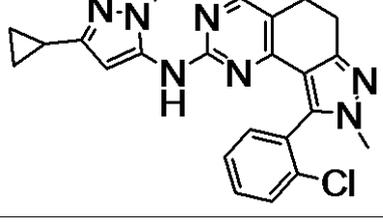
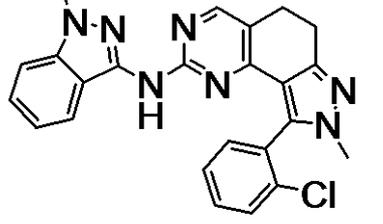
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-96* | <p>Chemical structure of I-96*: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a fused benzene ring and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a methyl group and a chlorine atom. The benzene ring is substituted with a methoxy group and a (2-(2-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine group. The core is also substituted with a methyl group and a chlorine atom.</p> | 2.12 | 545.3 | G |
| I-97* | <p>Chemical structure of I-97*: Similar to I-96*, but the pyrrolidine ring is replaced by a piperazine ring.</p> | 1.91 | 530.2 | G |
| I-98* | <p>Chemical structure of I-98*: Similar to I-96*, but the (2-(2-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine group is replaced by a (2-methoxyphenyl)amino group.</p> | 2.08 | 432.3 | G |
| I-99 | <p>Chemical structure of I-99: Similar to I-96*, but the fused benzene ring is replaced by a furan ring.</p> | 2.04 | 501.3 | G |
| I-100 | <p>Chemical structure of I-100: Similar to I-99, but the furan ring is replaced by a benzene ring.</p> | 1.86 | 358.3 | G |
| I-101 | <p>Chemical structure of I-101: Similar to I-99, but the furan ring is replaced by a benzene ring and the pyrrolidine ring is replaced by a piperazine ring.</p> | 1.81 | 486.3 | G |

10

20

30

40

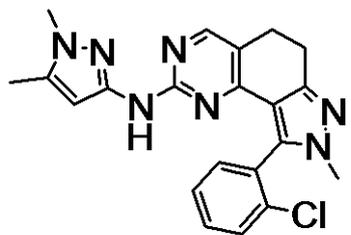
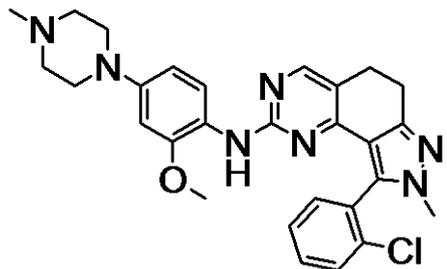
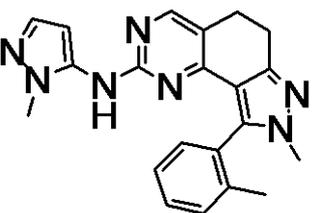
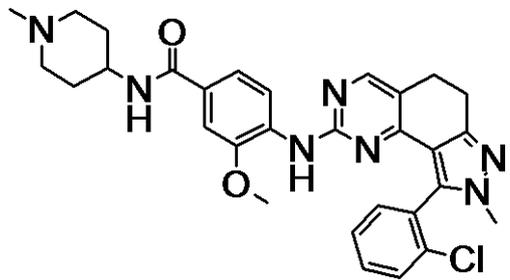
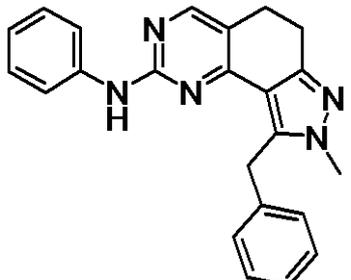
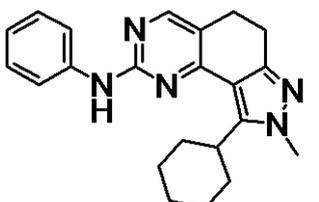
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-102 |  | 1.73 | 528.3 | G |
| I-103 |  | 1.99 | 388.3 | G |
| I-104 |  | 1.58 | 406.3 | G |
| I-105 |  | 1.89 | 448.3 | G |
| I-106 |  | 1.62 | 407.3 | G |
| I-107 |  | 1.69 | 432.3 | G |
| I-108 |  | 1.75 | 442.3 | G |

10

20

30

40

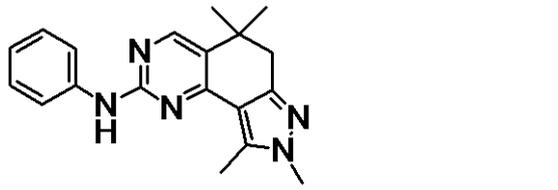
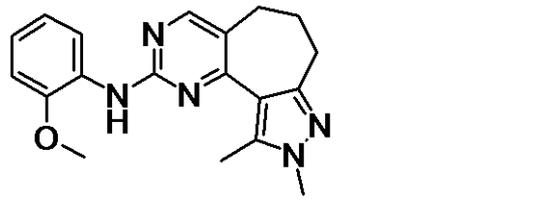
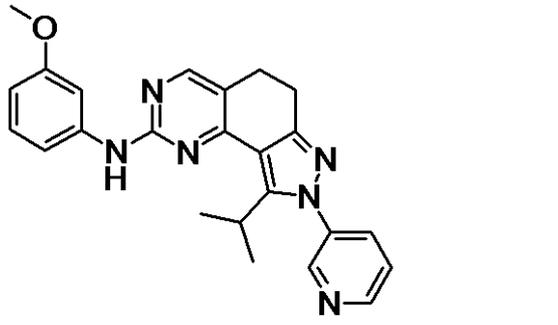
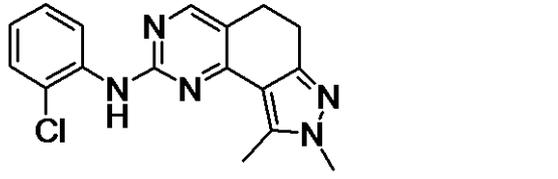
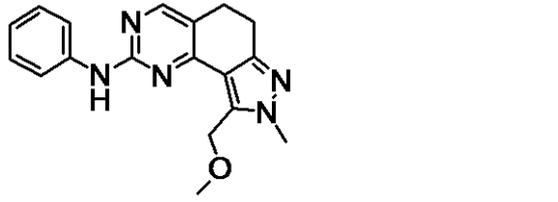
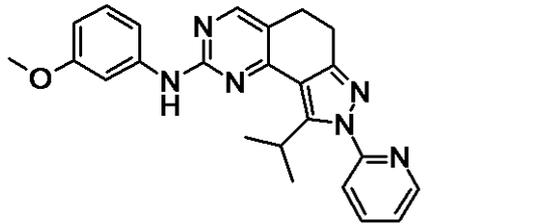
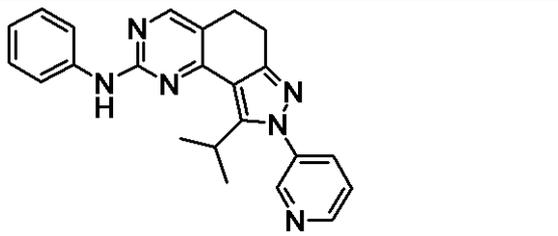
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-109 |  | 1.62 | 406.3 | G |
| I-110 |  | 1.88 | 516.3 | G |
| I-111 |  | 1.55 | 372.3 | G |
| I-112 |  | 1.80 | 558.5 | G |
| I-113 |  | 1.94 | 368.3 | G |
| I-114 |  | 2.13 | 360.3 | G |

10

20

30

40

| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-115 |  | 1.85 | 320.3 | G |
| I-116 |  | 1.90 | 336.3 | G |
| I-117 |  | 1.88 | 413.0 | G |
| I-118 |  | 1.89 | 326.3 | G |
| I-119 |  | 1.66 | 322.3 | G |
| I-120 |  | 2.04 | 413.0 | G |
| I-121 |  | 1.88 | 383.0 | G |

10

20

30

40

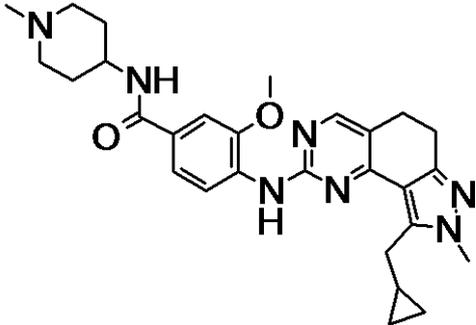
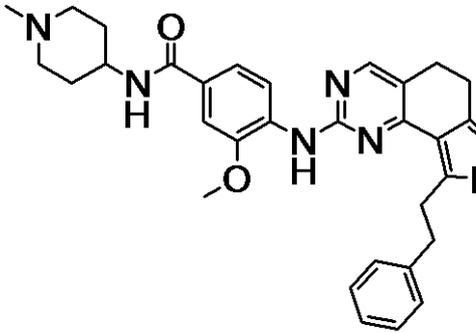
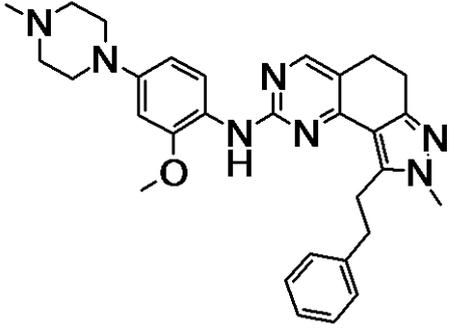
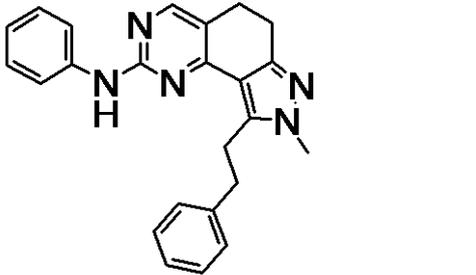
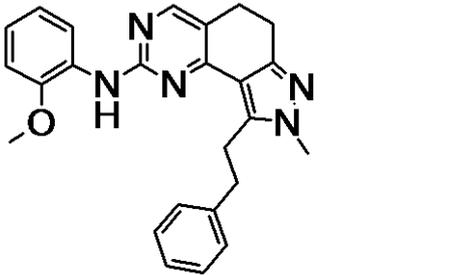
| | | | | |
|-------|--|------|-------|---|
| I-122 | | 1.97 | 413.0 | G |
| I-123 | | 1.98 | 413.0 | G |
| I-124 | | 1.97 | 320.3 | G |
| I-125 | | 1.94 | 334.3 | G |
| I-126 | | 1.90 | 332.3 | G |
| I-127 | | 1.82 | 460.3 | G |
| I-128 | | 1.87 | 332.0 | G |

10

20

30

40

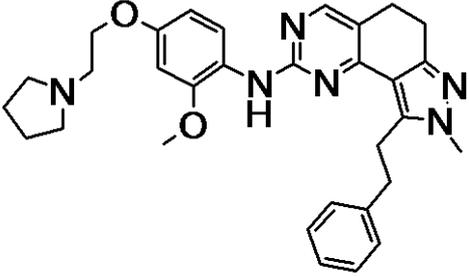
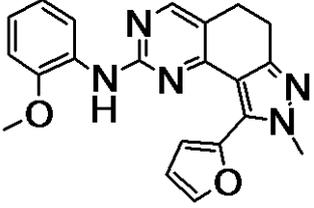
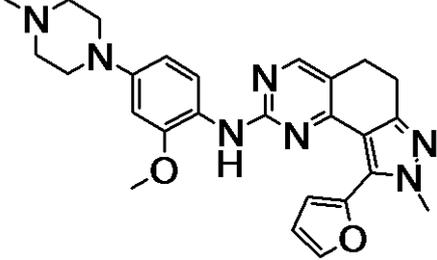
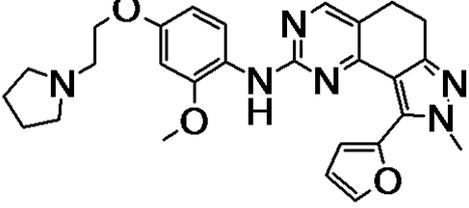
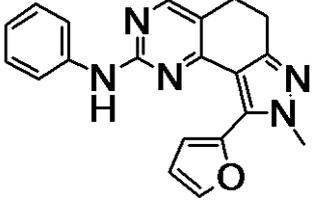
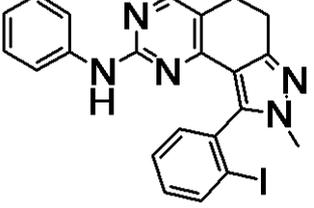
| | | | | |
|-------|---|------|--------|---|
| I-129 |  | 1.74 | 502.0 | G |
| I-130 |  | 2.15 | 552.5 | G |
| I-131 |  | 2.03 | 510.20 | G |
| I-132 |  | 2.06 | 382.3 | G |
| I-133 |  | 2.19 | 412.3 | G |

10

20

30

40

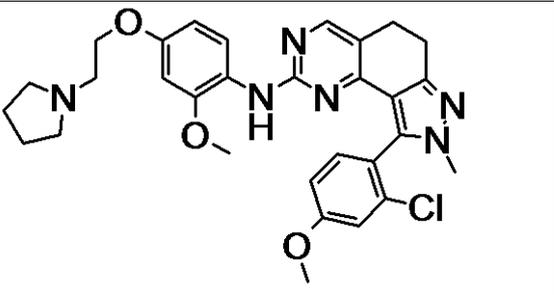
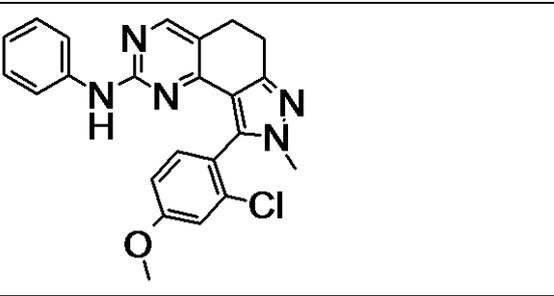
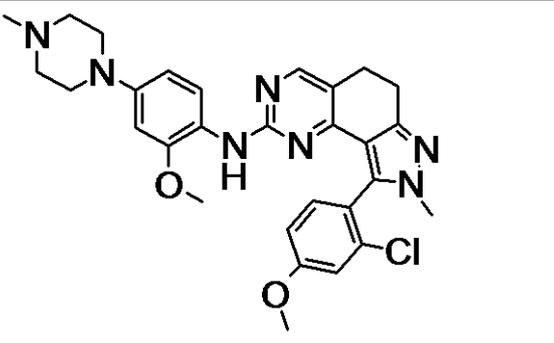
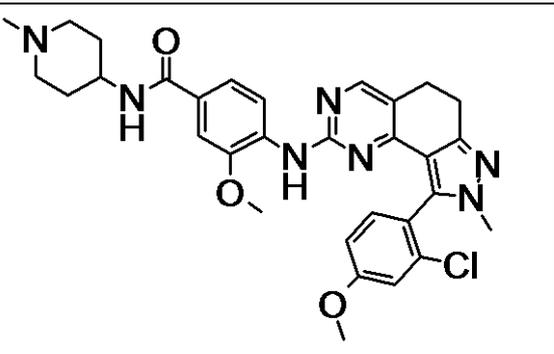
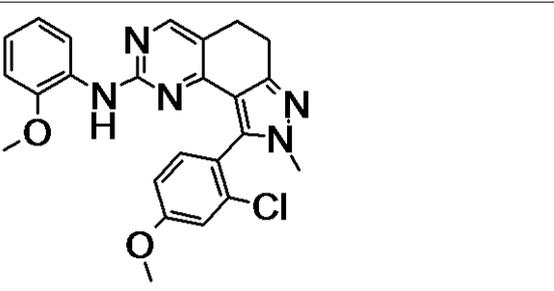
| | | | | |
|-------|---|------|--------|---|
| I-134 |  | 2.14 | 525.5 | G |
| I-135 |  | 1.97 | 374.2 | G |
| I-136 |  | 1.81 | 472.30 | G |
| I-137 |  | 2.04 | 487.3 | G |
| I-138 |  | 1.87 | 344.0 | G |
| I-139 |  | 1.93 | 480.0 | G |

10

20

30

40

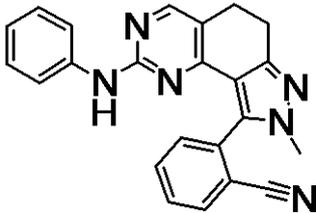
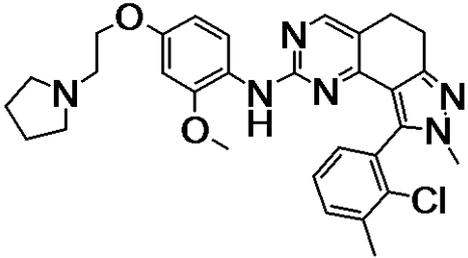
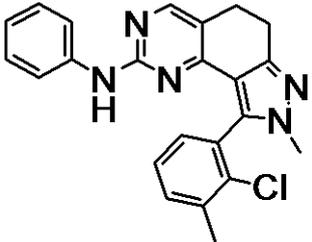
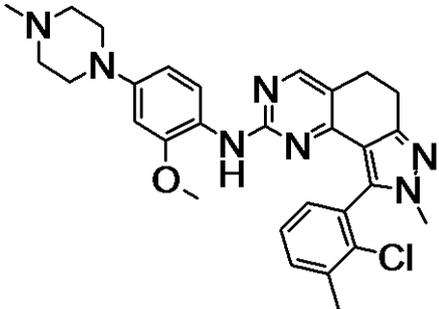
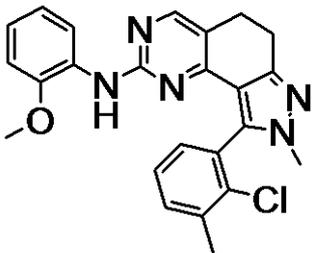
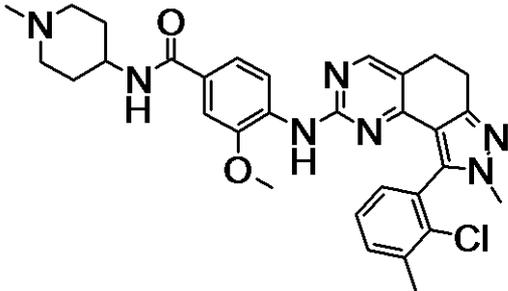
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-140 |  | 2.08 | 561.3 | G |
| I-141 |  | 1.89 | 418.3 | G |
| I-142 |  | 1.86 | 546.3 | G |
| I-143 |  | 1.78 | 588.3 | G |
| I-144 |  | 2.00 | 448.3 | G |

10

20

30

40

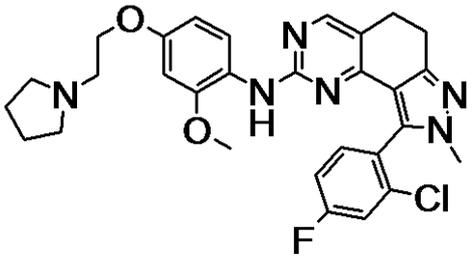
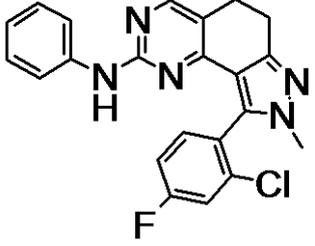
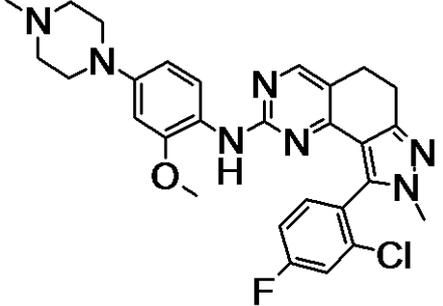
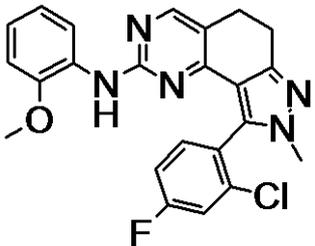
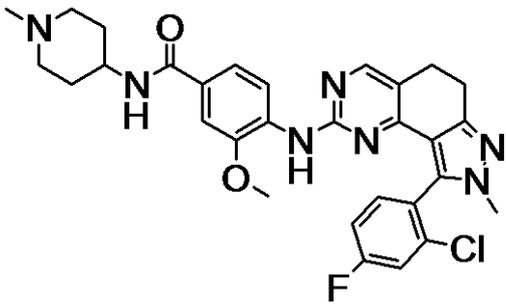
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-145 |  | 1.68 | 379.0 | G |
| I-146 |  | 2.02 | 545.3 | G |
| I-147 |  | 1.84 | 402.2 | G |
| I-148 |  | 1.77 | 530.5 | G |
| I-149 |  | 1.93 | 432.0 | G |
| I-150 |  | 1.69 | 572.3 | G |

10

20

30

40

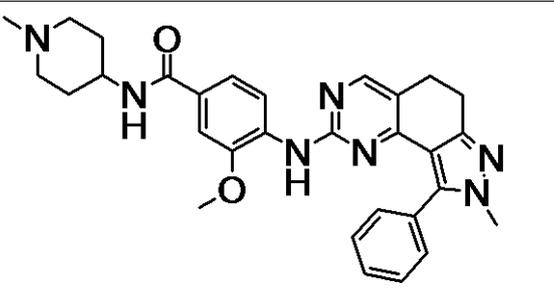
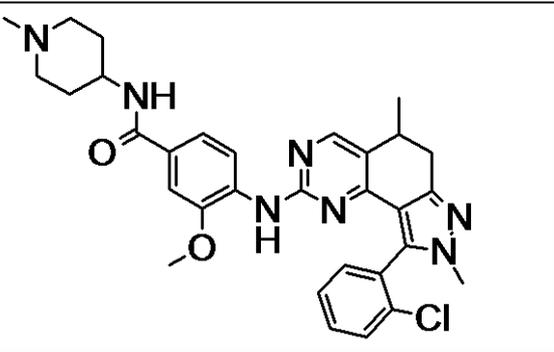
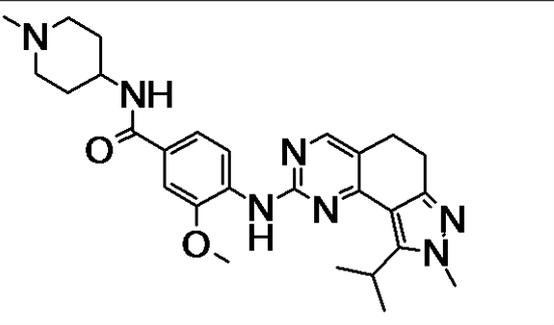
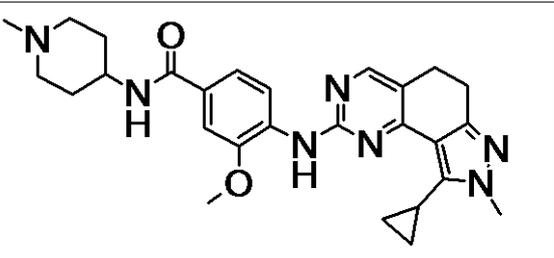
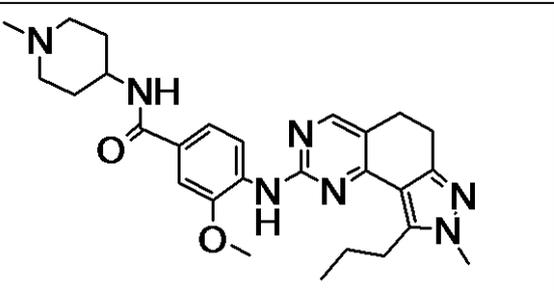
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-151 |  | 1.94 | 549.3 | G |
| I-152 |  | 1.76 | 406.2 | G |
| I-153 |  | 1.71 | 534.5 | G |
| I-154 |  | 1.87 | 436.2 | G |
| I-155 |  | 1.64 | 576.2 | G |

10

20

30

40

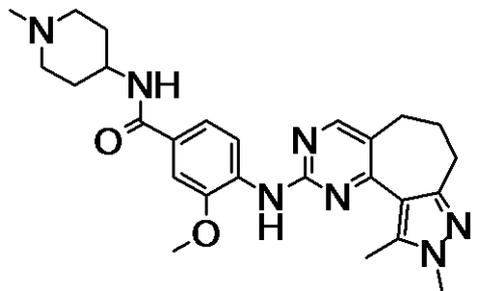
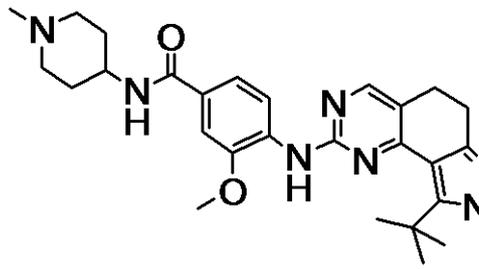
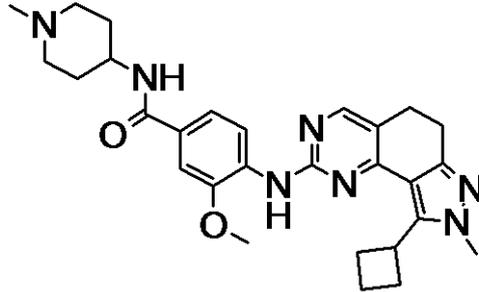
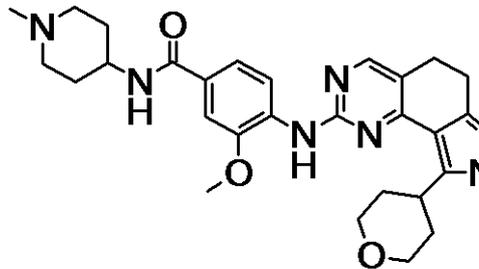
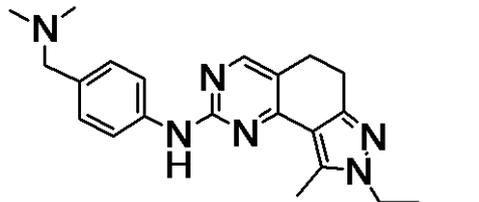
| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| I-156 |  | 1.75 | 524.3 | G |
| I-157* |  | 1.82 | 572.3 | G |
| I-158 |  | 1.72 | 490.3 | G |
| I-159 |  | 1.70 | 488.3 | G |
| I-160 |  | 1.72 | 490.3 | G |

10

20

30

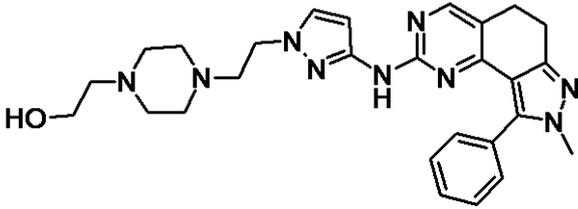
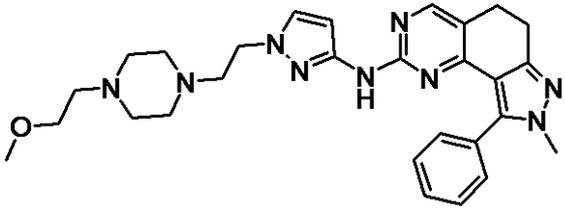
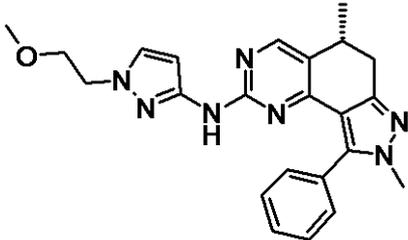
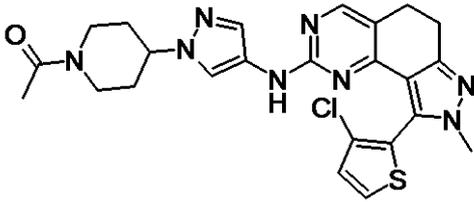
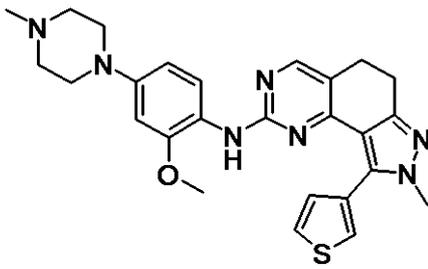
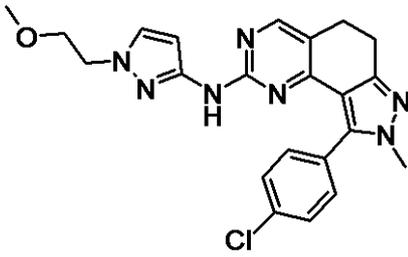
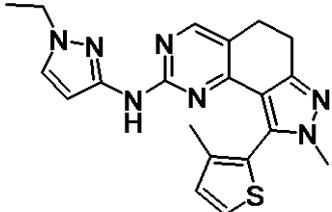
40

| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| I-161 |  | 1.72 | 476.3 | G |
| I-162 |  | 1.80 | 504.3 | G |
| I-163 |  | 1.78 | 502.3 | G |
| I-164 |  | 1.66 | 532.3 | G |
| I-165 |  | 1.76 | 363.3 | G |

10

20

30

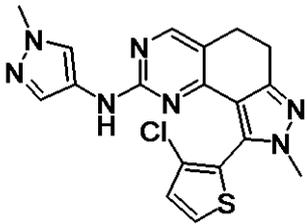
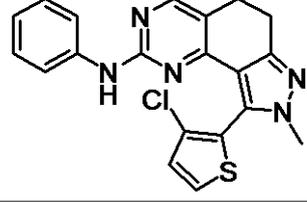
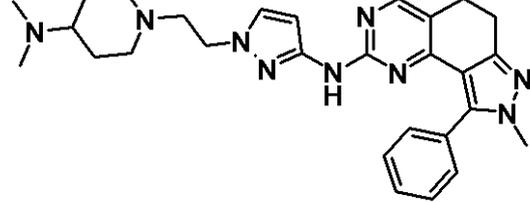
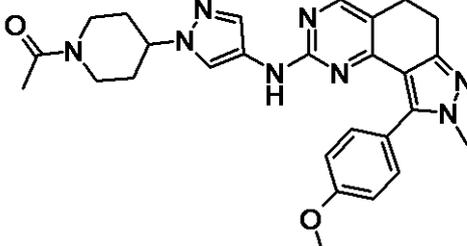
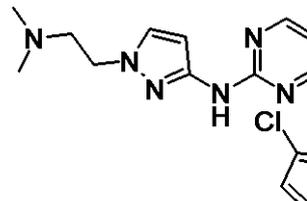
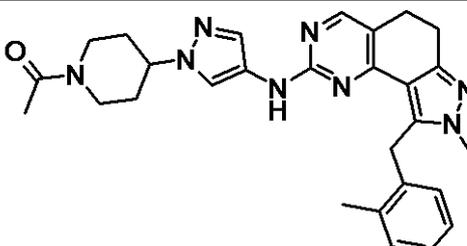
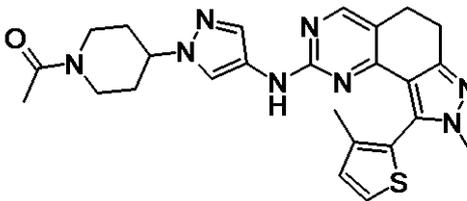
| 番号 | 構造 | t _{ret} [分] | [M+H] ⁺ | 分析 |
|-------|---|----------------------|--------------------|----|
| I-166 |  | 1.07 | 500 | G |
| I-167 |  | 1.17 | 514 | G |
| I-168 |  | 1.67 | 416 | G |
| I-169 |  | 1.25 | 509 | G |
| I-170 |  | 1.76 | 488 | G |
| I-171 |  | 1.29 | 436 | G |
| I-172 |  | 1.37 | 392 | G |

10

20

30

40

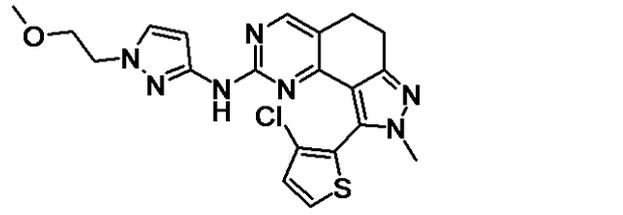
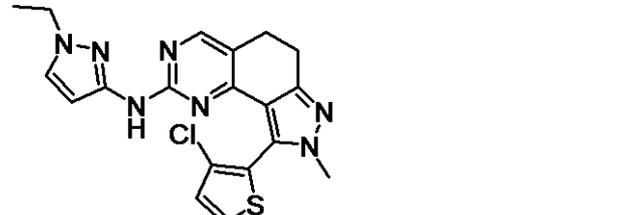
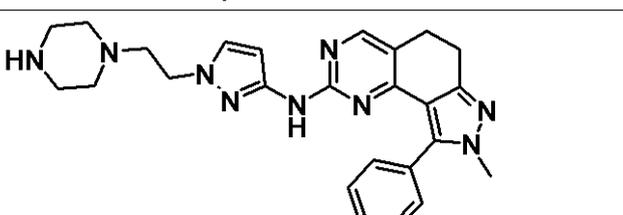
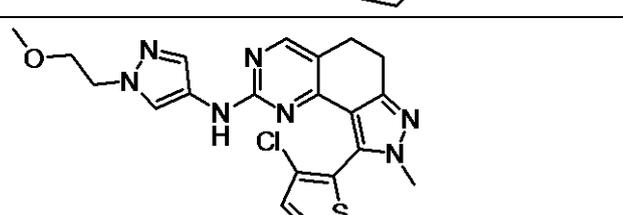
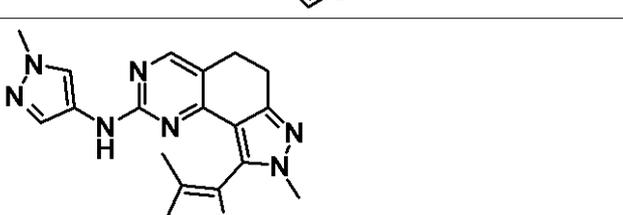
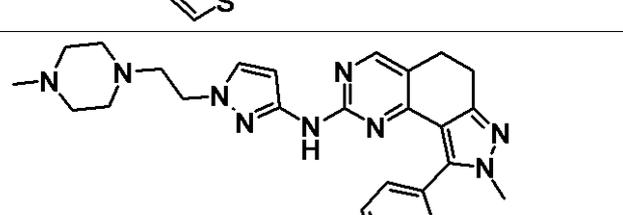
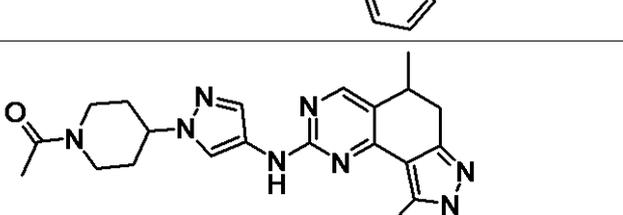
| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-173 |  | 1.25 | 398 | G |
| I-174 |  | 1.54 | 394 | G |
| I-175 |  | 1.29 | 498 | G |
| I-176 |  | 1.14 | 499 | G |
| I-177 |  | 1.35 | 455 | G |
| I-178 |  | 1.19 | 497 | G |
| I-179 |  | 1.24 | 489 | G |

10

20

30

40

| | | | | | |
|--------|---|------|-----|---|----|
| I-180 |  | 1.33 | 442 | G | |
| I-181 |  | 1.37 | 412 | G | 10 |
| I-182 |  | 1.10 | 456 | G | |
| I-183 |  | 1.28 | 442 | G | 20 |
| I-184 |  | 1.24 | 378 | G | 30 |
| I-185 |  | 1.14 | 470 | G | |
| I-186* |  | 1.18 | 483 | G | 40 |

| | | | | |
|-------|--|------|---------|---|
| I-187 | | 1.29 | 430 | G |
| I-188 | | 1.55 | 374 | G |
| I-189 | | 1.34 | 435 | G |
| I-190 | | 1.28 | 422 | G |
| I-191 | | 1.16 | 457 | G |
| I-192 | | 1.30 | 450/452 | G |
| I-193 | | 1.29 | 463 | G |

10

20

30

40

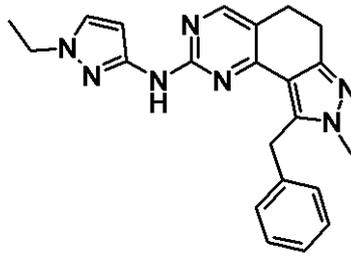
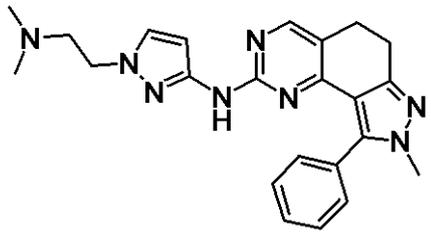
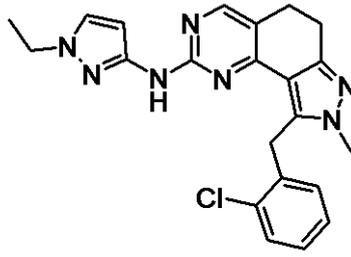
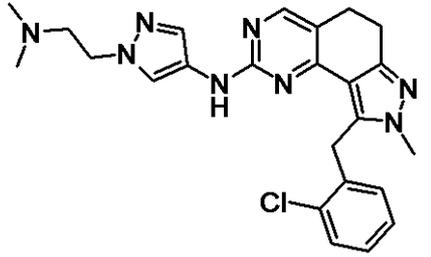
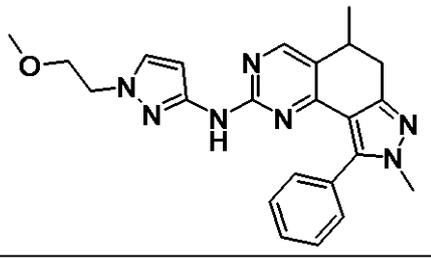
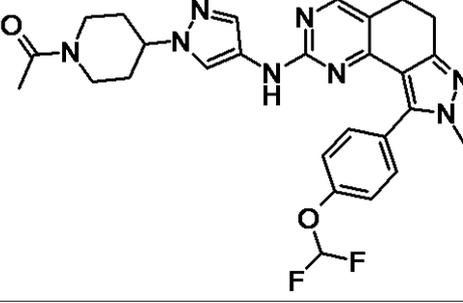
| | | | | |
|--------|--|------|-----|---|
| I-194* | <p>The structure of I-194* features a central bicyclic core consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing two nitrogen atoms. This core is substituted with a methyl group, a phenyl ring, and a 1-methyl-1H-imidazole ring. The imidazole ring is further substituted with a 2-(dimethylamino)ethyl group.</p> | 1.25 | 429 | G |
| I-195 | <p>The structure of I-195 is similar to I-194* but the phenyl ring is replaced by a naphthalene ring system.</p> | 1.32 | 479 | G |
| I-196 | <p>The structure of I-196 is similar to I-194* but the imidazole ring is substituted with a 2-methoxyethyl group.</p> | 1.32 | 422 | G |
| I-197 | <p>The structure of I-197 is similar to I-194* but the imidazole ring is substituted with a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl group.</p> | 1.26 | 441 | G |
| I-198 | <p>The structure of I-198 is similar to I-194* but the imidazole ring is substituted with a 2-(2-(dimethylamino)ethoxy)ethyl group.</p> | 1.22 | 459 | G |
| I-199 | <p>The structure of I-199 is similar to I-195 but the imidazole ring is substituted with a 2-(2-(2-(2-oxoethyl)azepan-1-yl)ethyl)ethyl group.</p> | 1.16 | 483 | G |

10

20

30

40

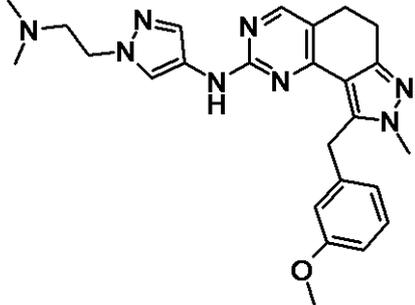
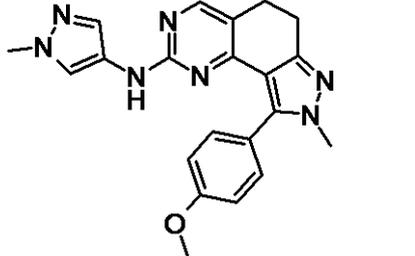
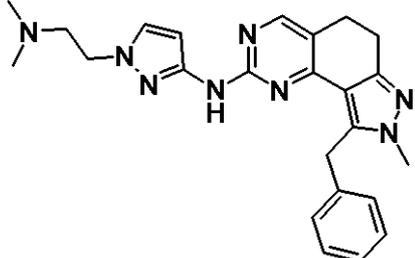
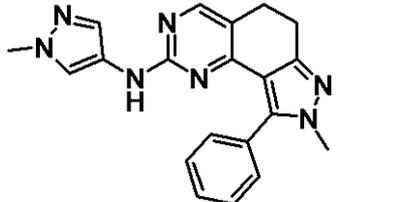
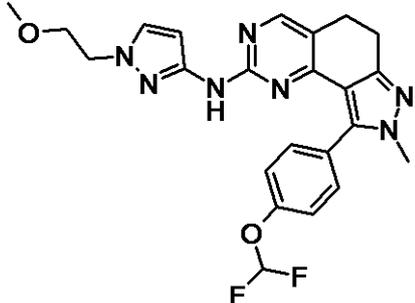
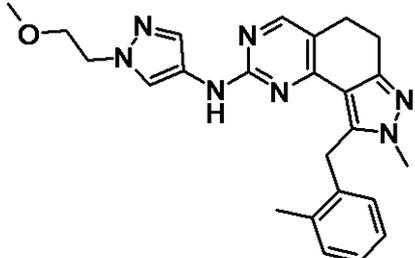
| | | | | |
|--------|---|------|---------|---|
| I-200 |  | 1.30 | 386 | G |
| I-201 |  | 1.19 | 415 | G |
| I-202 |  | 1.34 | 420/422 | G |
| I-203 |  | 1.27 | 463/465 | G |
| I-204* |  | 1.25 | 416 | G |
| I-205 |  | 1.65 | 535 | G |

10

20

30

40

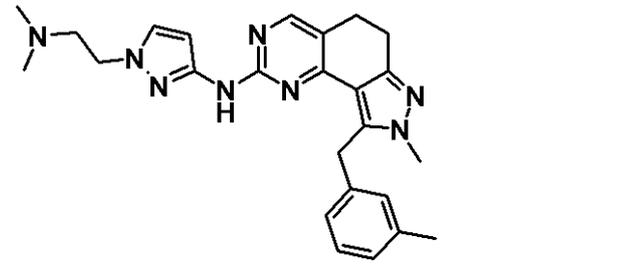
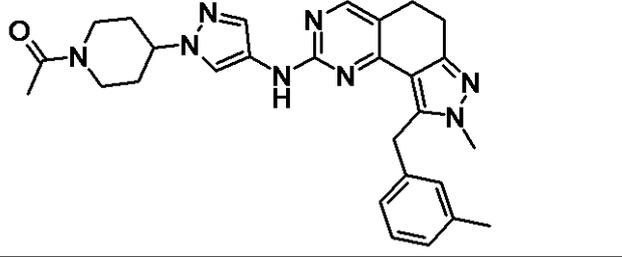
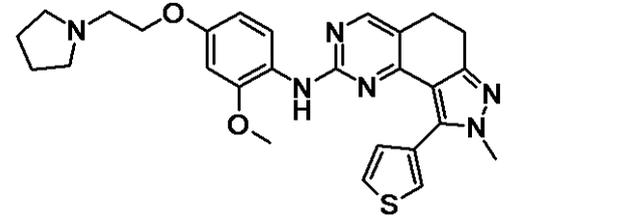
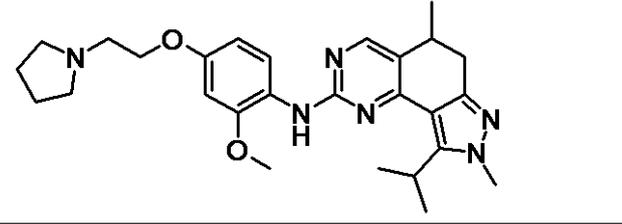
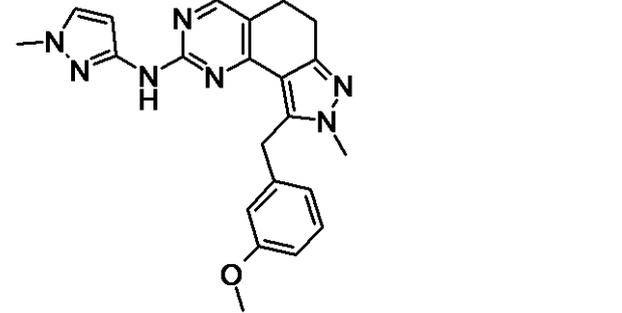
| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-206 |  | 1.19 | 459 | G |
| I-207 |  | 1.14 | 388 | G |
| I-208 |  | 1.26 | 429 | G |
| I-209 |  | 1.12 | 358 | G |
| I-210 |  | 1.72 | 468 | G |
| I-211 |  | 1.26 | 430 | G |

10

20

30

40

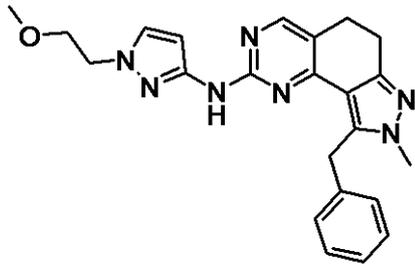
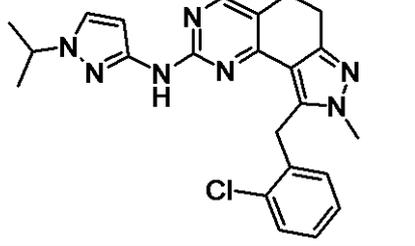
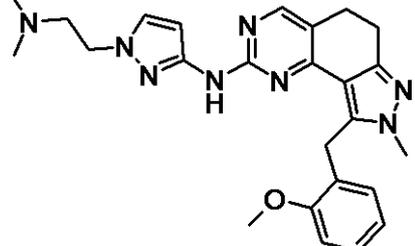
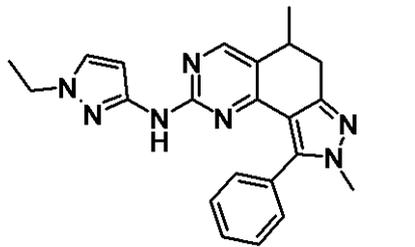
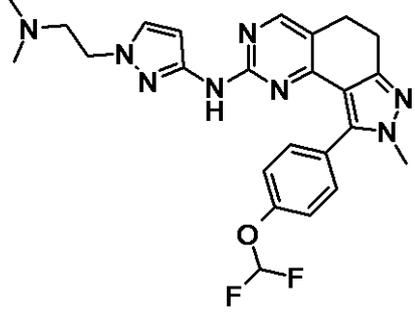
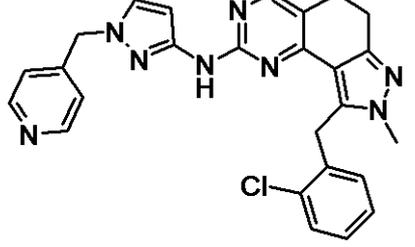
| | | | | |
|--------|---|------|-----|---|
| I-212 |  | 1.52 | 443 | G |
| I-213 |  | 1.35 | 497 | G |
| I-214 |  | 1.18 | 445 | G |
| I-215 |  | 1.99 | 503 | G |
| I-216* |  | 2.05 | 477 | G |
| I-217 |  | 1.20 | 402 | G |

10

20

30

40

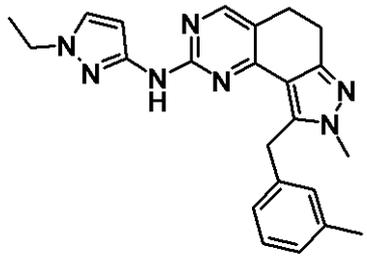
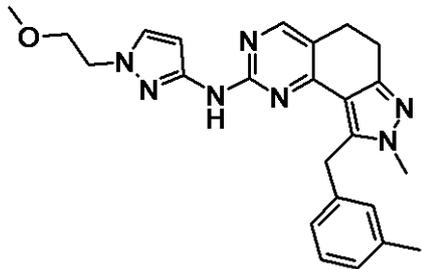
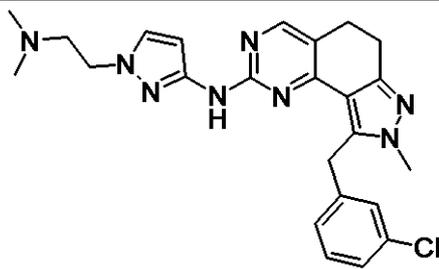
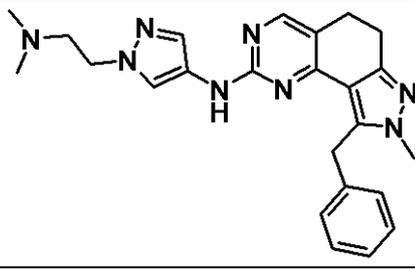
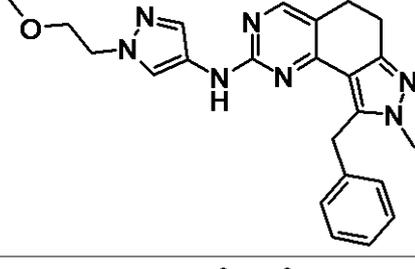
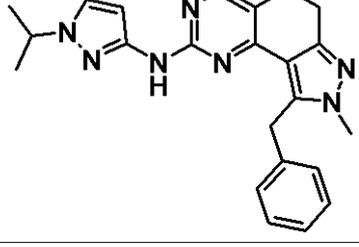
| | | | | |
|--------|---|------|---------|---|
| I-218 |  | 1.26 | 416 | G |
| I-219 |  | 1.41 | 434/436 | G |
| I-220 |  | 1.25 | 459 | G |
| I-221* |  | 1.27 | 386 | G |
| I-222 |  | 1.72 | 481 | G |
| I-223 |  | 1.25 | 483 | G |

10

20

30

40

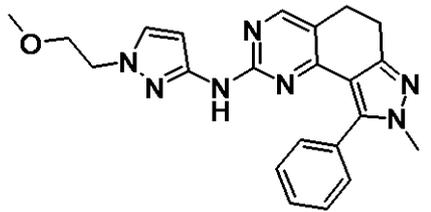
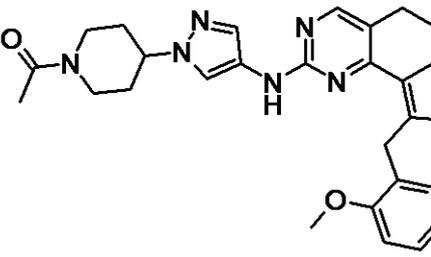
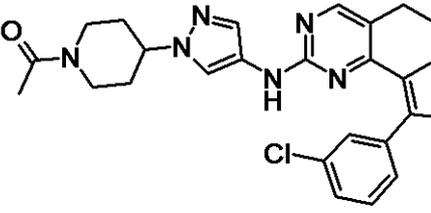
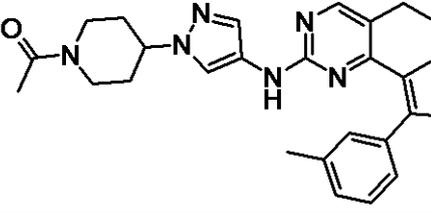
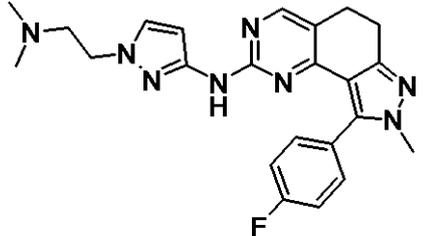
| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-224 |  | 1.57 | 400 | G |
| I-225 |  | 1.54 | 430 | G |
| I-226 |  | 1.54 | 463 | G |
| I-227 |  | 1.24 | 429 | G |
| I-228 |  | 1.25 | 416 | G |
| I-229 |  | 1.37 | 400 | G |

10

20

30

40

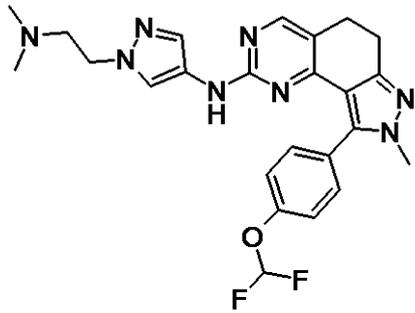
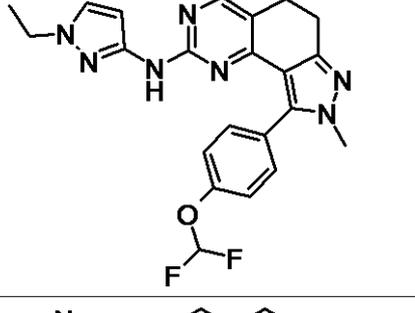
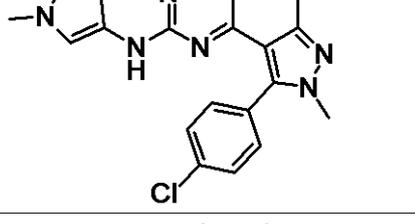
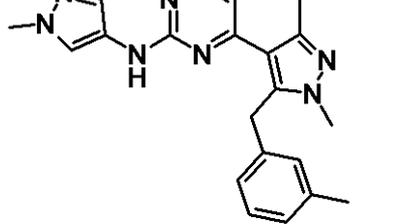
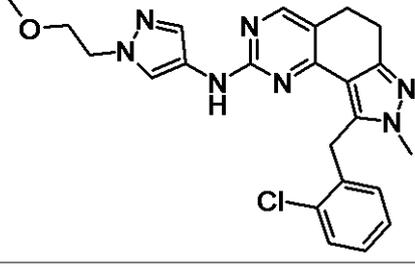
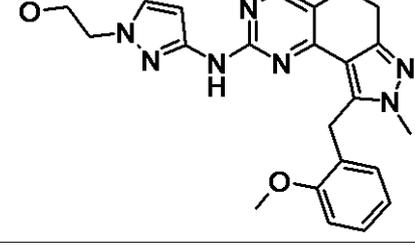
| | | | | |
|-------|---|------|---------|---|
| I-230 |  | 1.19 | 402 | G |
| I-231 |  | 1.16 | 513 | G |
| I-232 |  | 1.19 | 503/505 | G |
| I-233 |  | 1.17 | 483 | G |
| I-234 |  | 1.24 | 433 | G |
| I-235 |  | 1.16 | 388 | G |

10

20

30

40

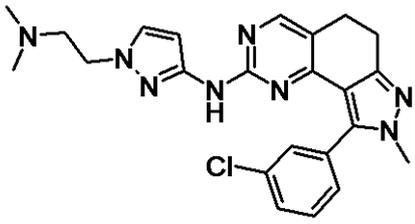
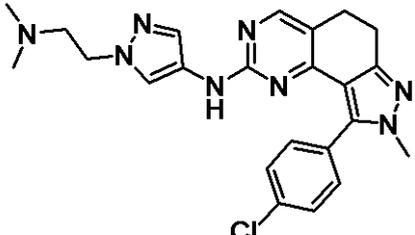
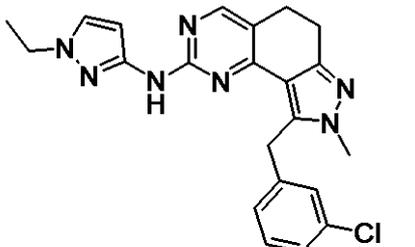
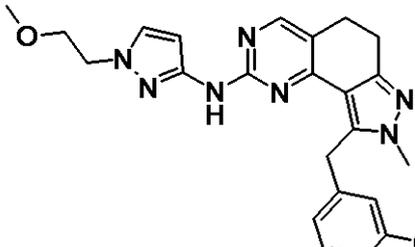
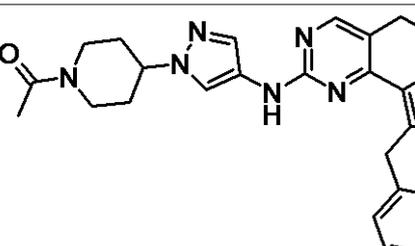
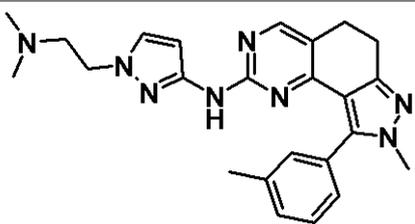
| | | | | |
|-------|---|------|---------|---|
| I-236 |  | 1.71 | 481 | G |
| I-237 |  | 1.76 | 438 | G |
| I-238 |  | 1.21 | 392 | G |
| I-239 |  | 1.44 | 386 | G |
| I-240 |  | 1.27 | 450/452 | G |
| I-241 |  | 1.25 | 446 | G |

10

20

30

40

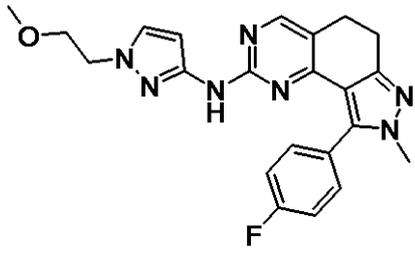
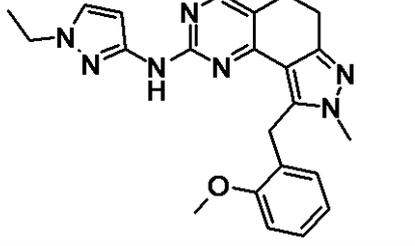
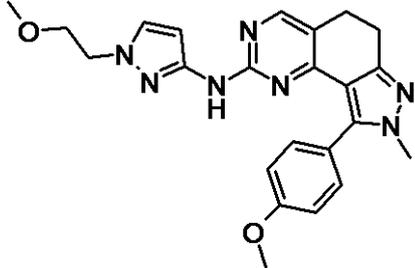
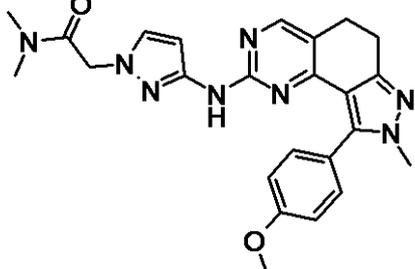
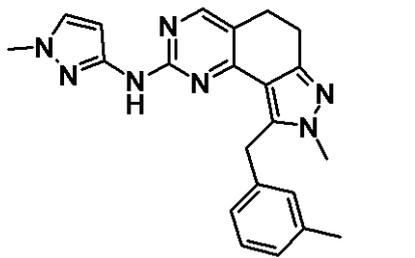
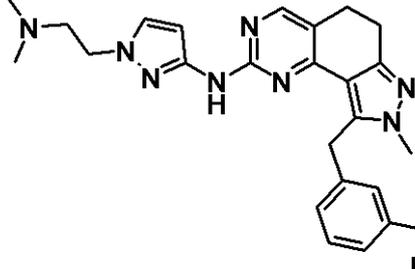
| | | | | |
|-------|---|------|---------|---|
| I-242 |  | 1.26 | 449/451 | G |
| I-243 |  | 1.24 | 449 | G |
| I-244 |  | 1.58 | 420 | G |
| I-245 |  | 1.54 | 450 | G |
| I-246 |  | 1.39 | 517 | G |
| I-247 |  | 1.24 | 429 | G |

10

20

30

40

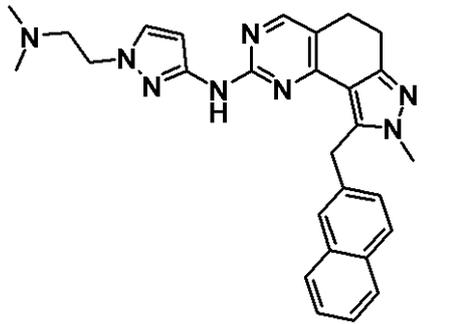
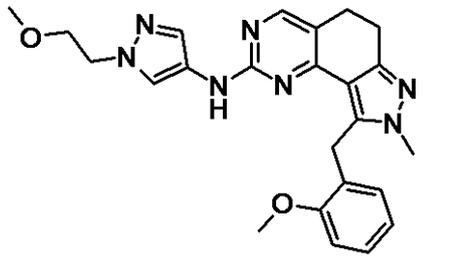
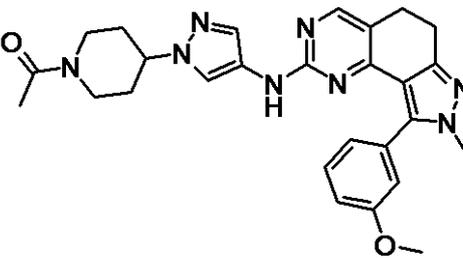
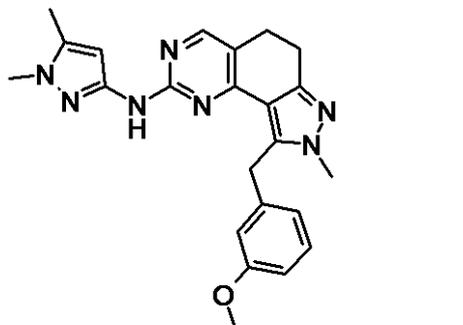
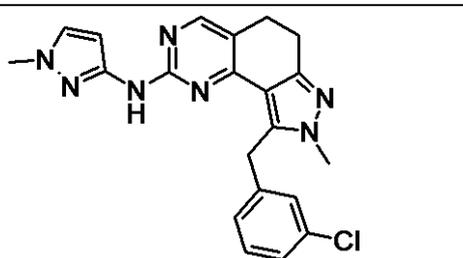
| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-248 |  | 1.23 | 420 | G |
| I-249 |  | 1.31 | 416 | G |
| I-250 |  | 1.20 | 432 | G |
| I-251 |  | 1.11 | 459 | G |
| I-252 |  | 1.49 | 386 | G |
| I-253 |  | 1.61 | 497 | G |

10

20

30

40

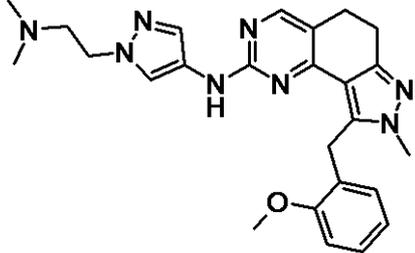
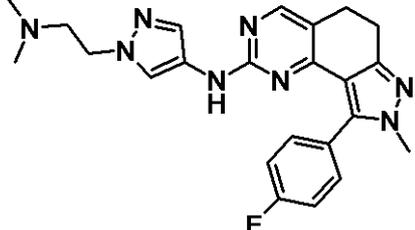
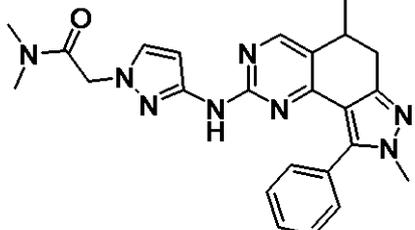
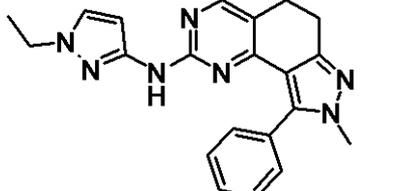
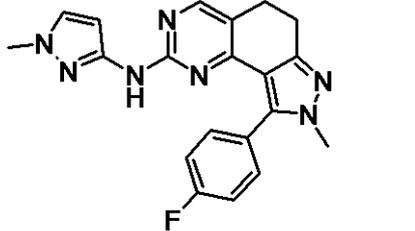
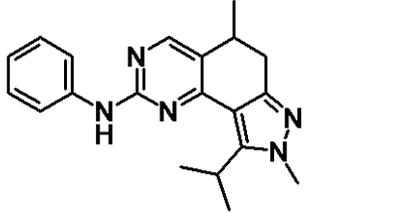
| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-254 |  | 1.33 | 479 | G |
| I-255 |  | 1.22 | 446 | G |
| I-256 |  | 1.13 | 499 | G |
| I-257 |  | 1.71 | 416 | G |
| I-258 |  | 1.49 | 406 | G |

10

20

30

40

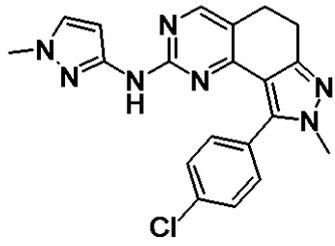
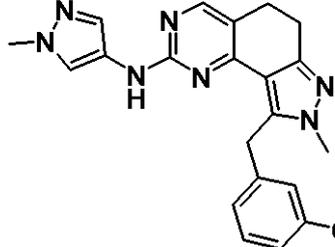
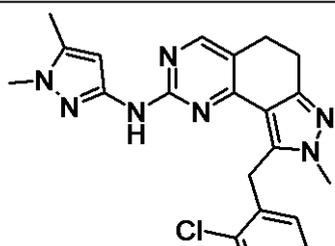
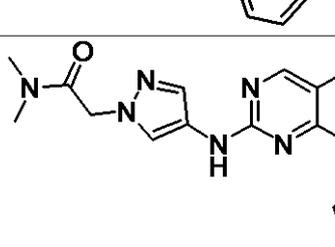
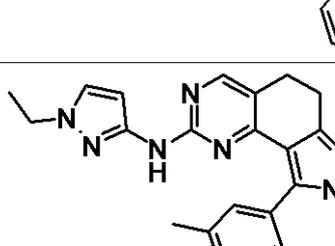
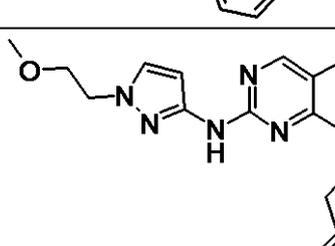
| | | | | |
|--------|---|------|-----|---|
| I-259 |  | 1.22 | 459 | G |
| I-260 |  | 1.22 | 433 | G |
| I-261* |  | 1.15 | 443 | G |
| I-262 |  | 1.22 | 372 | G |
| I-263 |  | 1.20 | 376 | G |
| I-264* |  | 1.92 | 334 | G |

10

20

30

40

| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-265 |  | 1.25 | 392 | G |
| I-266 |  | 1.45 | 406 | G |
| I-267 |  | 1.33 | 420 | G |
| I-268 |  | 1.08 | 443 | G |
| I-269 |  | 1.29 | 386 | G |
| I-270 |  | 1.58 | 484 | G |

10

20

30

40

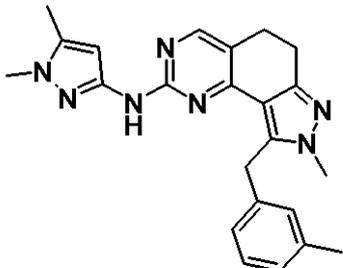
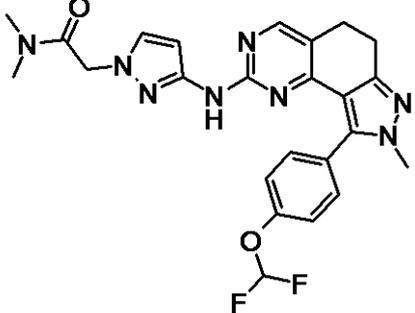
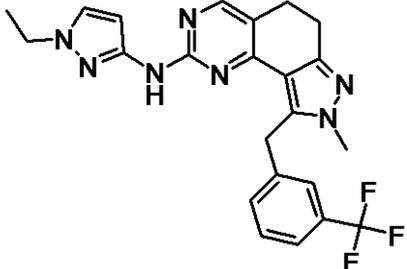
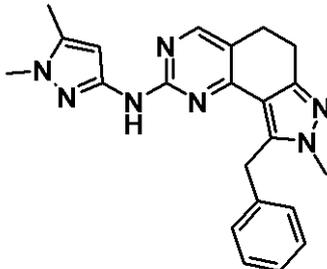
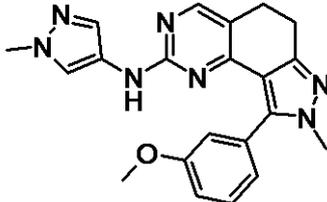
| | | | | |
|-------|--|------|---------|---|
| I-271 | | 1.67 | 416 | G |
| I-272 | | 1.30 | 406/408 | G |
| I-273 | | 1.20 | 445 | G |
| I-274 | | 1.18 | 477 | G |
| I-275 | | 1.26 | 551 | G |
| I-276 | | 1.25 | 416 | G |

10

20

30

40

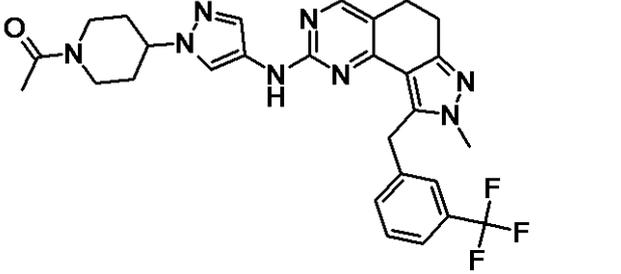
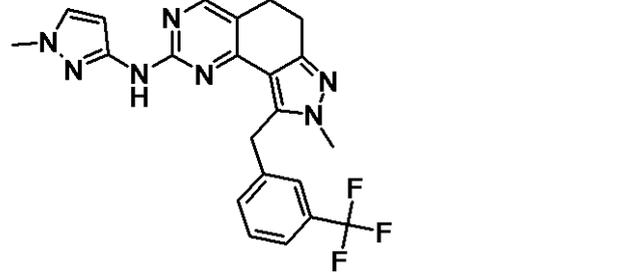
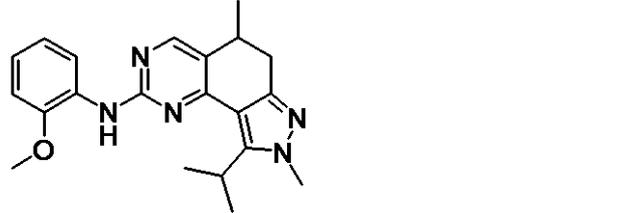
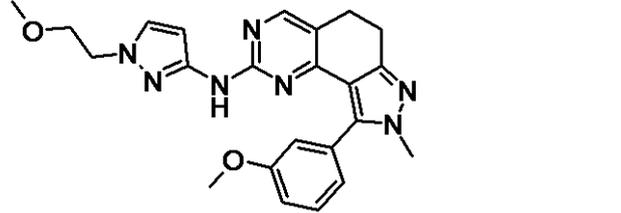
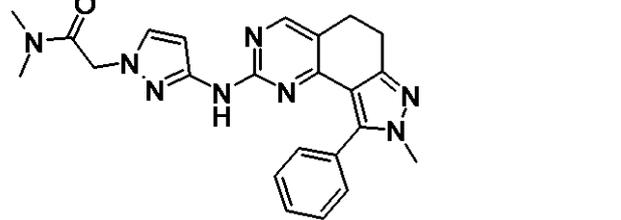
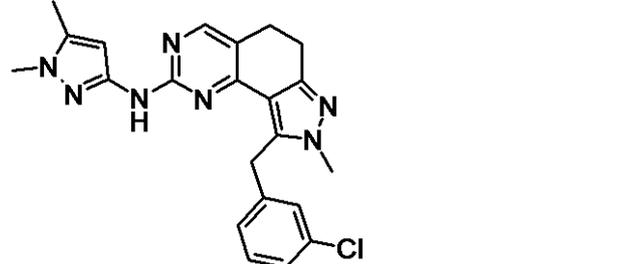
| | | | | |
|-------|---|------|---------|---|
| I-277 |  | 1.55 | 400 | G |
| I-278 |  | 1.60 | 495 | G |
| I-279 |  | 1.64 | 454 | G |
| I-280 |  | 1.28 | 386 | G |
| I-281 |  | 1.13 | 388 | G |
| I-282 |  | 1.26 | 436/438 | G |

10

20

30

40

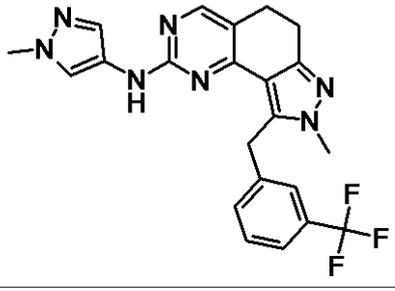
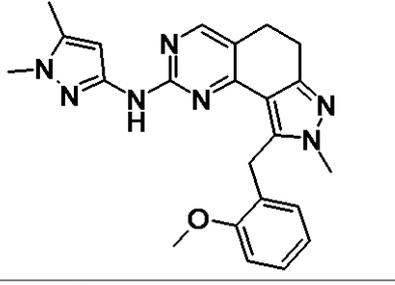
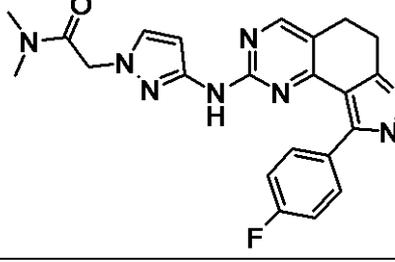
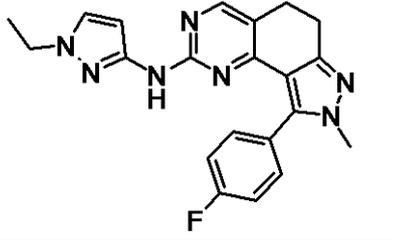
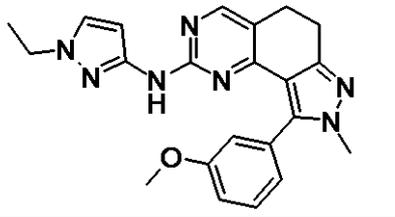
| | | | | |
|--------|---|------|-----|---|
| I-283 |  | 1.45 | 551 | G |
| I-284 |  | 1.57 | 440 | G |
| I-285* |  | 2.04 | 364 | G |
| I-286 |  | 1.19 | 432 | G |
| I-287 |  | 1.09 | 429 | G |
| I-288 |  | 1.55 | 420 | G |

10

20

30

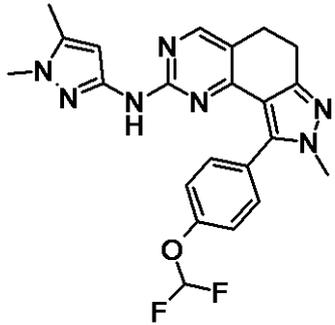
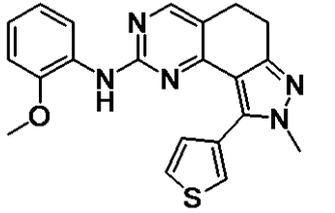
40

| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-289 |  | 1.52 | 440 | G |
| I-290 |  | 1.29 | 416 | G |
| I-291 |  | 1.13 | 447 | G |
| I-292 |  | 1.26 | 390 | G |
| I-293 |  | 1.22 | 402 | G |

10

20

30

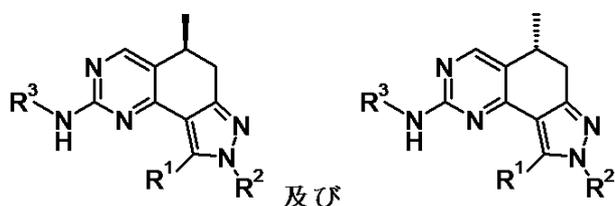
| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-294 |  | 1.73 | 438 | G |
| I-295 |  | 1.94 | 390 | G |

10

* 構造はいずれの場合も両エナンチオマー、すなわち下記を包含する。

【 0 1 2 4 】

【 化 3 4 】



20

【 0 1 2 5 】

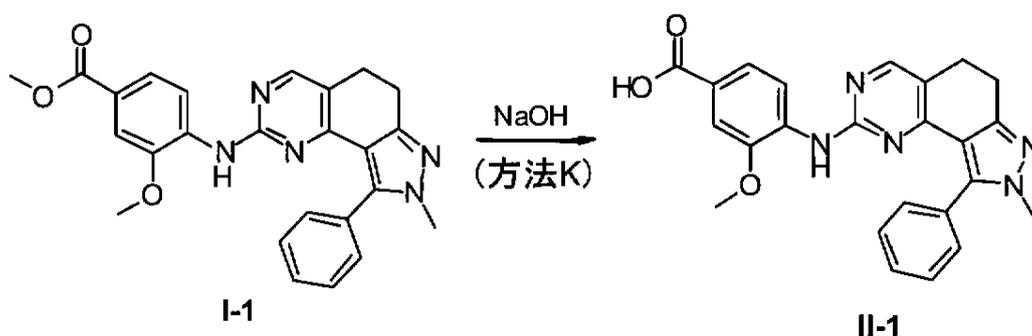
4.2. カルボン酸の誘導体化による他の新規化合物(I)の調製(方法K/方法L)

エステル分解による化合物II-1の調製

【 0 1 2 6 】

【 化 3 5 】

30



40

【 0 1 2 7 】

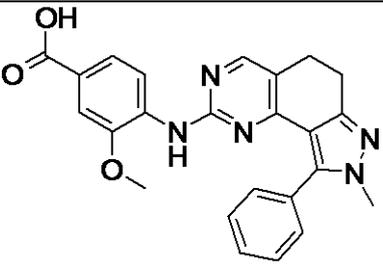
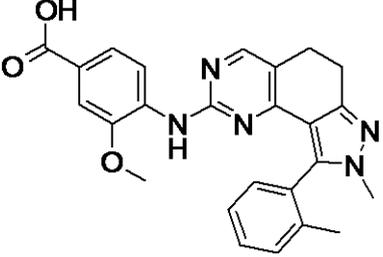
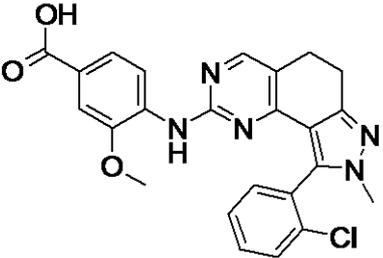
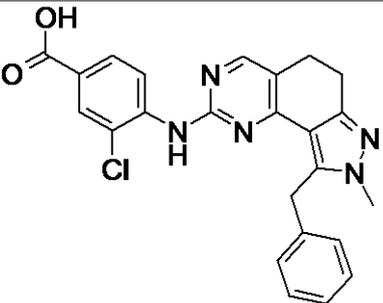
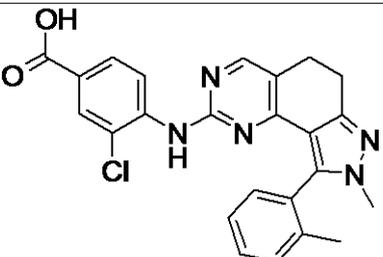
エステル分解(方法K)。MeOH(25mL)中の化合物I-1(2.5g, 5.66mmol)を10N NaOH(2.8mL, 28mmol)と混ぜ合わせ、反応が完了するまで50 で攪拌する。反応混合物を濃塩酸で酸性にする(pH=3)。沈殿固体をろ過で分離し、水で数回温浸して乾燥させる。

II-1に類似して、エステル分解によりさらなる遊離酸を得る(表11)。生成物を必要に応じて抽出により分離し、クロマトグラフィーで精製してよい。

【 0 1 2 8 】

50

表11

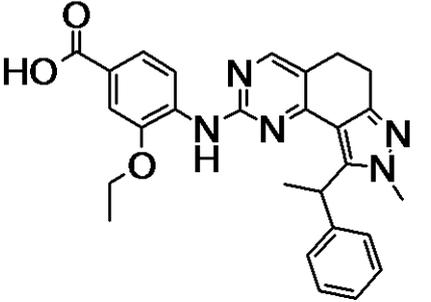
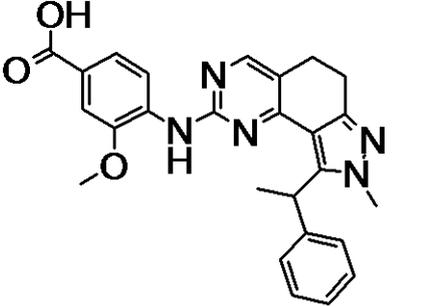
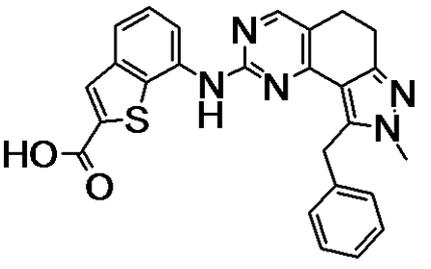
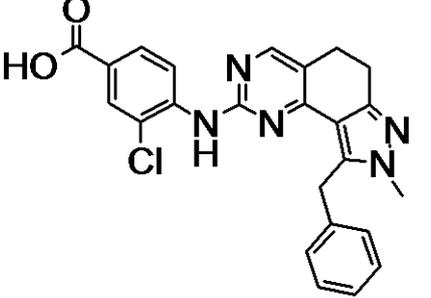
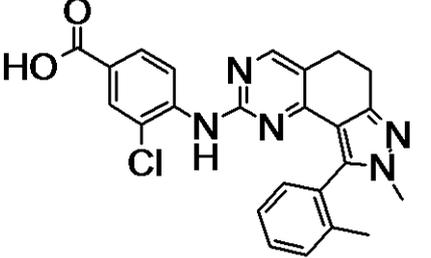
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|------|---|-------------------------|-----------|------|
| II-1 |  | 1.06 | 428.2 | C |
| II-2 |  | 1.10 | 442.2 | C |
| II-3 |  | 1.11 | 462.2 | C |
| II-4 |  | 1.21 | 446.2 | C |
| II-5 |  | 1.25 | 446.2 | C |

10

20

30

40

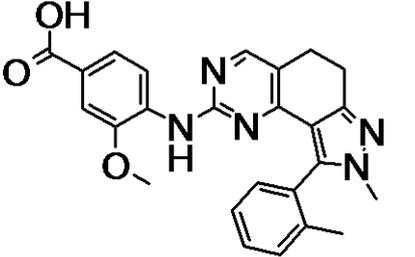
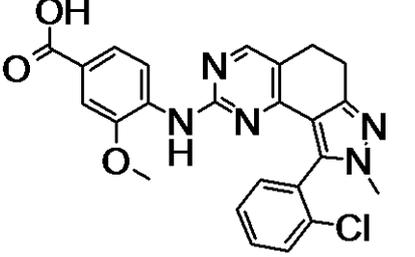
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| II-12 |  | 1.29 | 470.3 | G |
| II-13 |  | 1.24 | 456.3 | G |
| II-14 |  | 1.21 | 468.3 | G |
| II-15 |  | 1.20 | 446.0 | G |
| II-16 |  | 1.18 | 446.3 | G |

10

20

30

40

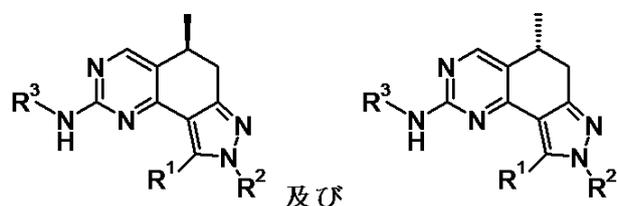
| | | | | |
|-------|---|------|-------|---|
| II-17 |  | 1.06 | 442.3 | G |
| II-18 |  | 1.07 | 462.0 | G |

10

*構造はいずれの場合も両エナンチオマー、すなわち下記を包含する。

【0129】

【化36】



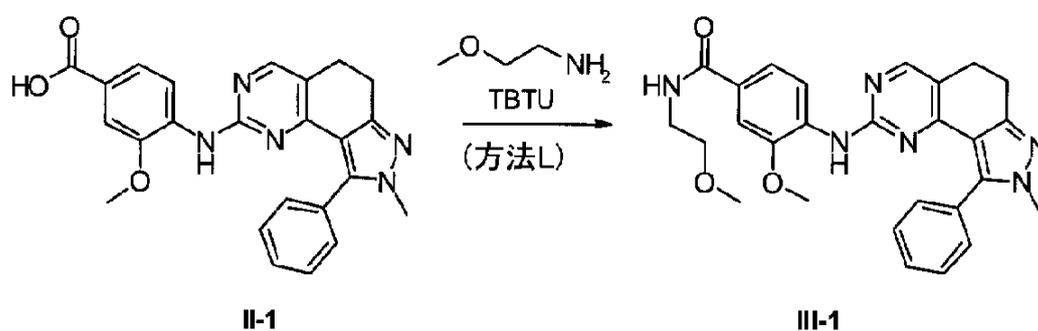
20

【0130】

アミド化による化合物III-1の調製

【0131】

【化37】



30

40

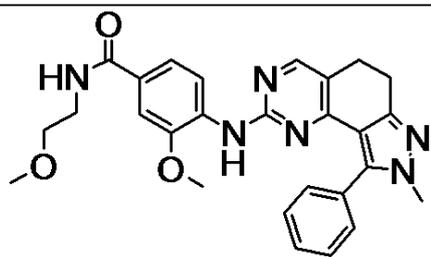
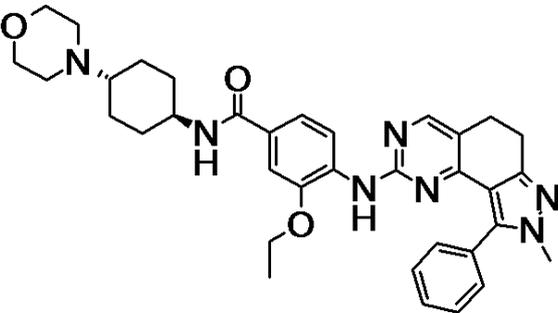
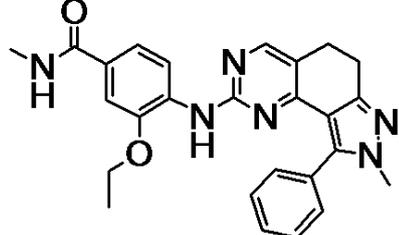
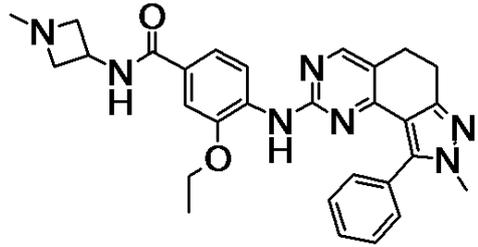
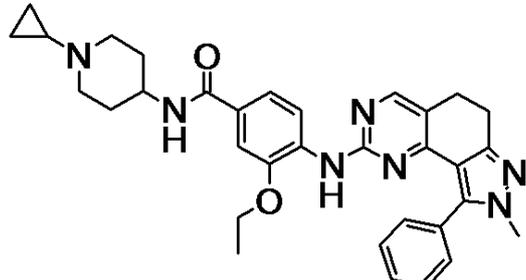
【0132】

アミド形成(方法L)。無水DMSO(0.5mL)中の出発化合物II-1(75mg,0.18mmol)とTBTU(87mg,0.27mmol)をトリエチルアミン(124 μ L,0.90mmol)及び2-メトキシエチルアミン(17mg,0.23mmol)と混ぜ合わせ、反応が完了するまでRTで撹拌する。反応混合物を分取HPLC-MSで精製する。反応生成物を含むフラクションを凍結乾燥させる。

III-1に類似して、アミド化又はエステル化によりさらなる新規化合物を得る(表12)。

【0133】

表12

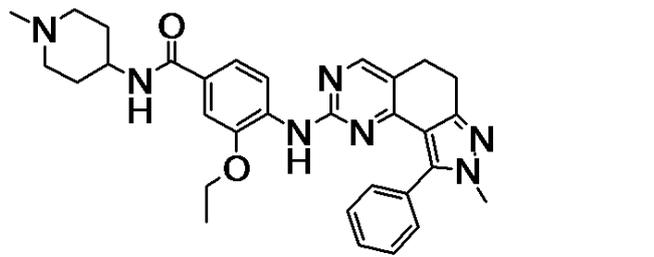
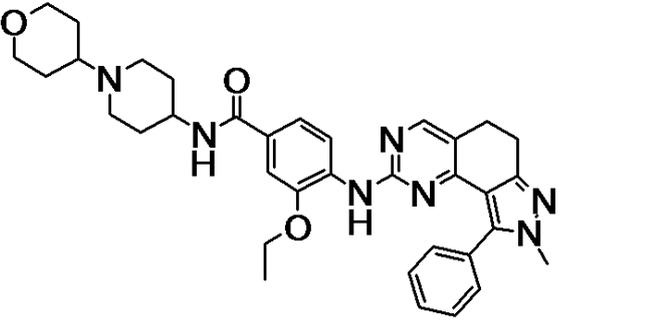
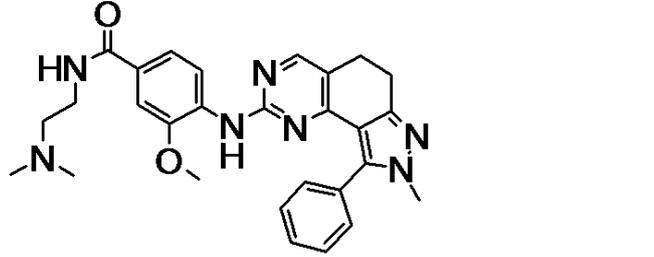
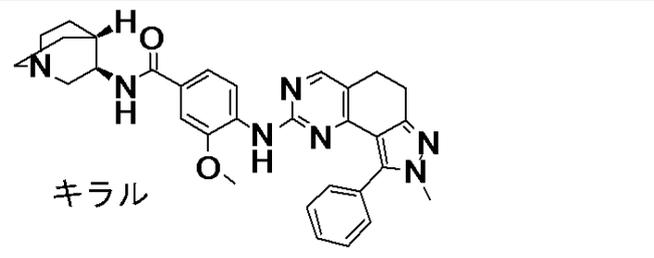
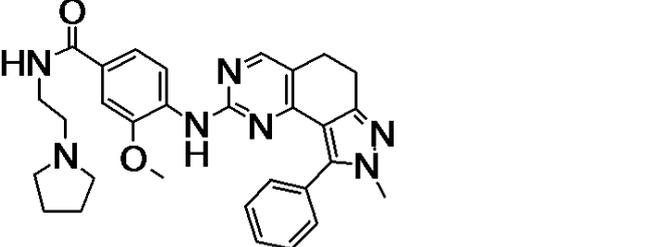
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|-------|---|-------------------------|-----------|------|
| III-1 |  | 1.73 | 485.3 | G |
| III-2 |  | 1.89 | 608.0 | G |
| III-3 |  | 1.76 | 455.0 | G |
| III-4 |  | 1.81 | 510.3 | G |
| III-5 |  | 2.00 | 564.3 | G |

10

20

30

40

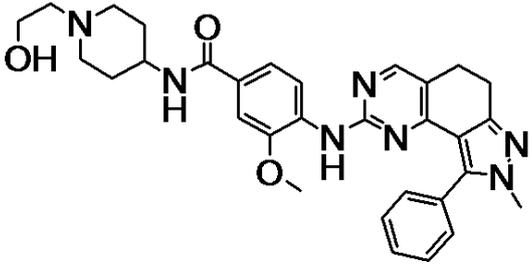
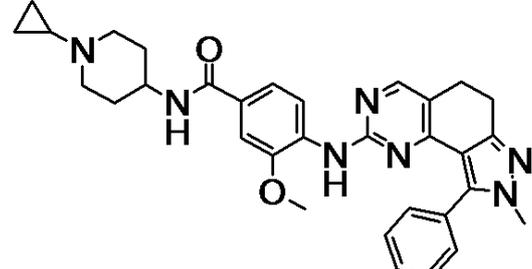
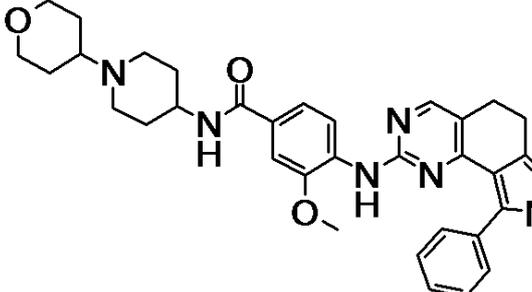
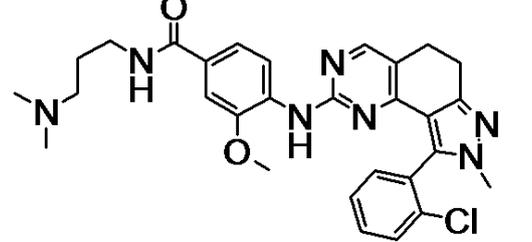
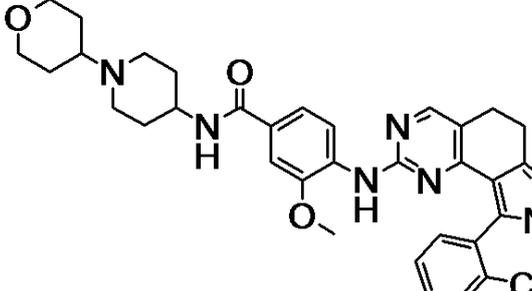
| | | | | |
|--------|--|------|-------|---|
| III-6 |  | 1.85 | 538.0 | G |
| III-7 |  | 1.86 | 608.3 | G |
| III-8 |  | 1.78 | 498.3 | G |
| III-9 |  <p>キラル</p> | 1.84 | 536.2 | G |
| III-10 |  | 1.91 | 524.3 | G |

10

20

30

40

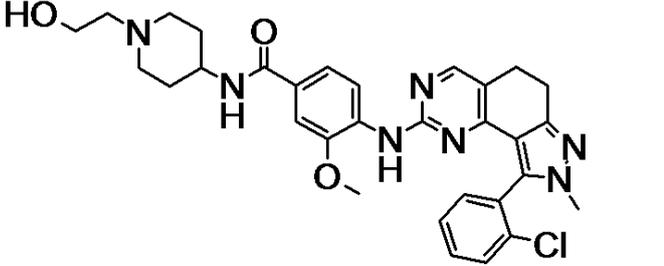
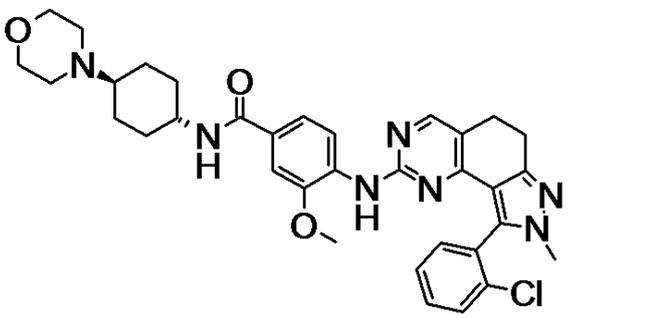
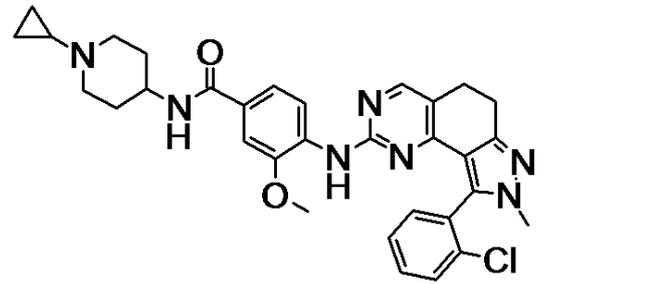
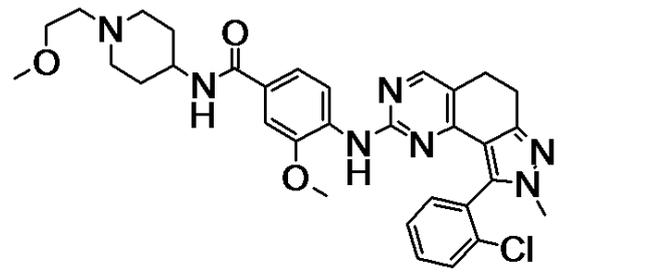
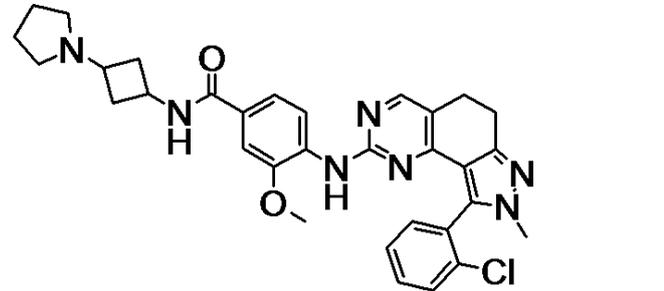
| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-16 |  | 1.66 | 554.2 | G |
| III-17 |  | 1.92 | 550.2 | G |
| III-18 |  | 1.78 | 594.2 | G |
| III-19 |  | 1.87 | 546.5 | G |
| III-20 |  | 1.81 | 628.7 | G |

10

20

30

40

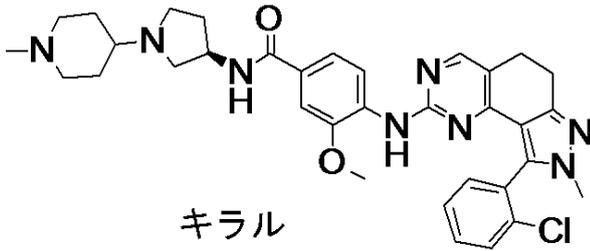
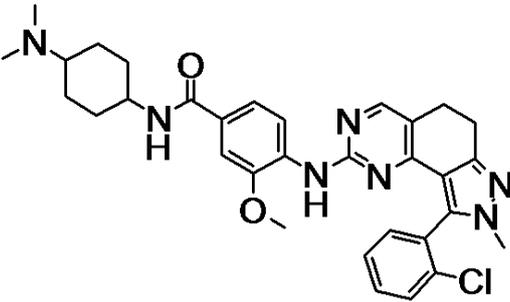
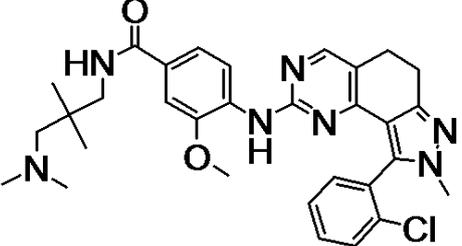
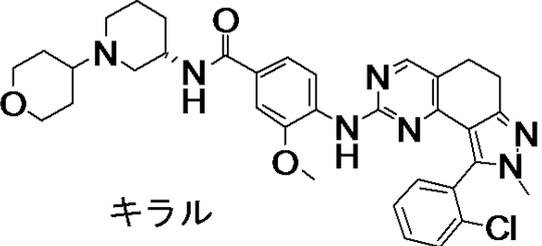
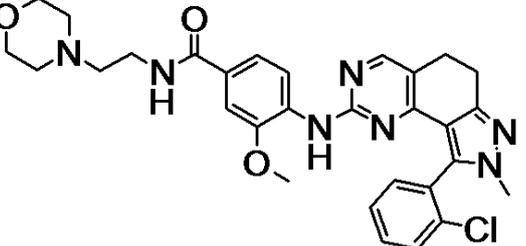
| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-21 |  | 1.68 | 588.5 | G |
| III-22 |  | 1.84 | 628.5 | G |
| III-23 |  | 1.95 | 584.5 | G |
| III-24 |  | 1.81 | 602.5 | G |
| III-25 |  | 1.91 | 584.2 | G |

10

20

30

40

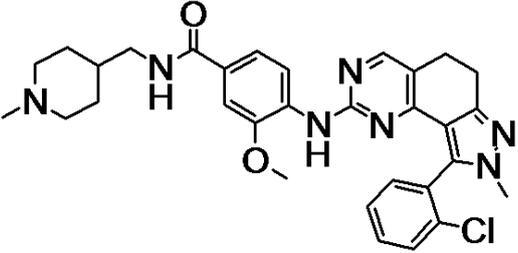
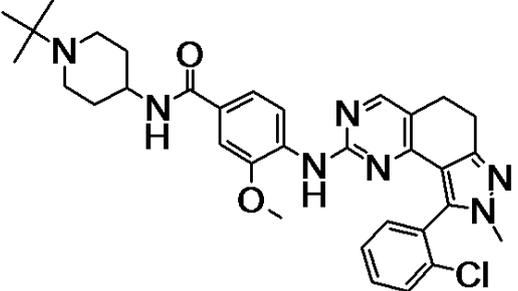
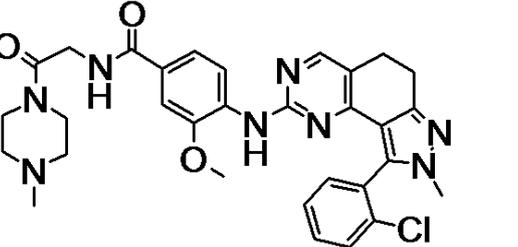
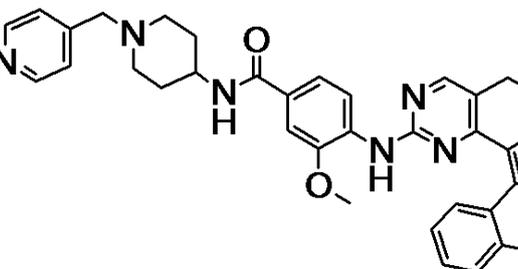
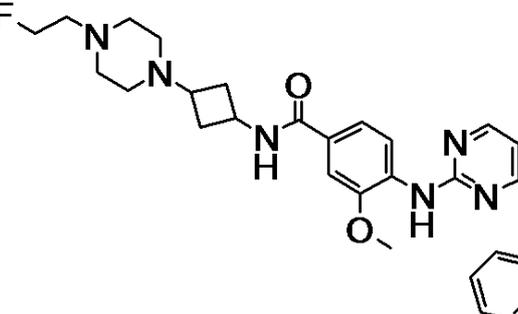
| | | | | |
|--------|--|------|-------|---|
| III-26 |  <p>キラル</p> | 1.83 | 627.2 | G |
| III-27 |  | 1.92 | 586.2 | G |
| III-28 |  | 2.10 | 574.2 | G |
| III-29 |  <p>キラル</p> | 1.88 | 628.3 | G |
| III-30 |  | 1.71 | 574.2 | G |

10

20

30

40

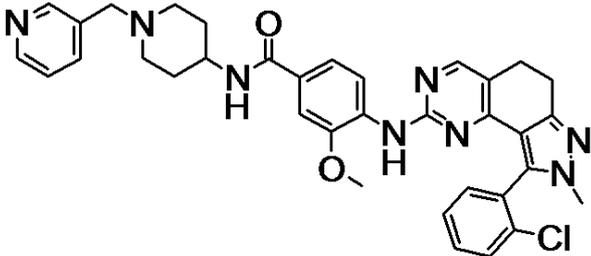
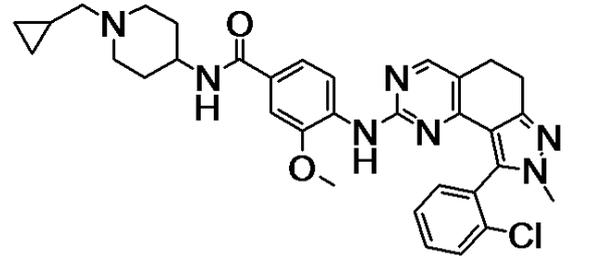
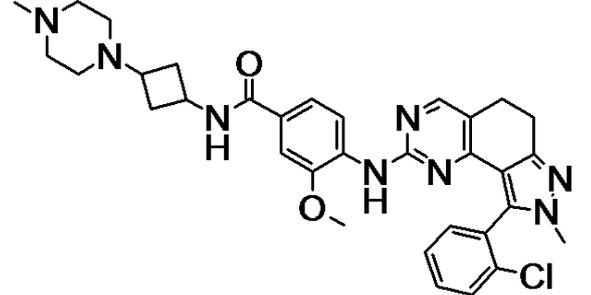
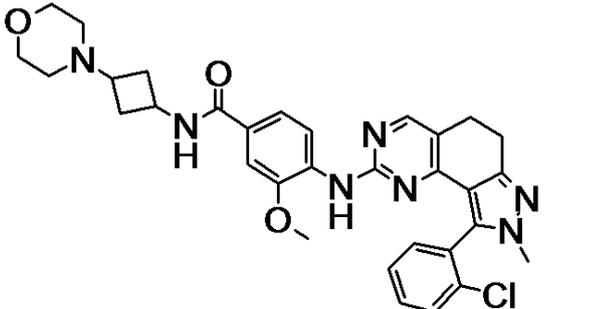
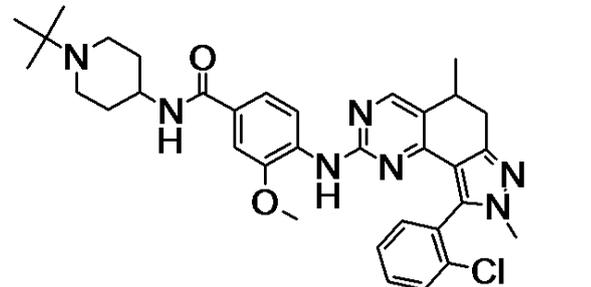
| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-31 |  | 1.83 | 572.3 | G |
| III-32 |  | 2.01 | 600.2 | G |
| III-33 |  | 1.68 | 601.3 | G |
| III-34 |  | 1.82 | 635.2 | G |
| III-35 |  | 1.74 | 645.3 | G |

10

20

30

40

| | | | | |
|---------|---|------|-------|---|
| III-36 |  | 1.81 | 635.2 | G |
| III-37 |  | 1.95 | 598.2 | G |
| III-38 |  | 1.71 | 613.3 | G |
| III-39 |  | 1.74 | 600.2 | G |
| III-40* |  | 2.07 | 614.2 | G |

10

20

30

40

| | | | | |
|---------|---|------|-------|---|
| III-41* | <p>Chemical structure III-41*: A piperidine ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a 3-(4-methoxyphenyl)ureido group. The urea nitrogen is linked to a 2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl group.</p> | 2.20 | 612.3 | G |
| III-42* | <p>Chemical structure III-42*: A piperidine ring substituted with an ethyl group and a 3-(4-methoxyphenyl)ureido group. The urea nitrogen is linked to a 2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl group.</p> | 1.91 | 586.2 | G |
| III-43* | <p>Chemical structure III-43*: A piperidine ring substituted with a 2-methoxyethyl group and a 3-(4-methoxyphenyl)ureido group. The urea nitrogen is linked to a 2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl group.</p> | 1.85 | 616.2 | G |
| III-44* | <p>Chemical structure III-44*: A piperidine ring substituted with a morpholino group and a 3-(4-methoxyphenyl)ureido group. The urea nitrogen is linked to a 2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl group.</p> | 1.88 | 642.3 | G |
| III-45* | <p>Chemical structure III-45*: A piperidine ring substituted with a 2-hydroxyethyl group and a 3-(4-methoxyphenyl)ureido group. The urea nitrogen is linked to a 2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl group.</p> | 1.72 | 602.2 | G |

10

20

30

40

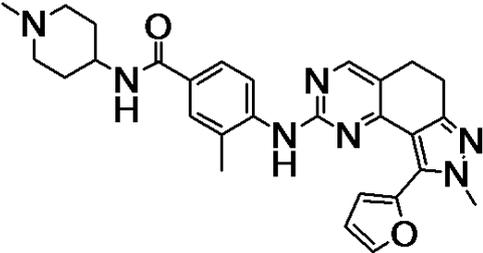
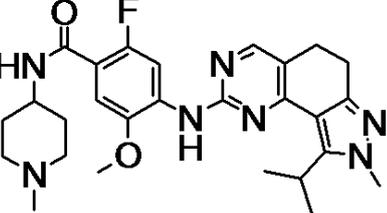
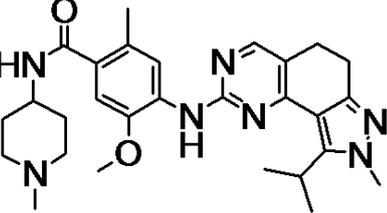
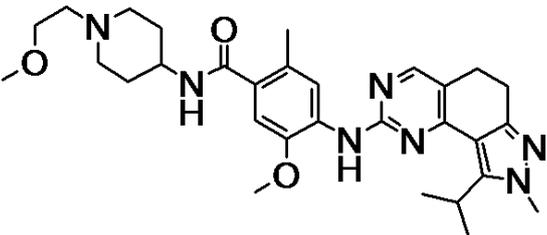
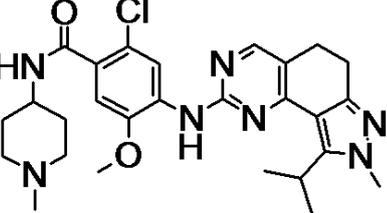
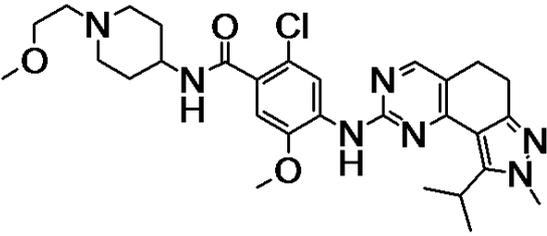
| | | | | |
|---------|---|------|-------|---|
| III-46* | <p>Chemical structure of III-46*: A complex molecule featuring a piperazine ring substituted with a cyclopropylmethyl group. This piperazine is linked via its nitrogen to a cyclohexane ring, which is further connected to an amide group. The amide nitrogen is attached to a benzene ring with a methoxy group at the para position and another amide group at the meta position. This second amide nitrogen is connected to a pyrazolo[1,5-a]pyridine core, which is substituted with a methyl group, a chlorine atom, and a benzimidazole ring.</p> | 2.00 | 696.3 | G |
| III-47* | <p>Chemical structure of III-47*: Similar to III-46*, but the piperazine ring is substituted with a morpholine ring instead of a cyclopropylmethyl group.</p> | 1.84 | 642.3 | G |
| III-48* | <p>Chemical structure of III-48*: Similar to III-46*, but the piperazine ring is substituted with a pyrrolidine ring instead of a cyclopropylmethyl group.</p> | 1.78 | 544.2 | G |
| III-49* | <p>Chemical structure of III-49*: Similar to III-47*, but the piperazine ring is substituted with a pyrrolidine ring instead of a morpholine ring. The text "キラル" (Chiral) is written below the structure.</p> | 1.84 | 628.3 | G |
| III-50 | <p>Chemical structure of III-50*: Similar to III-46*, but the piperazine ring is substituted with a methyl group instead of a cyclopropylmethyl group. The benzene ring also has a chlorine atom at the meta position relative to the amide group.</p> | 1.73 | 510.3 | G |

10

20

30

40

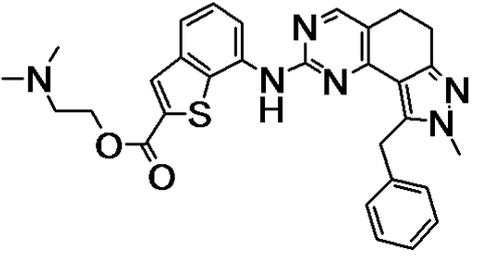
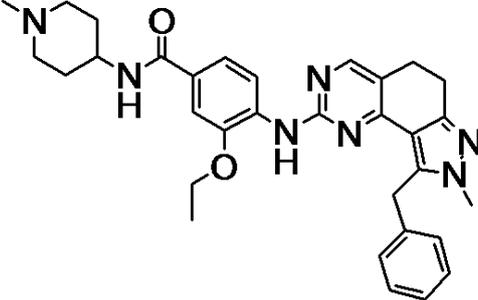
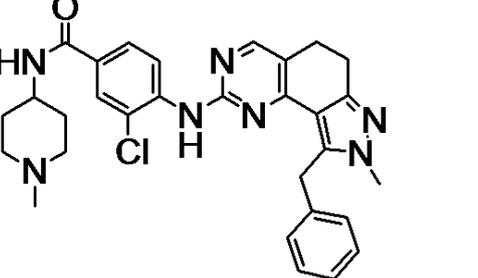
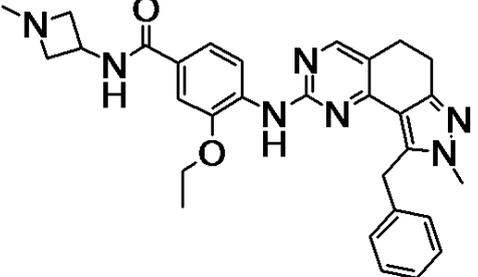
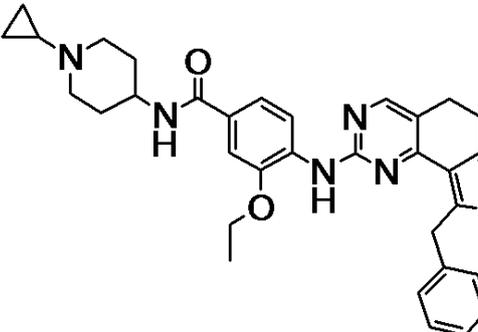
| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-51 |  | 1.69 | 498.3 | G |
| III-52 |  | 1.86 | 508.0 | G |
| III-53 |  | 1.72 | 504.3 | G |
| III-54 |  | 1.74 | 548.3 | G |
| III-55 |  | 1.79 | 524.3 | G |
| III-56 |  | 1.81 | 568.3 | G |

10

20

30

40

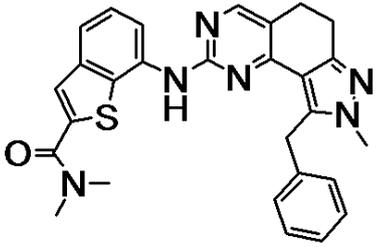
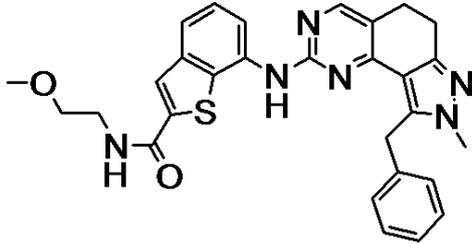
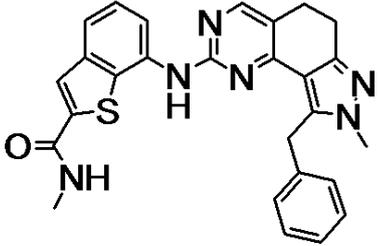
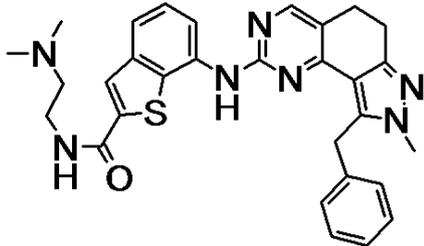
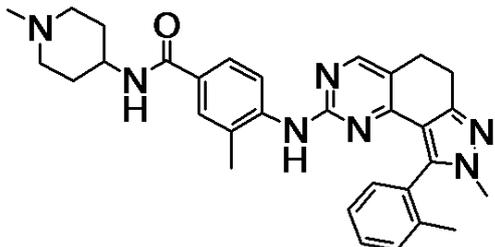
| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-57 |  | 2.13 | 539.2 | G |
| III-58 |  | 1.86 | 552.2 | G |
| III-59 |  | 1.96 | 542.0 | G |
| III-60 |  | 1.86 | 524.3 | G |
| III-61 |  | 2.02 | 578.3 | G |

10

20

30

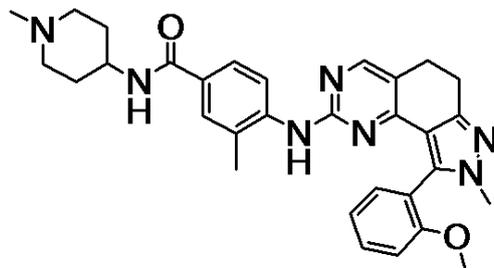
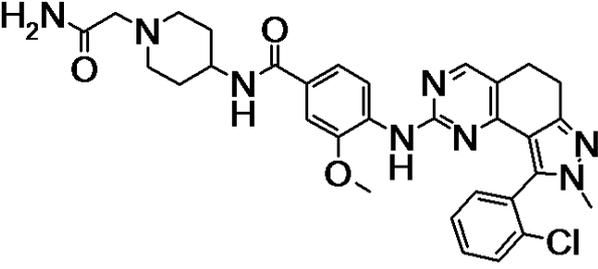
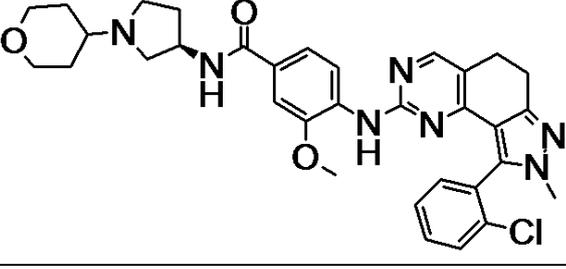
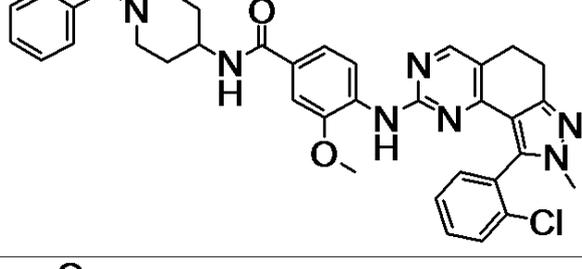
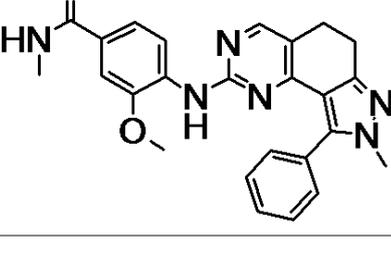
40

| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-62 |  | 1.86 | 495.0 | G |
| III-63 |  | 1.81 | 525.0 | G |
| III-64 |  | 1.76 | 481.0 | G |
| III-65 |  | 1.84 | 538.3 | G |
| III-66 |  | 1.78 | 522.2 | G |

10

20

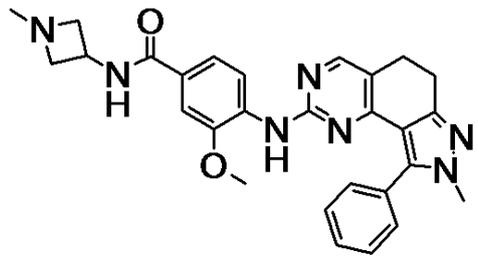
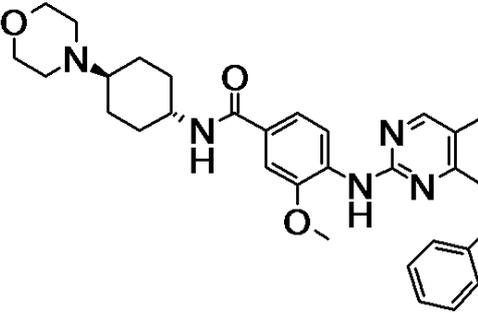
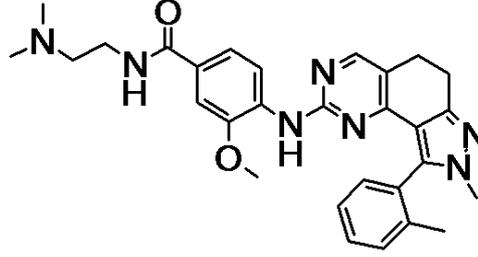
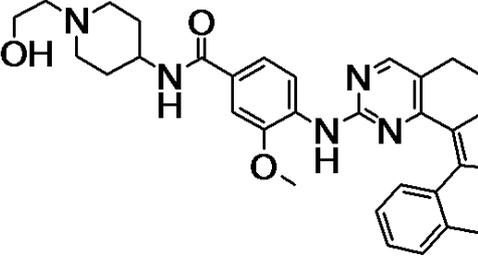
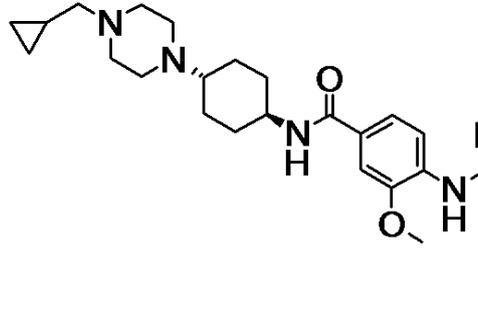
30

| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-67 |  | 1.71 | 538.3 | G |
| III-68 |  | 1.65 | 601.3 | G |
| III-69 |  | 1.78 | 614.2 | G |
| III-70 |  | 2.09 | 634.2 | G |
| III-71 |  | 1.67 | 441.3 | G |

10

20

30

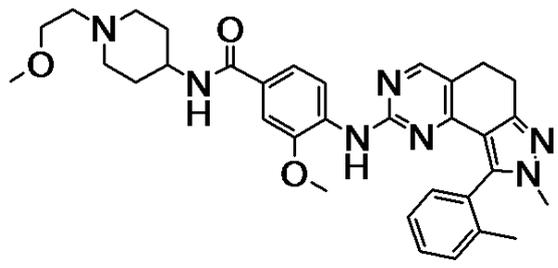
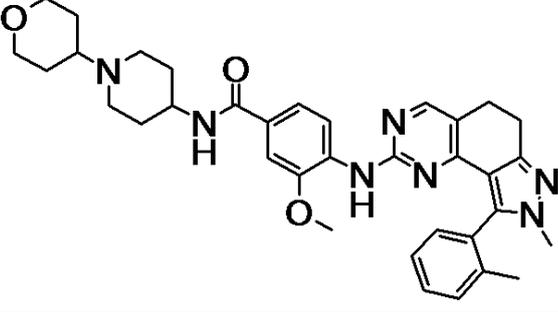
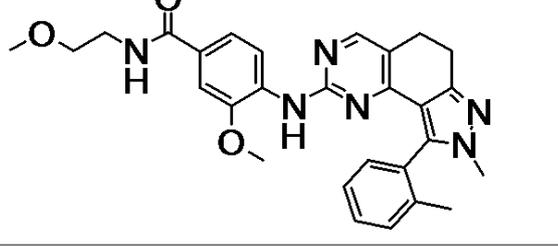
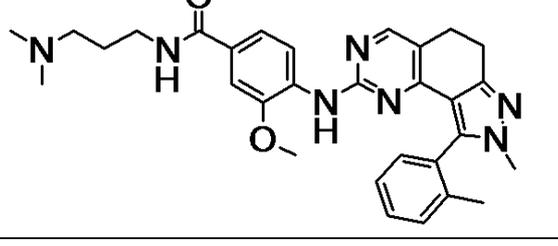
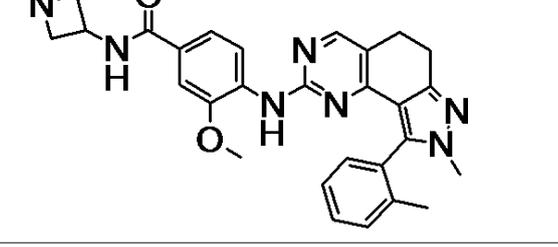
| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-72 |  | 1.75 | 496.3 | G |
| III-73 |  | 1.84 | 608.5 | G |
| III-74 |  | 1.82 | 512.5 | G |
| III-75 |  | 1.68 | 568.5 | G |
| III-76 |  | 1.98 | 661.5 | G |

10

20

30

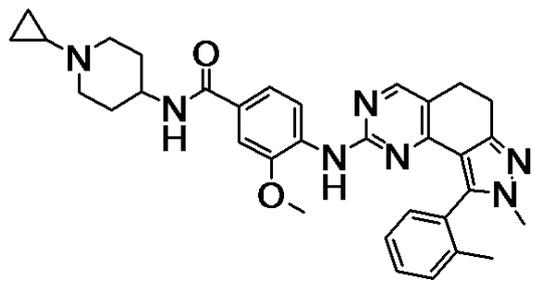
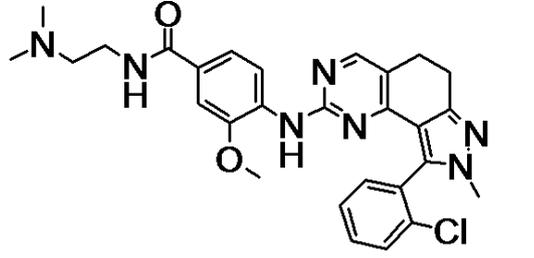
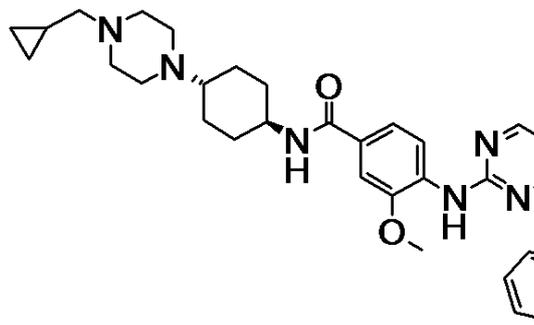
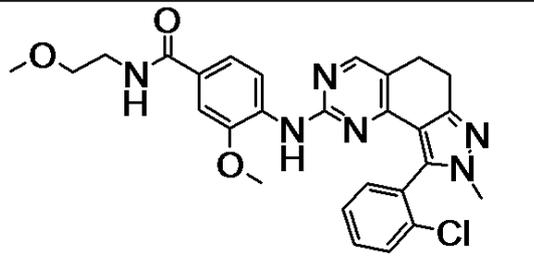
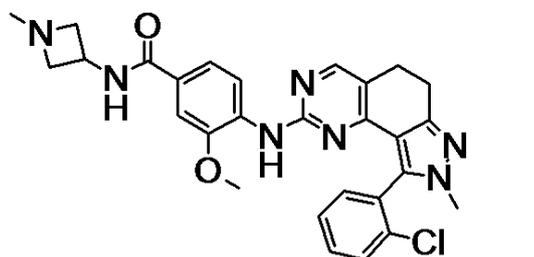
40

| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-77 |  | 1.82 | 582.5 | G |
| III-78 |  | 1.81 | 608.5 | G |
| III-79 |  | 1.78 | 499.5 | G |
| III-80 |  | 1.87 | 526.5 | G |
| III-81 |  | 1.76 | 510.5 | G |

10

20

30

| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-82 |  | 1.96 | 564.5 | G |
| III-83 |  | 1.81 | 532.5 | G |
| III-84 |  | 1.98 | 681.7 | G |
| III-85 |  | 1.78 | 519.5 | G |
| III-86 |  | 1.76 | 530.5 | G |

10

20

30

40

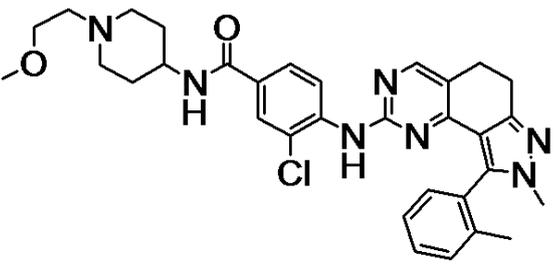
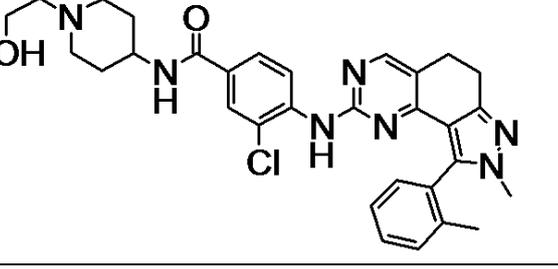
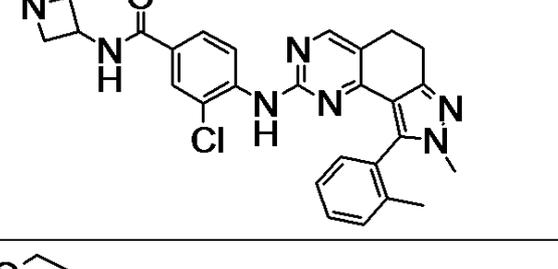
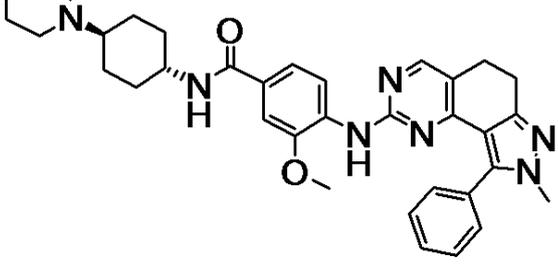
| | | | | |
|--------|--|------|-------|---|
| III-87 | | 1.90 | 542.3 | G |
| III-88 | | 1.96 | 530.2 | G |
| III-89 | | 1.92 | 516.3 | G |
| III-90 | | 2.06 | 568.2 | G |
| III-91 | | 1.90 | 612.3 | G |

10

20

30

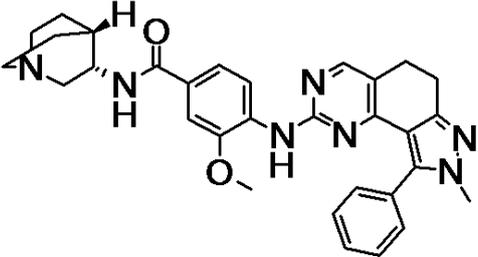
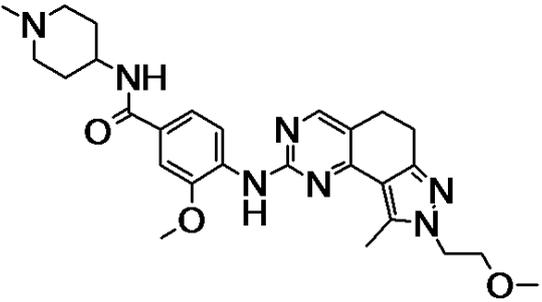
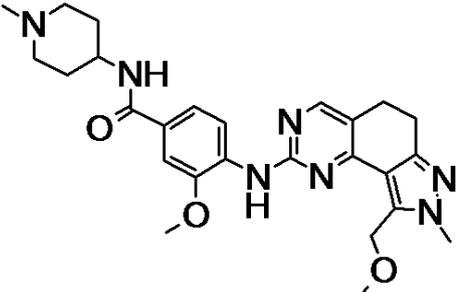
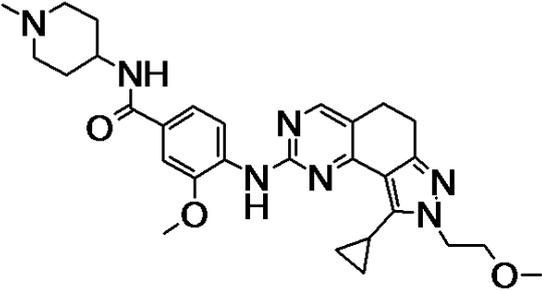
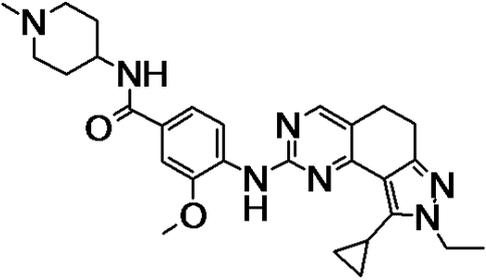
40

| | | | | |
|--------|---|------|-------|---|
| III-92 |  | 1.91 | 586.2 | G |
| III-93 |  | 1.76 | 572.3 | G |
| III-94 |  | 1.97 | 514.2 | G |
| III-95 |  | 1.81 | 594.2 | G |

10

20

30

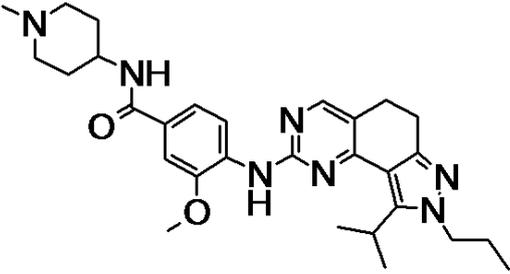
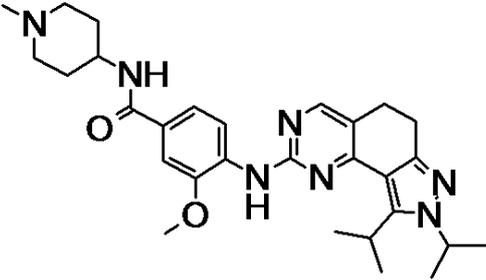
| | | | | |
|---------|---|------|-------|---|
| III-96 |  | 1.83 | 536.2 | G |
| III-97 |  | 1.61 | 506.3 | G |
| III-98 |  | 1.57 | 492.3 | G |
| III-99 |  | 1.71 | 532.3 | G |
| III-100 |  | 1.77 | 502.3 | G |

10

20

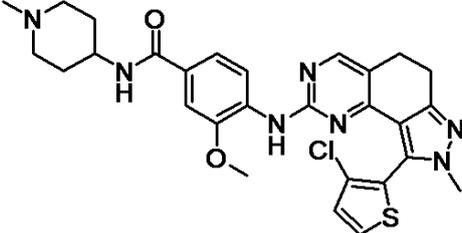
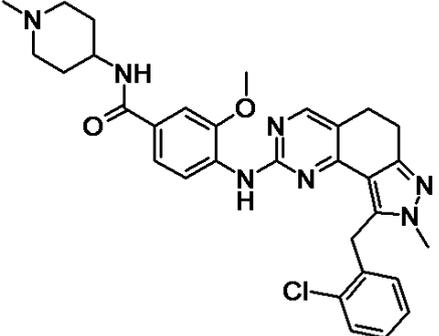
30

40

| | | | | |
|---------|---|------|-------|---|
| III-101 |  | 1.95 | 476.3 | G |
| III-102 |  | 1.92 | 518.2 | G |

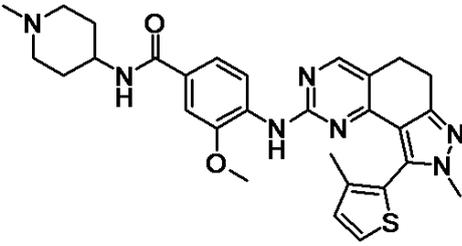
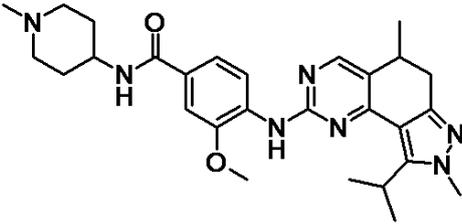
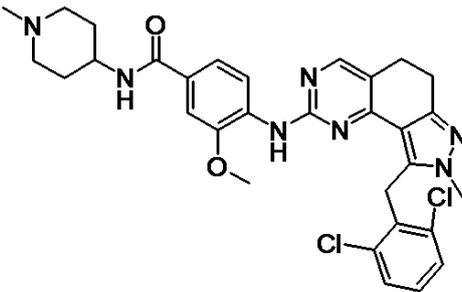
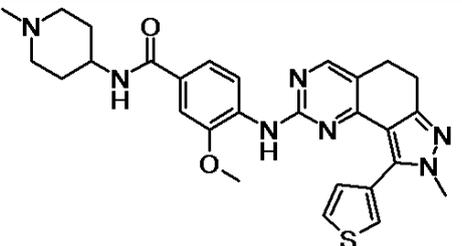
10

【 0 1 3 4 】

| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析 |
|---------|---|------------------|-----------|----|
| III-103 |  | 1.48 | 564 | G |
| III-104 |  | 1.37 | 572 | G |

20

30

| | | | | |
|----------|--|------|-----|---|
| III-105 |  | 1.47 | 544 | G |
| III-106* |  | 1.78 | 504 | G |
| III-107 |  | 1.51 | 606 | G |
| III-108 |  | 1.7 | 530 | G |

10

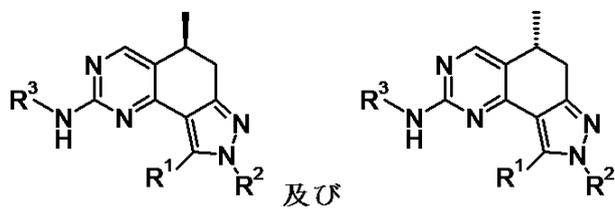
20

*構造はいずれの場合も両エナンチオマー、すなわち下記を包含する。

30

【 0 1 3 5 】

【 化 3 8 】



【 0 1 3 6 】

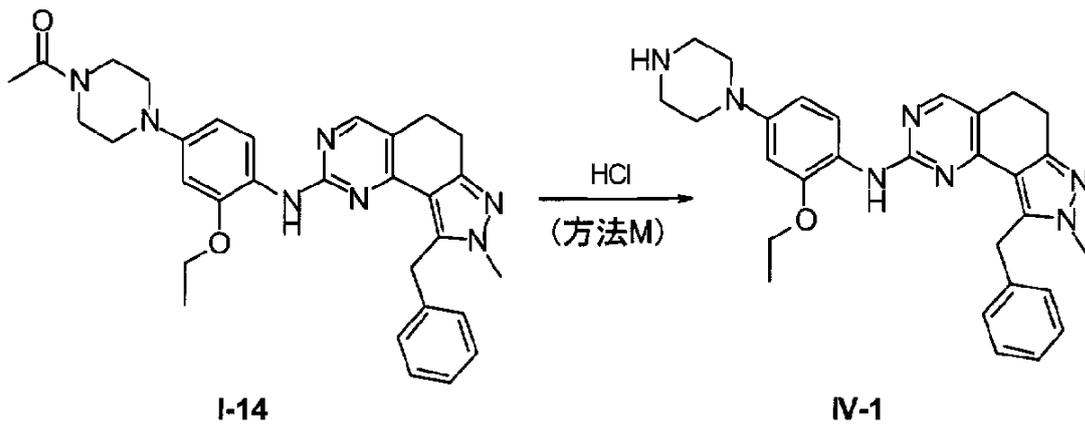
4.3. アミンの誘導体化による他の新規化合物(I)の調製(方法M/方法N/方法O/方法P)

40

アミド分解による化合物IV-1の調製

【 0 1 3 7 】

【化39】



10

【0138】

アミド分解(方法M)。出発化合物I-14(1.2g, 2.23mmol)をマイクロ波反応器内で濃HCl(3mL)/EtOH(3mL)中120℃で10分間攪拌する。反応混合物を炭酸カリウム溶液で塩基性にし、DCMで徹底的に抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつエバポレートする。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製する。

20

IV-1に類似して、アミド分解によりさらなる遊離アミンを得る(表13)。

【0139】

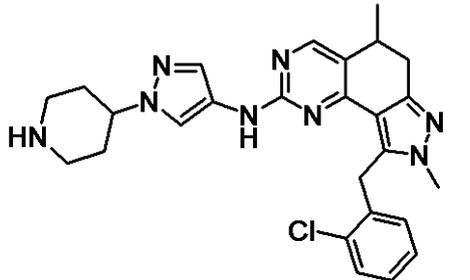
表13

| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | 分析方法 |
|------|----|------------------|--------------------|------|
| IV-1 | | 1.85 | 496.3 | G |
| IV-2 | | 0.71 | 502.2 | A |

30

40

【0140】

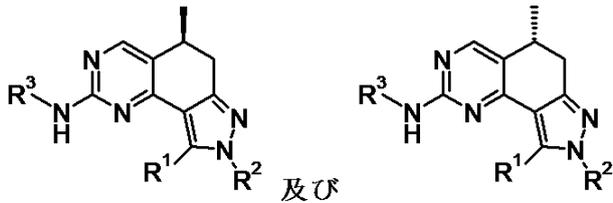
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析 |
|--------|---|----------------------|-----------|----|
| IV-2a* |  | 1.29 | 489 | G |

10

*構造はいずれの場合も両エナンチオマー、すなわち下記を包含する。

【0141】

【化40】



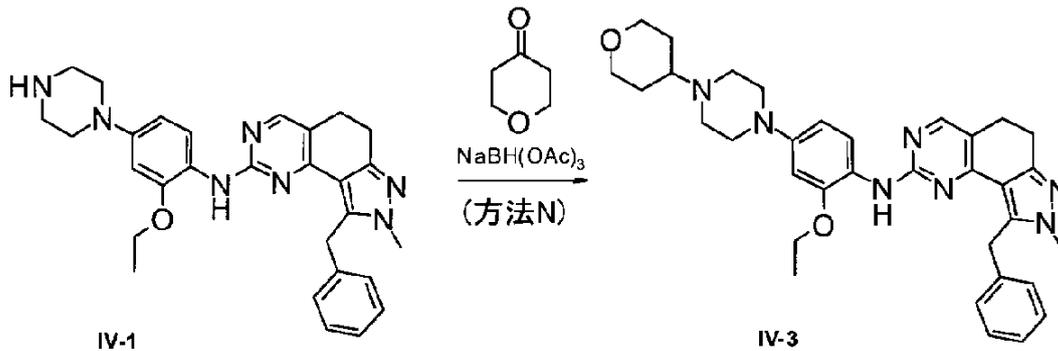
【0142】

20

還元的アミノ化による化合物IV-3の調製(方法N)

【0143】

【化41】



30

【0144】

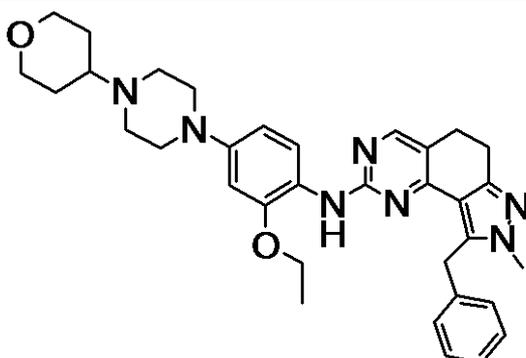
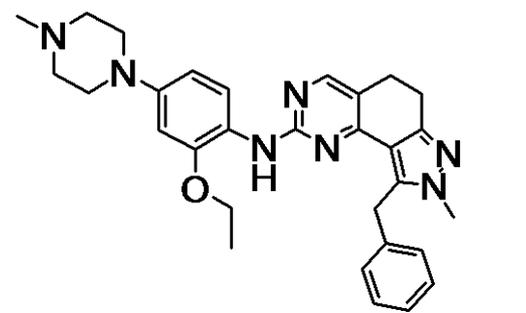
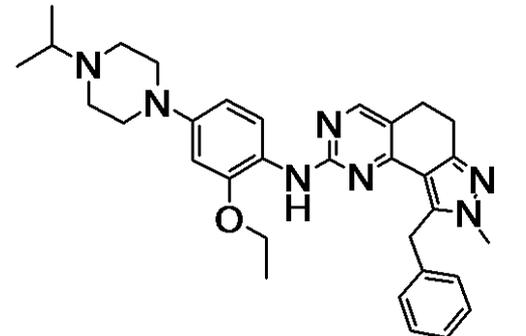
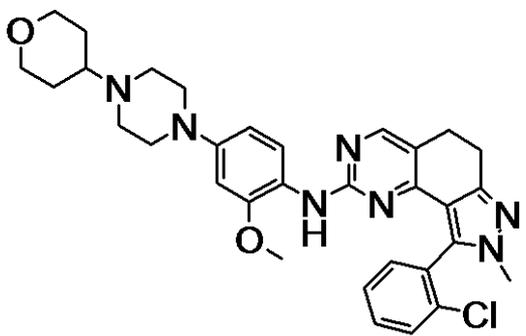
還元的アミノ化(方法N)。無水NMP(500 μ L)中の出発化合物IV-1(80mg, 0.16mmol)をテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(45 μ L, 0.48mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(107mg, 0.48mmol)と混ぜ合わせてRTで1.5時間する。反応混合物を分取HPLC-MSで精製する。反応生成物を含むフラクションを凍結乾燥させる。

40

IV-3に類似して、還元的アミノ化によりさらなる新規化合物を得る(表14)。

【0145】

表14

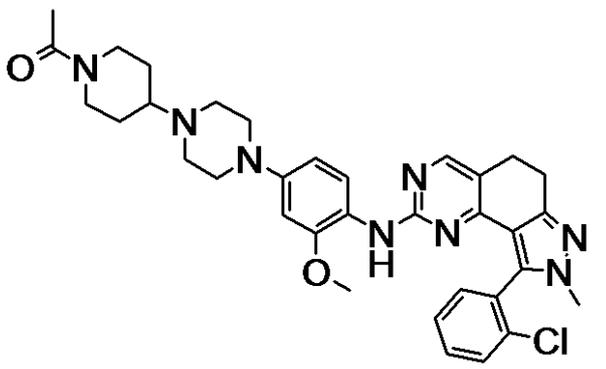
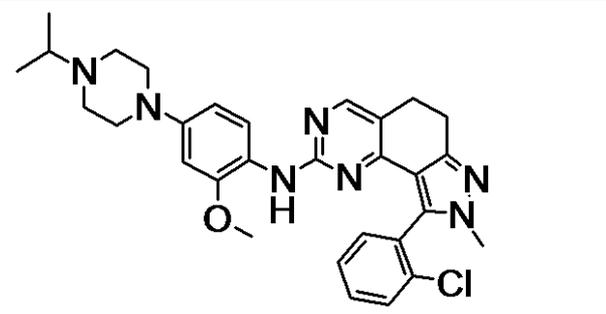
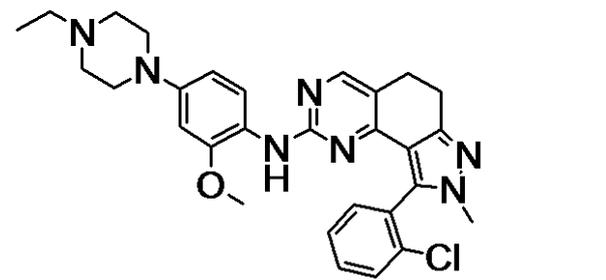
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|------|---|-------------------------|-----------|------|
| IV-3 |  | 1.99 | 580.3 | G |
| IV-4 |  | 1.97 | 510.3 | G |
| IV-5 |  | 2.19 | 538.3 | G |
| IV-6 |  | 1.58 | 586.2 | G |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|--|------|-------|---|
| IV-7 |  | 1.48 | 627.5 | G |
| IV-8 |  | 1.92 | 544.5 | G |
| IV-9 |  | 1.81 | 530.2 | G |

10

20

【 0 1 4 6 】

30

| 番号 | 構造 | t _{ret} [分] | [M+H] ⁺ | 分析 |
|-------|----|----------------------|--------------------|----|
| IV-9a | | 1.46 | 573 | G |
| IV-9b | | 1.33 | 614 | G |
| IV-9c | | 1.37 | 533 | G |

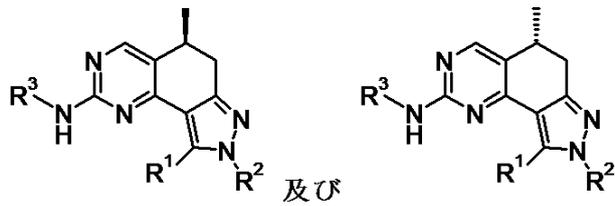
10

20

* 構造はいずれの場合も両エナンチオマー、すなわち下記を包含する。

【 0 1 4 7 】

【 化 4 2 】



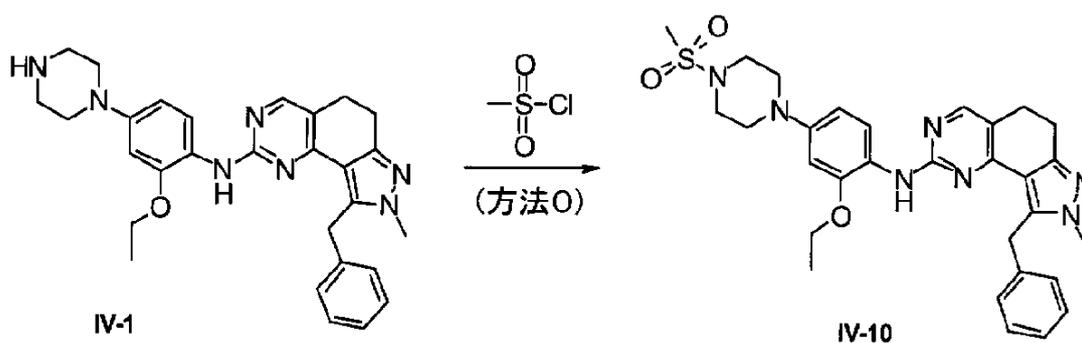
30

【 0 1 4 8 】

スルホンアミド化による化合物IV-10の調製(方法0)

【 0 1 4 9 】

【化43】



10

【0150】

スルホンアミド形成(方法O)。無水DCM(0.5mL)中の出発化合物IV-1(100mg, 0.20mmol)をメタンスルホン酸クロリド(22 μ L, 0.28mmol)及びトリエチルアミン(90 μ L, 0.62mmol)と混ぜ合わせてRTで3時間攪拌する。反応混合物をエバポレートし、残渣をDMSO(500 μ L)に取って分取HPLC-MSで精製する。反応生成物を含むフラクションを凍結乾燥させる。

IV-10に類似して、スルホン酸クロリドとの反応によりさらなる新規化合物を得る。

【0151】

表15

20

| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | 分析方法 |
|-------|----|------------------|--------------------|------|
| IV-10 | | 1.94 | 574.0 | G |

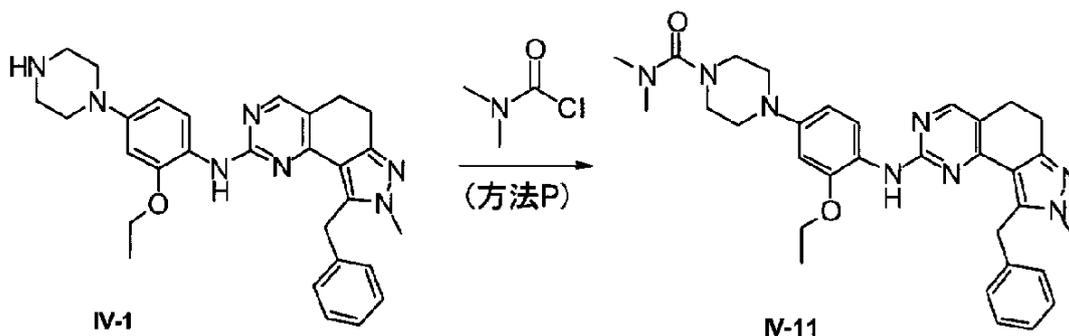
30

【0152】

アミド化による化合物IV-11の調製(方法P)

【0153】

【化44】



40

50

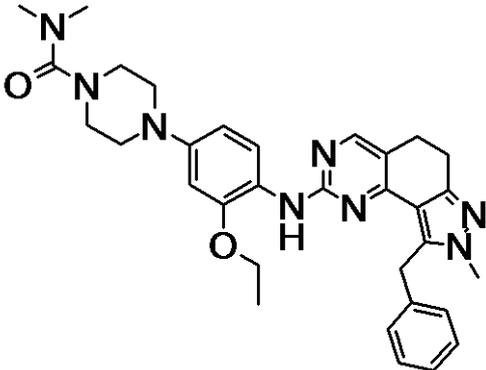
【 0 1 5 4 】

アミド形成(方法P)。無水DCM(0.5mL)中の出発化合物IV-1(100mg,0.20mmol)をジメチルカルバミルクロリド(30mg,0.28mmol)及びトリエチルアミン(90 μ L,0.62mmol)と混ぜ合わせてRTで3時間攪拌する。反応混合物をエバポレートし、残渣をDMSO(0.5mL)に取って分取HPLC-MSで精製する。反応生成物を含むフラクションを凍結乾燥させる。或いはアミド結鎖のために方法Lを利用してよい。

IV-11に類似して、酸塩化物との反応又は酸のアミドカップリングによってさらなる新規化合物を得ることができる。

【 0 1 5 5 】

表16

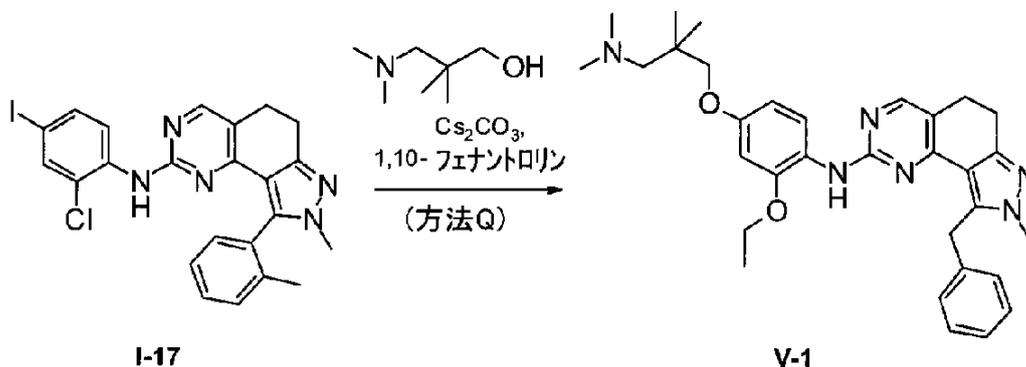
| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | 分析方法 |
|-------|--|------------------|--------------------|------|
| IV-11 |  | 1.96 | 567.3 | G |

【 0 1 5 6 】

4.4. 遷移金属で触媒されるアルキル化による他の新規化合物(I)の調製(方法Q)
化合物V-1の調製

【 0 1 5 7 】

【 化 4 5 】



【 0 1 5 8 】

遊離体I-17(75mg,0.14mmol)、炭酸セシウム(92mg,0.28mmol)、1,10-フェナントリン(5mg,0.03mmol)及びヨウ化銅(I)(3mg,0.015mmol)をアルゴン下で3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノール(95mg,0.71mmol)中100にて60時間攪拌する。反応混合物をDMSOに取り、ろ過し、分取HPLC-MSで精製する。反応生成物を含むフラクションを凍結乾燥させる。

V-1に類似して、さらなる新規化合物(I)を得る(表17)。

【 0 1 5 9 】

表17

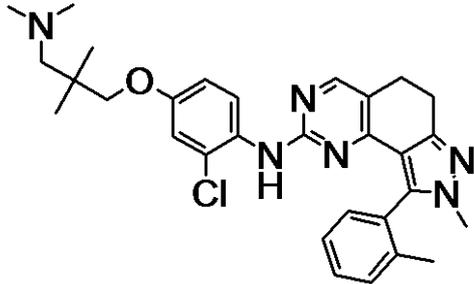
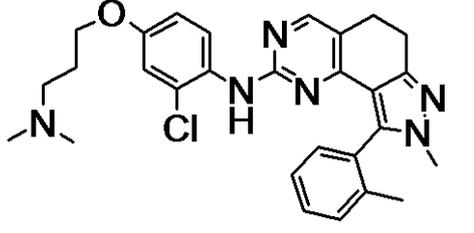
10

20

30

40

50

| 番号 | 構造 | t_{ret} [分] | $[M+H]^+$ | 分析方法 |
|-----|---|-------------------------|-----------|------|
| V-1 |  | 2.63 | 531.2 | G |
| V-2 |  | 2.21 | 503.3 | G |

| | | | | |
|-----|--|------|-------|---|
| V-3 | | 2.16 | 515.2 | G |
| V-4 | | 2.11 | 489.3 | G |
| V-5 | | 2.26 | 517.3 | G |
| V-6 | | 2.38 | 529.3 | G |
| V-7 | | 2.17 | 491.3 | G |
| V-8 | | 2.18 | 491.3 | G |

10

20

30

【0160】

下記実施例は、本発明の化合物の生物学的活性について述べるが、これらの実施例に本発明を限定するものではない。

一般式(1)の化合物は、治療分野におけるそれらの多くの適用可能性を特徴とする。培養ヒト腫瘍細胞の増殖に対する阻害効果に關与するが、例えば、上皮細胞等の他細胞の増殖に対する阻害効果にも關与する当該適用に特に言及すべきである。

【0161】

インスリン様増殖因子-1受容体(IGF-1R)-キナーゼアッセイ

DELFI(A(登録商標)アッセイ(解離増感ランタニド蛍光イムノアッセイ(dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay),Perkin Elmer)によりキナーゼ活性を測定する。High Five™細胞(Invitrogen)においてグルタチオン-S-トランスフェラーゼ標識を

40

50

有する融合タンパク質(IGF-1R-GST)としてヒトIGF-1Rの細胞質キナーゼドメイン(アミノ酸964~1370)を発現させる。物質及びコントロール物質の存在下で酵素活性を測定する。ポリ-グルタマート-チロシンペプチド(pEY, Sigma Aldrich)及びビオチン化pEY(bio-pEY)を反応基質として使用する。

25%DMSO中10 μ Lの物質を30 μ LのIGF-1R-GST溶液(67mMのHEPES pH7.4、15 μ g/mLのpEY、1.7 μ g/mLのbio-pEY、13.3mMのMgCl₂、3.3mMのジチオスレイトール、0.0033%のBrij 35、2ngのIGF-1R-GST)と96ウェルプレート内で混合する。反応を10 μ Lの750 μ M ATP溶液で始める。RTで40分後に反応を50 μ Lの停止溶液(250mMのEDTA、20mMのHEPES pH7.4)で停止させる。各反応から90 μ Lをストレプトアビジン被覆96ウェルプレート上に移す。RTで120分のインキュベーション後にプレートを1ウェル当たり200 μ Lのリン酸緩衝食塩水(PBS)で3回洗浄する。プレートを1ウェル当たり100 μ Lの、ホスホチロシンに対するユーロピウム共役抗体(Perkin Elmer DELFIAアッセイ緩衝液で1/2000に希釈)と共に60分間インキュベートする。プレートを1ウェル当たり200 μ LのDELFLIA洗浄緩衝液で3回洗浄する。各ウェルに100 μ LのDELFLIA Enhancement Solution(Perkin Elmer)を添加し、プレートを10分間インキュベートする。Wallac Victor TRF Readerで蛍光シグナルを測定する。プログラムFifty(バージョン2)及びGraphPad(バージョン3.0)を用いてIGF-1R-キナーゼ活性の阻害についてのIC₅₀値を計算する。

表18は、上記アッセイを用いて決定した実施例化合物のIC₅₀値を示す。

【 0 1 6 2 】

表18

| 番号 | IGF1R IC ₅₀ [nM] |
|------|--------------------------------|
| I-2 | 73 |
| I-3 | 25 |
| I-9 | 73 |
| I-10 | 25 |
| I-12 | 14 |
| I-13 | 13 |
| I-14 | 4 |
| I-15 | 3 |
| I-16 | 4 |
| I-18 | 15 |
| I-19 | 50 |
| I-20 | 62 |
| I-21 | 2 |
| I-22 | 12 |
| I-23 | 2 |
| I-24 | 5 |
| I-25 | 48 |
| I-26 | 2 |
| I-27 | 0.18 |
| I-28 | 179 |
| I-29 | 5 |

10

20

30

40

| | |
|------|------|
| I-30 | 2 |
| I-31 | 34 |
| I-32 | 433 |
| I-33 | 398 |
| I-34 | 226 |
| I-35 | 242 |
| I-36 | 409 |
| I-37 | 264 |
| I-38 | 299 |
| I-39 | 63 |
| I-40 | 3 |
| I-41 | 4 |
| I-42 | 1 |
| I-43 | 3 |
| I-44 | 196 |
| I-45 | 11 |
| I-46 | 9 |
| I-47 | 89 |
| I-48 | 0.69 |
| I-49 | 2 |
| I-50 | 1 |
| I-51 | 4 |
| I-52 | 475 |
| I-53 | 11 |
| I-54 | 91 |
| I-55 | 22 |
| I-56 | 120 |
| I-57 | 91 |
| I-58 | 11 |
| I-59 | 36 |
| I-60 | 226 |
| I-61 | 207 |
| I-62 | 155 |
| I-63 | 1 |
| I-64 | 37 |
| I-65 | 1 |
| I-66 | 2 |
| I-67 | 30 |
| I-68 | 219 |
| I-69 | 9 |
| I-70 | 231 |

10

20

30

40

50

| | |
|-------|------|
| I-71 | 5 |
| I-72 | 11 |
| I-73 | 208 |
| I-74 | 169 |
| I-75 | 219 |
| I-76 | 1 |
| I-77 | 7 |
| I-78 | 0.92 |
| I-79 | 2 |
| I-80 | 43 |
| I-81 | 20 |
| I-82 | 56 |
| I-83 | 21 |
| I-84 | 38 |
| I-85 | 437 |
| I-86 | 15 |
| I-87 | 60 |
| I-88 | 11 |
| I-89 | 20 |
| I-90 | 700 |
| I-91 | 2 |
| I-92 | 23 |
| I-93 | 1 |
| I-94 | 2 |
| I-95 | 106 |
| I-96 | 0.8 |
| I-97 | 0.19 |
| I-98 | 13 |
| I-99 | 13 |
| I-100 | 50 |
| I-101 | 11 |
| I-102 | 17 |
| I-103 | 169 |
| I-104 | 11 |
| I-105 | 500 |
| I-106 | 1000 |
| I-107 | 17 |
| I-108 | 1000 |
| I-109 | 6 |
| I-110 | 0.19 |
| I-111 | 12 |

10

20

30

40

| | |
|-------|------|
| I-112 | 0.87 |
| I-113 | 29 |
| I-114 | 140 |
| I-115 | 471 |
| I-116 | 785 |
| I-117 | 922 |
| I-118 | 1939 |
| I-119 | 2035 |
| I-120 | 2354 |
| I-121 | 2612 |
| I-122 | 2613 |
| I-123 | 2976 |
| I-124 | 135 |
| I-125 | 27 |
| I-126 | 77 |
| I-127 | 7 |
| I-128 | 96 |
| I-129 | 11 |
| I-130 | 54 |
| I-131 | 22 |
| I-132 | 1132 |
| I-133 | 1000 |
| I-134 | 46 |
| I-135 | 264 |
| I-136 | 23 |
| I-137 | 108 |
| I-138 | 131 |
| I-139 | 63 |
| I-140 | 0.5 |
| I-141 | 4 |
| I-142 | 0.3 |
| I-143 | 0.4 |
| I-144 | 15 |
| I-145 | 277 |
| I-146 | 1 |
| I-147 | 13 |
| I-148 | 1 |
| I-149 | 39 |
| I-150 | 2 |
| I-151 | 2 |
| I-152 | 13 |
| I-153 | 1 |

10

20

30

40

| | |
|--------|-----|
| I-154 | 71 |
| I-155 | 2 |
| I-156 | 16 |
| I-157 | 1 |
| I-158 | 4 |
| I-159 | 42 |
| I-160 | 25 |
| I-161 | 148 |
| I-162 | 8 |
| I-163 | 13 |
| I-164 | 71 |
| I-165 | 105 |
| II-2 | 73 |
| II-3 | 21 |
| II-7 | 246 |
| II-8 | 29 |
| II-10 | 282 |
| II-11 | 29 |
| II-12 | 244 |
| II-13 | 246 |
| II-14 | 94 |
| II-15 | 61 |
| II-16 | 500 |
| II-17 | 73 |
| II-18 | 21 |
| III-1 | 10 |
| III-2 | 17 |
| III-3 | 92 |
| III-4 | 17 |
| III-5 | 44 |
| III-6 | 13 |
| III-7 | 21 |
| III-8 | 7 |
| III-9 | 4 |
| III-10 | 8 |
| III-11 | 4 |
| III-12 | 11 |
| III-13 | 3 |
| III-14 | 3 |
| III-15 | 5 |
| III-16 | 5 |

10

20

30

40

| | |
|--------|------|
| III-17 | 5 |
| III-18 | 9 |
| III-19 | 0.75 |
| III-20 | 1 |
| III-21 | 0.54 |
| III-22 | 0.27 |
| III-23 | 2 |
| III-24 | 2 |
| III-25 | 1 |
| III-26 | 2 |
| III-27 | 2 |
| III-28 | 1 |
| III-29 | 1 |
| III-30 | 2 |
| III-31 | 1 |
| III-32 | 1 |
| III-33 | 2 |
| III-34 | 4 |
| III-35 | 3 |
| III-36 | 3 |
| III-37 | 3 |
| III-38 | 1 |
| III-39 | 2 |
| III-40 | 1 |
| III-41 | 2 |
| III-42 | 1 |
| III-43 | 1 |
| III-44 | 2 |
| III-45 | 1 |
| III-46 | 3 |
| III-47 | 1 |
| III-48 | 1 |
| III-49 | 2 |
| III-50 | 26 |
| III-51 | 183 |
| III-52 | 6 |
| III-53 | 8 |
| III-54 | 11 |
| III-55 | 7 |
| III-56 | 8 |
| III-57 | 36 |
| III-58 | 5 |

10

20

30

40

| | |
|---------|------|
| III-59 | 2 |
| III-60 | 0.57 |
| III-61 | 5 |
| III-62 | 76 |
| III-63 | 22 |
| III-64 | 21 |
| III-65 | 4 |
| III-66 | 6 |
| III-67 | 117 |
| III-68 | 3 |
| III-69 | 2 |
| III-70 | 6 |
| III-71 | 15 |
| III-72 | 2 |
| III-73 | 6 |
| III-74 | 3 |
| III-75 | 4 |
| III-76 | 10 |
| III-77 | 5 |
| III-78 | 4 |
| III-79 | 12 |
| III-80 | 3 |
| III-81 | 4 |
| III-82 | 8 |
| III-83 | 1 |
| III-84 | 2 |
| III-85 | 3 |
| III-86 | 0.87 |
| III-87 | 7 |
| III-88 | 6 |
| III-89 | 6 |
| III-90 | 13 |
| III-91 | 11 |
| III-92 | 10 |
| III-93 | 10 |
| III-94 | 7 |
| III-95 | 9 |
| III-96 | 4 |
| III-97 | 387 |
| III-98 | 34 |
| III-99 | 193 |
| III-100 | 21 |

10

20

30

40

| | |
|---------|------|
| III-101 | 64 |
| III-102 | 54 |
| IV-1 | 0.63 |
| IV-3 | 0.43 |
| IV-4 | 0.31 |
| IV-5 | 0.26 |
| IV-6 | 1 |
| IV-7 | 1 |
| IV-8 | 0.5 |
| IV-9 | 1 |
| IV-10 | 14 |
| IV-11 | 2 |
| V-1 | 12 |
| V-2 | 13 |
| V-3 | 5 |
| V-4 | 7 |
| V-5 | 8 |
| V-6 | 7 |
| V-7 | 180 |
| V-8 | 109 |

10

20

【 0 1 6 3 】

| 番号 | IGFIR IC ₅₀ [nM] |
|-------|--------------------------------|
| I-166 | 0.6 |
| I-167 | 0.6 |
| I-168 | 1 |
| I-169 | 0.2 |
| I-170 | 3 |
| I-171 | 0.2 |
| I-172 | 0.3 |
| I-173 | 0.3 |
| I-174 | 0.4 |
| I-175 | 0.4 |
| I-176 | 0.4 |
| I-177 | 0.5 |
| I-178 | 0.5 |
| I-179 | 0.6 |
| I-180 | 0.6 |
| I-181 | 0.6 |

30

40

| | | |
|--------|-----|----|
| I-182 | 0.6 | |
| I-183 | 0.7 | |
| I-184 | 1 | |
| I-185 | 1 | |
| I-186* | 1 | |
| I-187 | 1 | |
| I-188 | 2 | |
| I-189 | 2 | |
| I-190 | 2 | 10 |
| I-191 | 2 | |
| I-192 | 2 | |
| I-193 | 2 | |
| I-194* | 2 | |
| I-195 | 2 | |
| I-196 | 3 | |
| I-197 | 3 | |
| I-198 | 3 | |
| I-199 | 3 | |
| I-200 | 3 | 20 |
| I-201 | 3 | |
| I-202 | 3 | |
| I-203 | 3 | |
| I-204* | 3 | |
| I-205 | 3 | |
| I-206 | 3 | |
| I-207 | 3 | |
| I-208 | 4 | |
| I-209 | 4 | 30 |
| I-210 | 4 | |
| I-211 | 4 | |
| I-212 | 4 | |
| I-213 | 4 | |
| I-214 | 4 | |
| I-215 | 5 | |
| I-216* | 5 | |
| I-217 | 5 | |
| I-218 | 5 | |
| I-219 | 5 | 40 |
| I-220 | 5 | |
| I-221* | 5 | |
| I-222 | 5 | |
| I-223 | 5 | |

| | | |
|--------|----|----|
| I-224 | 5 | |
| I-225 | 5 | |
| I-226 | 5 | |
| I-227 | 6 | |
| I-228 | 6 | |
| I-229 | 6 | |
| I-230 | 6 | |
| I-231 | 6 | |
| I-232 | 6 | 10 |
| I-233 | 6 | |
| I-234 | 6 | |
| I-235 | 6 | |
| I-236 | 6 | |
| I-237 | 6 | |
| I-238 | 6 | |
| I-239 | 7 | |
| I-240 | 8 | |
| I-241 | 8 | |
| I-242 | 8 | 20 |
| I-243 | 8 | |
| I-244 | 8 | |
| I-245 | 8 | |
| I-246 | 8 | |
| I-247 | 9 | |
| I-248 | 9 | |
| I-249 | 10 | |
| I-250 | 10 | |
| I-251 | 10 | 30 |
| I-252 | 10 | |
| I-253 | 10 | |
| I-254 | 10 | |
| I-255 | 12 | |
| I-256 | 12 | |
| I-257 | 12 | |
| I-258 | 12 | |
| I-259 | 13 | |
| I-260 | 13 | 40 |
| I-261* | 13 | |
| I-262 | 14 | |
| I-263 | 14 | |
| I-264* | 15 | |

| | | |
|----------|-----|----|
| I-265 | 15 | |
| I-266 | 15 | |
| I-267 | 16 | |
| I-268 | 16 | |
| I-269 | 17 | |
| I-270 | 17 | |
| I-271 | 18 | |
| I-272 | 18 | |
| I-273 | 18 | 10 |
| I-274 | 18 | |
| I-275 | 18 | |
| I-276 | 19 | |
| I-277 | 19 | |
| I-278 | 21 | |
| I-279 | 22 | |
| I-280 | 23 | |
| I-281 | 23 | |
| I-282 | 23 | 20 |
| I-283 | 23 | |
| I-284 | 25 | |
| I-285* | 28 | |
| I-286 | 31 | |
| I-287 | 36 | |
| I-288 | 48 | |
| I-289 | 51 | |
| I-290 | 57 | |
| I-291 | 58 | |
| I-292 | 59 | 30 |
| I-293 | 70 | |
| I-294 | 70 | |
| I-295 | 89 | |
| III-103 | 0.3 | |
| III-104 | 0.4 | |
| III-105 | 1 | |
| III-106* | 5 | |
| III-107 | 5 | |
| III-108 | 8 | 40 |
| IV-2a* | 2 | |
| IV-9a | 1 | |
| IV-9b | 1 | |
| IV-9c | 1 | |

【 0 1 6 4 】

細胞 IGF-1R-リン酸化アッセイ

活性化細胞における IGF-1R のリン酸化に対する物質の活性を以下のように測定する：マウス線維芽細胞(ヒト IGF-1R を形質移入した ; Fibro-hIGF-1R) を標準培地(DMEM, 10%ウシ胎仔血清(FCS, Gibco)、1×MEM 非必須アミノ酸(Non-Essential Amino Acids)(NEAA, Gibco

)、7.5%の炭酸水素ナトリウム(Gibco)及び0.3mg/mLのピューロマイシン(Sigma))で湿潤インキュベーター内で37℃、5%CO₂/95%空気にて培養する。

1ウェル当たり200 µLの標準培地中10000個のFibro-hIGF-1R細胞を96ウェルプレートに播種して一晚培養する。次の日、培地を吸引し、細胞を90 µLの血清低下培地(DMEM、0.5%FCS、1×MEM NEAA、7.5%の炭酸水素ナトリウム)でさらに24時間培養する。それに10 µLの物質溶液(血清低下培地で希釈した)を添加し、細胞をさらに120分間インキュベーター内でインキュベートする。IGF-1(血清低下培地中20ng/mL)を添加してIGF-1Rのリン酸化を30分間活性化する。すべてのさらなるインキュベーションをRTで行なう。ウェルから上清を吸引し、1ウェル当たり100 µLの4%パラホルムアルデヒド(PBSで希釈)に細胞を固定する。ウェルの上清を吸引し、1ウェル当たり300 µLの0.1%トリトンX-100(PBSで希釈)内で細胞を5分間透過処理する。上清をもう一度吸引し、細胞を20分間クエンチング緩衝液(PBSと0.1%トリトンX-100及び1.2%過酸化水素)内でインキュベートして細胞の内在性ペルオキシダーゼを阻害する。細胞を1ウェル当たり300 µLのPBS(0.1%トリトンX-100を含む)で5分間洗浄してから、1ウェル当たり100 µLのプロッキング緩衝液(0.1%トリトンX-100及び5%ウシ血清アルブミン(BSA)を含むPBS)と60分間インキュベートする。プロッキング緩衝液を50 µLの一次抗体緩衝液(プロッキング緩衝液で1/1000希釈した抗ホスホ-IGF-1受容体 (Tyr1135/1136)/インスリン受容体 (Tyr1150/1151)(19H7)ウサギモノクローナル抗体(Cell Signaling Technology))と交換し、プレートを4℃で一晩インキュベートする。次の日、プレートを300 µLのPBS/0.1%トリトンX-100でRTにて5分間洗浄してから、1ウェル当たり50 µLの二次抗体緩衝液(プロッキング緩衝液で1/500希釈したヤギ抗ウサギイムノグロブリン-西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)(Dako))とRTで60分間インキュベートする。プレートをRTでまず300 µLのPBS/0.1%トリトンX-100で5分間洗浄してから、さらに5分間300 µLのPBSで洗浄する。プレートを1ウェル当たり100 µLのペルオキシダーゼ溶液(TMBペルオキシダーゼ基質とペルオキシダーゼ溶液Bの1:1混合物; Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc.)で10分間発色させる。反応を1ウェル当たり100 µLの停止溶液(1Mリン酸)で停止させる。SpectraMax吸光度リーダーを用いて450nmで各ウェルの吸光度を測定する。プログラムFifty(バージョン2)及びGraphPad(バージョン3.0)を用いて活性化細胞においてIGF-1Rのリン酸化を阻害するためのEC₅₀値を計算する。

本発明の化合物(I)は、一般的に上記細胞アッセイで良い阻害効果、すなわち、例えば5 µmol/L未満、多くの場合3 µmol/L未満のEC₅₀値を示す。

【0165】

細胞増殖アッセイ

化合物をTC-71(ユーイング肉腫)及びHCT 116(結腸直腸癌)がん細胞系におけるそれらの抗増殖効果についてin vitroで試験した。公表された科学データは、インスリン様増殖因子-1受容体(IGF-1R)シグナル伝達経路への妨害がTC-71細胞の増殖を減らすと述べている[1]。従ってTC-71細胞は、IGF-1R媒介細胞増殖に対する化合物の活性をモニタリングするためのポジティブコントロール細胞系としての役割を果たした。対照的に、公表されたデータは、HCT 116細胞はIGF-1Rシグナル伝達と無関係であることを実証している[2]。従ってHCT 116細胞系はネガティブコントロールとしての役割を果たした。

1ウェル当たり180 µLのIMDM+10%ウシ胎仔血清(FCS)+ペニシリン/ストレプトマイシン中2000個のTC-71細胞又は1000個のHCT 116細胞を96ウェルマイクロタイタープレートに播種した。プレートを細胞培養インキュベーター内に一晚置いた(95%O₂/5%CO₂の加湿雰囲気内37℃)。次の日、二通り調製した化合物の段階希釈物を細胞層(化合物を含まないコントロール)上に移した。細胞培養インキュベーター内で細胞をさらに72時間培養した。20 µLのAlamar Bluet™(Serotec Ltd, Dusseldorf, Germany)を各ウェルに添加し、プレートを細胞培養インキュベーター内で7時間インキュベートした。次に蛍光(544nmの吸光波長、590 nmで発光)を測定し、正規化データをシグモイド曲線解析プログラム(Graph Pad Prism)で可変Hill勾配を用いて反復計算により適合させてIC₅₀値を決定した。

以下の化合物のEC₅₀値をTC-71細胞について決定した: I-23、I-30、I-40、I-42、I-97、I-109、I-112、I-147、I-157、I-166~I-168、I-171、I-172、I-175~I-178、I-180~I

-182、I-185～I-187、I-189、I-191～I-214、I-217～I-263、I-265～I-284、I-286～I-289、I-293、I-294、II-3、II-18、III-38、III-105、III-107、IV-2a、IV-9a、IV-9b及びIV-9c。

全てのこれらの化合物のEC₅₀値は3μM未満、非常に多くの場合に500nM未満である。

TC-71に加えて、以前にIGF-1R阻害に感受性であることが実証されている多種多様の原発組織由来のいくつかの他のがん細胞系は化合物(I)に感受性であることが分かった。例としては、COLO 205(結腸直腸がん)[3]、LP-1(多発性骨髄腫)[4]及びHL-60(急性骨髄性白血病)[5]がある。

【0166】

参考文献リスト

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

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

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

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

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

【0167】

本発明の一般式(1)の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物並びに上記全ての形態の塩は、それらの生物学的活性に基づいて、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに適している。

このような疾患として、例えば、ウイルス感染症(例えばHIV及びカポジ肉腫)；炎症性疾患及び自己免疫疾患(例えば大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、腎炎及び創傷治癒)；細菌、真菌及びノ又は寄生虫感染症；白血病、リンパ腫及び固形腫瘍(例えば癌及び肉腫)；皮膚疾患(例えば乾癬)；細胞(例えば繊維芽細胞、肝細胞、骨細胞及び骨髄細胞、軟骨細胞若しくは平滑筋細胞又は上皮細胞(例えば子宮内膜過形成))の数の増加を特徴とする過形成に基づく疾患；骨疾患及び心血管疾患(例えば再狭窄及び肥大)が挙げられる。それらは、増殖性細胞(例えば毛髪細胞、腸細胞、血液細胞及び前駆細胞)を放射線、UV処置及び又は細胞分裂停止処置に起因するDNA損傷から保護するのにも適している。

【0168】

例えば、限定するものではないが、下記がんを本発明の化合物で治療することができる：脳腫瘍、例えば聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば毛様細胞性星状細胞腫、原線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性星状膠腫、未分化星状細胞腫及びグリア芽細胞腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えばプロラクチノーマ、HGH(ヒト成長ホルモン)産生性腫瘍及びACTH産生性腫瘍(副腎皮質刺激ホルモン)、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、

10

20

30

40

50

髄膜腫及び乏突起神経膠腫；神経腫瘍(新生物)、例えば栄養神経系の腫瘍、例えば交感神経芽細胞腫、神経節神経腫、パラガングリオマ(褐色細胞腫、クロム親和性細胞腫)及び頸動脈小体腫瘍、末梢神経系の腫瘍、例えば切断神経腫、神経線維腫、ノイリノーマ(神経鞘腫、シュワン鞘腫)及び悪性シュワン鞘腫、並びに中枢神経系の腫瘍、例えば脳腫瘍及び骨髄腫瘍；腸がん、例えば直腸の癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸の癌、小腸及び十二指腸の腫瘍；眼瞼腫瘍、例えば基底細胞腫又は基底細胞癌；膵臓がん又は膵臓の癌；膀胱がん又は膀胱の癌；肺がん(気管支癌)、例えば小細胞気管支癌(燕麦細胞癌)及び非小細胞気管支癌(NSCLC)、例えば扁平上皮癌、腺癌及び大細胞気管支癌；胸部がん、例えば乳癌、例えば浸潤性腺管癌、膠様癌、小葉侵食癌、管状癌、腺嚢癌及び乳頭状癌；非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えばバーキットリンパ腫、低悪性非ホジキンリンパ腫(NHL)及び菌状息肉症；子宮がん又は子宮内膜癌又は子宮体癌；CUP症候群(未知原発性がん)；卵巣がん又は卵巣癌、例えば粘液性がん、子宮内膜がん又は漿液性がん；胆嚢がん；胆管がん、例えばクラツキン腫瘍；精巣がん、例えば精上皮腫及び非精上皮腫；リンパ腫(リンパ肉腫)、例えば悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば慢性リンパ性白血病、白血病性細網内症、免疫細胞腫、形質細胞腫(多発性ミエローマ)、免疫芽細胞腫、バーキットリンパ腫、T-ゾーン菌状息肉腫、大細胞未分化リンパ芽細胞腫及びリンパ芽細胞腫；喉頭がん、例えば声帯の腫瘍、声門上、声門及び声門下の喉頭腫瘍；骨がん、例えば骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球形肉芽腫、巨細胞腫瘍、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性異形成症、若年性骨嚢胞及び動脈瘤の骨嚢胞；頭頸部腫瘍、例えば唇、舌、口腔底、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭及び中耳の腫瘍；肝臓がん、例えば肝臓細胞癌又は肝細胞癌(HCC)；白血病、例えば急性白血病、例えば急性リンパ性/リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)；慢性白血病、例えば慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)；胃がん又は胃癌、例えば乳頭状腺癌、管状腺癌及び粘液性腺癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌及び未分化癌；メラノーマ、例えば表層拡大型、結節性、悪性黒子由来及び末端黒子型メラノーマ；腎臓がん、例えば腎臓細胞癌又は副腎腫又はグラヴィッツ腫瘍；食道がん又は食道の癌；陰茎がん；前立腺がん；咽頭がん又は咽頭の癌、例えば鼻咽頭癌、中咽頭癌及び下咽頭癌；網膜芽細胞腫；膣がん又は膣癌；板状(plate)上皮癌、腺癌、上皮内癌、悪性メラノーマ及び肉腫；甲状腺癌、例えば乳頭状、濾胞状及び髄様甲状腺癌、並びに未分化癌；棘細胞腫、類表皮癌及び皮膚の板状上皮癌；胸腺腫、尿道のがん及び外陰部のがん。

【0169】

新規化合物は、上記疾患の予防、短期又は長期治療のため、必要に応じて放射線療法又は他の「最先端」の化合物、例えば細胞分裂停止物質又は細胞傷害性物質、細胞増殖阻害薬、抗血管新生物質、ステロイド又は抗体等と組み合わせて使用してもよい。

一般式(1)の化合物は、それ単独で又は本発明の他の活性物質と組み合わせて、必要に応じて他の薬理的に活性な物質と組み合わせても使用し得る。

本発明の化合物と組み合わせて投与し得る化学療法薬として、限定するものではないが、ホルモン、ホルモン類似体及び抗ホルモン(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド)、アロマターゼ阻害薬(例えばアナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン)、LHRH作動薬及び拮抗薬(例えば酢酸ゴセレリン、ルプロリド)、増殖因子の阻害薬(増殖因子は、例えば「血小板由来増殖因子(PDGF)」、「線維芽細胞増殖因子(FGF)」、「血管内皮増殖因子(VEGF)」、「上皮増殖因子(EGF)」、「インスリン様増殖因子(IGF)」、「ヒト上皮増殖因子(HER、例えばHER2、HER3、HER4)」及び「肝細胞増殖因子(HGF)」等、阻害薬は、例えば「増殖因子」抗体、「増殖因子受容体」抗体及びチロシンキナーゼ阻害薬、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ及びトラスツズマブ等である)；坑代謝産物(例えば坑葉酸塩、例えばメトト

10

20

30

40

50

レキセート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば5-フルオロウラシル、カペシタピン及びゲムシタピン、プリン及びアデノシン類似体、例えばメルカプトプリン、チオグアニン、クラドリピン及びペントスタチン、シタラビン、フルダラビン)；抗腫瘍抗生物質(例えばアントラサイクリン、例えばドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン及びイダルピシン、マイトマイシン-C、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン)；白金誘導体(例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン)；アルキル化薬(例えばエストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イフォスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えばカルムスチン及びロムスチン、チオテパ)；抗有糸分裂薬(例えばピンカアルカロイド、例えばピンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン及びピンクリスチン；並びにタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセル)；トポイソメラーゼ阻害薬(例えばエピドフィロトキシシン、例えばエトボシド及びエトポフォス、テニボシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)、セリン/スレオニンキナーゼ阻害薬(例えばPDK 1阻害薬、B-Raf阻害薬、mTOR阻害薬、PI3K阻害薬、STK 33阻害薬、AKT阻害薬、PLK 1阻害薬、CDKの阻害薬、オーロラキナーゼ阻害薬)、チロシンキナーゼ阻害薬(例えばPTK2/FAK阻害薬)、タンパク質タンパク質相互作用阻害薬(例えばIAP、Mcl-1、MDM2/MDMX)、MEK阻害薬、ラパマイシン類似体(例えばエベロリムス、テムシロリムス)並びに種々の化学療法薬、例えばアミフォスチン、アナグレリド、クロドロナト、フィルグラスチン、インターフェロンアルファ、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロネート及びポルフィマー等が挙げられる。

10

20

【 0 1 7 0 】

他の可能な組合せ相手は、2-クロロデオキシアデノシン、2-フルオロデオキシシチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4、3-アレチン、131-I-TM-601、3CPA、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、A 105972、A 204197、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジクオン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、AVLB、AZ10992、A BX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、ニクエン酸ピリコダール、BCX-1777、プレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992、BIBF 1120、BI 836845、BI 25 36、BI 6727、BI 847325、プレオマイシン酸、プレオマイシンA、プレオマイシンB、プリオスタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCell、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタピン、カルボキシフタラトプラチン、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1、セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO-4 987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスポリン、CDA-11、CDC-394、CKD-6 02、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3 クリプトフィシン52、CTP-37、CP-461、CV-247、シアノモルフォリノドキシソルピシン、シタラビン、D 24851、デシタピン、デオキシソルピシン、デオキシシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デオキシエポチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサネト、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、E7010、E-6201、エダトレキサト、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EKB-569、EKB-509、エルサミトルシン、エポチロンB、エプラツズマブ、ER 86526、エルロチニブ、ET-18-OCH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エキサテカン、エキサテカンメシラート、エキセメスタン、エキシスリンド、フェンレチニド、フロキスリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFIRI、ホルメスタン、ガラルピシン、ガリウム マルトラート、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルホスファミド、GCS-100、G17DT免疫原、GMK、GPX-100、GSK-5126766、GSK-1120212、GW2016、

30

40

50

グラニセトロン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリングトニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシプロゲステロン カプロアート、イバンドロナート、イブリツモマブ、イダトレキサート、イデネストロール、IDN-5109、IMC-1C11、インムノール、インジスラム、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン-2、イオナファルニブ、イプロブラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イキサベピロン、JRX-2、JSF-154、J-107088、抱合型エストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW-2170、ロバブラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイボレリン、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウム テキサフィリン、ロメトレキサール、ロソキサントロン、LU 223651、ルルトテカン、マホスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK-2206、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロナート、ネオバスタット、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N-アセチルシステイン、06-ベンジルグアニン、オメプラゾール、オンコファージ、オルミプラチン、オルタタキセル、オキサントラゾール、エストロゲン、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PEG-バクリタキセル、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリキス、ペリホシン、ペリリルアルコール、PG-TXL、PG 2、PLX-4032/RO-5185426、PT-100、ピコプラチン、ピパロイルオキシメチルブチラート、ピキサントロン、フェノキソジオール0、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリプレネン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌブリスチン、RAF-265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA-119/BAY 869766、レベッカマイシン類似体、レブイミド(revimid)、RG-7167、リゾキシシン、rhu-MAb、リセドロナート、リツキシマブ、ロフェコキシブ、Ro-31-7453、RO-5126766、RPR 109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルルビプロフェン、S-9788、サバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラブラチン、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベルアニロヒドロキサム酸、ステント、T 900607、T 138067、TAS-103、タセジナリン、タラボルフィン、タリキタル、タキソテール、タキソプレキシシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド(temozolamide)、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオナート、テトラブラチン、テトロドトキシシン、テザシタピン、サリドマイド、セラルックス(theralux)、セラルピシン、チメクタシン、チアゾプリン、チピファルニブ、チラパザミン、トクラデシン、トミュデックス(tomodex)、トレモフィン、トラベクテジン、TransMID-107、トランスレチン酸、トラスズツマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD 258、ウロシジン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンプルニン、ビルリジン、WX-UK1、ベクティピックス、キセロダ、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ゾレドロナト及びゾスキダルである。

【 0 1 7 1 】

適切な製剤として、例えば錠剤、カプセル剤、座剤、溶液、特に注射用溶液(s.c.、i.v.、i.m.)及び注入用溶液、エリキシル剤、エマルジョン又は分散性粉末が挙げられる。医薬的に活性な化合物の含量は、全体として組成物の0.1~90wt.-%、好ましくは0.5~50wt.-%の範囲、すなわち以下に特定する薬用量範囲を達成するのに十分な量でなければならない。必要ならば、特定用量を1日に数回与えてよい。

適切な錠剤は、例えば、活性物質を既知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース等、崩壊剤、例えばトウモロコシデンブンは又はアルギン酸等、結合剤、例えばデンブンは又はゼラチン等、潤沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はタルク等並びに/或いは放出を遅延させる薬剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、又はポリ酢酸ビニル等と混合することによっ

10

20

30

40

50

て得られる。錠剤は数層含んでもよい。

従って錠剤に類似して作製したコアを錠剤コーティング用に通常用いられる物質、例えばコリドン又はシェラック、アラビアガム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することによってコーティング錠剤を調製することができる。遅延放出を達成するため又は不適合性を防止するためにコアがいくつかの層から成ってもよい。同様に、おそらく錠剤について上述した賦形剤を用いて遅延放出を達成するために錠剤コーティングがいくつかの層から成ってもよい。

【0172】

本発明の活性物質又はその組合せを含むシロップ剤又はエリキシル剤は、サッカリン、シクラマート、グリセロール又は糖などの甘味料及び風味向上剤、例えばバニリン又はオレンジエキス等の香味料をさらに含有し得る。それらは、懸濁アジュバント又は増粘剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース等、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物等、又は保存剤、例えばp-ヒドロキシベンゾアート等を含んでもよい。

10

注射用及び注入用溶液は、通常の方法で、例えば等張剤、保存剤、例えばp-ヒドロキシベンゾアート等、又は安定剤、例えばエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩等を添加して、必要に応じて乳化剤及び/又は分散剤を用いて調製され、さらに、希釈剤として水を使用する場合、必要に応じて、例えば、溶媒和剤又は溶解助剤として有機溶媒を使用してよく、注射用及び注入用溶液を注射バイアル若しくはアンプル又は注入ビンに移す。

1種以上の活性物質又は活性物質の組合せを含むカプセル剤は、例えば活性物質をラクトース又はソルビトール等の不活性な担体と混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることによって調製し得る。

20

適切な座剤は、例えばこの目的のために提供される担体、例えば中性脂肪若しくはポリエチレングリコール又はその誘導体と混合することによって作製し得る。

使用可能な賦形剤としては、例えば、水、医薬的に許容できる有機溶媒、例えばパラフィン(例えば石油留分)、植物油(例えば落花生油又はゴマ油)、単官能性又は多官能性アルコール(例えばエタノール又はグリセロール)、担体、例えば天然鉱物粉末(例えばカオリン、クレー、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末(例えば高分散性ケイ酸及びケイ酸塩)、糖(例えばショ糖、ラクトース及びグルコース)、乳化剤(例えば、リグニン、亜硫酸廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン)及び潤沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。

30

【0173】

製剤は、通常の方法、好ましくは経口又は経皮経路、最も好ましくは経口経路で投与される。経口投与では、錠剤は当然に上記担体とは別に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウム等の添加剤を、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等の種々の添加剤と共に含んでもよい。さらに、錠剤化プロセスでは同時に潤沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等を使用してよい。水性懸濁液の場合、活性物質を上記賦形剤に加えて種々の風味向上剤又は着色剤と混ぜ合わせてよい。

非経口使用では、活性物質と適切な液体担体の溶液を使用し得る。

40

静脈内用の薬用量は1時間当たり1~1000mg、好ましくは1時間当たり5~500mgである。

しかしながら、体重、投与経路、薬物に対する個体の反応、その製剤の性質及び薬物を投与する時間又は間隔に応じて、特定用量からの逸脱が必要な場合もある。従って、場合によっては上記最大用量未満の使用で十分であるが、上限を超えなければならない場合もある。大量に投与するときは、日全体にわたっていくつかのより少ない用量に分割するのが賢明かもしれない。

【0174】

以下の製剤例は、本発明の範囲を限定することなく本発明を例証する。

医薬製剤の実施例

A) 錠剤 1錠当たり

50

| | |
|--------------|-------|
| 式(1)の活性物質 | 100mg |
| ラクトース | 140mg |
| トウモロコシデンブ | 240mg |
| ポリビニルピロリドン | 15mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 5mg |
| | 500mg |

微細に粉碎した活性物質、ラクトース及び一部のトウモロコシデンブを一緒に混合する。混合物をふるいにかけてからポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒して乾燥させる。この顆粒、残りのトウモロコシデンブ及びステアリン酸マグネシウムをふるいにかけて一緒に混合する。この混合物を圧縮して適切な形状と大きさの錠剤を作製する。

10

| | |
|------------------|-------|
| B) <u>錠剤</u> | 1錠当たり |
| 式(1)の活性物質 | 80mg |
| ラクトース | 55mg |
| トウモロコシデンブ | 190mg |
| 微結晶性セルロース | 35mg |
| ポリビニルピロリドン | 15mg |
| ナトリウムカルボキシメチルデンブ | 23mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 2mg |
| | 400mg |

20

微細に粉碎した活性物質、一部のトウモロコシデンブ、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、混合物をふるいにかけて、残りのトウモロコシデンブ及び水で処理して顆粒を形成し、これを乾燥させてふるいにかける。ナトリウムカルボキシメチルデンブ及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、混合物を圧縮して適切な大きさの錠剤を形成する。

C) アンプル溶液

| | |
|-----------|------|
| 式(1)の活性物質 | 50mg |
| 塩化ナトリウム | 50mg |
| 注射用水 | 5mL |

活性物質を水にそれ自体のpH又は必要に応じてpH5.5~6.5で溶かし、塩化ナトリウムを加えて等張性にする。得られた溶液を発熱物質なしでろ過し、ろ液を無菌条件下でアンプルに移してから滅菌し、融合によりシールする。アンプルは5mg、25mg及び50mgの活性物質を含有する。

30

フロントページの続き

| | | | |
|-----------------|-----------|---------|--------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| A 6 1 P 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02 |
| A 6 1 P 1/16 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/16 |
| A 6 1 K 45/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 1 2 1 |
| A 6 1 K 31/519 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 |
| C 0 7 D 519/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 1 1 1 |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/519 |
| | | C 0 7 D | 519/00 3 1 1 |
| | | A 6 1 K | 31/5377 |

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 トゥロイ マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 0 9 8 4 8 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 4 8 6 0 3 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)