

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4342937号
(P4342937)

(45) 発行日 平成21年10月14日(2009.10.14)

(24) 登録日 平成21年7月17日(2009.7.17)

(51) Int.Cl.		F I	
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 413/04	CSP
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506	
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 1/04	
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16	
A61P 3/14	(2006.01)	A61P 3/14	

請求項の数 34 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-510659 (P2003-510659)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月14日 (2002.6.14)
 (65) 公表番号 特表2004-536114 (P2004-536114A)
 (43) 公表日 平成16年12月2日 (2004.12.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/018956
 (87) 国際公開番号 W02003/004492
 (87) 国際公開日 平成15年1月16日 (2003.1.16)
 審査請求日 平成17年6月6日 (2005.6.6)
 (31) 優先権主張番号 60/302,969
 (32) 優先日 平成13年7月3日 (2001.7.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

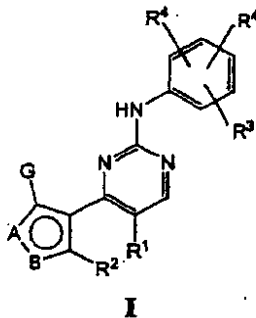
(54) 【発明の名称】 SrcおよびLckタンパク質キナーゼの阻害剤としてのイソキサゾールピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩：

【化1A】



ここで：

A - Bは、N - Oである；

R¹は、ハロゲン、NO₂、T_yRまたはTCNから選択される；

各Tは、別個に、必要に応じて置換したC₁~C₆アルキリデン鎖から選択され、ここで、Tの1個のメチレン単位は、必要に応じて、O、NR、NRC(O)、C(O)NR、NRC(O)NR、C(O)、C(O)CH₂C(O)、C(O)C(O)、C(O)O、OC(O)、NRSO₂、S、SO、SO₂NRまたはSO₂で置き換えられる；

y は、1である；

各 R は、別個に、水素または必要に応じて置換した $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素上の 2 個の R は、該窒素と一緒にあって、飽和、部分不飽和または完全不飽和の 3 ~ 7 員環を形成し、該 3 ~ 7 員環は、そこに結合した該窒素に加えて、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する；

R^2 は、R または Ar^1 である；

G は、 $X_m Ar^1$ から選択される；

m は、0 である；

各 Ar^1 は、別個に、必要に応じて置換した環から選択され、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和もしくは完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和もしくは完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

10

R^3 は、 $ZQ_n R^5$ または $ZQ_n R^7$ から選択され、ここで、 $ZQ_n R^7$ は、水素ではない；

Q は、必要に応じて置換した $C_1 \sim C_6$ アルキリデン鎖であり、ここで、Q の 1 個または 2 個の非隣接メチレン単位は、必要に応じて、別個に、O、NR、 $NRC(O)$ 、 $C(O)NR$ 、 $C(O)$ 、S、SO、 SO_2 または SO_2NR で置き換えられる；但し、Q の該必要に応じて置き換えたメチレン単位は、 R^7 と隣接していないメチレン単位である；

20

各 n は、別個に、0 または 1 から選択される；

Z は、原子価結合、O、NH、または $NHC(O)$ から選択される；

R^4 は、R、ハロゲン、 NO_2 、CN、OR、SR、 $N(R)_2$ 、 $NRC(O)R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $NRCO_2R$ 、 $C(O)R$ 、 CO_2R 、 $OC(O)R$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、SOR、 SO_2R 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2N(R)_2$ 、 $C(O)C(O)R$ または $C(O)CH_2C(O)R$ から選択されるか、該フェニル環の隣接位置にある 2 個の R^4 は、一緒にあって、飽和、部分不飽和または完全不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

R^5 は、 Ar^1 であり、ここで、 R^5 は、必要に応じて、3 個までの R^6 で置換される；

30

各 R^6 は、別個に、R、ハロゲン、 NO_2 、CN、OR、SR、 $N(R)_2$ 、 $NRC(O)R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $NRCO_2R$ 、 $C(O)R$ 、 CO_2R 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、SOR、 SO_2R 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2N(R)_2$ 、 $C(O)C(O)R$ または $C(O)CH_2C(O)R$ から選択されるか、 R^5 の隣接位置にある 2 個の R^6 は、一緒にあって、飽和、部分不飽和または完全不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；そして

R^7 は、R、ハロゲン、 NO_2 、CN、OR、SR、 $N(R)_2$ 、 $NRC(O)R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $NRCO_2R$ 、 $C(O)R$ 、 CO_2R 、 $OC(O)R$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、SOR、 SO_2R 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2N(R)_2$ 、 $C(O)C(O)R$ または $C(O)CH_2C(O)R$ から選択される、

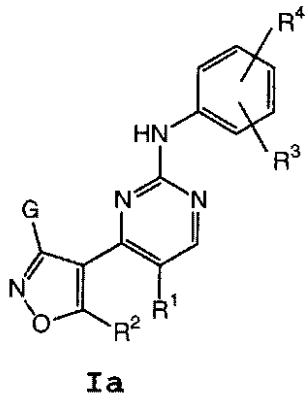
40

化合物。

【請求項 2】

前記化合物が、式 I a を有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】

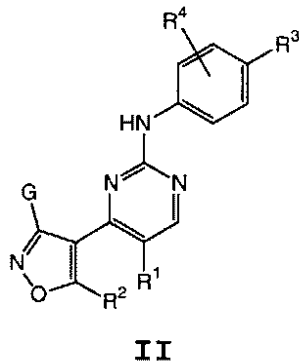


10

【請求項 3】

前記化合物が、式 I I を有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 3】



20

【請求項 4】

R^3 が、 ZQ_nR^5 であり；

Z が、原子価結合、O、NH または $NHC(O)$ であり；そして

R^5 が、5 ~ 6 員の飽和環またはアリール環であり、該飽和環またはアリール環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有し、ここで、該環が、必要に応じて、2 個までの R^6 基で置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 が、 ZQ_nR^7 であり；

Z が、原子価結合、O、NH または $NHC(O)$ であり；そして

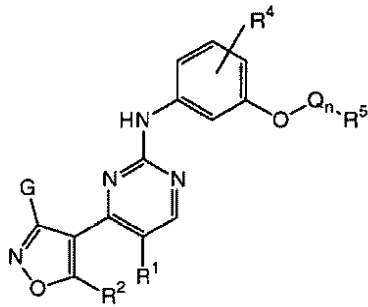
R^7 が、OR、 $N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 CO_2R 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $NRC(O)OR$ または $NRC(O)R$ から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 6】

前記化合物が、式 I I I a を有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 4】



IIIa

10

【請求項 7】

n が、1 であり；

Q が、 C_{1-6} アルキリデン鎖であり、ここで、Q の 1 個または 2 個の非隣接メチレン単位が、必要に応じて、別個に、O、NR、S または C(O) で置き換えられ；そして

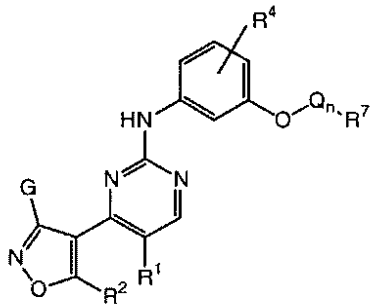
R^5 が、5 ~ 6 員の飽和環またはアリール環であり、該飽和環またはアリール環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有し、ここで、該環が、必要に応じて、2 個までの R^6 基で置換されている、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、式 III b を有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 に記載の化合物；

20

【化 5】



IIIb

30

【請求項 9】

n が、1 であり；

Q が、 C_{1-6} アルキリデン鎖であり、ここで、Q の 1 個または 2 個の非隣接メチレン単位が、必要に応じて、別個に、O、NR、S または C(O) で置き換えられ；そして

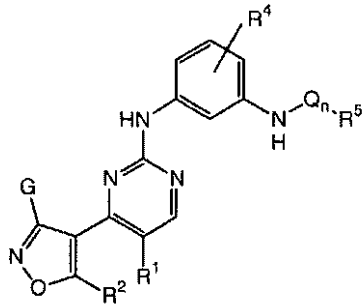
R^7 が、OR、N(R)₂、OC(O)R、CO₂R、C(O)N(R)₂、NRC(O)OR または NRC(O)R から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

前記化合物が、式 IV a を有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 に記載の化合物；

【化6】



IVa

10

【請求項11】

nが、1であり；

Qが、 C_{1-6} アルキリデン鎖であり、ここで、Qの1個または2個の非隣接メチレン単位が、必要に応じて、別個に、O、NR、SまたはC(O)で置き換えられ；そして

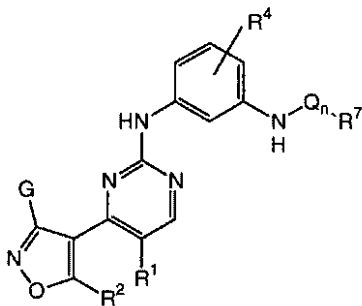
R^5 が、5～6員の飽和環またはアリール環であり、該飽和環またはアリール環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される0個～2個のヘテロ原子を有し、ここで、該環が、必要に応じて、2個までの R^6 基で置換されている、請求項10に記載の化合物。

20

【請求項12】

前記化合物が、式IVbを有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項1に記載の化合物：

【化7】



IVb

30

【請求項13】

nが、1であり；

Qが、 C_{1-6} アルキリデン鎖であり、ここで、Qの1個または2個の非隣接メチレン単位が、必要に応じて、別個に、O、NR、SまたはC(O)で置き換えられ；そして

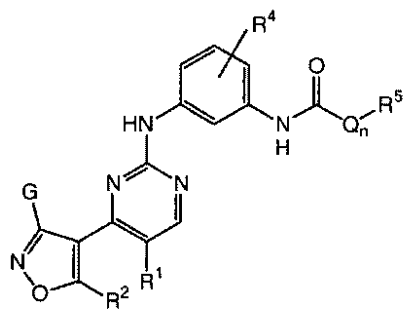
R^7 が、OR、N(R)₂、OC(O)R、CO₂R、C(O)N(R)₂、NRC(O)ORまたはNRC(O)Rから選択される、請求項12に記載の化合物。

40

【請求項14】

前記化合物が、式Vaを有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項2に記載の化合物：

【化 8】



Va

10

。

【請求項 15】

n が、1 であり、

Q が、 C_{1-6} アルキリデン鎖であり、ここで、Q の 1 個または 2 個の非隣接メチレン単位が、必要に応じて、別個に、O、NR、S または C(O) で置き換えられ；そして

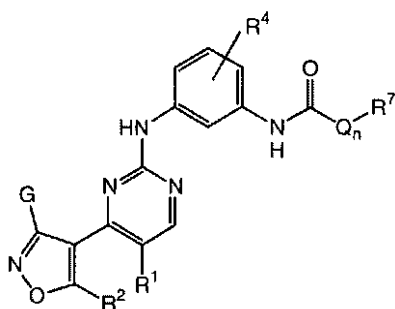
R^5 が、5 ~ 6 員の飽和環またはアリール環であり、該飽和環またはアリール環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有し、ここで、該環が、必要に応じて、2 個までの R^6 基で置換されている、請求項 14 に記載の化合物。

20

【請求項 16】

前記化合物が、式 V b を有するか、その薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 9】



Vb

30

。

【請求項 17】

n が、1 であり；

Q が、 C_{1-6} アルキリデン鎖であり、ここで、Q の 1 個または 2 個の非隣接メチレン単位が、必要に応じて、別個に、O、NR、S または C(O) で置き換えられ；そして

R^7 が、OR、N(R)₂、OC(O)R、CO₂R、C(O)N(R)₂、NRC(O)OR または NRC(O)R から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

40

【請求項 18】

G が、 $X_m Ar^1$ であり；

各 m が、0 であり；

R が、 C_{1-4} 脂肪族であり；そして

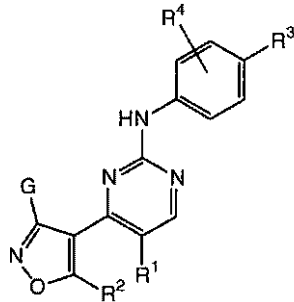
Ar^1 が、必要に応じて置換した 5 ~ 6 員の飽和環またはアリール環であり、該飽和環またはアリール環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、請求項 4、5、7、9、11、13、15 または 17 のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 19】

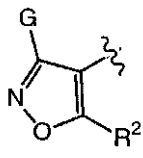
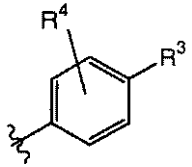
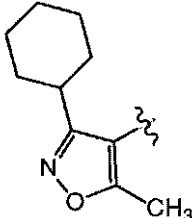
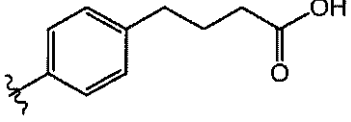
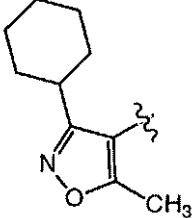
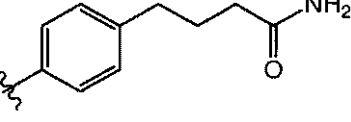
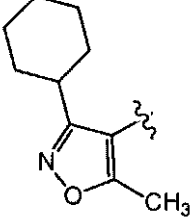
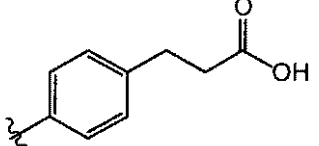
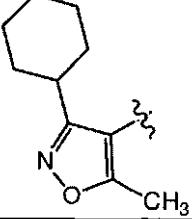
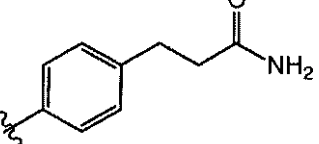
前記化合物が、以下の表 1 の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【表 1 - 1】



II

表 1. 式 II の化合物

No.	R ¹		
II-1	CH ₃		
II-2	CH ₃		
II-3	CH ₃		
II-4	CH ₃		

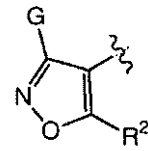
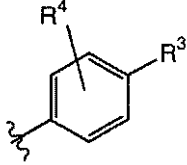
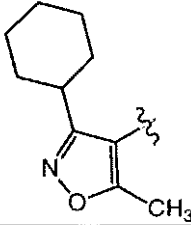
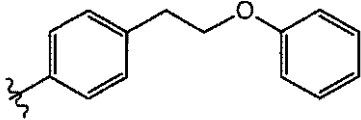
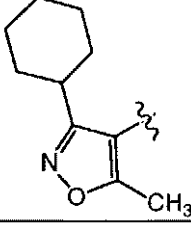
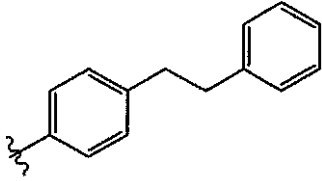
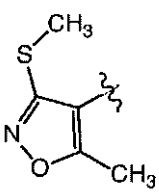
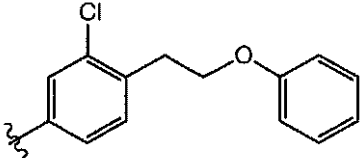
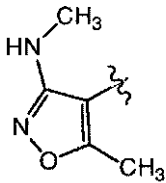
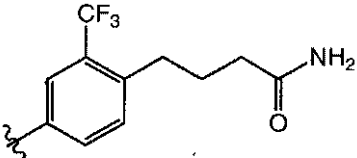
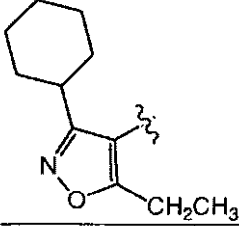
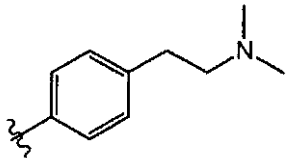
10

20

30

40

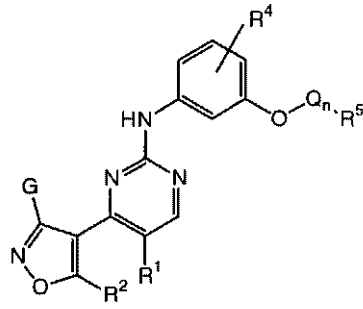
【表 1 - 2】

No.	R ¹			
II-5	CH ₃			10
II-6	CH ₂ CN			20
II-7	COOH			
II-9	CH ₂ CH ₃			30
II-10	C(O)NH ₂			40

【請求項 20】

前記化合物が、以下の表 2 の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【表 2 - 1】



IIIa

10

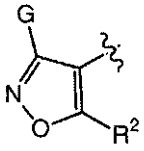
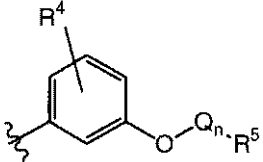
表 2 . 式 IIIa の化合物

20

30

40

【表 2 - 5】

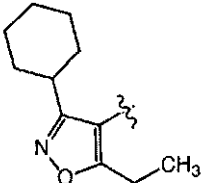
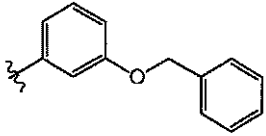
No.	R^1		
-----	-------	---	--

10

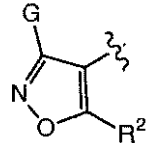
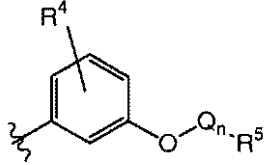
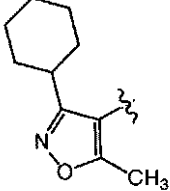
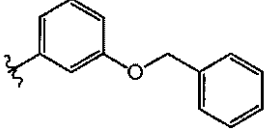
20

30

40

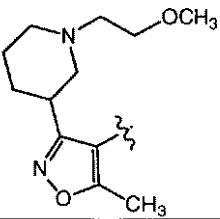
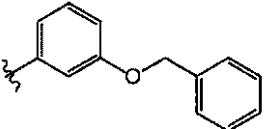
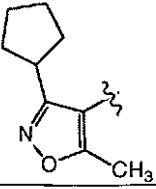
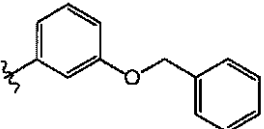
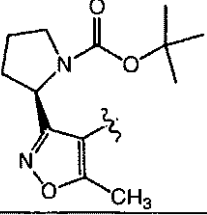
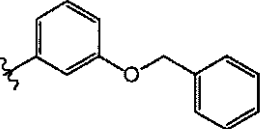
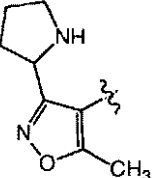
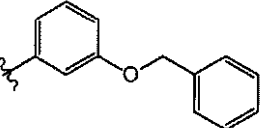
IIIa-32	CH_3		
---------	--------	---	--

【表 2 - 6】

No.	R^1		
IIIa-33	CN		

10

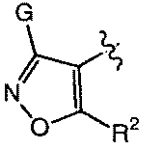
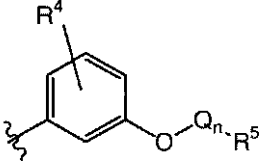

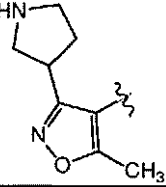
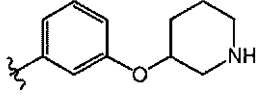
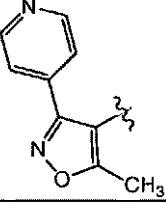
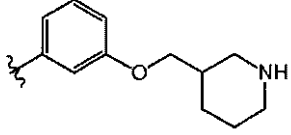
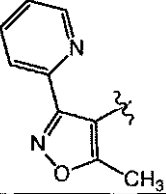
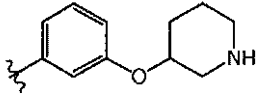
20

IIIa-36	CH ₃		
IIIa-37	CH ₃		
IIIa-38	CH ₃		
IIIa-39	CH ₃		

30

40

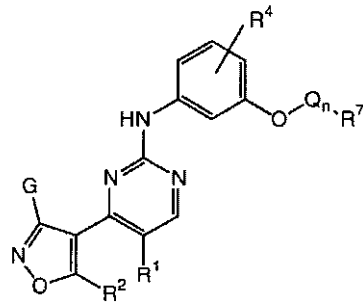
【表 2 - 7】

No.	R ¹			
IIIa-40				10
IIIa-41	OH			20
IIIa-42	CH ₃			30
				40

【請求項 2 1】

前記化合物が、以下の表 3 の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【表 3 - 1】



IIIb

10

表 3. 式 IIIb の化合物

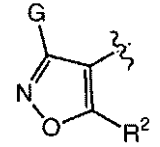
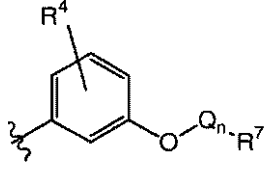
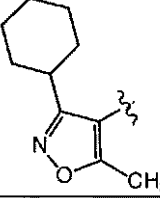
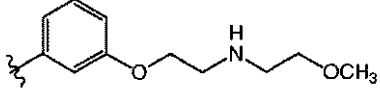
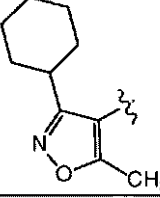
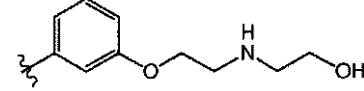
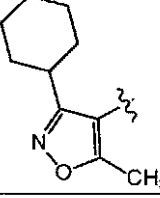
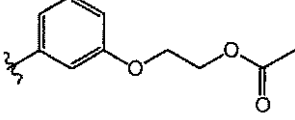
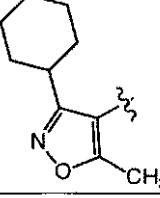
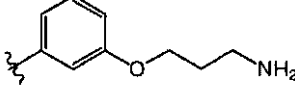
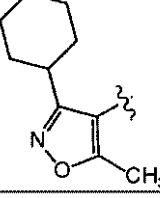
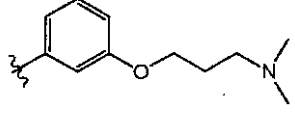
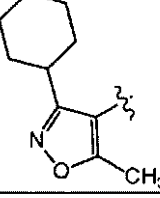
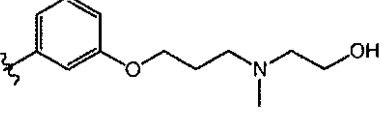
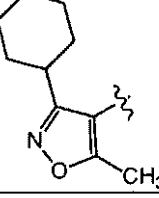
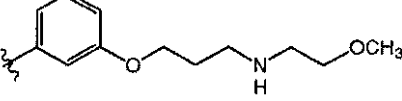
No.	R ¹		
IIIb-1	CH ₃		
IIIb-2	CH ₃		
IIIb-3	CH ₂ CH ₃		
IIIb-4	CH ₂ OH		

20

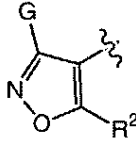
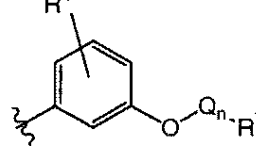
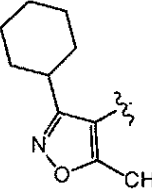
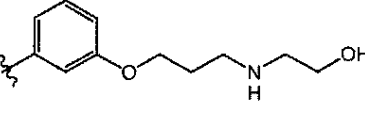
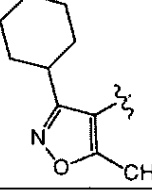
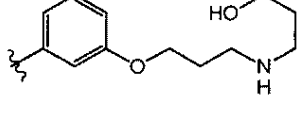
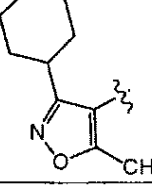
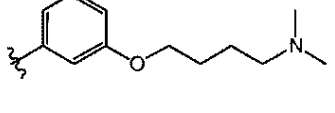
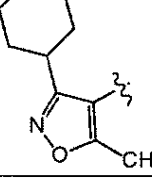
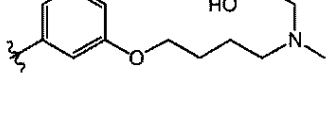
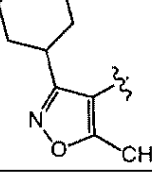
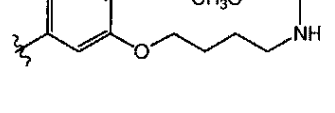
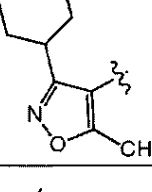
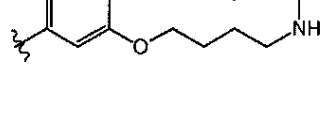
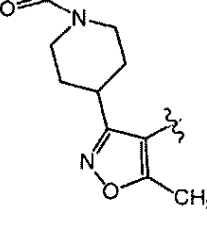
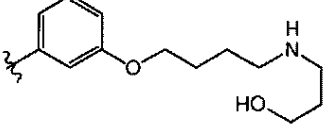
30

40

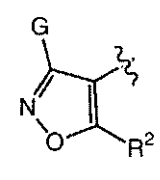
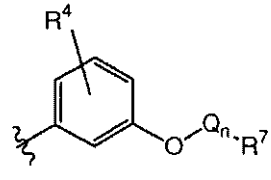
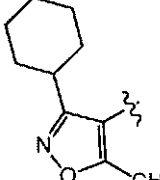
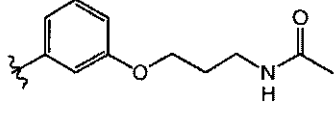
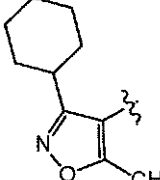
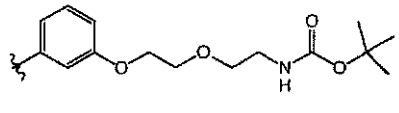
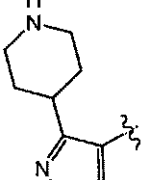
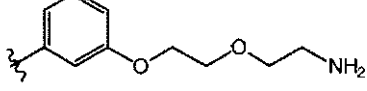
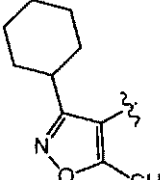
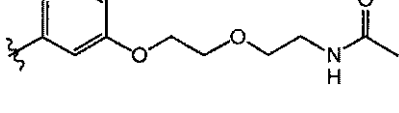
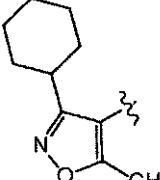
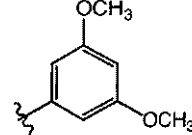
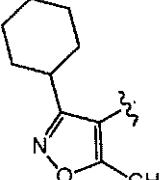
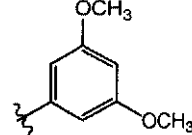
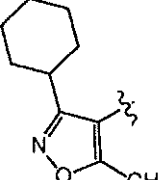
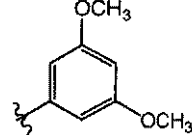
【表 3 - 2】

No.	R^1			
IIIb-5	CH ₃			10
IIIb-6	CH ₂ CN			20
IIIb-7	CH ₂ OH			30
IIIb-8	CH ₃			40
IIIb-9	CH ₃			50
IIIb-10	CH ₂ OH			60
IIIb-11	CH ₃			70

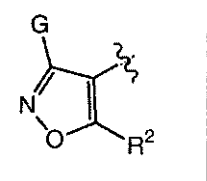
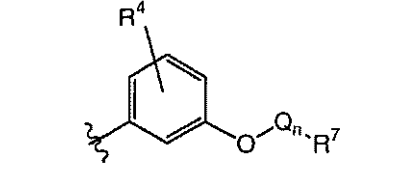
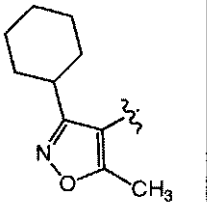
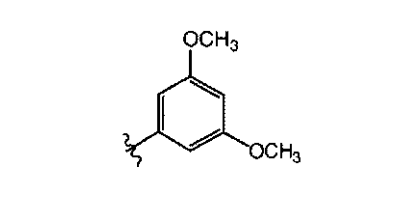
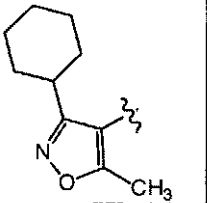
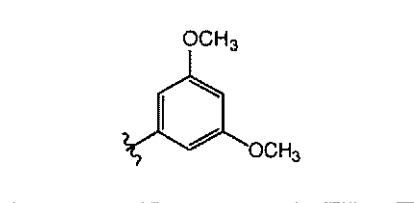
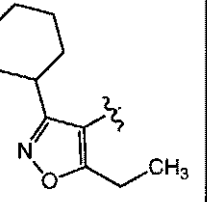
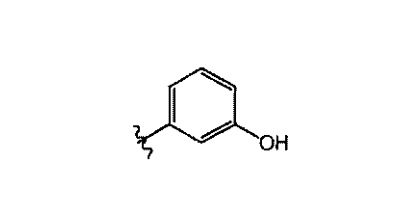
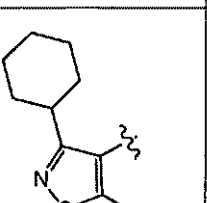
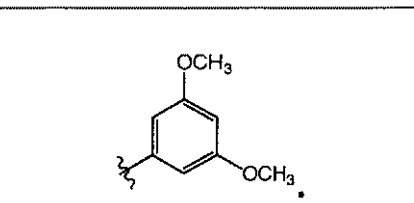
【表 3 - 3】

No.	R^1			
IIIb-12	CH_2CH_3			10
IIIb-13	CH_3			
IIIb-14	CH_3			20
IIIb-15	CH_3			
IIIb-16	CH_3			30
IIIb-17	CH_3			40
IIIb-18	CH_2OH			

【表 3 - 4】

No.	R^1			
IIIb-19	CH ₂ OH			10
IIIb-20	CH ₂ OH			20
IIIb-21	CH ₂ OH			30
IIIb-22	CH ₃			40
IIIb-23	CO ₂ CH ₃			
IIIb-24	CO ₂ H			
IIIb-25	CH ₂ OH			

【表 3 - 5】

No.	R ¹		
IIIb-26	C(O)NH ₂		
IIIb-27	CN		
IIIb-28	CH ₃		
IIIb-29	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃		

10

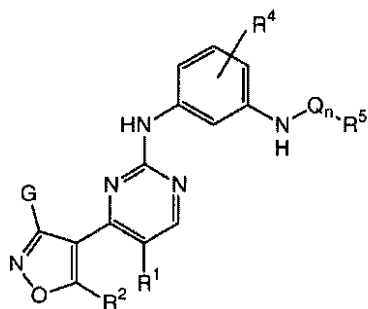
20

30

【請求項 2 2】

前記化合物が、以下の表 4 の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 0】

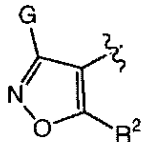
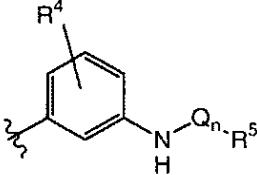


IVa

40

【表 4 - 1】

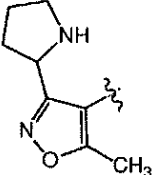
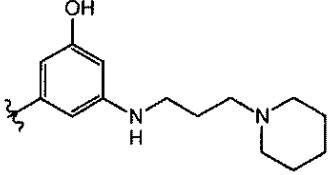
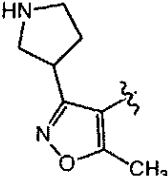
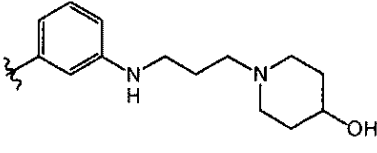
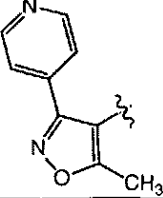
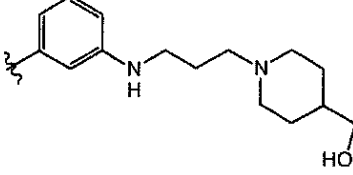
表 4. 式 IVa の化合物

No.	R^1		
-----	-------	---	--

10

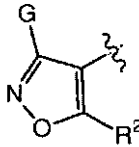
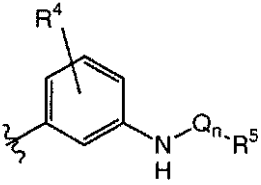
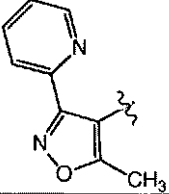
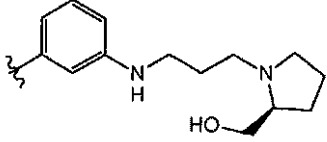
20

30

IVa-5	CH ₃		
IVa-6	CH ₃		
IVa-7	CH ₃		

40

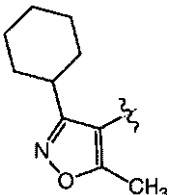
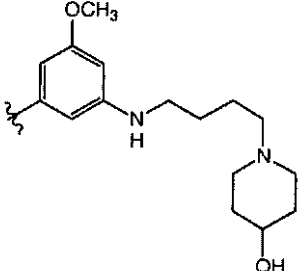
【表 4 - 2】

No.	R^1		
IVa-8	CH ₃		

10

20

30

IVa-13	CH ₃		
--------	-----------------	---	--

40

【表 4 - 3】

No.	R ¹		
IVa-14	CH ₃		
IVa-15	CH ₃		
IVa-16	CH ₃		

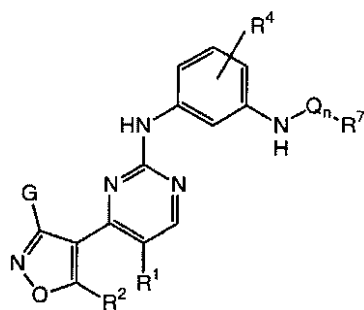
10

20

【請求項 2 3】

前記化合物が、以下の表 5 の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【表 5 - 1】



IVb

表 5 . 式 IVb の化合物

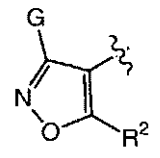
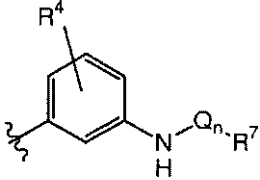
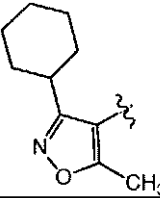
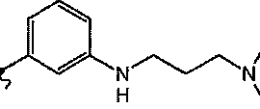
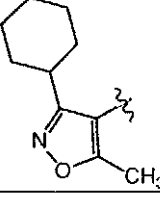
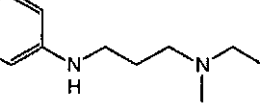
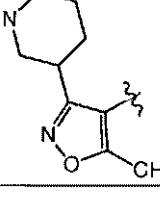
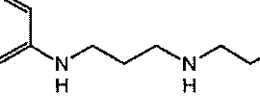
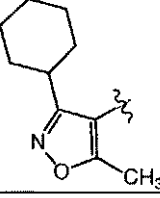
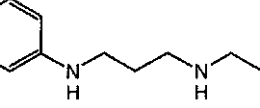
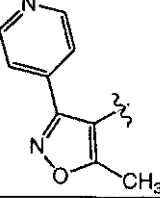
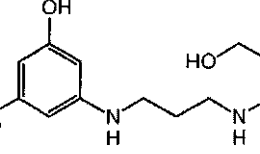
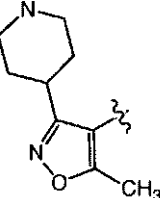
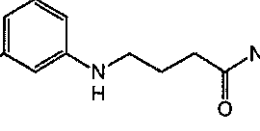
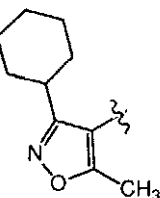
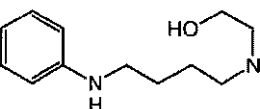
No.	R ¹		
-----	----------------	--	--

30

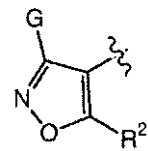
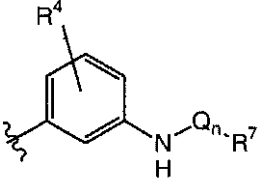

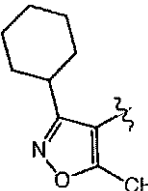
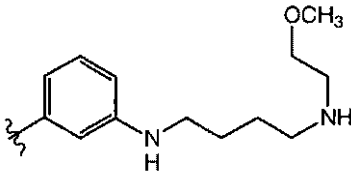
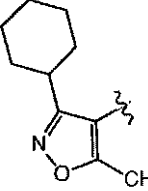
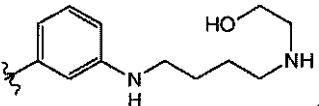
40

50

【表 5 - 2】

No.	R^1			
IVb-1	CH ₃			10
IVb-2	CH ₂ CH ₃			
IVb-3	CH ₃			20
IVb-4	CH ₂ OH			30
IVb-5	OH			
IVb-6	CH ₂ CH ₃			40
IVb-7	CH ₂ CN			

【表 5 - 3】

No.	R^1		
IVb-8			
IVb-9	NH_2		

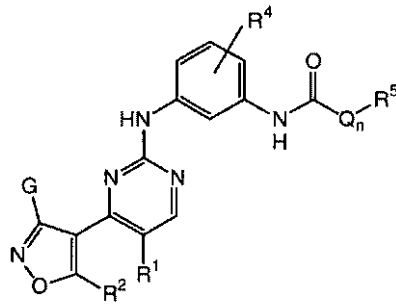
10

20

【請求項 2 4】

前記化合物が、以下の表 6 の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【表 6 - 1】



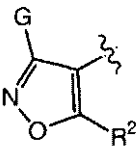
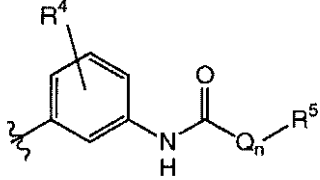
Va

30

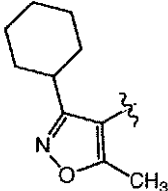
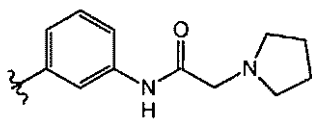
表 6. 式 Va の化合物

40

【表 6 - 2】

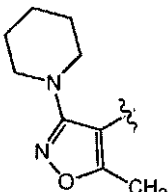
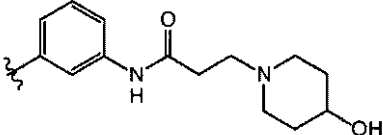
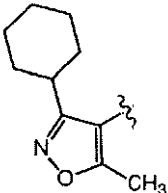
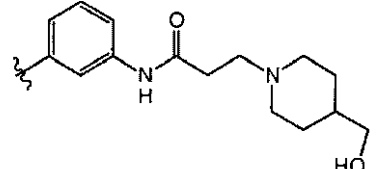
No.	R^1		
-----	-------	---	--

10

Va-4	CH_3		
------	--------	--	---

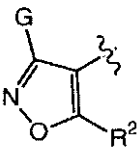
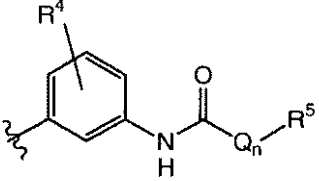
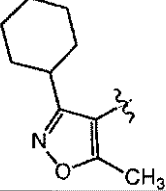
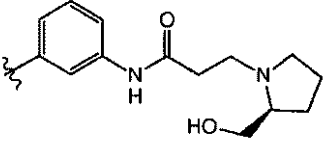
20

30

Va-7	CH_2CH_3		
Va-8	CH_2CN		

40

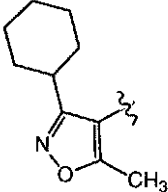
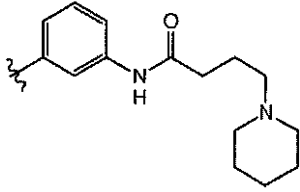
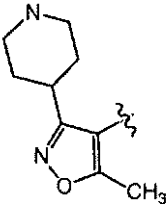
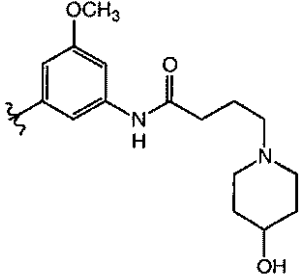
【表 6 - 3】

No.	R^1		
Va-9	CH ₂ OH		

10

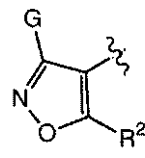
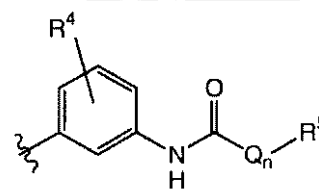
20

30

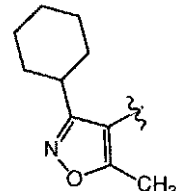
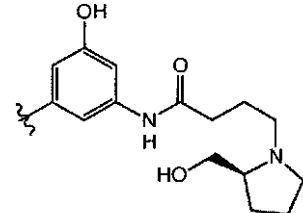
Va-13	CH ₃		
Va-14	OH		

40

【表 6 - 4】

No.	R^1		
-----	-------	---	--

10

Va-16	NH_2		
-------	--------	---	--

20

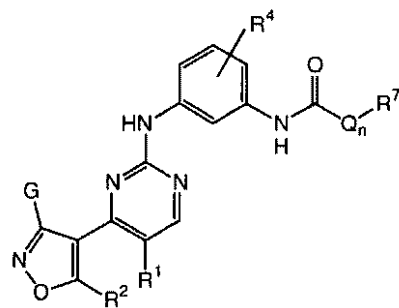
。

【請求項 25】

30

前記化合物が、以下の表 7 の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

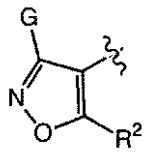
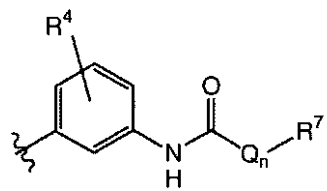
【表 7 - 1】



Vb

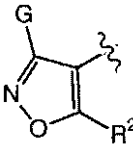
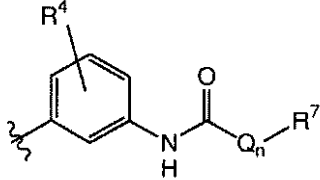
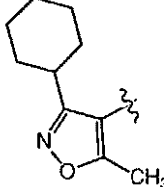
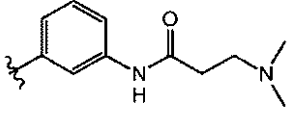
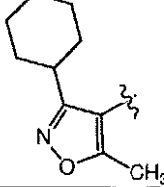
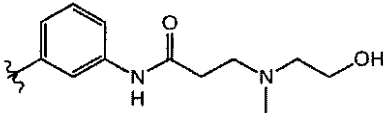
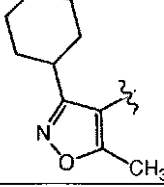
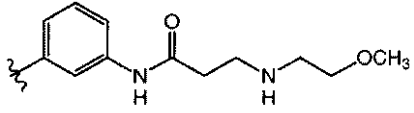
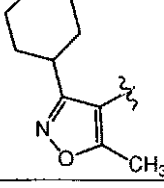
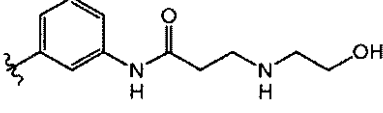
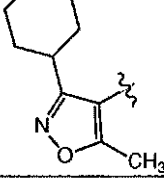
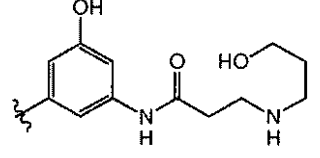
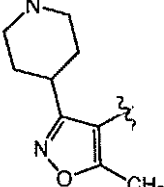
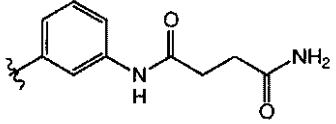
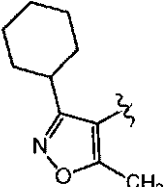
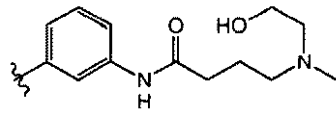
40

表 7. 式 Vb の化合物

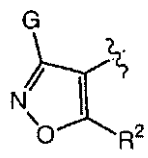
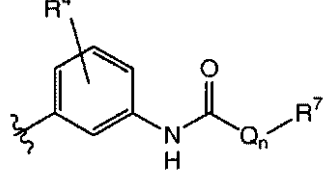
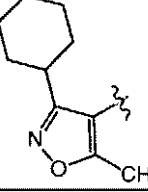
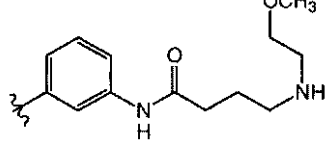
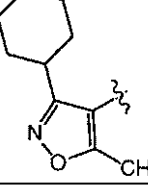
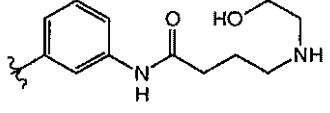
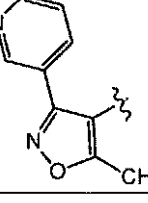
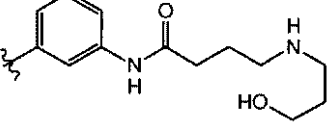
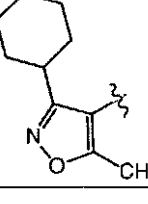
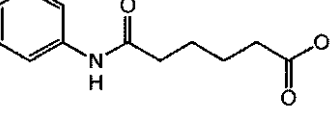
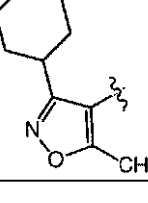
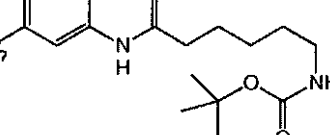
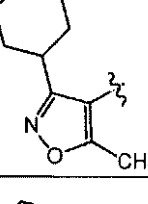
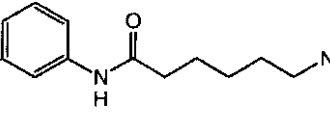
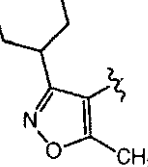
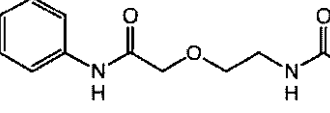
No.	R^1		
-----	-------	---	--

50

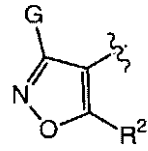
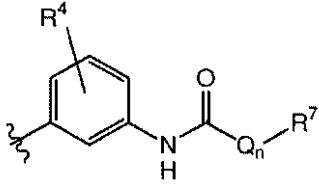
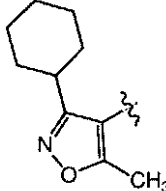
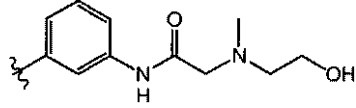
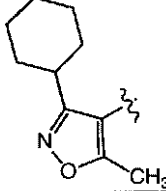
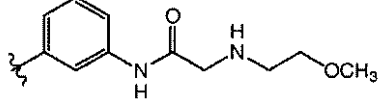
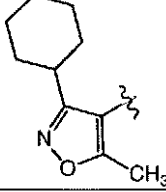
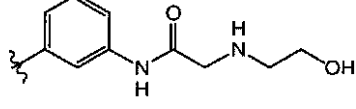
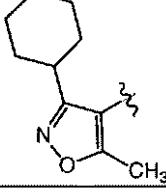
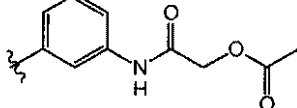
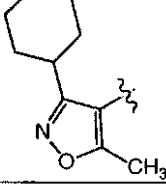
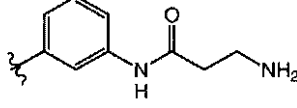
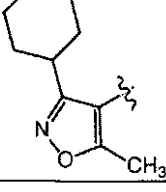
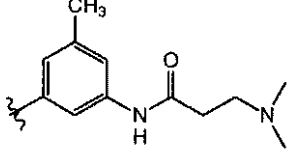
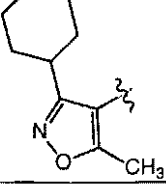
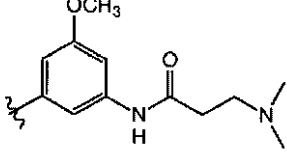
【表 7 - 2】

No.	R^1			
Vb-1	CH ₃			10
Vb-2	CH ₂ CH ₃			20
Vb-3	CH ₃			30
Vb-4	CH ₂ OH			40
Vb-5	OH			50
Vb-6	CH ₂ CH ₃			60
Vb-7	CH ₂ CN			70

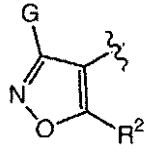
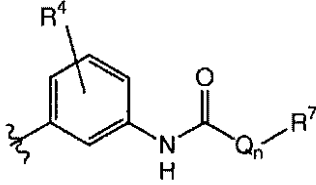
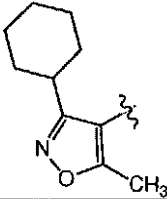
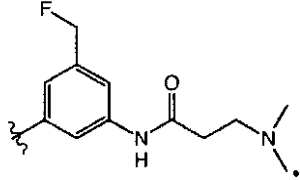
【表 7 - 3】

No.	R ¹			
Vb-8	CH ₂ OH			10
Vb-9	NH ₂			20
Vb-10	CH ₂ CN			30
Vb-11	CH ₂ OH			40
Vb-12	NH ₂			50
Vb-13	CH ₂ OH			60
Vb-14	CH ₃			70

【表 7 - 4】

No.	R^1			
Vb-15	CH_2CH_3			10
Vb-16	CH_3			20
Vb-17	CH_2OH			30
Vb-18	OCH_3			40
Vb-19	CH_2OCH_3			40
Vb-20	CH_3			40
Vb-21	CH_2CH_3			40

【表 7 - 5】

No.	R ¹		
Vb-22	CH ₂ OH		

10

【請求項 26】

Src または Lck タンパク質キナーゼ活性を検出可能に阻害する量の請求項 1 に記載の化合物、および薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルを含有する、組成物。

【請求項 27】

さらに、化学療法薬または抗増殖薬、アルツハイマー病の治療薬、パーキンソン病の治療薬、多発性硬化症 (MS) の治療薬、喘息の治療薬、抗炎症薬、免疫調節薬または免疫抑制薬、神経栄養因子、循環器病の治療薬、肝臓病の治療薬、血液障害の治療薬、または免疫不全障害の治療薬から選択される追加治療薬を含有する、請求項 26 に記載の組成物。

20

【請求項 28】

生体試料において、Src または Lck タンパク質キナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法は、該生体試料を、以下の a) または b) と接触させる工程を包含する：

- a) 請求項 26 に記載の組成物；または
- b) 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 29】

患者において、Src または Lck が媒介する疾患または状態を治療するかその症状を軽減するための組成物であって、該組成物は、以下の a) または b) を含有し、該組成物が、該患者に投与されることによって特徴付けられる、組成物：

- a) 請求項 26 に記載の組成物；または
- b) 請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 30】

前記 Src 媒介疾患が、高カルシウム血症、再狭窄、骨粗鬆症、骨転移の対症療法、関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、移植片対宿主病、T細胞媒介過敏症、橋本甲状腺炎、ギランバレー症候群、狼瘡、慢性閉塞性肺障害、接触性皮膚炎、癌、パジェット病、喘息、虚血または再灌流傷害、アレルギー疾患、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻炎から選択される、請求項 29 に記載の組成物。

40

【請求項 31】

前記 Lck 媒介疾患が、自己免疫疾患、アレルギー、関節リウマチおよび白血病から選択される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記組成物が、化学療法薬または抗増殖薬、アルツハイマー病の治療薬、パーキンソン病の治療薬、多発性硬化症 (MS) の治療薬、喘息の治療薬、抗炎症薬、免疫調節薬または免疫抑制薬、神経栄養因子、循環器病の治療薬、肝臓病の治療薬、血液疾患の治療薬、または免疫不全疾患の治療薬から選択される追加治療薬とともに投与されることによって特徴付けられ、ここで、

50

該追加治療薬が、治療する疾患に適切であり；そして

該追加治療薬が、単一剤形として、該組成物と共に投与されるか、または複数剤形の一部として、該組成物とは別に投与されることによってさらに特徴付けられる、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 33】

移植可能装置を被覆する組成物であって、請求項 1 に記載の化合物と、該移植可能装置を被覆するのに適切な担体とを含有する、組成物。

【請求項 34】

請求項 33 に記載の組成物で被覆される、移植可能装置。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2001年7月3日に出願された米国仮特許出願第60/302,969号から優先権を主張しており、その内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0002】

(発明の技術分野)

本発明は、Src 系統タンパク質キナーゼに属するキナーゼ(特に、Src および Lck タンパク質キナーゼ)の阻害剤に関する。Src キナーゼは、癌、免疫障害および骨疾患に関係している。本発明はまた、本発明の阻害剤を含有する組成物および種々の障害を治療し予防するのにこれらの薬学的組成物を利用する方法を提供する。

20

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

哺乳動物の細胞は、分裂活性化タンパク質(MAP)キナーゼ系統(これには、細胞外信号調節キナーゼ(ERK)、p38 MAPキナーゼおよびc-Jun N-末端キナーゼ(JNK)が挙げられる)で媒介される情報伝達カスケードを活性化することにより、細胞外刺激に応答する。MAPキナーゼ(MAPK)は、種々の信号により活性化され、これには、成長因子、サイトカイン、UV照射およびストレス誘発剤が含まれる。MAPKは、セリン/スレオニンキナーゼであり、その活性化は、その活性化ループのThr-X-Tyrセグメントにおけるスレオニンおよびチロシンの二重リン酸化により、起こる。MAPKは、転写因子を含めた種々の基質をリン酸化し、これらは、順に、特定セットの遺伝子の発現を調節し、それゆえ、刺激に対する特定の応答を媒介する。

30

【0004】

特に重要なキナーゼ系統の1つには、Src 系統のキナーゼがある。これらのキナーゼは、癌、免疫系の機能不全および骨再生形疾患に関係している。一般的な概説については、Thomas および Brugge, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1997) 13, 513; Lawrence および Niu, Pharmacol. Ther. (1998) 77, 81; Tatosyan および Mizzenina, Biochemistry (Moscow) (2000) 65, 49; Boschelli ら、Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000) を参照。

40

【0005】

Src 系統のメンバーには、哺乳動物において、以下の8つのキナーゼが挙げられる: Src、Fyn、Yes、Fgr、Lyn、Hck、Lck および Blk。これらは、52~62kDの分子量範囲の非受容体タンパク質キナーゼである。全ては、共通の構造組織に特徴があり、これは、6個の異なる機能的ドメインから構成される: Src 相同性ドメイン4(SH4)、独特なドメイン、SH3ドメイン、SH2ドメイン、触媒ドメイン(SH1)およびC末端調節領域。Tatosyan ら、Biochemistry (Moscow) 65, 49~58 (2000)。

50

【0006】

公開された研究に基づいて、Srcキナーゼは、種々のヒトの疾患に対する潜在的な治療標的と考えられている。Srcが欠失したマウスは、大理石骨病に罹るか、破骨細胞による骨吸収が抑制されるために、骨が構築される。このことは、異常に高い骨吸収から生じる骨粗鬆症がSrcを阻害することにより治療できることを示唆している。Sorianoら、Cell, 69, 551 (1992)およびSorianoら、Cell, 64, 693 (1991)。

【0007】

関節炎による骨の破壊の抑制は、リウマチ様滑膜細胞および破骨細胞において、CSKの過剰発現により達成された。Takayanagiら、J. Clin. Invest., 104, 137 (1999)。CSK(すなわちC末端Srcキナーゼ)は、リン酸化を行い、これによってSrcの触媒活性を阻害する。このことは、Srcを抑制すると、関節破壊(これは、関節リウマチに罹っている患者に特徴的である)を防止し得ることを暗示している。Boschelliら、Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000)。

10

【0008】

Srcはまた、B型肝炎ウイルスの複製において、一定の役割を果たす。ウイルス性コード化転写因子HBxは、ウイルスの増殖に必要な工程において、Srcを活性化する。Kleinら、EMBO J., 18, 5019, (1999)およびKleinら、Mol. Cell. Biol., 17, 6427 (1997)。

20

【0009】

多数の研究は、Src発現と癌(例えば、大腸癌、乳癌、肝臓癌および膵臓癌、ある種のB細胞白血病およびリンパ腫)とを結び付けている。Talamontiら、J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutzら、Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosenら、J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masakiら、Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardiら、Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynchら、Leukemia, 7, 1416 (1993)。さらに、卵巣および大腸の腫瘍細胞で発現されたアンチセンスSrcは、腫瘍の成長を阻害することが明らかとなっている。Wienerら、Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staleyら、Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)。

30

他のSrc系統キナーゼもまた、潜在的な治療標的である。Lckは、T細胞情報伝達において、一定の役割を果たす。Lck遺伝子を欠いたマウスは、胸腺細胞を発生する能力に乏しい。T細胞情報伝達のポジティブなアクチベーターとしてのLckの機能は、Lck阻害剤が自己免疫疾患(例えば、関節リウマチ)を治療するのに有用であり得ることを示唆している。Molinaら、Nature, 357, 161 (1992)。Hck、FgrおよびLynは、骨髄白血球におけるインテグリン情報伝達の重要な媒介物として、同定されている。Lowellら、J. Leukoc. Biol., 65, 313 (1999)。従って、これらのキナーゼ媒介物を阻害することは、炎症を治療するのに有用であり得る。Boschelliら、Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000)。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

特に、SrcおよびLckキナーゼ活性化に関連した上記状態の大部分に対する現在利用できる治療選択肢が比較的の不十分であることを考慮して、これらの状態を治療する際に有用な新しい治療剤を開発するというまだあまり対処されていない医学的要求が存在する。

50

【課題を解決するための手段】

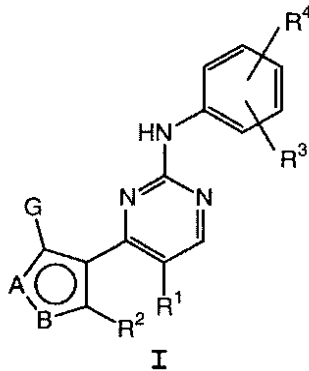
【0011】

(発明の要旨)

ここで、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、SrcおよびLckタンパク質キナーゼの阻害剤として、有効であることを見出した。これらの化合物は、式Iを有するか、その薬学的に受容可能な誘導体を有する：

【0012】

【化11】



10

【0013】

ここで、A、B、G、R¹、R²、R³およびR⁴は、以下で定義するとおりである。

20

【0014】

これらの化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、以下を含めた種々の疾患を治療するかその状態を軽減するのに有用である：高カルシウム血症、骨粗鬆症、骨関節炎、癌、骨転移の対症療法、パジェット病、自己免疫疾患（例えば、移植拒絶）、アレルギー、関節リウマチおよび白血病。

【0015】

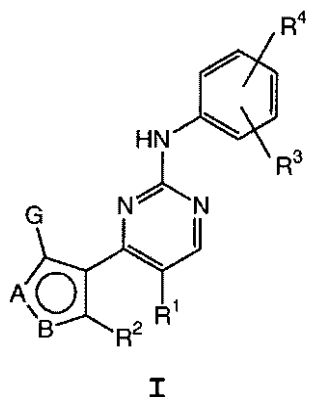
(発明の詳細な説明)

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関する：

【0016】

【化12】

30



40

【0017】

ここで：

A - Bは、N - OまたはO - Nである；

R¹は、ハロゲン、NO₂、T_yRまたはTCNから選択される；

各Tは、別個に、必要に応じて置換したC₁ ~ C₆アルキリデン鎖から選択され、ここで、Tの1個のメチレン単位は、必要に応じて、O、NR、NRC(O)、C(O)NR、NRC(O)NR、C(O)、C(O)CH₂C(O)、C(O)C(O)、C(O)O、OC(O)、NRSO₂、S、SO、SO₂NRまたはSO₂で置き換えられる；

yは、0または1である；

50

各 R は、別個に、水素または必要に応じて置換した $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素上の 2 個の R は、該窒素と一緒にあって、飽和、部分不飽和または完全不飽和の 3 ~ 7 員環を形成し、該 3 ~ 7 員環は、そこに結合した該窒素に加えて、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する；

R^2 は、R または Ar^1 である；

G は、 $X_m R$ または $X_m Ar^1$ から選択される；

各 m は、別個に、0 または 1 から選択される；

X は、O、S、SO、 SO_2 、NH、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、NHC(O)NH、 $SO_2 NH$ 、 $NHSO_2$ または $NHSO_2 NH$ から選択される；

各 Ar^1 は、別個に、必要に応じて置換した環から選択され、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

R^3 は、 $ZQ_n R^5$ または $ZQ_n R^7$ から選択され、ここで、 $ZQ_n R^7$ は、水素ではない；

Q は、必要に応じて置換した $C_1 \sim C_6$ アルキリデン鎖であり、ここで、Q の 1 個または 2 個の非隣接メチレン単位は、必要に応じて、別個に、O、NR、NRC(O)、C(O)NR、C(O)、S、SO、 SO_2 または $SO_2 NR$ で置き換えられる；但し、Q の該必要に応じて置き換えたメチレン単位は、 R^7 と隣接していないメチレン単位である；

各 n は、別個に、0 または 1 から選択される；

Z は、原子価結合、O、S、SO、 SO_2 、NH、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、 $SO_2 NH$ または $NHSO_2$ から選択される；

R^4 は、R、ハロゲン、 NO_2 、CN、OR、SR、 $N(R)_2$ 、NRC(O)R、NRC(O)N(R)₂、NRCO₂R、C(O)R、CO₂R、OC(O)R、C(O)N(R)₂、OC(O)N(R)₂、SOR、 $SO_2 R$ 、 $SO_2 N(R)_2$ 、NRSO₂R、NRSO₂N(R)₂、C(O)C(O)R または C(O)CH₂C(O)R から選択されるか、該フェニル環の隣接位置にある 2 個の R^4 は、一緒にあって、飽和、部分不飽和または完全不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

R^5 は、 Ar^1 であり、ここで、 R^5 は、必要に応じて、3 個までの R^6 で置換される；

各 R^6 は、別個に、R、ハロゲン、 NO_2 、CN、OR、SR、 $N(R)_2$ 、NRC(O)R、NRC(O)N(R)₂、NRCO₂R、C(O)R、CO₂R、C(O)N(R)₂、OC(O)N(R)₂、SOR、 $SO_2 R$ 、 $SO_2 N(R)_2$ 、NRSO₂R、NRSO₂N(R)₂、C(O)C(O)R または C(O)CH₂C(O)R から選択されるか、 R^5 の隣接位置にある 2 個の R^6 は、一緒にあって、飽和、部分不飽和または完全不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；そして

R^7 は、R、ハロゲン、 NO_2 、CN、OR、SR、 $N(R)_2$ 、NRC(O)R、NRC(O)N(R)₂、NRCO₂R、C(O)R、CO₂R、OC(O)R、C(O)N(R)₂、OC(O)N(R)₂、SOR、 $SO_2 R$ 、 $SO_2 N(R)_2$ 、NRSO₂R、NRSO₂N(R)₂、C(O)C(O)R または C(O)CH₂C(O)R から選択される；但し、(a) R^3 が ZQR^7 であるとき、 R^1 は、水素以外のものであり、そして (b) R^1 が水素であるとき、 R^5 は、フェニル以外のものである。

【0018】

特に明記しない限り、本明細書中で使用する以下の定義を適用する。

【0019】

「必要に応じて置換した」との語句は、「置換または非置換」との語句と交換可能に使

10

20

30

40

50

用される。特に明記しない限り、必要に応じて置換した基は、その基の各置換可能部分にて、置換基を有し得、各置換は、他のものと無関係である。

【0020】

本明細書中で使用する「脂肪族」または「脂肪族基」との用語は、直鎖または分枝 $C_1 \sim C_8$ 炭化水素鎖（これは、完全に飽和されているか、または1個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）または単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素（これは、完全に飽和されているか、または1個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）であるが、芳香族ではなく（これはまた、本明細書中にて、「炭素環式」または「シクロアルキル」とも呼ぶ）、これは、分子の残りとの結合点を有し、ここで、該二環式の環系にある任意の個々の環は、3員～7員を有する。例えば、適切な脂肪族基には、直鎖または分枝のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそれらの混成体（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0021】

「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」および「アルコキシカルボニル」との用語は、単独で、またはそれより大きい部分の一部として使用されるが、1個～12個の炭素原子を含有する直鎖および分枝鎖の両方を含む。「アルケニル」および「アルキニル」との用語は、単独で、またはそれより大きい部分の一部として使用されるが、2個～12個の炭素原子を含有する直鎖および分枝鎖の両方を含む。

20

【0022】

「ヘテロ原子」との用語は、窒素、酸素またはイオウを意味し、そして窒素およびイオウの任意の酸化形状、ならびに任意の塩基性窒素の四級化形状を含む。また「窒素」との用語は、複素環の置換可能窒素を含む。一例として、酸素、イオウまたは窒素から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する飽和環または部分不飽和環では、その窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるように)、NH(ピロリジニルにおけるように)またはNR⁺(N-置換ピロリジニルにおけるように)であり得る。

【0023】

本明細書中で使用する「不飽和」との用語は、ある部分が1個またはそれ以上の不飽和単位を有することを意味し、これは、アリール環を含む。

30

【0024】

「アリール」との用語は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で5員～14員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この環内の少なくとも1つはアリール基であり、この環系内の各環は、3員～7員を含有する。「アリール」との用語は、「アリール環」との用語と交換可能に使用され得る。「アリール」との用語はまた、以下で定義するヘテロアリール環系を意味する。

【0025】

本明細書中で使用する「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式(の)」との用語は、5員～14員を有する非芳香族の単環式、二環式または三環式の環系であって、1員またはそれ以上がヘテロ原子であるものを意味し、ここで、この環系内の各環は、3員～7員を含有する。

40

【0026】

「ヘテロアリール」との用語は、単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で5員～14員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この系内の少なくとも1個の環は、芳香族であり、この系内の少なくとも1個の環は、1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、ここで、この系内の各環は、3員～7員を含有する。「ヘテロアリール」との用語は、「ヘテロアリール環」との用語または「ヘテロ芳香族」との用語と相互交換可能に使用され得る。

50

【0027】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含めて）基またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含めて）基は、1個またはそれ以上の置換基を含有し得る。アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、ハロゲン、 $-R^0$ 、 $-R^0$ 、 $-SR^0$ 、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、必要に応じて R^0 で置換したフェニル(Ph)、必要に応じて R^0 で置換した $-O(Ph)$ 、必要に応じて R^0 で置換した $-CH_2(Ph)$ 、必要に応じて R^0 で置換した $-CH_2CH_2(Ph)$ 、必要に応じて R^0 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0CO_2R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0NR^0CO_2R^0$ 、 $-C(O)C(O)R^0$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-OC(O)N(R^0)_2$ 、 $-S(O)_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ 、 $-NR^0SO_2R^0$ 、 $-C(=S)N(R^0)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^0)_2$ または $-(CH_2)_yNHC(O)R^0$ で置換した5員～6員ヘテロアリール環または複素環、から選択され、ここで、各 R^0 は、別個に、水素、必要に応じて置換した C_{1-6} 脂肪族、フェニル、 $-O(Ph)$ または $-CH_2(Ph)$ から選択される。 R^0 の脂肪基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $O(ハロC_{1-4}$ 脂肪族)またはハロ C_{1-4} 脂肪族から選択される。

10

20

【0028】

脂肪族基または非芳香族複素環は、1個またはそれ以上の置換基を含有し得る。脂肪族基または非芳香族複素環の飽和炭素上の適切な置換基には、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上で列挙したもの、および以下から選択される： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (アルキル)、 $=NNHSO_2$ (アルキル)または $=NR^*$ であって、ここで、各 R^* は、別個に、水素または必要に応じて置換した C_{1-6} 脂肪族から選択される。 R^* の脂肪族基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $O(ハロC_{1-4}$ 脂肪族)またはハロ(C_{1-4} 脂肪族)から選択される。

30

【0029】

非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ または $-NR^+SO_2R^+$ から選択される；ここで、 R^+ は、水素、必要に応じて置換した C_{1-6} 脂肪族、必要に応じて置換したフェニル、必要に応じて置換した $-O(Ph)$ 、必要に応じて置換した $-CH_2(Ph)$ 、必要に応じて置換した $-CH_2CH_2(Ph)$ 、または非置換5員～6員ヘテロアリール環もしくは複素環である。 R^+ の脂肪族基またはフェニル環上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $O(ハロC_{1-4}$ 脂肪族)またはハロ(C_{1-4} 脂肪族)から選択される。

40

【0030】

「アルキリデン鎖」との用語は、直鎖または分枝の炭素鎖であって、完全に飽和であり得るか、あるいは1個またはそれ以上の不飽和単位を有し得るものを意味し、そして分子の残りに対する2個の結合点を有する。

【0031】

置換基または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物または化学的に実現可

50

能な化合物を生じる場合にのみ、許容できる。安定な化合物または化学的に実現可能な化合物とは、水分または他の化学的に反応性の状態なしで、少なくとも1週間にわたって、40以下の温度で保ったとき、実質的に変化しないものである。

【0032】

本発明の特定の化合物が互変異性形状で存在し得ることが当業者に明らかであり、これらの化合物のこのような互変異性形状の全てが、本発明の範囲内であることは、当業者に明らかである。

【0033】

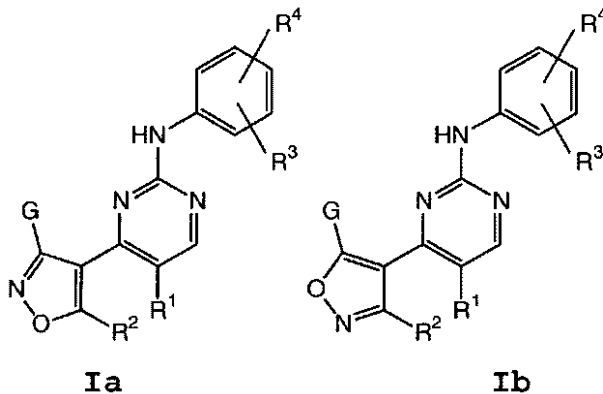
特に指定のない限り、本明細書中で描写した構造はまた、これらの構造の全ての立体化学形状（すなわち、各非対称中心に対するR形状およびS形状）を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一立体化学異性体だけでなく、鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物もまた、本発明の範囲内である。特に指定のない限り、本明細書中で描写した構造はまた、1個またはそれ以上の同位体的に富んだ原子の存在だけが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換したこと以外、あるいは炭素を ^{13}C または ^{14}C に富んだ炭素で置換したこと以外は本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物検定での分析器具またはプローブとして、有用である。

【0034】

1実施形態によれば、本発明は、式IaまたはIbの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関する：

【0035】

【化13】



【0036】

ここで、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、上で記述したとおりである。

【0037】

式IaおよびIbの好ましいG基は、 $X_m R$ または $X_m Ar^1$ から選択され、ここで、各Xは、存在するとき、各Xが、O、SまたはNHであり、Rは、 C_{1-4} 脂肪族であり、そして Ar^1 は、必要に応じて置換した5~6員の飽和環またはアリール環であり、該飽和環またはアリール環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される0個~2個のヘテロ原子を有する。式IaおよびIbのさらに好ましいG基は、S-フェニル、O-フェニル、OMe、または必要に応じて置換したシクロヘキシル環、フェニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、チオモルホリニル環またはピリジニル環から選択される。G基上の好ましい置換基には、 R^0 、 OR^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(O)R^0$ および $C(O)OR^0$ が挙げられる。

【0038】

式IaおよびIbの好ましい R^2 基は、Rから選択され、ここで、Rは、必要に応じて置換した C_{1-4} 脂肪族基である。式IaおよびIbのさらに好ましい R^2 基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピルまたはt-ブチルから選択される。

【0039】

10

20

30

40

50

式 I a および I b の好ましい R¹ 基は、R、T_yR または TCN から選択され、ここで、各 T は、別個に、C₁₋₄ アルキリデン鎖から選択され、ここで、T の 1 個のメチレン単位は、O、C(O)、C(O)O、C(O)NH、NH または S で置き換えられ、そして各 R は、別個に、水素または必要に応じて置換した C₁₋₄ 脂肪族から選択される。式 I a および I b のさらに好ましい R¹ 基は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、CH₂CN、CO₂CH₃、OCH₃、CH₂OCH₃、CO₂H、C(O)NH₂、NH₂、OH、CH₂OCH₂CH₂CH₃ および CH₂OH から選択される。

【0040】

好ましい R⁴ 基は、式 I a および I b の化合物に存在するとき、R、OR、CN、ハロゲンおよび N(R)₂ から選択される。さらに好ましい R⁴ 基は、式 I a および I b の化合物に存在するとき、水素、メチル、エチル、t-ブチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、CF₃、CH₂F、OH、OCH₃、クロロ、フルオロ、ヨード、NH₂、NHCH₃ および N(CH₃)₂ から選択される。

10

【0041】

式 I a および I b の好ましい Z 基は、原子価結合、O、NH、S または NHC(O) から選択される。

【0042】

式 I a および I b の好ましい Q 基は、存在するとき、C₁₋₆ アルキリデン鎖から選択され、ここで、Q の 1 個または 2 個の非隣接メチレン単位は、必要に応じて、別個に、O、NR、S または C(O) で置き換えられる。式 I a および I b のさらに好ましい Q 基は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂O-、-CH₂NR-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂NR-、-CH₂CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂CH₂NR-、-CH₂CH₂CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂CH₂CH₂NR-、-(CH₂)₄NHCH₂-、-(CH₂)₃NHCH₂CH₂- または -CH₂CH₂NHCH₂CH₂- から選択される。

20

【0043】

式 I a および I b の好ましい R⁵ 基は、5 ~ 6 員の飽和環またはアリール環から選択され、該飽和環またはアリール環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有し、ここで、該環は、必要に応じて、2 個までの R⁶ 基で置換されている。

30

【0044】

式 I a および I b のさらに好ましい R⁵ 基は、必要に応じて置換したテトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される。R⁵ 環上の好ましい R⁶ 置換基は、存在するとき、R、OR または N(R)₂ から選択される。R⁵ 環上のさらに好ましい R⁶ 置換基は、OH、CH₂OH、CH₂CH₂OH および CH₂CH₃ である。

【0045】

式 I a および I b の好ましい R⁷ 基は、OR、N(R)₂、OC(O)R、CO₂R、C(O)N(R)₂、NRC(O)OR および NRC(O)R から選択される。式 I a および I b のさらに好ましい R⁷ 基は、OH、OCH₃、NH₂、N(CH₃)₂、N(CH₂CH₃)₂、OC(O)CH₃、CO₂H、C(O)NH₂、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH₂CH₂OH、N(CH₃)CH₂CH₂OH、NHCO₂t-ブチル、CO₂CH₃、NHC(O)CH₃ および CH₂CH₂NHC(O)CH₃ から選択される。

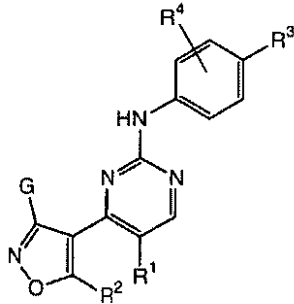
40

【0046】

本発明の他の実施形態は、式 I I の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関する：

【0047】

【化 1 4】

**II**

10

【0048】

ここで、G、R¹、R²、R³ および R⁴ は、上で定義したとおりである。

【0049】

式 II の好ましい G、R¹、R²、および R⁴ 基は、上記式 I a および I b の化合物について記述したものである。

【0050】

式 II の好ましい R³ 基は、Z が原子価結合でありかつ Q が C₁ ~ C₃ アルキリデン鎖であるものである。式 II の R³ の好ましい R⁵ 基および R⁷ 基は、上記式 I a および I b の化合物について記述したものである。

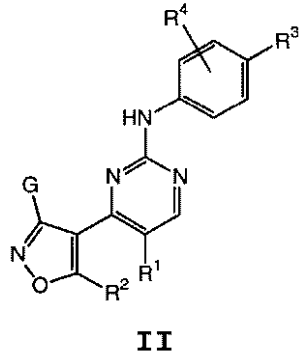
20

【0051】

式 II の代表的な構造は、以下の表 1 で示す。

【0052】

【表 8 - 1】



10

表 1. 式 II の化合物

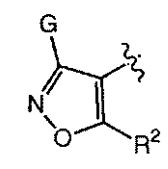
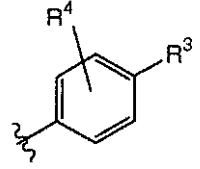
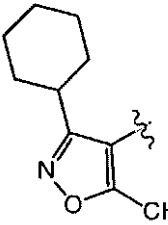
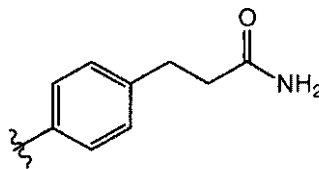
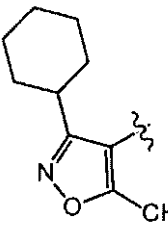
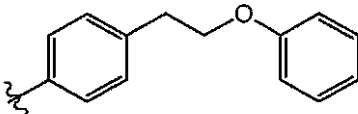
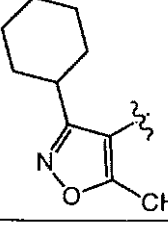
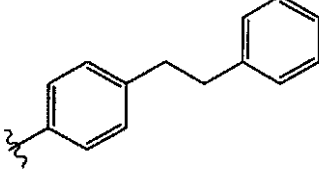
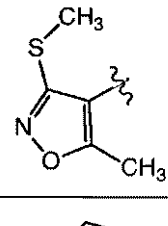
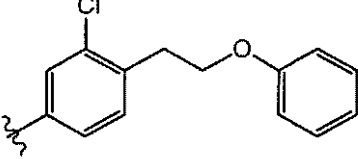
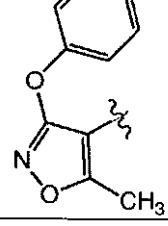
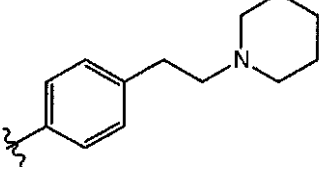
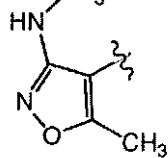
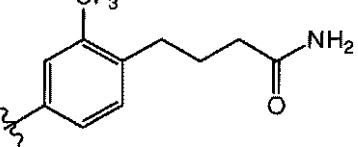
No.	R ¹		
II-1	CH ₃		
II-2	CH ₃		
II-3	CH ₃		

20

30

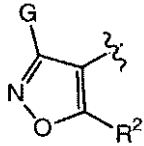
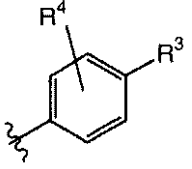
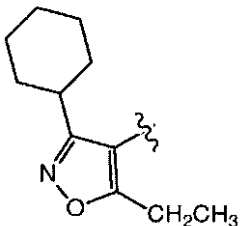
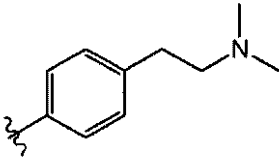
【 0 0 5 3 】

【表 8 - 2】

No.	R^1			
II-4	CH ₃			10
II-5	CH ₃			20
II-6	CH ₂ CN			
II-7	COOH			30
II-8	H			
II-9	CH ₂ CH ₃			40

【 0 0 5 4 】

【表 8 - 3】

No.	R ¹		
II-10	C(O)NH ₂		

10

【 0 0 5 5 】

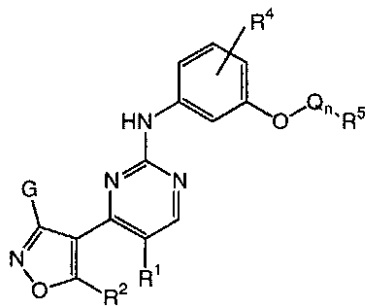
【 0 0 5 6 】

好ましい実施形態によれば、本発明は、式 III a または III b の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関する：

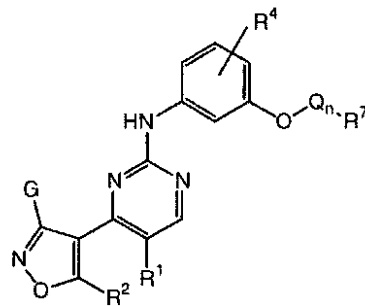
【 0 0 5 7 】

20

【化 1 5】



IIIa



IIIb

30

【 0 0 5 8 】

ここで、G、Q、n、R¹、R²、R⁴、R⁵ および R⁷ は、上で定義したとおりである。

【 0 0 5 9 】

式 III a および III b の好ましい G、Q、n、R¹、R²、R⁴、R⁵ および R⁷ 基は、上記式 I a および I b の化合物について記述したものである。

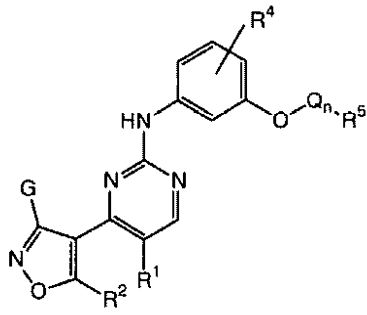
【 0 0 6 0 】

式 III a の代表的な構造は、以下の表 2 で示す。

【 0 0 6 1 】

40

【化 1 6】

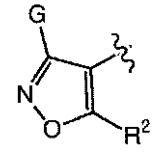
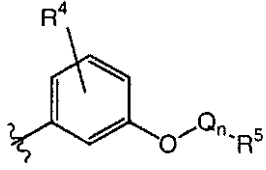
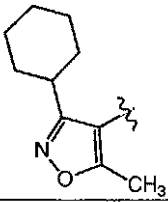
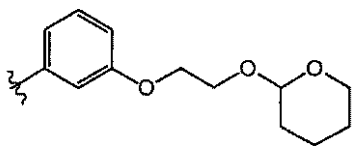
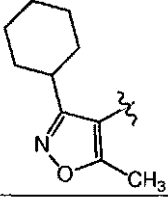
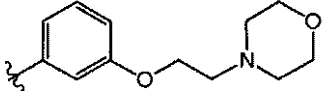
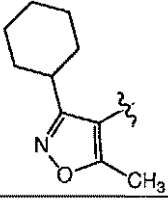
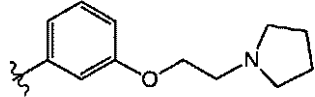
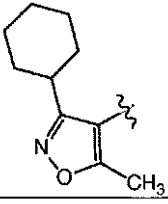
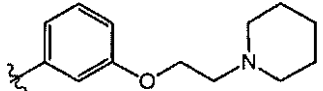
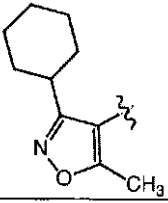
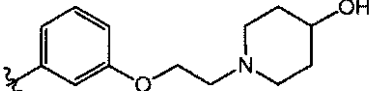
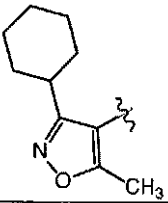
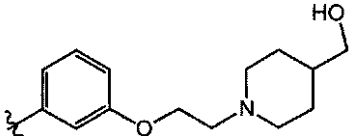
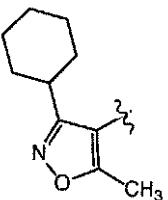
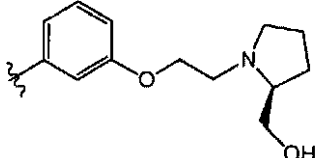


IIIa

【 0 0 6 2 】

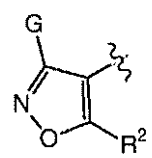
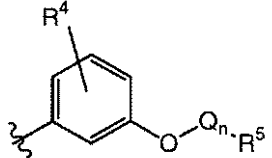
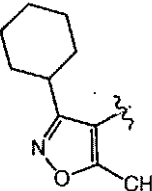
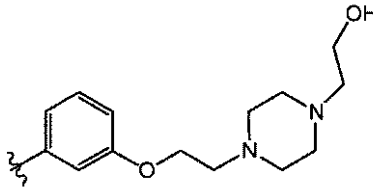
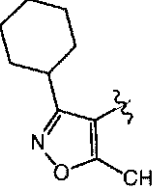
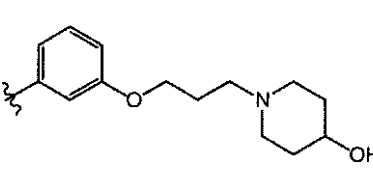
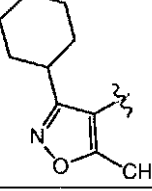
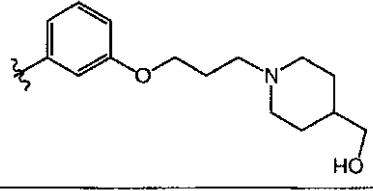
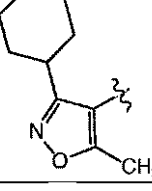
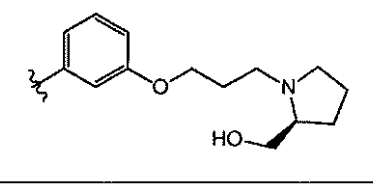
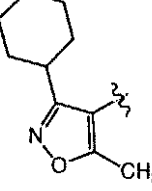
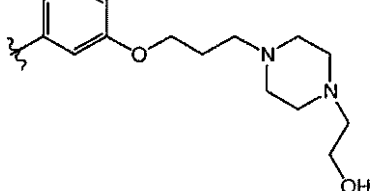
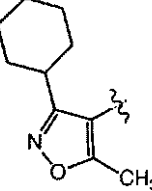
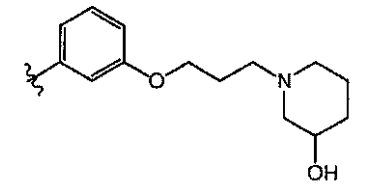
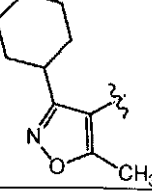
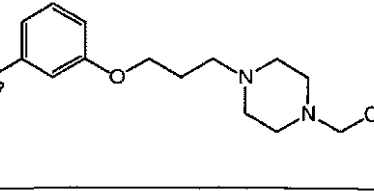
【表 9 - 1】

表 2. 式 IIIa の化合物

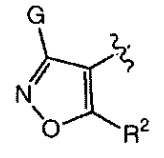
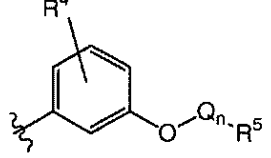
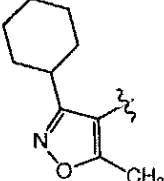
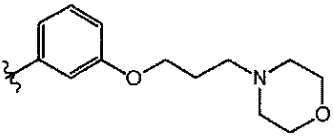
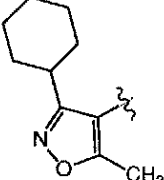
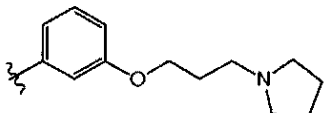
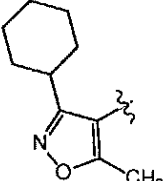
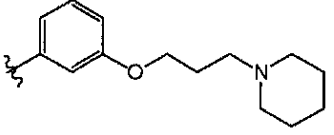
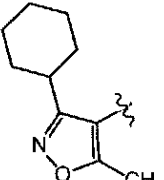
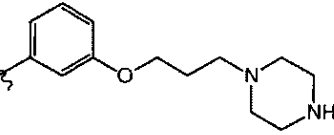
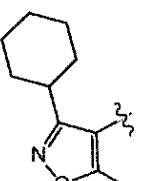
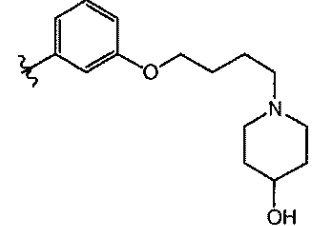
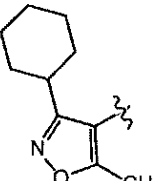
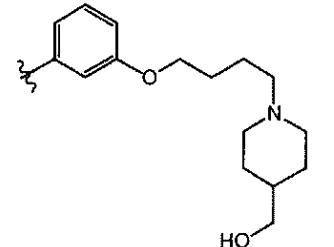
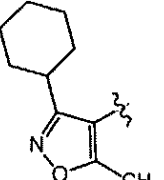
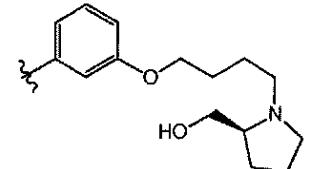
No.	R^1			
IIIa-1	H			10
IIIa-2	H			20
IIIa-3	H			30
IIIa-4	H			30
IIIa-5	H			40
IIIa-6	H			40
IIIa-7	H			40

【 0 0 6 3 】

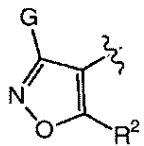
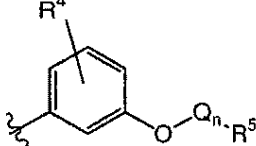
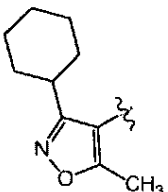
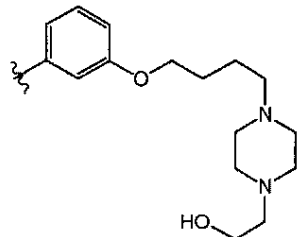
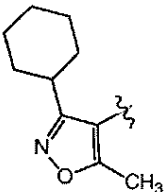
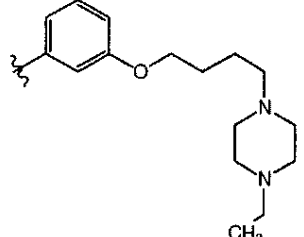
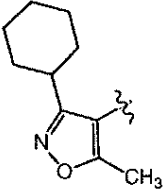
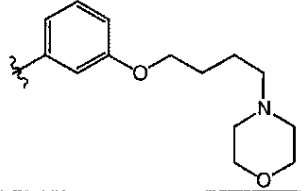
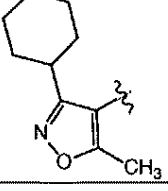
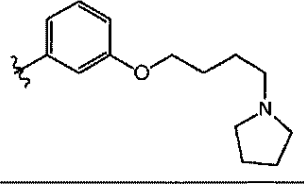
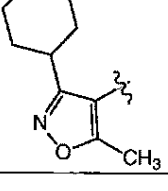
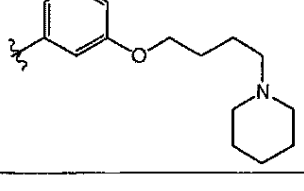
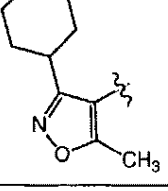
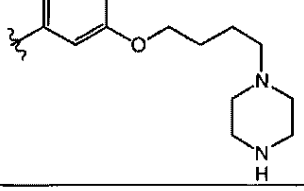
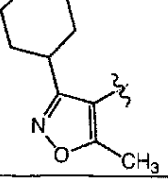
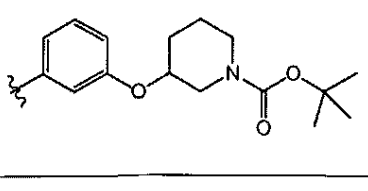
【表 9 - 2】

No.	R^1			
IIIa-8	H			10
IIIa-9	H			20
IIIa-10	H			30
IIIa-11	H			40
IIIa-12	H			
IIIa-13	H			
IIIa-14	H			

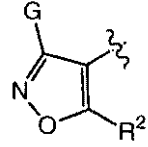
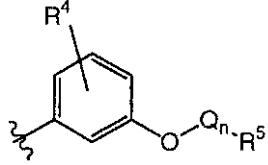
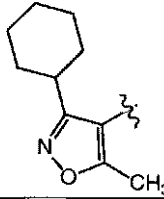
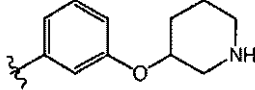
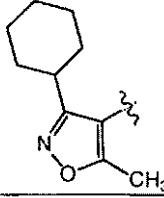
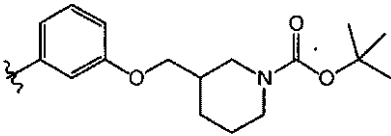
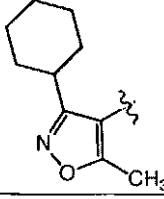
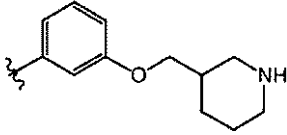
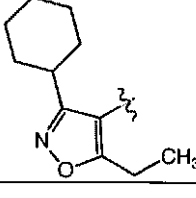
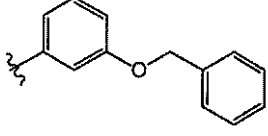
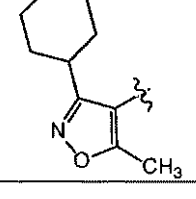
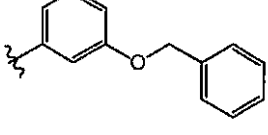
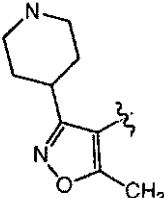
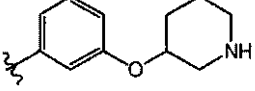
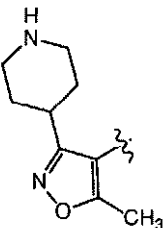
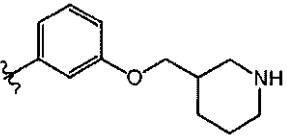
【表 9 - 3】

No.	R ¹			
IIIa-15	H			10
IIIa-16	H			20
IIIa-17	H			30
IIIa-18	H			40
IIIa-19	H			50
IIIa-20	H			50
IIIa-21	H			50

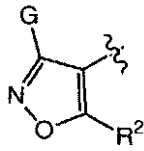
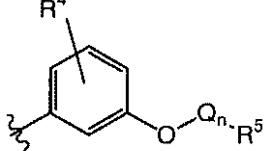
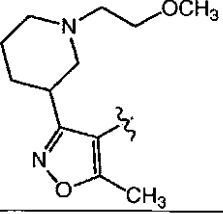
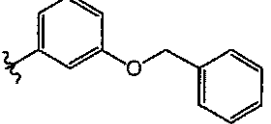
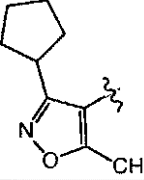
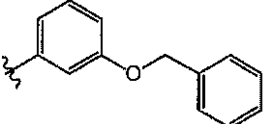
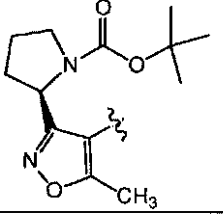
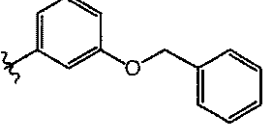
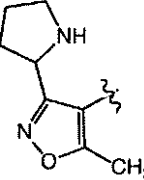
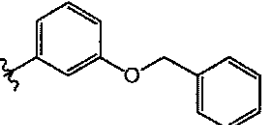

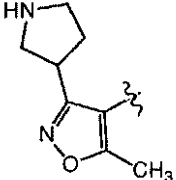
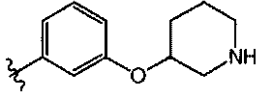
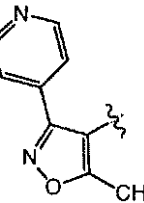
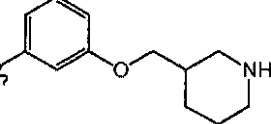
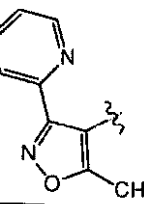
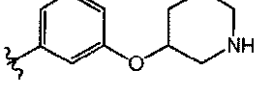
【表 9 - 4】

No.	R^1			
IIIa-22	H			10
IIIa-23	H			20
IIIa-24	H			
IIIa-25	H			30
IIIa-26	H			
IIIa-27	H			40
IIIa-28	H			

【表 9 - 5】

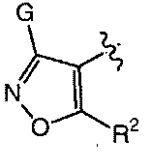
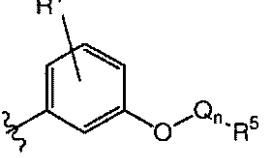
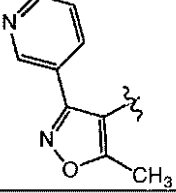
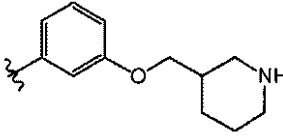
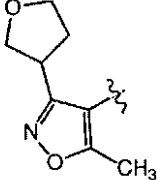
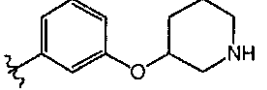
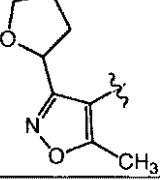
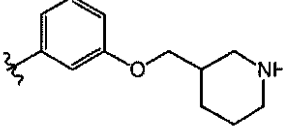
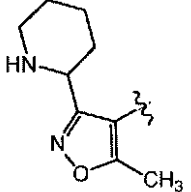
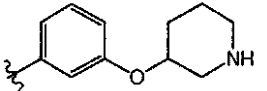
No.	R ¹			
IIIa-29	H			10
IIIa-30	H			20
IIIa-31	H			30
IIIa-32	CH ₃			40
IIIa-33	CN			
IIIa-34	H			
IIIa-35	H			

【表 9 - 6】

No.	R ¹			
IIIa-36	CH ₃			10
IIIa-37	CH ₃			
IIIa-38	CH ₃			20
IIIa-39	CH ₃			
IIIa-40				30
IIIa-41	OH			40
IIIa-42	CH ₃			

【 0 0 6 8 】

【表 9 - 7】

No.	R ¹		
IIIa-43	H		
IIIa-44	H		
IIIa-45	H		
IIIa-46	H		

10

20

30

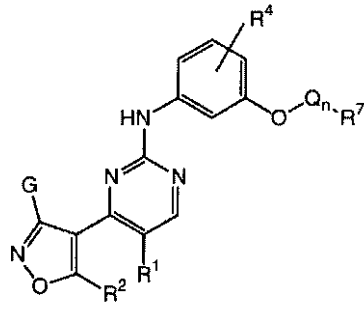
【 0 0 6 9 】

【 0 0 7 0 】

式 III b の代表的な構造は、以下の表 3 で示す。

【 0 0 7 1 】

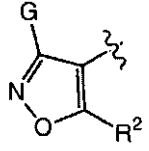
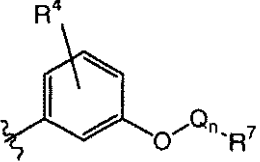
【表 10 - 1】



IIIb

10

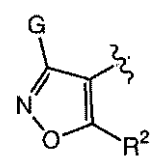
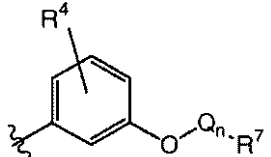
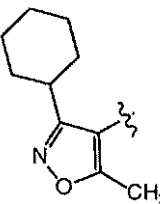
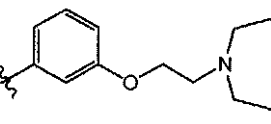
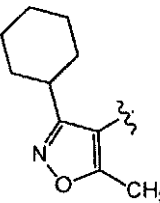
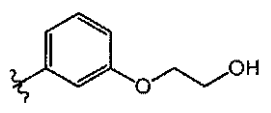
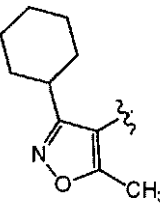
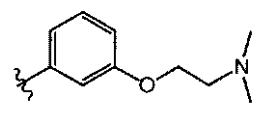
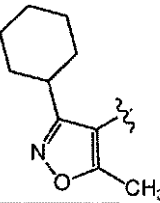
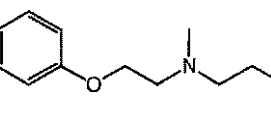
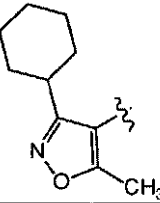
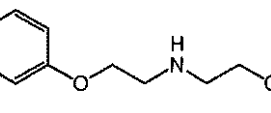
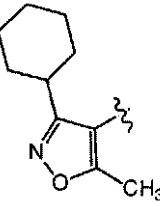
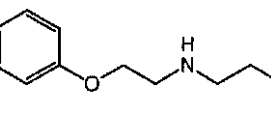
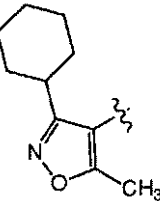
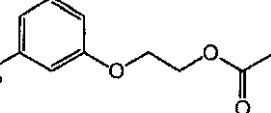
表 3. 式 IIIb の化合物

No.	R^1		

【 0 0 7 2 】

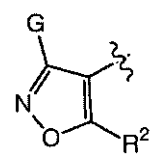
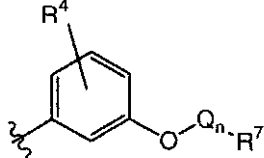
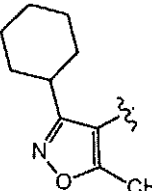
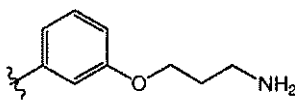
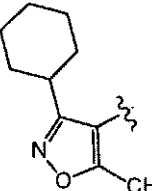
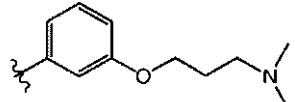
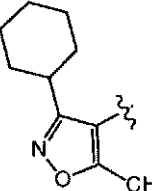
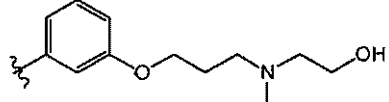
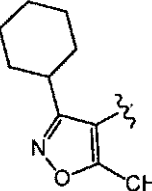
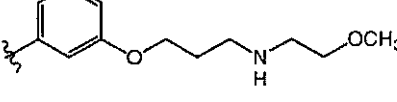
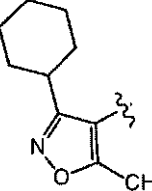
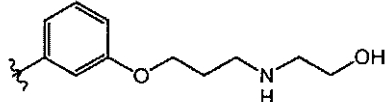
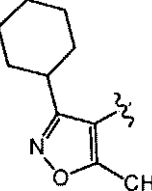
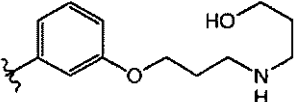
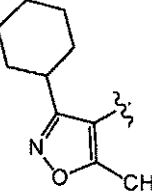
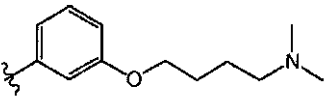
20

【表 10 - 2】

No.	R^1			
IIIb-1	CH ₃			10
IIIb-2	CH ₃			
IIIb-3	CH ₂ CH ₃			20
IIIb-4	CH ₂ OH			30
IIIb-5	CH ₃			
IIIb-6	CH ₂ CN			40
IIIb-7	CH ₂ OH			

【 0 0 7 3 】

【表 10 - 3】

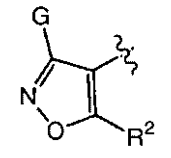
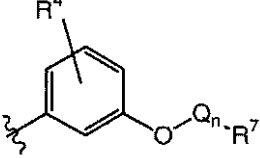
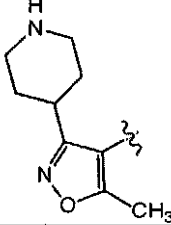
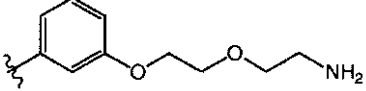
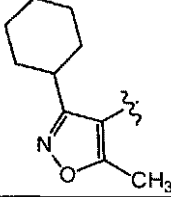
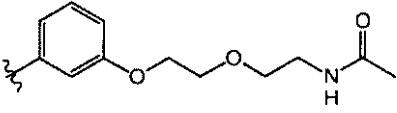
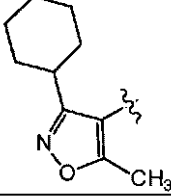
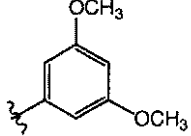
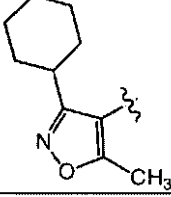
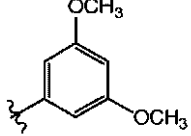
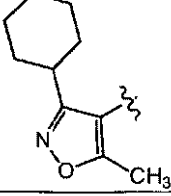
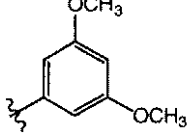
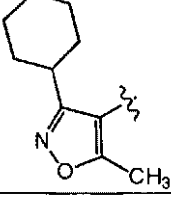
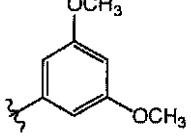
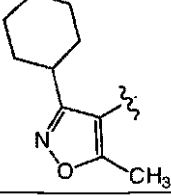
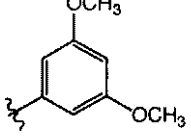
No.	R^1			
IIIb-8	CH ₃			10
IIIb-9	CH ₃			
IIIb-10	CH ₂ OH			20
IIIb-11	CH ₃			30
IIIb-12	CH ₂ CH ₃			
IIIb-13	CH ₃			40
IIIb-14	CH ₃			

【表 10 - 4】

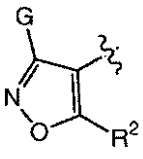
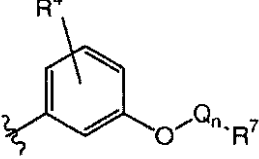
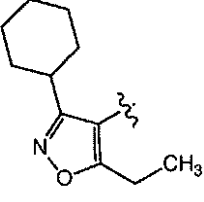
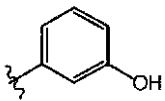
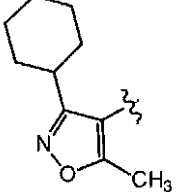
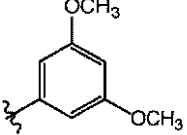
No.	R ¹			
IIIb-15	CH ₃			10
IIIb-16	CH ₃			
IIIb-17	CH ₃			20
IIIb-18	CH ₂ OH			30
IIIb-19	CH ₂ OH			
IIIb-20	CH ₂ OH			40

【 0 0 7 5 】

【表 10 - 5】

No.	R^1			
IIIb-21	CH_2OH			10
IIIb-22	CH_3			20
IIIb-23	CO_2CH_3			30
IIIb-24	CO_2H			40
IIIb-25	CH_2OH			50
IIIb-26	$C(O)NH_2$			60
IIIb-27	CN			70

【表 10 - 6】

No.	R ¹		
IIIb-28	CH ₃		
IIIb-29	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃		

10

20

【 0 0 7 7 】

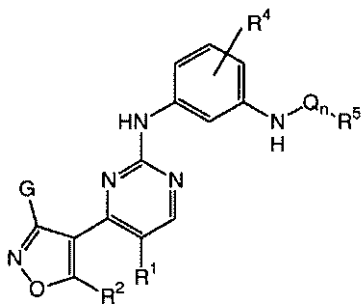
。

【 0 0 7 8 】

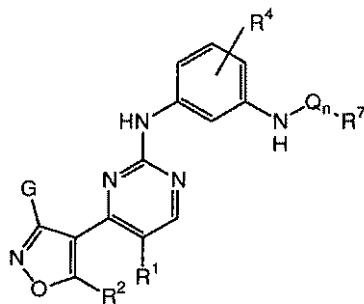
好ましい実施形態によれば、本発明は、式 IV a または IV b の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関する：

【 0 0 7 9 】

【 化 1 7 】



IVa



IVb

30

【 0 0 8 0 】

ここで、G、Q、n、R¹、R²、R⁴、R⁵およびR⁷は、上で定義したとおりである。

。

【 0 0 8 1 】

式 IV a および IV b の好ましい G、Q、n、R¹、R²、R⁴、R⁵ および R⁷ 基は、上記式 I a および I b の化合物について記述したものである。

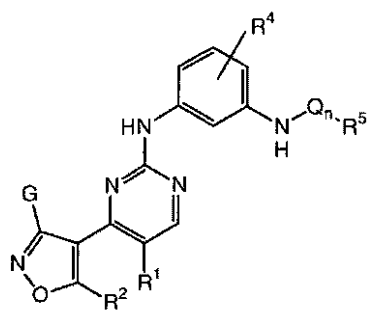
【 0 0 8 2 】

式 IV a の代表的な構造は、以下の表 4 で示す。

【 0 0 8 3 】

40

【表 1 1 - 1】



IVa

10

表 4. 式 IVa の化合物

No.	R ¹		
IVa-1	H		
IVa-2	H		
IVa-3	H		
IVa-4	H		
IVa-5	CH ₃		

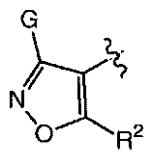
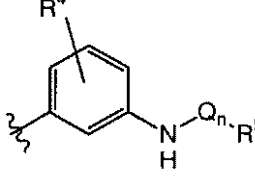
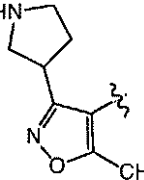
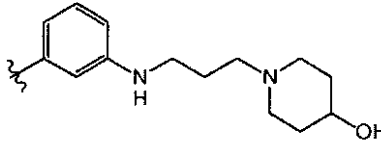
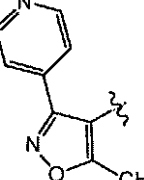
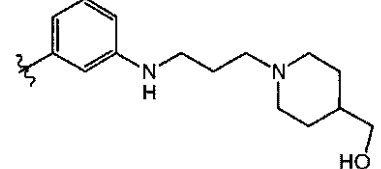
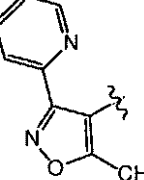
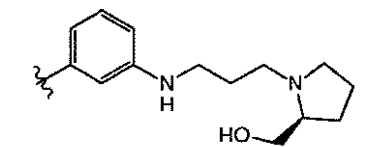
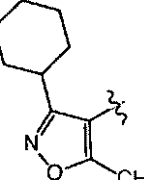
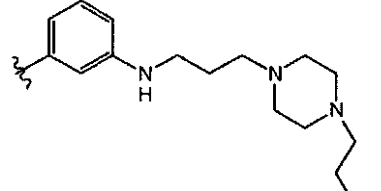
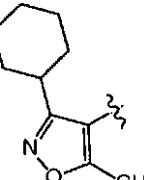
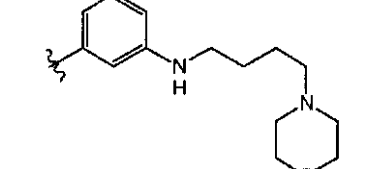
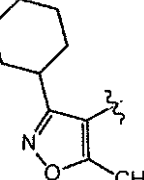
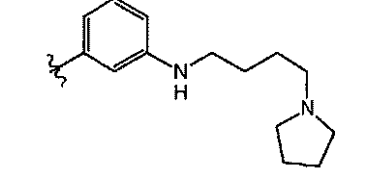
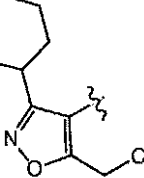
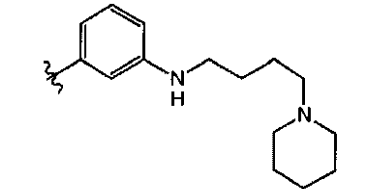
20

30

40

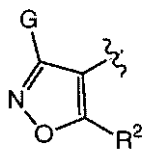
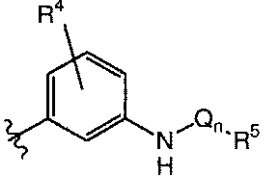
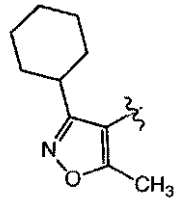
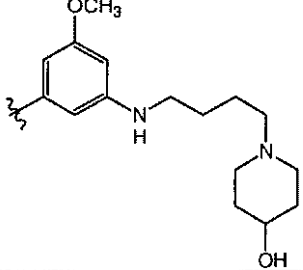
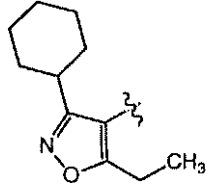
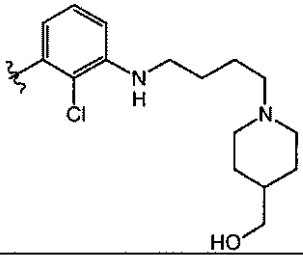
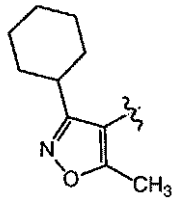
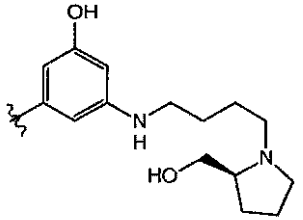
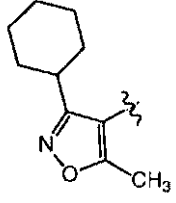
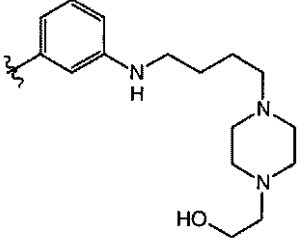
【 0 0 8 4 】

【表 1 1 - 2】

No.	R ¹			
IVa-6	CH ₃			10
IVa-7	CH ₃			20
IVa-8	CH ₃			30
IVa-9	H			40
IVa-10	H			50
IVa-11	H			60
IVa-12	H			70

【 0 0 8 5 】

【表 1 1 - 3】

No.	R ¹			
IVa-13	CH ₃			10
IVa-14	CH ₃			20
IVa-15	CH ₃			30
IVa-16	CH ₃			30

【 0 0 8 6 】

【 0 0 8 7 】

式 IV b の代表的な構造は、以下の表 5 で示す。

【 0 0 8 8 】

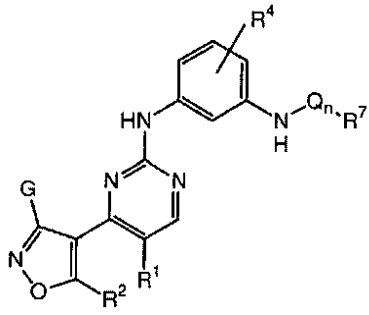
10

20

30

40

【化 1 8】

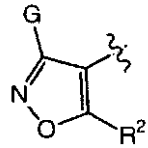
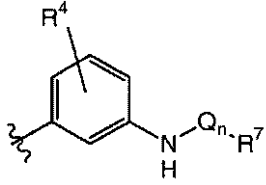
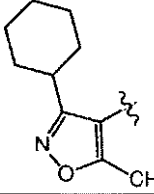
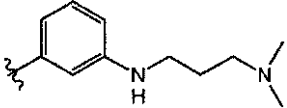
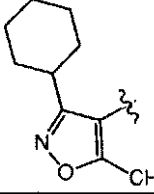
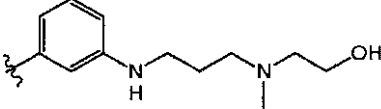
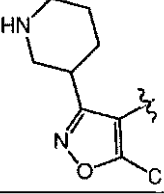
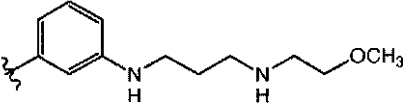
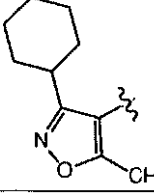
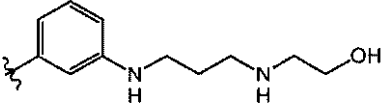
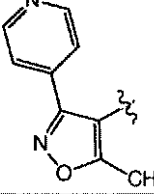
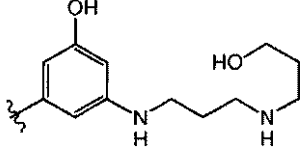
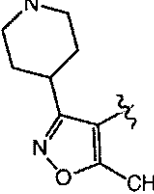
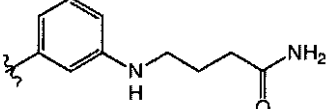
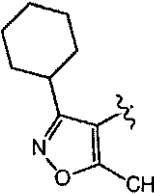
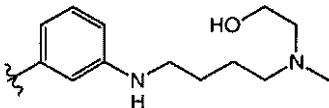


IVb

【 0 0 8 9 】

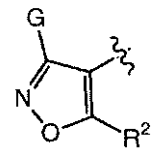
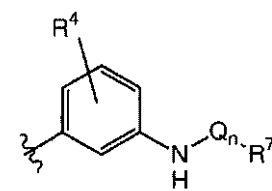

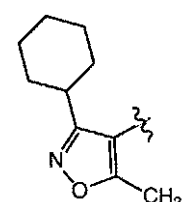
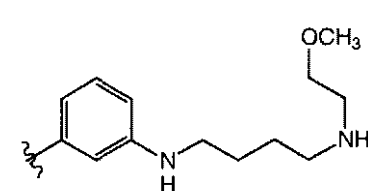
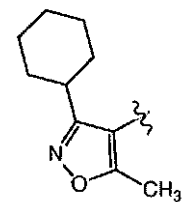
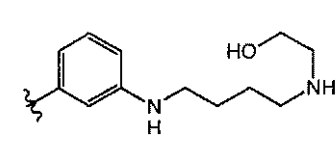
【表 1 2 - 1】

表 5. 式 IVb の化合物

No.	R ¹			
IVb-1	CH ₃			10
IVb-2	CH ₂ CH ₃			20
IVb-3	CH ₃			30
IVb-4	CH ₂ OH			40
IVb-5	OH			50
IVb-6	CH ₂ CH ₃			50
IVb-7	CH ₂ CN			50

【 0 0 9 0 】

【表 1 2 - 2】

No.	R ¹		
IVb-8			
IVb-9	NH ₂		

10

【 0 0 9 1 】

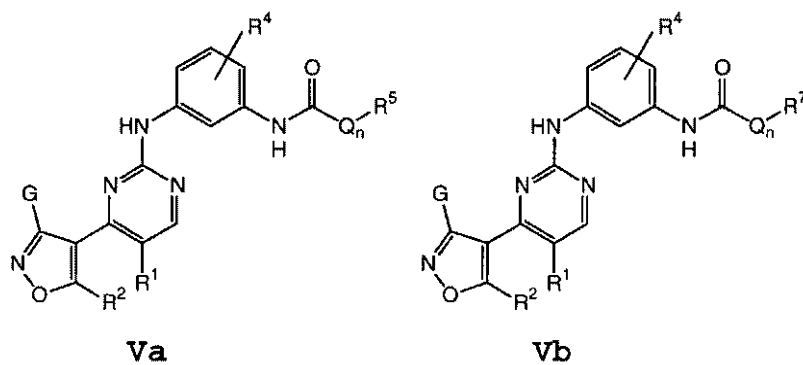
20

【 0 0 9 2 】

好ましい実施形態によれば、本発明は、式 V a または V b の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関する：

【 0 0 9 3 】

【 化 1 9 】



30

【 0 0 9 4 】

ここで、G、Q、n、R¹、R²、R⁴、R⁵ および R⁷ は、上で定義したとおりである。

【 0 0 9 5 】

式 V a および V b の好ましい G、Q、n、R¹、R²、R⁴、R⁵ および R⁷ 基は、上記式 I a および I b の化合物について記述したものである。

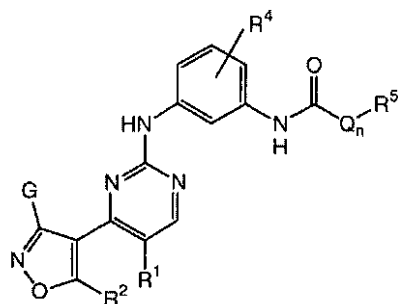
40

【 0 0 9 6 】

式 V a の代表的な構造は、以下の表 6 で示す。

【 0 0 9 7 】

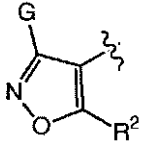
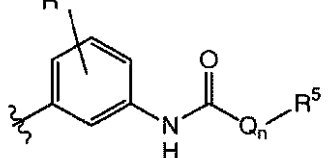
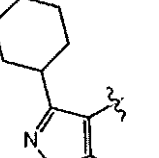
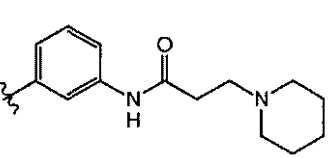
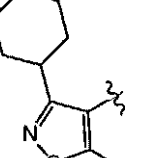
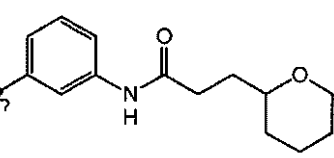
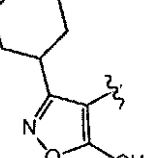
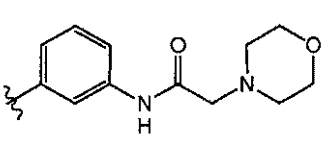
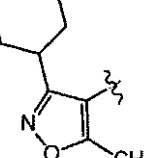
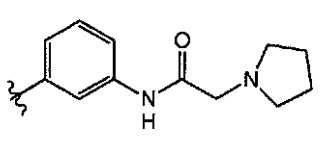
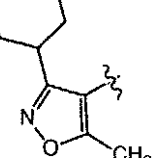
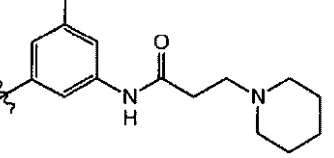
【表 13 - 1】



Va

10

表 6. 式 Va の化合物

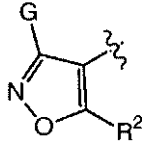
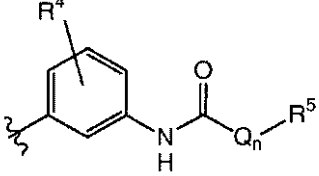
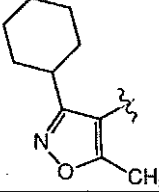
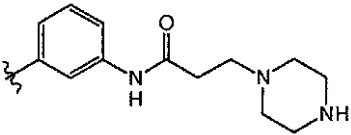
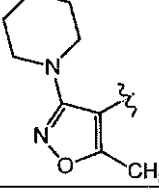
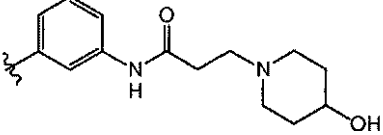
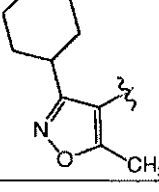
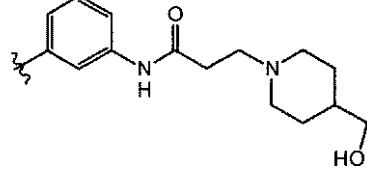
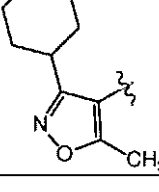
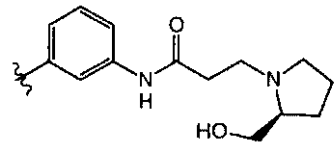
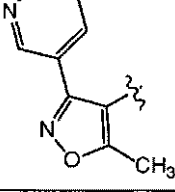
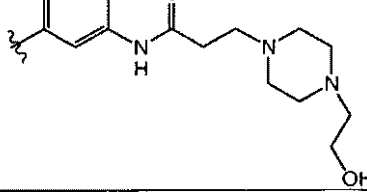
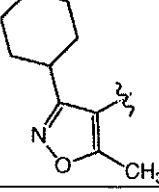
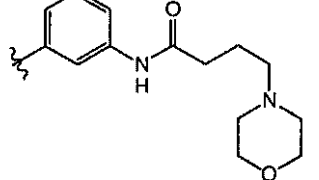
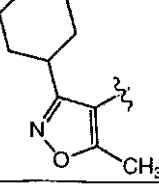
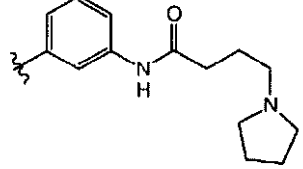
No.	R ¹		
Va-1	H		
Va-2	H		
Va-3	H		
Va-4	CH ₃		
Va-5	H		

20

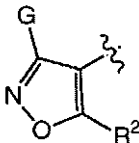
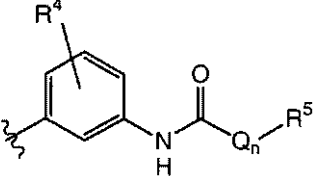
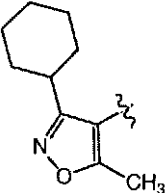
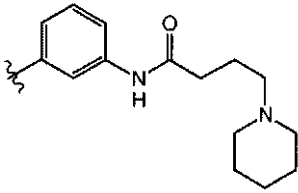
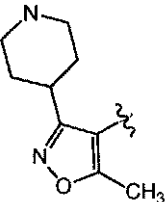
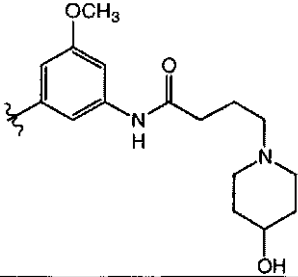
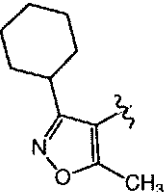
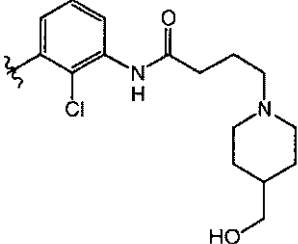
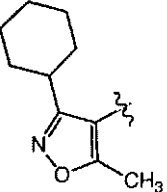
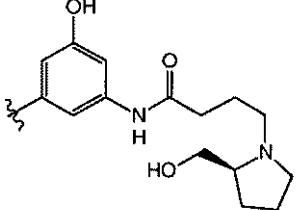
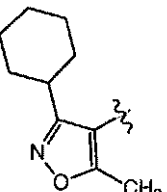
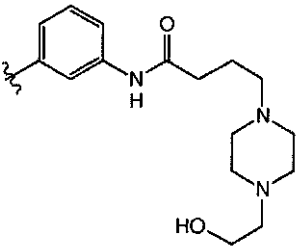
30

40

【表 13 - 2】

No.	R ¹			
Va-6	H			10
Va-7	CH ₂ CH ₃			20
Va-8	CH ₂ CN			30
Va-9	CH ₂ OH			40
Va-10	H			40
Va-11	H			40
Va-12	H			40

【表 13 - 3】

No.	R^1			
Va-13	CH ₃			10
Va-14	OH			20
Va-15	H			
Va-16	NH ₂			30
Va-17	H			40

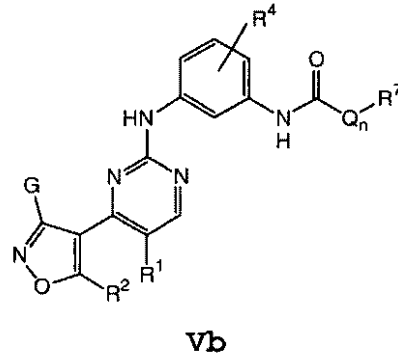
【 0 1 0 0 】

【 0 1 0 1 】

式 V b の代表的な構造は、以下の表 7 で示す。

【 0 1 0 2 】

【表 14 - 1】



10

表 7. 式 Vb の化合物

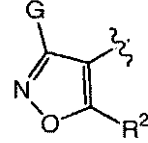
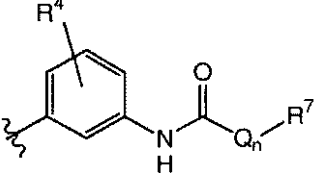
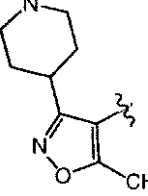
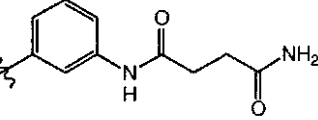
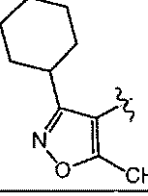
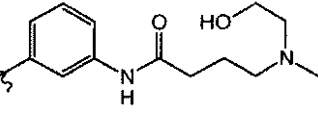
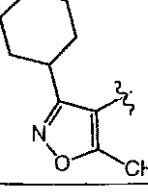
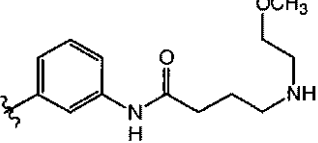
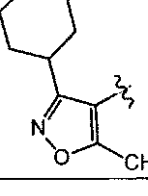
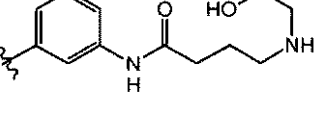
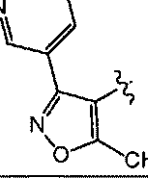
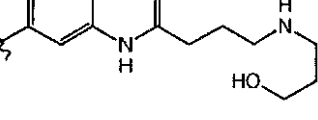
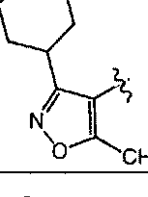
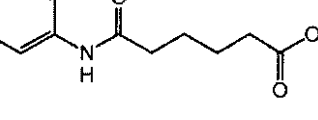
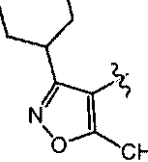
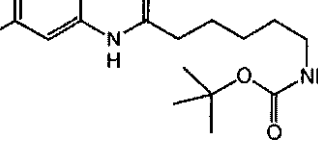
No.	R ¹		
Vb-1	CH ₃		
Vb-2	CH ₂ CH ₃		
Vb-3	CH ₃		
Vb-4	CH ₂ OH		
Vb-5	OH		

20

30

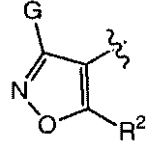
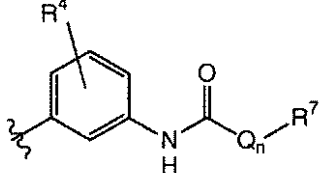
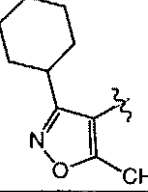
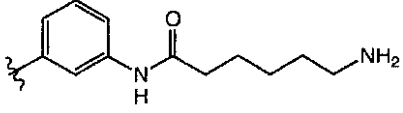
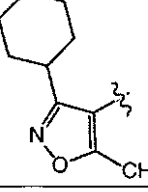
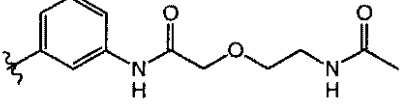
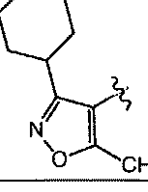
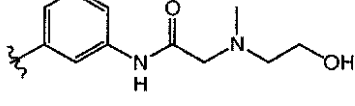
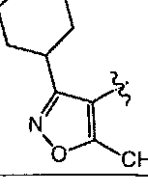
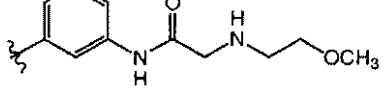
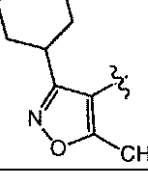
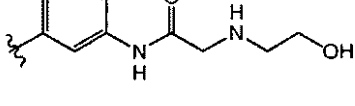
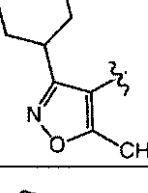
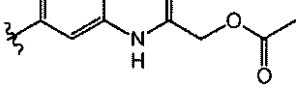
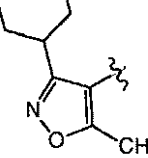
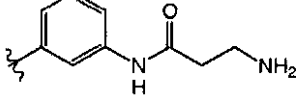
40

【表 1 4 - 2】

No.	R^1			
Vb-6	CH_2CH_3			10
Vb-7	CH_2CN			
Vb-8	CH_2OH			20
Vb-9	NH_2			30
Vb-10	CH_2CN			
Vb-11	CH_2OH			40
Vb-12	NH_2			

【 0 1 0 4 】

【表 1 4 - 3】

No.	R^1			
Vb-13	CH_2OH			10
Vb-14	CH_3			
Vb-15	CH_2CH_3			20
Vb-16	CH_3			30
Vb-17	CH_2OH			
Vb-18	OCH_3			40
Vb-19	CH_2OCH_3			

【 0 1 0 5 】

試薬および条件：(a) $H_2NOH-HCl$ 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 ；(b) HCl 、オキソン、1,4-ジオキサン、DMF；(c) 2,4-ペンタンジオン、 Et_3N 、 $EtOH$ ；(d) メチルカーボネート；(e) DMF-DMA；(f) 3,5-ジメトキシフェニルグアニジン、 $NaOMe$ 、 $MeOH$ 。

【0111】

一例としての化合物 III b - 23 を使用して、上記図式 I は、式 I (ここで、 R^1 は、水素以外のものである) の化合物を調製するのに使用され得る一般合成経路を示す。工程 (a) では、シクロヘキサンカルボアルデヒド (1) は、室温で、2 時間にわたって、 CH_2Cl_2 中にて、 H_2NOH 、 HCl および Et_3N で処理される。得られた中間体は、さらに、1,4-ジオキサンおよび DMF 中にて、室温で、5 時間にわたって、 HCl およびオキソンで処理して、2 を得る。10 $EtOH$ 中にて、70 °C で、12 ~ 18 時間にわたり、2 を 2,4-ペンタンジオンおよび Et_3N で処理することにより、イソキサゾール 3 が形成される。得られたイソキサゾール化合物 3 は、メチルカーボネートで処理されて、化合物 4 が得られ、これは、次いで、70 °C で、12 ~ 18 時間にわたって、ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタールで処理されて、エナミン誘導体 5 が得られる。工程 (f) では、エナミン誘導体 5 は、 $MeOH$ 中にて、85 °C で、12 ~ 18 時間にわたって、ジメトキシフェニルグアニジンおよび $NaOMe$ と化合されて、所望の化合物 III b - 23 が得られる。

【0112】

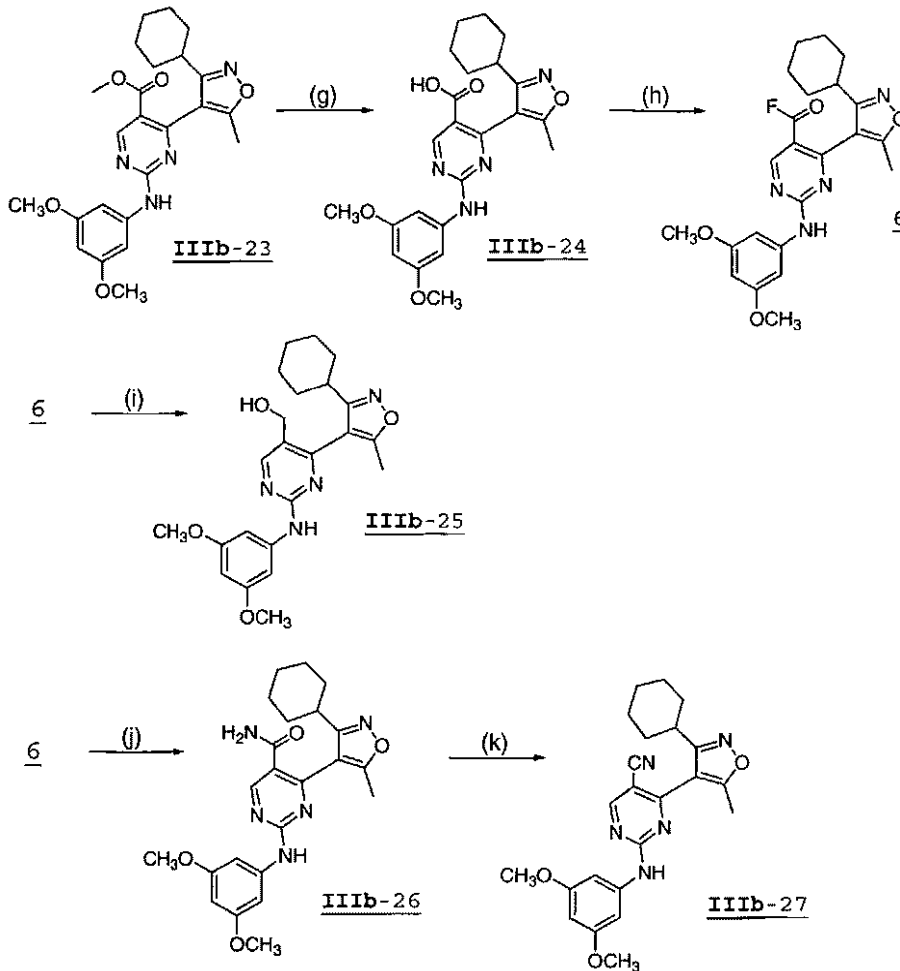
出発物質としてのエステル化合物 III b - 23 を使用して、以下の図式 II で描写するように、種々の R^1 基を有する化合物が得られる。 20

【0113】

(図式 II)

【0114】

【化 2 1】



10

20

【 0 1 1 5 】

試薬および条件：(g) NaOH、MeOH、還流、30分間；(h) ピリジン、フッ化シアヌル、THF、 -20°C ；(i) NaBH_4 、MeOH、THF；(j) NH_4OAc 、アセトン；(k) POCl_3 、ベンゼン、還流、15時間。

30

【 0 1 1 6 】

上記図式 I I は、エステル化合物 I I I b - 2 3 から、種々の R^1 置換基を有する化合物が調製される方法を示す。工程 (g) では、 R^1 エステル基は、メタノール中にて、水酸化ナトリウムで加水分解されて、遊離酸化合物 I I I b - 2 4 を形成する。化合物 I I I b - 2 4 をフッ化シアヌルで処理することにより、アシルフルオライド中間体 6 が調製され、これは、次いで、6 を水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより、ヒドロキシメチル化合物 I I I b - 2 5 を調製するのに利用される。化合物 6 はまた、6 をアセトン中にて酢酸アンモニウムで処理することにより、アミド化合物 I I I b - 2 6 を調製するのに利用される。化合物 I I I b - 2 6 は、次いで、ベンゼン中にて、還流状態で、 POCl_3 で処理されて、シアノ化合物 I I I b - 2 7 を形成する。 R^1 が水素以外である他の化合物は、図式 I および I I で上で記述した方法と実質的に類似の方法により、調製され得る。

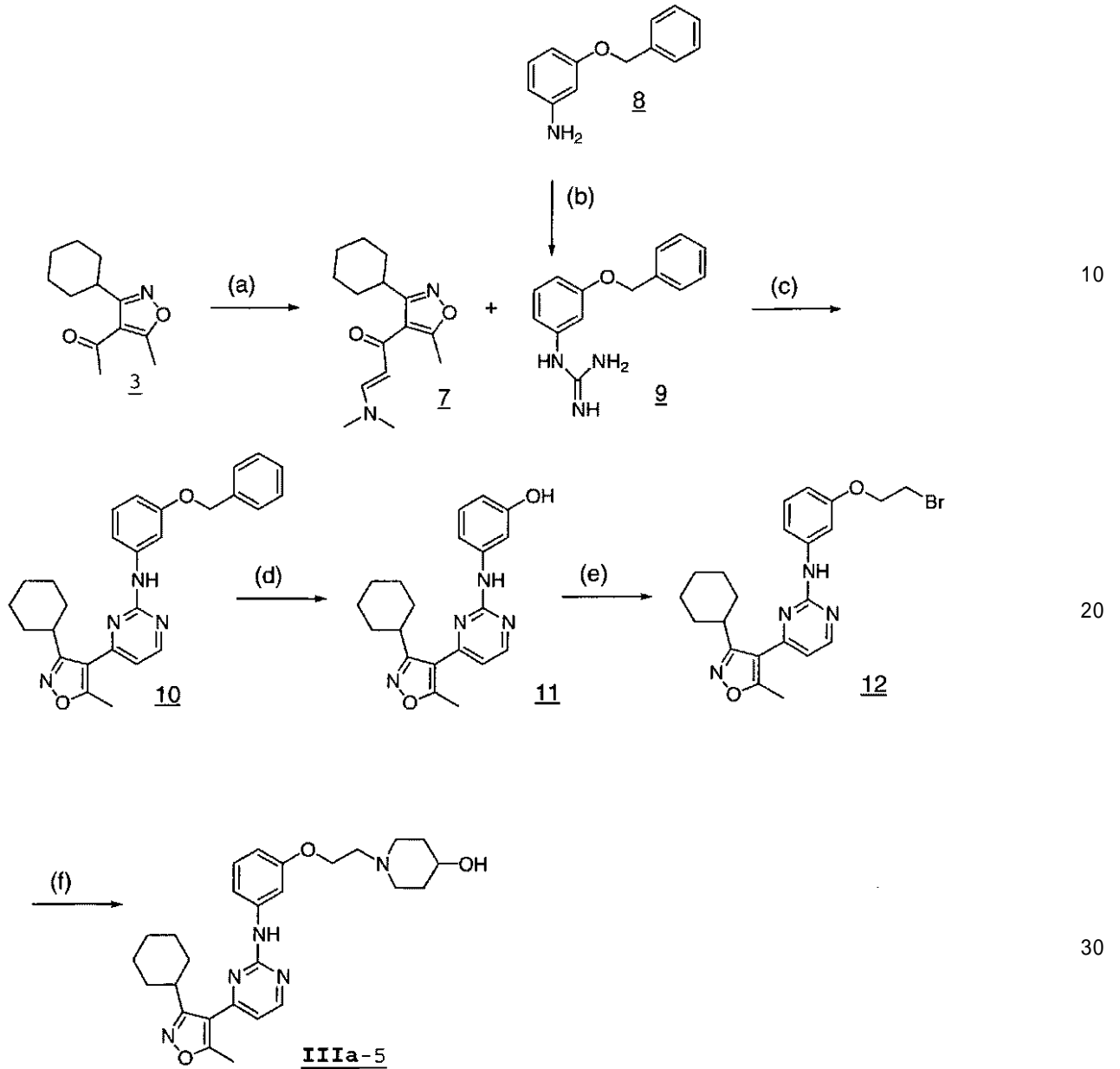
40

【 0 1 1 7 】

(図式 I I I)

【 0 1 1 8 】

【化 2 2】



【0119】

試薬および条件：(a) DMF - DMA、THF、70℃、12～18時間；(b) ジオキサン、シアナミド、HCl、80℃、12～18時間；(c) MeOH、NaOMe、85℃、12～18時間；(d) エタノール、ギ酸アンモニウム、Pd/C、室温、12～18時間；(e) DEAD、THF、PPh₃、2-ブロモエタノール、0℃～室温、4時間；(f) ピペリジン-4-オール、CH₃CN、60℃、5時間。

【0120】

一例として化合物 IIIa-5 を使用して、上記図式 III は、式 III a の化合物を調製するのに使用され得る一般合成経路を示す。出発物質であるイソキサゾール 3 は、上で示すように、図式 I の工程 (a) ~ (c) で図示した方法により、得ることができる。イソキサゾール 3 は、THF 中にて、70℃ で、一晩、ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (DMF - DMA) で処理される。その反応混合物は、次いで、水性ワークアップ後、冷却され、カラムクロマトグラフィーで精製されて、エナミン 7 が得られる。

【0121】

アリールグアニジン 9 は、8 を HCl と共にジオキサン中にてシアナミドで処理することにより、3 - ベンジルオキシフェニルアミン (8) から調製される。得られたアリール

グアニジン 9 は、次いで、ナトリウムメトキシドを有するメタノール中にて、エナミン 7 と化合されて、水性ワークアップおよび精製後、ピリミジン化合物 10 が得られる。10 上のベンジル基は、炭素上パラジウム存在下にて、ギ酸アンモニウムを使用する移動水素化 (transfer hydrogenation) により除去されて、フェノール 11 が得られる。フェノール 11 は、さらに、当業者で周知の方法により誘導体化されて、式 III a の種々の化合物が得られる。例えば、上記図式 III で示すように、フェノール 11 は、Mitsunobu 条件下にて、2-プロモエタノールでカップリングされて、プロモ誘導体 12 が得られる。プロモ誘導体 12 は、種々の基をアルキル化するのに使用されて、式 III a の種々の化合物 (例えば、III a - 5 を得るために上で示したピペリジン - 4 - オール) が得られる。上記化合物 III a - 5 を生成するのに使用される条件の詳細は、以下の実施例で示す。

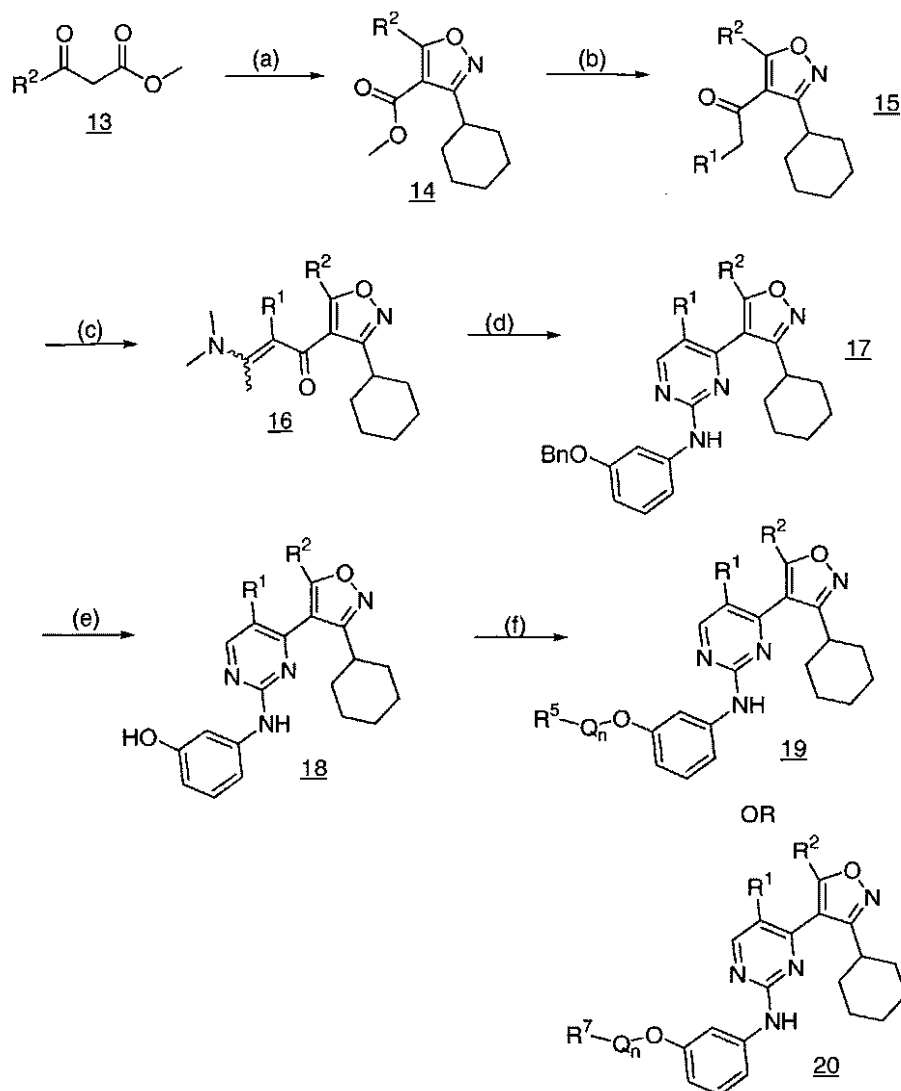
10

【 0 1 2 2 】

(図 式 I V)

【 0 1 2 3 】

【 化 2 3 】



20

30

40

【 0 1 2 4 】

試薬および条件：(a) 化合物 2、Et₃N、EtOH；(b) R¹CH₂MgBr、Et₃N、Et₂O；(c) DMF-DMA；(d) 化合物 9、MeOH、NaOMe；(e) Pd/C、ギ酸アンモニウム、EtOH；(f) DEAD、THF、PPh₃、R⁵Q_nOH または R⁷Q_nOH。

【 0 1 2 5 】

50

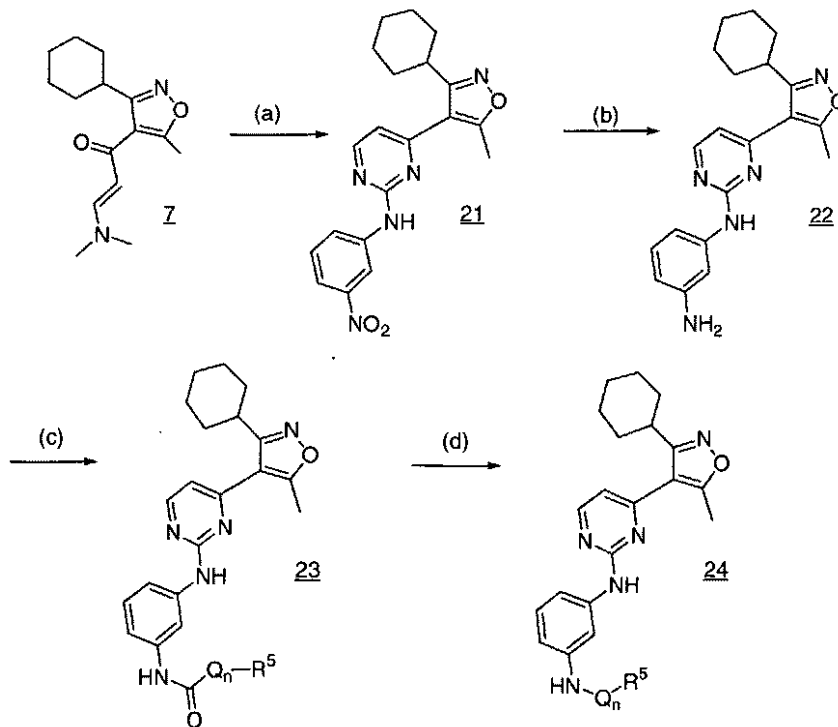
上記図式 I V は、 R^1 が水素以外である式 I a の化合物を調製する一般方法を描写している。上で示したように、イソキサゾール中間体 14 は、化合物 2 を式 13 のエステルと化合することにより、調製される。エステル 14 は、次いで、エーテル中にて、グリニヤール試薬で処理されて、化合物 15 が得られる。化合物 15 は、ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタールで処理されて、エナミノン 16 を形成し、これは、グアニジン誘導体 9 とカップリングされて、ピリミジン化合物 17 が得られる。次いで、ピリミジン誘導体 17 は、移動水素化条件にかけられて、そのベンジル保護基を除去し、アルコール 18 が得られる。化合物 18 は、次いで、多種多様な $Q_n R^5$ 基または $Q_n R^7$ 基にカップリングされて、化合物 19 および 20 が得られる。図式 I V は、種々の R^1 、 R^2 、 R^5 および R^7 の基を有する化合物を調製するように受け入れられる。式 I a の特定の化合物を調製するために、図式 I V で記述した方法へと変更する必要があるが、これら変更は、当業者に周知である。

【0126】

(図式 V)

【0127】

【化24】



【0128】

試薬および条件：(a) 3- NO_2 -フェニルグアニジン、 K_2CO_3 、DMF；(b) Pd/C、 H_2 、MeOH；(c) $\text{R}^5\text{Q}_n\text{CO}_2\text{H}$ 、EDC、HOBT、DIPEA、 CH_2Cl_2 ；(d) $\text{R}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 NaCNBH_3 、MeOH。

【0129】

上記図式 V は、式 I V a および V a の化合物を調製するのに使用され得る一般方法を示す。この方法では、化合物 7 は、上記図式 I I I で記述しているように、通常の様式で、3-ニトロフェニルグアニジンとカップリングされて、ピリミジン化合物 21 が得られる。そのニトロ基は、次いで、水素化条件を使用して還元されて、アミノ化合物 22 が得られる。アミノ化合物 22 は、次いで、当業者に公知の標準カップリング条件を使用し、酸にカップリングされる。工程 (c) にて上で描写したカップリング条件は、 CH_2Cl_2 中でヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) およびジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) の存在下にて、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) を使用して例示され、式 V a のアミド化合物 23 が得られる。アミ

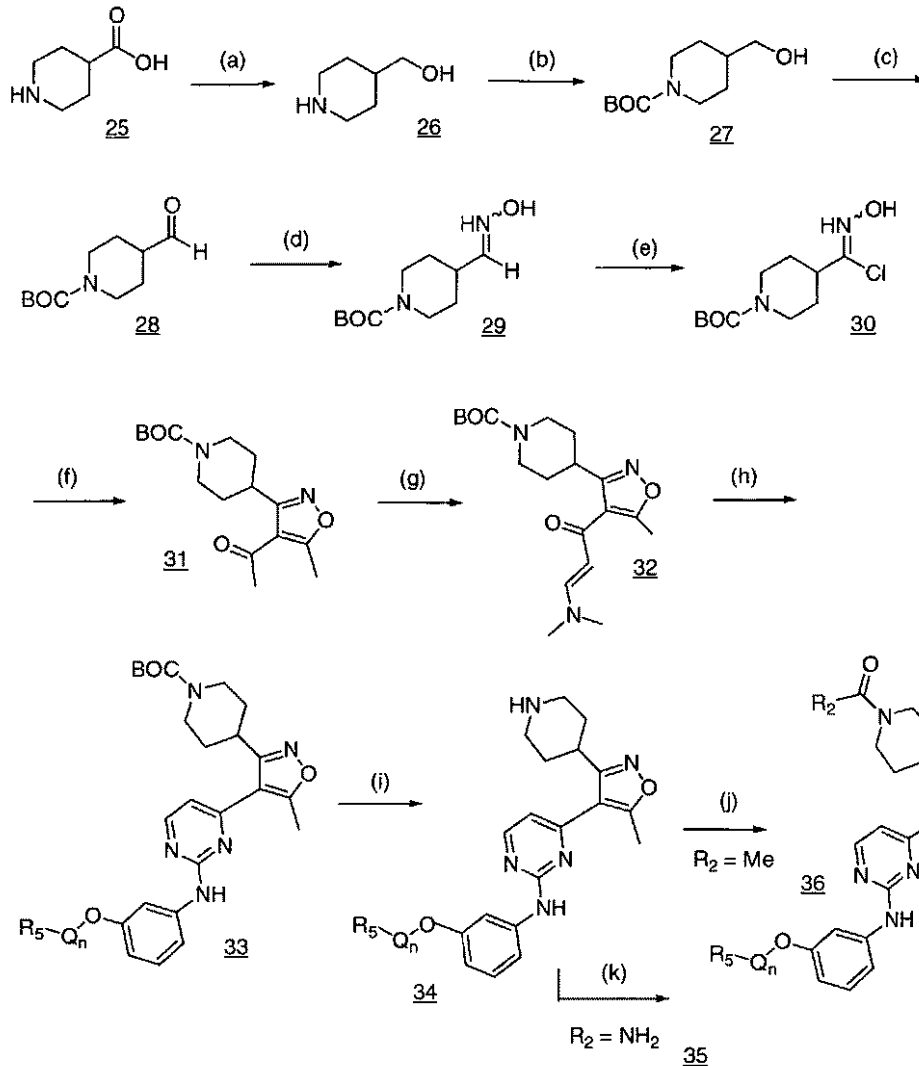
ド 2 3 は、次いで、工程 (d) の還元アミノ化条件にかけられ得、式 I V a の化合物 2 4 が得られる。

【 0 1 3 0 】

(図式 V I)

【 0 1 3 1 】

【 化 2 5 】



10

20

30

【 0 1 3 2 】

試薬および条件：(a) LiBH_4 、 TMS-Cl 、 THF ；(b) BOC -無水物、 NaOH 、 $t\text{-BuOH}$ 、水；(c) 塩化オキサリル、 DMSO 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 ；(d) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 ；(e) NCS 、 CH_2Cl_2 ；(f) 2, 4 - ペンタンジオノン、 Et_3N 、 EtOH ；(g) DMF-DMA ；(h) 3 - OBn - フェニルグアニジン、 NaOMe 、 MeOH ；(i) HCl 、ジオキサン；(j) 無水酢酸、ピリジン；(k) ホスゲン、 NH_4OH 。

40

【 0 1 3 3 】

上記図式 V I は、図示しているように、 R^2 が窒素含有複素環（例えば、ピペリジン）である式 I I I a の化合物を調製する一般方法を描写している。

【 0 1 3 4 】

Lck または Src タンパク質キナーゼ阻害剤として本発明で使用される化合物の活性は、当該技術分野で公知の方法に従って、インビトロ、インビボまたは細胞株にて、アッセイされ得る。インビトロアッセイには、活性化した Lck または Src のリン酸化活性または ATP 分解酵素活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。別のイン

50

ピトロアッセイは、その阻害剤がL c kまたはS r cに結合する性能を定量化する。阻害剤の結合は、その阻害剤を結合前に放射標識し、阻害剤 / L c k複合体または阻害剤 / S r c複合体を単離し、そして結合した放射標識の量を決定することにより、測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、競合実験を実行することにより決定され得、この場合、新しい阻害剤は、公知の放射性リガンドに結合したL c kまたはS r cタンパク質キナーゼと共にインキュベートされる。L c kキナーゼまたはS r cキナーゼの阻害剤として本発明で利用される化合物をアッセイする詳細な条件は、以下の実施例で示す。

【 0 1 3 5 】

他の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体と、薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルとを含有する組成物または薬学的に受容可能な組成物を提供する。本発明の組成物中での化合物の量は、生体試料または患者において、タンパク質キナーゼ（特に、L c kまたはS r c）を検出可能に阻害するのに有効な量である。好ましくは、本発明の組成物は、このような組成物が必要な患者に投与するように処方される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者に経口投与するように、処方される。

10

【 0 1 3 6 】

本明細書中で使用する「患者」との用語は、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【 0 1 3 7 】

「薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクル」との用語は、処方する化合物の薬理的な活性を損なわない非毒性の担体、アジュバントまたはビヒクルを意味する。本発明の組成物で使用され得る薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝液基質（例えば、リン酸塩）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの基質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【 0 1 3 8 】

本明細書中で使用する「検出可能に阻害する」との用語は、該組成物およびL c kまたはS r cタンパク質キナーゼを含有する試料と、該組成物なしでL c kまたはS r cタンパク質キナーゼを含有する等価試料との間のL c kまたはS r cタンパク質キナーゼの測定可能な変化を意味する。

【 0 1 3 9 】

「薬学的に受容可能な誘導体」とは、本発明の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体であって、レシipientに投与した際、本発明の化合物またはそれらの阻害活性代謝物または残留物を直接的または間接的のいずれかで提供できるものを意味する。本明細書中で使用する「それらの阻害活性代謝物または残留物」との用語は、その代謝物または残留物もまた、L c kまたはS r cタンパク質キナーゼの阻害剤であることを意味する。

40

【 0 1 4 0 】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、薬学的に受容可能な無機および有機の酸および塩基から誘導したものが挙げられる。適切な酸塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン

50

酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (p a l m o a t e)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレートおよびウンデカン酸塩が挙げられる。他の酸 (例えば、シュウ酸) は、それ自体は薬学的に受容可能ではないものの、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩を得る際の間接体として有用な塩の調製で、使用できる。

【0141】

適切な塩基から誘導した塩には、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属 (例えば、マグネシウム)、アンモニウムおよび N^+ (C_{1-4} アルキル)₄塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中で開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定している。このような四級化により、水溶性または油溶性または水分散性または油分散性の生成物を得ることができる。

10

【0142】

本発明の組成物は、経口的、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、膈から、または移植したレザバを介して、投与できる。本明細書中で使用する「非経口的」との用語は、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内の注射方法または注入方法を含める。好ましくは、これらの組成物は、経口的、腹腔内または静脈内で投与される。本発明の組成物の無菌の注射可能な形状は、水性懸濁液または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の方法に従って、処方できる。この無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得る。使用できる受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒または懸濁媒体として、無菌の非揮発性油が慣用的に使用されている。

20

【0143】

この目的には、いずれかのブランドの非揮発性油が使用でき、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。脂肪酸 (例えば、オレイン酸) およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に受容可能なオイル (例えば、オリーブ油またはひまし油、特に、それらのポリオキシエチル化した型) と同様に、注射可能物の調製に有用である。これらのオイル溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤 (例えば、カルボキシメチルセルロース) または類似の分散剤 (これらは、乳濁液または懸濁液を含めた薬学的に受容可能な剤形を処方する際に、通例、使用される) を含有できる。他の通例使用される界面活性剤 (例えば、T w e e n、S p a nおよび他の乳化剤) またはバイオアベイラビリティ向上剤 (これらは、薬学的に受容可能な固体、液状または他の剤形を製造する際に、通例使用される) もまた、処方の目的のために、使用できる。

30

【0144】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、いずれかの経口的に適切な剤形 (これには、カプセル、錠剤、水性懸濁液または水性溶液が含まれるが、それらに限定されない) で、経口投与できる。経口用途のための錠剤の場合には、通常使用される担体には、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム) もまた、典型的に、添加される。カプセル形状での経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口用途に水性懸濁液が必要なとき、その活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。望ましいなら、ある種の甘味料、香料または着色剤を添加してもよい。

40

【0145】

あるいは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与のための座剤の形状で投与され得る。これらは、適切な非刺激性の賦形剤 (これは、室温で固体であるが、直腸温では液体であり、従って、直腸で融けて活性成分を放出する) と混合することにより、調製

50

できる。このような物質には、ココアバター、密ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0146】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、特に、治療の標的が局所的な適用により容易にアクセスできる領域または器官（目、皮膚または下部腸管の疾患を含めて）を含むとき、局所的に投与できる。これらの領域または器官のそれぞれに適切な局所製剤は、容易に調製される。

【0147】

下部腸管に対する局所適用は、直腸座剤処方（上記）により、または適切な浣腸処方にて、行うことができる。局所的な皮膚貫通パッチもまた、使用できる。

10

【0148】

局所的に適用するためには、この薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれ以上の担体に懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適切な軟膏で、処方できる。本発明の化合物の局所投与用の担体には、鉱油、液状石油、白色鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれ以上の薬学的に適切な担体に懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む受容可能なローションまたはクリームで処方できる。適切な担体には、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0149】

眼科用途には、この薬学的に受容可能な組成物は、防腐剤（例えば、ベンジルアルコニウムクロライド）と共にまたはそれなしで、pHを調整した等張の無菌生理食塩水の微細化懸濁液として、または、好ましくは、pHを調整した等張の無菌サリンの溶液として、処方できる。あるいは、眼科用途には、この製薬組成物は、軟膏（例えば、ペトロラタム）に処方できる。

【0150】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、鼻エアロゾルまたは鼻吸入により投与され得る。このような組成物は、薬剤処方の技術分野で周知の技術に従って調製され、生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の通常の可溶化剤または分散剤を使用して、調製できる。

30

【0151】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与用に処方される。

【0152】

単一剤形の組成物を製造する担体物質と組み合わせられ得る本発明の化合物の量は、処置される宿主および特定の投与様式に依存して、変わる。好ましくは、これらの組成物は、これらの組成物を受ける患者に0.01~100mg/体重1kg/日の間の投薬量の阻害剤が投与できるように、処方されるべきである。

【0153】

40

任意の特定の患者のための特定の投薬量および処置レジメンは、種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、常食、投与時間、排泄率、薬物の組合せ、ならびに処置する医師の判断および処置される特定の疾患の重篤度を含む）に依存することが理解できるはずである。この組成物中の本発明の化合物の量はまた、その組成物中の特定の化合物にも依存する。

【0154】

治療または予防する特定の状態または疾患に依存して、本発明の組成物中には、単剤治療でその状態を治療または予防するのに通常投与される追加治療薬もまた、存在し得る。本明細書中で使用するよう、特定の疾患または状態を治療または予防するのに通常投与される追加治療薬は、「治療する疾患または状態に適切である」として、知られている。

50

【 0 1 5 5 】

例えば、増殖性疾患および癌を治療するために、化学療法薬または他の抗増殖薬が本発明の化合物と併用され得る。公知の化学療法薬の例には、Gleevec（登録商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 6 】

本発明の阻害剤がまた併用され得る薬剤の他の例には、アルツハイマー病の治療薬（例えば、Aricept（登録商標）およびExelon（登録商標））；パーキンソン病の治療薬（例えば、L-DOPA/カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジルおよびアマンダジン）；多発性硬化症（MS）の治療薬（例えば、インターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）およびミトキサントロン）；喘息の治療薬（例えば、アルブテロールおよびSingulair（登録商標））；精神分裂病の治療薬（例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエルおよびハロペリドール）；抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジン）；免疫調節薬または免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャンネル遮断薬、リルゾールおよび抗パーキンソン病薬）；循環器病の治療薬（例えば、 β -遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬およびスタチン）；肝臓病の治療薬（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス薬）；血液障害の治療薬（例えば、コルチコステロイド、抗白血病薬および成長因子）；ならびに免疫不全疾患の治療薬（ γ -グロブリン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 7 】

本発明の組成物中に存在する追加治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含有する組成物で通常投与される量以下である。好ましくは、現在開示された組成物中の追加治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその治療薬を含有する組成物中で通常存在する量の約50%~100%の範囲である。

【 0 1 5 8 】

他の実施形態によれば、本発明は、生体試料において、LckまたはSrcキナーゼ活性を阻害する方法に関し、該方法は、該生体試料を、本発明の化合物または該化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。

【 0 1 5 9 】

本明細書中で使用する「生体試料」との用語は、細胞培養物またはそれらの抽出物；哺乳動物またはその抽出物から得られる生検材料；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、または他の体液またはそれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 0 】

生体試料でのLckまたはSrcのキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的のために有用である。このような目的の例には、輸血、臓器移植、生体試料の保存および生物検定が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 1 】

他の実施形態によれば、本発明は、患者において、LckまたはSrcが媒介する疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法を提供し、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 6 2 】

本明細書中で使用する「Srcが媒介する疾患」または「Lckが媒介する疾患」とは

10

20

30

40

50

、SrcまたはLckが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、これらの化合物は、1種またはそれ以上のSrc系統キナーゼの活性により影響されることが知られている疾患または状態を治療するのに有用である。このような疾患または状態には、高カルシウム血症、再狭窄、骨粗鬆症、骨関節炎、骨転移の対症療法、関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、移植片対宿主病、T細胞媒介過敏症、橋本甲状腺炎、ギランバレー症候群、狼瘡、慢性閉塞性肺障害、接触性皮膚炎、癌、パジェット病、喘息、虚血または再灌流傷害、アレルギー疾患、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻炎が挙げられる。特に、Src活性により影響される疾患には、高カルシウム血症、骨粗鬆症、骨関節炎、癌、骨転移の対症療法およびパジェット病が挙げられる。特に、Lck活性により影響される疾患には、自己免疫疾患、アレルギー、関節リウマチおよび白血病が挙げられる。

10

【0163】

好ましい実施形態は、高カルシウム血症、骨粗鬆症、骨関節炎、または骨転移の対症療法から選択されるSrcまたはLckが媒介する疾患を治療または予防するために使用される方法に関する。

【0164】

代替実施形態では、追加治療剤を含有しない組成物を利用する本発明の方法は、前記患者に、追加治療剤を別々に投与する追加工程を包含する。これらの追加治療剤は、別々に投与されるとき、本発明の組成物の投与前、投与と連続して、または投与後、患者に投与され得る。

20

【0165】

本発明の化合物またはそれらの製薬組成物はまた、移植可能医療用具（例えば、補綴物、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテル）を被覆する組成物に取り込まれ得る。例えば、血管ステントは、再狭窄（傷害後に血管壁が再び狭くなること）を克服するのに使用されている。しかしながら、ステントまたは他の移植可能装置を使用している患者は、血餅の形成または血小板の活性化というリスクがある。これらの好ましくない影響は、その装置を、キナーゼ阻害剤を含有する薬学的に受容可能な組成物で予め被覆することにより、防止または軽減され得る。適切な被覆および被覆した移植可能装置の一般的な作製は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号で記述されている。これらの被覆には、典型的には、生体適合性高分子材料（例えば、ヒドロゲル重合体、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニルおよびそれらの混合物）がある。これらの被覆は、さらに、その組成物で制御した放出特性を与えるために、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組合せの適切なトップコートにより、覆われ得る。本発明の化合物で被覆される移植可能装置は、本発明の他の実施形態である。

30

【0166】

本明細書中に記載した本発明をさらに十分に理解するために、以下の実施例を示す。これらの実施例は、例示の目的だけのものであり、いずれの様式でも、本発明を限定するものとして解釈すべきではないことが理解されるはずである。

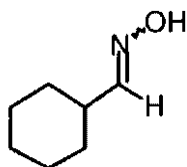
40

【実施例】**【0167】**

（実施例1）

【0168】

【化26】



【0169】

シクロヘキサンカルボアルデヒドオキシム：シクロヘキサンカルボアルデヒド（4 ml、33.02 mmol）のCH₂Cl₂（100 ml）溶液に、室温で、ヒドロキシルアミン塩酸塩（2.76 g、39.62 mmol）に続いてEt₃N（5.52 ml、39.62 mmol）を加え、その反応物を一晩攪拌した。得られた混合物をCH₂Cl₂とH₂Oとの間で分割し、層分離した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧して濃縮し、そして次の工程で直接使用した。¹H NMR（CDCl₃） 1.0 - 2.0（m, 10H）, 3.0（m, 1H）, 6.6（d, 0.5H）, 7.4（d, 0.5H）, 8.2（bs, 1H）。

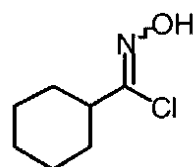
10

【0170】

（実施例2）

【0171】

【化27】

2

20

【0172】

シクロヘキサンカルボアルデヒドクロオキシム（2）：実施例1で形成されたオキシム（1 g、8.25 mmol）のHCl（ジオキサン中で0.5 M；18.16 ml、9.08 mmol）およびDMF（40 ml）溶液に、オキソン（2.79 g、4.54 mmol）を加え、得られた混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応系をジエチルエーテルと水との間で分割し、層分離した。その有機層を飽和塩化アンモニウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、室温水浴を使用して、減圧して濃縮した。得られた低沸騰液体を、次の工程に直接進めた。¹H NMR（CDCl₃） 1.0 - 2.2（m, 10H）, 2.35（m, 1H）, 7.8（bd, 1H）。

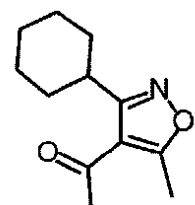
30

【0173】

（実施例3）

【0174】

【化28】

3

40

【0175】

1 - (3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル) - エタノン (3

50

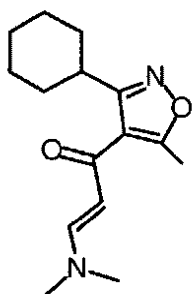
) : 2 および 2, 4 - ペンタンジオン (0 . 9 3 2 m l , 9 . 0 8 m m o l) のエタノール (1 0 m l) 溶液に、トリエチルアミン (1 . 2 6 m l , 9 . 0 8 m m o l) を加えた。得られた混合物を、70 で、一晩加熱した。その反応系を E t O A c と水との間で分割し、層分離した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、減圧して濃縮した。その粗生成物をシリカクロマトグラフィー (5 % ~ 1 0 % E t O A c : ヘキサン勾配で溶出) により精製して、2 段階で、収率 3 7 % で、化合物 3 (0 . 6 3 3 g , 3 . 0 5 m m o l) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0 . 8 - 2 . 0 (m , 1 0 \text{H}) , 2 . 5 (s , 3 \text{H}) , 2 . 7 (s , 3 \text{H}) , 3 . 2 (m , 1 \text{H}) 。

【 0 1 7 6 】

(実施例 4)

【 0 1 7 7 】

【 化 2 9 】



7

【 0 1 7 8 】

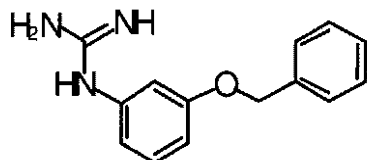
1 - (3 - シクロヘキシル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) - 3 - ジメチルアミノプロペノン (7) : 3 (0 . 6 3 3 g , 3 . 0 5 m m o l) の T H F 溶液に、ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (4 . 0 5 m l , 3 0 . 5 m m o l) を加え、その反応物を、70 で、一晩加熱した。この反応系を E t O A c と H_2O との間で分割し、層分離した。その粗生成物をシリカクロマトグラフィー (1 0 % ~ 2 0 % E t O A c : ヘキサン勾配で溶出) により精製して、収率 4 4 % で、エナミン化合物 7 (0 . 3 5 g , 1 . 3 m m o l) を得た。

【 0 1 7 9 】

(実施例 5)

【 0 1 8 0 】

【 化 3 0 】



9

【 0 1 8 1 】

N - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) グアニジン (9) : 5 0 0 m l 丸底フラスコ中の 3 - ベンジルオキシ - フェニルアミン (2 0 . 0 g , 1 0 0 . 3 5 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 5 0 m l) 懸濁液に、シアナミド (7 . 3 9 g , 1 7 5 . 9 5 m m o l) に続いて 1 , 4 - ジオキサン中の H C l (4 M , 4 4 m l , 1 7 6 . 0 0 m m o l) を加えた。得られた懸濁液を攪拌し、そして 8 0 で、一晩加熱した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで、N a O H (6 N , 3 5 m l , 2 1 0 . 0 0 m m o l) を加えた。減圧して、溶液の容量を 5 0 m l まで少なくし、得られた沈殿物を濾過により集めた

10

20

30

40

50

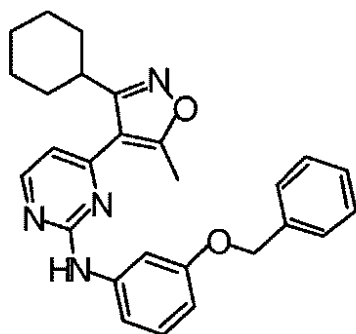
。その固形生成物を減圧して一晩乾燥して、収率 98.4% で、アリアルグアニジン 9 (23.8 g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (MeOH-d₄) 6.4 - 7.5 (m, 9H), 5.1 (s, 2H)。

【0182】

(実施例 6)

【0183】

【化 3 1】



10

10

【0184】

(3-ベンジルオキシ-フェニル)-[4-(3-シクロヘキシル-5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(10): 封管中のエナミン 7 (3.5 g, 13.36 mmol) の MeOH (5 ml 無水) 溶液に、アリアルグアニジン 9 (3.88 g, 16.03 mmol) に続いてメタノール中のナトリウムメトキシド (0.5 M, 32.06 ml, 17.03 mmol) を加えた。得られた混合物を攪拌し、そして 85 で、一晩加熱した。その反応物を周囲温度まで冷却し、減圧して溶媒を除去した。その粗生成物を CH₂Cl₂ と水との間で分割し、層分離した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧して溶媒を除去した。この粗生成物をシリカクロマトグラフィー (20% ~ 40% EtOAc : ヘキサン勾配で溶出) により精製して、ピリミジン 収率 55% で、化合物 10 (3.25 g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 1.2 - 2.0 (m, 10H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 - 7.6 (m, 9H), 8.4 (d, 1H)。

20

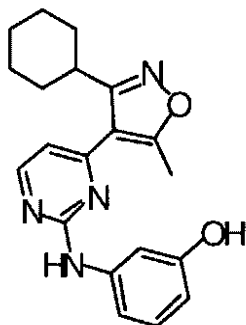
30

【0185】

(実施例 7)

【0186】

【化 3 2】



40

11

50

【0187】

3 - [4 - (3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェノール (11) : ピリミジン 10 (1 . 25 g、2 . 84 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、水 (3 mL) 中のギ酸アンモニウム (2 . 5 g、39 . 64 mmol) に続いて Pd / C (10 mol %、10 重量 %、湿潤) を加えた。得られた混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物をセライトのプラグで濾過し、その濾液を減圧して濃縮した。この濃縮物を CH₂Cl₂ に懸濁し、濾過により、過剰のギ酸アンモニウムを除去した。その濾液を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧して溶媒を除去した。その粗生成物を、50 % EtOAc : ヘキサンを使用して、シリカのショートプラグでのフラッシングにより精製して、収率 89 % で、所望のフェノール 11 (0 . 88 g) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1 . 2 - 2 . 0 (m , 10 H) , 2 . 5 (s , 3 H) , 3 . 1 (m , 1 H) , 6 . 5 (d , 1 H) , 6 . 7 (d , 1 H) , 7 . 0 (d , 1 H)、7 . 2 (dd , 1 H) , 7 . 3 (bs , 1 H) , 7 . 4 (s , 1 H) , 8 . 4 (d , 1 H)。

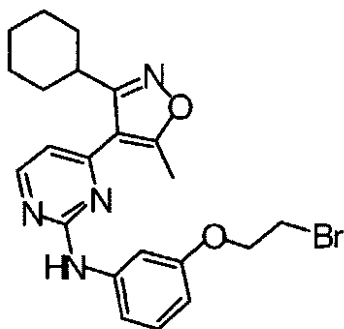
10

【0188】

(実施例 8)

【0189】

【化 33】



20

12

30

【0190】

[3 - (2 - ブロモ - エトキシ) - フェニル] - [4 - (3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (12) : フェノール 11 (880 mg、2 . 51 mmol) の THF (無水、5 mL) 溶液に、0 で、ジエチルアゾジカルボキシレート (0 . 52 mL、3 . 27 mmol) およびトリフェニルホスフィン (857 mg、3 . 27 mmol) に続いて 2 - ブロモエタノール (0 . 23 mL、3 . 27 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で、4 時間攪拌し、減圧して溶媒を除去した。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (30 % EtOAc : ヘキサン) で精製して、収率 65 % で、白色固形物として、所望のプロモ誘導体 12 (745 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1 . 2 - 2 . 0 (m , 10 H) , 2 . 5 (s , 3 H) , 3 . 1 (m , 1 H) , 3 . 6 (t , 2 H) , 4 . 3 (t , 2 H) , 6 . 6 (d , 1 H) , 6 . 7 (d , 1 H) , 7 . 1 (d , 1 H) , 7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 3 (dd , 1 H) , 7 . 4 (s , 1 H) , 8 . 4 (d , 1 H)。

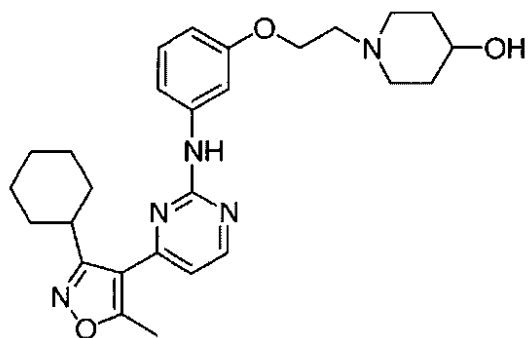
40

【0191】

(実施例 9)

【0192】

【化34】

**IIIa-5**

10

【0193】

4 - (2 - { 3 - [4 - (3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェノキシ } - エチル) - ピペリジン - 4 - オール (IIIa - 5) : 封管中のプロモ化合物 12 (30 mg , 0 . 066 mmol) のアセトニトリル (無水 , 1 mL) 溶液に、ピペリジン - 4 - オール (66 . 3 mg , 0 . 66 mmol) に続いてトリエチルアミン 1 滴を加えた。その反応物を、60 で、5 時間加熱した。この反応系を室温まで冷却し、減圧して溶媒を除去した。その濃縮物を CH₂Cl₂ と水との間で分割し、層分離した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧して溶媒を除去した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (5 % MeOH : CH₂Cl₂) により精製して、収率 76 % で、IIIa - 5 (24 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1 . 2 - 2 . 0 (m , 14 H) , 2 . 3 (m , 2 H) , 2 . 5 (s , 3 H) , 2 . 8 (t , 2 H) , 2 . 9 (m , 2 H) , 3 . 1 (m , 1 H) , 3 . 7 (m , 1 H) , 4 . 1 (t , 2 H) , 6 . 6 (d , 1 H) , 6 . 7 (d , 1 H) , 7 . 1 (d , 1 H) 、 7 . 2 (s , 1 H) , 7 . 2 (dd , 1 H) , 7 . 3 (s , 1 H) , 8 . 4 (d , 1 H) 。

20

【0194】

(実施例 10)

本発明者は、上記実施例 1 ~ 9 で記述した方法および図式 I ~ VI で図示した方法と実質的に類似の方法により、式 Ia の他の化合物を調製した。これらの化合物の特性データは、以下の表 8 で要約するが、これは、M + 1 (観察) 、HPLC および ¹H NMR データを含み、ここで、「Y」との用語は、その ¹H NMR データが得られて指定の構造と一致することが分かったことを示す。「R_t」との用語は、保持時間 (分) を意味し、これは、示した HPLC 方法 A または B のいずれかを使用して、その化合物について得られ、ここで、HPLC 方法 A および B は、以下で記述するとおりである。

30

【0195】

(HPLC 方法 A)

カラム : YMC ODS - AQ、3 × 100 mm

勾配 : 5 分間で 10 % * 90 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA) ; 0 . 7 分間で 90 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA) ; 0 . 1 分間で 90 % * 10 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA) ; 次いで、1 . 2 分間で 10 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA)

流速 : 1 . 0 mL / 分。

40

【0196】

(方法 B)

カラム : YMC ODS - AQ、3 × 150 mm

勾配 : 7 分間で 10 % * 90 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA) ; 2 . 0 分間で 90 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA) ; 1 . 0 分間で 90 % * 10 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA) ; 次いで、2 . 0 分間で 10 % CH₃CN / 水 (0 . 1 % TFA)

流速 : 1 . 0 mL / 分。

50

【 0 1 9 7 】

化合物番号は、表 1 ~ 7 で列挙した化合物番号に対応している。

【 0 1 9 8 】

(表 8、式 I a の選択した化合物に対する特性データ)

【 0 1 9 9 】

【表 1 5 - 1】

化合物番号	M+H (観察)	R _f /方法	¹ H NMR
IIa-2	464	6.08/B	Y
Va-1	489	2.48/A	Y
IIIa-1	479	7.90/B	Y
IIIa-2	464	6.027/B	Y
IIIa-3	448	6.08/B	Y
IIIa-4	462	6.28/B	Y
IIIa-5	478	5.90/B	Y
IIIa-6	492	6.02/B	Y
IIIa-7	478	6.08/B	Y
IIIa-8	507	5.60/B	Y
IIIa-9	492	6.01/B	Y
IIIa-10	506	6.09/B	Y
IIIa-11	492	6.13/B	Y
IIIa-12	521	2.23/A	Y
IIIa-13	492	2.52/A	Y
IIIa-14	505	2.25/A	Y
IIIa-15	478	2.53/A	Y

10

20

【 0 2 0 0 】

【表 1 5 - 2】

化合物番号	M+H (観察)	R _f /方法	¹ H NMR
IIIa-16	462	2.62/A	Y
IIIa-17	476	2.70/A	Y
IIIa-18	477	4.96/B	Y
IIIa-20	506	2.52/A	Y
IIIa-21	520	2.55/A	Y
IIIa-27	466	5.12/B	Y
IIIa-32	469	5.32/A	Y
IIIa-34	435.3	4.32/B	Y
IIIa-35	449.3	4.46/B	Y

30

40

【 0 2 0 1 】

以下の実施例は、本発明の化合物を S r c および L c k キナーゼの阻害剤として試験した方法を示す。

【 0 2 0 2 】

(実施例 1 1)

これらの化合物を、放射能ベースアッセイまたは分光測光アッセイのいずれかを使用して、ヒト S r c キナーゼの阻害剤として、評価した。

【 0 2 0 3 】

(S r c 阻害アッセイ A : 放射能ベースアッセイ)

これらの化合物を、パキユロウイルス細胞から発現し精製した全長組換えヒト S r c キ

50

ナーゼ (Upstate Biotechnology 製、cat. no. 14-117) の阻害剤として、アッセイした。ATP から Glu : Tyr = 4 : 1 の組成のランダムポリGlu - Tyr 重合体基質 (Sigma, cat. no. P-0275) のチロシンへと ^{33}P を取り込むことに従って、Src キナーゼの活性をモニターした。以下は、これらのアッセイ成分の最終濃度であった：0.05 M の HEPES、pH 7.6、10 mM の MgCl_2 、2 mM の DTT、0.25 mg/ml の BSA、10 μM の ATP (1 反応あたり 1 ~ 2 μCi ^{33}P -ATP)、5 mg/ml のポリGlu - Tyr、および 1 ~ 2 単位の組換えヒト Src キナーゼ。典型的なアッセイでは、ATP を除いて全ての反応成分を予め混合し、そしてアッセイプレートウェルに等分した。このウェルに、DMSO に溶解した阻害剤を加えて、2.5 % の最終 DMSO 濃度を得た。 ^{33}P -ATP との反応を開始する前に、このアッセイプレートを、30 で、10 分間インキュベートした。反応の 20 分後、これらの反応を、150 μl の 10 % トリクロロ酢酸 (TCA) (これは、20 mM Na_3PO_4 を含有する) でクエンチした。次いで、クエンチした試料を、96 ウェルフィルタープレート (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat. no. 7700-3310; これは、フィルタープレート真空マニホールドに設置した) に移した。フィルタープレートを、10 % TCA (これは、20 mM Na_3PO_4 を含有する) で 4 回洗浄し、次いで、メタノールで 4 回洗浄した。次いで、各ウェルに、シンチレーション流体 200 μl を加えた。これらのプレートを密封し、それらのフィルターに関連した放射能の量を、Top Count シンチレーションカウンタで定量した。取り込まれた放射能を、その阻害剤の濃度の関数として、プロットした。そのデータを、競合阻害動力学モデルに当てはめて、その化合物の K_i を得た。

10

20

【0204】

(Src 阻害アッセイ B : 分光測光アッセイ)

ポリGlu - Tyr 基質のヒト組換え Src キナーゼで触媒したリン酸化により ATP から産生した ADP を、共役酵素アッセイを使用して、定量した (Fox ら、(1998) Protein Sci 7, 2249)。このアッセイにて、1 分子の NADH は、このキナーゼ反応で産生された ADP の各分子に対して、NAD に酸化される。NADH の消失は、340 nm で、うまく追跡できる。

【0205】

以下は、これらのアッセイ成分の最終濃度であった：0.025 M の HEPES、pH 7.6、10 mM の MgCl_2 、2 mM の DTT、0.25 mg/ml のポリGlu - Tyr および 25 nM の組換えヒト Src キナーゼ。共役酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM のホスホエノールピルビン酸、200 μM の NADH、30 $\mu\text{g/ml}$ のピルビン酸キナーゼおよび 10 $\mu\text{g/ml}$ の乳酸脱水素酵素であった。

30

【0206】

典型的なアッセイでは、ATP を除いて全ての反応成分を予め混合し、そしてアッセイプレートウェルに等分した。このウェルに、DMSO に溶解した阻害剤を加えて、2.5 % の最終 DMSO 濃度を得た。100 μM の ATP との反応を開始する前に、このアッセイプレートを、30 で、10 分間インキュベートした。そのは、時間に伴う 340 nm での吸光度の変化 (反応速度) を、分子装置プレート読み取り装置でモニターした。その速度データを、その阻害剤の濃度の関数として、競合阻害動力学モデルに当てはめて、その化合物の K_i を得た。

40

【0207】

以下の化合物は、この Src 阻害アッセイにて、0.1 マイクロモラー未満の K_i を生じた：IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIb-28 および Va-1。これらの化合物番号は、表 1 ~ 7 の化合物番号に対応している。

【0208】

(実施例 12)

50

これらの化合物を、放射能ベースアッセイまたは分光測光アッセイのいずれかを使用して、ヒトLckキナーゼの阻害剤として、評価した。

【0209】

(Lck阻害アッセイA：放射能ベースアッセイ)

これらの化合物を、バキュロウイルス細胞から発現し精製した全長ウシ胸腺Lckキナーゼ(Upsstate Biotechnology製、cat.no.14-106)の阻害剤として、アッセイした。ATPからGlu:Tyr=4:1の組成のランダムポリGlu-Tyr重合体基質(Sigma, cat.no.P-0275)のチロシンへと³³Pを取り込むことに従って、キナーゼの活性をモニターした。以下は、これらのアッセイ成分の最終濃度であった：0.025MのHEPES、pH7.6、10mMのMgCl₂、2mMのDTT、0.25mg/mlのBSA、10μMのATP(1反応あたり1~2μCi ³³P-ATP)、5mg/mlのポリGlu-Tyr、および1~2単位の組換えウシ胸腺Srcキナーゼ。典型的なアッセイでは、ATPを除いて全ての反応成分を予め混合し、そしてアッセイプレートウェルに等分した。このウェルに、DMSOに溶解した阻害剤を加えて、2.5%の最終DMSO濃度を得た。³³P-ATPとの反応を開始する前に、このアッセイプレートを、30℃で、10分間インキュベートした。反応の20分後、これらの反応を、150μlの10%トリクロロ酢酸(TCA)(これは、20mM Na₃PO₄を含有する)でクエンチした。次いで、クエンチした試料を、96ウェルフィルタープレート(Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat.no.7700-3310;これは、フィルタープレート真空マニホールドに設置した)に移した。フィルタープレートを、10%TCA(これは、20mM Na₃PO₄を含有する)で4回洗浄し、次いで、メタノールで4回洗浄した。次いで、各ウェルに、シンチレーション流体200μlを加えた。これらのプレートを密封し、それらのフィルターに結合した放射能の量を、TopCountシンチレーションカウンタで定量した。取り込まれた放射能を、その阻害剤の濃度の関数として、プロットした。そのデータを、競合阻害動力学モデルに当てはめて、その化合物のK_iを得た。

【0210】

(Lck阻害アッセイB：分光測光アッセイ)

ポリGlu-Tyr基質のヒト組換えLckキナーゼで触媒したリン酸化によりATPから生成したADPを、共役酵素アッセイを使用して、定量した(Foxら、(1998) Protein Sci 7, 2249)。このアッセイにて、1分子のNADHは、このキナーゼ反応で生成されたADPの全ての分子に対して、NADに酸化される。NADHの消失は、340nmで、うまく追跡できる。

【0211】

以下は、これらのアッセイ成分の最終濃度であった：0.025MのHEPES、pH7.6、10mMのMgCl₂、2mMのDTT、5mg/mlのポリGlu-Tyrおよび50nMの組換えウシ胸腺Lckキナーゼ。共役酵素系の成分の最終濃度は、2.5mMのホスホエノールピルビン酸、200μMのNADH、30μg/mlのピルビン酸キナーゼおよび10μg/mlの乳酸脱水素酵素であった。

【0212】

典型的なアッセイでは、ATPを除いて全ての反応成分を予め混合し、そしてアッセイプレートウェルに等分した。このウェルに、DMSOに溶解した阻害剤を加えて、2.5%の最終DMSO濃度を得た。150μMのATPとの反応を開始する前に、このアッセイプレートを、30℃で、10分間インキュベートした。吸光度の340nmでの時間に伴う変化(反応速度)を、分子装置プレート読み取り装置でモニターした。その速度データを、その阻害剤の濃度の関数として、競合阻害動力学モデルに当てはめて、その化合物のK_iを得た。

【0213】

表10は、このLck阻害アッセイにおける本発明の選択した化合物の活性結果を示す

10

20

30

40

50

。化合物番号は、表 1 ~ 7 の化合物番号に対応している。0.1 マイクロモル (μM) 未満の K_i を有する化合物は、「A」と評価し、0.1 μM と 1 μM との間の K_i を有する化合物は、「B」と評価し、そして 1 μM より高い K_i を有する化合物は、「C」と評価する。

【0214】

(表 10、選択した化合物の L c k 活性)

【0215】

【表 16 - 1】

番号	活性	番号	活性	番号	活性
IIIa-1	A	IIIa-2	A	IIIa-3	A
IIIa-4	A	IIIa-5	A	IIIa-6	A
IIIa-7	A	IIIa-8	A	IIIa-9	A
IIIa-10	A	IIIa-11	A	IIIa-12	A
IIIa-13	A	IIIa-14	A	IIIa-15	A
IIIa-16	A	IIIa-17	A	IIIa-18	A
IIIa-19	A	IIIa-20	A	IIIa-21	A
IIIa-22	A	IIIa-23	A	IIIa-24	A

10

20

【0216】

【表 16 - 2】

番号	活性	番号	活性	番号	活性
IIIa-25	A	IIIa-26	A	IIIa-27	A
IIIa-28	C	IIIa-29	A	IIIa-30	C
IIIa-31	A	-	-	-	-
IIIb-24	C	IIIb-25	C	IIIb-26	C
IIIb-27	B	IIIb-28	A	IIIb-29	A
Va-1	A	-	-	-	-

30

【0217】

本発明者は、本発明の多数の実施形態を記述しているものの、本発明者の基本的な例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するように変更できることが明らかである。従って、本発明の範囲は、例示の目的で表わされている特定の実施形態よりもむしろ、添付の特許請求の範囲で規定され得ることが理解できるはずである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
		C 0 7 D	413/14

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ベミス, ガイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 6, アーリントン, アップルトン ストリート
2 5 6

(72)発明者 ガオ, ファイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 2 6 0, ナティック, ランズ エンド 2 6

(72)発明者 ハリントン, エドムンド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 2 7, サウス ボストン, イースト 8ティエ
イチ ストリート 4 6 0

(72)発明者 レデボア, マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 0, アクトン, フォークナー ヒル ロード
3 6

(72)発明者 サリチュロ, フランチェスコ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2, マールボロ, ベーカー ロード 2 5

(72)発明者 ワン, ジアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 2 5, ボストン, サウス ポイント ドライブ
2 5 ナンバー 5 0 1

審査官 福井 悟

(56)参考文献 国際公開第01/012621(WO, A1)
特表2005-500261(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-33/44
CA/REGISTRY(STN)