

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5406725号
(P5406725)

(45) 発行日 平成26年2月5日 (2014.2.5)

(24) 登録日 平成25年11月8日 (2013.11.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C O 7 D 487/14 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/28

請求項の数 17 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-541404 (P2009-541404)	(73) 特許権者	598032106
(86) (22) 出願日	平成19年12月14日 (2007.12.14)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2010-513285 (P2010-513285A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成22年4月30日 (2010.4.30)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/025688		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開番号	W02008/076392		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(87) 国際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)		ェーバリー ストリート 130
審査請求日	平成22年12月13日 (2010.12.13)		130 Waverly Street,
(31) 優先権主張番号	60/874, 878		Cambridge, Massachu
(32) 優先日	平成18年12月14日 (2006.12.14)		setts 02139-4242, U
(33) 優先権主張国	米国 (US)		. S. A.
		(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

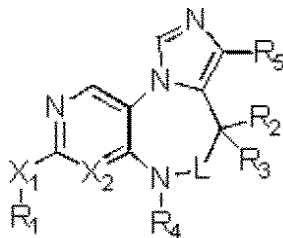
(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤として有用な化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

〔式中、

X¹ は、NHであり；

X² は、Nであり；

R¹ は、H、C₁₋₁₀ 脂肪族、C₃₋₁₀ シクロ脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、5 員ないし 10 員のヘテロアリール、または 3 員ないし 10 員のヘテロシクリル（ここで、該 R¹ は、所望により 0 - 5 個の J¹ で置換されていてよい。）であり；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族（ここで、 R^2 および R^3 はそれぞれ、所望によりかつ独立して、0 - 5 個の J^2 および J^3 でそれぞれ置換されていてよい。）であるか；または

R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、 O 、 N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和もしくは部分的不飽和単環式環（ R^2 および R^3 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の J^2 J^3 で置換されていてよい。）を形成し；

R^4 は、 C_{3-10} シクロ脂肪族であり；かつ、 R^4 は、所望により 0 - 5 個の J^4 で置換されていてよく；

R^5 は、 H 、 CO_2R 、 CH_2OR 、 $CONR_2$ 、 CN 、 F または CF_3 であり；

L は、結合であり；

J^1 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 NO_2 、 CN 、 Q または $-Z-Q$ であるか；または、2 個の J^1 は一体となって、所望により $=O$ を形成していてよく；

Z は、所望により $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ のうち 0 - 3 個で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；各 Z は、所望により 0 - 2 個の J^2 で置換されていてよく；

Q は、 H ； C_{1-6} 脂肪族； O 、 N および S から独立して選択される 0 - 3 個のヘテロ原子を有する、3 ないし 8 員の芳香族性または非芳香族性単環式環；または、 O 、 N および S から独立して選択される 0 - 5 個のヘテロ原子を有する、8 - 12 員の芳香族性または非芳香族性二環式環系であり；各 Q は、所望により 0 - 5 個の J^Q で置換されていてよく；

J^2 および J^3 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、または $-(C_{1-4} \text{ アルキル})_n-V^1$ であり；ここで、

n は、0 または 1 であり；

V^1 は、ハロ（ C_{1-4} 脂肪族）、 $-O$ （ハロ C_{1-4} 脂肪族）、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR'' 、 SH 、 SR'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $N(R'')_2$ 、 COH 、 COR'' 、 CO_2H 、 CO_2R'' 、 $CONH_2$ 、 $CONHR''$ 、 $CONR''_2$ 、 $OCOR''$ 、 $OCONH_2$ 、 $OCONHR''$ 、 $OCON(R'')_2$ 、 $NHCOR''$ 、 $NR''COR''$ 、 $NHCO_2R''$ 、 $NR''CO_2R''$ 、 $NHCO_2H$ 、 $NR''CO_2H$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR''$ 、 $NHCON(R'')_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR'' 、 $SO_2N(R'')_2$ 、 $NHSO_2R''$ 、または $NR''SO_2R''$ であるか；

または、 V^1 は、 C_{3-6} シクロ脂肪族、フェニル、5 ないし 6 員のヘテロアリール、または 3 ないし 6 員のヘテロシクリルから選択される環状基（ここで、該環状基は、所望により 0 - 3 個の J^V で置換されていてよい。）であり；

R'' は、非置換 C_{1-4} 脂肪族であるか；

または、同一原子に結合した同じ J^2 および J^3 の 2 個は、一体となって、所望により $=O$ を形成していてよく；

J^2 および J^V は、それぞれ独立して、ハロ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、 NO_2 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-O$ （ハロ C_{1-4} 脂肪族）、またはハロ（ C_{1-4} 脂肪族）であり；

J^Q 、 J^4 および J^2 J^3 は、それぞれ独立して、 M または $-Y-M$ であり；

Y は、それぞれ独立して、非置換 C_{1-6} 脂肪族、または所望により $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ のうち 0 - 3 個で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；

M は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、ハロ（ C_{1-4} 脂肪族）、 $-O$ （ハロ C_{1-4} 脂肪族）、3 ないし 6 員のヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 NH_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 COH 、 COR' 、 CO_2H 、 CO_2R' 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $OCOR'$ 、

10

20

30

40

50

OCONH_2 、 OCONHR' 、 $\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 NHCOR' 、 $\text{NR}'\text{COR}'$ 、
 $\text{NHCO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 NHCO_2H 、 $\text{NR}'\text{CO}_2\text{H}$ 、 NHCONH_2 、
 $\text{NHCONHR}'$ 、 $\text{NHCON}(\text{R}')_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}'$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}'$ または $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ であり；

R は H であるか、または非置換 C_{1-6} 脂肪族であり；そして

R' は、非置換 C_{1-6} 脂肪族であるか；または、2 個の R' 基は、それらが結合する原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 1 個のヘテロ原子を有する、非置換 3 ないし 8 員の飽和または部分的な飽和単環式環を形成する。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

10

R^1 が、所望により置換されていてよい C_{6-10} アリールまたは所望により置換されていてよい 5 員ないし 10 員のヘテロアリールである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、所望により置換されていてよい C_{6-10} アリールである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^5 が H または CO_2R である、請求項 1 - 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 および R^3 のうち 1 個が、H であり、他が、所望により置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族または所望により置換されていてよい C_{3-8} シクロ脂肪族である、請求項 1 - 4 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 6】

L が結合であり；

X^2 が N であり；

R^1 が、所望により置換されていてよい C_{6-10} アリールまたは所望により置換されていてよい 5 - 10 員のヘテロアリールであり；そして

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、H、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族；ここで、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、所望により 0 - 5 個の J^2 および J^3 でそれぞれ置換されていてよい；または

R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、所望により置換されていてよい 3 ないし 6 員の飽和または部分的な飽和単環式環を形成してよい、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 7】

J^2 および J^3 が、それぞれ独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、または $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_n-\text{V}^1$ であり；ここで、n が、0 または 1 であり；

V^1 が、ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、 $-\text{O}$ (C_{1-4} 脂肪族)、ハロ、 NO_2 、CN、OH、 OR'' 、SH、 SR'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $\text{N}(\text{R}'')_2$ 、COH、 COR'' 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{R}''$ 、 CONH_2 、 CONHR'' 、 CONR''_2 、 OCOR'' 、 OCONH_2 、 OCONHR'' 、 $\text{OCON}(\text{R}'')_2$ 、 NHCOR'' 、 $\text{NR}''\text{COR}''$ 、 $\text{NHCO}_2\text{R}''$ 、 $\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}''$ 、 NHCO_2H 、 $\text{NR}''\text{CO}_2\text{H}$ 、 NHCONH_2 、 $\text{NHCONHR}''$ 、 $\text{NHCON}(\text{R}'')_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}''$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}''$ 、または $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}''$ であり；

R'' が、非置換 C_{1-4} 脂肪族であるか；

または、同一原子に結合した同じ J^3 および J^4 の 2 個が、一体となって、所望により = O を形成してよい、

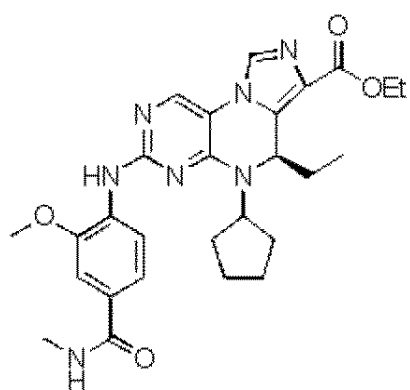
40

請求項 1 - 6 のいずれか一項記載の化合物。

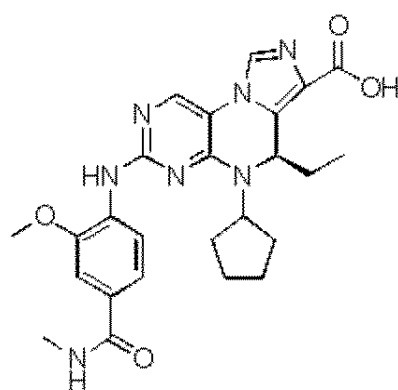
【請求項 8】

以下の化合物：

【化 2】

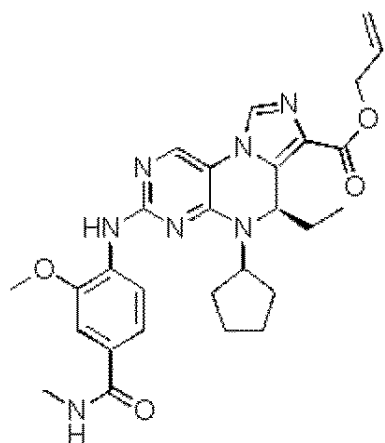


(I-1),

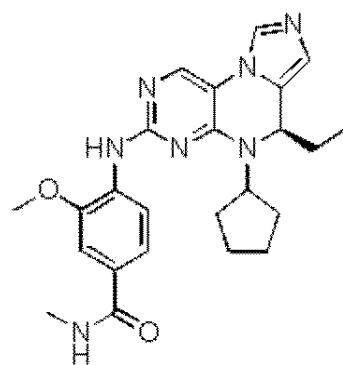


(I-2),

10

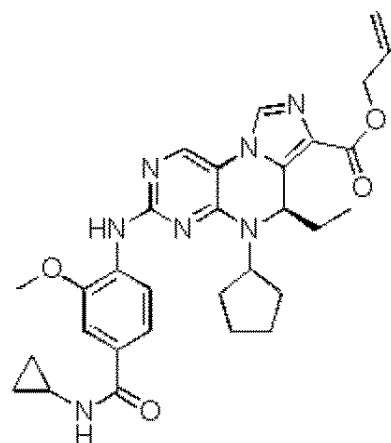


(I-3),

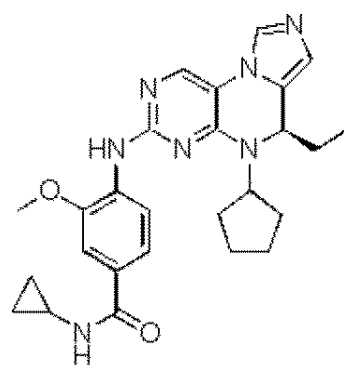


(I-4),

20

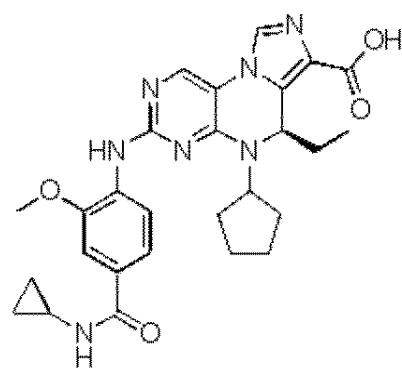


(I-5),



(I-6),

30



(I-7),

40

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物、および薬学的に許容される担体、アジュバ

50

ントまたはピークルを含む、組成物。

【請求項 10】

タンパク質キナーゼ活性の阻害用の医薬を製造するための、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 11】

該タンパク質キナーゼが P L K 1 である、請求項 10 記載の使用。

【請求項 12】

生物学的サンプルと請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物を接触させることを含む、該生物学的サンプルにおけるタンパク質キナーゼ活性の阻害方法。

【請求項 13】

該タンパク質キナーゼが P L K 1 である、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に仲介される障害の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 15】

医薬が、化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、骨破壊障害を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択される付加的治療剤をさらに含み、

a) 該付加的治療剤が処置される疾患に適当であり；かつ、

b) 該付加的治療剤が請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物と共に単回投与量形態として、または該化合物とは別に複数回投与量形態の一部として投与されるものである、請求項 14 記載の使用。

【請求項 16】

黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽腫、または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、中枢神経系 (C N S) の腫瘍、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌もしくは膵臓癌から選択される癌の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 17】

癌の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

参考文献

本出願は、2006年12月14日出願の米国特許出願番号60/874,878に優先権の利益を主張する。

【0002】

発明の技術分野

本発明は、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物、ならびに種々の障害の処置における該組成物の使用方法を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を製造する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

新規治療剤の探索は、近年、疾患と関係する酵素および他の生体分子の構造のさらなる理解により非常に促進されている。重点的研究の対象となった酵素の1つの重要なクラス

10

20

30

40

50

がタンパク質キナーゼである。

【 0 0 0 4 】

タンパク質キナーゼは細胞内の種々のシグナル伝達プロセスの制御を担う構造的に関連した酵素の1つの大きなファミリーを構成している (Hardie, G and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995参照)。タンパク質キナーゼは、それらの構造および触媒機能の保存により、共通の先祖遺伝子から進化したと考えられている。ほとんど全てのキナーゼが類似の250～300アミノ酸の触媒ドメインを含んでいる。該キナーゼは、それらがリン酸化する基質によりいくつかのファミリーに分類され得る (例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン/スレオニン、脂質など)。いくつかの配列モチーフは、概してこれらのキナーゼファミリーの各々に相当することが確認されている (例えば、Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576 - 596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407 - 414; Hiles et al, Cell 1992, 70, 419 - 429; Kunz et al, Cell 1993, 73, 585 - 596; Garcia - Bustos et al, EMBO J 1994, 13, 2352 - 2361を参照)。

【 0 0 0 5 】

一般に、タンパク質キナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に關与するタンパク質アクセプターへのリン酸基の転位を行うことにより細胞内のシグナル伝達を仲介する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御することができる分子オン/オフスイッチとして働く。これらのリン酸化事象は、最終的に、種々の細胞外刺激およびその他の刺激に应答して誘発される。このような刺激の例としては、環境および化学ストレスシグナル (例えば、ショック、熱ショック、紫外線、細菌内毒素および H_2O_2)、サイトカイン (例えば、インターロイキン - 1 (IL - 1) および腫瘍壊死因子 (TNF - α))、ならびに増殖因子 (例えば、顆粒球マクロファージ - コロニー刺激因子 (GM - CSF) および繊維芽細胞増殖因子 (FGF)) が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、生存、ならびに細胞周期の制御に係する1以上の細胞応答に影響を与え得る。

【 0 0 0 6 】

多くの疾患が上記のようなタンパク質キナーゼ仲介事象により誘発される異常な細胞応答と関連している。これらの疾患として、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病およびホルモン関連疾患が含まれるが、これらに限定されない。従って、治療剤として有効なタンパク質キナーゼ阻害剤を見出すため、医化学分野で相当な努力がなされてきた。

【 0 0 0 7 】

Polo様キナーゼ (PLK) は、酵母からヒトまでの種で高度に保存されているセリン/スレオニンキナーゼファミリーに属する (Lowery DM et al., Oncogene 2005, 24; 248 - 259に総説)。該PLKキナーゼは、有糸分裂の開始および進行の制御を含む、細胞周期における複数の役割を有する。

【 0 0 0 8 】

PLK1は、最も特徴づけられたPLKファミリーメンバーである。PLK1は広範囲で発現し、高い有糸分裂指数を有する組織に最も多い。PLK1のタンパク質レベルは有糸分裂中に上昇し、極大となる (Hamanaka, R et al., J Biol Chem 1995, 270, 21086 - 21091)。報告されているPLK1の基質は、有糸分裂の開始および進行を制御することが知られている全ての分子であり、CDC25C、サイクリンB、p53、APC、BRCA2およびプロテアソームが含まれる。PLK1は多くの癌種で上方制御され、それらの発現レベルは疾患の重篤度と相関する (Macmillan, JC et al., Ann Surg Oncol 2001, 8, 729 - 740)。PLK1は癌遺伝子であり、NIH - 3T3細胞を形質転換することができる (Smith, MR et al., Biochem Biophys Res Commun 1997, 234, 397 - 405)。siRNA、アンチセンス、抗体のマイクロインジェクション、またはPLK1のドミナントネガティブ構築物の細胞へのトランスフェクションによるPLK1の枯渇または阻害は、インビ

10

20

30

40

50

トロでの腫瘍細胞の増殖および生存力を低下させる(Guan, R et al., Cancer Res 2005, 65, 2698 - 2704; Liu, X et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100, 5789 - 5794, Fan, Y et al., World J Gastroenterol 2005, 11, 4596 - 4599; Lane, HA et al., J Cell Biol 1996, 135, 1701 - 1713)。P L K 1 が枯渇している腫瘍細胞は紡錘体チェックポイントが活性化されており、紡錘体形成、染色体アライメントおよび分離、ならびに細胞質分裂に欠陥がある。生存力の低下はアポトーシス誘導の結果であることが報告されている。これに対して、正常な細胞はP L K 1 が枯渇しても生存力を維持することが報告されている。s i R N A またはドミナントネガティブ構築物の使用によるP L K 1 のインビボノックダウンは、異種移植モデルにおいて腫瘍の増殖阻害または退縮をもたらす。

【 0 0 0 9 】

10

P L K 2 は主として細胞周期のG 1 期に発現され、間期細胞の中心体に局在する。P L K 2 ノックアウトマウスは正常に発達し、繁殖可能であり、正常な生存率を示すが、野生型マウスよりも2 0 % 前後小さい。ノックアウト動物由来の細胞は、正常マウスよりも細胞周期の進行が遅い(Ma, S et al., Mol Cell Biol 2003, 23, 6936 - 6943)。s i R N A またはキナーゼ不活性変異体の細胞へのトランスフェクションによるP L K 2 の枯渇は、中心小体の複製を阻止する。P L K 2 の下方制御はまた、1 つにはp 5 3 応答の抑制により、腫瘍細胞をタキソール感受性とし、有糸分裂の破綻を促進する(Burns TF et al., Mol Cell Biol 2003, 23, 5556 - 5571)。

【 0 0 1 0 】

P L K 3 は細胞周期全体を通して発現され、G 1 期から有糸分裂まで増加する。発現は高増殖性卵巣腫瘍および乳癌で上方制御され、予後の悪さと関係している(Weichert, W et al., Br J Cancer 2004, 90, 815 - 821; Weichert, W et al., Virchows Arch 2005, 446, 442 - 450)。有糸分裂の制御に加えて、P L K 3 は細胞周期中のゴルジ断片化およびD N A 損傷応答に関与すると考えられている。ドミナントネガティブ発現によるP L K 3 の阻害は、D N A 損傷後にp 5 3 依存性のアポトーシスを誘発し、腫瘍細胞によるコロニー形成を抑制することが報告されている(Li, Z et al., J Biol Chem 2005, 280, 16843 - 16850)。

【 0 0 1 1 】

P L K 4 は他のP L K ファミリーメンバーとは構造的に異なっている。このキナーゼの枯渇は、癌細胞においてアポトーシスを引き起こす(Li, J et al., Neoplasia 2005, 7, 312 - 323)。P L K 4 ノックアウトマウスはE 7 . 5 で停止しており、有糸分裂期の細胞画分が多く、一部は染色体が分離している(Hudson, JW et al., Current Biology 2001, 11, 441 - 446)。

【 0 0 1 2 】

タンパク質キナーゼファミリーの分子は腫瘍細胞の成長、増殖および生存と関連づけられている。従って、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物を開発する大きな必要性がある。P L K キナーゼが細胞分裂に不可欠であるという有力な証拠がある。細胞周期の遮断は腫瘍細胞の増殖および生存力を阻害するための臨床上有効なアプローチである。故に、特に、癌の新規な処置剤を開発するための強い医学的必要があることから、腫瘍細胞の増殖を阻害し、生存力を低下させ得るタンパク質キナーゼのP L K ファミリー(例えば、P L K 1、P L K 2、P L K 3 およびP L K 4) の阻害剤として有用な化合物の開発が望まれ得る。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 3 】

発明の概要

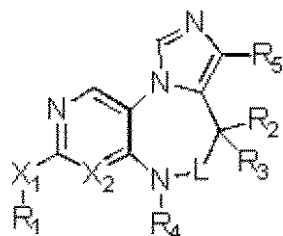
一局面において、本発明は、以下の式 I

20

30

40

【化 1】



I

10

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

式 I において、

X^1 は、結合、O、 NR^8 、S、SO または SO_2 であり；

X^2 は、N または CH であり；

R^1 は、H、 C_{1-10} 脂肪族、 C_{3-10} シクロ脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 員ないし 10 員のヘテロアリール、または 3 員ないし 10 員のヘテロシクリル（ここで、該 R^1 は、所望により 0 - 5 個の J^1 で置換されていてよい。）であり；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族（ここで、 R^2 および R^3 はそれぞれ、所望によりかつ独立して、0 - 5 個の J^2 および J^3 でそれぞれ置換されていてよい。）であり；そして

20

R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和もしくは部分的不飽和単環式環（ R^2 および R^3 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{2,3}$ で置換されていてよい。）を形成し；

R^4 は、H、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、または $C(O)NRR^1$ 、 C_{1-10} 脂肪族、 C_{3-10} シクロ脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 員ないし 10 員のヘテロアリール、3 員ないし 10 員のヘテロシクリル、 $-(C_{1-6} \text{ 脂肪族})-(C_{3-10} \text{ シクロ脂肪族})$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 脂肪族})-(C_{6-10} \text{ アリール})$ 、または $-(C_{1-6} \text{ 脂肪族})-(5$

30

員ないし 10 員のヘテロアリール) であり；かつ、 R^4 は、所望により 0 - 5 個の J^4 で置換されていてよい；または

R^2 および R^4 は、それらが結合する原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む 3 ないし 8 員の飽和もしくは部分的不飽和単環式環（ R^2 および R^4 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{2,4}$ で置換されていてよい。）を形成し；

R^5 は、H、 CO_2R 、 CH_2OR 、 $CONR_2$ 、CN、F または CF_3 であり；

L は、結合または $-C(R^6)(R^7)-$ であり；

【0015】

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族（ここで、 R^6 および R^7 はそれぞれ、所望によりかつ独立して、0 - 5 個の J^6 および J^7 でそれぞれ置換されていてよい。）であるか；または

40

R^6 および R^7 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和または部分的不飽和単環式環（ R^6 および R^7 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{6,7}$ で置換されていてよい。）を形成するか；または

R^2 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和または部分的不飽和単環式環（ R^2 および R^6 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{2,6}$ で置換されていてよい。）を形成するか；または

50

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和または部分的な飽和単環式環 (R^4 および R^6 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{4,6}$ で置換されていてよい。) を形成し；

R^8 は、H、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-8} シクロ脂肪族、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、または $C(O)NRR'$ であるか；または

J^1 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 NO_2 、CN、Q または - Z - Q であるか；または、2 個の J^1 は一体となって、所望により = O を形成していてよく；

Z は、所望により - NR -、- O -、- S -、- C(O) -、- C(=NR) -、- C(=NOR) -、- SO -、または - SO₂ - のうち 0 - 3 個で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；各 Z は、所望により 0 - 2 個の J^2 で置換されていてよく；

Q は、H； C_{1-6} 脂肪族；O、N および S から独立して選択される 0 - 3 個のヘテロ原子を有する、3 ないし 8 員の芳香族性または非芳香族性単環式環；または、O、N および S から独立して選択される 0 - 5 個のヘテロ原子を有する、8 - 12 員の芳香族性または非芳香族性二環式環系であり；各 Q は、所望により 0 - 5 個の J^Q で置換されていてよく；

J^2 、 J^3 、 J^6 および J^7 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、または - (C_{1-4} アルキル)_n - V^1 であり；ここで、n は、0 または 1 であり；

【0016】

V^1 は、ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、- O (C_{1-4} 脂肪族)、ハロ、 NO_2 、CN、OH、OR["]、SH、SR["]、NH₂、NHR["]、N(R["])₂、COH、COR["]、CO₂H、CO₂R["]、CONH₂、CONHR["]、CONR["]₂、OCOR["]、OCONH₂、OCONHR["]、OCON(R["])₂、NHCOR["]、NR["]COR["]、NHCO₂R["]、NR["]CO₂R["]、NHCO₂H、NR["]CO₂H、NHCONH₂、NHCONHR["]、NHCON(R["])₂、SO₂NH₂、SO₂NHR["]、SO₂N(R["])₂、NH₂SO₂R["]、または NR["]SO₂R["] であるか；

または、 V^1 は、 C_{3-6} シクロ脂肪族、フェニル、5 ないし 6 員のヘテロアリール、または 3 ないし 6 員のヘテロシクリルから選択される環状基 (ここで、該環状基は、所望により 0 - 3 個の J^V で置換されていてよい。) であり；

R["] は、非置換 C_{1-4} 脂肪族であるか；

または、同一原子に結合した同じ J^2 、 J^3 、 J^6 および J^7 のうち 2 個は、一体となって、所望により = O を形成していてよく；

J^2 および J^V は、それぞれ独立して、ハロ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、 NO_2 、CN、- NH₂、- NH (C_{1-4} 脂肪族)、- N (C_{1-4} 脂肪族)₂、- OH、- O (C_{1-4} 脂肪族)、- CO₂H、- CO₂ (C_{1-4} 脂肪族)、- O (C_{1-4} 脂肪族)、またはハロ (C_{1-4} 脂肪族) であり；

J^Q 、 J^4 、 $J^{2,3}$ 、 $J^{2,4}$ 、 $J^{6,7}$ 、 $J^{2,6}$ および $J^{4,6}$ は、それぞれ独立して、M または - Y - M であり；

Y は、それぞれ独立して、非置換 C_{1-6} 脂肪族、または所望により - NR -、- O -、- S -、- C(O) -、- SO - または - SO₂ - のうち 0 - 3 個で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；

M は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、- O (C_{1-4} 脂肪族)、3 ないし 6 員のヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、CN、OH、OR[']、SH、SR[']、NH₂、NHR[']、N(R['])₂、COH、COR[']、CO₂H、CO₂R[']、CONH₂、CONHR[']、CONR[']₂、OCOR[']、OCONH₂、OCONHR[']、OCON(R['])₂、NHCOR[']、NR[']COR[']、NHCO₂R[']、NR[']CO₂R[']、NHCO₂H、NR[']CO₂H、NHCONH₂、NHCONHR[']、NHCON(R['])₂、SO₂NH₂、SO₂NHR[']、SO₂N(

$R')_2$ 、 $NHSO_2 R'$ または $NR' SO_2 R'$ であり；

R は H であるか、または非置換 C_{1-6} 脂肪族であり；そして

R' は、非置換 C_{1-6} 脂肪族であるか；または、2 個の R' 基は、それらが結合する原子と一体となって、 O 、 N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 1 個のヘテロ原子を有する、非置換 3 ないし 8 員の飽和または部分的不飽和単環式環を形成する。

【0017】

いくつかの態様において、 X^1 は、 O 、 NR^8 または S である。いくつかの態様において、 X^2 は N である。いくつかの態様において、 R^1 は、所望により置換されていてよい C_{6-10} アリールまたは所望により置換されていてよい 5 員ないし 10 員のヘテロアリールである。いくつかの態様において、 R^4 は、 C_{3-10} シクロ脂肪族である。いくつかの態様において、 R^5 は、 H または $CO_2 R$ である。いくつかの態様において、 R^2 および R^3 のうち 1 個は H であり、他は、所望により置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族または所望により置換されていてよい C_{3-8} シクロ脂肪族である。いくつかの態様において、 R^8 は H である。

10

【0018】

いくつかの他の態様において、 L は、結合であり； X^2 は、 N であり； R^1 は、所望により置換されていてよい C_{6-10} アリールまたは所望により置換されていてよい 5 員ないし 10 員のヘテロアリールであり；そして、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族（ここで、 R^2 および R^3 はそれぞれ、所望により 0 - 5 個の J^2 および J^3 でそれぞれ置換されていてよい。）であるか；または、 R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、所望により置換されていてよい 3 ないし 6 員の飽和または部分的不飽和単環式環を形成してよい。

20

【0019】

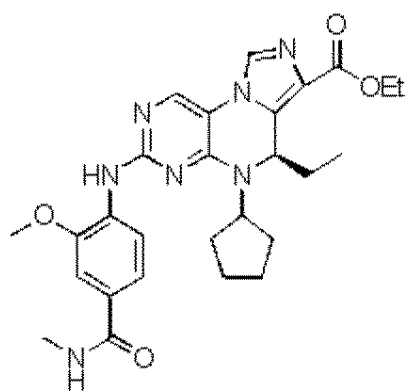
いくつかの他の態様において、 J^2 および J^3 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、または $-(C_{1-4} \text{ アルキル})_n - V^1$ （ここで、 n は、0 または 1 であり； V^1 は、ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、 $-O$ (C_{1-4} 脂肪族)、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR'' 、 SH 、 SR'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $N(R'')_2$ 、 COH 、 COR'' 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 R''$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR''$ 、 $CONR''_2$ 、 $OCOR''$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR''$ 、 $CON(R'')_2$ 、 $NHCOR''$ 、 $NR''CO_2 R''$ 、 $NHCO_2 R''$ 、 $NR''CO_2 R''$ 、 $NHCO_2 H$ 、 $NR''CO_2 H$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR''$ 、 $NHCON(R'')_2$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 NHR''$ 、 $SO_2 N(R'')_2$ 、 $NHSO_2 R''$ 、または $NR''SO_2 R''$ であり； R'' は、非置換 C_{1-4} 脂肪族であるか；または、同一原子に結合した同じ J^3 、 J^4 、 J^5 または J^6 のうち 2 個は、一体となって、所望により $=O$ を形成してよい。

30

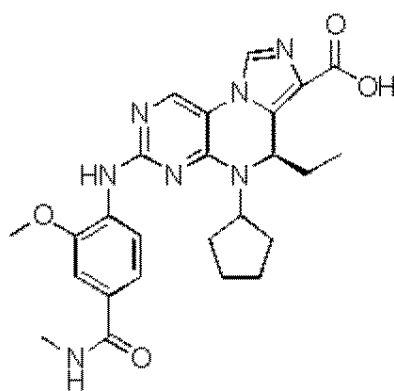
【0020】

いくつかのさらに他の態様において、本発明の化合物は、以下の化合物：

【化 2】

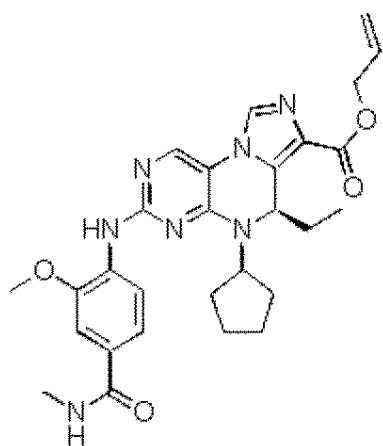


(I-1),

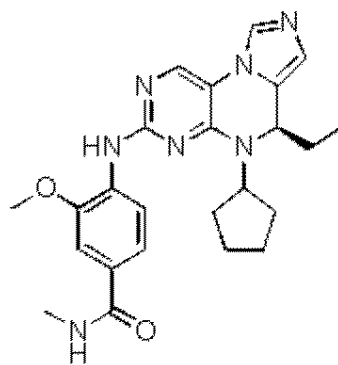


(I-2),

10

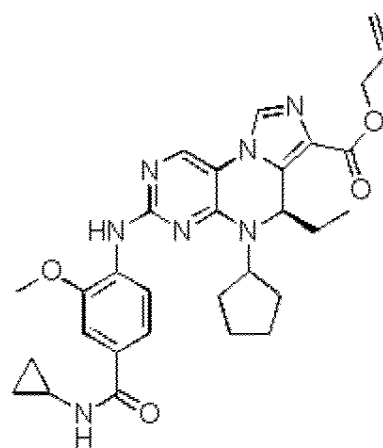


(I-3),

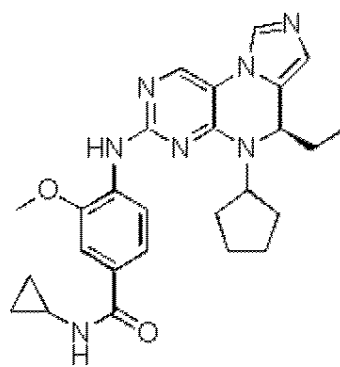


(I-4),

20

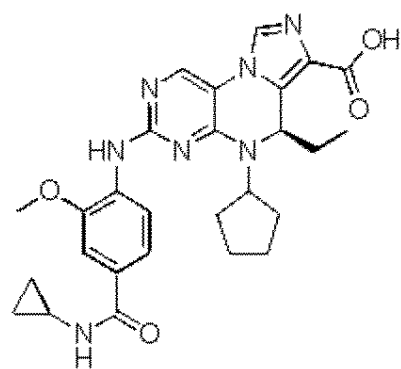


(I-5),



(I-6),

30



(I-7),

40

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択されてよい。

【 0 0 2 1 】

50

本発明の化合物は、タンパク質キナーゼ阻害剤として有用である。いくつかの態様において、これらの化合物は、PLKタンパク質キナーゼの阻害剤として有効であり、いくつかの態様において、PLK1タンパク質キナーゼの阻害剤として有効である。これらの化合物は、本明細書中に定義される。

【0022】

これらの化合物およびその薬学的に許容される塩は、自己免疫性、炎症性、増殖性、または過増殖性疾患、神経変性疾患、または免疫学的に仲介される疾患を含むが、これらに限定されない、種々の疾患、障害または状態の処置または阻止に有用である。本発明により供される化合物（その適当な塩）はまた、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究；かかるキナーゼにより仲介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および、新規キナーゼ阻害剤の比較評価、に有用である。

10

【0023】

従って、別の局面において、本発明は、上記の化合物および薬学的に許容される担体、アジュバント、またはピークルを含む医薬組成物を提供する。

【0024】

さらに別の局面において、本発明は、患者におけるタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法であって、上記の化合物を該患者に投与することを含む方法を提供する。

【0025】

さらなる別の局面において、本発明は、生物学的サンプルにおいてタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルと上記の化合物を接触させることを含む方法を提供する。

20

【0026】

いくつかの態様において、これらの方法において言及されるタンパク質キナーゼは、PLK1である。

【0027】

さらに別の局面において、本発明は、患者における、増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害または免疫学的に仲介される障害の処置方法であって、上記の化合物を、それを必要とする該患者に投与することを含む方法を提供する。

【0028】

いくつかの態様において、該方法は、化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、骨破壊障害を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択される付加的治療剤を投与することをさらに含み、該付加的治療剤は、処置される疾患に適当であり；かつ、該付加的治療剤は、該組成物と共に単回投与量形態として、または該組成物とは別に複数回投与量形態の一部として投与される。

30

【0029】

さらに別の局面において、本発明は、患者における、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽腫、または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、中枢神経系（CNS）の腫瘍、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌もしくは膵臓癌から選択される癌の処置方法であって、上記の化合物を、それを必要とする該患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【0030】

患者における癌の処置方法であって、それを必要とする該患者に上記の化合物を投与することを含む方法もまた、本発明の範囲内である。

【0031】

発明の詳細な説明

本発明は、本明細書に記載の式Iの化合物を記載する。

【0032】

本発明の化合物には、一般的に上記のものを含み、さらに本明細書に開示のクラス、サブクラスおよび種類により示される。本明細書において、他に特記しない限り、以下の定

50

義が用いられるべきである。本発明の目的に関して、化学元素は元素周期表、CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and “March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、これらの全開示内容は引用により本明細書に包含される。

【0033】

本明細書に記載の通り、原子の具体的な数の範囲はその間のいずれの整数も含む。例えば、1 - 4 個の原子を有する基は、1 個、2 個、3 個または 4 個の原子を有し得る。

【0034】

本明細書に記載の通り、本発明の化合物は、一般に上記に示されているもの、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種類により例示されるものなどの、1 個以上の置換基で所望により置換されていてよい。語句“所望により置換されていてよい”とは、語句“置換または非置換”と互換的に用いられるものと理解され得る。一般に、用語“置換されている”とは、用語“所望により”が前にあるかないかに関わらず、所定の構造の水素基が特定の置換基のラジカルで置換されていることを意味する。他に特記しない限り、所望により置換されていてよい基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有してよく、所定の構造の 2 以上の位置が特定の基から選択される 2 以上の置換基で置換され得るとき、その置換基は全ての位置で同じであっても異なってもよい。本発明により意図される置換基の組合せは好ましくは、安定な、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

【0035】

本明細書で用いる用語“安定な”は、それらの製造、検出、回収、精製および本明細書に開示されている 1 以上の目的のための使用、を可能とする条件下に置いたとき、実質的に変化しない化合物を意味する。いくつかの態様において、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、40 以下の温度、水分の不存在下、または他の化学反応条件下で、少なくとも 1 週間維持した際に実質的に変化しないものである。

【0036】

本明細書で用いる用語“脂肪族”または“脂肪族基”は、完全に飽和しているか、または分子の残りの部分とただ 1 つの結合点を有する 1 以上の不飽和単位を含む、直鎖（すなわち、非分枝型）または分枝鎖の置換または非置換炭化水素鎖を意味する。他に特記されない限り、脂肪族基は、1 - 20 個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの態様において、脂肪族基は 1 - 10 個の脂肪族炭素原子を含む。他の態様において、脂肪族基は 1 - 8 個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の態様において、脂肪族基は 1 - 6 個の脂肪族炭素原子を含み、なおさらに他の態様において、脂肪族基は 1 - 4 個の脂肪族炭素原子を含む。適当な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の置換または非置換アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が含まれるが、これらに限定されない。具体例としては、メチル、エチル、イソプロピル、n - プロピル、sec - ブチル、ピニル、n - ブテニル、エチニルおよび tert - ブチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

用語“シクロ脂肪族”は、完全に飽和している、または 1 以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分とただ 1 つの結合点を有する単環式 $C_3 - C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 - C_{12}$ 炭化水素（この二環式環系の個々の環は 3 ~ 7 員を有する。）を意味する。適当なシクロ脂肪族基としては、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基が挙げられるが、これらに限定されない。具体例としては、シクロヘキシル、シクロペンテニルおよびシクロブチルが含まれるが、これらに限定されない。具体例としては、シクロヘキシル、シクロプロペニルおよびシクロブチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で用いる用語“ヘテロ脂肪族”は、1 個または 2 個の炭素原子が、独立して、

10

20

30

40

50

酸素、硫黄、窒素、リン、またはシリコンのうち1個以上により置換される脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分枝鎖または直鎖、環状または非環状であってよく、“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクロ脂肪族”または“ヘテロ環式”基を含む。本明細書で用いる用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環式”は、非芳香族、単環式、二環式または三環式環系を意味する（ここで、1以上の環員は独立して選択されるヘテロ原子である。）。いくつかの態様において、“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環式”基は、3ないし14環員を有し、ここで、1以上の環員は酸素、硫黄、窒素またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、この系の各環は3～7環員を含む。

【0039】

10

適当なヘテロ環としては、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンズイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラン、3-テトラヒドロフラン、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアンおよび1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0040】

環式基（例えば、シクロ脂肪族およびヘテロ環）は、直線的に縮合していてもよく、架橋していてもよく、またはスピロ環式であってもよい。

【0041】

用語“ヘテロ原子”とは、酸素、硫黄、窒素またはリン（窒素、硫黄またはリンの任意の酸化形態、塩基性窒素の第四級形態、またはヘテロ環式環の置換可能な窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合)、NH(ピロリジニルの場合)またはN^{R+}(N-置換ピロリジニルの場合)の1個以上を意味する。

30

【0042】

本明細書で用いる用語“不飽和”とは、ある部分が1以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0043】

本明細書で用いる用語“非芳香族”とは、飽和または部分的に不飽和のいずれかである環を意味する。

【0044】

本明細書で用いる用語“芳香族”とは、完全に不飽和である環を意味する。

【0045】

40

本明細書で用いる用語“アルコキシ”または“チオアルキル”とは、酸素原子（“アルコキシ”）または硫黄原子（“チオアルキル”）を介して主炭素鎖に結合した、上記に定義のようなアルキル基を意味する。

【0046】

用語“ハロアルキル”、“ハロアルケニル”、“ハロ脂肪族”および“ハロアルコキシ”は、場合によって1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語“ハロゲン”、“ハロ”および“hal”とは、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0047】

単独で用いられる、または“アラルキル”、“アラルコキシ”もしくは“アリアルオキ

50

シアルキル”のようにより大きな部分の一部として用いられる用語“アリアル”は、全部で5ないし14環員を有する単環式、二環式および三環式環系を意味する（この系の少なくとも1つの環は芳香族であり、この系の各環は3～7環員を含む）。用語“アリアル”は、“アリアル環”と互換的に使用できる。用語“アリアル”はまた、下記に定義の通りヘテロアリアル環系を意味する。

【0048】

単独で用いられる、または“ヘテロアルキル”もしくは“ヘテロアリアルアルコキシ”のようなより大きな部分の一部として用いられる用語“ヘテロアリアル”は、全部で5ないし14環員を有する単環式、二環式および三環式環系を意味する（この系の少なくとも1つの環は芳香族であり、この系の少なくとも1つの環は1個以上のヘテロ原子を含み、この系の各環は3～7環員を含む）。用語“ヘテロアリアル”は、“ヘテロアリアル環”または“ヘテロ芳香族”と互換的に使用できる。適当なヘテロアリアル環としては、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリルおよび5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）、およびイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、または4-イソキノリニル）が含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書で用いる用語“保護基(protecting group)”および“保護する基(protective group)”は互換的であり、多官能性化合物の1以上の所望の反応性部位を一時的に遮断するために用いる薬剤を意味する。ある特定の態様では、保護基は以下の特徴の1以上、または好ましくは全てを有する：a) 保護された基質を得るために良好な収率で官能基に選択的に付加されること、b) 他の1以上の反応性部位で起こる反応に対して安定であること、およびc) 再形成され、脱保護された官能基に作用しない試薬により良好な収率で選択的に除去されること。保護基の例は、Greene, T.W., Wuts, P. G in “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999（およびこの書籍の他の版）に詳しく述べられており、この全開示内容は引用により本明細書中に包含される。本明細書で用いる用語“窒素保護基”とは、多官能性化合物の1以上の所望の窒素反応性部位を一時的に遮断するために用いる薬剤を意味する。好ましい窒素保護基はまた、上記で例示された特徴を有し、窒素保護基の特定の例は、Greene, T.W., Wuts, P. G in “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999の第7章に詳しく述べられており、その全開示内容は引用により本明細書中に包含される。

【0050】

いくつかの態様では、アルキルまたは脂肪族鎖は、別の原子または基で所望により置換されていてよい。このことは、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位が、所望により該他の原子または基で置換されていてよいことを意味する。かかる原子または基の例としては、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-N

10

20

30

40

50

$\text{R SO}_2 \text{NR} -$ 、 $- \text{SO} -$ 、または $- \text{SO}_2 -$ （ここで、R は本明細書で定義されている。）が挙げられるが、これらに限定されない。他に特記されない限り、任意の挿入は、化学的に安定な化合物を形成する。任意の置換は、鎖内および鎖のいずれかの末端の双方、すなわち、結合点および/または末端の双方で起こり得る。2つの任意の置換は、それが化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖内で互いに隣接していてもよい。任意の挿入または置換はまた、鎖の炭素原子の全てを完全に置換し得る。例えば、 C_3 脂肪族は $- \text{NR} -$ 、 $- \text{C}(\text{O}) -$ および $- \text{NR} -$ で所望により挿入または置換されて、 $- \text{NRC}(\text{O}) \text{NR} -$ （尿素）を形成することができる。

【0051】

他に特記されない限り、置換または挿入が末端で起こるとき、その置換原子は末端においてHと結合している。例えば、 $- \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_3$ が $- \text{O} -$ を所望により挿入されたとき、得られる化合物は $- \text{OCH}_2 \text{CH}_3$ 、 $- \text{CH}_2 \text{OCH}_3$ または $- \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$ であり得る。

【0052】

他に特記しない限り、本明細書で示される構造はまた、全ての異性体（例えば、その構造のエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体（または、配座異性体）形態）を含むことを意味する。例えば、各不斉中心に関するRおよびS配置、（Z）および（E）二重結合異性体、ならびに（Z）および（E）配座異性体が含まれる。よって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体（または、配座異性体）形態）混合物は、本発明の範囲内である。

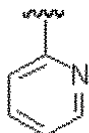
【0053】

他に特記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形も本発明の範囲内である。

【0054】

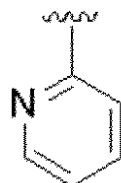
他に特記しない限り、置換基は、何らかの回転可能な結合の周囲を自由に回転可能である。例えば、下記

【化3】



で示される置換基は、

【化4】



も意味する。

【0055】

さらに、他に特記しない限り、本明細書で示される構造はまた、1以上の同位元素に富む原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素の重水素またはトリチウムによる置換または炭素の ^{13}C - もしくは ^{14}C 富化炭素による置換以外は、本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、例えば分析ツールまたは生物アッセイにおけるプローブとして有用である。

【0056】

次の略語を用いる。

【表 1】

P G	保護基
L G	脱離基
D C M	ジクロロメタン
A c	アセチル
D M F	ジメチルホルムアミド
E t O A c	酢酸エチル
D M S O	ジメチルスルホキシド
M e C N	アセトニトリル
T F A	トリフルオロ酢酸
T C A	トリクロロ酢酸
A T P	アデノシン三リン酸
E t O H	エタノール
P h	フェニル
M e	メチル
E t	エチル
B u	ブチル
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート
H E P E S	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
B S A	ウシ血清アルブミン
D T T	ジチオスレイトール
M O P S	4-モルホリンプロパンスルホン酸
N M R	核磁気共鳴
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
L C M S	液体クロマトグラフィー-質量分析
T L C	薄層クロマトグラフィー
R t	保持時間

10

20

【0057】

30

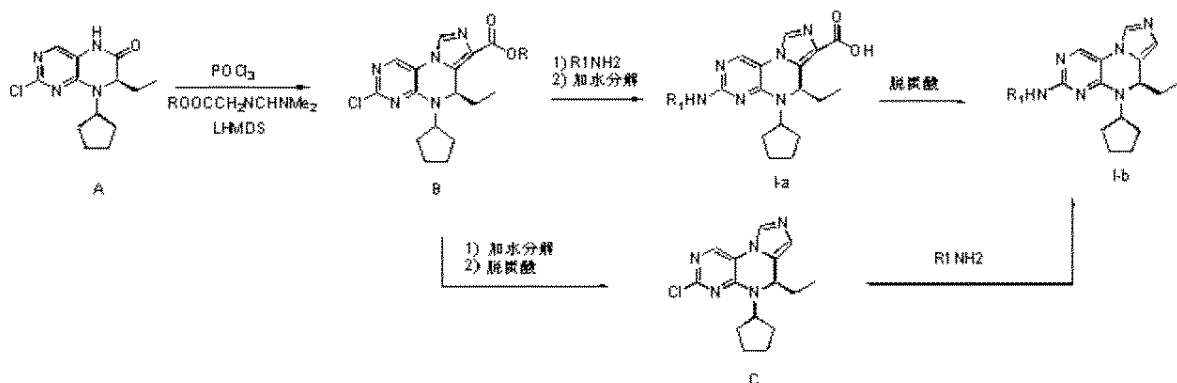
一般的合成方法

本発明の化合物は、一般に、以下の一般的スキームおよびその後の製造例に示される方法によって製造することができる。他に特記しない限り、下記のスキームの全ての変数は本明細書で定義される通りである。

【0058】

【化 5】

スキーム 1



40

【0059】

上記のスキーム 1 は、本発明で開示される所定の化合物 I - a および I - b を合成する

50

ための経路を示す。化合物Aは、US 20040176380に従って製造された。化合物Aを POCl_3 と反応させ、次いで $\text{RO}_2\text{CCH}_2\text{NCHNMe}_2$ およびLHMDsと反応させて、化合物Bを得た。化合物Bをアミン（または、アニリン）とカップリングさせ、次いで加水分解して（加水分解条件は、エステル基に性質によって変わる）、本発明の化合物I - aを得た。その後、化合物I - aを脱炭酸処理して、本発明の化合物I - bを得た。あるいは、中間体Bを加水分解し（加水分解条件は、エステル基の性質によって変わる）、次いで脱炭酸して、中間体Cを得た。アミン（または、アニリン）とカップリングさせて、化合物I - bを得た。

【0060】

従って、本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を提供する。

10

【0061】

本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、免疫仲介疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息およびアルツハイマー病を含むが、これらに限定されない疾患、障害および状態の処置に有用である化合物を提供する。本発明の別の局面は、タンパク質キナーゼの阻害剤である化合物を提供し、故に、本明細書に記載の他の使用と共に、疾患、障害および状態の処置に有用である。本発明の別の局面において、本明細書に記載の化合物の何れかを含み、所望により薬学的に許容される担体、アジュバントまたはピークルを含んでいてよい、薬学的に許容される組成物を提供する。任意の態様において、これらの組成物は、所望により1個以上の付加的治療剤をさらに含んでいてよい。

20

【0062】

また、本発明の化合物は、処置のために遊離形で存在していてよい、または適当なとき、その薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される誘導体として存在していてよいことも、認められ得る。

【0063】

本明細書で用いる“薬学的に許容される誘導体”は、必要とする患者に投与した際に、他に本明細書に記載がなければ化合物、またはその代謝産物もしくは残基を直接的または間接的にもたらし得る、付加物または誘導体である。薬学的に許容される誘導体の例としては、エステルおよびそのようなエステルの塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

本明細書で用いる用語“薬学的に許容される塩”は、医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激性、アレルギー反応などなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触して用いるのに好適であり、合理的な利益/リスク比で釣り合っている化合物の塩を意味する。

30

【0065】

薬学的に許容される塩は当技術分野で公知である。例えば、S. M. Berge et al.は、引用により本明細書の一部とされるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 - 19で薬学的に許容される塩を詳しく記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適当な無機および有機の酸および塩基由来のものを含む。これらの塩類は化合物の最終的な単離および精製の際にインサイチュウで製造され得る。酸付加塩は、1) 遊離塩基形態の精製化合物を適当な有機酸または無機酸と反応させ、2) そのようにして形成された塩を単離することにより製造できる。

40

【0066】

薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるか、またはイオン交換などの当技術分野で用いられる他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩がある。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、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、グルコヘプトン酸塩、グリセロ

50

リン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクツビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、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、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パルモン酸塩、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、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸などが挙げられる。適当な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書で開示される化合物の塩基性窒素含有基の四級化を意図する。このような四級化により水溶性もしくは油溶性または分散性製品が得られる。

10

【0067】

塩基付加塩は、1) 酸形態の精製化合物を適当な有機塩基または無機塩基と反応させ、2) このようにして形成された塩を単離することにより製造することができる。塩基付加塩としては、アルカリまたはアルカリ土類金属塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適当なとき、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級スルホン酸アルキル、およびスルホン酸アリールなどの対イオンを用いて形成されるアミン陽イオンが挙げられる。他の酸および塩基は、それら自体薬学的に許容されるものではないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩または塩基付加塩を得る際の間体として有用な塩の製造に使用可能である。

20

【0068】

本明細書に記載の通り、薬学的に許容される本発明の組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはピークルをさらに含み、それは本明細書において、所望の特定の投与量形に適合する限り、溶媒、希釈剤または他の液体ピークル、分散剤または懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑剤などのいずれか、また全てを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容される組成物の製剤に用いられる種々の担体およびその製造のための公知の技術を開示している。常套の担体媒体が、望ましくない生物学的作用をもたらすか、そうでなければ薬学的に許容される組成物の他のいずれかの成分（複数可）と有害な様式で相互作用することによるなど、本発明の化合物に不適合である場合以外は、その使用が本発明の範囲内にあると考えられる。

30

【0069】

薬学的に許容される担体として作用し得る物質のいくつかの例には、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、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、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、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、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ポリマー、羊毛脂、糖類（ラクトース、グルコースおよびスクロースなど）；コーンスターチおよびジャガイモデンプンのようなデンプン；セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど）；粉末状トラガカントガム；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤

40

50

；アルギン酸；発熱物質不含有水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒の適合性滑剤が含まれるが、これらに限定されず、また着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、防腐剤および抗酸化剤も製剤者の判断に従って当該組成物中に存在してもよい。

【 0 0 7 0 】

本発明の一局面は、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌のような増殖性および過増殖性疾患、免疫仲介疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、またはホルモン関連疾患から選択される疾患を処置する、または重篤度を軽減するための方法であって、有効量の化合物、または化合物を含む薬学的に許容される組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。用語“癌”には、次の癌：乳癌；卵巣癌；子宮頸癌；前立腺癌；精巣癌、尿生殖器系癌；食道癌；喉頭癌、嚢芽腫；神経芽腫；胃癌；皮膚癌、角化棘細胞腫；肺癌、類表皮癌腫、大細胞癌腫、小細胞癌腫、肺腺癌腫；骨癌；結腸癌；腺腫；膵臓癌、腺癌腫；甲状腺癌、濾胞性癌腫、未分化癌腫、乳頭癌腫；精上皮腫；黒色腫；肉腫；膀胱癌腫；肝臓癌腫および胆道癌；腎臓癌腫；骨髄性障害；リンパ性障害、ホジキン腫、ヘアリー細胞腫；口腔および咽頭（口内）癌、口唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌；小腸癌；結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；および白血病が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 1 】

任意の態様において、化合物または薬学的に許容される組成物の“有効量”は、上記疾患を処置するのに有効な量である。本発明の方法の化合物および組成物は、上記疾患を処置する、またはその重篤度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与することができる。いくつかの態様において、該疾患は、増殖性障害、神経変性障害、自己免疫性障害および炎症性障害、ならびに免疫により仲介される障害から選択される。ある態様において、該疾患は増殖性障害である。ある態様において、該疾患は癌である。

【 0 0 7 2 】

本発明の他の態様において、該疾患は、タンパク質キナーゼにより仲介される状態である。ある態様において、該タンパク質キナーゼは P L K である。

【 0 0 7 3 】

本明細書で用いる用語“タンパク質キナーゼにより仲介される状態”とは、タンパク質キナーゼが役割を果たしている疾患または他の有害な状態を意味する。このような状態としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、免疫仲介疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息およびアルツハイマー病が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 4 】

本明細書で用いる用語“P L K 仲介状態”としては、P L K が役割を果たしている疾患または他の有害な状態を意味する。このような状態としては、癌のような増殖性障害、神経変性障害、自己免疫性障害、および炎症性障害、ならびに免疫仲介障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 5 】

ある態様において、本発明の化合物および組成物は、タンパク質キナーゼの阻害剤である。タンパク質キナーゼの阻害剤として、本発明の化合物および組成物は、特に、タンパク質キナーゼが、疾患、状態または障害に関係するとき、該疾患、状態または障害を処置する、またはその重篤度を軽減するために有用である。一局面において、本発明は、タンパク質キナーゼが疾患状態に関係するとき、該疾患、状態または障害を処置する、またはその重篤度を軽減する方法を提供する。別の局面において、本発明は、酵素活性の阻害が疾患の処置に関係するとき、該疾患、状態または障害を処置する、またはその重篤度を軽減する方法を提供する。他の局面において、本発明は、タンパク質キナーゼとの結合により酵素活性を阻害する化合物を用いて、疾患、状態または障害を処置する、またはその重

篤度を軽減する方法を提供する。ある態様において、該タンパク質キナーゼは P L K である。

【 0 0 7 6 】

タンパク質キナーゼ阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株においてアッセイされ得る。インビトロアッセイには、キナーゼ活性または活性化されたキナーゼの A T P a s e 活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが含まれる。別のインビトロアッセイでは、その阻害剤のタンパク質キナーゼとの結合能を定量し、結合の前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤 / キナーゼ複合体を単離し、結合している放射性標識の量を決定することにより、または新規な阻害剤を、公知の放射性リガンドと結合させたキナーゼとともにインキュベートする競合実験を行うことにより測定することができる。

10

【 0 0 7 7 】

タンパク質キナーゼ阻害剤またはその薬学的塩は、動物またはヒトに投与するための医薬組成物として製剤され得る。タンパク質キナーゼ仲介状態の処置または予防に有効な量のタンパク質阻害剤と薬学的に許容される担体とを含むこれらの医薬組成物は、本発明のもう 1 つの局面である。ある態様では、該タンパク質キナーゼ仲介状態は P L K 仲介状態である。ある態様では、P L K 1 仲介状態である。

【 0 0 7 8 】

処置に必要な化合物の正確な量は、対象の種、年齢および全般的状態、感染の重篤度、特定の薬剤、その投与方法などによって対象ごとに異なり得る。本発明の化合物は、投与の簡便性および投与量の均一性のために単位投与量形態で製剤されるのが好ましい。本明細書で用いる語句“単位投与量形態”とは、処置されるべき患者に適当な薬剤の物理的に分けられた単位を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の一日使用総量は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医により決定されることが理解され得る。特定の患者または生物に対する特定の有効投与量レベルは、処置される障害およびその障害の重篤度；用いる特定の化合物の活性；用いる特定の組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別および食習慣；用いる特定の化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；処置の期間；用いる特定の化合物と併用される、または同時使用される薬剤、ならびに医学分野で周知の因子を含む種々の因子によって異なっていてよい。本明細書で用いる用語“患者”とは、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。

20

【 0 0 7 9 】

本発明の薬学的に許容される組成物はヒトおよび他の動物に、処置される感染の重篤度に応じて、経口投与、直腸投与、非経腸投与、嚢内投与、腔内投与、腹腔内投与、局所投与（散剤、軟膏または滴剤による）、頰側投与、経口または鼻腔スプレーなどとして投与することができる。ある特定の態様では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1 日当たり約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g 、好ましくは約 1 m g / k g ~ 約 2 5 m g / k g 対象体重の投与量レベルで 1 日 1 回以上、経口または非経腸投与され得る。

30

【 0 0 8 0 】

経口投与用の液体投与量形態は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。活性化化合物に加えて、これらの液体投与量形態は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で常用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1 , 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物のような可溶化剤および乳化剤を含み得る。不活性希釈剤の他、これらの経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤および香料などのアジュバントも含むことができる。

40

【 0 0 8 1 】

50

注射製剤、例えば、滅菌注射水溶液または油性懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用い、公知の技術に従って製剤され得る。滅菌注射製剤はまた、例えば 1, 3 - ブタンジオール溶液など、無毒な非経腸的に許容される希釈剤または溶媒の滅菌注射溶液、懸濁液またはエマルジョンであってもよい。使用可能な許容されるピークルおよび溶媒としては、水、リンゲル溶液、U . S . P . および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油も溶媒または懸濁媒体として常用される。この目的で、合成モノグリセリドまたはトリグリセリドを含む、いずれの銘柄の固定油も使用可能である。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の製造に用いられる。

【 0 0 8 2 】

注射製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に溶解または分散させることができる滅菌固形組成物の形態の滅菌剤を配合することにより滅菌することができる。

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物の作用を延長するために、皮下注射または筋肉注射からの化合物の吸収を緩慢にすることが望ましい場合が多い。これは、難水溶性の結晶性または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。この化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、ひいては、それは結晶の大きさおよび結晶形によって変化し得る。あるいは、非経腸投与される化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油状ピークル中に溶解または懸濁させることにより達成される。注射デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造される。ポリマーと化合物の比および使用する特定のポリマーの性質によって、化合物の放出速度が制御できる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）がある。デポー注射製剤はまた、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロナマルジョン中に化合物を捕捉することによっても製造される。

【 0 0 8 4 】

直腸または腔投与用組成物は好ましくは、環境温度では固体であるが、体温では液体であり、従って、直腸または腔腔内で融解し、活性化化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスのような適当な非刺激性賦形剤または担体と本発明の化合物を混合することにより製造され得る坐剤である。

【 0 0 8 5 】

経口投与用の固体投与量形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。このような固体投与量形態では、活性化化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような少なくとも 1 種類の不活性な、薬学的に許容される賦形剤または担体、および / または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のような充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアラビアゴムのような結合剤、c) グリセロールのような湿潤剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウムのような崩壊剤、e) パラフィンのような溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールのような湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレーのような吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムのような滑剤、ならびにそれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投与量形態は緩衝剤も含んでもよい。

【 0 0 8 6 】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用い、ゼラチン軟カプセルおよび硬カプセル中の充填剤として使用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体投与量形態は、腸溶コーティングおよび製剤分野で公知の他のコーティング剤のようなコーティングおよびシェルを用いて製造することができる。それらは任意に乳白剤を含んでいてもよ

10

20

30

40

50

く、また、それらが活性成分（複数可）のみを、または好ましくは遅延型の様式で、所望により腸管の特定の部分に放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスを含む。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用い、ゼラチン軟カプセルおよび硬カプセル中の充填剤として使用することができる。

【0087】

活性化合物はまた、上記のような1以上の賦形剤を用いてマイクロカプセル化した形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体投与量形態は、腸溶コーティング剤、徐放性コーティング剤、製剤分野で公知の他のコーティング剤などのコーティングおよびシェルを用いて製造することができる。このような固体投与量形態では、活性化合物を、スクロース、ラクトースまたはデンプンのような少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してよい。このような投与量形態はまた、通常の慣行と同様に、不活性希釈剤以外の付加的物質、例えば、錠剤化滑剤ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微晶質セルロースなどの他の錠剤助剤を含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの投与量形態は緩衝剤も含み得る。それらは所望により乳白剤を含んでもよく、また、それらが活性成分（複数可）のみを、または好ましくは遅延型の様式で、所望により腸管の特定の部分に放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスを含む。

【0088】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の投与量形態としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬またはパッチ剤が含まれる。活性成分を滅菌条件下で、必要に応じて、薬学的に許容される担体および必要とされる任意の防腐剤または緩衝剤と混合する。眼用製剤、点耳薬および点眼薬も本発明の範囲内あると考えられる。さらに、本発明は、身体への化合物の制御送達を提供する付加的利点を有する経皮パッチの使用を意図する。このような投与量形態は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることにより製造することができる。また、皮膚への化合物の流入を高めるために、吸収促進剤を使用することもできる。該速度は、速度制御膜を設けるか、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲル中に分散させることによって制御することができる。

【0089】

上記の障害を処置または予防するためにはまた、本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグを組成物に用いることもできる。

【0090】

“薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグ”とは、レシピエントに投与した際に本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物または残基を直接的または間接的にもたらし得る、本発明の化合物の薬学的に許容されるエステル、エステルの塩またはその他の誘導体のいずれをも意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、かかる化合物を患者に投与した際に本発明の化合物のバイオアベイラビリティを高めるもの（例えば、経口投与化合物を血中へより容易に吸収させることによる）、または親種に比べて、ある生物学的コンパートメント（例えば、脳またはリンパ系）へのその親化合物の送達を高めるものである。

【0091】

本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグには、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

これらの医薬組成物において使用可能な薬学的に許容される担体としては、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、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムのような緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミ

10

20

30

40

50

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、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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ポリマー、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。

【0093】

本発明の組成物は経口投与、非経腸投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、鼻腔投与、口腔内投与、腔内投与または埋め込み型リザーバーによる投与が可能である。本明細書で用いる用語“非経腸”とは、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病変内および頭蓋内注射または注入技術を含むが、これらに限定されない。好ましくは、当該組成物は、経口投与、腹腔内投与または静脈内投与される。

10

【0094】

本発明の組成物の滅菌注射形態は水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用い、当技術分野で公知の技術に従って製剤することができる。この滅菌注射製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような、無毒の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用可能な許容されるビークルおよび溶媒としては水、リンゲル溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油も溶媒または懸濁媒体として常用される。この目的で、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、いずれの銘柄の固定油も使用可能である。オレイン酸のような脂肪酸およびそのグリセリド誘導体も、オリーブ油またはヒマシ油のような天然の薬学的に許容される油状物、特にそれらのポリオキシエチル化型と同様、注射剤の製造に有用である。これらの油状溶液または懸濁液はまた、エマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容される投与量形態の製剤に汎用されるカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤のような長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含み得る。Tween系、Span系およびその他の乳化剤のような汎用される他の界面活性剤、または薬学的に許容される固体、液体もしくは他の投与量形態の製造に汎用されるバイオアベイラビリティ増強剤もまた、製剤に使用可能である。

20

【0095】

本発明の医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むが、これらに限定されない、いずれかの経口的に許容される投与量形態で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、汎用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが含まれるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムのような滑剤も一般に添加される。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要とされるとき、活性成分を乳化剤および懸濁化剤と合わせる。所望により、特定の甘味剤、香味剤または着色剤を加えてもよい。

30

【0096】

あるいは、本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与してもよい。これらは、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、従って、直腸で融解して薬剤を放出する、適当な非刺激性賦形剤と該薬剤を混合することにより製造され得る。かかる物質としては、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0097】

本発明の医薬組成物はまた、特に治療標的が、眼、皮膚または下部腸管の疾患を含む、局所適用により容易に接近可能な領域または臓器を含むとき、局所投与することができる。これらの領域または臓器の各々について適当な局所製剤が容易に製造される。

【0098】

下部腸管に対する局所適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）または適当な浣腸製剤で達成することができる。局所的経皮パッチも使用可能である。

50

【 0 0 9 9 】

局所適用では、当該医薬組成物は 1 以上の担体に懸濁または溶解させた活性成分を含む適当な軟膏として製剤することができる。本発明の化合物の局所投与用の担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、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、当該医薬組成物は、1 以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解させた活性成分を含む適当なローションまたはクリームとして製剤することができる。適当な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、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。

10

【 0 1 0 0 】

眼用としては、当該医薬組成物は等張 pH 調整滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含む、もしくは含まない、等張 pH 調整滅菌生理食塩水の溶液として製剤することができる。あるいは、眼用として、当該医薬組成物はワセリンのような軟膏として製剤してもよい。

【 0 1 0 1 】

本発明の医薬組成物はまた、鼻腔エアロゾルまたは吸入により投与してもよい。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って製造され、ベンジルアルコールまたは他の適当な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロ炭素および/または他の通常の可溶化剤または分散剤を用い、生理食塩水の溶液として製造することができる。

20

【 0 1 0 2 】

単回投与量形態を製造するために担体物質と組み合わせられ得るタンパク質キナーゼ阻害剤の量は、処置される宿主、特定の投与方法によって異なり得る。好ましくは、当該組成物は、阻害剤 0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の間の投与量がこれらの組成物を受容する患者に投与され得るように製剤されるべきである。

【 0 1 0 3 】

また、特定の患者に対する特定の投与量および処置レジメンは、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状態、性別、食習慣、投与時間、排泄速度、薬剤の組合せ、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種々の因子によって異なると理解されるべきである。また、阻害剤の量は組成物中の特定の化合物によっても異なり得る。

30

【 0 1 0 4 】

別の態様によれば、本発明は、タンパク質キナーゼ仲介状態（いくつかの態様では、PLK 仲介状態）を処置または予防する方法であって、患者に上記の医薬組成物の 1 つを投与する工程を含む方法を提供する。本明細書で用いる用語“患者”とは、動物、好ましくはヒトを意味する。

【 0 1 0 5 】

好ましくは、該方法は、乳癌、結腸癌、前立腺癌、皮膚癌、膵臓癌、脳癌、尿生殖器系癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌および肺癌（肺腺癌腫および小細胞肺癌を含む）などの癌、脳卒中、糖尿病、骨髄腫、肝肥大、心肥大、アルツハイマー病、嚢胞性繊維症およびウイルス疾患または上記のいずれかの特定の疾患から選択される状態を処置または予防するために使用される。

40

【 0 1 0 6 】

本発明の別の局面は、患者におけるタンパク質キナーゼ活性の阻害であって、式 I の化合物または該化合物を含む組成物を該患者に投与することを含む方法に関する。

【 0 1 0 7 】

処置または予防すべき特定のタンパク質キナーゼ仲介状態によって、その状態を処置または予防するために通常投与される付加的薬剤を、本発明の阻害剤とともに投与してもよい。例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤を、増殖性疾患を処置するために本発明のタ

50

ンパク質キナーゼ阻害剤と組み合わせることができる。

【0108】

そのような付加的薬剤は、タンパク質キナーゼ阻害剤含有化合物または組成物とは別に複数回投与量レジメンの一部として投与され得る。あるいは、そのような薬剤は、単一の組成物中にタンパク質キナーゼ阻害剤と共に混合した単回投与量形態の一部であってもよい。

【0109】

ある態様において、該タンパク質キナーゼ阻害剤は、P L Kキナーゼ阻害剤である。他の態様において、該タンパク質キナーゼ阻害剤は、P L K 1キナーゼ阻害剤である。

【0110】

本発明はまた、患者に投与すること以外の方法でも使用可能である。

【0111】

本発明の一面は、生物学的サンプルまたは患者においてタンパク質キナーゼ活性を阻害することに関し、その方法は、該生物学的サンプルを式 I の化合物または該化合物を含む組成物と接触させることを含む。本明細書で用いる用語“生物学的サンプル”とは、細胞培養物またはその抽出液；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出液；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙もしくは他の体液またはその抽出液を含むが、これらに限定されない、インビトロまたはエキスビボサンプルを意味する。

【0112】

生物学的サンプルにおけるタンパク質キナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的で有用である。このような目的の例としては、輸血、臓器移植および生物検体保管が含まれるが、これらに限定されない。

【0113】

本発明の別の局面は、生物学的現象および病理学的現象におけるタンパク質キナーゼの研究、このようなタンパク質キナーゼにより仲介される細胞内シグナル伝達経路の研究および新規なタンパク質キナーゼ阻害剤の比較評価に関する。このような使用の例としては、酵素アッセイおよび細胞に基づくアッセイのような生物アッセイが含まれるが、これらに限定されない。

【0114】

本発明の化合物は、一般に当業者に公知の方法によって製造され得る。これらの化合物は、L C M S（液体クロマトグラフィー質量分析）およびN M R（核磁気共鳴）を含むが、これに限定されない公知の方法によって分析することができる。本発明の化合物はまた、これらの例に従って試験され得る。以下に示される特定の条件は単なる例示であり、本発明の化合物を製造、分析または試験するために使用することができる条件の範囲を限定するものではないと理解されるべきである。実際、本発明はまた、本発明の化合物を製造、分析および試験するために当業者に公知の条件も含む。

【実施例】

【0115】

実施例

本明細書で用いる用語“R t（分）”とは、化合物に関するH P L C保持時間（分）を意味する。他に特記しない限り、報告されている保持時間を得るために使用するH P L C法は次の通りである。

カラム：A C E C 8カラム、4 . 6 × 1 5 0 mm

勾配：0 ~ 1 0 0 % アセトニトリル + メタノール 6 0 : 4 0 (2 0 m M トリスリン酸)

流速：1 . 5 m L / 分

検出：2 2 5 n m

【0116】

質量スペクトルサンプルは、エレクトロスプレーイオン化法を用い、単一M Sモードにて作動するM i c r o M a s s Q u a t t r o M i c r o 質量分光計で分析した。サンプルはクロマトグラフィーを用い、この質量分光計に導入した。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 7 】

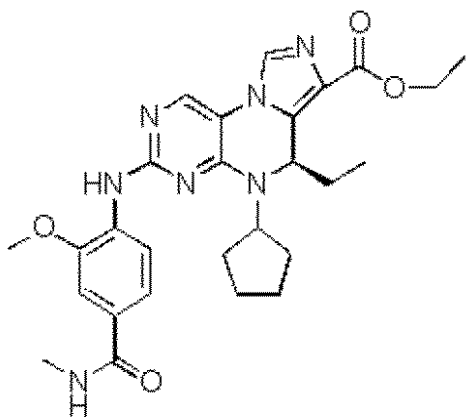
¹H-NMRスペクトルはBruker DPX 400装置を用いて400MHzで記録した。以下の式Iの化合物を製造し、次のように分析した。

【 0 1 1 8 】

実施例 1 :

(R)-エチル-3-(メチルカルバモイル)-2-メトキシフェニルアミノ-5-シクロペンチル-6-エチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-f]プテリジン-7-カルボキシレート(I-1)

【化6】

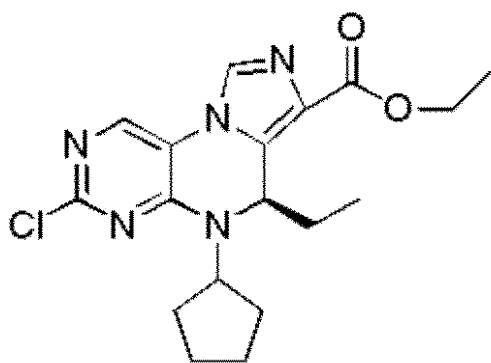


I-I

【 0 1 1 9 】

方法A: (R)-エチル3-クロロ-5-シクロペンチル-6-エチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-f]プテリジン-7-カルボキシレート

【化7】



【 0 1 2 0 】

オキシ塩化リン(6mL)中、(R)-2-クロロ-8-シクロペンチル-7-エチル-7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オン(200mg、0.714mmol)(US20040176380に従い製造)を、110℃で3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を無水トルエンと共に3回共沸して、イミノクロライドの褐色ゴムを得た;LC/MS M+1(観測値)299.6, 300.7, 301.6; LC/MS M-1(観測値)297.8, 299.8, 301.8。ジクロロメタン(4mL)中、塩酸グリシンエチルエステル(377mg、2.7mmol)を0℃まで冷却し、トリエチルアミン(0.415mL、2.97mmol)およびジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.36mL、2.7mmol)で処理した。混合物を2時間かけてRTまで温め、粘性の固体(0.69g)に濃縮した。残渣をTHF(5mL)中に溶解し、-40℃にて、1MLHMDs(4.8mL、4.8mmol)で処理した。混合物を-40℃で30分間攪拌し、次いで、この温度にて、ジクロロメタン(1.0mL)中、イミノクロライド(9)の溶液で処理した。混合物を、一晚、RTまで温め、酢酸でpH6まで酸性化した。混合物を90分間加熱還流し、酢酸工

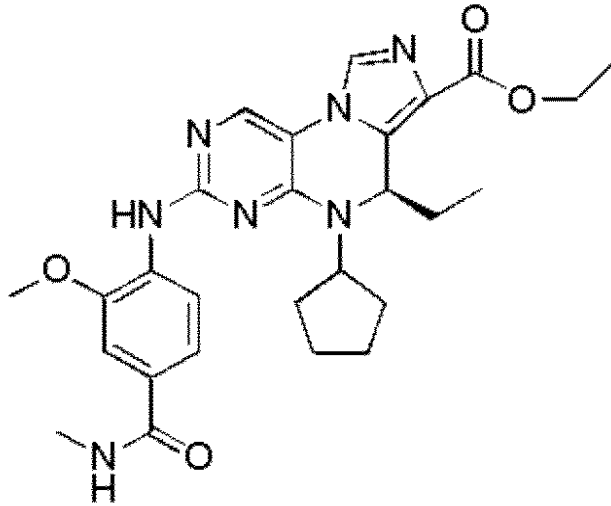
チル中に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーにより40 - 100%酢酸エチル/石油で溶出して精製し、(R)-エチル3-クロロ-5-シクロペンチル-6-エチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-f]プテリジン-7-カルボキシレートを得た；LC/MS M+1 (観測値) 376.3, 377.3, 378.3。

【0121】

方法B：(R)-エチル-3-(メチルカルバモイル)-2-メトキシフェニルアミノ-5-シクロペンチル-6-エチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-f]プテリジン-7-カルボキシレート(I-1)

【化8】

10



20

【0122】

エタノール(0.7 mL)および水(2.8 mL)中、(R)-エチル3-クロロ-5-シクロペンチル-6-エチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-f]プテリジン-7-カルボキシレート(70 mg、0.1866 mmol)および4-アミノ-3-メトキシ安息香酸および4-アミノ-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド(50 mg、0.28 mmol)を、濃HCl(0.03 mL)で処理し、90℃で24時間撹拌した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を無色ゴムとして得た(50 mg)；LC/MS M+1 (観測値) 520.4；LC/MS M-1 (観測値) 518.5。

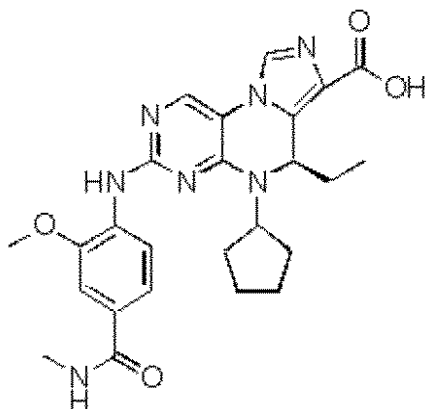
30

【0123】

実施例2：

方法C：(R)-3-(4-(メチルカルバモイル)-2-メトキシフェニルアミノ)-5-シクロペンチル-6-エチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-f]プテリジン-7-カルボン酸(I-2)

【化 9】



I-2

【 0 1 2 4 】

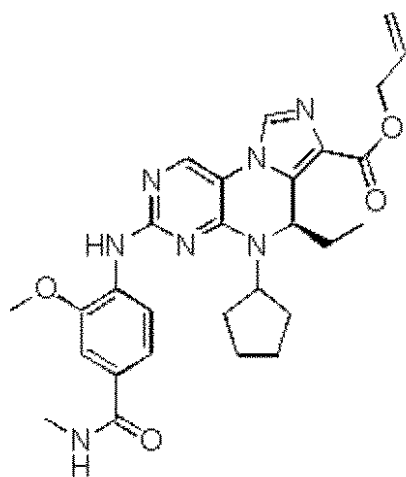
THF (0.5 mL) およびエタノール (0.5 mL) 中、(R) - エチル 3 - クロロ - 5 - シクロペンチル - 6 - エチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - f] プテリジン - 7 - カルボキシレート I - 1 (50 mg、0.096 mmol) を、LiOH 水和物 (26 mg、0.58 mmol) で処理し、還流下で 24 時間撹拌した。混合物を 1 M HCl で中和し、酢酸エチル / イソプロパノールで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮し、カルボン酸を無色固体として得た (30 mg) ; ^1H NMR (DMSO d_6) 0.70 (3H, t), 1.58 - 2.20 (10H, m), 2.85 (3H, d), 3.99 (3H, s), 4.40 - 4.52 (1H, m), 5.45 - 5.52 (1H, m), 7.50 - 7.58 (2H, m), 8.02 (1H, br s), 8.34 (1H, d), 8.40 - 8.46 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.73 (1H, s); LC/MS $M+1$ (観測値) 492.34, LC/MS $M-1$ (観測値) 490.45.

【 0 1 2 5 】

実施例 3 :

方法 D : (R) - アリル 5 - シクロペンチル - 6 - エチル - 3 - (2 - メトキシ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニルアミノ) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - f] プテリジン - 7 - カルボキシレート (I - 3)

【化 10】



I-3

【 0 1 2 6 】

DMF (0.5 mL) 中、(R) - 5 - シクロペンチル - 6 - エチル - 3 - (2 - メトキシ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニルアミノ) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - f] プテリジン - 7 - カルボキシレート (I - 3)

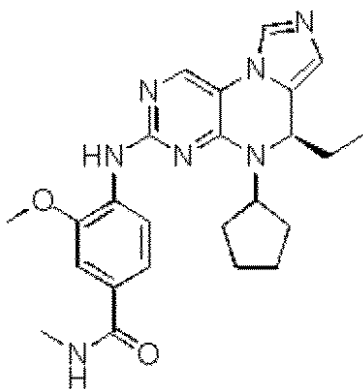
5 - f] プテリジン - 7 - カルボン酸 (I - 2) (44 mg、0.09 mmol) を、カルボニルジイミダゾール (19 mg、0.12 mmol) で処理し、40 - 45 で40分間撹拌した。その後、アリルアルコール (1 ml、14.7 mmol) を添加し、反応混合物を40 で18時間撹拌した。混合物を炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルの間に分配させた。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮し、所望の化合物を淡褐色固体として得た (37 mg、77% 収率) ; LC/MS M+1 (観測値) 532.68, LC/MS M-1 (観測値) 530.81。

【 0 1 2 7 】

実施例 4 :

方法 E : (R) - 4 - (5 - シクロペンチル - 6 - エチル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - f] プテリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - メチルベンズアミド (I - 4)

【 化 1 1 】



I-4

【 0 1 2 8 】

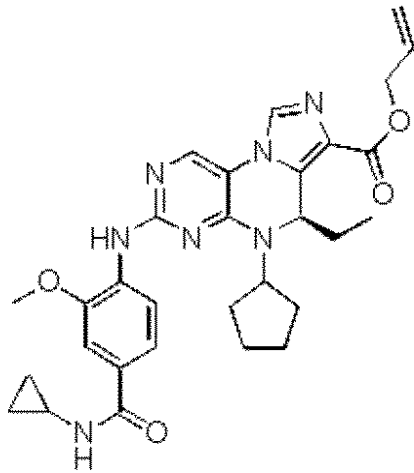
ベンゾニトリル (0.5 ml) およびトルエン飽和水溶液 (0.5 ml) 中、(R) - アリル 5 - シクロペンチル - 6 - エチル - 3 - (2 - メトキシ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニルアミノ) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - f] プテリジン - 7 - カルボキシレート (I - 3) (37 mg、0.07 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7 mg) の混合物を、155 で1時間、マイクロ波照射下で加熱した。混合物を室温まで冷却し、蒸発乾固した。残渣を、逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μM、100 カラム、10% - 95% B 勾配 (溶媒 A : 水中 0.05% TFA ; 溶媒 B : CH₃CN) で16分間、25 mL / 分] により精製した。画分を集め、真空濃縮して、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (3.7 mg、12% 収率) ; ¹H NMR (CDCl₃) 0.73 - 0.85 (3H, m), 1.50 - 2.20 (10H, m), 3.00, 3.02 (3H, 2xs), 3.95, 3.96 (3H, 2xs), 4.50 - 4.65 (1H, m), 4.66 - 4.75 (1H, m), 6.10 - 6.24 (1H, m), 6.85 - 6.94 (1H, m), 7.21 - 7.30 (1H, m), 7.40 - 7.49 (1H, m), 7.68 - 7.75 (1H, m), 7.89 - 7.97 (1H, m), 8.20 - 8.28 (1H, m), 8.48 - 8.55 (1H, m); LC/MS M+1 (観測値) 448.61, LC/MS M-1 (観測値) 446.72。

【 0 1 2 9 】

実施例 5 :

(R) - アリル 5 - シクロペンチル - 3 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) - 6 - エチル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - f] プテリジン - 7 - カルボキシレート (I - 5)

【化 1 2】



I-5

10

【 0 1 3 0】

化合物 I - 5 を、方法 D により製造した； LC / MS M + 1 (観測値) 558.71, LC / MS M - 1 (観測値) 556.80。

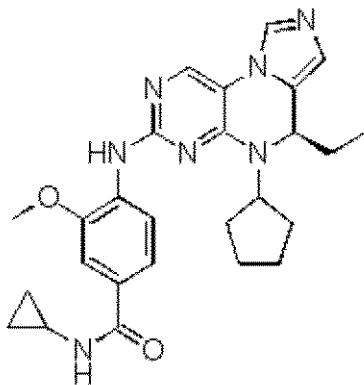
【 0 1 3 1】

20

実施例 6：

(R) - 4 - (5 - シクロペンチル - 6 - エチル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - f] プテリジン - 3 - イルアミノ) - N - シクロプロピル - 3 - メトキシベンズアミド (I - 6)

【化 1 3】



I-6

30

【 0 1 3 2】

40

化合物 I - 6 を、方法 E により製造した； ^1H NMR (DMSO D6) 0.54 - 0.60 (2H, m), 0.67 - 0.75 (5H, m), 1.48 - 2.10 (10H, m), 2.78 - 2.86 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.39 - 4.50 (1H, m), 4.93 - 4.97 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.44 - 7.50 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.30 (3H, m), 8.62 (1H, s); LC / MS M + 1 (観測値) 474.70, LC / MS M - 1 (観測値) 472.80。

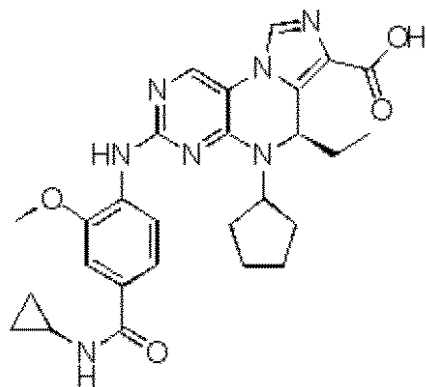
【 0 1 3 3】

実施例 7：

(R) - 5 - シクロペンチル - 3 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) - 6 - エチル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - f] プテリジン - 7 - カルボン酸 (I - 7)

50

【化 14】



I-7

【0134】

化合物 I - 7 を、方法 C を用いて製造した； ^1H NMR (DMSO D_6) 0.57 - 0.74 (7H, m), 1.50 - 2.10 (10H, m), 2.83 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.37 (1H, quint), 5.44 (1H, m), 7.43 - 7.62 (2H, m), 8.13 - 8.40 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.69 (1H, m); LC/MS $M + 1$ (観測値) 518.67, LC/MS $M - 1$ (観測値) 516.81。

【0135】

実施例 8

PLK アッセイ

本発明の化合物を、以下のアッセイを用いてヒト PLK キナーゼの阻害剤として評価する。

【0136】

PLK1 阻害アッセイ 1：

放射性リン酸組み込みアッセイを用い、化合物をそれらの PLK1 阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは 25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、0.1% BSA、および 2 mM DTT の混合物中で行った。最終の基質濃度は 150 μM [- 33 P] ATP (115 mCi 33 P ATP / mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および 300 μM (< 1 nM の決定値について 450 μM) ペプチド (KKKISDELMDATFADQEA) [配列番号：1] であった。アッセイは 4 nM (< 1 nM の決定値について 1 nM) の PLK1 の存在下、25 で行った。ATP および対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液 30 μL を 96 ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (典型的に終濃度 10 μM から始まり、2 倍の連続希釈) を含む DMSO 原液 2 μL をデュプリケートで加えた (DMSO 終濃度 5%)。このプレートを 25 で 10 分間ブレインキュベートし、8 μL [- 33 P] ATP (終濃度 150 μM (< 1 nM の決定値について 350 μM)) を加えることにより反応を開始させた。

【0137】

90 分 (< 1 nM の決定値について 240 分) 後に、100 μL の 0.14 M リン酸を加えることにより、反応を停止させた。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター 96 ウェルプレート (Millipore、カタログ番号 MAPHN0B50) を 100 μL の 0.2 M リン酸で前処理した後、125 μL の反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを $4 \times 200 \mu\text{L}$ の 0.2 M リン酸で洗浄した。乾燥させた後、100 μL の Opti phase 「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta 液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

【0138】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prism ソフトウェア

10

20

30

40

50

パッケージ (Macintosh 用 GraphPad Prism バージョン 3.0 c x、GraphPad Software, San Diego California, USA) を用い、初速度データの非線形回帰分析から K_i (見掛け値) データを算出した。

【0139】

一般的に、本発明の化合物は、PLK1の阻害に有効である。化合物 I-2、I-4 および I-6 は、放射性組み込みアッセイで 1 nM 以下の K_i を示した。本発明の他の化合物は全て、放射性組み込みアッセイで 10 nM 未満であると予想される。

【0140】

PLK1 阻害アッセイ 2 :

放射性リン酸組み込みアッセイを用い、化合物をそれらの PLK1 阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは 25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、および 1 mM DTT の混合物中で行った。最終の基質濃度は 50 μ M [- 33 P] ATP (136 mCi 33 P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および 10 μ M ペプチド (SAM68 タンパク質 332-443) とした。アッセイは 15 nM PLK1 (A20-K338) の存在下、25 で行なった。ATP および対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液 30 μ L を 96 ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (一般に終濃度 10 μ M から始まり、2 倍の連続希釈) を含む DMSO 原液 2 μ L をデュプリケートで加えた (DMSO 終濃度 5%)。このプレートを 25 で 10 分間ブレインキュベートし、8 μ L [- 33 P] ATP (終濃度 50 μ M) を加えることにより反応を開始させた。

【0141】

60 分後、100 μ L の 0.14 M リン酸を加えることにより反応を停止させた。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター 96 ウェルプレート (Millipore、カタログ番号 MAPHN0B50) を 100 μ L の 0.2 M リン酸で前処理した後、125 μ L の反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを 4 x 200 μ L の 0.2 M リン酸で洗浄した。乾燥させた後、100 μ L の Optiphase 「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta 液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

【0142】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prism ソフトウェアパッケージ (Macintosh 用 GraphPad Prism バージョン 3.0 c x、GraphPad Software, San Diego California, USA) を用い、初速度データの非線形回帰分析から K_i (見掛け値) データを算出した。

【0143】

PLK2 阻害アッセイ :

放射性リン酸組み込みアッセイを用いて、化合物をそれらの PLK2 阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは 25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、0.1% BSA および 2 mM DTT の混合物中で行った。最終の基質濃度は 200 μ M [- 33 P] ATP (57 mCi 33 P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および 300 μ M ペプチド (KKKISDELM D A T F A D Q E A K) [配列番号: 1] とした。アッセイは 25 nM PLK2 の存在下、25 で行なった。ATP および対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液 30 μ L を 96 ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (一般に終濃度 10 μ M から始まり、2 倍の連続希釈) を含む DMSO 原液 2 μ L をデュプリケートで加えた (DMSO 終濃度 5%)。このプレートを 25 で 10 分間ブレインキュベートし、8 μ L [- 33 P] ATP (終濃度 200 μ M) を加えることにより反応を開始させた。

【0144】

90 分後、100 μ L の 0.14 M リン酸を加えることにより反応を停止させた。マル

チスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート(Millipore、カタログ番号M A P H N 0 B 5 0)を100 μ Lの0.2 Mリン酸で前処理した後、125 μ Lの反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを4 \times 200 μ Lの0.2 Mリン酸で洗浄した。乾燥させた後、100 μ LのOptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った(1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

【0145】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェアパッケージ(Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA)を用い、初速度データの非線形回帰分析からKi(見掛け値)データを算出した。

10

【0146】

PLK3阻害アッセイ:

放射性リン酸組み込みアッセイを用い、化合物をそれらのPLK3阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂ および1 mM DTTの混合物中で行った。最終の基質濃度は75 μ M [- 33P] ATP (60 mCi 33P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および10 μ M ペプチド (SAM68タンパク質 332-443) とした。アッセイは5 nM PLK3 (S38-A340) の存在下、25で行った。ATPおよび対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液30 μ Lを96ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液(一般に終濃度10 μ Mから始まり、2倍の連続希釈)を含むDMSO原液2 μ Lをデュプリケートで加えた(DMSO終濃度5%)。このプレートを25で10分間ブレインキュベートし、8 μ L [- 33P] ATP (終濃度75 μ M)を加えることにより反応を開始させた。

20

【0147】

60分後、100 μ Lの0.14 Mリン酸を加えることにより反応を停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート(Millipore、カタログ番号M A P H N 0 B 5 0)を100 μ Lの0.2 Mリン酸で前処理した後、125 μ Lの反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを4 \times 200 μ Lの0.2 Mリン酸で洗浄した。乾燥させた後、100 μ LのOptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った(1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

30

【0148】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェアパッケージ(Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA)を用い、初速度データの非線形回帰分析からKi(見掛け値)データを計算した。

【0149】

PLK4阻害アッセイ:

放射性リン酸組み込みアッセイを用い、化合物をそれらのPLK4阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは8 mM MOPS (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、0.1% BSA および2 mM DTTの混合物中で行った。最終の基質濃度は15 μ M [- 33P] ATP (227 mCi 33P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および300 μ M ペプチド (KKKM D A T F A D Q) [配列番号: 2] とした。アッセイは25 nM PLK4の存在下、25で行った。ATPおよび対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液30 μ Lを96ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液(一般に終濃度10 μ Mから始まり、2倍の連続希釈)を含むDMSO原液2 μ Lをデュプリケートで加えた(DMSO終濃度5%)。このプレートを25で10分間ブレ

40

50

インキュベートし、 $8\ \mu\text{L}$ [- 3 3 P] A T P (終濃度 $15\ \mu\text{M}$) を加えることにより反応を開始させた。

【 0 1 5 0 】

180分後、 $100\ \mu\text{L}$ の $0.14\ \text{M}$ リン酸を加えることにより反応を停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート(Millipore、カタログ番号M A P H N 0 B 5 0)を $100\ \mu\text{L}$ の $0.2\ \text{M}$ リン酸で前処理した後、 $125\ \mu\text{L}$ の反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを $4 \times 200\ \mu\text{L}$ の $0.2\ \text{M}$ リン酸で洗浄した。乾燥させた後、 $100\ \mu\text{L}$ のO p t i p h a s e 「 S u p e r M i x 」液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った(1450 M i c r o b e t a 液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

10

【 0 1 5 1 】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、P r i s mソフトウェアパッケージ(M a c i n t o s h用G r a p h P a d P r i s mバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA)を用い、初速度データの非線形回帰分析からK i (見掛け値)データを算出した。

【 配列表 】

0005406725000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100101454
弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆

(72)発明者 ジャン・ダミアン・シャリエール
英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニット 8
8

(72)発明者 デイビッド・ケイ
英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニット 8
8

(72)発明者 ロナルト・クネフテル
英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニット 8
8

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 0 5 3 3 0 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 1 4 6 6 7 (J P , A)

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