

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5498703号
(P5498703)

(45) 発行日 平成26年5月21日 (2014. 5. 21)

(24) 登録日 平成26年3月14日 (2014. 3. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5025 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4985 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 471/04 1 O 8 Q

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437

C O 7 D 471/04 1 O 6 A

請求項の数 34 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-551474 (P2008-551474)
 (86) (22) 出願日 平成19年1月23日 (2007. 1. 23)
 (65) 公表番号 特表2009-523822 (P2009-523822A)
 (43) 公表日 平成21年6月25日 (2009. 6. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/001726
 (87) 国際公開番号 W02007/087283
 (87) 国際公開日 平成19年8月2日 (2007. 8. 2)
 審査請求日 平成22年1月20日 (2010. 1. 20)
 (31) 優先権主張番号 60/761, 097
 (32) 優先日 平成18年1月23日 (2006. 1. 23)
 (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 PHARMACEUTIC
 ALS 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

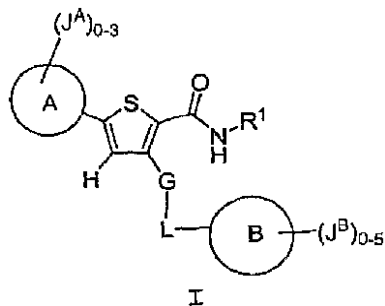
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼのインヒビターとして有用なチオフェン-カルボキサミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(式中、

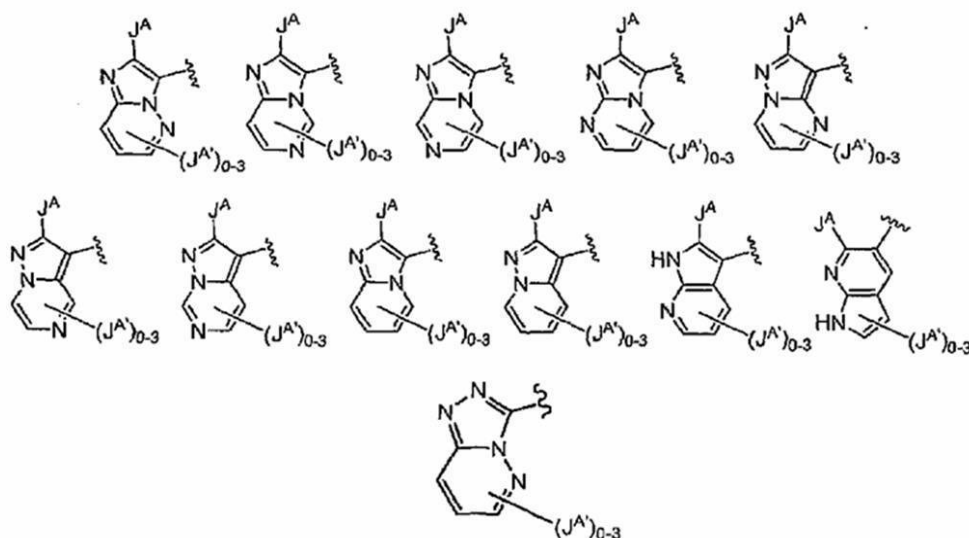
R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、シクロアルケニルもしくはシクロアルキニルであり；

G は、 $-C(R)_2-$ または $-O-$ であり；

L は、0 個～3 個の J^L で必要に応じて置換された $C_0 \sim 3$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであり；

環 A は、環 A' と縮合されており；環 A - A' が、以下：

【化 4】



10

から選択され；

環 B は、O、N、および S から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員～6 員の芳香族単環式環であり；環 B は、0 個～5 個の J^B で必要に応じて置換されており、環 B' と必要に応じて縮合されており；

20

環 B' は、O、N、および S から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員～8 員の芳香族単環式環または非芳香族単環式環であり；環 B' は、0 個～4 個の J^{B'} で必要に応じて置換されており；

J^A、J^B、および J^{B'} はそれぞれ、独立して、C₁～6 ハロアルキル、ハロ、NO₂、CN、Q、または -Z-Q であり；

J^{A'} はそれぞれ、独立して、-NH C(O)R、H、-CF₂ またはハロであり；

Z は、独立して、0 個～3 個の -NR-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NOR)-、-SO-、または -SO₂- の存在で必要に応じて割り込まれた C₁～6 アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであり、Z はそれぞれ、0 個～2 個の J^Z で必要に応じて置換されており；

30

Q は、H；C₁～6 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル；O、N、および S から独立して選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 3 員～8 員の芳香族単環式環または非芳香族単環式環；あるいは O、N、および S から独立して選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～12 員の芳香族二環式環系または非芳香族二環式環系であり；Q はそれぞれ、0 個～5 個の J^Q で必要に応じて置換されており；

J^L および J^Z はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C₁～6 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、C₃～6 シクロアルキル、シクロアルケニルもしくはシクロアルキニル、NO₂、CN、-NH₂、-NH(C₁～4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、-N(C₁～4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)₂、-OH、-O(C₁～4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、-CO₂H、-CO₂(C₁～4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、-O(ハロ C₁～4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、またはハロ(C₁～4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)であり；

40

J^Q 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、0 個～3 個の -NR-、-O-、-S-、-C(O)-、-SO-、または -SO₂- の存在で必要に応じて割り込まれた非置換の C₁～6 アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであり；

M はそれぞれ、独立して、H、C₁～6 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、C₃～6 シクロアルキル、シクロアルケニルもしくはシクロアルキニル、ハロ(C₁～4 ア

50

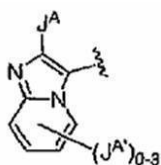
ルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、 $-O$ (八口 $C_1 \sim 4$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、八口、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 NH_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 COH 、 COR' 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $NHCOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR'$ 、 $NHCON(R')_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、または $NR'SO_2R'$ であり；

R は、 H または非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであり；

R' は、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであるか；または 2 個の R' 基は、それらが結合されている原子と一緒にあって、 O 、 N 、および S から独立して選択される 0 個～1 個のヘテロ原子を有する非置換の 3 員～8 員の非芳香族単環式環を形成し、ただし、環 $A-A'$ が

10

【化 1 A】



である場合、 $J^{A'}$ は H ではない)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

20

G が、 $-C(R)_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

G が、 O である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

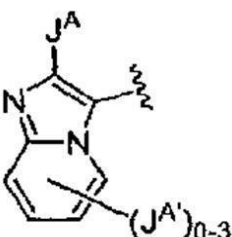
R^1 が、 H である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

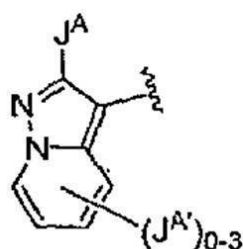
環 $A-A'$ が、

【化 5】

30

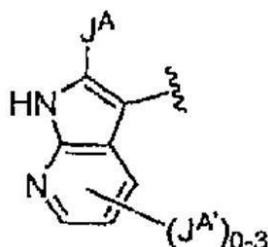


【化 7】

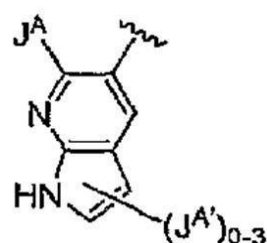


40

【化 8】



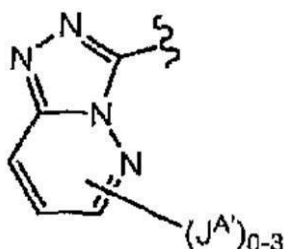
【化 9】



10

および

【化 10】



20

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

環 B が、0 個 ~ 2 個の窒素原子を含有する 6 員の芳香環である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

30

【請求項 7】

環 B が、環 B' と縮合されている、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

環 B' が、O、N、および S から選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員 ~ 6 員の芳香環である、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

J^{A'} が、-NHCOR であり、R が、C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

前記アルキルが、メチルである、またはエチルである、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

40

【請求項 11】

J^B が、H、C₁ ~ 6 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、シクロアルケニルもしくはシクロアルキニル、ハロ(C₁ ~ 4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、-O(ハロC₁ ~ 4 アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、C₃ ~ 6 ヘテロシクリル、ハロ、NO₂、CN、OH、OR、SH、SR、NH₂、NHR、N(R)₂、COH、COR、CONH₂、CONHR、CONR₂、NHCOR、NRCOR、NHCONH₂、NHCONHR、NHCON(R)₂、SO₂NH₂、SO₂NHR、SO₂N(R)₂、NH₂SO₂R、またはNRSO₂Rであり、そして J

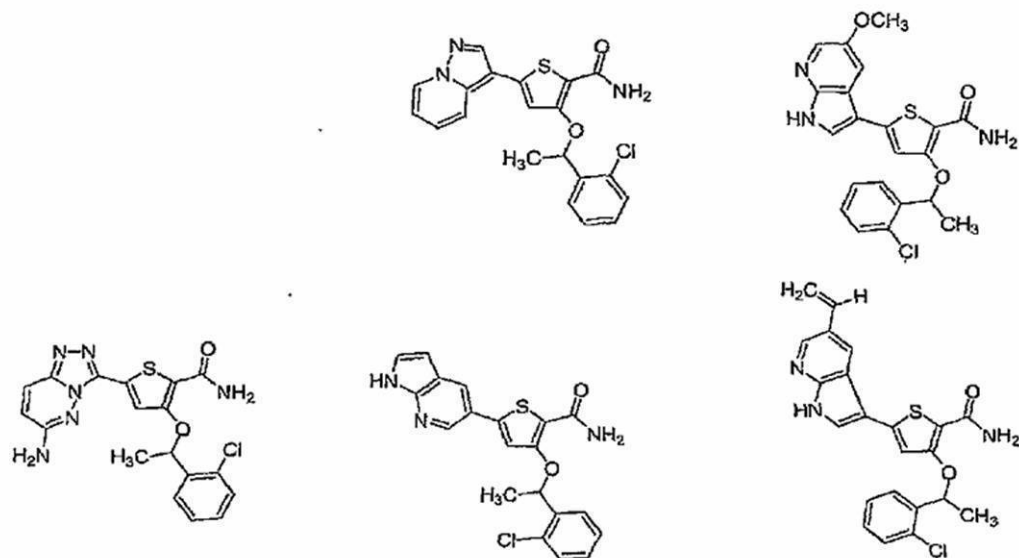
50

B' が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、シクロアルケニルもしくはシクロアルキニル、ハロ ($C_1 \sim 4$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、 $-O$ (ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、アルケニルもしくはアルキニル)、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 COH 、 COR 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、 $NHCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCON(R)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NHSO_2R$ 、または $NRSO_2R$ である、請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

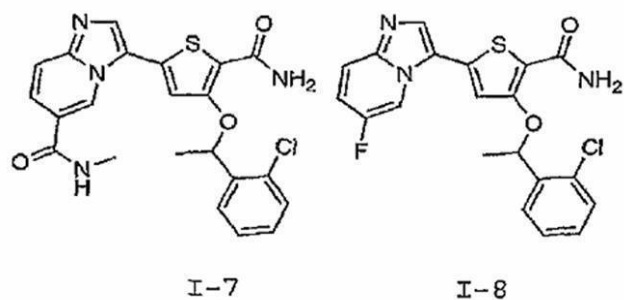
【請求項12】

以下の化合物：

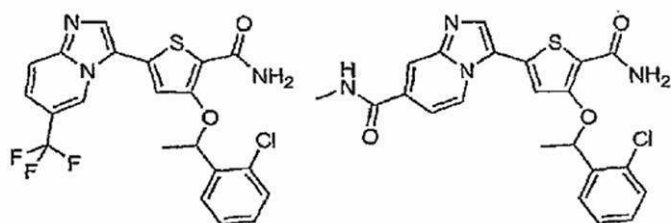
【化11】



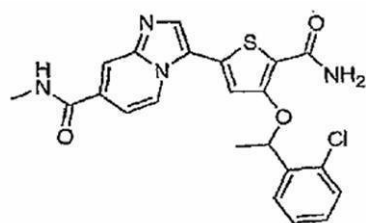
【化12】



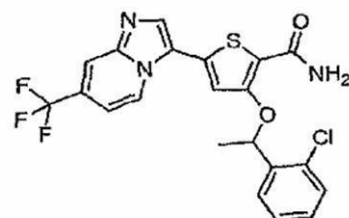
【化 1 3】



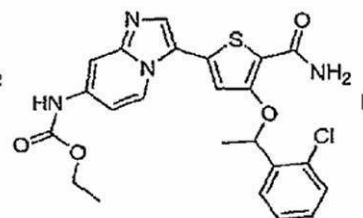
I-10



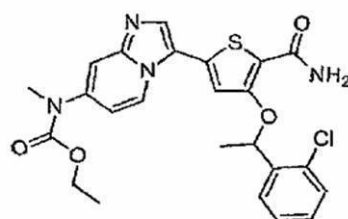
I-11



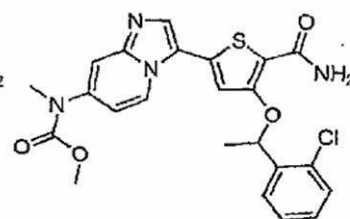
I-13



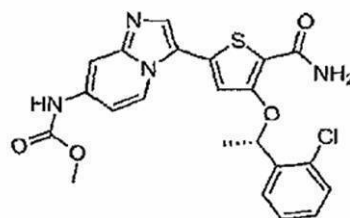
I-14



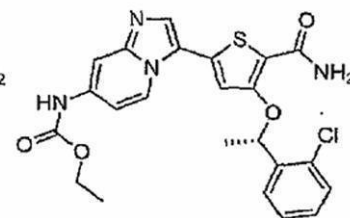
I-17



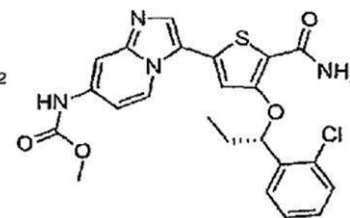
I-18



I-19



I-20



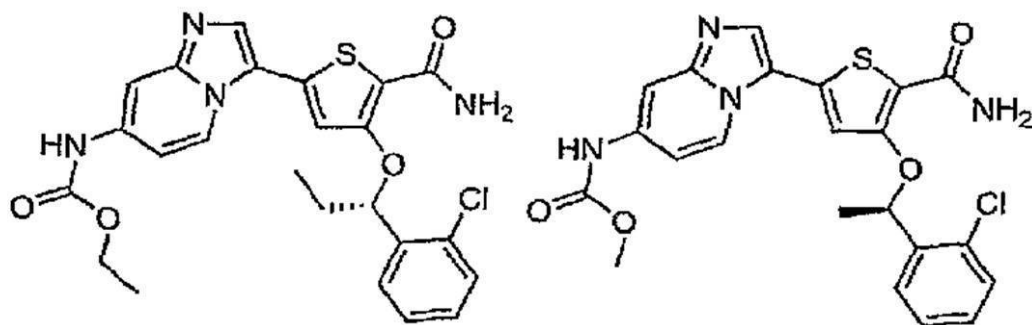
I-21

10

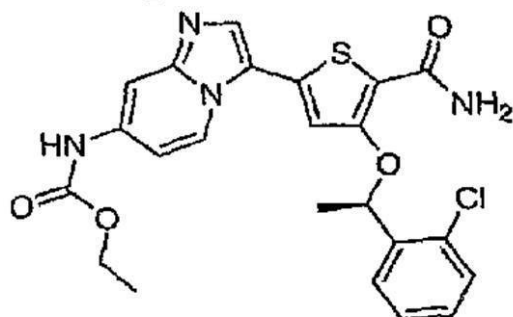
20

30

【化 1 4】



10

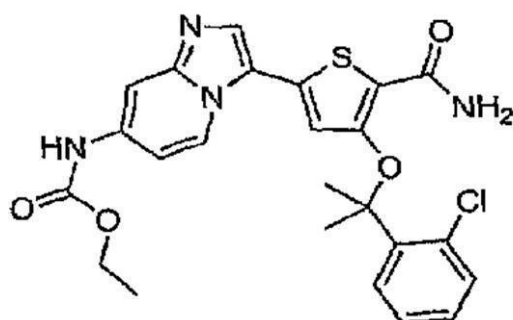


I-22

I-23

I-24

20



I-25.

30

から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能なキャリア、佐剤、またはビヒクルとからなる、組成物。

【請求項 1 4】

患者におけるプロテインキナーゼ活性を阻害するための組成物であって、

a) 請求項 1 3 に記載の組成物；または

b) 請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩

40

を含む、組成物。

【請求項 1 5】

生物学的サンプルにおけるプロテインキナーゼ活性を阻害するエキソビボの方法であって、

a) 請求項 1 3 に記載の組成物；または

b) 請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩

と該生物学的サンプルとを接触させる工程を含む、エキソビボの方法。

【請求項 1 6】

50

前記プロテインキナーゼが、P L Kである、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記プロテインキナーゼが、P L K 1である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

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媒介性障害を処置するための組成物であって、

a) 請求項 1 3 に記載の組成物；または

b) 請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩；

を含む、組成物。

10

【請求項 1 9】

前記組成物が、化学療法剤または抗増殖性薬剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨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、あるいは免疫欠損障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤と組み合わせて投与されることを特徴する、請求項 1 4 または請求項 1 8 に記載の組成物であって、

該さらなる治療剤は、処置される疾患に適切であり；そして

該さらなる治療剤が、複数回用投薬形態の一部として該組成物とは別個に投与されることを特徴とする、組成物。

20

【請求項 2 0】

患者における黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、あるいは大腸、乳房、胃、卵巣、子宮頸部、肺、中枢神経系 (C N S)、腎臓、前立腺、膀胱、または脾臓から選択される癌を処置するための組成物であって、

a) 請求項 1 3 に記載の組成物；または

b) 請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩；

を含む、組成物。

【請求項 2 1】

患者における癌を処置するための組成物であって、

a) 請求項 1 3 に記載の組成物；または

b) 請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩；

を含む、組成物。

30

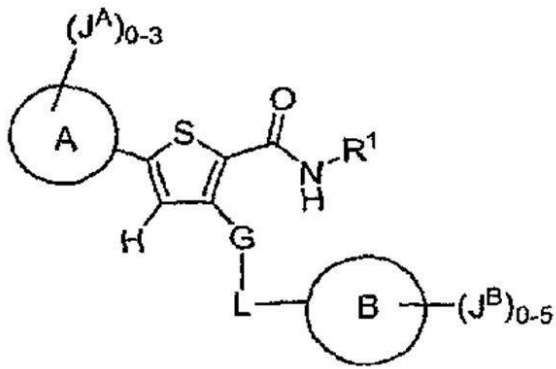
【請求項 2 2】

前記組成物は、P L Kを阻害することによって癌細胞の有糸分裂を途絶させる、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

式 I：

【化 1 5】

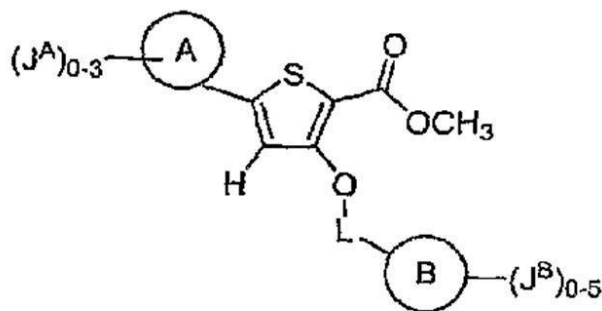


I

(式中、Gは、Oであり、R¹は、Hであり、環A、環B、J^A、J^B、およびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物を調製するための方法であって、式5：

【化 1 6】



5

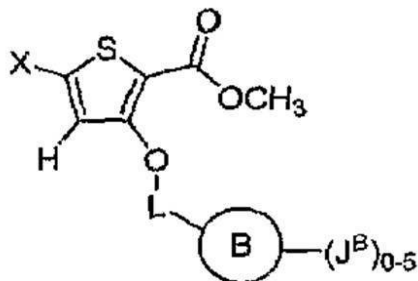
(式中、環A、環B、J^A、J^B、およびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物を、式Iの化合物を形成するために適切なアミド形成条件下で反応させる工程を含む、方法。

【請求項 2 4】

式4；

【化 1 7】



4

(式中、Xは、ハロであり、環B、J^B、およびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物と、式i；

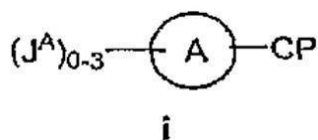
10

20

30

40

【化 18】



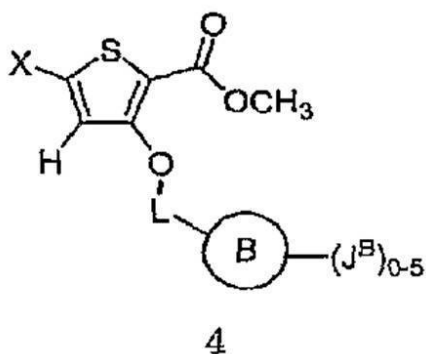
(式中、CPは、クロスカップリング基であり、環Aおよび J^A は、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物とを、式5の化合物を形成するために適切なクロスカップリング条件下でカップリングさせる工程をさらに含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

式4；

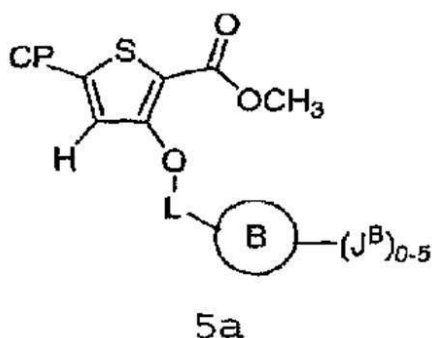
【化 19】



(式中、Xは、ハロであり、環B、 J^B 、およびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物を、カップリング基前駆体と、適切なカップリング基形成条件下でカップリングさせて、式5a：

【化 20】



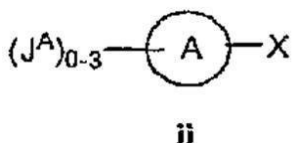
(式中、CPは、クロスカップリング基であり、環B、 J^B 、およびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物を形成する工程をさらに含む、請求項23に記載の方法。

【請求項26】

式5aの化合物を、式ii；

【化 21】



(式中、Xは、ハロであり、環Aおよび J^A は、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物と、適切なクロスカップリング条件下でカップリングさせて、式5(式中、L、環A、環B、 J^A 、および J^B は、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通

10

20

30

40

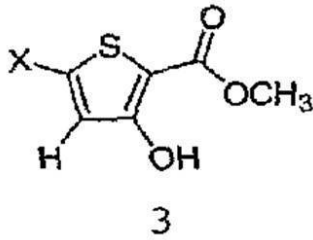
50

りである)の化合物を形成する工程をさらに含む、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

式3：

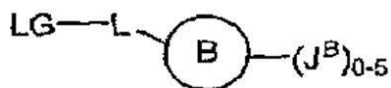
【化22】



10

(式中、Xは、ハロゲンである)
の化合物を、

【化23】



(式中、LGは、適切な脱離基であり、L、環B、およびJBは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

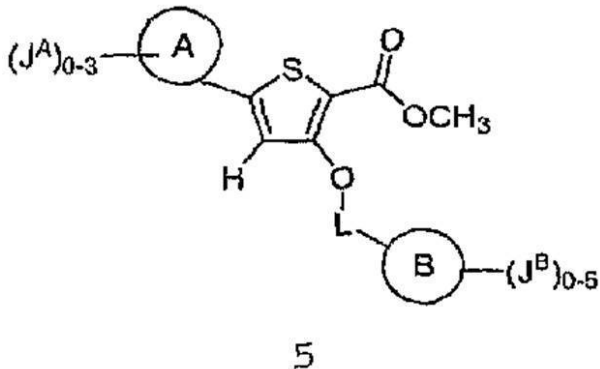
と、適切なO-C結合カップリング条件下でカップリングさせて、式4の化合物を形成する工程をさらに含む、請求項24または請求項25に記載の方法。

20

【請求項28】

式5：

【化24】



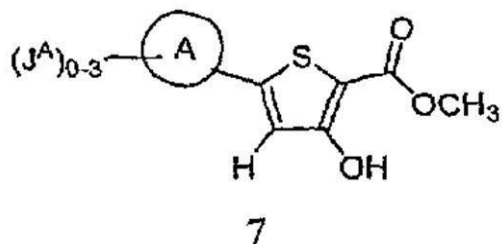
30

(式中、環A、環B、JA、JBおよびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りであり、

Gは、Oであり、R¹は、Hであり、環A、環B、JA、JB、およびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物を調製するための方法であって、式7：

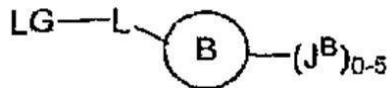
【化25】



40

の化合物を、

【化 2 6】



(式中、LGは、適切な脱離基であり、L、環B、および J^{B} は、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

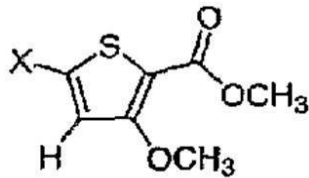
と、適切なO-C結合カップリング条件下で反応させて、式5の化合物を形成する工程を含む、方法。

【請求項 2 9】

a) 式 2 :

10

【化 2 7】

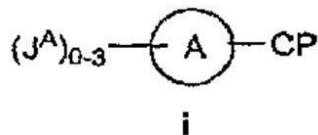


2

の化合物を、式 i :

【化 2 8】

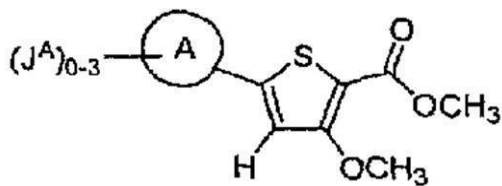
20



(式中、CPは、クロスカップリング基であり、環Aおよび J^{A} は、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物と、適切なクロスカップリング条件下でカップリングさせて、式 6 :

【化 2 9】



6;

30

の化合物を形成する工程 ;

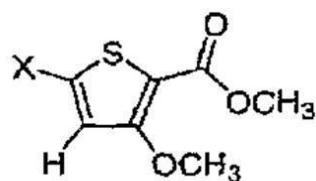
b) 式 6 の化合物を適切な脱保護条件下で脱保護して、式 7 の化合物を形成する工程 ;
をさらに含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

a) 式 2 :

40

【化 3 0】

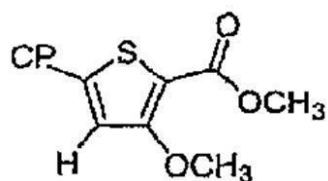


2

の化合物を、カップリング基前駆体と、適切なカップリング基形成条件下でカップリングさせて、式 5 b :

50

【化 3 1】



5b

(式中、CPは、クロスカップリング基である)

の化合物を形成する工程；

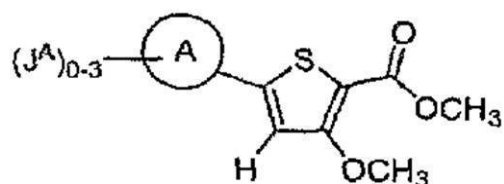
b) 式 5 b の化合物を、

【化 3 2】

(式中、Xは、ハロゲンであり、環AおよびJ^Aは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

とカップリングさせて、式 6：

【化 3 3】



6；

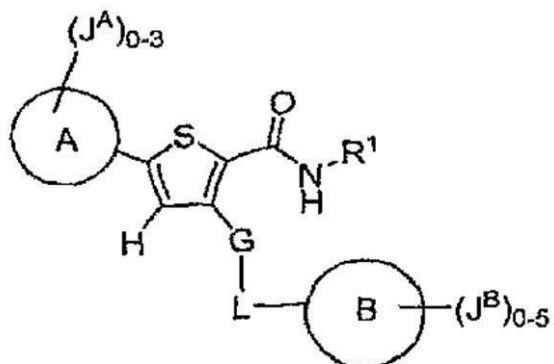
の化合物を形成する工程；

c) 式 6 の化合物を適切な脱保護条件下で脱保護して、式 7 の化合物を形成する工程；
をさらに含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 3 1】

式 I：

【化 3 7】



I

(式中、Gは、Oであり、R¹は、Hであり、環A、環B、J^A、J^B、およびLは、請求項1から12のいずれか1項によって定義した通りである)

の化合物を調製するための方法であって、式 12 a / b：

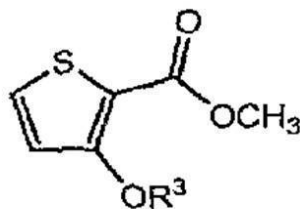
10

20

30

40

【化 3 8】

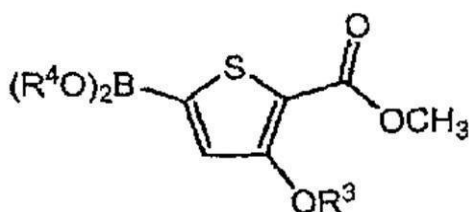


12a/b

(式中、環 A、環 B、J^A、J^B、L、および R³ は、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項によって定義した通りである) 10

の化合物を、適切なボロナート化条件下で反応させて、式 5 a の化合物または式 5 a / b :

【化 3 9】



5 a/b,

(式中、環 A、環 B、J^A、J^B、L、R³、および R⁴ は、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項によって定義した通りである)

の化合物を形成する工程を含む、方法。

【請求項 3 2】

前記プロテインキナーゼが、PLK である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記プロテインキナーゼが、PLK 1 である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物は、さらに、化学療法剤または抗増殖性薬剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨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、あるいは免疫欠損障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤を含む、請求項 1 4 または請求項 1 8 に記載の組成物であって、

該さらなる治療剤は、処置される疾患に適切であり；そして

該さらなる治療剤が、単一投薬形態として該組成物と一緒に投与されることを特徴とする、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、プロテインキナーゼのインヒビター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受容可能な組成物、および様々な障害の処置に該組成物を使用する方法を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を調製するための方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

近年、酵素および疾患に関連する他の生体分子の構造の、より優れた理解によって、新 50

規の治療剤の探索は大いに助けられている。集中的な研究の対象であった1つの重要なクラスの酵素は、プロテインキナーゼである。

【0003】

プロテインキナーゼは、細胞内の様々なシグナル伝達プロセスの制御を担う、構造的に関連する酵素の大きなファミリーを構成する（非特許文献1を参照のこと）。プロテインキナーゼは、そ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る。ほとんどすべてのキナーゼは、類似する250～300アミノ酸の触媒ドメインを含有する。キナーゼは、それがリン酸化する基質（例えばタンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン/トレオニン、脂質など）によってファミリーに分類することができる。各々のこれらのキナーゼファミリーに概して対応する配列モチーフが同定されている（例えば、非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6を参照のこと）。

10

【0004】

一般に、プロテインキナーゼは、ヌクレオシド三リン酸から、シグナル伝達経路に関与するタンパク質アクセプターへのホスホリル転移を行うことによって、細胞内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できる分子的なオン/オフスイッチとして作用する。これらのリン酸化事象は、様々な細胞外刺激および他の刺激に応答して、最終的に誘発される。こうした刺激の例としては、環境的および化学的なストレスシグナル（例えばショック、熱ショック、紫外線放射、菌体内毒素、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 - I）および腫瘍壊死因子（TNF - ）、および成長因子（例えば、顆粒球マクロファージ - コロニー刺激因子（GM - CSF）および線維芽細胞成長因子（FGF））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞成長、細胞遊走、細胞分化、ホルモンの分泌、転写制御因子の活性化、筋収縮、糖代謝、タンパク質合成の制御、生存、および細胞周期の調節に関連する、1つ以上の細胞応答に影響を及ぼす可能性がある。

20

【0005】

多くの疾患は、本明細書に記述する通りのプロテインキナーゼ媒介性の事象によって誘発される異常な細胞応答に随伴する。これらの疾患としては、それだけには限らないが、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経性疾患および神経変性疾患、心臓血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、ならびにホルモン関連性疾患が挙げられる。したがって、薬品化学において、治療剤として有効であるプロテインキナーゼインヒビターを発見するために、かなりの取り組みがなされていた。

30

【0006】

Polo様キナーゼ（Plk）は、酵母からヒトまでにわたる種を通して高度に保存される、セリン/トレオニンキナーゼのファミリーに属する（非特許文献7に概説）。Plkキナーゼは、有糸分裂への移行および進行の制御を含めて、細胞周期での複数の役割を有する。

【0007】

Plk1は、Plkファミリーメンバーを最もよく特徴付けるものである。Plk1は、広く発現され、高い分裂指数を伴う組織中に最も豊富である。Plk1のタンパク質レベルは、有糸分裂中に上昇して、ピークに達する（非特許文献8）。Plk1の報告されている基質は、有糸分裂への移行および進行を調節することが公知であるすべての分子であり、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、複数の癌タイプにおいてアップレギュレートされ、その発現レベルは、疾患の重症度と相関する（非特許文献9）。Plk1は、発癌遺伝子であり、NIH - 3T3細胞を形質転換する能力がある（非特許文献10）。siRNA、アンチセンス、抗体のマイクロインジェクション、または細胞へのPlk1のドミナントネガティブ構築物のトランスフェクションによるPlk1の欠乏または阻害は、インビトロでの腫瘍細胞の増殖および生存率を低下させる（非特許文献11；非特許文献12、非特許文献13；非特許文献14）。Plk1を欠乏させた腫瘍細胞は、紡錘体チェックポイント

40

50

の活性化、ならびに紡錘体形成、染色体の整列および分離、ならびに細胞質分裂の欠損を有する。生存率の低下は、アポトーシスの誘発の結果であることが報告されている。対照的に、正常細胞は、P1k1の欠乏に対して生存率を維持することが報告されている。siRNAによるP1k1のインビボノックダウンまたはドミナントネガティブ構築物の使用は、異種移植モデルにおける腫瘍の増殖阻害または退縮をもたらす。

【0008】

P1k2は、主に細胞周期のG1期に発現され、間期細胞における中心体に局在する。P1k2ノックアウトマウスは、正常に発生し、繁殖可能であり、正常な生存率を有するが、野生型マウスよりも約20%小さい。ノックアウト動物由来の細胞は、細胞周期を通して、正常なマウスにおける細胞よりも、よりゆっくりと発達する（非特許文献15）。siRNAによるP1k2の欠乏、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は、中心小体複製をブロックする。P1k2のダウンレギュレーションはまた、部分的にp53応答の阻害によって、タキソールに対する腫瘍細胞の感度を高め、有糸分裂の失敗を促す（非特許文献16）。

【0009】

P1k3は、細胞周期全体を通して発現され、G1から有糸分裂まで増大する。その発現は、高度に増殖している卵巣腫瘍および乳癌においてアップレギュレートされ、より悪い予後に関連する（非特許文献17；非特許文献18）。有糸分裂の調節に加えて、P1k3は、細胞周期中、およびDNA-損傷応答中の、ゴルジ断片化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P1k3の阻害は、DNA損傷後のp53非依存性アポトーシスを促進し、腫瘍細胞によるコロニー形成を阻害することが報告されている（非特許文献19）。

【0010】

P1k4は、他のP1kファミリーメンバーよりも、構造的に多様である。このキナーゼの欠乏は、癌細胞におけるアポトーシスを引き起こす（非特許文献20）。P1k4ノックアウトマウスは、高い割合の有糸分裂中の細胞および部分的に分離した染色体を伴い、E7.5で停止した（非特許文献21）。

【非特許文献1】Hardie, GおよびHanks, S., The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA, 1995年

【非特許文献2】Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 1995年、第9巻、p. 576 - 596

【非特許文献3】Knightonら、Science、1991年、第253巻、p. 407 - 414

【非特許文献4】Hilesら、Cell、1992年、第70巻、p. 419 - 429

【非特許文献5】Kunzら、Cell、1993年、第73巻、p. 585 - 596

【非特許文献6】Garcia-Bustosaら、EMBO J、1994年、第13巻、p. 2352 - 2361

【非特許文献7】Lowery DMら、Oncogene、2005年、第24巻、p. 248 - 259

【非特許文献8】Hamanaka, Rら、J Biol Chem、1995年、第270巻、p. 21086 - 21091

【非特許文献9】Macmillan, JCら、Ann Surg Oncol、2001年、第8巻、p. 729 - 740

【非特許文献10】Smith, MRら、Biochem Biophys Res Commun、1997年、第234巻、p. 397 - 405

【非特許文献11】Guan, Rら、Cancer Res、2005年、第65巻、p. 2698 - 2704

【非特許文献12】Liu, Xら、Proc Natl Acad Sci U S A、2003年、第100巻、p. 5789 - 5794

10

20

30

40

50

【非特許文献13】Fan, Yら、World J Gastroenterol、2005年、第11巻、p. 4596 - 4599

【非特許文献14】Lane, HAら、J Cell Biol、1996年、第135巻、p. 1701 - 1713

【非特許文献15】Ma, Sら、Mol Cell Biol、2003年、第23巻、p. 6936 - 6943

【非特許文献16】Burns TFら、Mol Cell Biol、2003年、第23巻、p. 5556 - 5571

【非特許文献17】Weichert, Wら、Br J Cancer、2004年、第90巻、p. 815 - 821

10

【非特許文献18】Weichert, Wら、Virchows Arch、2005年、第446巻、p. 442 - 450

【非特許文献19】Li, Zら、J Biol Chem、2005年、第280巻、p. 16843 - 16850

【非特許文献20】Li, Jら、Neoplasia、2005年、第7巻、p. 312 - 323

【非特許文献21】Hudson, JWら、Current Biology、2001年、第11巻、p. 441 - 446

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0011】

プロテインキナーゼファミリーの分子は、腫瘍細胞の成長、増殖、および生存に関係している。したがって、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物を開発する大きな必要性が存在する。Plkキナーゼを細胞分裂にとって不可欠のものと意味づける証拠は強力である。細胞周期の遮断は、腫瘍細胞の増殖および生存率の抑制に対する臨床的に実証されたアプローチである。したがって、特に、癌のための新規の治療剤を開発する強い医学的必要性が存在することから、腫瘍細胞の増殖を阻害し、生存率を低下させるであろうPlkファミリーのプロテインキナーゼ（例えばPlk1、Plk2、Plk3、およびPlk4）のインヒビターとして有用である化合物を開発することが望ましいであろう。

30

【課題を解決するための手段】

【0012】

（発明の要旨）

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、プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。ある実施形態では、これらの化合物は、PLKプロテインキナーゼのインヒビターとして有効であり、ある実施形態では、PLK1プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。これらの化合物は、本明細書で定義する通りの式Iを有するか、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0013】

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、それだけには限らないが、自己免疫性、炎症性、増殖性、または増殖誘発性の疾患、神経変性疾患、あるいは免疫媒介性疾患を含めて、様々な疾患、障害、または状態を処置または予防するために有用である。本発明によって提供される化合物はまた、生物学的事象および病理学的事象におけるキナーゼの研究；こうしたキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新規のキナーゼインヒビターの比較評価のために有用である。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

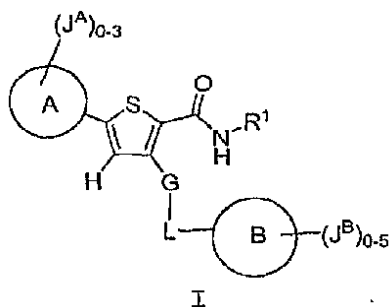
（発明の詳細な説明）

本発明は、式I：

【0015】

50

【化 40】



(式中、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または $C_3 \sim 6$ 脂環式化合物であり；

G は、 $-C(R)_2-$ または $-O-$ であり；

L は、0 個～3 個の J^L で必要に応じて置換された $C_{0 \sim 3}$ 脂肪族であり；

環 A は、O、N、および S から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員～6 員の芳香族単環式環であり；環 A は、0 個～3 個の J^A で必要に応じて置換されており；環 A は、環 A' と縮合しており；

環 A' は、O、N、および S から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員～8 員の芳香族単環式環または非芳香族単環式環であり；環 A' は、0 個～4 個の $J^{A'}$ で必要に応じて置換されており；

環 B は、O、N、および S から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員～6 員の芳香族単環式環であり；環 B は、0 個～5 個の J^B で必要に応じて置換されており、環 B' と必要に応じて縮合されており；

環 B' は、O、N、および S から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員～8 員の芳香族単環式環または非芳香族単環式環であり；環 B' は、0 個～4 個の $J^{B'}$ で必要に応じて置換されており；

J^A 、 $J^{A'}$ 、 J^B 、および $J^{B'}$ はそれぞれ、独立して、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、 NO_2 、CN、Q、または $-Z-Q$ であり；

Z は、独立して、0 個～3 個の $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ の存在で必要に応じて割り込まれた $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；Z はそれぞれ、0 個～2 個の J^Z で必要に応じて置換されており；

Q は、H； $C_1 \sim 6$ 脂肪族；O、N、および S から独立して選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 3 員～8 員の芳香族単環式環または非芳香族単環式環；あるいは O、N、および S から独立して選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～12 員の芳香族二環式環系または非芳香族二環式環系であり；Q はそれぞれ、0 個～5 個の J^Q で必要に応じて置換されており；

J^L および J^Z はそれぞれ、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式化合物、 NO_2 、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、またはハロ($C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ であり；

J^Q 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、0 個～3 個の $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ の存在で必要に応じて割り込まれた非置換の $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

M はそれぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式化合物、ハロ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、CN、OH、OR'、SH、SR'、 NH_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、COH、COR'、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $NHCOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR'$ 、 $NHCON(R')_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、または $NR'SO_2R'$ であり；

10

20

30

40

50

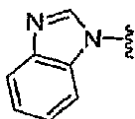
R は、H または非置換の $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R' は、非置換の $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか；または 2 個の R' 基は、それらが結合されている原子と一緒にあって、O、N、および S から独立して選択される 0 個～1 個のヘテロ原子を有する非置換の 3 員～8 員の非芳香族単環式環を形成するが；

環 A' と縮合される環 A が

【0016】

【化41】



10

を形成しない)

の化合物を記載する。

【0017】

本発明の化合物は、上で概して述べたものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに例示される。本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、以下の定義を適用するものとする。本発明の目的では、化学元素は、Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics、第75版に従って同定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito: 1999、および「March's Advanced Organic Chemistry」第5版、編集: Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons、New York: 2001 (これらの内容全体は、参考として本明細書に援用される)に記載されている。

20

【0018】

本明細書で記載される場合、原子の指定された数の範囲には、その中の任意の整数が含まれる。例えば、1～4原子を有する基は、1、2、3、または4原子を有する可能性がある。

【0019】

本明細書で記載される場合、本発明の化合物は、上におおまかに例示された、あるいは本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるものなどの、1つ以上の置換基で必要に応じて置換される可能性がある。語句「必要に応じて置換される」は、語句「置換または非置換の」と交換可能に使用されることが、認識される。一般に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」が先行するかどうかに関係なく、特定の置換基のラジカルによる所与の構造における水素ラジカルの置換を指す。特に明記しない限り、「必要に応じて置換される基」は、基のそれぞれ代用可能な位置に、置換基を有する可能性があり、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換される可能性がある場合、置換基は、すべての位置で同じであっても異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定か、または化学的に可能な化合物を形成させるものである。

30

40

【0020】

用語「安定な」は、本明細書で使用される場合、その生成、検出、回収、精製を可能にするするための条件、および本明細書に開示される1つ以上の目的のための使用に供された場合にも、実質的に変化しない化合物を指す。ある実施形態では、安定な化合物または化学的に可能な化合物は、少なくとも1週間にわたって水分または他の化学的に反応性の条件がない場合において40℃以下の温度に保たれたとき、実質的に変化しないものである。

【0021】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用される場合、完全に飽和してい

50

るか、あるいは残りの分子に対する単一の結合点を有する 1 つ以上の不飽和単位を含有する、直鎖状（すなわち分枝していない）または分枝状である、置換または非置換の炭化水素鎖を意味する。特に明記しない限り、脂肪族基は、1 ～ 20 個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施形態では、脂肪族基は、1 ～ 10 個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、1 ～ 8 個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1 ～ 6 個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1 ～ 4 個の脂肪族炭素原子を含有する。適切な脂肪族基には、それだけには限らないが、直鎖状または分枝状である、置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基が含まれる。具体的な例としては、それだけには限らないが、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*sec*-ブチル、ビニル、*n*-ブテニル、エチニル、および *tert*-ブチルが挙げられる。

10

【0022】

用語「脂環式化合物」（または「炭素環式化合物」または「カルボシクリル」または「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているか、あるいは残りの分子に対する単一の結合点を有する 1 つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない、単環式の $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式の $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を指し、前記二環式の環系中の任意の個々の環は、3 ～ 7 員である。適切な脂環式化合物基としては、それだけには限らないが、シクロアルキル基およびシクロアルケニル基が含まれる。具体的な例としては、それだけには限らないが、シクロヘキシル、シクロプロベニル、およびシクロブチルが挙げられる。

【0023】

20

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」は、本明細書で使用される場合、1 つ以上の環メンバーが、独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族の、単環式、二環式、または三環式の環系を意味する。ある実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」基は、3 から 14 の環メンバーを有し、ここで、1 つ以上の環メンバーは、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、環系における各環は、3 から 7 の環メンバーを含有する。

【0024】

適切な複素環としては、それだけには限らないが、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 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、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 - オンが挙げられる。

30

40

【0025】

環状の基（例えば脂環式化合物および複素環）は、直線的に縮合されていても、架橋されていても、スピロ環式であってもよい。

【0026】

用語「ヘテロ原子」は、（任意の酸化された形態の窒素、硫黄、またはリン；4 級化された形態の任意の塩基性窒素、あるいは；例えば（3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリルにあるような）N、（ピロリジニルにあるような）NH、または（N 置換ピロリジニルにあるような） NR^+ などの複素環の代用可能な窒素を含めて）1 つ以上の酸素、硫黄、窒素、またはリンを意味する。

【0027】

50

用語「不飽和である」は、本明細書で使用される場合、ある部分が、1つ以上の不飽和の単位を有することを意味する。

【0028】

用語「非芳香族」は、本明細書で使用される場合、飽和しているか、または部分的に不飽和であるが、芳香族ではない環を記載する。

【0029】

用語「芳香族」は、本明細書で使用される場合、芳香族という用語が当該分野で理解されている通り、十分に不飽和である環を記載する。

【0030】

用語「アルコキシ」または「チオアルキル」は、本明細書で使用される場合、それぞれ、酸素（「アルコキシ」）原子または硫黄（「チオアルキル」）原子を介して主炭素鎖に結合される、先に定義した通りのアルキル基を指す。

【0031】

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、1つ以上のハロゲン原子で必要に応じて置換された、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(halo)」および「ハロ(hal)」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0032】

単独で、あるいは「アラルキル」、「アラルコキシ(aralkoxy)」または「アリーロキシアルキル」にみられるような、より大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、合計5から14の環メンバーを有する単環式、二環式、および三環式の環系を指す。ただし、環系中の少なくとも1つの環は、芳香族であり、環系中の各環は、3から7の環メンバーを含有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用することができる。用語「アリール」はまた、以下に定義される通りのヘテロアリール環系も指す。

【0033】

単独で、あるいは「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」にみられるような、より大きな部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、合計5から14の環メンバーを有する単環式、二環式、および三環式の環系を指す。ただし、環系中の少なくとも1つの環は、芳香族であり、環系中の少なくとも1つの環は、1つ以上のヘテロ原子を含有し、環系中の各環は、3から7の環メンバーを含有する。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「複素環式芳香族」と交換可能に使用することができる。適切なヘテロアリール環としては、それだけには限らないが、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-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、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）が挙げられる。

【0034】

用語「保護基(protecting group)」および「保護基(protect

10

20

30

40

50

tive group)」は、本明細書で使用される場合、交換可能であり、多官能性化合物中の1つ以上の所望の反応部位を一時的にブロックするために使用される薬剤を指す。特定の実施形態では、保護基は、以下の特性の1つ以上、あるいは好ましくはすべてを有する：a) 保護された基質を良好な収率で与えるために、官能基に選択的に加えられること、b) 1つ以上の他の反応部位で生じる反応に対して安定であること、およびc) 再生された脱保護された官能基を攻撃しない試薬によって、良好な収率で選択的に取り外し可能であること。典型的な保護基は、Greene, T. W., Wuts, P. G., 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons, New York: 1999 (およびこの本の他の版) (これらの内容はすべて、参考として本明細書に援用される) に詳述されている。用語「窒素保護基」は、本明細書で使用される場合、多官能性化合物中の1つ以上の所望の窒素反応部位を一時的にブロックするために使用される薬剤を指す。好ましい窒素保護基はまた、上で例示された特性をもち、特定の例示的な窒素保護基はまた、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons, New York: 1999中の、Greene, T. W., Wuts, P. G.の第7章(その内容全体は、参考として本明細書に援用される) に詳述されている。

10

【0035】

ある実施形態では、アルキルまたは脂肪族鎖は、別の原子または基で必要に応じて割り込まれる可能性がある。これは、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位が、前記他の原子または基で必要に応じて置き換えられることを意味する。こうした原子または基の例としては、それだけには限らないが、-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-、-NRSO₂NR-、-SO-、または-SO₂- (式中、Rは、本明細書で定義される) が挙げられる。別段の指定がない限り、任意の置換によって、化学的に安定な化合物が形成される。割り込みは、存在する場合、鎖内および鎖のいずれかの末端(end)；すなわち結合点の両端に存在でき、かつ/または終端(terminal end)に存在することができる。2つの任意選択の置換原子または置換基はまた、それが化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖内で互いに隣接することが可能である。

20

30

【0036】

別段の指定がない限り、置換または割り込みが終端に存在する場合、置換原子は終端上のHと結合される。例えば、-CH₂CH₂CH₃が、-O-で必要に応じて割り込まれる場合、得られる化合物は、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃、または-CH₂CH₂OHである可能性がある。

【0037】

別段の記述がない限り、本明細書に記載される構造はまた、すべての異性体(例えば、鏡像異性形態、ジアステレオ異性形態、および幾何異性(または配座異性))の形態の構造；例えば、各不斉中心に対するR配置およびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)配座異性体を含むはずである。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、ならびに鏡像異性体混合物、ジアステレオ異性体混合物、および幾何異性体(または配座異性体)混合物は、本発明の範囲内である。

40

【0038】

別段の記述がない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内である。

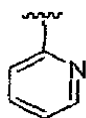
【0039】

別段の記述がない限り、置換基は、任意の回転可能な結合のまわりを自由に回転することができる。例えば、

【0040】

50

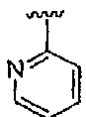
【化 4 2】



として描かれた置換基は、

【0041】

【化 4 3】



10

も表す。

【0042】

さらに、別段の記述がない限り、本明細書に記載される構造はまた、1つ以上の同位元素が豊富な (isotopically enriched) 原子の存在のみが異なる化合物を含むものとする。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C - または ^{14}C - 濃縮された炭素による炭素の置換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。こうした化合物は、例えば、バイオアッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

20

【0043】

以下の略語を使用する：

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

P d C l₂ (P P h₃)₂ ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I)

P d (P P h₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)

P d C l₂ (d p p f) ジクロロ [1 , 1' - フェロセニルビス(ジフェニルホスフィン)] パラジウム (I I)

30

T M S トリメチルシリル

T M S I トリメチルシリルヨージド

T M S C l トリメチルシリルクロリド

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

40

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

50

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

L C M S 液体クロマトグラフィ - 質量分析

T L C 薄層クロマトグラフィ

R t 保持時間

本発明のある実施形態では、Gは、 $-C(R)_2-$ である。他の実施形態では、Gは、Oである。

【0044】

ある実施形態では、 R^1 は、Hである。

10

【0045】

ある実施形態では、環Aは、O、N、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を含有する5員環である。他の実施形態では、環Aは、O、N、およびSから選択される1個～2個のヘテロ原子を含有する5員環である。さらに他の実施形態では、環Aは、O、N、およびSから選択される1個～2個のヘテロ原子を含有する6員環である。

【0046】

ある実施形態では、環A'は、O、N、およびSから選択される0個～3個のヘテロ原子を含有する5員～6員の芳香族単環式環である。

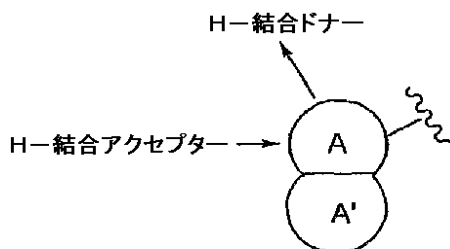
【0047】

ある実施形態では、環A - A'は、式I - a；

20

【0048】

【化44】



I-a

30

(式中、環Aは、O、N、およびSから選択されるヘテロ原子(H - 結合アクセプター)を含有し、上記ヘテロ原子は、NHおよびC - J^A から選択される別の原子(H - 結合ドナー)と隣接し；上記別の原子は、結合点と隣接し； J^A は、H、OH、SH、 NH_2 、およびNHRから選択される)に表される通りである。結合点は、チオフェン環に結合される原子である。式I - aでは、結合点は、

【0049】

【化45】

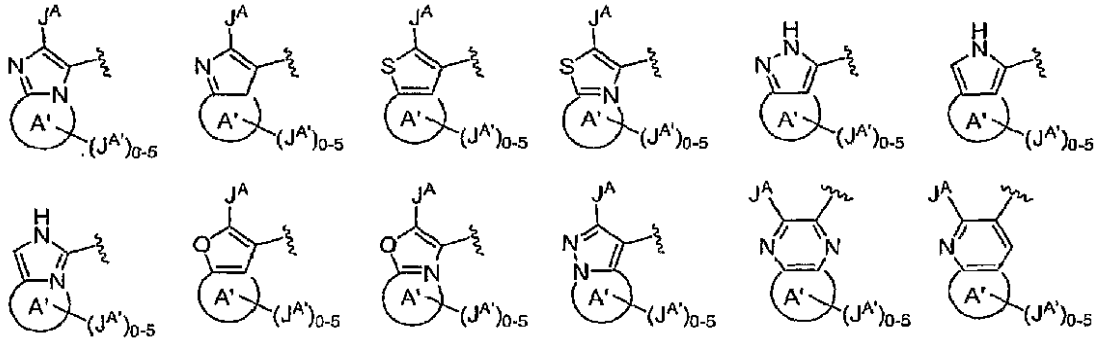


のように記載される。例としては、それだけには限らないが、以下に示される式：

40

【0050】

【化 4 6】



10

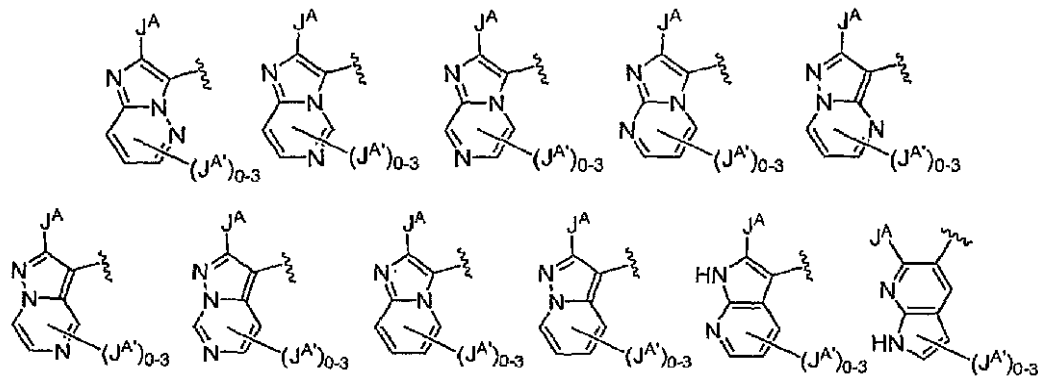
が挙げられる。

【0051】

他の実施形態では、環 A のヘテロ原子は、N である。さらに他の実施形態では、 J^A は、H である。ある実施形態では、A は N であり、 J^A は H である。ある実施形態では、環 A - A' は、以下：

【0052】

【化 4 7】



20

から選択される。

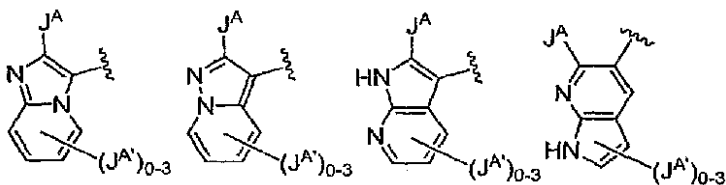
30

【0053】

さらに他の実施形態では、環 A - A' は、以下：

【0054】

【化 4 8】



40

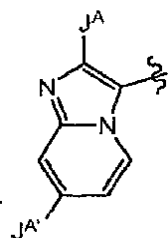
から選択される。

【0055】

さらに他の実施形態では、環 A - A' は、以下：

【0056】

【化 4 9】



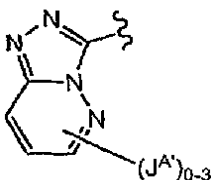
から選択され、 J^A は、H である。

【0057】

さらに他の実施形態では、環 A - A' は、以下：

【0058】

【化 5 0】



から選択される。

【0059】

ある実施形態では、環 B は、0 個 ~ 2 個の窒素原子を含有する 6 員の芳香族単環式環である。ある実施形態では、環 B は、環 B' と縮合されている。ある実施形態では、環 B' は、O、N、および S から選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員 ~ 6 員の芳香族単環式環である。

【0060】

ある実施形態では、 J^A は、H、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式化合物、ハロ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O$ (ハロ $C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 COH 、 COR 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、 $NHCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCON(R)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NHSO_2R$ 、または $NRSO_2R$ である。ある実施形態では、 J^A は、H である。

【0061】

他の実施形態では、 $J^{A'}$ は、H、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式化合物、ハロ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O$ (ハロ $C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 COH 、 COR 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、 $NHCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCON(R)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NHSO_2R$ 、または $NRSO_2R$ である。

【0062】

さらに別の実施形態では、 $J^{A'}$ は、 $-NHCOR$ である。

【0063】

さらに別の実施形態では、 $J^{A'}$ は、 $-NHCOR$ であり、R は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。これらの実施形態の特定の形態では、アルキルは、メチルである。他の形態では、エチルである。

【0064】

さらに別の実施形態では、環 A - A' は、

【0065】

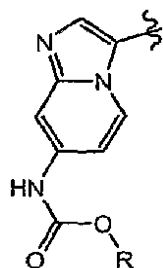
10

20

30

40

【化51】



である。

10

【0066】

ある実施形態では、 J^B は、H、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式化合物、ハロ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O$ (ハロ $C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 COH 、 COR 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、 $NHCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCON(R)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NHSO_2R$ 、または $NRSO_2R$ である。

【0067】

他の実施形態では、 $J^{B'}$ は、H、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式化合物、ハロ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O$ (ハロ $C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 COH 、 COR 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、 $NHCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCON(R)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $NHSO_2R$ 、または $NRSO_2R$ である。

20

【0068】

ある実施形態では、本発明の化合物は、表1に表される通りである。

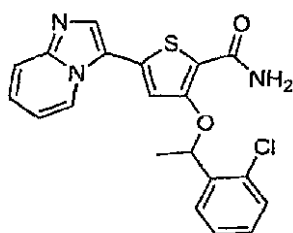
【0069】

(表1)

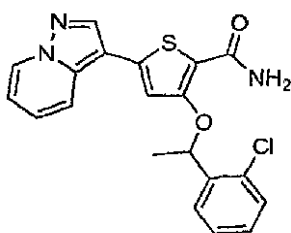
【0070】

【化52】

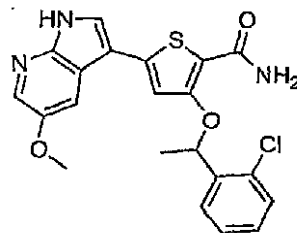
30



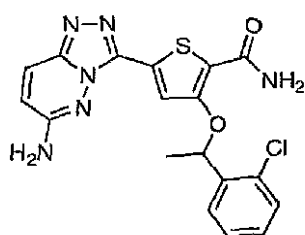
I-1



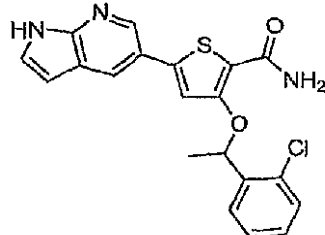
I-2



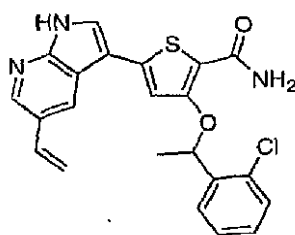
I-3



I-4



I-5

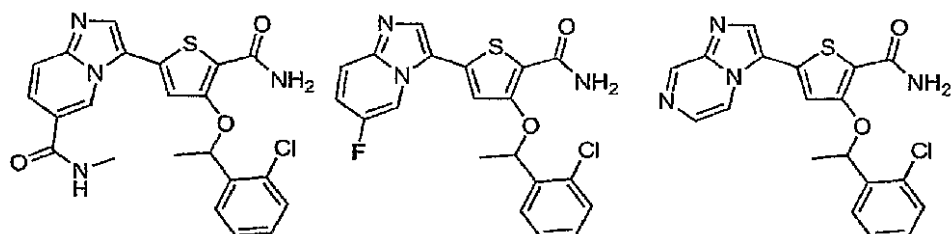


I-6

40

【0071】

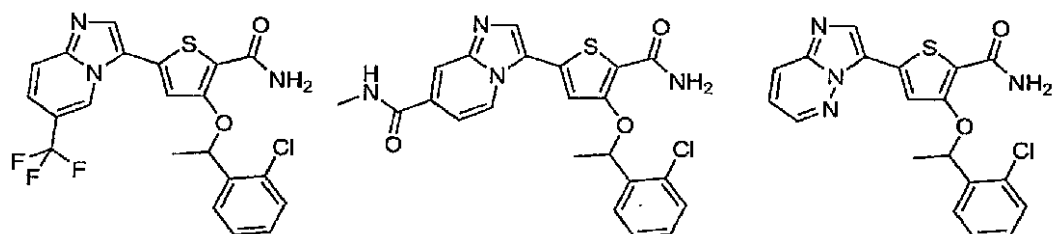
【化 5 3】



I-7

I-8

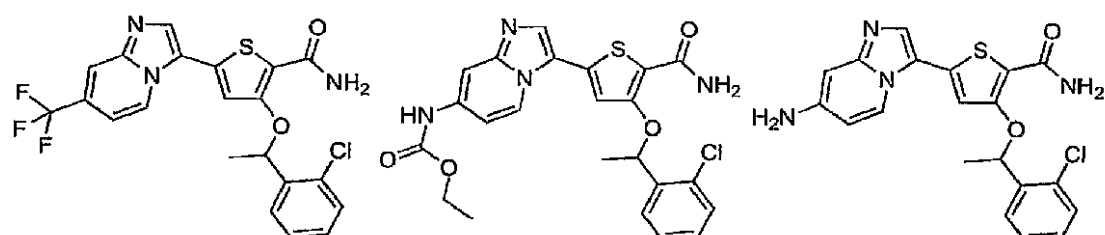
I-9



I-10

I-11

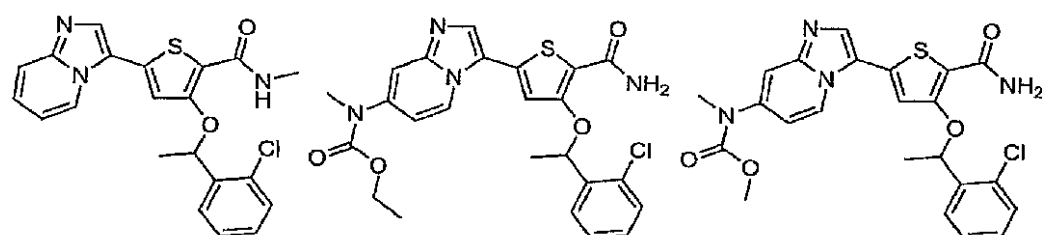
I-12



I-13

I-14

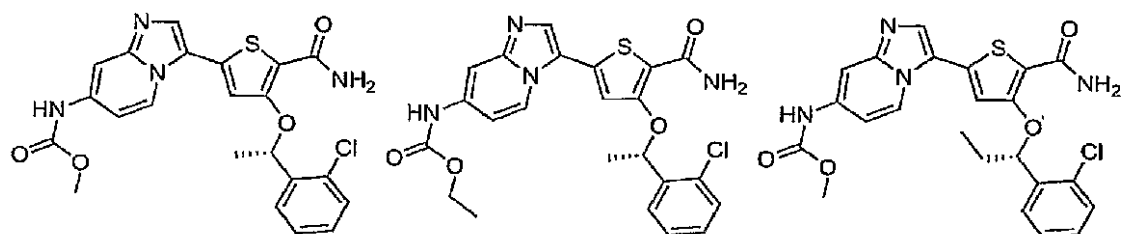
I-15



I-16

I-17

I-18



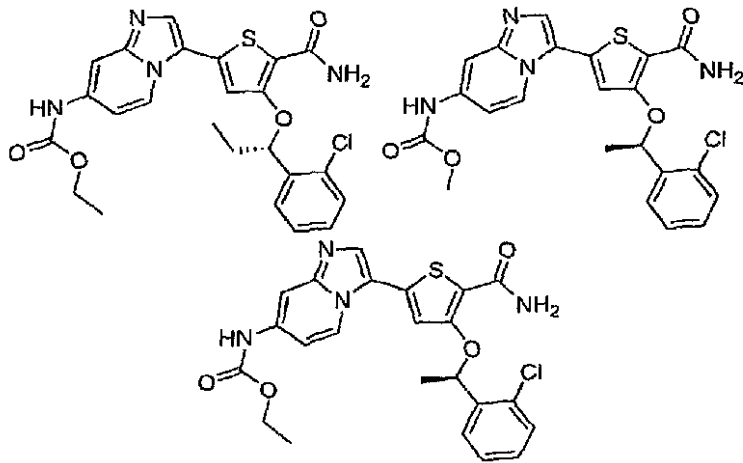
I-19

I-20

I-21

【 0 0 7 2 】

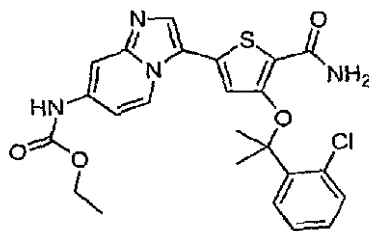
【化54】



I-22

I-23

I-24



I-25

(一般的な合成方法論)

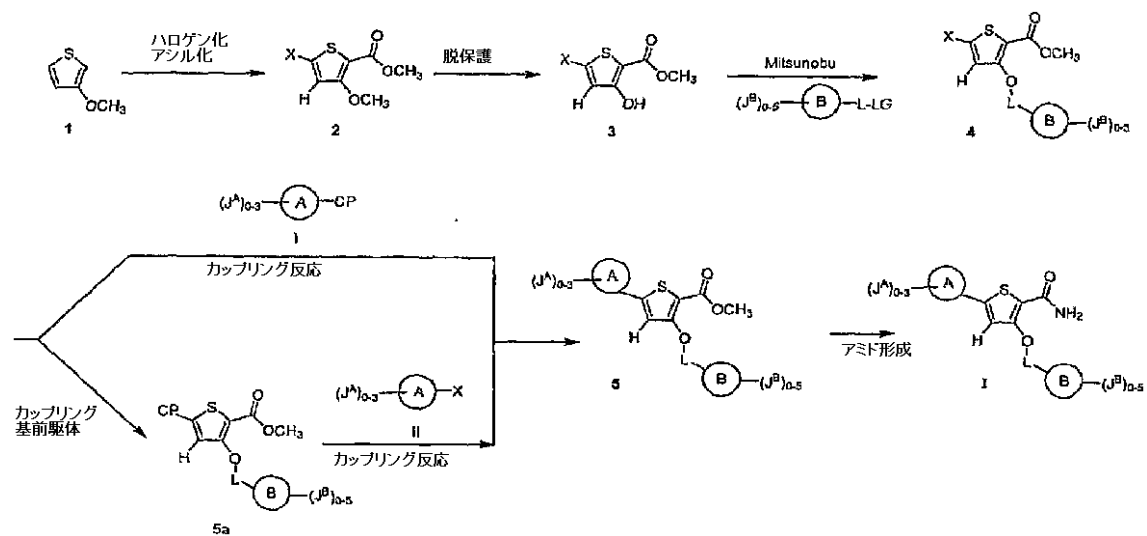
本発明の化合物は、一般に、以下の一般的なスキーム、およびそれに続く調製のための実施例に記載したものなどの方法によって調製することができる。特に明記しない限り、以下のスキーム中のすべての変数は、本明細書で定義する通りである。

【0073】

(スキーム1)

【0074】

【化55】



上のスキーム1は、本発明の化合物を調製するための一般的な合成経路を示す。ここでは、環Aは、炭素原子を介してチオフェン核に連結される。出発物質3-メトキシチオフェン(1)は、当業者に公知である適切なハロゲン化条件下で、ジハロゲン化される。2位のハロゲン、適切なアシル化条件下で、エステル部分に選択的に変換され、2が与えられる。ここでは、Xは、ハロである。次いで、2のメトキシ基の脱保護から得られる3

10

20

30

40

50

の 3 - ヒドロキシ基が、Mitsunobu 条件下で、適切な官能基で誘導体化されて、4 が与えられる。ここでは、X は、ハロゲンである。

【0075】

次いで、4 におけるチオフェン核 (X) の 5 位に残留するハロゲンが、適切なクロスカップリング条件下で、i とのクロスカップリング反応において係合されて、5 が与えられる。ここで、CP は、適切なカップリング基である。

【0076】

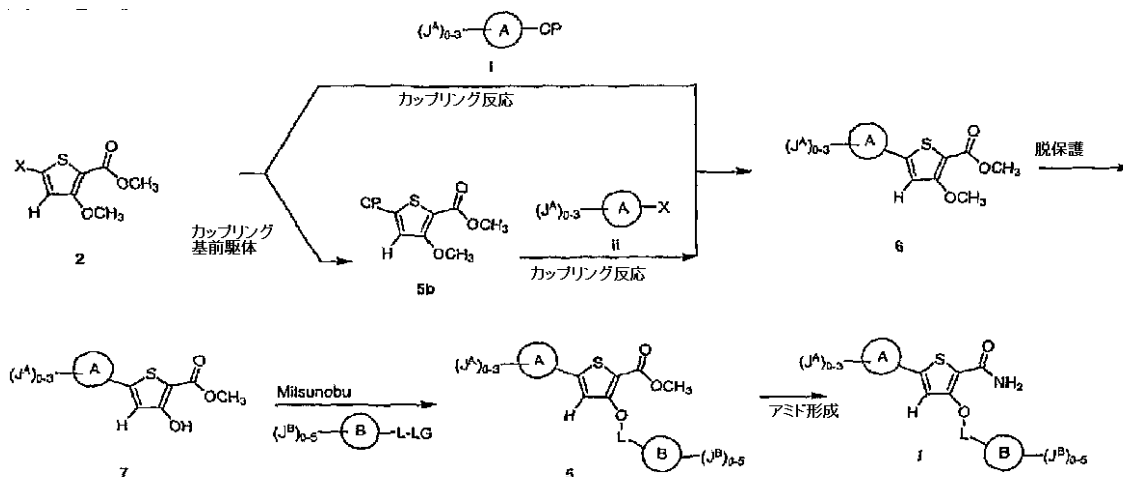
あるいは、4 におけるチオフェン核の 5 位に残留するハロゲンは、クロスカップリング基 (CP) に変換され、次いで、ii とのクロスカップリング反応にかけられ、5 が与えられる。ここでは、X は、ハロゲンである。最後に、5 におけるエステル部分が、適切なアミド形成条件下でアミドに変換され、本発明の化合物が与えられる。

【0077】

(スキーム 2)

【0078】

【化 56】



【0079】

(スキーム 3)

【0080】

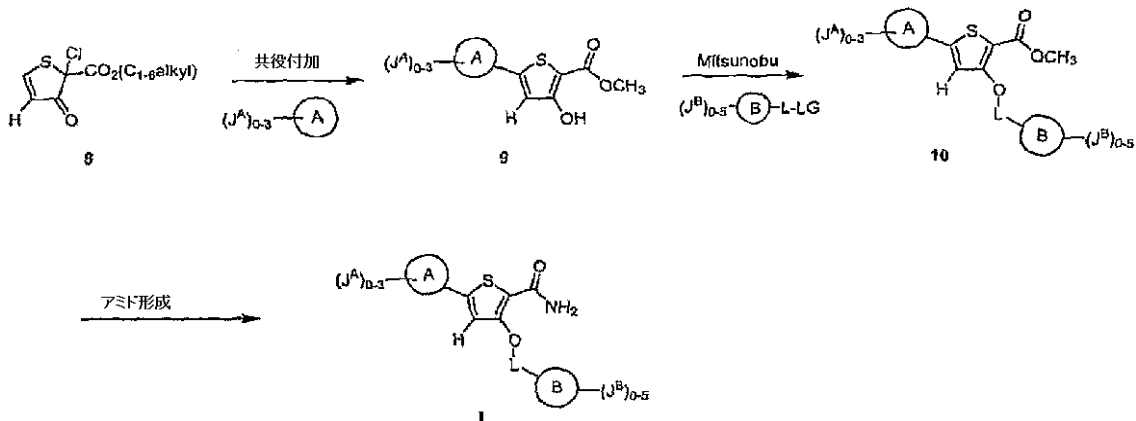
10

20

30

40

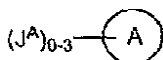
【化57】



上のスキーム3は、本発明の化合物を調製するための一般的な合成経路を示す。ここでは、環Aは、窒素原子を介してチオフェン核に連結される。(「Synthesis」、(10), 847-850, 1984に報告されているのと類似の方法を使用して調製された) Michaelアクセプター8は、共役付加において、

【0081】

【化58】



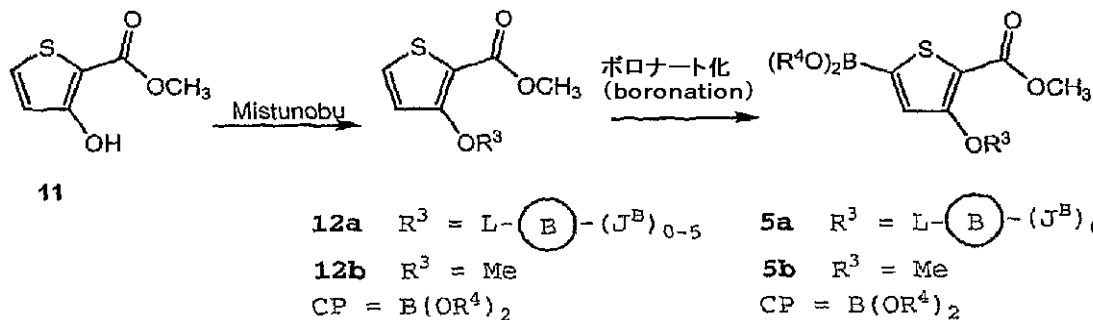
と反応して、9が産生される。ここで、環Aは、窒素含有環である。次いで、9の3-ヒドロキシ基が、Mitsunobu条件下で、適切な官能基を用いて誘導体化されて、10が与えられる。最後に10におけるエステル部分が、適切なアミド形成条件下でアミドに変換されて、本発明の化合物が与えられる。

【0082】

(スキーム4)

【0083】

【化59】



上のスキーム4は、本発明の化合物5aおよび5bを調製するための別の経路を示す。ここでは、CPは、B(OR⁴)₂であり、R⁴は、ボロナートを形成する基である。市販されている出発物質11が、Mitsunobu条件下で適切な官能基を用いて誘導体化されて、中間体12aが提供される。次いで、12aおよび市販されている12bが、脱プロトン化条件、それに続く、所望のボロナート誘導体とのクエンチに供されて、本発明の式5aおよび5bのそれぞれの化合物がもたらされた。

【0084】

本発明はまた、本発明の化合物を調製するための方法を提供する。

【0085】

本発明の一実施形態は、式I：

【0086】

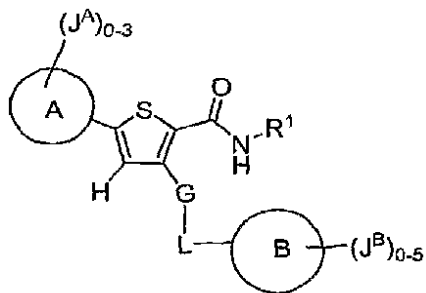
10

20

30

40

【化 6 0】



I

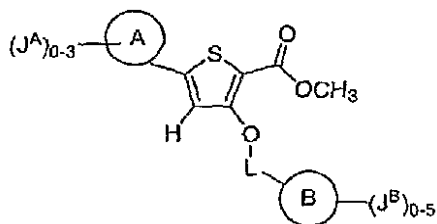
10

(式中、Gは、Oであり、R¹は、Hであり、環A、環B、J^A、J^B、およびLは、本明細書で定義する通りである)

の化合物を調製するための方法であって、式Iの化合物を形成するために適切なアミド形成条件下で、式5：

【0087】

【化 6 1】



5

20

(式中、Gは、Oであり、R¹は、C₁ - 6 脂肪族であり、環A、環B、J^A、J^B、およびLは、本明細書で定義する通りである)

の化合物を反応させることを含む方法を提供する。適切なアミド形成条件は、当業者に知られており、「March's Advanced Organic Chemistry」に見出され得る。適切なアミド形成条件の例としては、それだけには限らないが、NH₃/MeOHの存在下でカルボン酸メチルを加熱することが挙げられる。

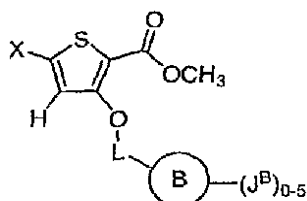
30

【0088】

一実施形態は、式4：

【0089】

【化 6 2】



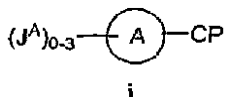
4;

40

(式中、Xは、ハロゲンであり環B、J^B、およびLは、本明細書で定義する通りである)の化合物を、式i：

【0090】

【化 6 3】



i

(式中、CPは、クロスカップリング基であり、環AおよびJ^Aは、本明細書で定義する通りである)

50

の化合物と、適切なクロスカップリング条件下でカップリングさせて式 5 の化合物を形成する工程をさらに含む。

【0091】

用語「クロスカップリング反応」は、本明細書で使用される場合、金属触媒の補助によって炭素 - 炭素結合が形成される反応を指す。通常、一方の炭素原子は、官能基（「クロスカップリング基」）に結合されるのに対して、他方の炭素原子は、ハロゲンに結合される。クロスカップリング反応の例としては、それだけには限らないが、Suzukiカップリング、Stilleカップリング、およびNegishiカップリングが挙げられる。

【0092】

10

用語「クロスカップリング基」は、本明細書で使用される場合、クロスカップリング反応において、別の官能基（例えばハロ）と反応して、炭素 - 炭素（「C - C」）結合を形成することが可能な官能基を指す。ある実施形態では、C - C 結合は、2つの芳香族基の間に形成される。

【0093】

用語「クロスカップリング条件」は、本明細書で使用される場合、クロスカップリング反応が起こることを可能にするために必要とされる化学的条件（例えば温度、反応の時間、必要とされる溶媒の体積）を指す。

【0094】

クロスカップリング基およびその各々のクロスカップリング条件の例としては、それだけには限らないが、ボロン酸およびボロン酸エステルとSuzukiカップリング条件、 SnBu_3 とStilleカップリング条件、ならびに ZnX とNegishiカップリング条件が挙げられる。

20

【0095】

これらの3つのカップリング条件はすべて、一般的に、触媒、適切な溶媒の使用を含み、そして必要に応じて、塩基の使用を含む。Suzukiカップリング条件は、パラジウム触媒および適切な溶媒の使用を含む。適切なパラジウム触媒の例としては、それだけには限らないが、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ が挙げられる。適切な塩基としては、それだけには限らないが、 K_2CO_3 および Na_2CO_3 が挙げられる。適切な溶媒としては、それだけには限らないが、テトラヒドロフラン、トルエン、およびエタノールが挙げられる。

30

【0096】

Stilleカップリング条件は、触媒（通常は、パラジウム、しかし、時としてニッケル）、適切な溶媒、および他の任意の試薬の使用を含む。適切な触媒の例としては、それだけには限らないが、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ が挙げられる。適切な溶媒としては、それだけには限らないが、テトラヒドロフラン、トルエン、およびジメチルホルムアミドが挙げられる。

【0097】

Negishiカップリング条件は、触媒（パラジウムまたはニッケル）および適切な溶媒の使用を含む。適切な触媒の例としては、それだけには限らないが、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ が挙げられる。適切な溶媒としては、それだけには限らないが、テトラヒドロフラン、トルエン、およびジメチルホルムアミドが挙げられる。

40

【0098】

Suzuki条件、Stille条件、およびNegishi条件は、当業者に知られており、「March's Advanced Organic Chemistry」を含めた様々な参考文献に、より詳細に記載されている。

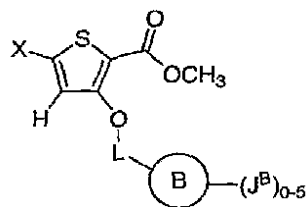
【0099】

別の実施形態は、式 4；

【0100】

50

【化 6 4】

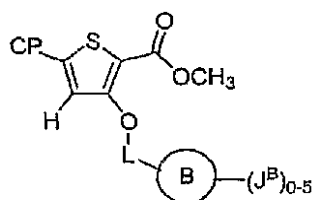


4

(式中、Xは、ハロゲンであり、環B、 J^B 、およびLは、本明細書で定義する通りである)
の化合物を、式5a：

【0101】

【化 6 5】



5a

(式中、CPは、クロスカップリング基であり、環B、 J^B 、およびLは、本明細書で定義する通りである)

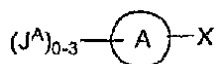
の化合物を形成するために適したカップリング基形成条件下で、カップリング基前駆体とカップリングさせる工程をさらに含む。カップリング基前駆体は、クロスカップリング基を形成するために使用される試薬または試薬の基である。その例としては、それだけには限らないが、ボロン酸エステルの形成のためのビス(ピナコラート)ジボラン、ボロン酸の形成のためのホウ酸トリメチル、スタンナンの形成のための Bu_3SnCl 、および亜鉛酸塩の形成のための $ZnCl_2$ が挙げられる。Negishiカップリング反応における適切なカップリング基形成条件の例としては、それだけには限らないが、パラジウム媒介性触媒反応を介してボロン酸エステルを作製すること；ボロン酸エステルを加水分解することによってボロン酸を作製すること；2工程のプロセス：1)ハロゲン金属交換、それに続く2) Bu_3SnCl を用いる金属交換反応、を介してスタンナンを作製すること；および2工程のプロセス：1)ハロゲン金属交換、それに続く2) $ZnCl_2$ の付加、を介して亜鉛酸塩を作製することが挙げられる。

【0102】

別の実施形態は、式5aの化合物を、

【0103】

【化 6 6】



(式中、Xは、ハロゲンであり、環Aおよび J^A は、本明細書で定義する通りである)

と、L、環A、環B、 J^A 、および J^B が、本明細書で定義する通りである式5の化合物を形成するために適切なクロスカップリング条件下でカップリングさせる工程をさらに含む。

【0104】

別の実施形態は、式3：

【0105】

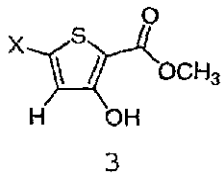
10

20

30

40

【化 6 7】



(式中、X は、ハロである)
の化合物を、

【0106】

【化 6 8】



(式中、LG は、適切な脱離基であり、L、環 B、および J^B は、本明細書で定義する通りである)

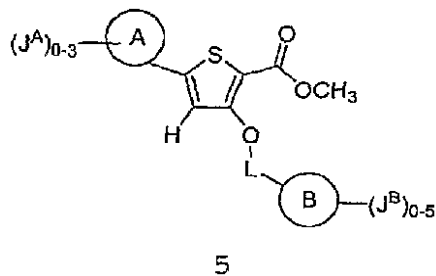
と、式 4 の化合物を形成するために適切な O - C 結合カップリング条件下でカップリングさせる工程をさらに含む。適切な脱離基としては、それだけには限らないが、ハロ、メシラート、およびトシラートが挙げられる。あるいは、LG は、Mitsunobu 反応において OH などの基からインサイチュで產生することができる。適切な O - C 結合カップリング反応としては、それだけには限らないが、Mitsunobu 反応 (DEAD / PPh₃ / THF) および KOtBu、NaH、または LiAlH₄ などの強塩基を用いる単純なアルキル化が挙げられる。

【0107】

本発明の一実施形態は、式 5 :

【0108】

【化 6 9】

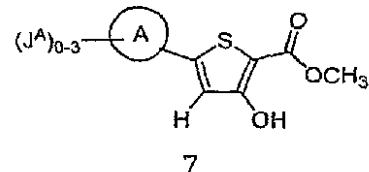


(式中、G は、O であり、環 A、環 B、 J^A 、 J^B 、および L は、本明細書で定義する通りである)

の化合物を調製するための方法であって、式 :

【0109】

【化 7 0】



の化合物を、

【0110】

【化 7 1】



10

20

30

40

50

(式中、L Gは、適切な脱離基であり、L、環B、およびJ^Bは、本明細書で定義する通りである)

と、式5の化合物を形成するために適切なO - C結合カップリング条件下で反応させることを含む方法を提供する。

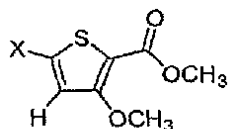
【0111】

一実施形態は、

a) 式2 :

【0112】

【化72】

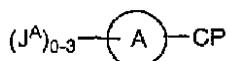


2

の化合物を、式i :

【0113】

【化73】



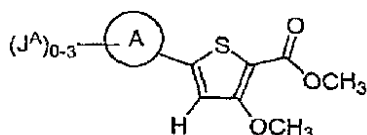
i

(式中、CPは、クロスカップリング基であり、環AおよびJ^Aは、本明細書で定義する通りである)

の化合物と、適切なクロスカップリング条件下でカップリングさせて、式6 :

【0114】

【化74】



6;

の化合物を形成する工程 ; と

b) 式7の化合物を形成するために適切な脱保護条件下で、式6の化合物を脱保護する工程 ; と

をさらに含む。適切な脱保護条件の例としては、それだけには限らないが、BBr₃、TMSI、TMSCl + NaI、および塩酸ピリジニウムが挙げられる。

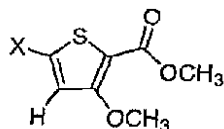
【0115】

別の実施形態は、

a) 式2 :

【0116】

【化75】



2

の化合物を、式5b :

【0117】

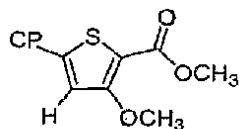
10

20

30

40

【化 7 6】



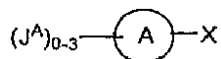
5b

(式中、CPは、クロスカップリング基である)
 の化合物を形成するために適切なカップリング基形成条件下で、カップリング基前駆体と
 カップリングさせる工程；と

b) 式 5 b の化合物を、

【 0 1 1 8】

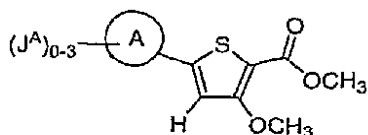
【化 7 7】



(式中、Xは、ハロであり、環AおよびJ^Aは、本明細書で定義する通りである)
 とカップリングさせて、式 6：

【 0 1 1 9】

【化 7 8】



6.

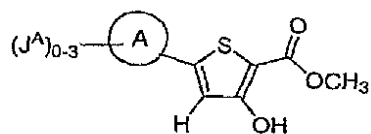
の化合物を形成する工程；と
 をさらに含む。

【 0 1 2 0】

別の実施形態は、式 9：

【 0 1 2 1】

【化 7 9】

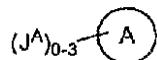


9;

の化合物を調製するための方法であって、

【 0 1 2 2】

【化 8 0】

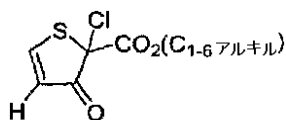


(式中、環Aは、求核攻撃が可能な窒素原子を含有する芳香環であり、J^Aは、本明細書
 で定義する通りである)

を、式 8：

【 0 1 2 3】

【化 8 1】



8

の化合物に、適切な共役付加条件を介して付加して、式 9 の化合物を形成することを含む

10

20

30

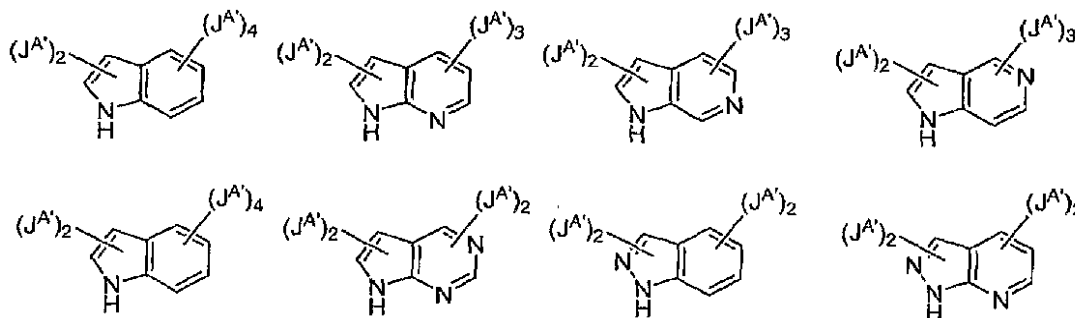
40

50

方法を提供する。求核攻撃が可能な窒素原子を含有する芳香環の例としては、それだけには限らないが、

【 0 1 2 4 】

【 化 8 2 】

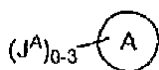


10

が挙げられる。適切な共役付加条件としては、それだけには限らないが、2当量の

【 0 1 2 5 】

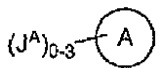
【 化 8 3 】



を、式 8 の化合物と、室温にて D C M 中で合わせること；1 . 1 5 当量の

【 0 1 2 6 】

【 化 8 4 】



を、式 8 の化合物と、摂氏 1 1 0 度でアセトニトリル / D M F 中で一晩合わせることが挙げられる。

【 0 1 2 7 】

本発明のある実施形態では、クロスカップリング基は、ボロン酸またはボロン酸エステルである。ある実施形態では、ボロン酸エステルである。

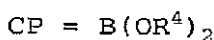
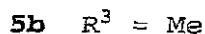
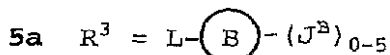
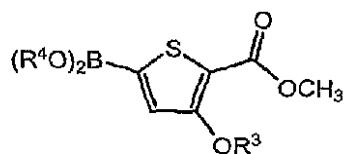
【 0 1 2 8 】

本発明の別の実施形態は、ボロナート化 (b o r o n a t i o n) 条件下で式 1 2 a の化合物または式 1 2 b の化合物を反応させることによって、式 5 a の化合物または式 5 b の化合物 (ここでは、C P は、ボロナートである) ；

30

【 0 1 2 9 】

【 化 8 5 】



40

(式中、 $(R^4O)_2B$ は、ボロナートである)
を調製するための方法を提供する。

【 0 1 3 0 】

$(R^4O)_2B$ は、当業者に公知であるボロン酸エステルまたは酸を指す。その例としては、それだけには限らないが、ボロン酸 (式中、 R^4 は、H である) またはボロン酸エステル (式中、 R^4 は、 $C_1 - 6$ アルキルである) であるか、あるいは、式中、2つの R^4 基は、酸素原子およびホウ素原子と一緒にあって、 $C_1 - 6$ アルキルで必要に応じて置

50

換された 5 員環 ~ 6 員環を形成する (例えばボロン酸ピナコールエステルが挙げられる)。

【0131】

具体的なボロナート化条件の例については、本明細書の方法 F を参照のこと。この実施形態に関して、他の適切なボロナート化条件を使用することも可能である。

【0132】

本発明のこの実施形態は、チオフェン 12 a およびチオフェン 12 b の 5 位でハロゲンによって置換されないチオフェン化合物のカップリングを可能にする。ハロゲンで 5 位で置換されないチオフェンは、対応する 5 - ハロチオフェンよりも、合成することが容易である。したがって、この実施形態は、本発明のものなどのチオフェン化合物を合成することに関して、首尾よく用いることが可能である。この実施形態は、ボロナート化条件下で進行するものとして、スキーム 4 および方法 F に記載するが、ボロン酸エステルではなく、他のカップリングパートナーを使用することも可能である。こうした他のカップリングパートナーとしては、錫ベース、亜鉛ベース、およびマグネシウムベースのカップリングパートナーが挙げられる。

10

【0133】

式 5 a の化合物および式 5 b の化合物は、式 I の化合物の調製における合成用中間体化合物として有用である。例えば、式 I の化合物は、スキーム 1 にて図示するように、式 5 a の化合物および式 5 b の化合物から調製することができる。したがって、別の実施形態では、本発明は、式 5 a の化合物および式 5 b の化合物を提供する。

20

【0134】

本明細書に開示する通り、本発明は、それだけには限らないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患および増殖誘発性疾患、免疫媒介性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経性疾患および神経変性疾患、心臓血管疾患、ホルモン関連性疾患、アレルギー、喘息、およびアルツハイマー病を含めた、疾患、障害、および状態の処置に有用な化合物を提供する。本発明の別の態様は、プロテインキナーゼのインヒビターであり、したがって、本明細書に記載される他の使用を伴って、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。本発明の別の態様では、薬学的に受容可能な組成物が提供される。ここでは、これらの組成物は、本明細書に記述する通りの化合物のいずれかを含み、薬学的に受容可能なキャリア、佐剤、またはビヒクルを必要に応じて含む。特定の実施形態では、これらの組成物は、必要に応じて、1 種以上のさらなる治療剤をさらに含む。

30

【0135】

本発明の特定の化合物は、治療用の遊離形態、あるいは適切な場合には、その薬学的に受容可能な塩または薬学的に受容可能な誘導体として存在することができることも理解されよう。

【0136】

本明細書で使用される場合、「薬学的に受容可能な誘導体」は、必要とされる患者に投与する際に、本明細書に別途記載される通りの化合物またはその代謝産物あるいは残基を直接的かまたは間接的に提供することが可能である付加物または誘導体である。薬学的に受容可能な誘導体の例としては、それだけには限らないが、エステルおよびこうしたエステルの塩が挙げられる。

40

【0137】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、人間および下等動物の組織と接触して使用するのに適し、妥当な利益 / リスク比に相応する化合物の塩を指す。

【0138】

薬学的に受容可能な塩は、当該分野で公知である。例えば、S . M . B e r g e r は、参考として本明細書に援用される「J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6」、1 - 1 9 中で、薬学的に受容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の、薬学的に受容可能な塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から

50

得られるものが含まれる。これらの塩は、化合物の最終の単離および精製中にインサイチュで調製することができる。酸付加塩は、1) その遊離塩基の (free-based) 形態の精製された化合物を、適切な有機または無機酸と反応させ、2) このようにして形成された塩を単離することによって調製することができる。

【0139】

薬学的に受容可能な、非毒性の酸付加塩の例は、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を用いてか、あるいは酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸を用いてか、あるいはイオン交換などの技術で使用される他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩である。薬学的に受容可能な他の塩としては、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、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、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、ラクチオン酸塩、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、パルモ酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩 (pectinate)、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、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、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から得られる塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、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、本明細書に開示された化合物の、任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水または油に可溶性であるかまたは分散可能である生成物は、こうした四級化によって得ることができる。

【0140】

塩基付加塩は、1) 酸性型の精製された化合物を、適切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って調製することができる。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挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。薬学的に受容可能なさらなる塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、ならびにハライド、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。他の酸および塩基も、それ自体では薬剤として許容されなくとも、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な酸付加塩または塩基付加塩を得る際に、中間体として有用な塩の調製に使用することができる。

【0141】

本明細書に記述する通り、薬学的に受容可能な本発明の組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、佐剤、またはビヒクルをさらに含み、これらとしては、本明細書で使用される場合、所望される特定の投薬形態に好都合であるような、あらゆる溶媒、希釈剤、または他の液状ビヒクル、分散補助剤または懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体の結合剤、滑沢剤などが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に受容可能な組成物を処方する際に使用される様々なキャリア、およびその調製のための公知である技術を開示している。任意の従来のキャリア媒体が、(例えば、任意の望ましくない生体影響をもたらすことによって) 本発明の化合物と不適合であるか、あるいは薬学的に受容可能な組成物の他の任意成分 (1種または複数) と有害な様式で相互作用する場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内であると意図される。

【 0 1 4 2 】

薬学的に受容可能なキャリアとして機能し得る材料の特定の例としては、それだけには限らないが、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などの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和した植物性脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、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、亜鉛塩などの塩または電解質、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、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 - ブロック重合体、羊毛脂、ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシル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のセルロースおよびその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐剤ワックスなどのビヒクル；油（例えば落花生油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油、および大豆油）；グリコール（例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）；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；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張性の生理食塩水；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液が挙げられ、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非毒性の適合性のある滑沢剤、ならびに着色剤、放出剤（*r e l e a s i n g a g e n t*）、コーティング剤、甘味料、着香料、および芳香剤、保存剤、および酸化防止剤も、処方者の判断に従って、組成物中に存在することが可能である。

10

20

【 0 1 4 3 】

本発明の一態様は、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌などの増殖性または増殖誘発性の疾患、免疫媒介性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経性または神経変性の疾患、心臓血管疾患、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、またはホルモン関連性疾患から選択される疾患を処置するか、あるいは重症度を軽減する方法であって、有効量の化合物、または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、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、それだけには限らないが、以下の癌が含まれる：乳癌；卵巣癌；子宮頸管の癌；前立腺癌；精巣癌、尿生殖路の癌；食道癌；喉頭癌、神経膠芽腫；神経芽細胞腫；胃癌；皮膚癌、角化棘細胞腫；肺癌、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌；骨の癌；大腸癌、腺腫；膵臓癌、腺癌；甲状腺癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭癌；精上皮腫；黒色腫；肉腫；膀胱癌；肝臓癌および胆道癌；腎臓癌；骨髄性の障害；リンパ系の障害、ホジキン病（*H o d g k i n ' s*）、毛様細胞；口腔癌および咽頭癌（口部）、唇、舌、口、咽頭の癌；小腸癌；結腸 - 直腸癌、大腸、直腸の癌；脳および中枢神経系の癌；および白血病。

30

【 0 1 4 4 】

特定の実施形態では、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」は、前記疾患を処置するために有効な量である。本発明の方法による化合物および組成物は、前記疾患の重症度を処置または軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与することができる。ある実施形態では、前記疾患は、増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、および炎症性障害、および免疫媒介性障害から選択される。ある実施形態では、前記疾患は、増殖性障害である。ある実施形態では、癌である。

40

【 0 1 4 5 】

本発明の他の実施形態では、前記疾患は、プロテインキナーゼ媒介性の状態である。ある実施形態では、前記プロテインキナーゼは、*P L K*である。

【 0 1 4 6 】

用語「プロテインキナーゼ媒介性の状態」は、本明細書で使用される場合、プロテインキナーゼが役割を果たすような任意の疾患または他の有害な状態を意味する。こうした状態としては、限定されるものではないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患および増殖誘発性疾患、免疫媒介性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経性疾患および神経変性疾患、

50

心臓血管疾患、ホルモン関連性疾患、アレルギー、喘息、ならびにアルツハイマー病が挙げられる。

【 0 1 4 7 】

用語「 P L K 媒介性の状態」は、本明細書で使用される場合、 P L K が役割を果たすような任意の疾患または他の有害な状態を意味する。こうした状態としては、限定されるものではないが、癌などの増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、および炎症性障害、および免疫媒介性障害が挙げられる。

【 0 1 4 8 】

ある実施形態では、本発明の化合物および組成物は、プロテインキナーゼのインヒビターである。本発明の化合物および組成物は、プロテインキナーゼのインヒビターとして、特に、プロテインキナーゼが、その疾患、状態、または障害に関係するような疾患、状態、または障害の重症度を処置または軽減するのに有用である。一態様では、本発明は、プロテインキナーゼが、その病態に関係するような疾患、状態、または障害の重症度を処置または軽減するための方法を提供する。別の態様では、本発明は、酵素活性の阻害が、その疾患の処置に関係するような疾患、状態、または障害の重症度を処置または軽減するための方法を提供する。別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼへの結合によって酵素活性を阻害する化合物を用いて疾患、状態、または障害の重症度を処置または軽減するための方法を提供する。ある実施形態では、前記プロテインキナーゼは、 P L K である。

【 0 1 4 9 】

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性は、インビボ、インビトロ、または細胞系において分析することができる。インビトロ分析には、活性化されたキナーゼのキナーゼ活性または A T P アーゼ活性のいずれかの阻害を決定する分析が含まれる。別のインビトロ分析は、プロテインキナーゼに結合するインヒビターの能力を定量するものであり、これは、結合の前にインヒビターを放射標識し、インヒビター / キナーゼ複合体を単離し、結合された放射標識の量を決定することによってか、あるいは、新規のインヒビターが既知の放射性リガンドに結合するキナーゼと共にインキュベートされるような競合実験を行うことによって測定することができる。

【 0 1 5 0 】

プロテインキナーゼインヒビターまたはその薬学的な塩は、動物またはヒトへの投与のための薬学的組成物へと処方することができる。プロテインキナーゼ媒介性の状態を処置または予防するのに有効な量のタンパク質インヒビターおよび薬学的に受容可能なキャリアを含むこうした薬学的組成物も、本発明の別の実施形態である。ある実施形態では、前記プロテインキナーゼ媒介性の状態は、 P L K 媒介性の状態である。ある実施形態では、 P L K 1 媒介性の状態である。

【 0 1 5 1 】

処置に必要とされる化合物の厳密な量は、対象の人種、年齢、および全身状態、感染の重症度、個々の薬剤、その投与様式などに応じて、対象ごとに変わる。本発明の化合物は、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、単位投薬形態で処方されることが好ましい。「単位投薬形態」という表現は、本明細書で使用される場合、処置される患者に適した、薬剤の物理的に不連続な単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の 1 日の総使用量は、適切な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者または生物に対する特定の有効な投与レベルは、処置される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別、および食事；投与の時間、投与経路、および用いられる特定の化合物の排泄速度；処置の持続期間；用いられる特定の化合物と組み合わせるか、または同時に使用される薬物、および医療技術において周知である同様の因子を含めて、様々な因子に依存する。用語「患者」は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

【 0 1 5 2 】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置される感染の重症度に応じて、経口的、直

10

20

30

40

50

腸、非経口的、槽内、腔内、腹膜内、局所的（散剤、軟膏、または点滴剤によって）、口腔内（経口スプレーまたは経鼻スプレーとして）などに、ヒトおよび他の動物に対して投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日につき被験体の体重1kgあたり約0.01mgから約50mg、好ましくは約1mgから約25mgの投薬レベルで、1日あたり1回から複数回、経口的または非経口的に投与することができる。

【0153】

経口投与のための液体投薬形態としては、それだけには限らないが、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ、およびエリキシル剤が挙げられる。この液体投薬形態は、活性化合物に加えて、例えば、水または他の溶媒、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などの可溶化剤および乳化剤、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、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などの、当該分野で一般に使用される不活性希釈剤を含有することができる。不活性希釈剤の他に、経口用組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、着香料、および芳香剤などの佐剤も含むことができる。

【0154】

注射可能な調製物、例えば、滅菌した注射可能な水性または油性の懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して既知の技術に従って処方することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中（例えば、1,3-ブタンジオールの溶液）の、滅菌した注射可能な液剤、懸濁剤、またはエマルジョンであり得る。用いることが可能である許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー液、U.S.P.および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌した不揮発性の油は、溶媒または懸濁媒として通常用いられる。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激性の不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。

【0155】

注射可能な調製物は、例えば、細菌保持（bacterial-retaining）フィルターを介する濾過によってか、あるいは、使用前に滅菌水または他の滅菌した注射可能な媒体に溶解または分散させることができる、滅菌した固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0156】

本発明の化合物の効果を延長するために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が不十分である結晶性材料または非晶質材料の液体懸濁液を用いて達成することができる。したがって、化合物の吸収速度は、その溶解の速度に依存し、言い換えれば、結晶サイズおよび結晶形に依存する可能性がある。あるいは、非経口的に投与された化合物形態の吸収遅延は、油ビヒクルに化合物を溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデボー形態は、ポリ乳酸-ポリグリコリドなどの生分解性高分子中に化合物のマイクロカプセル（microencapsule）マトリクスを形成することによって作製される。ポリマーに対する化合物の比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。他の生分解性高分子の例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デボー注射可能な処方物はまた、体組織と適合性のあるリボソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を閉じ込めることによって調製される。

【0157】

直腸または腔投与のための組成物は好ましくは、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または腔腔中で溶けて活性な化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックスなどの適切な非刺激性の賦形剤またはキャ

10

20

30

40

50

リアと、本発明の化合物とを混合することによって調製できる坐剤である。

【0158】

経口投与のための固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。こうした固体投薬形態では、活性な化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの、少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤、ならびに/あるいは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、およびケイ酸などのフィラー(filler)または増量剤、b)例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの湿潤剤(humectant)、d)寒天-寒天(agar-agar)、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、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤(solution retarding agent)、f)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤(wetting agent)、h)例えばカオリンおよびベントナイトクレイなどの吸湿剤、および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、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、およびそれらの混合物、と混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝剤を含むことができる。

10

【0159】

類似の型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する、ソフトおよびハード-充填ゼラチンカプセルにおけるフィラーとして用いることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤の固体投薬形態は、コーティングおよびシェル(例えば薬剤処方技術において周知である腸溶コーティングおよび他のコーティング)を伴って調製することができる。それらは、乳白剤を必要に応じて含有する可能性があり、また、これらは、活性成分(1種または複数)のみを放出するか、あるいは活性成分を、腸管のある部分に選択的に、必要に応じて遅延方式で放出する組成のものであり得る。使用することができる埋め込み組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。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、ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する、ソフトおよびハード-充填ゼラチンカプセルにおけるフィラーとして用いることができる。

20

30

【0160】

活性化合物はまた、上記の通りの1種以上の賦形剤と一緒にマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤の固体投薬形態は、例えば薬剤処方技術で周知である腸溶コーティング、放出制御コーティング、および他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを伴って調製することができる。こうした固体投薬形態では、活性な化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と共に混合することができる。こうした投薬形態はまた、通常に実施される通り、不活性希釈剤以外のさらなる物質(例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの錠剤化滑沢剤および他の錠剤化補助剤)を含むことができる。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝剤を含むことができる。それらは、乳白剤を必要に応じて含有する可能性があり、また、これらは、活性成分(1種または複数)のみを放出するか、あるいは活性成分を、腸管のある部分に選択的に、必要に応じて遅延方式で放出する組成のものであり得る。使用することができる埋め込み組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。

40

【0161】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための投薬形態としては、軟膏、ペースト剤、クリーム、ローション、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー、吸入剤、またはパッチが挙げられる。活性成分は、薬学的に受容可能なキャリア、および必要に応じて任意の必要とされる保存剤または緩衝剤と、無菌条件下で混合される。眼用処方物、点耳剤、および点眼剤も、本発明の範囲内であるものと意図される。さらに、本発明は、身体への化合物の制御

50

された送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を意図する。こうした投薬形態は、適切な媒体中に化合物を溶解するかまたは分配することによって作製することができる。皮膚全体の化合物の流束を増大させるために、吸収促進剤も使用することができる。その速度は、速度を制御する膜を提供することによって、あるいはポリマーマトリクスまたはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

【0162】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグも、上で特定した障害を処置または予防するための組成物中に用いることができる。

【0163】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」は、レシipientに投与する際に、直接的かまたは間接的に、本発明の化合物、あるいは阻害的に活性なその代謝産物または残基を提供することが可能である、本発明の化合物の薬学的に受容可能な任意のエステル、エステルの塩、または他の誘導体を意味する。特に好まれる誘導体またはプロドラッグは、こうした化合物が患者に投与された場合に、親化学種 (patient) と比較して、(例えば、経口投与化合物が、血液に、より容易に吸収されることを可能にすることによって) 本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増大させるか、あるいは、生物学的区画 (例えば脳またはリンパ系) への親化学種 (patient species) の送達を増強するものである。

【0164】

本発明の化合物の、薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、限定されるものではないが、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。

【0165】

これらの薬学的組成物中に使用することができる薬学的に受容可能なキャリアとしては、それだけには限らないが、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などの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和した植物性脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、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、亜鉛塩などの塩または電解質、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物質、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。

【0166】

本発明の組成物は、経口的、非経口的に投与され得るか、吸入スプレーによってか、局所か、直腸か、鼻か、口腔内か、膣か、または移植されたレザパを介して投与することができる。用語「非経口的」には、本明細書で使用される場合、それだけには限らないが、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、クモ膜下、肝臓内、病巣内、および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。好ましくは、本発明の組成物は、経口的に、腹膜内に、または静脈内に投与される。

【0167】

滅菌した注射可能な形態の本発明の組成物は、水性または油性の懸濁液である可能性がある。こうした懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、当該分野で公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中 (例えば、1, 3 - ブタンジオールの溶液) の、滅菌した注射可能な液剤または懸濁剤であり得る。用いることが可能である許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー液、および等張の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌した不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として通常用いられる。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激性の不揮発性油を用いることができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの、天然の薬学的に受容可能な油であるので、特にそのポリオキシエチル化

形態で、注射可能薬物の調製に有用である。こうした油の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めた薬学的に受容可能な投薬形態の処方に通常使用される、カルボキシメチルセルロースなどの長鎖アルコール希釈剤または分散剤、または類似の分散剤を含有することができる。薬学的に受容可能な固体、液体、または他の投薬形態の製造に通常使用される他の一般に使用される界面活性剤（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増強因子など）もまた、処方のために使用することができる。

【0168】

本発明の薬学的組成物は、それだけには限らないが、カプセル、錠剤、水性懸濁剤、または液剤を含めて、任意の経口的に許容される投薬形態で経口投与することができる。経口的使用のための錠剤の場合、通常使用されるキャリアとしては、それだけには限らないが、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、通常、添加される。カプセル形態での経口投与については、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。経口的使用のために水性懸濁剤が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望により、特定の甘味料、着色料、または着色剤も添加することができる。

10

【0169】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与することができる。これらは、薬剤を、室温で固体であるが、直腸の温度で液体であり、したがって、直腸において溶けて薬物を放出する適切な非刺激性のビヒクルと混合することによって調製することができる。こうした材料としては、それだけには限らないが、カカオ脂、ミツロウ、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0170】

本発明の薬学的組成物はまた、特に、処置の標的が、目、皮膚、または腸管（l o w e r i n t e s t i n a l t r a c t）の疾患を含めて、局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合、局所投与することができる。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々のために、容易に調製することができる。

【0171】

腸管のための局所適用は、肛門坐剤（上記参照）で、または適切な浣腸処方物で行うことができる。局所的 - 経皮パッチも使用することができる。

30

【0172】

局所適用については、薬学的組成物は、1種以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏に処方することができる。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、それだけには限らないが、鉱油、流動パラフィン、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。あるいは、薬学的組成物は、1種以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解させた活性成分を含有する適切なローションまたはクリームに処方することができる。適切なキャリアとしては、それだけには限らないが、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。

40

【0173】

眼への使用については、薬学的組成物は、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤を含むか、または含まないで、等張性のpH調整された滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液（m i c r o n i z e d s u s p e n s i o n）としてか、または、好ましくは、等張性のpH調整された滅菌生理食塩水中の溶液として処方することができる。あるいは、眼への使用については、薬学的組成物は、ペトロラタムなどの軟膏に処方することができる。

【0174】

本発明の薬学的組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与することもできる。こうした組成物は、薬剤処方の分野で周知である技術に従って処方され、ベンジルア

50

ルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水中の液剤として調製することができる。

【0175】

単一投薬形態を産生するためにキャリア材料と組み合わせることができるプロテインキナーゼインヒビターの量は、処置される宿主、特定の投与様式に応じて変動する。好ましくは、該組成物は、これらの組成物が与えられる患者に、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ (体重)/日の間の投薬量のインヒビターを投与できるように処方されるべきである。

【0176】

任意の特定の患者のための具体的な投薬量および治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与の時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、および処置する医師の判断、ならびに処置される特定の疾患の重症度を含めた様々な因子に依存することも理解するべきである。インヒビターの量はまた、組成物中の個々の化合物に依存する。

【0177】

別の実施形態によれば、本発明は、プロテインキナーゼ媒介性の状態(特定の実施形態では、PLK媒介性の状態)を処置または予防するための方法であって、上述の薬学的組成物のうちの1種を患者に投与する工程を含む方法を提供する。用語「患者」は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくはヒトを意味する。

【0178】

好ましくは、その方法は、乳房、大腸、前立腺、皮膚、脾臓、脳、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭、および肺(肺腺癌および小細胞肺癌を含めて)の癌などの癌;脳卒中、糖尿病、骨髄腫、肝腫大、心臓肥大症、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、およびウイルス性疾患、または上に記載される任意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。

【0179】

本発明の別の態様は、患者におけるプロテインキナーゼ活性を阻害することに関し、この方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む。

【0180】

処置または予防されるべき特定のプロテインキナーゼ媒介性の状態に応じて、その状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる薬物を、本発明のインヒビターと一緒に投与することができる。例えば、増殖性疾患を処置するために、化学療法剤または他の抗増殖性薬剤を、本発明のプロテインキナーゼインヒビターと組み合わせることができる。

【0181】

これらのさらなる薬剤は、複数回投薬レジメンの一部として、プロテインキナーゼインヒビターを含有する化合物または組成物とは別個に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中にプロテインキナーゼインヒビターと一緒に混合されても、単一の投薬形態の一部であってもよい。

【0182】

特定の実施形態では、前記プロテインキナーゼインヒビターは、PLKキナーゼインヒビターである。他の実施形態では、前記プロテインキナーゼインヒビターは、PLK1キナーゼインヒビターである。

【0183】

本発明はまた、患者に対する投与を含む方法以外の方法で使用することもできる。

【0184】

本発明の一態様は、生物学的サンプルまたは患者におけるプロテインキナーゼ活性を阻害することに関し、その方法は、前記生物学的サンプルを、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物と接触させることを含む。用語「生物学的サンプル」は、本明細書で 사용되는場合、限定されるものではないが、細胞培養物またはその抽出物;哺乳類から得ら

10

20

30

40

50

れる生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、排泄物、精液、涙、または他の体液、あるいはそれらの抽出物を含めた、インビトロサンプルまたはエキソビボサンプルを意味する。

【 0 1 8 5 】

生物学的サンプルにおけるプロテインキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知であり、様々な目的のために有用である。こうした目的の例としては、それだけには限らないが、輸血、臓器移植および生物学的標本の保管が挙げられる。

【 0 1 8 6 】

本発明の別の態様は、生物学的事象および病理学的事象におけるプロテインキナーゼの研究；こうしたプロテインキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；
10 および新規のプロテインキナーゼインヒビターの比較評価に関する。こうした使用の例としては、それだけには限らないが、酵素アッセイおよび細胞ベースのアッセイなどのバイオアッセイが挙げられる。

【 0 1 8 7 】

本発明の化合物は、一般に、当業者に公知である方法によって調製することができる。これらの化合物は、それだけには限らないが、LCMS（液体クロマトグラフィ質量分析）およびNMR（核磁気共鳴）を含めた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、これらの実施例に従って試験することができる。以下に示される特定の条件は、例に過ぎず、本発明の化合物を作製、分析、または試験するために使用することが
20 できる条件の範囲を限定するためのものではないことを理解すべきである。その代わりに、本発明はまた、本発明の化合物を作製、分析、および試験するための、当業者に公知である条件を含む。

【実施例】

【 0 1 8 8 】

本明細書で使用される場合、用語「R_t（分）」は、化合物に関するHPLC保持時間（分）を指す。特に明記しない限り、報告される保持時間を得るために利用されるHPLC方法は、以下の通りである：

カラム：ACE C8カラム、4.6 × 150 mm

勾配：0 ~ 100 % アセトニトリル + メタノール 60 : 40 (20 mM Trisリン酸)
30

流速：1.5 mL / 分

検出：225 nm。

【 0 1 8 9 】

質量分析。サンプルを、エレクトロスプレーイオン化を用いるシングルMSモードで作動されるMicroMass Quattro Micro質量分析計で分析した。サンプルを、クロマトグラフィを使用する質量分析計に導入した。

【 0 1 9 0 】

¹H-NMRスペクトルは、Bruker DPX 400装置を使用して、400 MHzで記録した。式Iの以下の化合物を調製し、以下の通りに分析した。

【 0 1 9 1 】

実施例 1

3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - チオフェン - 2 - カルボキサミド (I - 1)

【 0 1 9 2 】

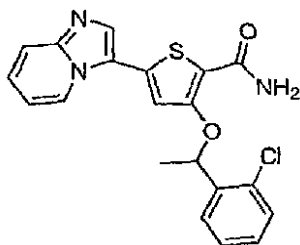
10

20

30

40

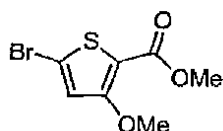
【化 8 6】



方法 A：5 - ブロモ - 3 - メトキシ - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル（中間体 1）

【0193】

【化 8 7】



N - ブロモスクシンイミド（18.33 g、102.4 mmol、2.35 当量）を、無水 DCM（100 mL）中の 3 - メトキシチオフエン（5 g、43.6 mmol、1.0 当量）の攪拌溶液に、窒素下で 0 で、少しずつ添加した。1 時間後、有機相を水（50 mL）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ （50 mL）で飽和させ、乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空下で濃縮した。残留物を無水 Et_2O （80 mL）に溶解し、窒素下で - 78 に冷却した。2.5 M n - ブチルリチウム（17.4 mL、43.6 mmol、1.0 当量）を滴下し、得られた溶液を 30 分間攪拌した。これを、無水 Et_2O （20 mL）中のクロロギ酸メチル（3.7 mL、48 mmol、1.1 当量）の攪拌溶液に、- 78 でカニューレを介して添加した。

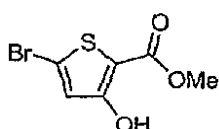
【0194】

TLC によってモニタリングした反応終了後、到達物（reached）を、水（50 mL）でクエンチした。水性層を、 Et_2O （3 × 40 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、脱色炭と一緒に攪拌し、セライトを通して濾過した（ Et_2O 洗浄）。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（10% EtOAc / 石油エーテル）によって精製し、 EtOAc / 石油エーテルから粉末化（trituration）させ、ピンク色の固体としてサブタイトル化合物（2.17 g、8.62 mmol、20%）を得た； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） 3.85（3H, s）, 3.98（3H, s）, 6.91（1H, s）。

方法 B：5 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル（中間体 2）

【0195】

【化 8 8】



BBr_3 （26 mL、ヘプタン中に 1.0 M、25.9 mmol、3.0 当量）を、無水 DCM（100 mL）中の 5 - ブロモ - 3 - メトキシ - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル（2.17 g、8.62 mmol、1.0 当量）の攪拌溶液に、窒素下で - 10 にて滴下した。1.5 時間後、水（40 mL）を添加し、水性層を、DCM（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（50% 石油エーテル / DCM）によって精製して、白色固体としてサブタイトル化合物を得た（1.67 g、7.04 mmol、81%）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） 3.90（3H, s）, 6.80（

10

20

30

40

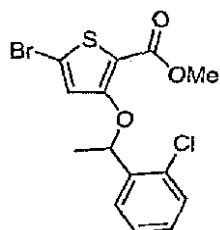
50

1 H, s), 9.68 (1 H, br s).

方法C: 5 - ブロモ - 3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (中間体 3)

【 0 1 9 6 】

【 化 8 9 】



10

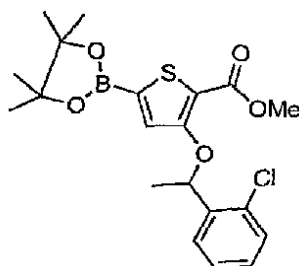
5 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.67 g、7.04 mmol、1.0 当量)、1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノール (1.43 g、9.16 mmol、1.3 当量)、およびトリフェニルホスフィン (2.40 g、9.16 mmol、1.3 当量) を、窒素下で無水 THF (30 mL) に溶解した。得られた溶液を 0 に冷却し、DEAD (1.4 mL、9.16 mmol、1.3 当量) を滴下した。反応物を周囲温度に温め、4.5 時間撹拌した。粗反応物を、カラムクロマトグラフィ (10% EtOAc / 石油エーテル) によって精製し、黄色固体としてサブタイトル化合物を得た (2.60 g、6.92 mmol、98%) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.68 (3 H, d), 3.88 (3 H, s), 5.71 (1 H, q), 6.65 (1 H, s), 7.23 - 7.33 (2 H, m), 7.37 (1 H, dd), 7.66 (1 H, dd).

20

方法D: 3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (中間体 4)

【 0 1 9 7 】

【 化 9 0 】



30

5 - ブロモ - 3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.79 g、4.76 mmol、1.0 当量)、ビス (ピナコラート) ジボロン (1.25 g、4.91 mmol、1.03 当量)、および KOAc (1.40 g、14.3 mmol、3.0 当量) を、無水 1, 4 - ジオキサン (40 mL) に溶解し、窒素下で脱気した。PdCl₂ (PPh₃)₂ (100 mg、0.14 mmol、3 mol%) を添加し、反応物を 30 分間にわたって還流にて加熱した。周囲温度に冷却し、反応物を、EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分割した。水性層を、EtOAc (3 × 40 mL) で抽出し、合わせた有機抽出液を乾燥し (MgSO₄)、真空下で濃縮した。残留物を、Et₂O に溶解し、沈殿物が観察されるまで石油エーテルを添加した。沈殿物を、濾過によって取り除き、濾液を真空中で濃縮した。このプロセスをさらに一回繰り返した。残留物を、DCM / 石油エーテルから粉末化させ、淡褐色固体としてサブタイトル化合物を得た (1.38 g、3.38 mmol、71%) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.38 (12 H, s), 1.67 (3 H, d), 3.90 (3 H, s), 5.80 (1 H, q), 7.18 (1 H, s), 7.21

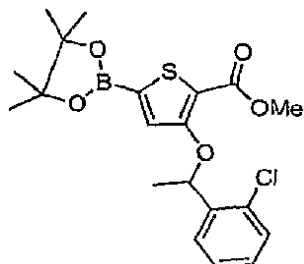
40

50

- 7.7.34 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.77 (1H, dd).
 3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチル
 エステル (中間体 4) を調製する別の方法は、方法 E および F を介する。

【0198】

【化91】

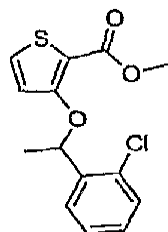


10

方法 E: 3 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル (中間体 5)

【0199】

【化92】



20

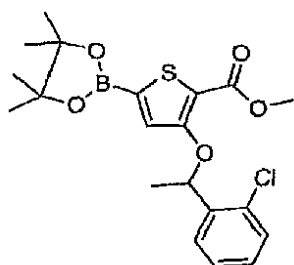
無水 THF (30 mL) 中の DEAD (2.6 mL、16.4 mmol、1.3 当量) を、3 - ヒドロキシチオフェン - 2 - カルボン酸メチル (2.0 g、12.6 mmol、1.0 当量)、1 - (2 - クロロフェニル) エタノール (2.57 g、16.4 mmol、1.3 当量)、およびトリフェニルホスフィン (4.31 g、16.4 mmol、1.3 当量) の攪拌溶液に、窒素下で 0 にて滴下した。反応物を一晩、周囲温度に温めた。粗反応混合物を、SiO₂ に吸収させ、0 ~ 10% EtOAc / 石油エーテルを用いて溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、白色固体としてサブタイトル化合物を得た (1.89 g、6.37 mmol、50%) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.72 (3H, d), 3.87 (3H, s), 5.78 (1H, quint), 6.65 (1H, d), 7.21 - 7.32 (3H, m), 7.38 (1H, dd), 7.55 (1H, dd).

30

方法 F: 3 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル (中間体 4)

【0200】

【化93】



40

2.5 M n-BuLi (ヘキサン中) (2.3 mL、5.77 mmol、1.5 当量

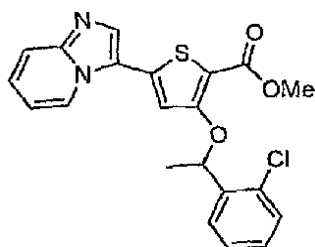
50

を、無水THF(20 mL)中のジイソプロピルアミン(815 μ L、5.77 mmol、1.5当量)の攪拌溶液に、窒素下で-78℃にて滴下した。反応物を、15分間この温度で攪拌し、次いで、30分間にわたって0℃に温めた。反応物を-78℃に冷却し、無水THF(10 mL)中の3-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル(1.14 g、3.84 mmol、1.0当量)の溶液を滴下した。この温度で10分間攪拌した後、無水THF(10 mL)中の2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]-ジオキサボロラン(1.78 mL、5.77 mmol、1.0当量)の溶液を滴下し、-78℃で15分間攪拌し、次いで、45分間にわたって周囲温度に温めた。1M HCl(30 mL)を添加し、混合物を、EtOAc(3×40 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を、ブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を真空中で除去した。残留物を、シクロヘキサンから再結晶させて、白色固体としてサブタイトル化合物を得た(837 mg、1.98 mmol、51%)；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 1.38(12H, s), 1.67(3H, d), 3.90(3H, s), 5.80(1H, quint), 7.18(1H, s), 7.21-7.73(2H, m), 7.38(1H, dd), 7.77(1H, dd)。

方法G：3-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(中間体6)

【0201】

【化94】

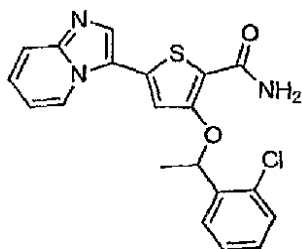


3-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシ]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(150 mg、0.37 mmol、1.0当量)、3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(108 mg、0.44 mmol、1.2当量)、およびPd(PPh₃)₄(42 mg、0.04 mmol、0.1当量)を、トルエン(1.6 mL)およびEtOH(0.4 mL)に溶解した。2M K₂CO₃(0.55 mL、1.10 mmol、3.0当量)および反応物を、15分間にわたって140℃にてマイクロ波条件下で加熱した。反応物を、EtOAc(10 mL)と水(10 mL)との間で分割し、水性相をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(50% EtOAc/石油エーテル)によって精製して、オフホワイトの固体としてサブタイトル化合物を得た(61 mg、0.15 mmol、40%)；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 1.77(3H, d), 3.96(3H, s), 5.86(1H, q), 6.89(1H, s), 7.28-7.43(4H, m), 7.67(1H, dd), 7.72-7.78(1H, m), 7.83(1H, s), 8.32(2H, d)。

方法H：3-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-チオフェン-2-カルボキサミド(I-1)

【0202】

【化 9 5】



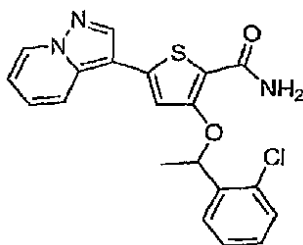
3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (6 1 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を、7 M NH_3 (MeOH (1 0 m L) 中) に懸濁させ、圧力管中で3日間にわたって100 に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、得られた沈殿物を濾過によって単離して、オフホワイトの固体として標題化合物を得た (2 8 m g 、 0 . 0 7 m m o l 、 4 5 %) ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , $d - 6$ DMSO) 1 . 7 3 (3 H , d) , 6 . 0 5 (1 H , q) , 7 . 1 0 (1 H , t) , 7 . 1 2 (1 H , b r s) , 7 . 2 0 (1 H , s) , 7 . 3 4 - 7 . 4 4 (3 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d d) , 7 . 6 9 (2 H , t) , 7 . 7 5 (1 H , b r s) , 7 . 8 8 (1 H , s) , 8 . 4 8 (1 H , d) ; H P L C $r t$ (分) : 9 . 4 0 ; MS (ES^+) 3 9 8 , (ES^-) 3 9 6 .

実施例 2

3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル - チオフェン - 2 - カルボキサミド (I - 2)

【 0 2 0 3 】

【化 9 6】



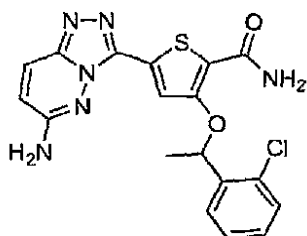
方法 A ~ H を使用して、3 - ヨード - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンから調製し、カラムクロマトグラフィ ($\text{ISCO Companion}^{\text{TM}}$ 、 1 2 g カラム、0 ~ 1 0 % MeOH / DCM) によって精製して、黄色固体として標題化合物を得た (1 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 1 0 %) ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , $d - 6$ DMSO) 0 . 9 9 (3 H , d) , 5 . 2 6 (1 H , q) , 6 . 1 0 (1 H , s) , 6 . 2 0 (1 H , t) , 6 . 5 3 - 6 . 6 3 (3 H , m) , 6 . 6 9 (1 H , d) , 6 . 7 9 (1 H , d) , 6 . 9 5 (1 H , d) , 7 . 3 6 (1 H , s) , 7 . 7 8 (1 H , d) ; H P L C $r t$ (分) : 9 . 8 0 ; MS (ES^+) 3 9 8 .

実施例 3

3 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 5 - (6 - アミノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド (I - 4)

【 0 2 0 4 】

【化 9 7】



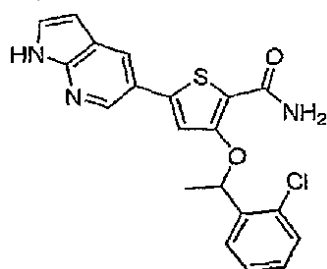
方法 A ~ H を使用して、3 - ブロモ - 6 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジンから調製して、白色固体として単離された標題化合物を得た；¹H NMR (4 0 0 M H z , d - 6 D M S O) 1 . 6 8 (3 H , d) , 5 . 9 0 (1 H , q) , 6 . 6 0 (1 H , d) , 7 . 1 0 (1 H , s) , 7 . 3 0 - 7 . 4 0 (2 H , m) , 7 . 4 8 (1 H , d) , 7 . 7 3 (1 H , s) , 7 . 8 2 (1 H , d) ; H P L C r t (分) : 6 . 5 0 ; M S (E S ⁺) 4 1 6 . 10

実施例 4

3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - チオフェン - 2 - カルボキサミド (I - 5)

【 0 2 0 5 】

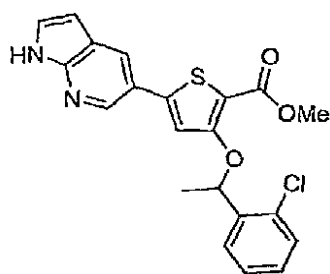
【化 9 8】



方法 I : 3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - 5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (中間体 7)

【 0 2 0 6 】

【化 9 9】



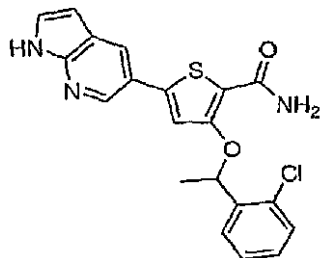
5 - ブロモ - 3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 0 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 9 5 m g 、 0 . 8 0 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 および P d (P P h ₃) ₄ (6 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 0 . 1 当量) を、トルエン (1 . 6 m L) およびエタノール (0 . 4 m L) に溶解した。2 M K₂CO₃ (0 . 8 m L 、 1 . 6 0 m m o l 、 3 . 0 当量) を添加し、反応物を、1 4 0 にてマイクロ波条件下で 1 0 分間にわたって加熱した。反応物を、EtOAc (1 0 m L) と水 (1 0 m L) との間で分割し、水性相を、EtOAc (3 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (M g SO₄) 、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (I S C O C o m p a n i o n ^T M 、 1 2 g カラム、0 ~ 1 0 0 % EtOAc / 石油エーテル) によ 40 50

って精製して、黄色固体としてサブタイトル化合物を得た；(100mg、0.24mmol、45%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.75 (3H, d), 3.94 (3H, s), 5.88 (1H, q), 6.64 (1H, d), 6.94 (1H, s), 7.26-7.34 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 8.17 (1H, d), 8.44 (1H, d)。

3-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシ]-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-チオフェン-2-カルボキサミド I-5

【0207】

【化100】



10

方法Hを使用して調製した。

¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.72 (3H, d), 6.00 (1H, q), 6.52 (1H, dd), 7.05 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 8.15 (1H, d), 8.45 (1H, d), 11.89 (1H, s); HPLC rt(min): 9.60; MS (ES⁺) 398, (ES⁻) 396.

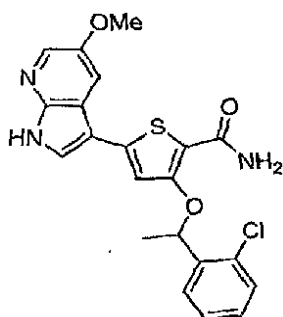
20

実施例 5

3-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシ]-5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-チオフェン-2-カルボキサミド (I-3)

【0208】

【化101】



30

方法A~Hを使用して、3-ヨード-5-メトキシ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから調製し、カラムクロマトグラフィ (ISCO CompanionTM, 12g カラム、0~10% MeOH/DCM) によって精製して、黄色固体として標題化合物を得た (23mg、0.05mmol、40%)；¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) 0.98 (3H, d), 3.12 (3H, s), 5.26 (1H, q), 6.04 (1H, s), 6.51-6.60 (2H, m), 6.68 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.22 (1H, d); HPLC rt (分): 9.60; MS (ES⁺) 428, (ES⁻) 426。

40

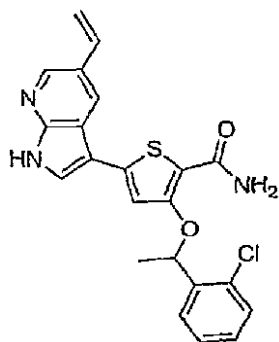
実施例 6

3-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)-5-(5-ビニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド (I-6)

50

【 0 2 0 9 】

【 化 1 0 2 】



10

方法 A ~ H を使用して、5 - (1 - ベンゼンスルホニル - 5 - ビニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルから調製し、カラムクロマトグラフィ (I S C O C o m p a n i o n ^{T M}、12 g カラム、0 ~ 10 % M e O H / D C M) に よって精製して、黄色固体として標題化合物を得た (29 mg、0.07 mmol、40 %) ; ¹ H N M R (400 M H z , d - 6 D M S O) 1.71 (3 H , d) , 5.33 (1 H , d) , 5.92 (1 H , d) , 6.03 (1 H , q) , 6.89 (1 H , d d) , 7.02 (1 H , s) , 7.07 (1 H , b r s) , 7.35 (1 H , t) , 7.42 (1 H , t) , 7.50 (1 H , d) , 7.61 (1 H , b r s) , 7.66 (1 H , d) , 7.92 (1 H , s) , 8.09 (1 H , s) , 8.45 (1 H , s) , 12.22 (1 H , b r s) ; H P L C r t (分) : 9.80 ; M S (E S ⁺) 424 , (E S ⁻) 422 .

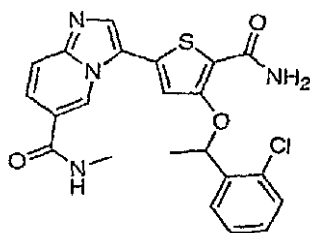
20

実施例 7

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド (I - 7)

【 0 2 1 0 】

【 化 1 0 3 】



30

方法 H を使用して調製した。

N M R D M S O D ⁶ 1.77 (3 H , d) , 2.85 (3 H , d) , 6.04 (1 H , q) , 7.17 (1 H , s) , 7.35-7.50 (4 H , m) , 7.70-7.85 (4 H , m) , 7.95 (1 H , s) , 8.72 (1 H , s) , 9.04 (1 H , s) ; H P L C r t (分) : 8.16 ; M S (E S ⁺) 455 .

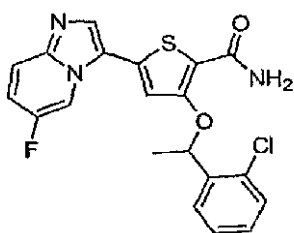
40

実施例 8

3 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 5 - (6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド (I - 8)

【 0 2 1 1 】

【化 1 0 4】



方法Hを使用して調製した。

NMR DMSO D^6 1.73-1.75 (3H, m), 6.10 (1H, m), 7.12 (1H, s),
7.25 (1H, s), 7.36 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.47-7.49 (2H, m),
7.68 (1H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.59 (1H, m);
HPLC rt (分): 9.37; MS (ES^+) 416, (ES^-) 414.

10

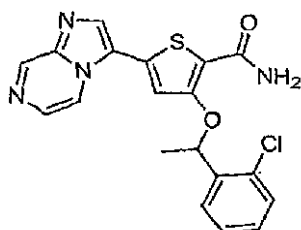
実施例 9

3-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピラジ
ン-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(I-9)

【0212】

【化 1 0 5】

20



方法Hを使用して調製した。

NMR DMSO D^6 1.78 (3H, m), 6.10 (1H, m), 7.15 (1H, br s),
7.32-7.45 (3H, m), 7.51 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.85 (1H, br
s), 8.08 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.56 (1H, m), 9.19 (1H, s);
HPLC rt (分): 8.41; MS (ES^+) 399, (ES^-) 397.

30

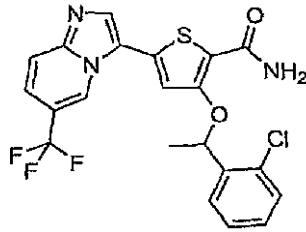
実施例 10

3-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)-5-(6-(トリフルオロメチル)イ
ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(I-10)

【0213】

40

【化 1 0 6】



方法Hを使用して調製した。

10

NMR DMSO D^6 1.72-1.74 (3H, m), 6.04 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.89-7.92 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.74 (1H, s); HPLC r_t (分): 9.82; MS (ES^+) 466, (ES^-) 464.

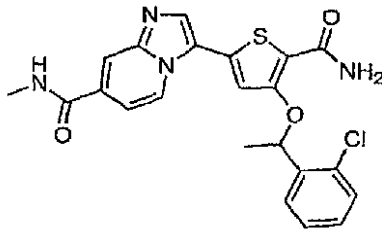
実施例 1 1

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミド (I - 1 1)

20

【 0 2 1 4 】

【化 1 0 7】



30

方法Hを使用して調製した。

NMR DMSO D^6 1.73-1.75 (3H, m), 2.83-2.84 (3H, m), 6.06 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.35-7.40 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.53 (1H, m), 9.75 (1H, m); HPLC r_t (分): 8.22; MS (ES^+) 455, (ES^-) 453.

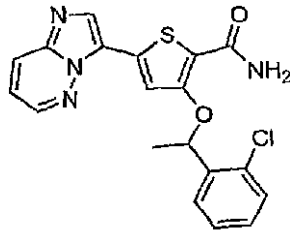
実施例 1 2

3 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 5 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド (I - 1 2)

40

【 0 2 1 5 】

【化 108】



方法Hを使用して調製した。

10

NMR DMSO D^6 1.75 (3H, m), 6.01 (1H, m), 7.09 (1H, br s), 7.31-7.42 (3H, m), 7.51 (1H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 8.27 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.76 (1H, m); HPLC rt (分): 9.09; MS (ES^+) 399, (ES^-) 397.

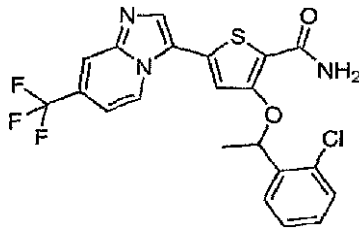
実施例 13

3 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 5 - (7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド (I - 13)

20

【 0 2 1 6 】

【化 109】



方法Hを使用して調製した。

30

NMR DMSO D^6 1.74-1.75 (3H, m), 6.05 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.32-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 8.1 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.67 (1H, m); HPLC rt (分): 8.16; MS (ES^+) 466, (ES^-) 464.

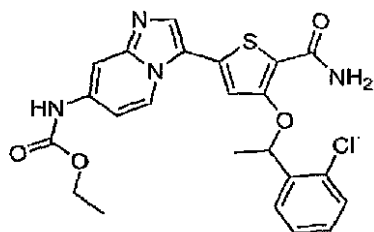
実施例 14

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルカルバミン酸エチル (I - 14)

40

【 0 2 1 7 】

【化 1 1 0】



方法Hを使用して調製した。

10

NMR CDCl_3 1.37 (3H, t), 1.78 (3H, d), 4.27 (2H, q), 5.82 (1H, b s), 5.90 (1H, q), 6.70 (1H, s), 7.22 (2H, br s), 7.23-7.51 (4H, m), 7.62-7.71 (2H, m), 8.15 (1H, d); HPLC rt (分): 9.03; MS (ES^+) 485, (ES^-) 483.

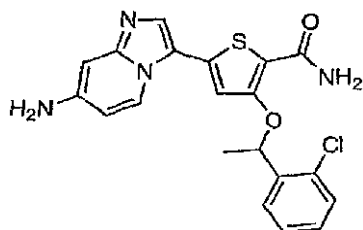
実施例 1 5

5 - (7 - アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)チオフエン - 2 - カルボキサミド (I - 15)

【0 2 1 8】

20

【化 1 1 1】



方法Hを使用して調製した。

30

NMR $\text{DMSO}-d_6$ 1.70 (3H, d), 6.01 (1H, q), 6.63 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 7.10-7.22 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.34-7.50 (3H, m), 7.65 (1H, dd), 7.82 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.40 (1H, s); HPLC rt (分): 8.46; MS (ES^+) 413, (ES^-) 411.

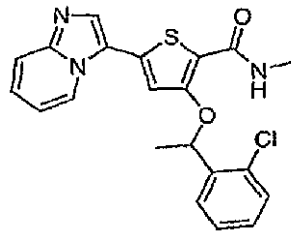
実施例 1 6

3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ) - 5 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル) - N - メチルチオフエン - 2 - カルボキサミド (I - 16)

【0 2 1 9】

40

【化 1 1 2】



方法Hを使用して調製した。

10

NMR DMSO D^6 1.78 (3H, m), 2.94 (3H, m), 6.04 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.19 (1H, s) 7.32-7.35 (3H, m), 7.41-7.55 (2H, m), 7.71 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.49 (1H, m); HPLC rt (分): 9.68; MS (ES^+) 412, (ES^-) 410.

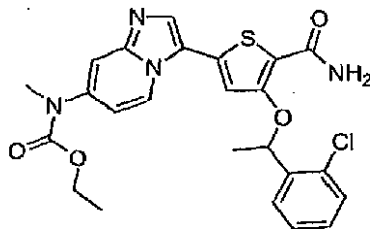
実施例 1 7

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル (メチル) カルバミン酸エチル (I - 1 7)

20

【 0 2 2 0 】

【化 1 1 3】



方法Hを使用して調製した。

30

NMR $CDCl_3$ 1.35 (3H, t), 1.88 (3H, d), 3.44 (3H, s), 4.29 (2H, q), 5.67-5.80 (1H, m), 5.86-5.95 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.15-7.35 (4H, m), 7.40-7.55 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.15 (1H, d); HPLC rt (分): 9.72; MS (ES^+) 499, (ES^-) 497.

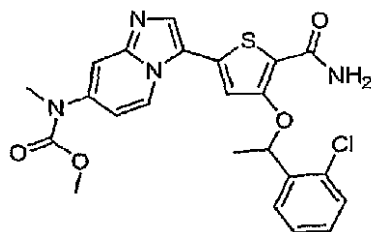
実施例 1 8

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル (メチル) カルバミン酸メチル (I - 1 8)

40

【 0 2 2 1 】

【化 1 1 4】



方法Hを使用して調製した。

10

NMR CDCl_3 1.76 (3H, d), 3.42 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.75-5.85 (1H, m), 5.85-5.92 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.10-7.35 (4H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.15 (1H, d); HPLC rt (分): 9.38; MS (ES^+) 485, (ES^-) 483.

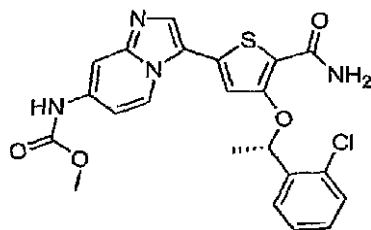
実施例 19

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イルカルバミン酸 (S) - メチル (I - 19)

20

【0 2 2 2】

【化 1 1 5】



方法Hを使用して調製した。

30

NMR $\text{DMSO}-d_6$ 1.77 (3H, d), 3.82 (3H, s), 6.07 (1H, q), 7.19 (1H, br s), 7.32 (1H, s), 7.35-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, t), 7.53 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.87 (1H, br s), 8.08 (1H, br s), 8.23 (1H, br s), 8.69 (1H, d), 10.70 (1H, br s); HPLC rt (分): 8.90; MS (ES^+) 471, (ES^-) 469.

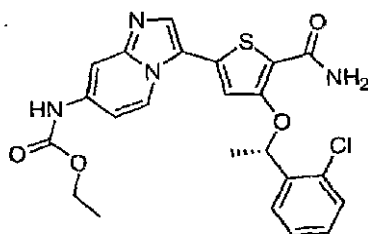
実施例 20

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イルカルバミン酸 (S) - エチル (I - 20)

40

【0 2 2 3】

【化 1 1 6】



方法Hを使用して調製した。

10

NMR DMSO D^6 1.30 (3H, t), 1.74 (3H, d), 4.24 (2H, q), 6.03 (1H, q), 7.17 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.86 (1H, br s), 8.09 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.68 (1H, d), 10.75 (1H, br s); HPLC rt(分): 9.27; MS (ES^+) 485, (ES^-) 483.

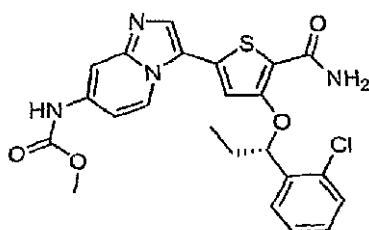
実施例 2 1

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル)プロボキシ)チオフェン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イルカルバミン酸(S) - メチル(I - 2 1)

20

【0 2 2 4】

【化 1 1 7】



方法Hを使用して調製した。

30

NMR DMSO D^6 1.03 (3H, t), 1.98-2.04 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.82 (1H, dd), 7.20 (1H, br s), 7.22 (1H, s), 7.31-7.45 (3H, m), 7.47 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.88 (1H, br s), 8.10 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.67 (1H, d), 10.80 (1H, s); HPLC rt(分): 9.30; MS (ES^+) 485, (ES^-) 483.

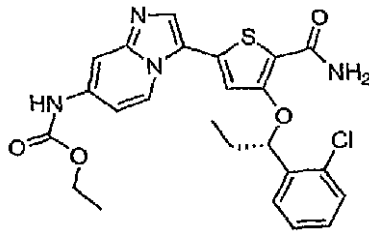
実施例 2 2

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル)プロボキシ)チオフェン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イルカルバミン酸(S) - エチル(I - 2 2)

40

【0 2 2 5】

【化 1 1 8】



方法Hを使用して調製した。

10

NMR DMSO D^6 1.03 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.97-2.05 (1H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 4.25 (2H, q), 5.83 (1H, dd), 7.20 (1H, br s), 7.22 (1H, s), 7.32-7.48 (4H, m), 7.63 (1H, dd), 7.88 (1H, br s), 8.10 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.67 (1H, d), 10.78 (1H, s); HPLC rt(分): 9.65; MS (ES^+) 499, (ES^-) 497.

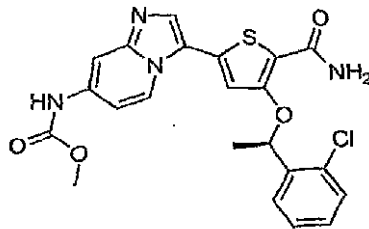
実施例 2 3

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルカルバミン酸 (R) - メチル (I - 2 3)

20

【 0 2 2 6 】

【化 1 1 9】



方法Hを使用して調製した。

30

NMR DMSO D^6 1.74 (3H, d), 3.78 (3H, s), 6.03 (1H, q), 7.19 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.32-7.44 (3H, m), 7.48 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.89 (1H, br s), 8.09 (1H, br s), 8.27 (1H, br s), 8.70 (1H, d), 10.79 (1H, br s); HPLC rt(分): 8.92; MS (ES^+) 471, (ES^-) 469.

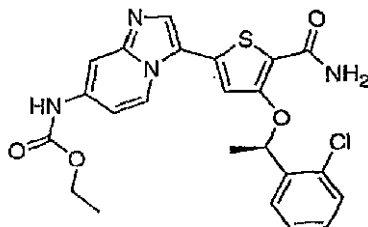
実施例 2 4

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルカルバミン酸 (R) - エチル (I - 2 4)

40

【 0 2 2 7 】

【化 1 2 0】



方法Hを使用して調製した。

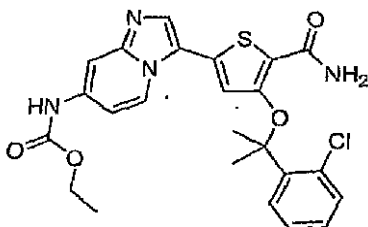
NMR DMSO D^6 1.30 (3H, t), 1.73 (3H, d), 4.23 (2H, q), 6.03 (1H, q), 7.19 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.32-7.49 (3H, m), 7.48 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.89 (1H, br s), 8.09 (1H, br s), 8.28 (1H, br s), 8.70 (1H, d), 10.77 (1H, br s); HPLC rt (分): 9.28; MS (ES^+) 485, (ES^-) 483.

実施例 2 5

3 - (5 - カルバモイル - 4 - (2 - (2 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イルオキシ) チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルカルバミン酸エチル (I - 2 5)

【 0 2 2 8】

【化 1 2 1】



方法Hを使用して調製した。

NMR DMSO D^6 1.29 (3H, t), 2.00 (6H, s), 4.22 (2H, q), 6.57 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.38-7.52 (3H, m), 7.73 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, br s), 10.59 (1H, br s); HPLC rt (分): 9.23; MS (ES^+) 499, (ES^-) 497.

実施例 6 : P L K 1 アッセイ

本発明の化合物を、以下のアッセイを使用して、ヒト P L K キナーゼのインヒビターとして評価する。

【 0 2 2 9】

P l k 1 阻害アッセイ :

化合物を、放射性 - リン酸取り込みアッセイを使用して、P l k 1 を阻害するその能力につい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 の混合物中で実施した。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) であった。アッセイは、15 nM P l k 1 (A20 - K338) の存在下で、25 で実施した。ATP および目的の試験化合物を除く、上で列挙した試薬のすべてを含有するアッセイストッ

ク緩衝液を調製した。30 μ Lのストック溶液を96ウェルプレートに入れ、次いで、試験化合物の連続希釈物（代表的に、10 μ Mの最終濃度から開始する2倍連続希釈）を含有する2 μ LのDMSOストックを二連で添加した（最終のDMSO濃度5%）。プレートを、25 で10分間にわたってプレインキュベートし、8 μ L [- 33 P] ATP（最終濃度50 μ M）を添加することによって、反応を開始した。

【0230】

100 μ Lの0.14 M リン酸を添加することによって、60分後に反応を停止させた。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、その後、125 μ Lの停止させたアッセイ混合物を添加した。プレートを、4 \times 200 μ Lの0.2 M リン酸で洗浄した。乾燥後、100 μ L 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、その後、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）。

10

【0231】

すべてのデータポイントについて平均のバックグラウンド値を除去した後、Ki (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ（GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh、GraphPad Software、San Diego California、USA）を使用して、初期速度データの非線形回帰分析から算出した。

20

【0232】

Plk1 阻害アッセイ：

化合物を、放射性 - リン酸取り込みアッセイを使用して、Plk1を阻害するその能力についてスクリーニングした。アッセイは、25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、0.1% BSA、および2 mM DTTの混合物中で実施した。最終の基質濃度は、100 μ M [- 33 P] ATP (115 mCi 33 P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)、および300 μ Mペプチド(KKKISDELMDATFADQEAK)であった。アッセイは、25 nM Plk1の存在下で25 で実施した。ATPおよび目的の試験化合物を除く、上で列挙した試薬のすべてを含有するアッセイストック緩衝液を調製した。30 μ Lのストック溶液を96ウェルプレートに入れ、次いで、試験化合物の連続希釈物（代表的に、10 μ Mの最終濃度から開始する2倍連続希釈）を含有する2 μ LのDMSOストックを二連で添加した（最終のDMSO濃度5%）。プレートを、25 で10分間にわたってプレインキュベートし、8 μ L [- 33 P] ATP（最終濃度100 μ M）を添加することによって、反応を開始した。

30

【0233】

100 μ Lの0.14 M リン酸を添加することによって、90分後に反応を停止させた。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、その後、125 μ Lの停止させたアッセイ混合物を添加した。プレートを、4 \times 200 μ Lの0.2 M リン酸で洗浄した。乾燥後、100 μ L Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル（Perkin Elmer）をウェルに添加し、その後、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）。

40

【0234】

すべてのデータポイントについて平均のバックグラウンド値を除去した後、Ki (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ（GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh、GraphPad Software、San Diego California、USA）を使用して、初期速度データの非線形回帰分析から算出した。

50

【0235】

概して、本発明の化合物は、Plk1の阻害のために有効である。好ましい化合物は、放射性取り込みアッセイにおいて0.1 μM未満のKiを示した(I-1、I-2、I-3、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-22、I-23、I-24、I-25)。好ましい化合物は、放射性取り込みアッセイにおいて0.1 μMと1 μMとの間のKiを示した(I-5)。好ましい化合物は、放射性取り込みアッセイにおいて1 μMより大きいKiを示した(I-4、I-16)。

【0236】

Plk2阻害アッセイ：

化合物を、放射性-リン酸取り込みアッセイを使用して、Plk2を阻害するその能力についてスクリーニングした。アッセイは、25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、0.1% BSA、および2 mM DTTの混合物中で実施した。最終の基質濃度は、200 μM [γ-³³P]ATP (57 mCi ³³P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)、および300 μM ペプチド (KKKISDELMDATFADQ EAK) であった。アッセイは、25 nM Plk2の存在下で25℃で実施した。ATPおよび目的の試験化合物を除く、上で列挙した試薬のすべてを含有するアッセイストック緩衝液を調製した。30 μLのストック溶液を96ウェルプレートに入れ、次いで、試験化合物の連続希釈物(代表的に、10 μMの最終濃度から開始する2倍連続希釈)を含有する2 μLのDMSOストックを二連で添加した(最終のDMSO濃度5%)。プレートを、25℃で10分間にわたってブレインキュベートし、8 μL [γ-³³P]ATP (最終濃度200 μM)を添加することによって、反応を開始した。

【0237】

100 μLの0.14 M リン酸を添加することによって、90分後に反応を停止させた。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、その後、125 μLの停止させたアッセイ混合物を添加した。プレートを、4 × 200 μLの0.2 M リン酸で洗浄した。乾燥後、100 μL 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、その後、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)。

【0238】

すべてのデータポイントについて平均のバックグラウンド値を除去した後、Ki (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism version 3.0c for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して、初期速度データの非線形回帰分析から算出した。

【0239】

Plk3阻害アッセイ：

化合物を、放射性-リン酸取り込みアッセイを使用して、Plk3を阻害するその能力につい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の混合物中で実施した。最終の基質濃度は、75 μM [γ-³³P]ATP (60 mCi ³³P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)、および10 μM ペプチド (SAM68タンパク質 332-443) であった。アッセイは、5 nM Plk3 (S38-A340) の存在下で25℃で実施した。ATPおよび目的の試験化合物を除く、上で列挙した試薬のすべてを含有するアッセイストック緩衝液を調製した。30 μLのストック溶液を96ウェルプレートに入れ、次いで、試験化合物の連続希釈物(代表的に、10 μMの最終濃度から開始する2倍連続希釈)を含有する

2 μ L の DMSO ストックを二連で添加した（最終の DMSO 濃度 5 %）。プレートを、25 で 10 分間にわたってブレインキュベートし、8 μ L [- 33 P] ATP（最終濃度 75 μ M）を添加することによって、反応を開始した。

【0240】

100 μ L の 0.14 M リン酸を添加することによって、60 分後に反応を停止させた。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、その後、125 μ L の停止させたアッセイ混合物を添加した。プレートを、4 \times 200 μ L の 0.2 M リン酸で洗浄した。乾燥後、100 μ L 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、その後、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）。

10

【0241】

すべてのデータポイントについて平均のバックグラウンド値を除去した後、Ki (app) データを、Prism ソフトウェアパッケージ（GraphPad Prism version 3.0 cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA）を使用して、初期速度データの非線形回帰分析から算出した。

【0242】

Plk4 阻害アッセイ：

20

化合物を、放射性 - リン酸取り込みアッセイを使用して、Plk4 を阻害するその能力についてスクリーニングする。アッセイは、8 mM MOPS (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、0.1 % BSA、および 2 mM DTT の混合物中で実施する。最終の基質濃度は、15 μ M [- 33 P] ATP (227 mCi 33 P ATP / mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および 300 μ M ペプチド (KKKMDATFADQ) である。アッセイは、25 nM Plk4 の存在下で 25 で実施する。ATP および目的の試験化合物を除く、上で列挙した試薬のすべてを含有するアッセイストック緩衝液を調製する。30 μ L のストック溶液を 96 ウェルプレートに入れ、次いで、試験化合物の連続希釈物（代表的に、10 μ M の最終濃度から開始する 2 倍連続希釈）を含有する 2 μ L の DMSO ストックを二連で添加する（最終の DMSO 濃度 5 %）。プレートを、25 で 10 分間にわたってブレインキュベートし、8 μ L [- 33 P] ATP（最終濃度 15 μ M）を添加することによって、反応を開始する。

30

【0243】

100 μ L の 0.14 M リン酸を添加することによって、180 分後に反応を停止させる。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、その後、125 μ L の停止させたアッセイ混合物を添加する。プレートを、4 \times 200 μ L の 0.2 M リン酸で洗浄する。乾燥後、100 μ L 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、その後、シンチレーション計数を行う（1450 Microbeta 液体シンチレーションカウンター、Wallac）。

40

【0244】

すべてのデータポイントについて平均のバックグラウンド値を除去した後、Ki (app) データを、Prism ソフトウェアパッケージ（GraphPad Prism version 3.0 cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA）を使用して、初期速度データの非線形回帰分析から算出する。

【0245】

本発明者らは、本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、本発明者の基本的な

50

例を、本発明の化合物、方法、およびプロセスを利用する他の実施形態を提供するために変更できることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、本明細書に例として表された特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることを理解されたい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
		A 6 1 P 3/10	
		A 6 1 P 1/16	
		A 6 1 P 9/04	
		A 6 1 P 31/12	

(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 デュラント, スティーブン

イギリス国 オーエックス 1 4 2 エヌキュー オックスフォードシャー, アビンドン, ウィック クローズ 1 2

(72)発明者 シャリエ, ジャン - ダミアン

イギリス国 オーエックス 1 2 7 エルエル オックスフォードシャー, ウォンテージ, グローブ, イースターフィールド 2

(72)発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス 1 4 5 エヌダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, アンダーシー ウェイ 9 2

(72)発明者 プレンチリー, ガイ

イギリス国 オーエックス 1 2 0 エヌイー オックスフォードシャー, ウォンテージ, グローブ, パウチャー クローズ 1 2

(72)発明者 ケイ, デイビッド

イギリス国 エスエヌ 5 9 ディーアール ウィルトシャー, パートン, チャーチ パス, 4

(72)発明者 サディック, シャジア

イギリス国 オーエックス 4 7 ユーイー オックスフォード, スリー コーナーズ ロード 2 4

(72)発明者 ラマヤ, シャーン

イギリス国 アールジー 7 3 エヌビー パークシャー, バーグフィールド コモン, パイン リッジ ロード 3 1

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 8 9 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 7 6 5 2 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 1 0 3 0 5 0 (WO, A 1)

国際公開第2006/049339(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

C07D 487/04

A61K 31/437

A61K 31/4985

A61K 31/5025

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