

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5208516号
(P5208516)

(45) 発行日 平成25年6月12日 (2013. 6. 12)

(24) 登録日 平成25年3月1日 (2013. 3. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 19 (全 152 頁)

(21) 出願番号 特願2007-549634 (P2007-549634)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月28日 (2005. 12. 28)
 (65) 公表番号 特表2008-526759 (P2008-526759A)
 (43) 公表日 平成20年7月24日 (2008. 7. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/047402
 (87) 国際公開番号 W02006/074057
 (87) 国際公開日 平成18年7月13日 (2006. 7. 13)
 審査請求日 平成20年10月22日 (2008. 10. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/640, 439
 (32) 優先日 平成16年12月30日 (2004. 12. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/704, 863
 (32) 優先日 平成17年8月1日 (2005. 8. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506024489
 エグゼリクシス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, イ
 ースト グランド アベニュー 210
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100173473
 弁理士 高井良 克己
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

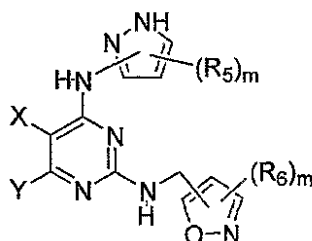
(54) 【発明の名称】 キナーゼモジュレーターとしてのピリミジン誘導体および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 V I の化合物、

【化 1】



VI

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物であって、ここで、

m は、1 または 2 または 3 である；

R₅ は、C₁ ~ C₆ アルキル、または -C₀ ~ C₆ アルキル-R₂₁ である；

X は、H または ハロ である；

Y は、-C₀ ~ C₆ -アルキル-R₂₁；R₆ は、-C₀ ~ C₆ -アルキル-R₂₁ または C₁ ~ C₆ アルキルである；

R_{21} は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、そして、ここで、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $-S(O)_2-C_1$ アルキル、 $-C(O)-C_1$ アルキル、 $-C(O)-H$ 、 $-C_0 \sim C_1$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $NR_{13}R_{14}$ 、ここで、 R_{13} および R_{14} は、別個に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される、から選択される、

上記化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物。

【請求項2】

Y が、ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが、必要に応じて、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、X が、H またはハロであり、 R_5 が、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、そして R_6 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項1に記載の化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物。

10

【請求項3】

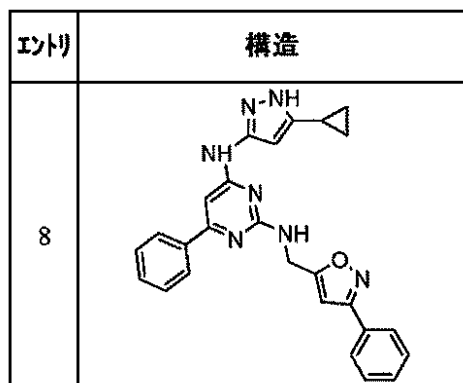
Y が、ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが、必要に応じて、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルで置換されており、X が、H であり、 R_5 が、シクロプロピルであり、そして R_6 が、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである、請求項2に記載の化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物。

【請求項4】

以下：

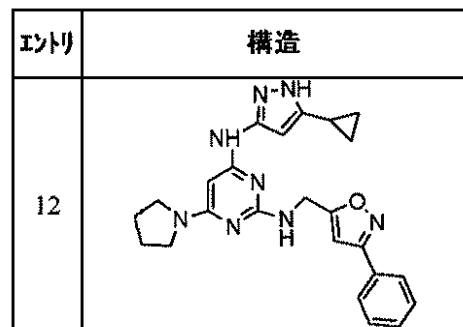
20

【化2-1】



30

【化2-2】



40

【化 2 - 3】

エントリ	構造
43	
46	

10

【化 2 - 4】

エントリ	構造
183	

20

【化 2 - 5】

エントリ	構造
496	
497	
499	

30

40

【化 2 - 6】

エントリ	構造
503	
505	
507	
511	

【化 2 - 7】

エントリ	構造
519	
520	

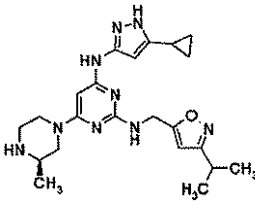
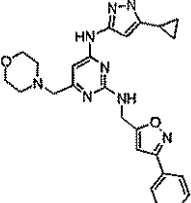
10

20

30

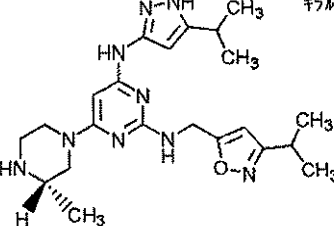
40

【化 2 - 8】

エントリ	構造
557	
561	

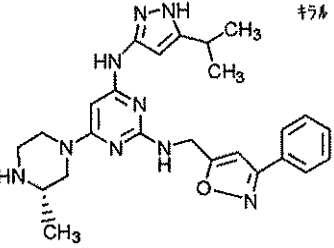
10

【化 2 - 9】

575		N^2 -[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
-----	--	---

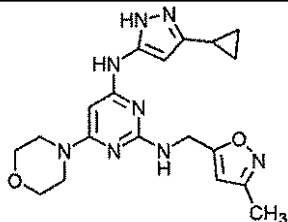
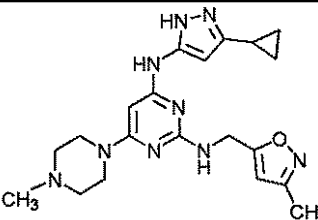
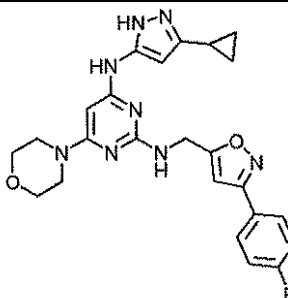
20

【化 2 - 10】

591		N^4 -[5-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]- N^2 -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
-----	---	---

30

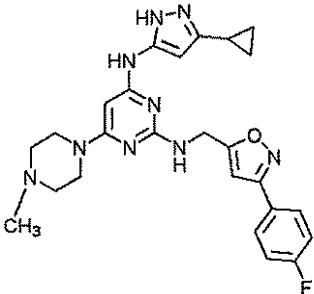
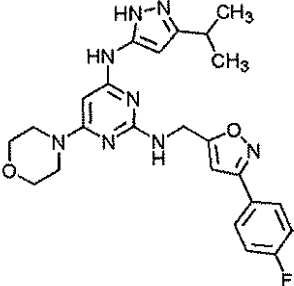
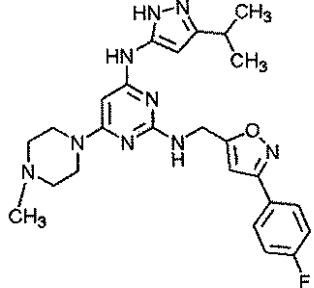
【化 2 - 1 1】

601		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-モル ホリン-4-イルピリミジン- 2, 4-ジアミン
602		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-(4- メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2, 4-ジアミン
604		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[[3-(4-フルオロフェニ ル)イソキサゾール-5-イル] メチル]-6-モルホリン-4- イルピリミジン-2, 4-ジア ミン

10

20

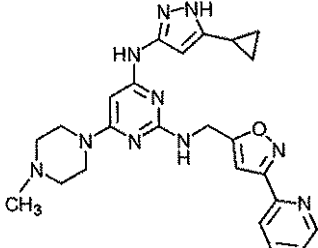
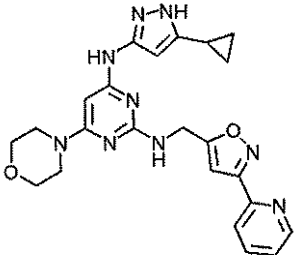
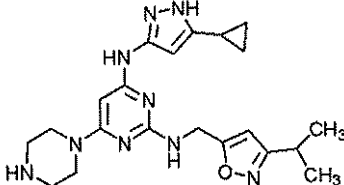
【化 2 - 1 2】

605		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[[3-(4-フルオロフェ ニル)イソキサゾール-5-イル] メチル]-6-(4-メチルピペ ラジン-1-イル)ピリミジン- 2, 4-ジアミン
607		N ² -[[3-(4-フルオロフェ ニル)イソキサゾール-5-イル] メチル]-N ⁴ -[3-(1-メ チルエチル)-1H-ピラゾ ール-5-イル]-6-モルホリン 4-イルピリミジン-2, 4-ジ アミン
608		N ² -[[3-(4-フルオロフェ ニル)イソキサゾール-5-イル] メチル]-N ⁴ -[3-(1-メ チルエチル)-1H-ピラゾ ール-5-イル]-6-(4-メチル ピペラジン-1-イル)ピリミ ジン-2, 4-ジアミン

10

20

【化 2 - 1 3】

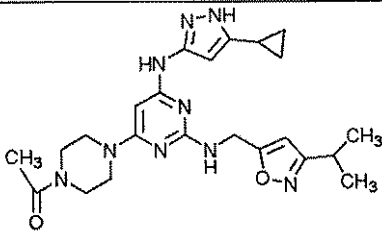
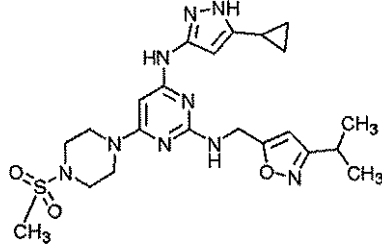
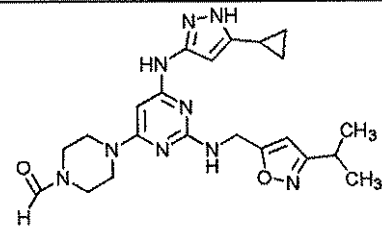
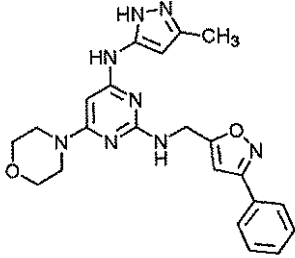
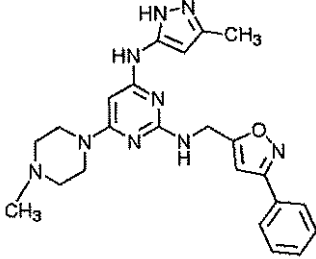
611		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- (4-メチルピペラジン-1-イ ル)-N ² -[(3-ピリジン-2- イルイソキサゾール-5-イ ル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
612		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- モルホリン-4-イル-N ² - [(3-ピリジン-2-イルイソ キサゾール-5-イル)メチル] ピリミジン-2, 4-ジアミン
613		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-ピペラジン-1-イル ピリミジン-2, 4-ジアミン

30

40

50

【化 2 - 1 4】

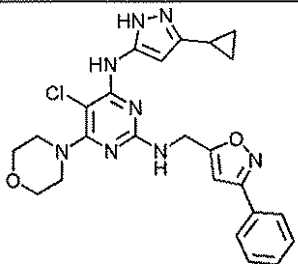
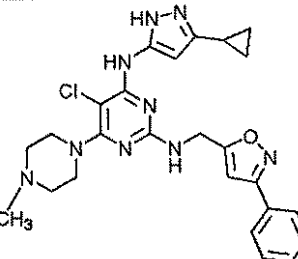
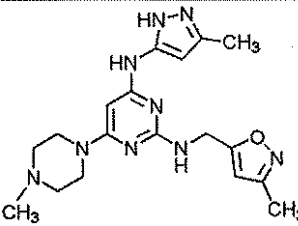
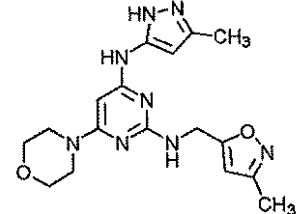
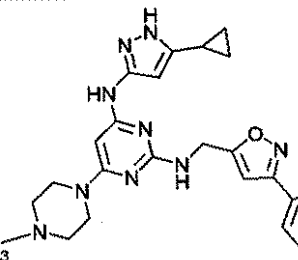
614		6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
615		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
616		4-[6-[(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-([3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルバルデヒド
617		N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-モルホリン-4-イル-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
618		6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

【化 2 - 1 5】

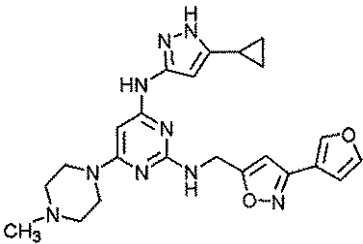
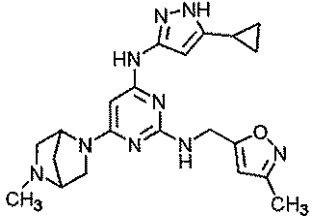
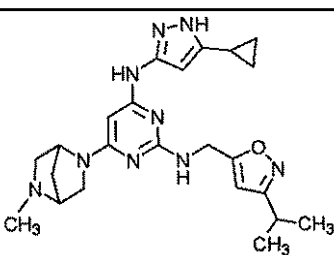
624		5-クロロ-N⁴-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-モルホリン-4-イル-N²-[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
625		5-クロロ-N⁴-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N²-[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
626		N²-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N⁴-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
627		N²-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-N⁴-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2, 4-ジアミン
628		N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N²-[(3-ピリミジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

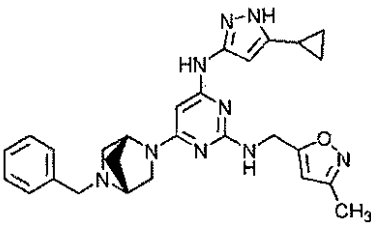
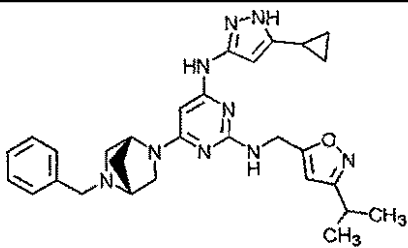
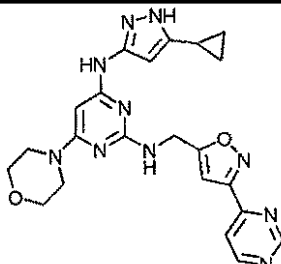
【化 2 - 1 6】

629		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[(3-フラン-3-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
631		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2,4-ジアミン
632		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2,4-ジアミン

10

20

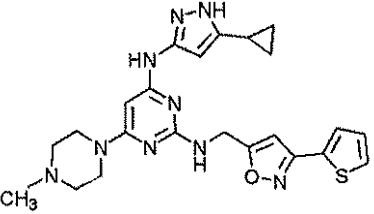
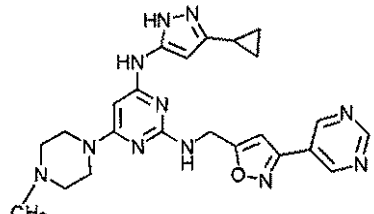
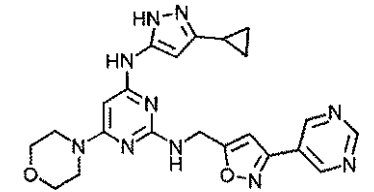
【化 2 - 1 7】

635		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-[(1R,4R)-5-(フェニルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
636		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-[(1R,4R)-5-(フェニルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
637		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-モルホリン-4-イル-N ² -[(3-ピリミジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2,4-ジアミン

30

40

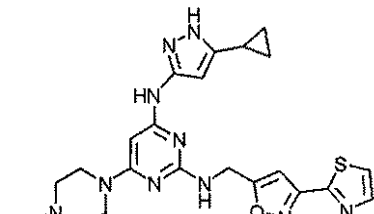
【化 2 - 1 8】

640		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- (4-メチルピペラジン-1-イ ル)-N ² -[[3-(2-チエニル) イソキサゾール-5-イル]メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
642		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- (4-メチルピペラジン-1-イ ル)-N ² -[(3-ピリミジン- 5-イルイソキサゾール-5- イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
643		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- モルホリン-4-イル-N ² - [(3-ピリミジン-5-イルイ ソキサゾール-5-イル)メチ ル]ピリミジン-2, 4-ジアミ ン

10

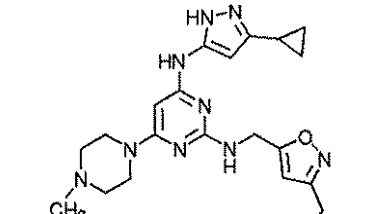
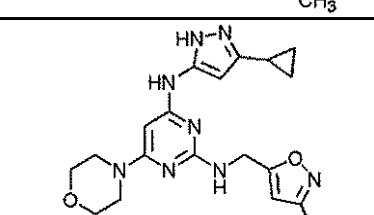
20

【化 2 - 1 9】

648		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- (4-メチルピペラジン-1-イ ル)-N ² -[[3-(1, 3-チアゾ ール-2-イル)イソキサゾ ール-5-イル]メチル]ピリミ ジン-2, 4-ジアミン
-----	---	---

30

【化 2 - 2 0】

655		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² - [(3-エチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-(4- メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2, 4-ジアミン
656		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² - [(3-エチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-モ ルホリン-4-イルピリミジ ン-2, 4-ジアミン

40

【化 2 - 2 1】

660		N^2 -[[3-(2-アミノピリミジン-4-イル)イソキサゾール-5-イル]メチル]- N^4 -(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
661		N^4 -(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)- N^2 -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

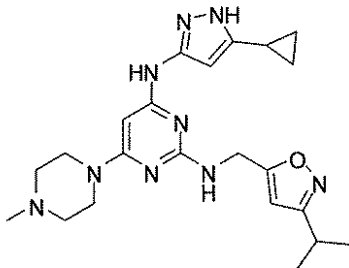
から選択される、請求項 1 に記載の化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物。

20

【請求項 5】

前記化合物が、以下：

【化 3】



30

である、請求項 4 に記載の化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物。

【請求項 6】

以下：

【化 4 - 1】

エントリ	構造
1	
2	
3	
4	
5	

エントリ	構造
6	
7	
9	
10	

10

20

30

【化 4 - 2】

エントリ	構造
11	
14	
16	
18	
19	

10

20

30

【化 4 - 3】

エントリ	構造
42	
45	

40

50

【化 4 － 4 】

エントリ	構造
50	
54	
55	

10

20

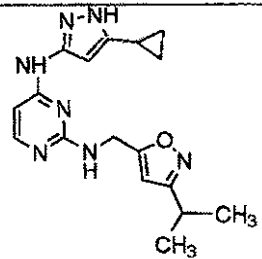
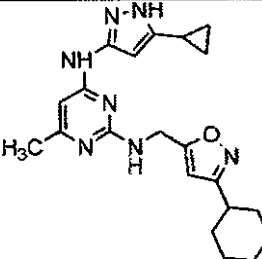
【化 4 － 5 】

エントリ	構造
65	
72	

30

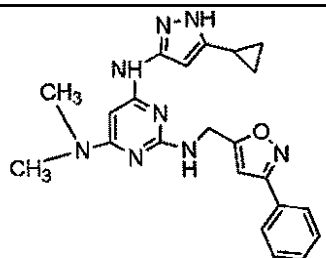
40

【化 4 － 6 】

エントリ	構造
78	
82	

10

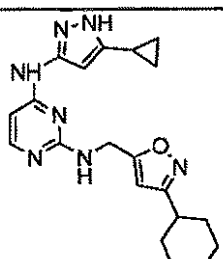
【化 4 － 7 】

エントリ	構造
110	

20

30

【化 4 － 8 】

エントリ	構造
129	

40

【化 4 - 9】

エントリ	構造
137	

10

【化 4 - 1 0】

エントリ	構造
171	

20

【化 4 - 1 1】

エントリ	構造
178	

30

【化 4 - 1 2】

エントリ	構造
189	
194	

40

50

【化 4 - 1 3】

エントリ	構造
235	
242	
243	
245	

10

20

30

【化 4 - 1 4】

エントリ	構造
246	

40

【化 4 - 1 5】

エントリ	構造
262	
265	

10

20

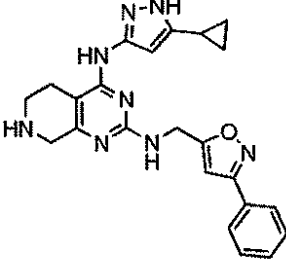
【化 4 - 1 6】

エントリ	構造
275	
277	

30

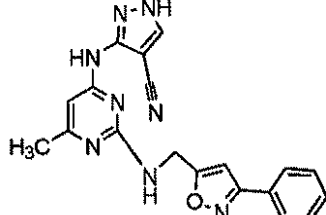
40

【化 4 － 1 7】

エントリ	構造
283	

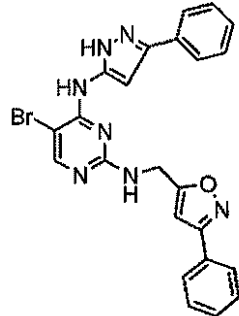
10

【化 4 － 1 8】

エントリ	構造
306	

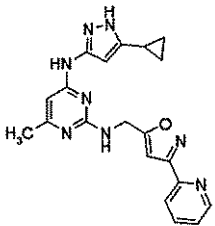
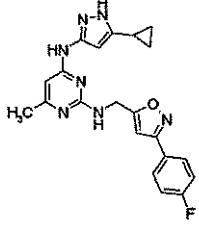
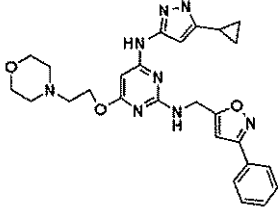
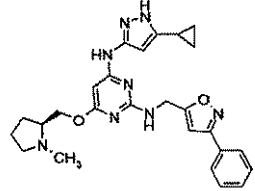
20

【化 4 － 1 9】

エントリ	構造
323	

30

【化 4 - 2 0】

エントリ	構造
498	
500	
501	
502	 キラル

10

20

30

【化 4 - 2 1】

エントリ	構造
504	
506	
508	
509	
510	

エントリ	構造
512	
513	
514	
515	
516	

10

20

30

【化 4 - 2 2】

エントリ	構造
517	
518	
521	
522	
523	

エントリ	構造
525	
526	
527	

10

20

30

【化 4 - 2 3】

エントリ	構造
528	
529	
530	
531	
532	

エントリ	構造
533	
535	
538	

10

20

30

【化 4 - 2 4】

エントリ	構造
542	
544	

10

【化 4 - 2 5】

エントリ	構造
555	
558	
559	
560	
564	

20

30

40

【化 4 - 2 6】

エントリ	構造
572	

10

【化 4 - 2 7】

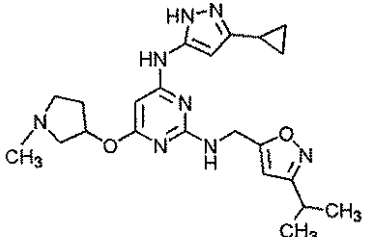
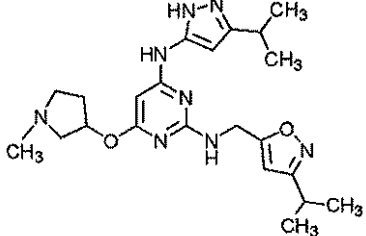
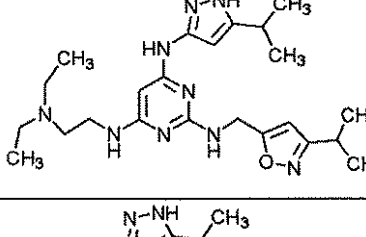
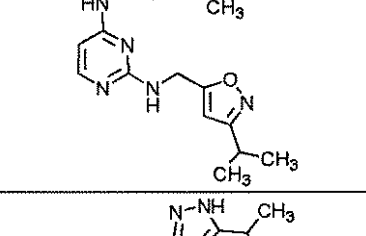
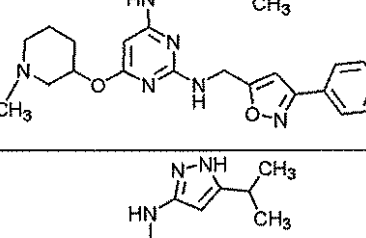
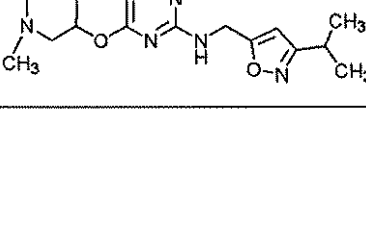
573		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ⁶ -[3-(ジエチルアミノ)プロ ピル]-N ² -[[3-(1-メチル エチル)イソキサゾール-5- イル]メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
574		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ⁶ -[2-(ジエチルアミノ)エチ ル]-N ² -[[3-(1-メチルエ チル)イソキサゾール-5-イ ル]メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
576		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- [[2-(ジメチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[[3-(1-メ チルエチル)イソキサゾール 5-イル]メチル]ピリミジン 2, 4-ジアミン
577		N ⁴ -[3-(1-メチルエチル)- 1 H-ピラゾール-5-イル]- 6-[(1-メチルピロリジン 3-イル)オキシ]-N ² -[(3- フェニルイソキサゾール-5- イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

20

30

40

【化 4 - 2 8】

578		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
579		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
580		N ⁴ -[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁶ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
581		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
582		N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
583		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン

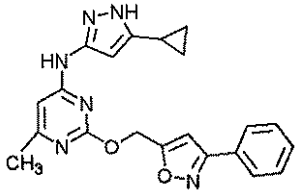
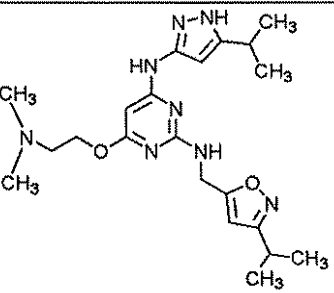
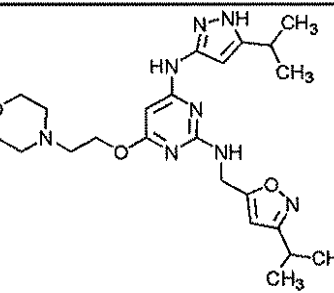
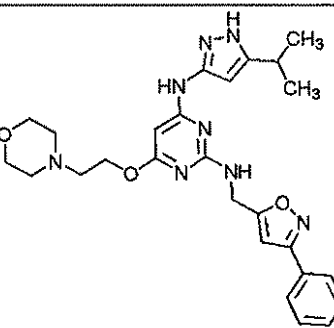
10

20

30

40

【化 4 - 2 9】

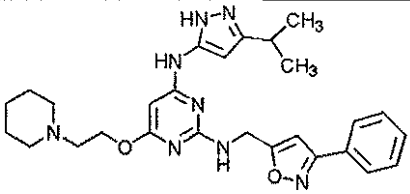
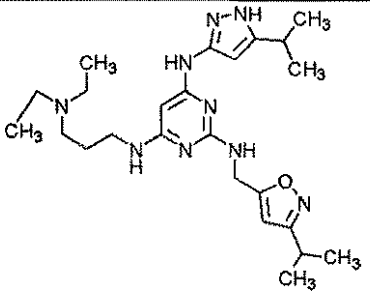
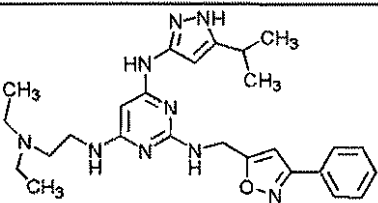
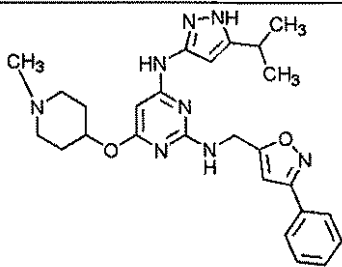
584		N-(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-2-[[3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]オキシ]ピリミジン-4-アミン
586		6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル)メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
587		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル)メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
588		N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]-N ² -[[3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

【化 4 - 3 0】

589		N^4 -[3-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-5-イル]- N^2 -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-[(2-ピペリジン-1-イルエチル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
590		N^4 -[3-(ジエチルアミノ)プロピル]- N^2 -[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]- N^6 -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
592		N^4 -[2-(ジエチルアミノ)エチル]- N^6 -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]- N^2 -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
593		N^4 -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]- N^2 -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

【化 4 - 3 1】

594		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(2-モルホリン-4- イルエチル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
595		N ² -[[3-(1-メチルエチル) イソキサゾール-5-イル]メ チル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエ チル)-1H-ピラゾール-5- イル]-6-[(2-ピペリジン- 1-イルエチル)オキシ]ピリミ ジン-2, 4-ジアミン
596		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- [3-(ジエチルアミノ)プロピ ル]-N ² -[[3-フェニルイソ キサゾール-5-イル]メチル] ピリミジン-2, 4-ジアミン
597		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(2-ピペリジン-1- イルエチル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
598		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(1-メチルピペリジ ン-3-イル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
599		N ² -[[3-(1-メチルエチル) イソキサゾール-5-イル]メ チル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエ チル)-1H-ピラゾール-5- イル]-6-[(1-メチルピペリ ジン-4-イル)オキシ]ピリミ ジン-2, 4-ジアミン

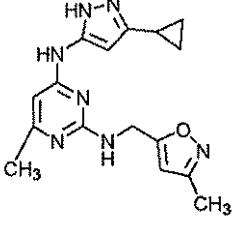
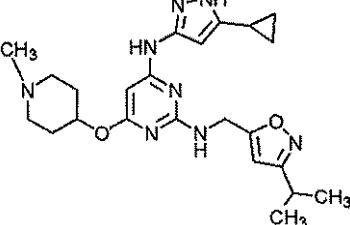
10

20

30

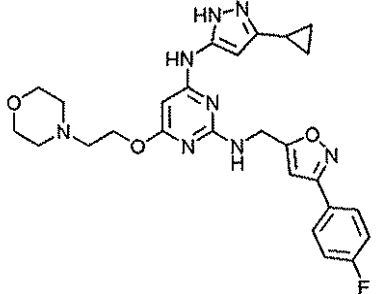
40

【化 4 - 3 2】

600		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メチル-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2,4-ジアミン
603		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリミジン-2,4-ジアミン

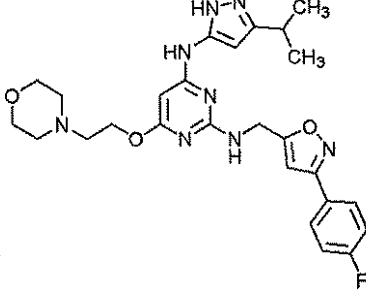
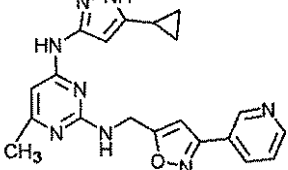
10

【化 4 - 3 3】

606		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[[3-(4-フルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]ピリミジン-2,4-ジアミン
-----	--	--

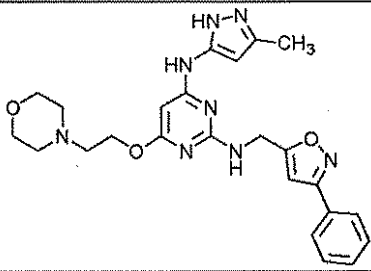
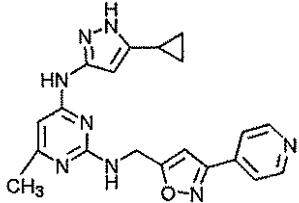
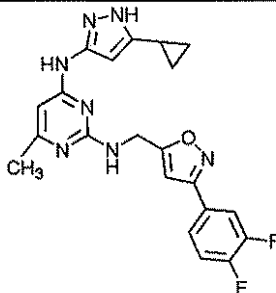
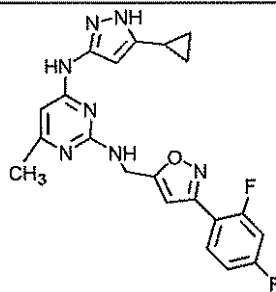
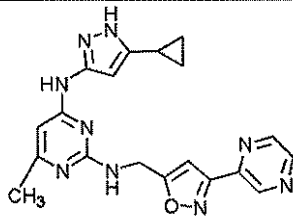
20

【化 4 - 3 4】

609		N ² -[[3-(4-フルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-6-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]ピリミジン-2,4-ジアミン
610		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-N ² -[(3-ピリジン-3-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2,4-ジアミン

40

【化 4 - 3 5】

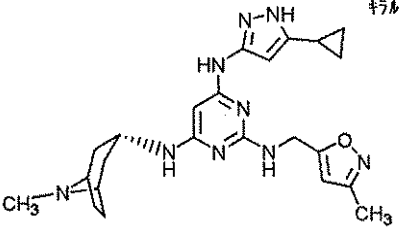
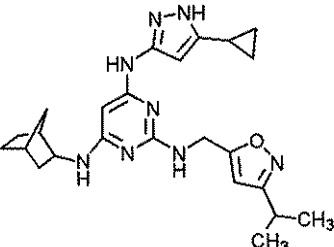
619		N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
620		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-N ² -[(3-ピリジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
621		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(3, 4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン
622		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン
623		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-N ² -[(3-ピラジン-2-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

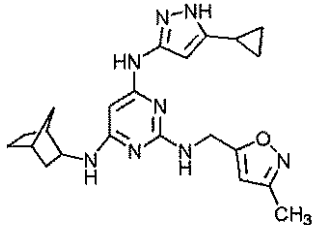
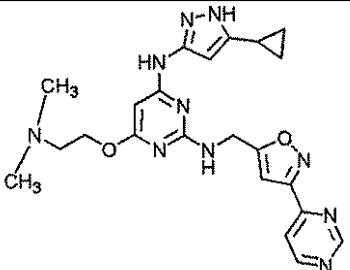
30

【化 4 - 3 6】

630		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ⁶ -(8-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
633		N ⁴ -ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-イル-N ⁶ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン

10

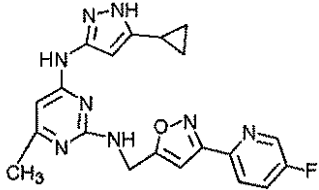
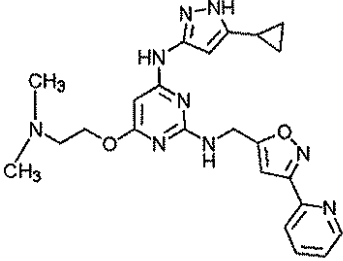
【化 4 - 3 7】

634		N ⁴ -ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-イル-N ⁶ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
638		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]-N ² -[(3-ピリミジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

20

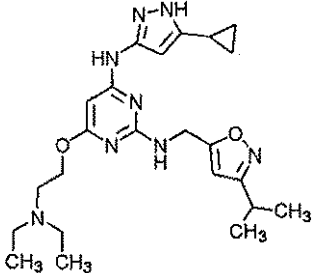
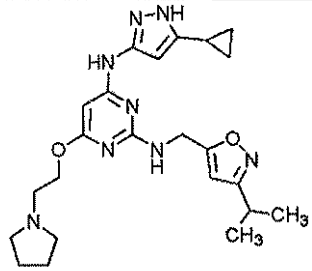
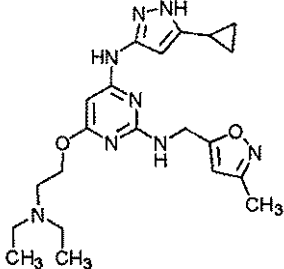
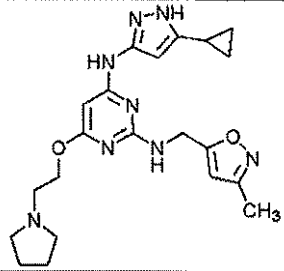
30

【化 4 - 3 8】

639		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-(5-フルオロピリジ ン-2-イル)イソキサゾール 5-イル]メチル]-6-メチル ピリミジン-2, 4-ジアミン
641		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- [[2-(ジメチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[[3-ピリジ ン-2-イルイソキサゾール 5-イル]メチル]ピリミジン 2, 4-ジアミン

10

【化 4 - 3 9】

644		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- [[2-(ジエチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[[3-(1-メ チルエチル)イソキサゾール 5-イル]メチル]ピリミジン 2, 4-ジアミン
645		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[[2-ピロリジン-1- イルエチル]オキシ]ピリミ ジン-2, 4-ジアミン
646		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- [[2-(ジエチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[[3-メチル イソキサゾール-5-イル]メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
647		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-メチルイソキサゾ ール-5-イル]メチル]-6- [[2-ピロリジン-1-イルエ チル]オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン

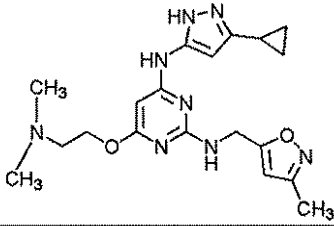
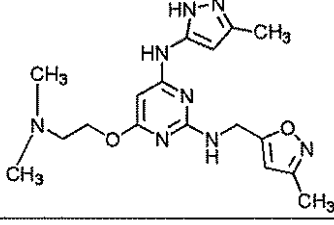
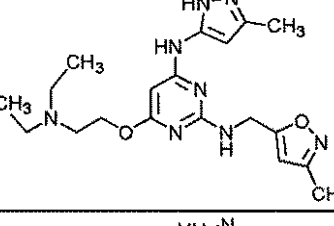
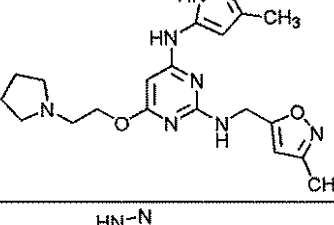
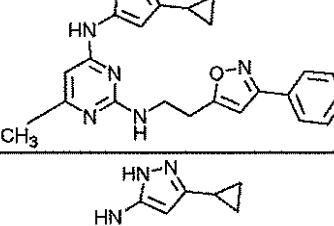
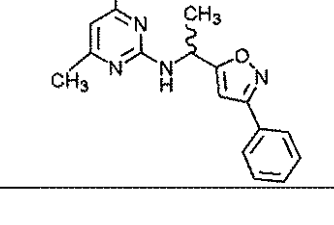
20

30

40

50

【化 4 - 4 0】

649		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- [2-(ジメチルアミノ)エトキ シ]-N ² -[(3-メチルイソキサ ザール-5-イル)メチル]ピ リミジン-2, 4-ジアミン
650		6-[[2-(ジメチルアミノ)エ チル]オキシ]-N ² -[(3-メチ ルイソキサザール-5-イル) メチル]-N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)ピリ ミジン-2, 4-ジアミン
651		6-[[2-(ジエチルアミノ)エ チル]オキシ]-N ² -[(3-メチ ルイソキサザール-5-イル) メチル]-N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)ピリ ミジン-2, 4-ジアミン
652		N ² -[(3-メチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-N ⁴ - (3-メチル-1H-ピラゾ ール-5-イル)-6-[(2-ピロリ ジン-1-イルエチル)オキシ] ピリミジン-2, 4-ジアミン
653		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- メチル-N ² -[2-(3-フェニ ルイソキサザール-5-イル) エチル]ピリミジン-2, 4-ジ アミン
654		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- メチル-N ² -[1-(3-フェニ ルイソキサザール-5-イル) エチル]ピリミジン-2, 4-ジ アミン

10

20

30

40

【化 4 - 4 1】

657		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- [[2-(ジメチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[(3-エチル イソキサゾール-5-イル)メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
658		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- [[2-(ジエチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[(3-エチル イソキサゾール-5-イル)メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
659		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² - [(3-エチルイソキサゾー ル-5-イル)メチル]-6- [(2-ピロリジン-1-イルエ チル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

【化 4 - 4 2】

662		2-(1-[6-[(3-シクロプロ ピル-1 H-ピラゾール-5-イ ル)アミノ]-2-([3-(1-メ チルエチル)イソキサゾール 5-イル]メチル)アミノ]ピリ ミジン-4-イル]ピペリジン- 4-イル)エタノール
663		2-(4-[6-[(3-シクロプロ ピル-1 H-ピラゾール-5-イ ル)アミノ]-2-([3-(1-メ チルエチル)イソキサゾール 5-イル]メチル)アミノ]ピリ ミジン-4-イル]ピペラジン- 1-イル)エタノール

30

40

から選択される化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物と、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤とを含有する、医薬組成物。

【請求項 8】

50

I G F 1 R のインビボ活性を調節するための組成物であって、請求項 7 に記載の医薬組成物の有効 I G F 1 R 調節量を含む、組成物。

【請求項 9】

哺乳動物において I G F 1 R により直接的または間接的に制御できない異常および／または不要な細胞活性効果に関連した疾患または障害を治療するための組成物であって、請求項 7 に記載の医薬組成物の治療有効量を含む、組成物。

【請求項 10】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

1 つの細胞または複数の細胞における増殖活性を阻害するための組成物であって、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物の有効量を含む、組成物。

10

【請求項 12】

1 つの細胞または複数の細胞における野生型 A b 1 を阻害するための組成物であって、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または水和物の有効量を含む、組成物。

【請求項 13】

前記野生型 A b 1 が、T 3 1 5 I 変異体である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

変異 A b 1 悪性腫瘍を有する哺乳動物における疾患または障害を治療するための組成物であって、請求項 7 に記載の医薬組成物の治療有効量を含む、組成物。

20

【請求項 15】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記疾患が、癌である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記癌が、結腸癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、肝細胞癌、または多発性骨髄腫である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記癌が、骨髄増殖性疾患である、請求項 10 に記載の組成物。

30

【請求項 19】

前記骨髄増殖性疾患が、慢性骨髄性白血病（C M L）または急性リンパ芽球性白血病である、請求項 18 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（相互参照）

本願は、米国仮特許出願第 60 / 640, 439 号（これは、2004 年 12 月 30 日に出願された）、および米国仮特許出願第 60 / 704, 863（これは、2005 年 8 月 1 日に出願された）（これらの両方の内容は、それらの全体として、本明細書中で参考として援用されている）から優先権を主張している。

40

【0002】

（発明の分野）

本発明は、プロテインキナーゼ酵素活性を調節するための化合物、ならびに増殖、分化、プログラム細胞死、移動（m i g r a t i o n）、化学的侵襲（c h e m o i n v a s i o n）および代謝のような細胞活性の得られた調節に関連する。より具体的には、本発明は、上記のような細胞活性における変化に関連したキナーゼレセプターシグナル伝達経路を阻害、制御および／または調節する化合物、これらの化合物を含有する組成物、およびそれらを使用してキナーゼ依存性の疾患および状態を処置する方法に関する。

【背景技術】

50

【0003】

(関連技術の要旨)

種々の疾患（例えば、癌、代謝疾患および炎症疾患）を処置するために使用される因子の特異性の改良は、これらの因子の投与に関係する副作用が減少されるか否かが確認されるという治療的利益に起因して、相当に興味深い。伝統的に、癌の処置における劇的な改良は、新規の機構を通じて作用する治療因子の同定に関連する。

【0004】

プロテインキナーゼは、タンパク質のチロシン残基、セリン残基およびスレオニン残基のヒドロキシ基におけるタンパク質のリン酸化を触媒する酵素である。ヒトゲノムのキナーゼ補体は、518個の推定プロテインキナーゼ遺伝子を含有する（Manningら、*Science*, (2002), 298, 1912）。この活性の結果には、細胞の分化、増殖、転写、翻訳、代謝、細胞周期の進行、アポトーシス、代謝細胞骨格再配列および移動に対する効果が挙げられる；すなわち、プロテインキナーゼは、真核細胞における信号伝達の大部分を媒介する。さらに、異常なプロテインキナーゼ活性は、疾患のホストに関連しており、これは、比較的に生命にかかわらない疾患（例えば、乾癬）から癌にまで及ぶ。染色体のマッピングにより、200を超えるキナーゼが疾患座位（癌、炎症および代謝疾患を含めて）に地図化することが明らかとなった。

【0005】

チロシンキナーゼは、レセプター型または非レセプター型に分類され得る。レセプター型チロシンキナーゼは、細胞外部分、膜貫通部分および細胞内部分を有するが、非レセプター型チロシンキナーゼは、全体的に細胞内にある。

【0006】

レセプター型チロシンキナーゼは、多様な細胞学的活性を有する多数の膜貫通型レセプターを含む。事実、レセプター型チロシンキナーゼの約20個の異なるサブファミリーが同定されている。1つのチロシンキナーゼサブファミリー（HERサブファミリーと命名されている）は、EGFR（HER1）、HER2、HER3、およびHER4から構成される。今までに同定されている、このレセプターのサブファミリーのリガンドとしては、上皮成長因子、TGF- α 、アンフィレグリン（*amphiregulin*）、HB-EGF、 β セルリンおよびヘレグリン（*heregulin*）が挙げられる。これらのレセプター型チロシンキナーゼの別のサブファミリーは、インスリンサブファミリー（INS-R、IGF-IR、およびIR-Rを含む）である。PDGFサブファミリーとしては、PDGF- α レセプターならびにPDGF- β レセプター、CSFIR、*ckit* およびFLK-1Iが挙げられる。次に、キナーゼ挿入ドメインレセプター（KDR）、胎児肝臓キナーゼ-1（FLK-1）、胎児肝臓キナーゼ-4（FLK-4）およびfms様チロシンキナーゼ-1（Flt-1）から構成される、FLKファミリーがある。上記PDGFファミリーおよびFLKファミリーは、通常、2つの基の類似性のために、同様にみなされる。上記レセプター型チロシンキナーゼの詳細な説明については、Plowmanら、(1994) DN&P 7(6):334-339を参照のこと。これは、本明細書中に参考として援用される。

【0007】

非レセプター型のチロシンキナーゼもまた、多数のサブファミリー（Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Syk/Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、およびAckを含む）から構成される。これらのサブファミリーの各々は、多様なレセプター（*varying receptor*）へとさらに細かく分類（*sub-divid*）される。例えば、上記Srcサブファミリーは、もっとも大きなサブファミリーの1つであり、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr、およびYrkを含む。酵素の上記Srcサブファミリーは、腫瘍形成と関連している。非レセプター型のチロシンキナーゼのより詳細な説明は、Bolen (1993) *Oncogene*, 8:2025-2031を参照のこと。これは、本明細書中に参考として援用される。

【0008】

セリンスレオニンキナーゼは、細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たし、複数のファミリー（例えば、STE、CKI、AGC、CAMKおよびCMGC）を含む。重要なサブファミリーとしては、MAPキナーゼ、p38、JNKおよびERKが挙げられ、これらは、シグナル伝達を調節し、マイトジェン経路、ストレス経路、炎症誘発性経路および抗アポトーシス経路のような多様な刺激をもたらす。MAPキナーゼサブファミリーのメンバーは、治療的介入の標的とされており、p38α、JNKアイソザイムおよびRafが挙げられる。

【0009】

プロテインキナーゼおよびそれらのリガンドは種々の細胞活性において重要な役割を果たすので、プロテインキナーゼの酵素活性の脱制御は、細胞特性の変化（例えば、癌に関連する制御されない細胞成長）をもたらす得る。腫瘍学的な兆候に加えて、キナーゼシグナル伝達の変化は、他の多くの病理学的疾患（例えば、免疫学的疾患、代謝性疾患および心血管疾患、炎症性疾患、ならびに変性疾患）に参与している。したがって、レセプタープロテインキナーゼおよび非レセプタープロテインキナーゼの両方が、低分子薬の発見のための魅力的な標的である。

【0010】

キナーゼ調節の1つの治療的用途は、腫瘍学的な兆候に関連する。例えば、癌の処置のためのプロテインキナーゼ活性の調節は、慢性骨髄性白血病（CML）および消化管間質癌の処置に対するGleevec（登録商標）（メシル酸イマチニブ、East Hanover (NJ) のNovartis Pharmaceutical Corporationによって製造された）のFDA認可によって首尾よく示されている。Gleevecは、選択的Ablキナーゼインヒビターである。

【0011】

低分子薬の開発の目標として、腫瘍増殖および生存に必要とされる2つの重要な細胞プロセスである細胞増殖および新脈管形成の調節（特に、阻害）が挙げられる（Matter A. (2001) Drug Disc Technol 6, 1005-1024）。抗新脈管形成治療は、固形腫瘍および無調節な血管新生に関連するたの疾患（虚血性冠動脈疾患、糖尿病性網膜症、乾癬および関節リウマチが挙げられる）の処置に対する潜在的に重要なアプローチを示す。細胞抗増殖剤もまた、腫瘍の増殖を遅延または停止させるのに望ましい。

【0012】

インスリンは、脊椎動物における代謝を支配する中心的なホルモンである（Steinerら（1989）Endocrinology, DeGroot, eds. Philadelphia, Saunders: 1263-1289に概説されている）。ヒトでは、インスリンは、血中グルコースレベルの上昇（通常は食事の後に生じる）に応答して膵臓のβ細胞によって分泌される。インスリン分泌の即時的な効果は、筋肉、脂肪組織および肝臓によるグルコースの取り込みを誘導することである。インスリンの長期的な効果は、肝臓においてグリコーゲンを合成する酵素および脂肪組織においてトリグリセリドを合成する酵素の活性を増大させることである。インスリンは、これらの「古典的な」代謝活性を超えて他の作用（筋肉におけるカリウム輸送の増加、脂肪細胞の細胞分化の促進、ナトリウムの腎臓保持の増加、および卵巣によるアンドロゲンの産生の促進が挙げられる）を及ぼし得る。インスリンの分泌および／またはインスリンに対する応答の欠陥は、真性糖尿病の疾患に参与しており、これは莫大な経済的重要性がある。米国内では、真性糖尿病は、患者による医師の訪問について、4番目に多い共通の理由である；真性糖尿病は、末期の腎疾患、非外傷性の手足の切断、および労働年齢の個体における失明の主な原因である（Warramら（1995）「Joslin's Diabetes Mellitus」, KahnおよびWeir, eds., Philadelphia, Lea & Febiger, pp. 201-215; Kahnら（1996）Annu. Rev. Med. 47: 509-531; Kahn（1998）Cell 92: 593-596）。真性糖尿病におけるその役割を超えて、インスリン抵抗性の現象は、他の病原性障害

10

20

30

40

50

(肥満、卵巣アンドロゲン過剰、および高血圧が挙げられる)と関連している。インスリン抵抗性、hyperestrinismおよび関連する高アンドロゲン血症は、いくつかの悪性腫瘍(例えば、子宮内膜癌、乳癌および前立腺癌)の発症において役割を果たし得る(Guastamacchia Eら(2004) Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 4:59-66)。インスリンの生理学的効果は、ペプチドホルモンと細胞表面レセプター(インスリンレセプター(INRS))との特定の関連性によって媒介され、応答する組織におけるシグナル伝達経路の活性化を伴う。INRSは分子レベルで十分に特徴付けられている; INRSは、チロシンキナーゼレセプターの大ファミリーのメンバーである(Ullrichら(1985) Nature 313:756-761)。INRSシグナル伝達は、多くの細胞内の関係物(participant)と関与することが示されている(WhiteおよびKahn(1994) J. Biol. Chem. 269:1-4; Kahnら(1998)前出)。これらの関係物としては、いわゆるインスリンレセプター基質、またはIRS-1(これは、活性化インスリンレセプターキナーゼによってリン酸化される)が挙げられる。IRS-1は、順に、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K)と関係する。他の多くのキナーゼおよびシグナル伝達タンパク質が、このシグナル伝達機構に関与しており、おそらく、多くの細胞内酵素、構造タンパク質および転写因子の改変および調節をもたらす「キナーゼカスケード」に関与する。

【0013】

インスリン様成長因子1レセプター(IGF1R)は、インスリン様成長因子と高い親和性で結合する内在性膜チロシンキナーゼレセプターである。IGF1Rは、変換事象およびヒトの癌において重要な役割を果たす(LeRoithおよびHelman(2004) Cancer Cell 5:201-202)。IGF1Rは、ほとんどの悪性組織中で過剰発現され、その組織において、IGF1RはPI3K経路を介して、またp53経路も介して細胞生存を増強することによって抗アポトーシス因子として機能する。IGF1Rは、種々の疾患状態(例えば、乳癌および卵巣癌(Maorら(2000) Molec. Genet. Metab. 69:130-136)、転移性ブドウ膜黒色腫(All-Ericsson, C.ら(2002) Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 43:1-8)、黄斑変性(Lambooi, A. C.ら(2003) Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 44:2192-2198)、ならびに子宮内発育遅延および出生後発育不良(poor postnatal growth)(Roback, E. W.ら(1991) Am. J. Med. Genet. 38:74-79)など)と関連している。

【0014】

微小管は、分化、有糸分裂での染色体分配、および細胞内輸送中の、細胞の形態および極性の調節において中心的な役割を有する。微小管は、これらのプロセス中に安定な状態と動的な状態との間で急速な遷移を伴う再配置を受ける。微小管親和性調節キナーゼ(MARK)は、微小管関連タンパク質をリン酸化し微小管破壊を誘発するプロテインキナーゼの新規なファミリーである(Drewes, G.ら(1997) Cell 89:297-308)。EMK1(MARK2)は、2つのアイソフォーム(これらは、162bpの代替的エキソンの存在または非存在によって異なる)を有するセリン/スレオニンプロテインキナーゼである(Espinosa, L. and Navarro, E. (1998) Cytogenet. Cell Genet. 81:278-282)。両方のヒトアイソフォームは、多くの細胞株および組織で同時発現され、心臓、脳、胎盤、骨格筋、および脾臓で最も高い発現が見出され、肺、肝臓、および腎臓でより低いレベルである(Ingalls, J.ら(1993) Mammalian Genome 4:401-403)。EMK1は、極性のレギュレータであり、また、Wnt-ペーサーカチニンシグナル伝達のもジュレータであり、2つの重要な発生経路の間の関連を示す(Sun Tら(2001) Nature Cell Biology 3:628-636)。この遺伝子の物理的位置(11q12-q13)に起因して、EMK1は、発癌事象の候補遺

10

20

30

40

50

伝子であり (Courseaux, A. ら (1995) *Mammalian Genome* 6:311-312)、結腸癌および前立腺癌と関連付けられている (Moore, T. M. ら (2000) *J Biol Chem* 275:4311-22; Navarro, E. ら (1999) *Biochim Biophys Acta* 1450:254-64)。EMK1の発現の増加は、移植患者のプロトコール生検中の炎症の増加と関連付けられている (Hueso M ら (2004) *Biochimica Et Biophysica Acta* 1689:58-65)。Emkプロテインキナーゼはまた、免疫系のホメオスタシスを維持するために必須であり、その喪失は、哺乳動物において自己免疫疾患の一因となり得る (Hurrov J ら (2001) *Molecular and Cellular Biology* 21:3206-3219)。

10

【0015】

細胞運動性は、細胞外刺激によって刺激され、焦点接触 (focal contact) と呼ばれる細胞外マトリックスと接触する細胞の部位に局在する細胞内シグナル伝達タンパク質によって惹起される。焦点接着キナーゼ (FAK) は、十分な細胞運動のために必要とされる焦点接触形成と分解とのサイクルを調節するように作用するプロテインチロシンキナーゼ (PTK) である。FAKは、種々の細胞表面レセプターによって活性化され、広範な標的にシグナルを伝達する。FAKは、パキシリンを標的とし、Srcファミリーキナーゼの基質であることが公知である (Calalb ら (1995) *Molec. Cell Biol.* 15:954-963)。したがって、FAKは、細胞の運動性に関連するシグナル伝達事象のインテグレート (integrator) として作用する。FAKの活性化は、特定の神経ペプチドまたは細胞外マトリックスとの細胞相互作用に応答して引き起こされる、細胞成長および細胞内シグナル伝達経路における重要な初期工程であり得る。FAKはまた、細胞浸潤を促進することにおいて機能する (Schlaepfer DD and Mitra SK (2004) *Curr Opin Gene Dev.* 14:92-101)。FAK2は、プロテインチロシンキナーゼのFAKファミリーの別のメンバーである。FAK2遺伝子は、イオンチャネルのカルシウム誘導性調節およびmapキナーゼシグナル伝達経路の活性化に関与する細胞質プロテインチロシンキナーゼをコードする。FAK2タンパク質は、カルシウムフラックスを増加させる神経ペプチド活性化レセプターもしくは神経伝達物質と神経活性を調節する下流シグナルとの間で、重要なシグナル伝達中間体を示し得る。FAK2は、細胞内カルシウム濃度の増加、ニコチン性アセチルコリンレセプター活性化、膜脱分極、またはプロテインキナーゼC活性化に応答して、急速なチロシンリン酸化および活性化を受ける。FAK2は、CRK関連基質、ネフロシスチン、FAKに関連するGTPaseレギュレータ、およびGRB2のSH2ドメインと結合する。

20

30

【0016】

Ab1 (Abelsonマウス白血病ウイルスオンコジーンホモログ) は、細胞の増殖、分化、接着および生存に関与するプロテインチロシンキナーゼである。染色体転座によるAb1の変化は、悪性の転換をもたらす。t (9; 22) 転座 (構成的なキナーゼ活性を有するタンパク質Bcr-Ablを生じる) は、90%を超える慢性骨髄性白血病 (CML) を生じ、25%~30%の成人急性リンパ芽球性白血病および2%~10%の小児急性リンパ芽球性白血病 (ALL) を生じ、そして急性骨髄性白血病 (AML) をまれに生じる。Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性は、悪性の転換に対して重大である。Gleevec (登録商標) (メシル酸イマチニブ) (Bcr-Ablキナーゼの低分子インヒビター) は、2001年にCMLの処置について認可された。その初期の成功にもかかわらず、Gleevec (登録商標) で処置された患者は、治療に対する抵抗性を発達させる。Ab1キナーゼドメインにおける種々の変異が同定されており、Gleevec (登録商標) 耐性の疾患進行に関与している (非特許文献1)。分子の研究により、これらの変異がキナーゼ活性部位のタンパク質立体構造を改変し、それゆえGleevec (登録商標) の結合を妨げることが示されている (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; 非特許文献7; 非特許文献8)。第二世代のGle

40

50

e v e c（登録商標）アナログ（例えば、AMN107）および他のキナーゼインヒビター（例えば、Dasatinib）が、Gleevec（登録商標）耐性のAbl変異体の多くを阻害するために開発されている（非特許文献9）。AMN107およびDasatinibの両方が、Gleevec（登録商標）と比較した場合に、CML患者において応答割合の改善が示されている。しかし、いずれの化合物もT315I Abl変異体を阻害し得ない。Dasatinibによる処置において再発した有意な数の患者がT315I変異を有するかまたはT315I変異を発現することが報告されている（非特許文献10）。

【非特許文献1】Gorre ME, Mohammed M, Ellwood Kら, Science 2001; 293: 876-80

10

【非特許文献2】Shah NP, Nicoll JM, Nagar Bら, Cancer Cell 2002; 2: 117-25

【非特許文献3】Branford, S. ら, Blood 99, 3472-3475 (2002)

【非特許文献4】Branford, S. ら, Blood 102, 276-283 (2003)

【非特許文献5】Branford, S. ら, Blood 104, 2926-2932 (2004)

【非特許文献6】Hochhaus, A. ら, Leukemia 16, 2190-2196 (2002)

20

【非特許文献7】Roche-Lestienne, C. ら, Blood 100, 1014-1018 (2002)

【非特許文献8】Roche-Lestienne, C., Lai, J. L., Darre, S., Facon, T. & Preudhomme, C., N. Engl. J. Med. 348, 2265-2266 (2003)

【非特許文献9】Martinelli G, Soverini S, Rosti G, Cilloni D, Baccarani M., Haematologica 2005; 90: 534-41

【非特許文献10】Shah NP, Sawyers CL, Kantarjian H Mら, 「Correlation of Clinical Response to BMS-354825 with BCR-ABL Mutation Status in Imatinib-Resistant Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Associated Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL)」; ASCO Annual Meeting 2005; Abstract #6521

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

したがって、異常な細胞増殖および代謝に関連する疾患状態を治療または予防する手段として望ましい、キナーゼのシグナル伝達を特異的に阻害、調整（regulate）および／または調節（modulate）する低分子化合物の同定が、本発明の目的である。さらに、Gleevec（登録商標）耐性のCMLおよびBcr-Abl陽性のALLの処置のために、Ablの種々の形態（T315I変異体を含む）のインヒビターを開発することに対する満たされていない医学上の必要性が存在する。

40

【課題を解決するための手段】

【0018】

（発明の要旨）

一局面では、本発明は、IGF1Rの活性を調節する化合物および組成物（医薬組成物を含めて）、ならびにこれらの組成物およびそれらの医薬組成物を使用してIGF1Rの

50

活性により媒介される疾患を治療する方法を提供する。

【0019】

別の局面では、本発明は、A b l 変異体を阻害するための化合物および組成物（医薬組成物を含めて）を提供する。

【0020】

さらに別の局面では、本発明は、キナーゼ活性のモジュレーターをスクリーニングする方法を提供する。これらの方法は、本発明の組成物と少なくとも1種の候補化合物とを混ぜ合わせる工程、および該キナーゼ活性に対する該候補化合物の効果を決定する工程を包含する。

【0021】

さらに別の局面では、本発明はまた、本発明の医薬化合物および／または組成物の成分（本明細書中で記述した I G F 1 R 活性モジュレーターを含めて）の1種またはそれ以上で満たされた1個またはそれ以上の容器を含む医薬キットを提供する。このようなキットはまた、例えば、他の化合物および／または組成物（例えば、希釈剤、浸透向上剤、潤滑剤など）、これらの化合物および／または組成物を投与する装置、医薬品または生物学商品の製造、使用または販売を規制する政府機関により規定された形態の説明書（この説明書は、必要に応じて、この機関による認可の情報を含む）を含み得る。

【0022】

さらに別の局面では、本発明はまた、本発明の化合物と、必要に応じて、薬学的に受容可能なアジュバントおよび賦形剤とを含有する診断薬を提供する。

【0023】

本発明のこれらの特徴および他の特徴および利点は、関連した図面に対する参照とともに、以下により詳細に記載される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

（発明の詳細な説明）

本発明の組成物は、異常な細胞活性、および、または、統制されていない細胞活性に関連した疾患を処置するために、使用される。本明細書中で提供される方法および組成物によって処置され得る疾患状態としては、癌（以下でさらに議論される）、免疫学的障害（例えば、慢性関節リウマチ、移植片－宿主疾患、多発性硬化症、乾癬）；心臓血管疾患（例えば、動脈硬化症（a r t h e r o s c r o s i s）、心筋梗塞（m y o c a r d i o i n f a r c t i o n）、虚血、発作および、再狭窄）；代謝障害および疾患（例えば、糖尿病、肥満および高コレステロール血症）；ならびに他の炎症性疾患および変性疾患（例えば、腸間疾患（i n t e r b o w e l d i s e a s e s）、変形性関節症（o s t e o a r t h r i t u s）、黄斑変性、糖尿病性網膜症）が挙げられる。

【0025】

いくつかの症例において、その細胞は、過剰なまたは低下した、増殖性状態および／または移動性状態（異常な状態）でないかもしれず、そして処置をさらに必要とすると理解されている。例えば、創傷治癒の間、その細胞は「正常に」増殖しているかもしれないが、しかし増殖亢進および移動亢進が所望されるかもしれない。代替的に、「正常な」細胞増殖速度および／または「正常な」細胞移動速度における低下が所望され得る。

【0026】

本発明は、プロテインキナーゼ酵素活性を調節する式 I に従った化合物、

【0027】

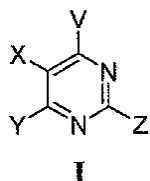
10

20

30

40

【化 6 1】



あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここで、

Vは、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、または $\text{O}-\text{R}_1$ であり、ここで、

R_1 は、H、CN、ハロ、 $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_6$ アルキル- R_{20} であり、ここで、 R_{20} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、あるいは5員～12員縮合二環式または三環式飽和、部分飽和または不飽和環系であり、該環系は、0個～4個の環原子を含有し、該環原子は、N、OおよびSから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ ヘテロシクリル、または該5員～12員環系は、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、および $-\text{C}_0\sim\text{C}_6$ アルキル- R_{21} から選択される；

R_{1a} は、Hまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである；あるいは

Vが、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{1a}$ であるとき、 R_1 および R_{1a} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、該窒素に加えて、2個までの追加ヘテロ原子を含有し、該追加ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ または $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキルで置換されている；

Xは、H、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 NO_2 、モノー、ジーまたはトリーハロ置換メチル、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、あるいは $\text{N}(\text{R}_{13})-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである；

Yは、H、ハロ、OH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_0\sim\text{C}_6$ アルキル- $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}_{13})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_6$ -アルキル- R_{21} 、 $-\text{O}-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{13})$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{13})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{13})-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{13})-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロシクリルである；

あるいはXおよびYは、それらが結合する原子と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、ここで、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、アリール- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、アリール- $(\text{CH}_2)_n$ -O- $(\text{CH}_2)_n$ -アリール、アリールOH、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{アリール}-\text{N}(\text{R}_{13})\text{C}(\text{O})-\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{14})$ -アリール、または式-L-M-Qの基から選択され、ここで、

Lは、結合または $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキルであり、

Mは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、または $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルであり、

Qは、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{13})\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、ヘテロシクリル、または飽和縮合二環式環であり、該環は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、

ここで、XおよびYにより形成された基上の各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1個または2個の部分でさらに置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C(O)O-(CH_2)_n$ -フェニル、および $C(O)-C_1\sim C_6$ アルキルから選択される；

Zは、H、 NR_2R_3 、 $-S-R_{2a}$ 、または $-O-R_{2a}$ であり、ここで、

R_2 は、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)$ -アリール、 $-C_0\sim C_6$ -アルキル-アリール、 $-C_0\sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0\sim C_6$ -アルキル- $(C_3\sim C_7$ -シクロアルキル)、 $-C_0\sim C_6$ -アルキル-ヘテロシクリル、あるいは $-C_0\sim C_6$ アルキル-5員~12員縮合二環式または三環式飽和、部分飽和または不飽和環系であり、該環系は、0個~4個の環原子を含有し、該環原子は、N、OおよびSから選択され、ここで、

各アルキルは、必要に応じて、フェニルで置換されており、そして

各アリール、ヘテロアリール、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、または5員~12員環系は、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロ置換メチルまたはメトキシ、CN、NO₂、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $N(R_{13})C(O)-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-SO_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-O-C(O)-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ チオアルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_1\sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $-N(R_{13})-C(O)-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(R_{13})-C(O)$ -アリール、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$ -アリール、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $N(R_{13})-C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $-C_0\sim C_6$ -アルキル- R_{21} 、アリールオキシ、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル、 $N(R_{13})-C(O)-C_3\sim C_7$ -シクロアルキル、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- $C(O)O-R_{21}$ 、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキル、 $-C_0\sim C_6$ アルキル- R_{21} 、 $-SC_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_1\sim C_6$ アルキルから選択され、必要に応じて、ハロまたはシアノで置換されており、

ここで、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1個~3個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、 CF_3 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $NR_{13}R_{14}$ および $C_1\sim C_6$ アルコキシから選択される；

R_3 は、Hまたは $C_1\sim C_6$ アルキル；

あるいは R_2 および R_3 は、それらが結合する窒素と一緒に、4員~7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、3個までのヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個のハロまたは $C_1\sim C_6$ アルキルで置換されている；

R_{2a} は、アリールまたは $C_0\sim C_6$ アルキル-ヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、必要に応じて、アリール、 $-N(R_{13})-C(O)-C_3\sim C_7$ シクロアルキルまたは $-C(O)NR_{13}R_{14}$ で置換されている；

R_{13} および R_{14} は、別個に、Hまたは $C_1\sim C_6$ アルキルである；

R_{15} および R_{16} は、別個に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであるか、あるいは R_{15} および R_{16} は、それらが結合する窒素と一緒に、4員~7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1個または2個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子

10

20

30

40

50

は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

R_{21} は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、そして、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $-S(O)_2-C_0 \sim C_1$ アルキル、 $-C(O)-C_0 \sim C_1$ アルキル、 $-C(O)-H$ 、 $-C_0 \sim C_1$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、およびヘテロシクリルから選択される；

10

n は、0～6である；

但し、 V が NH_2 であるとき、 X 、 Y および Z は、同時にはHにならない。

【0028】

一実施態様では、本発明の化合物は、 V が NHR_1 である式Iに従ったものを包含する。

【0029】

別の実施態様では、本発明の化合物は、 Z が NR_2R_3 である式Iに従ったものを包含する。

【0030】

式Iの化合物の別の実施態様では、 V は、 NHR_1 であり、そして Z は、 NR_2R_3 である。

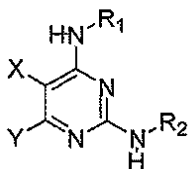
20

【0031】

本発明はまた、IGF1R酵素活性を調節する式IIに従った化合物、

【0032】

【化62】



30

II

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここで、

R_1 は、H、CN、ハロ、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- R_{20} であり、ここで、 R_{20} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、あるいは5員～12員縮合二環式または三環式飽和、部分飽和または不飽和環系であり、該環系は、0個～4個の環原子を含有し、該環原子は、N、OおよびSから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、または該5員～12員環系は、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-C_0 \sim C_6$ アルキル- R_{21} から選択される；

40

X は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、モノ-、ジ-またはトリ-ハロ置換メチル、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $N(R_{13})-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルである；

Y は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} 、 $-O-R_{21}$ 、 $-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-C(O)-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)-N(R_{13})$ -アリール、 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$

50

n -アリール、 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルであり、ここで、 R_{21} は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、そして、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、およびヘテロシクリルから選択される；

あるいはXおよびYは、それらが結合する原子と一緒に、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、ここで、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -アリール、アリールOH、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アリール- $N(R_{13})C(O)-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル- $C(O)-N(R_{14})$ -アリール、または式-L-M-Qの基から選択され、ここで、

Lは、結合または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、

Mは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

Qは、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $N(R_{13})C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、または飽和縮合二環式環であり、該環は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、

ここで、XおよびYにより形成された基上の各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1個または2個の部分でさらに置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C(O)O-(CH_2)_n$ -フェニル、および $C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

R_2 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)$ -アリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル-アリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- $(C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロシクリル、あるいは $-C_0 \sim C_6$ アルキル-5員～12員縮合二環式または三環式飽和、部分飽和または不飽和環系であり、該環系は、0個～4個の環原子を含有し、該環原子は、N、OおよびSから選択され、ここで、

各アルキルは、必要に応じて、フェニルで置換されており、そして

各アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、または5員～12員環系は、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロ置換メチルまたはメトキシ、CN、NO₂、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(R_{13})C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-O-C(O)-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $-N(R_{13})-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R_{13})-C(O)$ -アリール、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$ -アリール、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $N(R_{13})-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} 、アリールオキシ、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル、 $N(R_{13})-C(O)-C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)O-R_{21}$ 、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

R_{21} 、 $-SC_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、必要に応じて、ハロまたはシアノで置換されており、

ここで、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、モノー、ジーまたはトリーハロ置換メチル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $NR_{13}R_{14}$ および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される；

R_{13} および R_{14} は、別個に、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R_{13} および R_{14} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1個または2個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個のハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている；

R_{15} および R_{16} は、別個に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであるか、あるいは R_{15} および R_{16} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1個または2個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個のハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されている；そして

n は、1～6である。

【0033】

式 I I に従った化合物の好ましい実施態様では、 X は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロである。

【0034】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 X は、Hまたはハロである。

【0035】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 X は、ハロである。好ましくは、前記ハロは、Cl または Br、さらに好ましくは、Br である。

【0036】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 Y は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-R_{21}$ 、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、またはアリールである。

【0037】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 Y は、Hである。

【0038】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 Y は、ハロ、好ましくは、ブロモまたはクロロ、さらに好ましくは、ブロモである。

【0039】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 Y は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである。

【0040】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。

【0041】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_1 は、ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基

10

20

30

40

50

は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。

【0042】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_1 は、ピラゾリルまたはイソキサゾリルであり、該ピラゾリルまたはイソキサゾリルは、必要に応じて、1 個、2 個または 3 個の基で置換されており、該基は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。

【0043】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_2 は、アリールまたは $-C_1 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて、式 I I の化合物について上で定義されたように、置換されている。

10

【0044】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_2 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリールであり、該 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリールは、必要に応じて、式 I I の化合物について上で定義されたように、置換されている。好ましくは、 R_2 は、 $C_1 \sim C_2$ -イソキサゾリルであり、該 $C_1 \sim C_2$ -イソキサゾリルは、必要に応じて、アリール、ヘテロシクリル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されている。

【0045】

式 I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_2 は、アリールであり、該アリールは、必要に応じて、式 I I の化合物について上で定義されたように、置換されている。好ましくは、 R_2 は、フェニルであり、該フェニルは、必要に応じて、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $N(R_{13})C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはヘテロシクリルで置換されている。

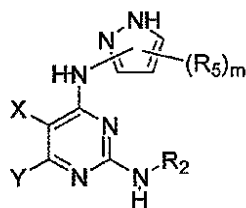
20

【0046】

本発明は、プロテインキナーゼ酵素活性を調節する式 I I I に従った化合物、

【0047】

【化 6 3】



III

30

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここで、 m は、1 または 2 である；

R_5 は、各存在にて、別個に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである；

40

X は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、モノー、ジ-またはトリ-ハロ置換メチル、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $N(R_{13})-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルである；

Y は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} 、 $-O-R_{21}$ 、 $-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-C(O)-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)-N(R_{13})$ -アリール、 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$

50

n -アリール、 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルであり、ここで、 R_{21} は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、そして、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、およびヘテロシクリルから選択される；

あるいはXおよびYは、それらが結合する原子と一緒に、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、ここで、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $(CH_2)_n$ -O-アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アリール- $N(R_{13})C(O)-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル- $C(O)-N(R_{14})$ -アリール、および式-L-M-Qの基から選択され、ここで、

Lは、結合または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、

Mは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

Qは、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $N(R_{13})C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、または飽和縮合二環式環であり、該飽和縮合二環式環は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、

ここで、XおよびYにより形成された基上の各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1個または2個の部分でさらに置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C(O)O-(CH_2)_n$ -フェニル、および $C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

R_2 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)$ -アリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル-アリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- $(C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロシクリル、または $-C_0 \sim C_6$ アルキル-5員～12員縮合二環式または三環式飽和、部分飽和または不飽和環系であり、該環系は、0個～4個の環原子を含有し、該環原子は、N、OおよびSから選択され、ここで、

各アルキルは、必要に応じて、フェニルで置換されており、そして

各アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、または5員～12員環系は、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロ置換メチルまたはメトキシ、CN、NO₂、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(R_{13})C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-O-C(O)-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $-N(R_{13})-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R_{13})-C(O)$ -アリール、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$ -アリール、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $N(R_{13})-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} 、アリールオキシ、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル、 $N(R_{13})-C(O)-C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、必要に応じて、ハロまたはシア

10

20

30

40

50

ノで置換されており、

ここで、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、モノー、ジーまたはトリーハロ置換メチル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される；

R_{13} および R_{14} は、別個に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R_{13} および R_{14} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1個または2個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、N および S から選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個のハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている；

R_{15} および R_{16} は、別個に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであるか、あるいは R_{15} および R_{16} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1個または2個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、N および S から選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；そして

n は、1～6である。

【0048】

式 I I I に従った化合物の好ましい一実施態様では、X は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロである。

【0049】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、X は、H またはハロである。

【0050】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、X は、ハロである。好ましくは、前記ハロは、Cl または Br、さらに好ましくは、Br である。

【0051】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、Y は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-O-R_{21}$ 、またはアリールである。

【0052】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、Y は、H である。

【0053】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、Y は、ハロ、好ましくは、プロモまたはクロロ、さらに好ましくは、プロモである。

【0054】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、Y は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである。

【0055】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_2 は、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて、式 I I I の化合物について上で定義したように、置換されている。

【0056】

式 I I I に従った化合物の別の好ましい実施態様では、 R_2 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、は、必要に応じて、式 I I I の化合物について上で定義したように、置換されている。好ましくは、 R_2 は、 $C_1 \sim C_2$ -イソキサゾリルであり、該 $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

₂-イソキサゾリルは、必要に応じて、1個または2個のアリール、ヘテロシクリル、またはC₁~C₆アルキルで置換されている。

【0057】

式IIIに従った化合物の別の好ましい実施態様では、R₂は、アリール、は、必要に応じて、式IIIの化合物について上で定義したように、置換されている。好ましくは、R₂は、フェニルであり、該フェニルは、必要に応じて、1個または2個の-O-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、NR₁₃R₁₄、-C₀~C₆アルキル-C(O)NR₁₅R₁₆、-C₀~C₆アルキル-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、N(R₁₃)C(O)-C₁~C₆アルキル、ハロ、-C₁~C₆アルキル-NR₁₃R₁₄、C₁~C₆アルコキシ、またはヘテロシクリルで置換されている。

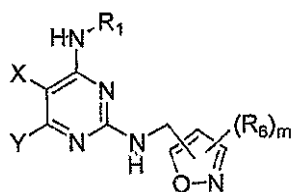
10

【0058】

本発明は、IGFRを調製する式IVに従った化合物、

【0059】

【化64】



IV

20

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここで、

R₁は、H、CN、ハロ、-NR₁₃R₁₄、C(O)NR₁₃R₁₄、C₁~C₆アルキル、-C(O)-C₁~C₆アルキル、-C₀~C₆アルキル-R₂₀であり、ここで、R₂₀は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、あるいは5員~12員縮合二環式または三環式飽和、部分飽和または不飽和環系であり、該環系は、0個~4個の環原子を含有し、該環原子は、N、OおよびSから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、C₃~C₇ヘテロシクリル、または該5員~12員環系は、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、C₁~C₆アルキル、および

30

-C₀~C₆アルキル-R₂₁から選択される；
Xは、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、NO₂、モノー、ジ-またはトリ-ハロ置換メチル、NR₁₃R₁₄、C(O)O-C₁~C₆アルキル、またはN(R₁₃)-C(O)-C₁~C₆アルキルである；

Yは、H、ハロ、OH、C₁~C₆アルキル、NR₁₅R₁₆、C₁~C₆アルコキシ、-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-C(O)O-C₁~C₆アルキル、-O-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-C(O)-C₁~C₆アルキル、-C₀~C₆アルキル-R₂₁、-O-R₂₁、-C(O)-R₂₁、-O-(CH₂)_n-R₂₁、-C(O)-NR₁₃R₁₄、-C(O)-N(R₁₃)-アリール、-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-アリール、-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-ヘテロシクリルであり、ここで、R₂₁は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはC₃~C₇シクロアルキルであり、そして、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃~C₇シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、C₁~C₆アルキル、NR₁₃R₁₄、およびヘテロシクリルから選択される；

40

あるいはXおよびYは、それらが結合する原子と一緒にあって、4員~7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、ここで、該ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または

50

2 個の部分で置換されており、該部分は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $(CH_2)_n$ -O-アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アリール-N(R_{13})C(O)- $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル-C(O)-N(R_{14})-アリール、および式-L-M-Qの基から選択され、ここで、

Lは、結合または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、

Mは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

Qは、NR₁₃R₁₄、N(R_{13})C(O)- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、または飽和縮合二環式環であり、該環は、1 個または2 個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、

ここで、XおよびYにより形成された基上の各アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1 個または2 個の部分でさらに置換されており、該部分は、ハロ、C(O)O-(CH_2)_n-フェニル、およびC(O)- $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

R₆は、各存在にて、別個に、H、ハロ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロ置換メチルまたはメトキシ、CN、NO₂、NR₁₃R₁₄、C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、N(R_{13})C(O)- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-SO₂NR₁₃R₁₄、-O-C(O)-NR₁₃R₁₄、-C₀~ C_6 アルキル-C(O)NR₁₅R₁₆、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、-O-(CH_2)_n-NR₁₅R₁₆、- $C_1 \sim C_6$ アルキル-NR₁₃R₁₄、-N(R_{13})-C(O)- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-N(R_{13})-C(O)-アリール、-C₀~ C_6 アルキル-C(O)-N(R_{13})-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-C₀~ C_6 アルキル-C(O)-N(R_{13})-(CH₂)_n-アリール、-O-(CH₂)_n-C(O)-N(R_{13})-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-O-(CH₂)_n-C(O)-NR₁₅R₁₆、-C₀~ C_6 アルキル-C(O)-N(R_{13})-(CH₂)_n-O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-C₀~ C_6 アルキル-N(R_{13})-C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-C₀~ C_6 アルキル-C(O)-ヘテロシクリル、-C₀~ C_6 アルキル-C(O)-ヘテロアリール、-C₀~ C_6 アルキル-C(O)-アリール、-C₀~ C_6 アルキル-R₂₁、アリールオキシ、-O-(CH₂)_n-R₂₁、-SO₂-ヘテロシクリル、N(R_{13})-C(O)- $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、必要に応じて、ハロまたはシアノで置換されており、

ここで、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1 個~3 個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロ置換メチル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される；

R₁₃およびR₁₄は、別個に、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいはR₁₃およびR₁₄は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4 員~7 員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1 個または2 個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1 個または2 個のハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている；

R₁₅およびR₁₆は、別個に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであるか、あるいはR₁₅およびR₁₆は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4 員~7 員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1 個または2 個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1 個または2 個の部分で置換されており、該部分は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または-C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；そして

10

20

30

40

50

mは、1または2である；そしてnは、1～6である。

【0060】

式I Vに従った化合物の好ましい一実施態様では、Xは、H、C₁～C₆アルキル、またはハロである。

【0061】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Xは、Hまたはハロである。

【0062】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Xは、ハロである。好ましくは、前記ハロは、ClまたはBr、さらに好ましくは、Brである。

【0063】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR₁₅R₁₆、-C(O)O-C₁～C₆アルキル、-O-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-O-(CH₂)_n-R₂₁、-O-R₂₁、またはアリールである。

【0064】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、Hである。

【0065】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、ハロ、好ましくは、ブロモまたはクロロ、さらに好ましくは、ブロモである。

【0066】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、C₁～C₆アルキル、好ましくは、C₁～C₃アルキル、さらに好ましくは、メチルである。

【0067】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、R₁は、アリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択される。

【0068】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、R₁は、ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基が、別個に、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択される。

【0069】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、R₁は、ピラゾリルまたはイソキサゾリルであり、該ピラゾリルまたはイソキサゾリルは、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基が、別個に、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択される。

【0070】

式I Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、mは、1であり、そしてR₆は、アリール、ヘテロシクリル、またはC₁～C₆アルキルである。

【0071】

本発明は、プロテインキナーゼ酵素活性を調製する式Vに従った化合物、

【0072】

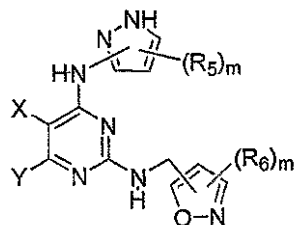
10

20

30

40

【化 6 5】



V

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここで、
mは、別個に、1または2である；

R₅は、各存在にて、別個に、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである；

Xは、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、NO₂、モノー、ジーまたはトリーハロ置換メチル、NR₁₃R₁₄、C(O)O-C₁～C₆アルキル、またはN(R₁₃)-C(O)-C₁～C₆アルキルである；

Yは、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、NR₁₅R₁₆、C₁～C₆アルコキシ、-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-C(O)O-C₁～C₆アルキル、-O-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-C(O)-C₁～C₆アルキル、-C₀～C₆-アルキル-R₂₁、-O-R₂₁、-C(O)-R₂₁、-O-(CH₂)_n-R₂₁、-C(O)-NR₁₃R₁₄、-C(O)-N(R₁₃)-アリール、-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆、-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-アリール、-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-ヘテロシクリルであり、ここで、R₂₁は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはC₃～C₇シクロアルキルであり、そして、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃～C₇シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、C₁～C₆アルキル、NR₁₃R₁₄、およびヘテロシクリルから選択される；

あるいはXおよびYは、それらが結合する原子と一緒に、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、該ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、ここで、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、ハロ、C₁～C₆アルキル、アリール-C₁～C₆アルキル、アリール-(CH₂)_n-O-アリール、C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アリール-N(R₁₃)-C(O)-C₃～C₇シクロアルキル-C(O)-N(R₁₄)-アリール、および式-L-M-Qの基から選択され、ここで、

Lは、結合またはC₃～C₇シクロアルキルであり、

Mは、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、またはC₂～C₆アルキニルであり、

Qは、NR₁₃R₁₄、N(R₁₃)-C(O)-C₁～C₆アルキル、ヘテロシクリル、または飽和縮合二環式環であり、該飽和縮合二環式環は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、

ここで、XおよびYにより形成された基上の各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、1個または2個の部分でさらに置換されており、該部分は、ハロ、C(O)O-(CH₂)_n-フェニル、およびC(O)-C₁～C₆アルキルから選択される；

R₆は、各存在にて、別個に、H、ハロ、モノー、ジーまたはトリーハロ置換メチルまたはメトキシ、CN、NO₂、NR₁₃R₁₄、C(O)O-C₁～C₆アルキル、N(R₁₃)-C(O)-C₁～C₆アルキル、-SO₂NR₁₃R₁₄、-O-C(O)-NR₁₃R₁₄、-C₀～C₆アルキル-C(O)NR₁₅R₁₆、C₁～C₆アルコキシ

10

20

30

40

50

、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $NR_{13}R_{14}$ 、 $-N(R_{13})-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R_{13})-C(O)-$ アリール、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n$ -アリール、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_n-C(O)-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $N(R_{13})-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-$ ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-$ アリール、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- R_{21} 、アリールオキシ、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-SO_2-$ ヘテロシクリル、 $N(R_{13})-C(O)-C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、必要に応じて、ハロまたはシアノで置換されており、

10

ここで、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、別個に、ハロ、モノー、ジーまたはトリーハロ置換メチル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される；

R_{13} および R_{14} は、別個に、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R_{13} および R_{14} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1個または2個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個のハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている；

20

R_{15} および R_{16} は、別個に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであるか、あるいは R_{15} および R_{16} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、4員～7員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成し、ここで、1個または2個の環炭素は、それぞれ、必要に応じて、ヘテロ原子で置き換えられ、該ヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択され、そして、ここで、各ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；そして

30

n は、1～6である。

【0073】

式Vに従った化合物の好ましい一実施態様では、Xは、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロである。

【0074】

式Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Xは、Hまたはハロである。

【0075】

式Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Xは、ハロ、好ましくは、ハロは、ClまたはBr、さらに好ましくは、Brである。

40

【0076】

式Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ 、 $-O-R_{21}$ 、またはアリールである。

【0077】

式Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、Hである。

【0078】

式Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、ハロ、好ましくは、ブロモま

50

たはクロロ、さらに好ましくは、ブロモである。

【0079】

式Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、Yは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、さらに好ましくは、メチルである。

【0080】

式Vに従った化合物の別の好ましい実施態様では、mは、1であり、そして R_6 は、アリール、ヘテロシクリル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0081】

本発明はまた、プロテインキナーゼ酵素活性を調節する式Iに従った化合物を包含し、
ここで、

Vは、 NR_1R_{1a} であり、ここで、

R_1 は、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- R_{20} であり、ここで、 R_{20} ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-C_0 \sim C_6$ アルキル- R_{21} から選択される；

R_{1a} は、Hである；

Xは、Hまたはハロである；

Yは、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $NR_{15}R_{16}$ 、 $-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} 、 $-O-R_{21}$ または $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ である；

Zは、 NR_2R_3 、または $-O-R_{2a}$ であり、ここで、

R_2 は、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、必要に応じて、1個、2個または3個の基で置換されており、該基は、別個に、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

R_3 は、Hである；

R_{2a} は、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、必要に応じて、アリールで置換されている；

R_{13} は、Hである；

R_{15} および R_{16} は、別個に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルは、必要に応じて、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されている；

R_{21} は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、そして、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $-S(O)_2-C_0 \sim C_1$ アルキル、 $-C(O)-C_0 \sim C_1$ アルキル、 $-C(O)-H$ 、 $-C_0 \sim C_1$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $NR_{13}R_{14}$ から選択される；そして

nは、1～4である。

【0082】

式1に従った化合物の別の実施態様では、Zは、 NR_2R_3 であり、ここで、 R_2 は、 $-C_1 \sim C_3$ -アルキル-ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、必要に応じて、 R_{21} または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている。好ましくは、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、メチル、プロピルまたはイソプロピルである。また、 R_{21} が、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該ヘテロアリールおよびアリールが、必要に応じて、ハロまたは NH_2 で置換されている化合物も、好ましい。好ましくは、前記ハロは、フルオロである。

【0083】

式1に従った化合物の別の実施態様では、Zは、 $-O-R_{2a}$ であり、ここで、 R_{2a} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキル-ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、必要に応じて、フェニルで置換されている。

【0084】

式1に従った化合物の別の実施態様では、 R_1 は、ヘテロアリールは、必要に応じて、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは R_{21} で置換されている。好ましくは、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、メチル、プロピル、イソプロピルである。また、 R_{21} が、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルである化合物も、好ましい。好ましくは、 R_{21} は、シクロプロピルである。

【0085】

式1に従った化合物の別の実施態様では、 X は、クロロである。

【0086】

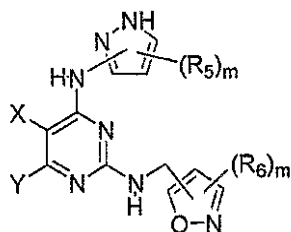
式1に従った化合物の別の実施態様では、 Y は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル- $NR_{15}R_{16}$ 、 $-N(H)-(CH_2)_{2-3}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-O-(CH_2)_2-NR_{15}R_{16}$ 、 $-R_{21}$ 、 $-O-R_{21}$ または $-O-(CH_2)_2-R_{21}$ である。好ましくは、 R_{15} および R_{16} は、別個に、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルは、必要に応じて、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。さらに好ましくは、 R_{15} および R_{16} は、別個に、メチル、エチル、プロピル、ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルは、必要に応じて、メチル、エチルまたはプロピルで置換されている。 R_{21} が、ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルが、1個または2個の部分で置換されており、該部分が、別個に、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-H$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル-アリール、または $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される化合物もまた、好ましい。好ましくは、 R_{21} は、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2$ -フェニル、メチル、エチルまたはプロピルから選択される。

【0087】

本発明はまた、プロテインキナーゼ酵素活性を調製する式VIに従った化合物を包含し、

【0088】

【化66】



VI

ここで、

m は、1または2または3である；

R_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-C_0 \sim C_6$ アルキル- R_{21} である；

X は、 H またはハロである；

Y は、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} ；

R_6 は、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキル- R_{21} または $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

R_{21} は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、そして、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、必要に応じて、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、別個に、ハロ、 $-S(O)_2-C_0 \sim C_1$ アルキル、 $-C(O)-C_0 \sim C_1$ アルキル、 $-C(O)-H$ 、 $-C_0 \sim C_1$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $NR_{13}R_{14}$ から選択される。

【0089】

式VIに従った化合物の別の好ましい実施態様では、 Y は、ヘテロシクリルであり、該

ヘテロシクリルは、必要に応じて、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、Xは、Hまたはハロであり、 R_5 は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、そして R_6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。好ましくは、Yは、ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルは、必要に応じて、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルで置換されており、Xは、Hであり、 R_5 は、シクロプロピルであり、そして R_6 は、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。

【0090】

別の好ましい実施態様では、この化合物は、表1および表1 aで列挙された化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグから選択される。

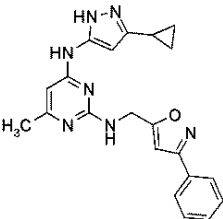
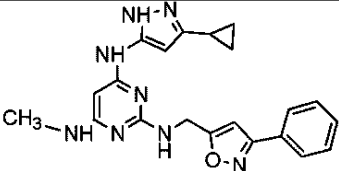
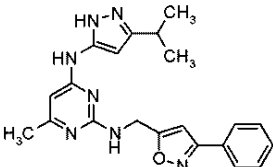
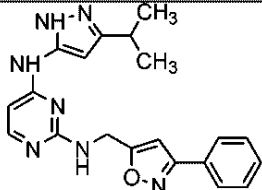
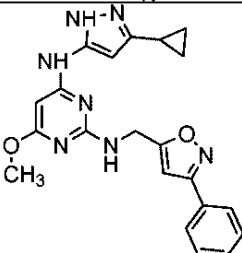
【0091】

【化 6 7】

10

表 1

「Abs」とは、絶対立体化学をいう。

エントリ	構造
1	
2	
3	
4	
5	

20

30

40

【 0 0 9 2 】

【化 6 8】

エントリ	構造
6	
7	
8	
9	
10	

エントリ	構造
11	
12	
13	
14	
15	

10

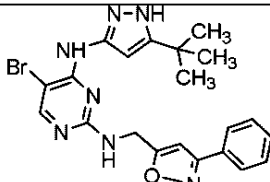
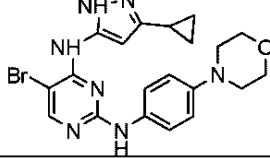
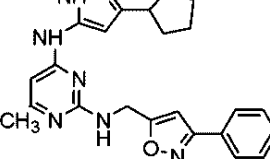
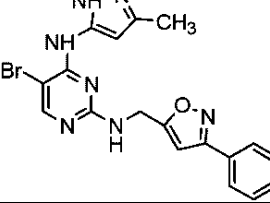
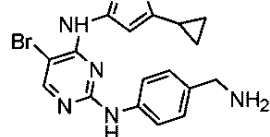
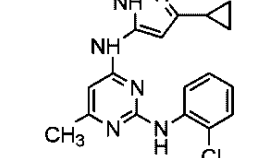
20

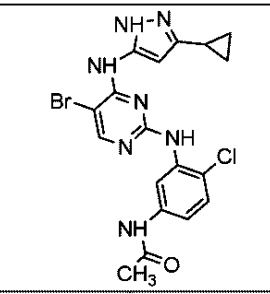
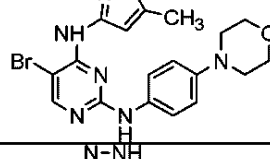
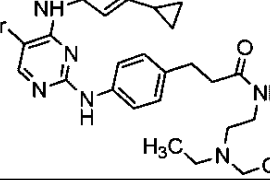
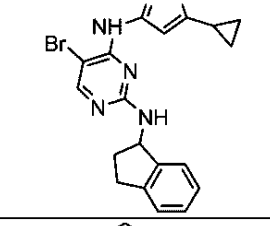
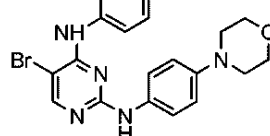
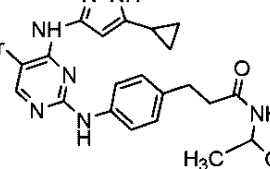
30

40

【0093】

【化 6 9】

エントリ	構造
16	
17	
18	
19	
20	
21	

エントリ	構造
22	
23	
24	
25	
26	
27	

10

20

30

40

【0094】

【化 7 0】

エントリ	構造
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

エントリ	構造
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

10

20

30

40

【0 0 9 5】

【化 7 1】

エントリ	構造
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

エントリ	構造
50	
51	
52	
53	
54	
55	

10

20

30

40

【0096】

【 0 0 9 7 】

エントリ	構造
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

40

【化 7 3】

エントリ	構造
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

エントリ	構造
77	
78	
79	
80	
81	
82	

10

20

30

40

【0098】

【化 7 4】

エントリ	構造
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

エントリ	構造
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

10

20

30

40

【0099】

【化 7 5】

エントリ	構造
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

エントリ	構造
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

10

20

30

40

【0100】

【化 7 6】

エントリ	構造
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

エントリ	構造
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

10

20

30

40

【 0 1 0 1 】

【化 7 7】

エントリ	構造
125	
126	
127	
128	
129	
130	

エントリ	構造
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

10

20

30

40

【0102】

【化 7 8】

エントリ	構造
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

エントリ	構造
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

10

20

30

40

【0103】

【化 7 9】

エントリ	構造
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

エントリ	構造
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

10

20

30

40

【 0 1 0 4 】

【化 8 0】

エントリ	構造
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

エントリ	構造
174	
175	
176	
177	
178	
179	

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

【化 8 1】

エントリ	構造
180	
181	
182	
183	
184	
185	

エントリ	構造
186	
187	
188	
189	
190	
191	

10

20

30

40

【0106】

【化 8 2】

エントリ	構造
192	
193	
194	
195	
196	
197	

エントリ	構造
198	
199	
200	
201	
202	
203	

10

20

30

40

【0107】

【化 8 3】

エントリ	構造
204	
205	
206	
207	
208	
209	

エントリ	構造
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	

10

20

30

40

【0108】

【化 8 4】

エントリ	構造
217	
218	
219	
220	
221	
222	

エントリ	構造
223	
224	
225	
226	
227	
228	

10

20

30

40

【0109】

【化 8 5】

エントリ	構造
229	
230	
231	
232	
233	
234	

エントリ	構造
235	
236	
237	
238	
239	
240	

10

20

30

40

【0 1 1 0】

【化 8 6】

エントリ	構造
241	
242	
243	
244	
245	

エントリ	構造
246	
247	
248	
249	
250	
251	

10

20

30

40

【0 1 1 1】

【化 8 7】

エントリ	構造
252	
253	
254	
255	
256	
257	

エントリ	構造
258	
259	
260	
261	
262	

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

【化 8 8】

エントリ	構造
263	
264	
265	
266	
267	
268	

エントリ	構造
269	
270	
271	
272	
273	
274	

10

20

30

40

【0 1 1 3】

【化 8 9】

エントリ	構造
275	
276	
277	
278	
279	

エントリ	構造
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

10

20

30

40

【 0 1 1 4 】

【化 9 0】

エントリ	構造
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	

エントリ	構造
294	
295	
296	
297	
298	
299	

10

20

30

40

【 0 1 1 5】

【化 9 1】

エントリ	構造
300	
301	
302	
303	
304	

エントリ	構造
305	
306	
307	
308	
309	
310	

10

20

30

40

【0 1 1 6】

【化 9 2】

エントリ	構造
311	
312	
313	
314	
315	
316	

エントリ	構造
317	
318	
319	
320	
321	
322	

10

20

30

40

【0 1 1 7】

【化 9 3】

エントリ	構造
323	
324	
325	
326	
327	
328	

エントリ	構造
329	
330	
331	
332	
333	
334	

10

20

30

40

【0118】

【化 9 4】

エントリ	構造
335	
336	
337	
338	

エントリ	構造
339	
340	
341	
342	

10

20

30

40

【 0 1 1 9】

【化 9 5】

エントリ	構造
343	
344	
345	
346	

エントリ	構造
347	
348	
349	
350	
351	

10

20

30

40

【0120】

【化 9 6】

エントリ	構造
352	
353	
354	
355	

エントリ	構造
356	
357	
358	
495	
496	

10

20

30

40

【 0 1 2 1 】

【化 9 7】

エントリ	構造
497	
498	
499	
500	
501	
502	

エントリ	構造
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	

10

20

30

40

【 0 1 2 2 】

【化 9 8】

エントリ	構造
510	
511	
512	
513	
514	
515	
516	

エントリ	構造
517	
518	
519	
520	
521	
522	

10

20

30

40

【 0 1 2 3】

【化 9 9】

エントリ	構造
523	
524	
525	
526	
527	

エントリ	構造
528	
529	
530	
531	
532	

10

20

30

40

【0 1 2 4】

【化 1 0 0】

エントリ	構造
533	
534	
535	
536	
537	
538	

エントリ	構造
539	
540	
541	
542	
543	
544	

10

20

30

40

【 0 1 2 5】

【化 1 0 1】

エントリ	構造
545	
546	
547	
548	
549	
550	
551	
552	

エントリ	構造
553	
554	
555	
556	
557	
558	
559	

10

20

30

40

【 0 1 2 6】

【化 1 0 2】

エントリ	構造
560	
561	
562	
563	
564	
565	
566	

エントリ	構造
567	
568	
569	
570	
571	
572	

10

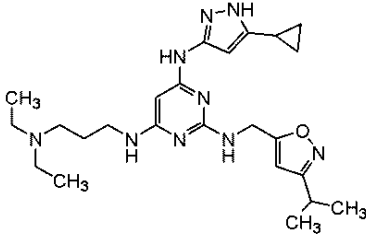
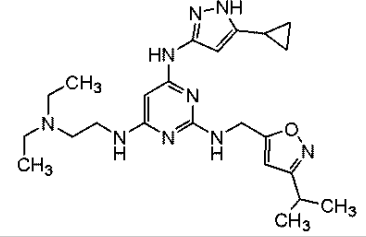
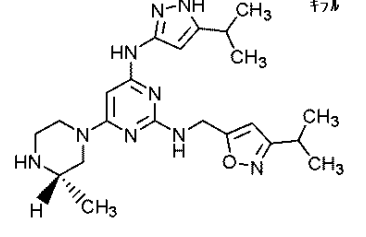
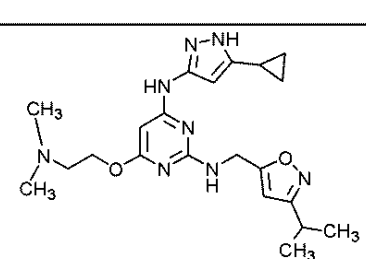
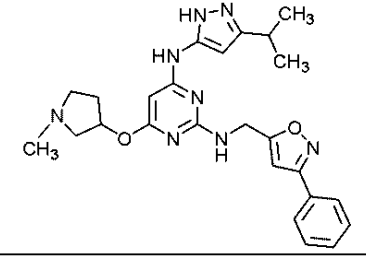
20

30

40

【 0 1 2 7】

【化 1 0 3】

573		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ⁶ -[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
574		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ⁶ -[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
575		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
576		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
577		N ⁴ -[3-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

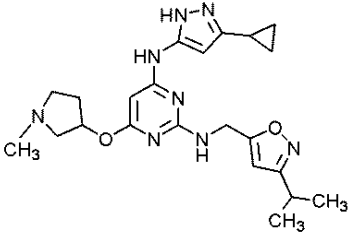
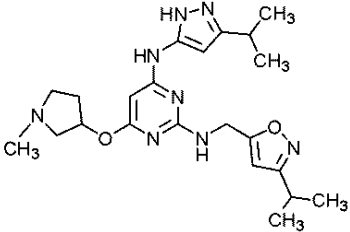
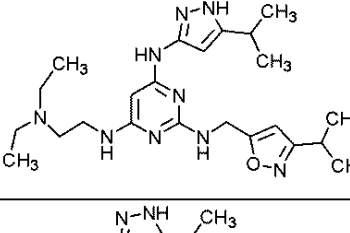
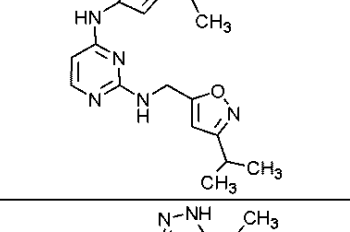
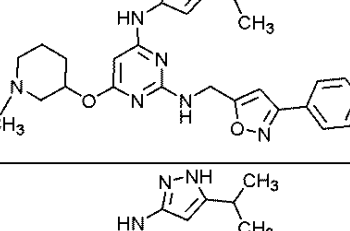
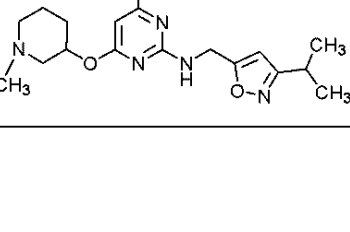
20

30

40

【0 1 2 8】

【化 1 0 4】

578		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
579		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
580		N ⁴ -[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁶ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
581		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
582		N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]-N ² -[[3-(フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
583		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

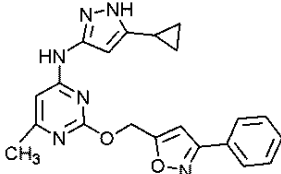
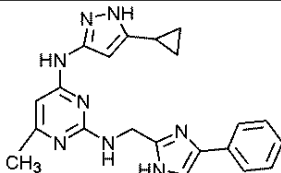
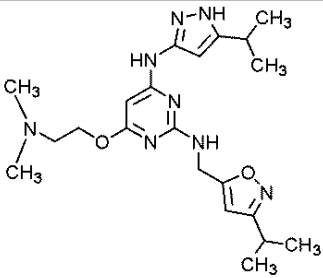
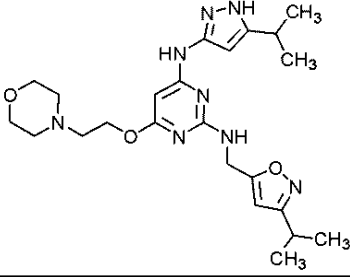
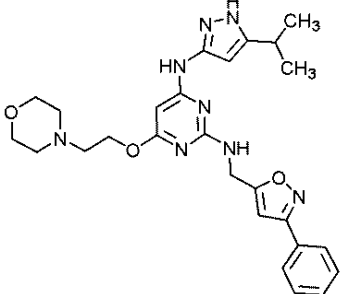
20

30

40

【0 1 2 9】

【化 1 0 5】

584		N-(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-2-[[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]オキシ]ピリミジン-4-アミン
585		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-N ² -[(4-フェニル-1 H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
586		6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
587		N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[[2-モルホリン-4-イルエチル]オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
588		N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[[2-モルホリン-4-イルエチル]オキシ]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

40

【0 1 3 0】

【化 1 0 6】

589		N ⁴ -[3-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-[(2-ピペリジン-1-イルエチル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
590		N ⁴ -[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁶ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
591		N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(3 S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
592		N ⁴ -[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N ⁶ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
593		N ⁴ -[5-(1-メチルエチル)-1 H-ピラゾール-3-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

40

【0 1 3 1】

【化 1 0 7】

594		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(2-モルホリン-4- イルエチル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
595		N ² -[[3-(1-メチルエチル) イソキサゾール-5-イル]メ チル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエ チル)-1 H-ピラゾール-5- イル]-6-[(2-ピペリジン-1- イルエチル)オキシ]ピリ ミジン-2, 4-ジアミン
596		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- [3-(ジエチルアミノ)プロピ ル]-N ² -[(3-フェニルイソ キサゾール-5-イル)メチル] ピリミジン-2, 4-ジアミン
597		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(2-ピペリジン-1- イルエチル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
598		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(1-メチルピペリジ ン-3-イル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
599		N ² -[[3-(1-メチルエチル) イソキサゾール-5-イル]メ チル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエ チル)-1 H-ピラゾール-5- イル]-6-[(1-メチルピペリ ジン-4-イル)オキシ]ピリミ ジン-2, 4-ジアミン

10

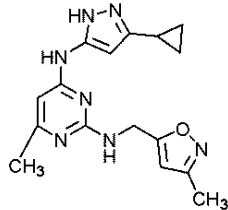
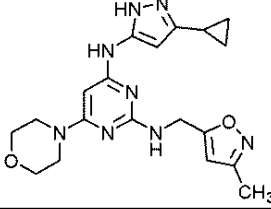
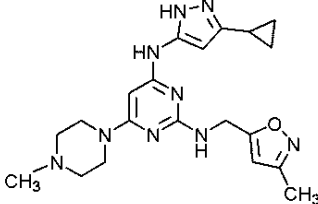
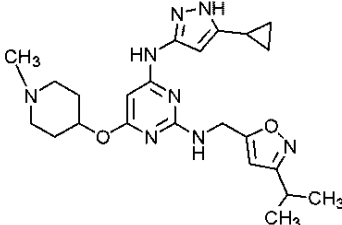
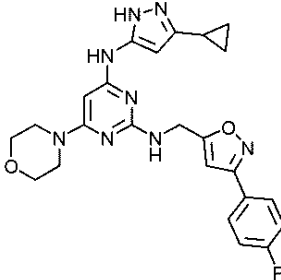
20

30

40

【 0 1 3 2】

【化 1 0 8】

600		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- メチル-N ² -[(3-メチルイソ キサゾール-5-イル)メチル] ピリミジン-2, 4-ジアミン
601		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[(3-メチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-モル ホリン-4-イルピリミジン- 2, 4-ジアミン
602		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[(3-メチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-(4- メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2, 4-ジアミン
603		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(1-メチルピペリジ ン-4-イル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
604		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[[3-(4-フルオロフェニ ル)イソキサゾール-5-イル] メチル]-6-モルホリン-4- イルピリミジン-2, 4-ジア ミン

10

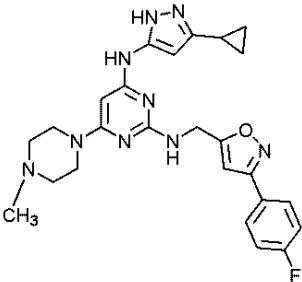
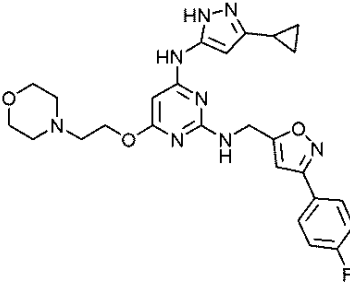
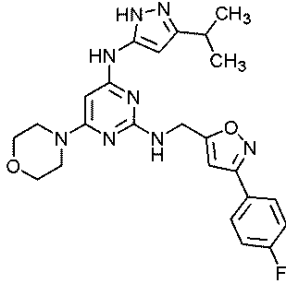
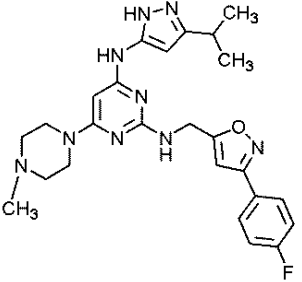
20

30

40

【0 1 3 3】

【化 1 0 9】

605		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[[3-(4-フルオロフェニ ル)イソキサゾール-5-イル] メチル]-6-(4-メチルピペ ラジン-1-イル)ピリミジン 2, 4-ジアミン
606		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[[3-(4-フルオロフェニ ル)イソキサゾール-5-イル] メチル]-6-[(2-モルホリ ン-4-イルエチル)オキシ]ピ リミジン-2, 4-ジアミン
607		N ² -[[3-(4-フルオロフェ ニル)イソキサゾール-5-イ ル]メチル]-N ⁴ -[3-(1-メ チルエチル)-1H-ピラゾ ール-5-イル]-6-モルホリン 4-イルピリミジン-2, 4-ジ アミン
608		N ² -[[3-(4-フルオロフェ ニル)イソキサゾール-5-イ ル]メチル]-N ⁴ -[3-(1-メ チルエチル)-1H-ピラゾ ール-5-イル]-6-(4-メチル ピペラジン-1-イル)ピリミ ジン-2, 4-ジアミン

10

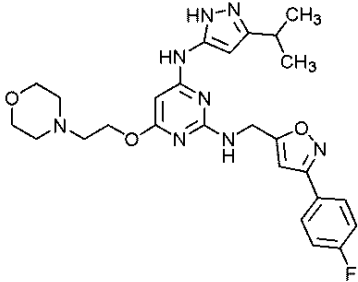
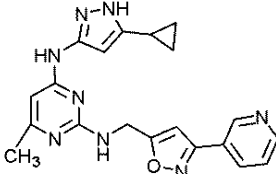
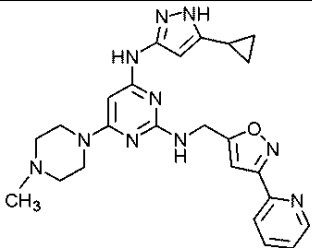
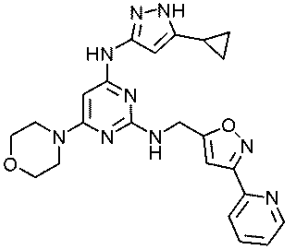
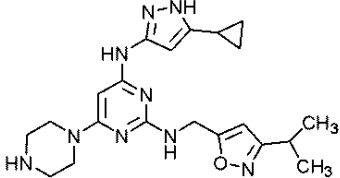
20

30

40

【0 1 3 4】

【化 1 1 0】

609		N ² -[[3-(4-フルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -[3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-6-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
610		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-N ² -[(3-ピリジン-3-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
611		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N ² -[(3-ピリジン-2-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
612		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-モルホリン-4-イル-N ² -[(3-ピリジン-2-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
613		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-ピペラジン-1-イルピリミジン-2, 4-ジアミン

10

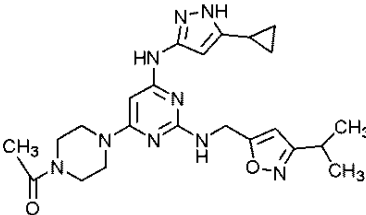
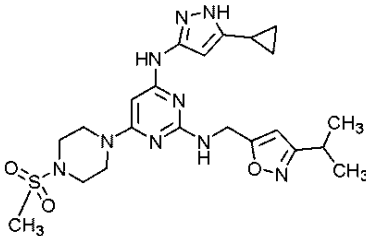
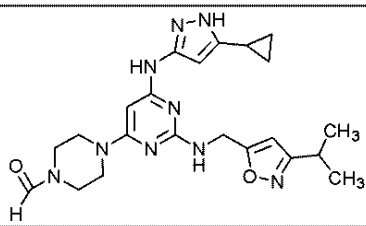
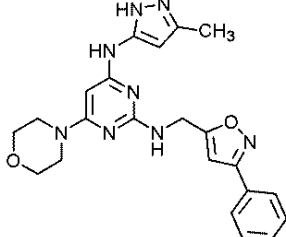
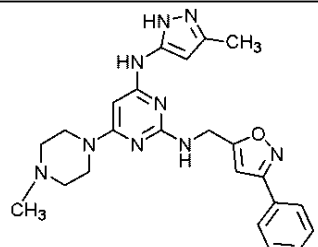
20

30

40

【0 1 3 5】

【化 1 1 1】

614		6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
615		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
616		4-[6-[(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-([3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルバルデヒド
617		N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-モルホリン-4-イル-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
618		6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

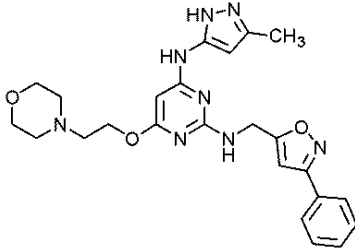
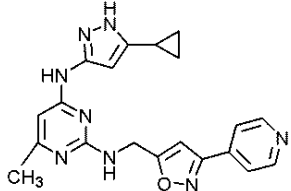
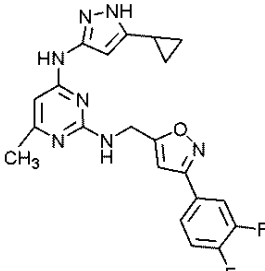
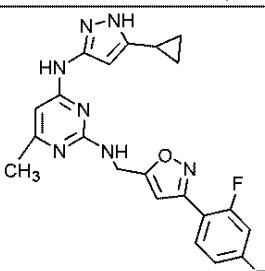
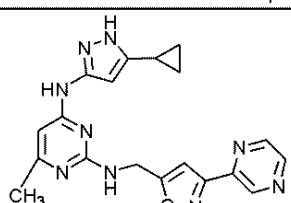
20

30

40

【0 1 3 6】

【化 1 1 2】

619		N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
620		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-N ² -[(3-ピリジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
621		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(3, 4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン
622		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-6-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン
623		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-N ² -[(3-ピラジン-2-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

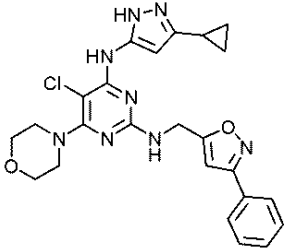
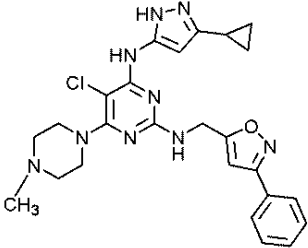
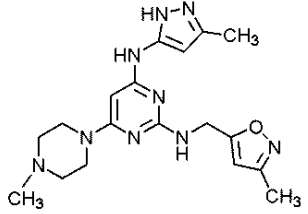
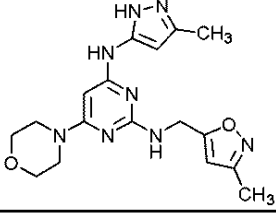
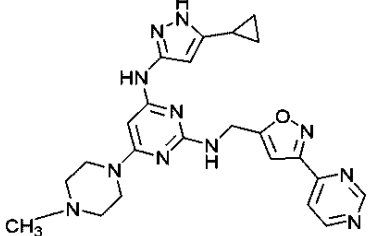
20

30

40

【0 1 3 7】

【化 1 1 3】

624		5-クロロ-N ⁴ -(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-モルホリン-4-イル-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
625		5-クロロ-N ⁴ -(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N ² -[(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
626		N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N ⁴ -(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
627		N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-N ⁴ -(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2, 4-ジアミン
628		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N ² -[(3-ピリミジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

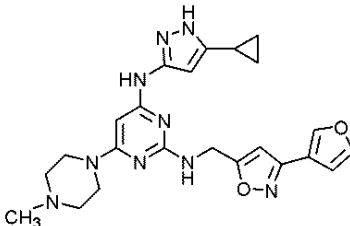
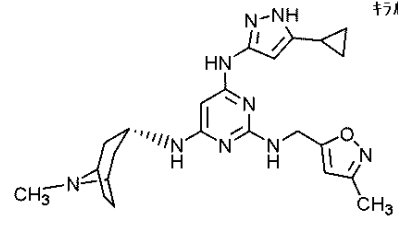
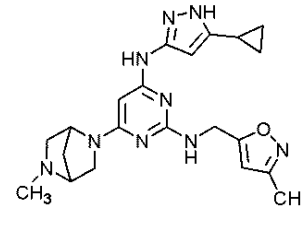
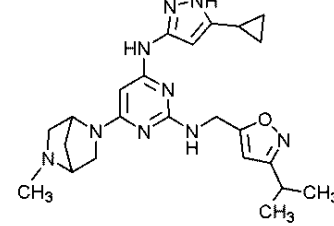
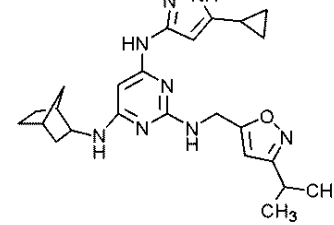
20

30

40

【0 1 3 8】

【化 1 1 4】

629		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[(3-フラン-3-イルイソ キサゾール-5-イル)メチ ル]-6-(4-メチルピペラジ ン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
630		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 6-(8-メチル-8-アザビシク ロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサ ゾール-5-イル)メチル]ピ リミジン-2, 4, 6-トリアミ ン
631		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- (5-メチル-2, 5-ジアザビ シクロ[2. 2. 1]ヘプタ- 2-イル)-N ² -[(3-メチルイ ソキサゾール-5-イル)メチ ル]ピリミジン-2, 4-ジアミ ン
632		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- (5-メチル-2, 5-ジアザビ シクロ[2. 2. 1]ヘプタ- 2-イル)-N ² -[[3-(1-メチ ルエチル)イソキサゾール- 5-イル]メチル]ピリミジン- 2, 4-ジアミン
633		N ⁴ -ビスシクロ[2. 2. 1]ヘ プタ-2-イル-N ⁶ -(5-シク ロプロピル-1 H-ピラゾー ル-3-イル)-N ² -[[3-(1- メチルエチル)イソキサゾ ール-5-イル]メチル]ピリミジ ン-2, 4, 6-トリアミン

10

20

30

40

【0 1 3 9】

【化 1 1 5】

634		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ⁶ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン
635		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-[(1 R, 4 R)-5-(フェニルメチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
636		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N ² -[(3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル)メチル]-6-[(1 R, 4 R)-5-(フェニルメチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-イル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
637		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-モルホリン-4-イル-N ² -[(3-ピリミジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
638		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]-N ² -[(3-ピリミジン-4-イルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

40

【0 1 4 0】

【化 1 1 6】

639		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-(5-フルオロピリジ ン-2-イル)イソキサゾール- 5-イル]メチル]-6-メチル ピリミジン-2, 4-ジアミン
640		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- (4-メチルピペラジン-1-イル)-N ² -[[3-(2-チエニル) イソキサゾール-5-イル]メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
641		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- [[2-(ジメチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[(3-ピリジ ン-2-イルイソキサゾール- 5-イル)メチル]ピリミジン- 2, 4-ジアミン
642		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- (4-メチルピペラジン-1-イル)-N ² -[(3-ピリミジン- 5-イルイソキサゾール-5- イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
643		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- モルホリン-4-イル-N ² - [(3-ピリミジン-5-イルイ ソキサゾール-5-イル)メチ ル]ピリミジン-2, 4-ジアミ ン

10

20

30

40

【0 1 4 1】

【化 1 1 7】

644		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- [[2-(ジエチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[[3-(1-メ チルエチル)イソキサゾール 5-イル]メチル]ピリミジン 2, 4-ジアミン
645		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[[3-(1-メチルエチル)イ ソキサゾール-5-イル]メチ ル]-6-[(2-ピロリジン-1- イルエチル)オキシ]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン
646		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- [[2-(ジエチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[(3-メチル イソキサゾール-5-イル)メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
647		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-N 2-[(3-メチルイソキサゾー ル-5-イル)メチル]-6- [(2-ピロリジン-1-イルエ チル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
648		N ⁴ -(5-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6- (4-メチルピペラジン-1-イ ル)-N ² -[[3-(1, 3-チアゾ ール-2-イル)イソキサゾー ル-5-イル]メチル]ピリミジ ン-2, 4-ジアミン

10

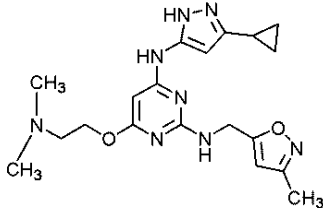
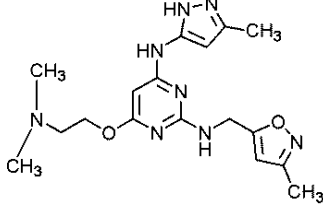
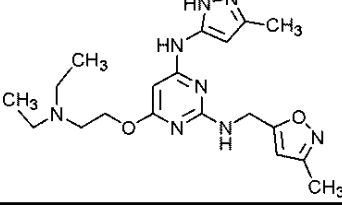
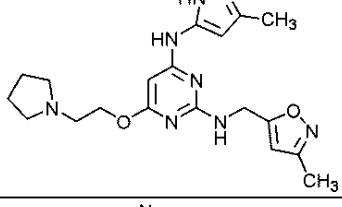
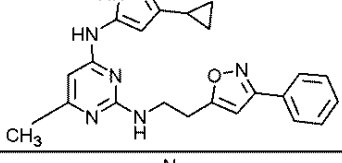
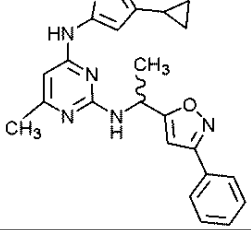
20

30

40

【0 1 4 2】

【化 1 1 8】

649		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
650		6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
651		6-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
652		N ² -[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-N ⁴ -(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン
653		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-メチル-N ² -[2-(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)エチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
654		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-メチル-N ² -[1-(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)エチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

20

30

40

【0 1 4 3】

【化 1 1 9】

655		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[(3-エチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-(4- メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2, 4-ジアミン
656		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[(3-エチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6-モル ホリン-4-イルピリミジン- 2, 4-ジアミン
657		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- [[2-(ジメチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[(3-エチル イソキサゾール-5-イル)メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
658		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6- [[2-(ジエチルアミノ)エチ ル]オキシ]-N ² -[(3-エチル イソキサゾール-5-イル)メ チル]ピリミジン-2, 4-ジア ミン
659		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-N 2-[(3-エチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル]-6- [(2-ピロリジン-1-イルエ チル)オキシ]ピリミジン-2, 4-ジアミン

10

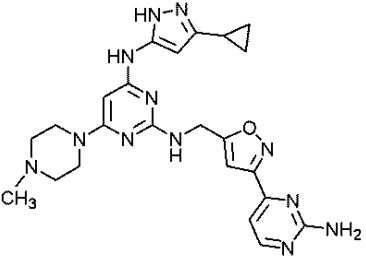
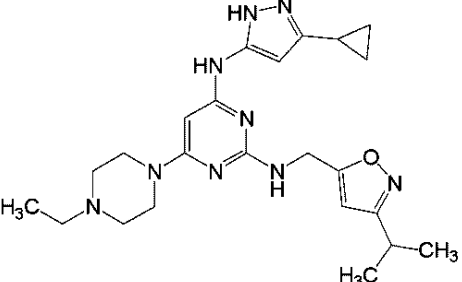
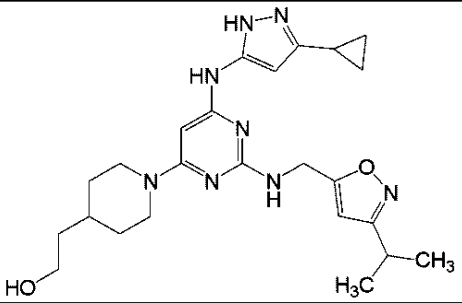
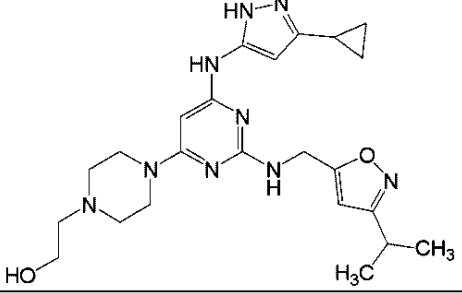
20

30

40

【0 1 4 4】

【化 1 2 0】

660		N ² -[[3-(2-アミノピリミジン-4-イル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
661		N ⁴ -(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N ² -[[3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]ピリミジン-2, 4-ジアミン
662		2-(1-[6-[(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)アミノ]-2-([3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-4-イル)エタノール
663		2-(4-[6-[(3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-イル)アミノ]-2-([3-(1-メチルエチル)イソキサゾール-5-イル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール

10

20

30

40

。

【0 1 4 5】

本発明の別の局面は、式 I ~ V のいずれかに従った化合物または表 1 で描写された化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する医薬組成物である。

【0 1 4 6】

50

本発明の別の局面は、式 I ～ V のいずれかに従った化合物または医薬組成物または表 1 で描写された化合物の代謝産物である。

【0147】

本発明の別の局面は、IGF1R のインビボ活性を調節する方法であって、該方法は、被験体に、式 I ～ V のいずれかの化合物または表 1 で描写された化合物の有効 IGF1R 調節量、またはそれらの医薬組成物を投与する工程を包含する。

【0148】

本発明の別の局面は、IGF1R により直接的または間接的に制御できない異常および／または不要細胞活性効果に関連した疾患または障害を治療する方法であって、該方法は、それを必要とする哺乳動物（好ましくは、ヒト）に、式 I ～ V のいずれかに従った化合物または表 1 で描写された化合物あるいはそれらの医薬組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

10

【0149】

本発明の別の局面は、細胞における増殖活性を阻害する方法であって、該方法は、細胞または複数の細胞に、式 I ～ V のいずれかに従った化合物または表 1 で描写された化合物のいずれかの有効量を投与する工程を包含する。

【0150】

本発明の別の局面は、細胞における野生型 Abl を阻害する方法であって、該方法は、細胞または複数の細胞に、式 I ～ V のいずれかに従った化合物または表 1 で描写された化合物のいずれかの有効量を投与する工程を包含する。

20

【0151】

本発明の別の局面は、変異 Abl 悪性腫瘍を有する哺乳動物における疾患または障害を治療する方法であって、該方法は、それを必要とする哺乳動物に、式 I ～ V のいずれかに従った化合物または表 1 で描写された化合物あるいはそれらの医薬組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0152】

（定義）

本明細書中で使用する以下の用語および語句は、一般に、それらが使用される文脈がそれ以外の意味を指示しているか異なる何かを意味すると明白に定義されている場合を除いて、以下で述べる意味を有すると解釈される。

30

【0153】

記号「—」は、単結合を意味し、「=」は、二重結合を意味し、「≡」は、三重結合を意味する。記号

【0154】

【化121】

“”

は、単結合または二重結合を意味する。記号

【0155】

【化122】

“”

40

は、その記号が結合する二重結合の末端におけるいずれかの位置を占めるように、二重結合上の基を意味する；すなわち、二重結合の相対位置 E—または Z—は、あいまいである。ある基がその親式から除去されて描写されているとき、

【0156】

【化123】

“”

との記号は、その親構造式から基を分離するために理論的に開裂された結合の末端で使用

50

される。

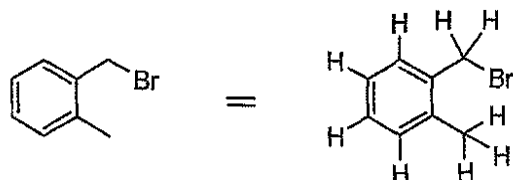
【0157】

化学構造が描写または記述されているとき、特に明記しない限り、全ての炭素は、4つの原子価に適合するために、水素置換を有すると仮定される。例えば、以下の概略図の左側にある構造では、9個の水素を含む。これらの9個の水素は、右側の構造で描写されている。時には、構造内の特定の原子は、置換基として水素（明白に規定された水素）を有するように（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、そのままの式で記述される。前記描写技術が複雑な構造の描写を簡潔かつ簡単にするために一般的であることは、当業者により理解される。

【0158】

10

【化133】

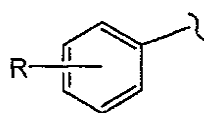


もし、「R」基が、例えば、次式のように、環系において「浮遊している」と描写されているなら、

【0159】

20

【化134】



特に明記しない限り、置換基「R」は、安定な構造が形成される限り、それらの環原子の1個から、描写された水素、暗示された水素または明白に規定された水素を置換すると仮定して、その環系の任意の原子上に存在し得る。

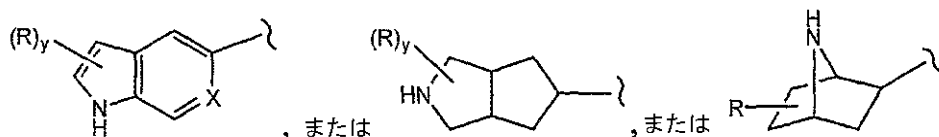
【0160】

もし、「R」基が、例えば、次式のように、縮合環系において浮遊して描写されているなら、

30

【0161】

【化135】



特に明記しない限り、置換基「R」は、安定な構造が形成される限り、それらの環原子の1個から、描写された水素（例えば、上式における $-\text{NH}-$ ）、暗示された水素（例えば、上式におけるように、水素は、示されていないが、存在していると理解される）、または明白に規定された水素（例えば、ここで、上式において、「X」は、 $=\text{CH}-$ に等しい）を置換すると仮定して、その縮合環系の任意の原子上に存在し得る。描写した例では、「R」基は、この縮合環系の5員環または6員環のいずれかに存在し得る。上で描写した式では、例えば、yが2であるとき、2個の「R」は、再度、各々が環上の描写された水素、暗示され水素または明白に規定された水素を置換すると仮定して、その環系上の任意の2個の原子上に存在し得る。

40

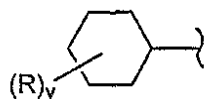
【0162】

「R」基が、例えば、次式におけるように、飽和炭素を含有する環系に存在していると描写されるとき、

50

【0163】

【化136】

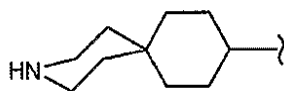


(ここで、この例では、「y」は、各々が環状にある現在描写された水素、暗示された水素または明白に規定された水素を置き換えると仮定して、1より大きくなり得る)、特に明記しない限り、得られた構造が安定である場合、2個の「R」は、同じ炭素上に存在し得る。簡単な例は、Rがメチル基であるときである；描写された環の炭素には、双性ジメチルが存在し得る(「環状」炭素)。他の例では、同じ炭素上の2個のRは、その炭素を含めて、環を形成し得、それゆえ、例えば、次式におけるように、描写された環と共に、スピロ環(「スピロシクリル」基)構造を作る：

10

【0164】

【化137】



「アルキル」とは、直鎖、分枝または環状炭化水素構造およびそれらの組み合わせを(包括的に)含むと解釈される。例えば、「C₈アルキル」は、n-オクチル、イソオクチル、シクロヘキシルエチルなどを意味し得る。低級アルキルとは、1個~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。高級アルキルとは、8個より多い炭素原子を含有するアルキル基を意味する。「C₀」アルキル(「C₀~C₆アルキル」のような)は、共有結合である。代表的なアルキル基には、C₂₀以下のものがある。シクロアルキルとは、アルキルの下位集合であり、そして3個~13個の炭素原子を有する環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例には、c-プロピル、c-ブチル、c-ペンチル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。本願では、アルキルとは、アルカニル、アルケニルおよびアルキニル残基(およびそれらの組み合わせ)を意味する；それは、シクロヘキシルメチル、ビニル、アリル、イソプレニルなどを含むと解釈される。それゆえ、特定数の炭素を有するアルキル残基の名前を付けるとき、その数の炭素を有する全ての幾何異性体が含まれると解釈される；それゆえ、例えば、「ブチル」または「C₄アルキル」のいずれかは、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、イソブテニルおよびブター2-インラジカルを含むことを意味する；そして、例えば、「プロピル」または「C₃アルキル」は、それぞれ、n-プロピル、プロペニルおよびイソプロピルを含む。

20

30

【0165】

「アルキレン」とは、炭素原子および水素原子だけからなる直鎖または分枝鎖二価基を意味し、これは、不飽和を含まず、そして1個~10個の炭素原子を有する(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなど)。アルキレンは、アルキルの下位集合であり、2個の結合点を有していて具体的には完全に飽和されていること以外は、アルキルと同じ残基を意味し、これらは、。アルキレンの例には、エチレン(—CH₂CH₂—)、プロピレン(—CH₂CH₂CH₂—)、ジメチルプロピレン(—CH₂C(CH₃)₂CH₂—)およびシクロヘキシルプロピレン(—CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)—)が挙げられる。

40

【0166】

「アルキリデン」とは、炭素原子および水素原子だけからなる直鎖または分枝鎖不飽和二価基を意味し、これは、2個~10個の炭素原子を有する(例えば、エチリデン、プロピリデン、n-ブチリデンなど)。アルキリデンは、アルキルの下位集合であり、2個の

50

結合点および具体的には二重結合不飽和を有すること以外は、アルキルと同じ残基を意味する。存在している不飽和は、少なくとも1個の二重結合を含む。

【0167】

「アルキリジン」とは、炭素原子および水素原子だけからなる直鎖または分枝鎖不飽和二価基を意味し、これは、2個～10個の炭素原子を有する（例えば、プロピリド-2-イニル、n-ブチリド-1-イニルなど）。アルキリジンは、アルキルの下位集合であり、2個の結合点および具体的には三重結合を有すること以外は、アルキルと同じ残基を意味する。存在している不飽和は、少なくとも1個の三重結合を含む。

【0168】

上記基「アルキレン」、「アルキリデン」および「アルキリジン」のいずれかは、必要に応じて置換されているとき、それ自体不飽和を含むアルキル置換を含有し得る。例えば、2-(2-フェニルエチニル-ブター-3-エニル)-ナフタレン(IUPAC名)は、該基の2位置で、ビニル置換基と共に、n-ブチリド-3-イニル基を含有する。

【0169】

「アルコキシ」または「アルコキシル」とは、-O-アルキル基（これは、例えば、酸素原子を介して親構造に結合した直鎖、分枝、環状構成、不飽和鎖、およびそれらの組み合わせの1個～8個の炭素原子を含む）を意味する。例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシとは、1個～6個の炭素を含有する基を意味する。

【0170】

「置換アルコキシ」とは、-O-（置換アルキル）基を意味し、そのアルキル基上の置換基は、一般に、（アルコキシで定義されるように）、炭素以外のものを含む、1つの代表的な置換アルコキシ基には、「ポリアルコキシ」、すなわち、-O-必要に応じて置換したアルキレン-必要に応じて置換したアルコキシ（例えば、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ ）およびグリコールエーテル（例えば、ポリエチレングリコールおよび $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ ）であって、ここで、xは、約2と約20の間の整数、他の例では、約2と約10の間の整数、さらに他の例では、約2と約5の間の整数である）がある。他の代表的な置換アルコキシ基には、ヒドロキシアルコキシ、すなわち、 $-OCH_2(CH_2)_yOH$ があり、ここで、yは、例えば、約1と約10の間の整数、他の例では、yは、約1と約4の間の整数である。

【0171】

「アシル」とは、カルボニル官能基を介して親構造に結合した直鎖、分枝、環状構成、不飽和鎖、およびそれらの組み合わせの1個～10個の炭素原子を有する基を意味する。このアシル残基中の1個またはそれ以上の炭素は、親部分への結合点がカルボニルにとどまる限り、窒素、酸素またはイオウで置換され得る。例には、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。低級アシルとは、1個～6個の炭素を含有する基を意味する。

【0172】

「 α -アミノ酸」とは、天然に存在しているアミノ酸および市販のアミノ酸およびそれらの光学異性体を意味する。典型的な天然および市販 α -アミノ酸には、グリシン、アラニン、セリン、ホモセリン、スレオニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、オミチン(omitine)、ヒスチジン、アルギニン、システイン、ホモシステイン、メチオニン、フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、オルトチロシン、メタチロシン、パラチロシン、トリプトファン、グルタミン、アスパラギン、プロリンおよびヒドロキシプロリンがある。「 α -アミノ酸の側鎖」とは、上で定義した α -アミノ酸の炭素上に存在している基（例えば、水素（グリシンについて）、メチル（アラニンについて）、ベンジル（フェニルアラニンについて）など）を意味する。

【0173】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 基を意味する。「置換アミノ」とは、 $-N(H)R$ または-

10

20

30

40

50

N(R)R基を意味し、ここで、各Rは、別個に、以下からなる群から選択される：必要に応じて置換したアルキル、必要に応じて置換したアルコキシ、必要に応じて置換したアリール、必要に応じて置換したヘテロシクリル、アシル、カルボキシ、アルコシカルボニル、スルファニル、スルフィニルおよびスルホニル（例えば、ジエチルアミノ、メチルスルホニルアミノおよびフラニル-オキシー-スルホンアミノ）。

【0174】

「アリール」とは、6員～14員環状炭素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、フルオレンなど、一価置換基）を意味する。一価置換基としては、前記環の例には、フェニル、ナフチル、インダニル、テトラニルおよびフルオレニルがある。

【0175】

「アリーレン」とは、一般的に、少なくとも2個の基をそこに結合した任意のアリールを意味する。さらに特定の例としては、「フェニレン」は、二価フェニル環基を意味する。フェニレンには、それゆえ、2個より多い基が結合し得るが、最低で2個の非水素基がそこに結合していることにより、定義される。

【0176】

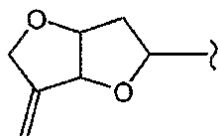
「アリールアルキル」とは、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基の1つを介してアリール部分が親構造に結合した残基を意味する。例には、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。アリールアルキル基のアリールと、対応するアルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基部分との両方は、必要に応じて置換され得る。「低級アリールアルキル」とは、その「アルキル」部分が1個～6個の炭素を有するアリールアルキルを意味する；これはまた、C₁～₆アリールアルキルとも呼ぶことができる。

【0177】

「エキソーアルケニル」とは、環状から発出する二重結合であって、環系内にはないものを意味し、例えば、その二重結合は、以下の式で描写される。

【0178】

【化138】



いくつかの例では、当業者が理解するように、芳香族系にある2個の隣接基は、一緒に縮合して、環構造を形成し得る。この縮合環構造は、ヘテロ原子を含有し得、そして必要に応じて、1個またはそれ以上の基で置換され得る。さらに、このような縮合基（すなわち、飽和環構造）の飽和炭素は、2個の置換基を含有することに注目すべきである。

【0179】

「縮合多環式」または「縮合環系」とは、架橋環または縮合環を含有する多環式環系を意味する；すなわち、ここで、2個の環は、それらの構造内において、1個より多い共有原子を有する。本願では、縮合多環式化合物および縮合環系は、必ずしも、全て、芳香環系ではない。典型的には、必ずしもそうではないが、縮合多環式化合物は、近接した原子のセットを共有する（例えば、ナフタレンまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン）。スピロ環系は、この定義では、縮合多環式化合物ではないが、本発明の縮合多環式環系は、縮合多環式化合物の単一環原子を介して、それ自体、スピロ環がそこに結合し得る。

【0180】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。「ハロアルキル」および「ハロアリール」とは、一般的に、それぞれ、1個またはそれ以上のハロゲンで置換されたアルキルおよびアリール基を意味する。それゆえ、「ジハロアリール」、「ジハロアルキル」、「トリハロアリール」などは、複数のハロゲンで置換された

10

20

30

40

50

アリーールおよびアルキルを意味するが、必ずしも、複数の同じハロゲンでなくてもよい；それゆえ、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリーールの範囲内に入る。

【0181】

「ヘテロアリーレン」とは、一般的に、そこに少なくとも2個の基が結合した二環のヘテロアリーレンを意味する。さらに特定の例としては、「ピリジレン」は、二価ピリジル環基を意味する。ピリジレンには、それゆえ、2個より多い基が結合し得るが、最低で2個の非水素基がそこに結合していることにより、定義される。

【0182】

「ヘテロ原子」は、O、S、NまたはPを意味する。

【0183】

「ヘテロシクリル」とは、安定な3員～5員環置換基であって、炭素原子と1個～5個のヘテロ原子とからなるものを意味し、このヘテロ原子は、窒素、リン、酸素およびイオウからなる群から選択される。本発明の目的のために、ヘテロシクリル置換基は、単環式、二環式または三環式環系であり得、これは、縮合または架橋環系だけでなく、スピロ環式環系も含み得る；ヘテロシクリル基内の窒素、リン、酸素およびイオウ原子は、必要に応じて、種々の酸化状態に酸化され得る。特定の例では、 $-S(O)_{0\sim 2}-$ 基は、 $-S-$ （スルフィド）、 $-S(O)-$ （スルホキシド）および $-SO_2-$ （スルホン）を意味する。便宜上、窒素（特に、環状芳香族窒素として定義されるものであるが、それに限定されない）は、それらの対応するN-オキシド形状を含むことを意味するが、特定の例では、そのような明白には定義されていない。それゆえ、例えば、ピリジル環を有する本発明の化合物について；対応するピリジル-N-オキシドは、本発明の他の化合物を含むことを意味する。それに加えて、環状窒素原子は、必要に応じて、四級化され得る；その環置換基は、部分的または完全に、飽和または芳香族であり得る。ヘテロシクリル基の例には、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、パーヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエリル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニルおよびオキサジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0184】

「ヘテロ脂環族」とは、具体的には、非芳香族ヘテロシクリル基を意味する。ヘテロ脂環族は、不飽和を含有し得るが、芳香族ではない。

【0185】

「ヘテロアリーール」は、具体的には、芳香族ヘテロシクリル基を意味する。

【0186】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基を介してヘテロシクリルが親構造に結合した残基を意味する。例には、（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル、（モルホリン-4-イル）メチル、（ピリジン-4-イル）メ

10

20

30

40

50

チル、2-（オキサゾリン-2-イル）エチル、4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-ブテニルなどが挙げられる。ヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリルと、対応するアルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン部分との両方は、必要に応じて置換され得る。「低級ヘテロシクリルアルキル」とは、その基の「アルキル」部分が1個～6個の炭素を有するヘテロシクリルアルキルを意味する。「ヘテロ脂環族アルキル」とは、具体的には、その基のヘテロシクリル部分が非芳香族であるヘテロシクリルアルキルを意味する；そして「ヘテロアリールアルキル」とは、その基のヘテロシクリル部分が芳香族であるヘテロシクリルアルキルを意味する。このような用語は、1つより多い様式で記述され得、例えば、「低級ヘテロシクリルアルキル」および「ヘテロシクリルC₁～₆アルキル」は、同等の用語である。さらに、簡単にするために、複素環内の環状原子（ヘテロ原子を含めて）の数は、「C_x～C_y」（「C_x～C_y-ヘテロシクリル」および「C_x～C_y-ヘテロアリール」（など）のように）で示され、ここで、xおよびyは、整数である。そこで、例えば、C₅～C₁₄-ヘテロシクリルとは、少なくとも1個のヘテロ原子を有する5員～14員環系であり、5個～14個の環状炭素原子を含有する環系ではない。

【0187】

好ましいヘテロシクリルおよびヘテロアリールには、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピリドトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0188】

「任意の」または「必要に応じて」とは、引き続いて記述された事象または状況が起こり得るかまたは起こり得ないこと、およびこの記述が、該事象が起こる場合および該事象が起こらない場合を含むことを意味する。当業者は、任意の分子が1個またはそれ以上の任意の置換基を含有するとして記述されていることに關して、立体的に実行可能および／または合成的に実現可能な化合物だけを含むことを意味することを理解する。「必要に応じて置換した」とは、用語内の全ての引き続いた修飾語句を意味し、例えば、「必要に応じて置換したアリールC₁～₈アルキル」では、任意の置換は、その分子の「C₁～₈ア

10

20

30

40

50

ルキル」部分および「アリアル」部分の両方で起こり得る；例えば、必要に応じて置換したアルキルには、必要に応じて置換したシクロアルキル基が挙げられ、これらは、順に、必要に応じて置換したアルキル基を含むように定義され、潜在的には、無限に続く。代表的な任意の置換基のリストは、「置換した」との定義において、以下で含める。

【0189】

「飽和架橋環系」とは、芳香族ではない二環式または多環式環系を意味する。このような系は、孤立したまたは共役した不飽和を含み得るが、その核構造内に芳香環またはヘテロ芳香環を含み得ない（しかし、そこには、芳香族置換を有し得る）。例えば、ヘキサヒドロフロ[3, 2-b]フラン、2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン、7-アザ-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンおよび1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-オクタヒドロ-ナフタレンは、全て、「飽和架橋環系」類に含まれる。

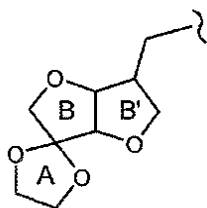
10

【0190】

「スピロシクリル」または「スピロ環式環」とは、他の環の環状炭素から作られる環を意味する。例えば、以下で描写するように、飽和架橋環系（環BおよびB'）の環原子（しかし、橋頭原子ではない）は、飽和架橋環系とそこに結合されたスピロシクリル（環A）との間で共有される原子であり得る。スピロシクリルは、炭素環式またはヘテロ脂環式であり得る。

【0191】

【化139】



20

「置換」アルキル、アリアルおよびヘテロシクリルとは、それぞれ、1個またはそれ以上（例えば、約5個まで、他の例では、約3個までの）水素原子を置換基で置き換えたアルキル、アリアルおよびヘテロシクリルを意味し、この置換基は、別個に、以下から選択される：必要に応じて置換したアルキル（例えば、フルオロメチル）、必要に応じて置換したアリアル（例えば、4-ヒドロキシフェニル）、必要に応じて置換したアリアルアルキル（例えば、1-フェニル-エチル）、必要に応じて置換したヘテロシクリルアルキル（例えば、1-ピリジン-3-イル-エチル）、必要に応じて置換したヘテロシクリル（例えば、5-クロロ-ピリジン-3-イルまたは1-メチル-ピペリジン-4-イル）、必要に応じて置換したアルコキシ、アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）、必要に応じて置換したアミノ（例えば、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ）、必要に応じて置換したアミジノ、必要に応じて置換したアリアルオキシ（例えば、フェノキシ）、必要に応じて置換したアリアルアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、カルボキシ（ $-CO_2H$ ）、カルボアルコキシ（すなわち、アシルオキシまたは $-OC(=O)R$ ）、カルボキシアルキル（すなわち、エステルまたは $-CO_2R$ ）、カルボキサミド、ベンジルオキシカルボニルアミノ（CBZ-アミノ）、シアノ、アシル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、チオール、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルバミル、アシルアミノ、およびスルホンアミド。

30

40

【0192】

「スルファニル」とは、以下の基を意味する： $-S-$ （必要に応じて置換したアルキル）、 $-S-$ （必要に応じて置換したアリアル）、および $-S-$ （必要に応じて置換したヘテロシクリル）。

【0193】

「スルフィニル」とは、以下の基を意味する： $-S(O)-H$ 、 $-S(O)-$ （必要に応じて置換したアルキル）、 $-S(O)-$ （必要に応じて置換したアリアル）、および $-S$

50

(O)－(必要に応じて置換したヘテロシクリル)。

【0194】

「スルホニル」とは、以下の基を意味する： $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (必要に応じて置換したアルキル)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (必要に応じて置換したアリール)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (必要に応じて置換したヘテロシクリル)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (必要に応じて置換したアルコキシ)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (必要に応じて置換したアリールオキシ)、および $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (必要に応じて置換したヘテロシクリルオキシ)。

【0195】

本明細書中で記述した反応の各々について「収率」とは、理論収率の百分率として、表現される。

10

【0196】

本発明の化合物のいくつかは、芳香族ヘテロシクリル系から離れたイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基を有し得る。本開示の目的のために、このようなイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基は、それらの対応する互変異性形状(すなわち、それぞれ、アミノ、イミノ、ヒドロキシまたはオキソ)で存在し得ることが分かる。

【0197】

本発明の化合物は、the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)、およびthe Chemical Abstracts Service (CAS)により認められた命名法規則の系統的な適用に従って、命名される。

20

【0198】

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、それらの構造内に、不斉炭素原子、酸化されたイオウ原子または四級化窒素原子を有し得る。

【0199】

本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩は、単一の立体異性体、ラセミ化合物、および鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物として、存在し得る。これらの化合物はまた、幾何異性体として、存在し得る。このような単一の立体異性体、ラセミ化合物およびそれらの混合物、および幾何異性体の全ては、本発明の範囲内であると解釈される。

30

【0200】

化合物を構成する目的のために、本発明の化合物の一般的な記述を考慮するとき、このような構成により、安定な構造が作成されると想定される。すなわち、当業者は、安定な化合物とは通常見なされないいくつかの構成(すなわち、立体的に実行可能および/または合成的に実現可能な(上記))が理論的に存在できることを認識する。

【0201】

その結合構造を有する特定の基が2個のパートナーに結合するように表示されているとき;すなわち、二価基(例えば、 $-\text{OCH}_2-$)、特に明記しない限り、これらの2個のパートナーのいずれかは、一端において、特定の基に結合され得、そして他のパートナーは、必ず、この特定の基の他端に結合されることが分かる。言い換えれば、二価基は、描写された配向に限定されずとは解釈されず、例えば、「 $-\text{OCH}_2-$ 」は、描写された「 $-\text{OCH}_2-$ 」だけでなく、「 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 」も意味する。

40

【0202】

この上で列挙した好ましい実施態様に加えて、また、好ましい実施態様の組み合わせを含む実施態様も好ましい。

【0203】

立体異性体のラセミ混合物または非ラセミ混合物から単一の立体異性体を調製および/または分離し単離する方法は、当該技術分野で周知である。例えば、光学活性(R)ーおよび(S)ー異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製され得るか、ま

50

たは通常の技術を使用して分割され得る。鏡像異性体（R-およびS-異性体）は、当業者に公知の方法、例えば、以下により、分割され得る：例えば、結晶化により分離され得るジアステレオマー塩または錯体の形成；例えば、結晶化により分離され得るジアステレオマー誘導体の形成、1つの鏡像異性体と鏡像異性体特異的な試薬との選択的な反応（例えば、酵素酸化または還元）に続いて、変性および非変性鏡像異性体の分離；またはキラル環境（例えば、キラル支持体（例えば、キラル配位子を結合して、またはキラル溶媒の存在下にて、シリカ））での気液または液体クロマトグラフィー。上記分離手順により、所望の鏡像異性体を他の化学要素に変換する場合、所望の鏡像異性体形状を遊離するのに、さらに別の工程が必要であり得ることが理解できる。あるいは、特定の鏡像異性体は、光学活性試薬、基質、触媒または溶媒を使用する不斉合成により、または不斉変換によって鏡像異性体を他のものに変換することにより、合成され得る。特定の鏡像異性体に富んだ鏡像異性体の混合物については、主要成分の鏡像異性体は、再結晶により、（同時に生じる収率の低下を伴って）、さらに濃縮され得る。

10

【0204】

本発明の目的のための「患者」としては、ヒトならびに他の動物（特に、哺乳動物）、および他の生物が挙げられる。したがって、上記方法は、ヒト治療および獣医学的適用の両方に対して適用可能である。好ましい実施形態において、上記患者は哺乳動物であり、そしてもっとも好ましい実施形態において、上記患者はヒトである。

【0205】

「キナーゼ依存性の疾患または状態」とは、1種以上のプロテインキナーゼの活性に依存する病理的状态をいう。キナーゼは、種々の細胞活性（増殖、接着、移動、分化および浸潤を含む）のシグナル伝達経路において、直接的かまたは間接的に関与する。キナーゼ活性に関連する疾患としては、腫瘍成長、固形腫瘍成長を補助する病的新血管形成、および過剰な局所的血管新生に関係する他の疾患に関連した疾患（例えば、眼球の疾患（糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性など）および炎症（乾癬、慢性関節リウマチなど））が挙げられる。

20

【0206】

理論通りになることを望むわけではないが、ホスファターゼもまた、「キナーゼ依存性の疾患または状態」においてキナーゼの同族としての役割を果たす；すなわち、例えば、タンパク質基質を、キナーゼはリン酸化し、そしてホスファターゼは脱リンする。したがって、本明細書中に記載される場合、本発明の化合物はキナーゼ活性を調節する一方、ホスファターゼ活性をまた、直接的か、または間接的に調節し得る。このさらなる調節は、もし存在するならば、関連したキナーゼまたはキナーゼファミリーに関して、またはそうでなければ、相互依存的性のキナーゼまたはキナーゼファミリーに関して、本発明の化合物の活性に対して相乗的（または非相乗的）であり得る。いずれにせよ、前述のように、本発明の化合物は、異常なレベルの細胞の増殖（すなわち、腫瘍成長）、プログラム細胞死（アポトーシス）、細胞移動、ならびに腫瘍成長に関連した浸潤および新脈管形成によって部分的に特徴付けられる疾患を処置するために有用である。

30

【0207】

「治療的に有効な量」は、患者へ投与する場合、その疾患の症状を改善させる本発明の化合物の量である。「治療的に有効な量」を構成する本発明の化合物の量は、上記化合物、疾患の状態およびその重症度、処置される患者の年齢などに依存して変化する。上記治療的に有効な量は、当業者が彼らの知見および本開示を考慮することにより、日常的に決定され得る。

40

【0208】

「癌」とは、細胞増殖性の疾患状態をいい、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：心臓性：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌腫（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支の）癌腫、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫（chondromatous hamartoma）、中皮腫（mesothelioma）。

50

othelioma)；胃腸性：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺管腺癌（ductal adenocarcinoma）、インシュリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖器路：腎（腺癌、ウィルムス腫〔腎芽細胞腫（nephroblastoma）〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：ヘパトーム（肝細胞癌）、胆管癌、胚芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫（malignant giant cell tumor chordoma）、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨外骨腫症）、良性軟骨種、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎（osteitis deformans）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫（meningioma）、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性グリア芽細胞腫、希突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科性：子宮（子宮内膜癌腫）、頸（頸部癌腫（cervical carcinoma）、前腫瘍（pre-tumor）子宮頸部形成異常）、卵巣（卵巣癌腫〔漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、未分類の癌腫（unclassified carcinoma）〕、顆粒膜細胞－包膜細胞腫、セルトーリーライディッシュ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、表皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファローピウス管（癌腫）；血液性：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、モルディスプラスティックニーバス（mole dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎部：神経芽腫。したがって、本明細書中で提供される場合、用語「癌（性）細胞」は、上記の認められる状態のいずれか1つに罹患した細胞を含む。

【0209】

「薬学的に受容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性を保持する塩をいい、そしてそれらは生物学的にも他の局面でも望ましくないものではなく、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）、ならびに有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸など）とともに形成される。

【0210】

「薬学的に受容可能な塩基付加塩」としては、無機塩基（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩など）に由来するものが挙げられる。代表的な塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に受容可能な有機無毒性塩基に由来する塩としては、第一級アミンの塩、第二級アミンの塩、ならびに第三級アミンの塩、置換アミン（天然に存在する置換アミンを含む）の塩、環状アミンの塩および塩基性イオン交換樹脂の塩（例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラ

バミン (hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン (methylglucamine)、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペラジン、ポリアミン樹脂など)、が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである (例えば、S. M. Bergeら、「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci.、1977; 66: 1-19を参照のこと。これは、参考として本明細書中に援用される)。

【0211】

「プロドラッグ」とは、上記処方物の親化合物 (parent compound) を得るために、インビボにおいて (代表的には急速に) 形質転換 (例えば、血液中における加水分解) された化合物をいう。一般的な例としては、カルボン酸部分を生じる活性形態を有する化合物のエステル形態およびアミド形態が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステルの例としては、アルキルエステル (例えば、約1個と約6個との間の炭素を有する) (ここで、このアルキル基は、直鎖もしくは分枝鎖である) が挙げられるが、これに限定されない。受容可能なエステルとしてはまた、シクロアルキルエステルおよびアリールアルキルエステル (例えば、限定されるわけではないが、ベンジル) が挙げられる。本発明の化合物の薬学的に受容可能なアミドの例としては、第一級アミド、および第二級アルキルアミド、ならびに第三級アルキルアミド (例えば、約1個と約6個との間の炭素を有する) が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物のアミドおよびエステルは、従来の方法に従って調製され得る。プロドラッグについての考察は、T. HiguchiおよびV. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」A. C. S. Symposium Seriesの第14巻、およびBioreversible Carriers in Drug Design、編者Edward B. Roche、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987において提供され、これらの両方は、本明細書中にすべての目的のために参考として援用される。

【0212】

「代謝生成物」とは、動物またはヒトの体内で、代謝または生体内変化によって生産された化合物またはその塩の分解 (break-down) 生成物または最終生成物をいう; 例えば、(例えば、酸化による、還元による、または加水分解による) より極性な分子への生体内変化、または抱合体 (conjugate) への生体内変化 (生体内変化の考察については、GoodmanおよびGilman、「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第8補遺版、Pergamon Press、Gilmanら (編)、1990を参照のこと)。本明細書中で使用する場合、本発明の化合物またはその塩の代謝生成物は、体内において上記化合物の生物学的活性形態であり得る。1つの例において、プロドラッグはその生物学的に活性な形態 (代謝生成物) がインビボにおいて放出されるように使用され得る。別の例において、生物学的に活性な代謝生成物は予期せず発見される。すなわち、それ自体のプロドラッグ設計は行われたい。本発明の化合物の代謝生成物の活性に関するアッセイは、本開示を考慮に入れ、当業者において既知である。

【0213】

さらに、本発明の化合物は、溶媒和されていない形態ならびに、薬学的に受容可能な溶媒 (例えば、水、エタノールなど) と溶媒和された形態で存在し得る。一般に、本発明の目的に関して、上記溶媒和物化形態は非溶媒和物化形態と等価であるとみなされる。

【0214】

さらに、本発明は、標準の有機合成技術 (コンビナトリアルケミストリーを含む) を使用するか、または生物学的方法 (例えば、細菌性消化、代謝、酵素的変換など) によるかのいずれかによって作られる化合物をカバーすることが意図される。

【0215】

本明細書で使用する場合、「処置すること (treating)」または「処置 (treatment)」は、ヒトにおける疾患状態の処置をカバーし、この疾患状態は、異常な細胞増殖および異常な細胞浸襲によって特徴付けられ、そして以下のうちの少なくとも1つを含む：(i) ヒトにおいて疾患状態を発症することを防ぐことであって、特に、このようなヒトは、上記疾患状態に対して罹患し易いが、疾患状態であるとはまだ診断されていない場合)；(ii) 上記疾患状態の抑制すること（すなわち、その発達の阻止）；および(iii) 上記疾患状態の軽減すること（すなわち、上記疾患状態の退行を引き起こすこと）。当該分野において公知であるように、全身送達対局所送達、年齢、体重、身体全体の健康、性別、食餌、投与の時間、薬物相互作用および状態の重症度に関する調整は必要であり得、そして、当業者によって日常的な実験法で確かめられる。

10

【0216】

当業者は、特定の結晶化したタンパク質ーリガンド複合体（特に、IRK、IGF1R、c-Met、c-Kit、KDR、flt-3またはflt-4ーリガンド複合体）およびそれらの対応するX線構造座標 (x-ray structure coordinate) は、本明細書中に記載されるようなキナーゼの生物学的活性を理解するために有用な新しい構造情報を明らかにするために使用され得ると理解する。同様に、上述のタンパク質の重要な構造的特徴（特に、リガンド結合部位の形状）は、キナーゼの選択的調節因子の設計または同定のための方法において有用であり、かつ同様の特徴を有する他のタンパク質の構造の解明において有用である。このようなタンパク質ーリガンド複合体（それらのリガンド成分としての本発明の化合物を有する）は、本発明の一局面である。

20

【0217】

同様に、当業者は、このような適切なX線特性結晶 (x-ray quality crystal) は、結合してキナーゼの活性を調節し得る候補因子の同定方法の一部として使用され得ると理解する。このような方法は、以下の局面によって特徴付けされ得る：a) 適切なコンピュータープログラムに導入する局面、立体配座におけるキナーゼのリガンド結合ドメインを規定する情報を導入する局面（例えば、上述のような適切なX線特性結晶から得られたX線構造座標によって規定する場合）であって、ここで、上記コンピュータープログラムは、リガンド結合ドメインの三次元構造のモデルを創造する、b) 上記コンピュータープログラムにおいて、候補因子の三次元構造のモデルを導入する局面、c) 上記リガンド結合ドメインのモデル上に、この候補因子モデルを重ね合わせる局面、およびd) 上記候補因子モデルが、リガンド結合ドメインに対して空間的に適合するかどうかを評価する局面。局面a)～局面d)は、上述の順序で必ず行われるわけではない。このような方法は、三次元構造のモデルを用いた合理的な薬物設計を実施する局面、およびコンピューターモデリングとの組み合わせにおいて強力な候補因子を選択する局面をさらに伴い得る。

30

【0218】

さらに、当業者は、このような方法はさらに以下を必要とし得ると理解する：キナーゼ調節に関する生物学的活性アッセイにおいて、リガンド結合ドメインに対して空間的に適合させるためにこの方法で決定された候補因子の使用、およびこの候補因子が上記アッセイにおいてキナーゼ活性を調節するかどうかの測定。このような方法はまた、キナーゼ調節によって（例えば、上述のような）処置可能な状態を罹患した哺乳動物に、キナーゼ活性を調節すると決定された候補因子を投与することを含み得る。

40

【0219】

また、本発明の化合物は、試験因子の（キナーゼのリガンド結合ドメインを含む）分子または分子複合体と会合する能力を評価する方法において使用され得ると、当業者は理解する。このような方法は、以下の局面によって特徴付けられ得る：a) キナーゼの適切なX線特性結晶法から得られた構造座標を使用して、キナーゼ結合ポケットのコンピューターモデルを創造する局面、b) 上記試験因子と上記結合ポケットのコンピューターモデルとの間の適合操作 (fitting operation) を実施するために計算的アルゴ

50

リズムを利用する局面、およびc) 上記試験因子と上記結合ポケットのコンピューターモデルとの間の会合を数量化するために、上記適合操作の結果を分析する局面。

【0220】

(一般的投与)

純粋形態かまたは適切な薬学的組成物での、本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩の投与は、任意の容認された投与の様式、または同様の有用性を与える薬剤を介して行われ得る。したがって、投与は、例えば、経口的、経鼻的、非経口的（静脈内、筋内、または皮下）、局所的、経皮的、腔内、膀胱内、槽内、または直腸内への、固体投薬形態、半固体投薬形態、凍結乾燥粉末投薬形態、または液体投薬形態の形状（例えば、錠剤、坐剤、丸剤、柔らかな弾性材料および硬いゼラチンのカプセル剤、粉剤、液剤、懸濁液、またはエロゾル剤など）であり得、好ましくは、正確な投薬量の単回投与のために適切な単位投薬形態である。

10

【0221】

上記組成物は、慣習的な薬学的キャリアまたは賦形剤および活性因子としての本発明の化合物を含み、そしてさらに、他の医薬因子、薬学的因子、薬学的キャリア、薬学的アジュバントなどを含み得る。本発明の組成物は、癌を処置するために患者に一般的に投与される制癌性因子または他の因子と組み合わせて使用され得る。アジュバントとしては、保存剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、乳化剤、および調剤が挙げられる。微生物の作用の阻止は、種々の制菌性因子および抗真菌性因子（例えば、パラベン（p a r a b e n）、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸など）によって保証され得る。等張性因子（例えば、糖、塩化ナトリウムなど）を含むこともまた、所望され得る。注入可能な薬学的形態の持続した吸収は、吸収を遅延させる因子（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）の使用によってもたらされ得る。

20

【0222】

所望する場合、本発明の薬学的組成物はまた、少量の助剤（例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化物質など（例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどのような））を含み得る。

【0223】

非経口的注入のために適切な組成物は、生理的に受容可能な滅菌水もしくは非水系溶液、分散剤、懸濁剤または乳化剤、および滅菌注入可能な溶液もしくは分散剤に再構成するための滅菌粉剤を含み得る。適切な水性キャリアおよび非水系キャリア、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、それらの適切な混合物、植物性油脂（例えば、オリーブオイル）、および注入可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンのような被覆物の使用によって、分散剤の場合には必要な粒子サイズの維持によって、そして界面活性剤の使用によって維持され得る。

30

【0224】

投与の1つの好ましい経路は、都合よい毎日の投薬レジメンを使用する経口であり、それは、処置される疾患状態の重症度の程度に従って調整され得る。

40

【0225】

経口投与のための固形投薬形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固形投薬形態において、上記活性化合物は、少なくとも1つの不活性な慣習的賦形剤（またはキャリア）（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）、または、（a）充填剤（f i l l e r）もしくは増量剤（例としては、デンプン、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、およびケイ酸）、（b）結合剤（例としては、セルロース誘導体、デンプン、アリグネート（a l i g n a t e s）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、およびアラビアゴム）、（c）湿潤剤（h u m e c t a n t）（例としては、グリセロール）、（d）崩壊剤（例としては、寒天、炭酸カル

50

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、クロスカルメロースナトリウム、複合ケイ酸 (complex silicate)、および炭酸ナトリウム)、(e) 溶液凝固遅延剤 (例としては、パラフィン)、(f) 吸収促進剤 (例としては、四級アンモニウム化合物)、(g) 湿潤剤 (wetting agent) (例としては、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、ステアリン酸マグネシウムなど)、(h) 吸着剤 (例としては、カオリンおよびベントナイト) および (i) 滑尺剤 (例としては、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはそれらの混合物) と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合は、その投薬形態はまた、緩衝剤を含み得る。

【0226】

10

上記のような固形投薬形態は、被覆物および外皮 (例えば、腸溶被覆物および当該分野において周知である他の物) とともに調製され得る。これらは、制圧剤 (pacifying agent) を含み得、そしてまた、遅れた様式で腸管のある部位において活性化合物を放出するような組成物であり得る。使用され得る包埋した組成物の例は、重合体基質およびろうである。上記活性化合物はまた、適切な場合、1 種以上の上述した賦形剤とともにマイクロカプセル化形態になり得る。

【0227】

経口投与のための液状投薬形態としては、薬学的に受容可能な乳濁液、溶液、懸濁液、糖ミツ、およびエリキシルが挙げられる。このような投薬形態は、例えば、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、およびキャリア (例えば、水、生理食塩水、水溶性ブドウ糖、グリセロール、エタノールなど) 中の任意の薬学的アジュバント; 可溶化剤および乳化剤 (例としては、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド); 油状物 (特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ胚油、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; またはこれらの基質の混合物などの溶解、分散などによって調製され、その結果、溶液または懸濁液が形成される。

20

【0228】

上記活性化合物に加えて、懸濁液は、懸濁剤 (例としては、エトキシル化イソステアシルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天ならびにトラガカント、またはこれらの基質の混合物など) を含み得る。

30

【0229】

直腸投与のための組成物は、例えば坐剤であり、それは本発明の化合物と、例えば、適切な刺激の無い賦形剤またはキャリア (例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックス (suppository wax)) とを混合することによって調製され得る。これらは常温で固体であるが、体温では液体であり、そしてその結果、適切な体腔において融解しながら、その中で活性化合物を放出する。

【0230】

40

本発明の化合物の局所投与のための投薬形態としては、軟膏剤、粉剤、スプレー、および吸入剤が挙げられる。上記活性成分は、必要とされる場合、生理的に受容可能なキャリアおよび任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と滅菌条件下で混合される。眼病用の処方物、眼軟膏、粉剤、および溶液もまた、本発明の範囲内にあることが企図される。

【0231】

一般に、投与の意図された態様に応じて、上記薬学的に受容可能な組成物は、約 1 重量%~約 99 重量%の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および 99 重量%~1 重量%の適切な薬学的賦形剤を含む。1 つの例において、上記組成物は、約 5 重量%と約 75 重量%との間の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、その残りは適切な薬学的賦形剤である。

50

【0232】

このような投薬形態の調製の実際の方法は、当業者にとって公知であるか、または明らかである；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、(Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1990)を参照のこと。投与される組成物は、いずれの場合にも、本発明の教示に従った疾患状態の処置のための、治療的に有効な量の本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【0233】

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、種々の要因（使用する特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、身体全体の健康、性別、食餌、投与の様式および時期、排出の速度、薬物の組み合わせ、特定の疾患状態の重症度、および宿主の受けている治療を含む）に依存して変動する、治療的に有効な量で投与される。本発明の化合物は、1日あたり約0.1mg～約1,000mgの範囲の投薬レベルで患者へ投与され得る。一例としては、約70kgの体重を有する正常なヒトの成人は、1日あたり体重について1kgあたり約0.01mg～約100mgの範囲内の投薬量である。しかしながら、使用される特定の投薬量は、変動し得る。例えば、投薬量は、多くの要因（患者の必要とする量、処置される状態の重症度、および使用される化合物の薬理学的活性を含む）に依存し得る。特定の患者のための最適な投薬量の決定は、当業者において周知である。

【0234】

(スクリーニング因子としての本発明の化合物の有用性)

例えば、IGF1Rに結合する候補因子に関するスクリーニングの方法において本発明の化合物を使用するために、タンパク質は支持体に結合され、そして本発明の化合物がアッセイのために添加される。代替的に、本発明の化合物は上記支持体に結合され、そしてタンパク質が添加される。探求され得る新規の結合因子の中で候補因子の分類は、特異的抗体、化学的ライブラリーのスクリーニングにおいて同定された非天然結合因子、ペプチドアナログなどが挙げられる。特に関心があるものは、ヒト細胞に対して低い毒性を有する候補因子に関するスクリーニングアッセイである。広範な種々のアッセイは、この目的のために使用され得る。このアッセイとしては、標識化インビトロタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動度変化アッセイ、タンパク質結合に関する免疫学的アッセイ、機能的アッセイ（リン酸化アッセイなど）などが挙げられる。

【0235】

上記候補因子の、例えば、IGF1Rへの結合の測定は、種々の方法において実施され得る。1つの例において、上記候補因子（本発明の化合物）は、例えば蛍光性部分または放射活性部分で標識され、そして直接的に結合が測定される。例えば、上記IGF1Rタンパク質のすべてまたは一部分を固体支持体に付着させ、標識された因子（例えば、少なくとも1個の原子が検出可能な同位体で置換された、本発明の化合物）を添加し、過剰な試薬を洗い流し、そしてどれくらいの量の標識がこの固体支持体上に存在するか決定することによって、実施され得る。種々のブロックング工程および洗浄工程は、当該分野において周知のように利用され得る。

【0236】

本明細書中で使用する「標識された」との用語は、検出可能なシグナルを提供する化合物（例えば、ラジオアイソトープ、蛍光タグ、酵素、抗体、粒子（例えば、磁性粒子）、化学発光タグ、または特異的に結合する分子など）を用いて直接および間接的の両方で標識されることを意味する。特異的に結合する分子としては、対となるのもの（例えば、ビオチンとストレプトアビジン、ジゴキシンと抗ジゴキシンなど）が挙げられる。特異的結合メンバーに関して、上記相補的メンバーは、上述の公知の手順に従って検出を提供する分子で正常に標識される。この標識は、検出可能なシグナルを直接的かまたは間接的に提供し得る。

【0237】

いくつかの実施形態において、上記成分のただ1つが標識される。例えば、IGF1Rタンパク質は、チロシン位で¹²⁵Iを用いて標識され得るか、または蛍光体で標識され得る。代替的に、1つより多い成分は、異なる標識で（例えば、タンパク質に関しては¹²⁵Iを使用して、そして候補因子に関してはフルオロフォアを使用して）標識され得る。

【0238】

本発明の化合物はまた、さらなる薬物候補のためのスクリーニングのための競合相手として使用され得る。本明細書中で使用する場合、「候補生理活性因子」もしくは「薬物候補」との用語または文法的同義語は、生物活性に関して試験するための任意の分子（例えば、タンパク質、オリゴペプチド、低有機分子、多糖類、ポリヌクレオチドなど）を表す。これらは、細胞増殖表現型、または、細胞増殖性配列（metabolic sequence）（核酸配列およびタンパク質配列の両方を含む）の発現を、直接的かまたは間接的に変化させ得る。他の場合では、細胞増殖性タンパク質の結合および／または活性の変化はスクリーニングされる。いくつかの実施形態は、タンパク質の結合またはタンパク質の活性がスクリーニングされた場合は、その特定のタンパク質に結合することが既に知られている分子を除外する。本明細書中に記載されるアッセイの代表的な実施形態としては、その内因性の天然状態において標的タンパク質に結合しない候補因子が挙げられ、本明細書中において「外因性」因子と名付けられた。1つの例において、外因性因子は、IGF1Rに対する抗体をさらに除外する。

【0239】

候補因子は、多数の化学的分類を含み得、しかしながら代表的には、それらは約100ダルトンより大きく、かつ約2,500ダルトンより小さい分子量を有する有機分子である。候補因子は、タンパク質との構造的相互作用（特に水素結合および親油性結合）のために必要な官能基を含み、そして代表的には、少なくともアミン基、カルボニル基、ヒドロキシル基、エーテル基、またはカルボキシル基を含む（例えば、上記官能基の少なくとも2つ）。上記候補因子は、しばしば、1つ以上の上記官能基で置換された、環状の炭素構造もしくは複素環構造および／または芳香族構造もしくはポリ芳香族構造を含む。候補因子はまた、生体分子（ペプチド、サッカリド、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、その誘導体、その構造アナログ、またはその組み合わせを含む）の中で見出される。

【0240】

候補因子は、合成化合物または天然化合物のライブラリーを含む、広範な種々の供給源から獲得される。例えば、広範な種々の有機化合物および生体分子の無作為かつ直接的な合成のために、多数の手段（無作為化したオリゴヌクレオチドの発現を含む）が利用可能である。代替的に、細菌抽出物、真菌抽出物、植物抽出物および動物抽出物の形態の天然化合物のライブラリーが、利用可能であるか、または容易に作製される。さらに、天然または合成的に生成されたライブラリーおよび化合物は、慣習的な化学的手段、物理学的手段および生化学的手段を介して容易に改変される。公知の薬理学的因子は、直接的または無作為の化学修飾（例えば、構造アナログを生成するためのアシル化、アルキル化、エステル化、アミジン化（amidification））に供され得る。

【0241】

1つの例において、上記候補因子の結合は、競合結合アッセイの使用を通じて決定される。この例において、その競合相手は、IGF1Rと結合することが知られている結合成分（例えば、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンドなど）である。ある環境下において、上記候補因子と上記結合部分との間には競合結合が存在し得、ここでは、上記結合成分が候補因子に置換されている。

【0242】

いくつかの実施形態において、上記候補因子は標識される。この候補因子または上記競合相手またはその両方は、存在する場合、結合を可能にするに十分な時間にわたり、IGF1Rタンパク質に最初に添加される。インキュベーションは、最適な活性を促進する任意の温度で実施され得、代表的には、4℃と40℃との間である。

【0243】

インキュベーション時間は、最適な活性のために選択されるだけでなく、また迅速なハイスループットスクリーニング (rapid high throughput screening) を容易にするためにも最適化され得る。代表的には、0.1時間と1時間との間で十分である。過剰な試薬は、一般に、取り除かれるかまたは洗い流される。次いで、第二の成分が添加され、標識化成分の存在または非存在は追跡することにより結合を示す。

【0244】

1つの例において、最初に上記競合相手が添加され、続いて上記候補因子が添加される。競合相手の置換は、この候補因子がIGF1Rに結合し、そしてIGF1Rに対する結合、およびIGF1Rの活性の強力な調節を可能にする指標である。この実施形態において、一方の成分は標識され得る。したがって、例えば、競合相手が標識された場合、洗浄溶液中の標識の存在は、上記因子による置換を示す。あるいは、上記候補因子が標識される場合、支持体上の標識の存在は置換を示す。

10

【0245】

代替的な実施形態において、候補因子が最初に添加され、インキュベーションおよび洗浄をともない、続いて競合相手が添加される。この競合相手による結合の非存在は、上記候補因子がIGF1Rに対して高い親和性で結合することを示し得る。したがって、上記候補因子が標識された場合、支持体上のこの標識の存在は、競合相手の結合の欠如と結びつけて、上記候補因子がIGF1Rに対する結合が可能であることを示し得る。

20

【0246】

IGF1Rの結合部位を同定することは、価値あることとなり得る。これは、種々の方法において実施され得る。1つの実施形態において、一旦IGF1Rが候補因子に結合することが同定されると、上記IGF1Rは、フラグメント化されるかまたは改変される。そしてこのアッセイは、結合のために必要な成分が同定されるまで繰り返される。

【0247】

調節は、IGF1Rの活性の調節を可能にする候補因子についてのスクリーニングによって試験され、このスクリーニングは、上記のように、候補因子とIGF1Rを合わせる工程、および上記IGF1Rの生物学的活性における変化を測定する工程を包含する。したがって、この実施形態において、上記候補因子は、本明細書中で定義される場合、結合（とはいえ、これは必要ではない場合もある）、および生物学的活性または生化学的活性の変化の両方をなすべきである。この方法は、細胞バイアビリティ、形態学などにおける変化に関する、細胞のインピットロにおけるスクリーニング方法およびインピボスクリーニングの両方を含む。

30

【0248】

代替的に、ディファレンシャルスクリーニングは、ネイティブなIGF1Rに結合するが、改変されたIGF1Rには結合し得ない薬物候補を同定するために使用され得る。

【0249】

陽性対照および陰性対照は、上記アッセイにおいて使用され得る。例えば、全対照および全試験試料は、統計学的に有意な結果を得るために、少なくとも3回実施される。試料のインキュベーションは、タンパク質に対する上記因子の結合に関して十分な時間である。インキュベーションに続き、試料は、非特異的な結合物質の遊離物が洗浄され、そして結合の量（通常、標識された因子）が測定される。例えば、放射標識が用いられた場合、結合化合物の量を測定するために、上記試料はシンチレーション計数器において計数され得る。

40

【0250】

種々の他の試薬は、スクリーニングアッセイにおいて含まれ得る。これらの含まれる試薬（塩、中性タンパク質（例えば、アルブミン）、界面活性剤などのようなもの）は、最適なタンパク質-タンパク質結合を促進させるため、および／あるいは非特異的またはバックグラウンド相互作用を減少させるために使用され得る。別の方法で上記アッセイの効

50

率を改善する試薬（例えば、プロテアーゼインヒビター、ヌクレアーゼインヒビター、抗菌剤など）もまた、使用され得る。上記成分の混合物は、要求性の結合を提供するように、任意の順序で添加され得る。

【0251】

当業者は、特定の結晶化したタンパク質ーリガンド複合体（特に、IGF1Rリガンド複合体）およびそれらの対応するX線構造座標（x-ray structure coordinate）は、本明細書中に記載されるようなIGF1Rキナーゼの生物学的活性を理解するために有用な新しい構造情報を明らかにするために使用され得ると理解する。同様に、上述のタンパク質の重要な構造的特徴（特に、リガンド結合部位の形状）は、IGF1Rキナーゼの選択的調節因子の設計または同定のための方法において有用であり、かつ同様の特徴を有する他のタンパク質の構造の解明において有用である。このような複合体のリガンドには、本明細書中で記述した本発明の化合物が挙げられ得る。

10

【0252】

同様に、当業者は、このような適切なX線特性結晶（x-ray quality crystal）は、結合してIGF1Rキナーゼの活性を調節し得る候補因子の同定方法の一部として使用され得ると理解する。このような方法は、以下の局面によって特徴付けされ得る：a）適切なコンピュータープログラムに導入する局面、立体配座におけるIGF1Rキナーゼのリガンド結合ドメインを規定する情報を導入する局面（例えば、上述のような適切なX線特性結晶から得られたX線構造座標によって規定する場合）であって、ここで、上記コンピュータープログラムは、リガンド結合ドメインの三次元構造のモデルを創造する、b）上記コンピュータープログラムにおいて、候補因子の三次元構造のモデルを導入する局面、c）上記リガンド結合ドメインのモデル上に、この候補因子モデルを重ね合わせる局面、およびd）上記候補因子モデルが、リガンド結合ドメインに対して空間的に適合するかどうかを評価する局面。局面a）～局面d）は、上述の順序で必ず行われるわけではない。このような方法は、三次元構造のモデルを用いた合理的な薬物設計を実施する局面、およびコンピューターモデリングとの組み合わせにおいて強力な候補因子を選択する局面をさらに伴い得る。

20

【0253】

さらに、当業者は、このような方法はさらに以下を必要とし得ると理解する：IGF1Rキナーゼ調節に関する生物学的活性アッセイにおいて、リガンド結合ドメインに対して空間的に適合させるためにこの方法で決定された候補因子の使用、およびこの候補因子が上記アッセイにおいてIGF1Rキナーゼ活性を調節するかどうかの測定。このような方法はまた、IGF1Rキナーゼ調節によって（例えば、上述のような）処置可能な状態を罹患した哺乳動物に、IGF1Rキナーゼ活性を調節すると決定された候補因子を投与することを含み得る。

30

【0254】

また、本発明の化合物は、試験因子の（IGF1Rキナーゼのリガンド結合ドメインを含む）分子または分子複合体と会合する能力を評価する方法において使用され得ると、当業者は理解する。このような方法は、以下の局面によって特徴付けられ得る：a）IGF1Rキナーゼの適切なX線特性結晶法から得られた構造座標を使用して、IGF1Rキナーゼ結合ポケットのコンピューターモデルを創造する局面、b）上記試験因子と上記結合ポケットのコンピューターモデルとの間の適合操作（fitting operation）を実施するために計算的アルゴリズムを利用する局面、およびc）上記試験因子と上記結合ポケットのコンピューターモデルとの間の会合を数量化するために、上記適合操作の結果を分析する局面。

40

【0255】

（略語およびそれらの定義）

以下の略語および用語は、本明細書全体を通じて、以下で指定した意味を有する：

【0256】

【化 1 4 0】

略語	意味
Ac	アセチル
ATP	アデノシン三リン酸
BNB	4-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸
Boc	t-ブチルオキシカルボニル
br	ブロード
Bu	ブチル
° C	摂氏
c-	シクロ
CBZ	CarboBenZoxy = ベンジルオキシカルボニル
d	二重項
dd	二重項の二重項
dt	三重項の二重項
DBU	ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン
DCM	ジクロロメタン = 塩化メチレン = CH_2Cl_2
DCE	ジクロロエチレン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIC	ジイソプロピルカルボジイミド
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-N, N-ジメチルアミノピリジン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DVB	1, 4-ジビニルベンゼン
EEDQ	2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノン
EI	電子衝撃イオン化
Et	エチル
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル
g	グラム

10

20

30

40

【 0 2 5 7】

【化 1 4 1】

略語	意味
GC	ガスクロマトグラフィー
h または hr	時間
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HMDs	ヘキサメチルジシラザン
HOAc	酢酸
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
L	リットル
M	モルまたはモル濃度
m	多重項
Me	メチル
メシル (mesyl)	メタンスルホニル
mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ (周波数)
Min	分
mL	ミリリットル
mM	ミリモル
mmol	ミリモル
mol	モル
MS	質量スペクトル分析
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
N	ノルマルまたは規定度
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
nM	ナノモル
NMO	N-メチルモルホリンオキシド
NMR	核磁気共鳴分光法
PEG	ポリエチレングリコール

10

20

30

40

【0 2 5 8】

【化 1 4 2】

略語	意味
pEY	ポリ-グルタミン, チロシン
Ph	フェニル
PhOH	フェノール
PfP	ペンタフルオロフェノール
PfPy	ペンタフルオロピリジン
PPTS	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム
Py	ピリジン
PyBroP	ブロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオ ロホスフェート
q	四重項
RT	室温
Sat' d	飽和
s	一重項
s-	第二級
t-	第三級
t または tr	三重項
TBDMS	t-ブチルジメチルシリル
TES	トリエチルシリル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMOF	オルトギ酸トリメチル
TMS	トリメチルシリル
トシル(tosyl)	p-トルエンスルホニル
Trt	トリフェニルメチル
uL	マイクロリットル
uM	マイクロモルまたはマイクロモル濃度

。

【実施例】

【0 2 5 9】

以下の実施例は、上記の本発明を使用する様式をさらに詳細に記述するだけでなく、本発明の種々の局面を実行するために考慮される最良の形態を示すのに役立つ。これらの実

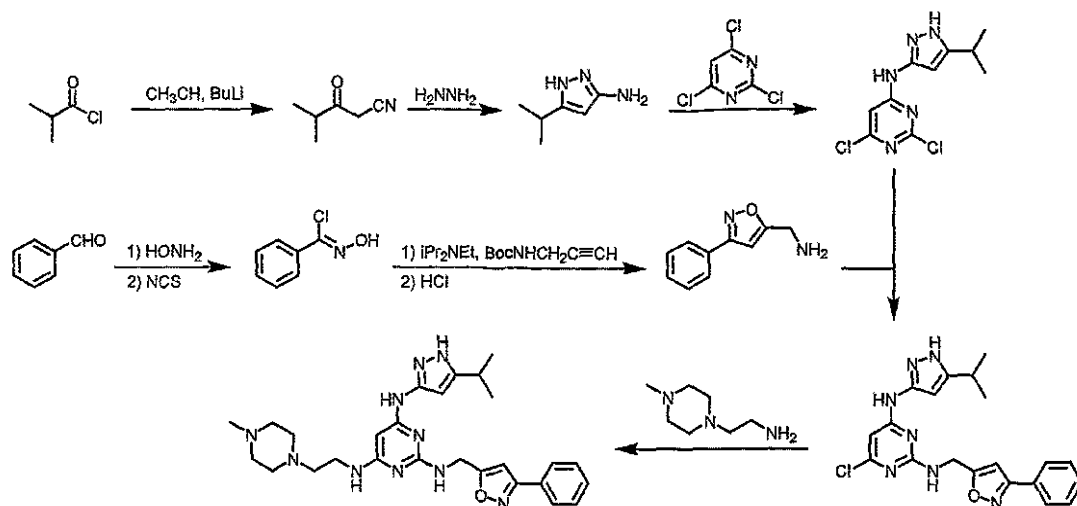
施例は、決して、本発明の真の範囲を限定するために供されているのではなく、むしろ、例示の目的のために提供されていることが分かる。本明細書中で引用された全ての参考文献の内容は、本明細書中で参考として援用されている。一般に、必ずしもではないが、以下で示す各実施例は、上で概説した多段階合成を記述する。

【0260】

(実施例1. N^4 - (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) - N^6 - [2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] - N^2 - (3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル) - ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン)

【0261】

【化143】



4-メチル-3-オキソペンタンニトリル。アセトニトリル (25.2 ml、480 mmol) の THF (300 ml) 溶液を、ドライアイス/アセトン浴にて、 -78°C まで冷却し、そして *n*-ブチルリチウム (255 ml、ヘキサン中で 1.6 M、408 mmol) を滴下した。その溶液を、 -78°C で、2 時間攪拌し、そして塩化イソブチリル (25.2 ml、240 mmol) を滴下した。その反応物を、 -78°C で、1 時間維持し、2 時間にわたって室温まで温め、次いで、冷蔵庫に一晩保存した。この反応物を 3 N HCl でクエンチし、エーテルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターにて溶媒を除去して、淡褐色油状物として、所望生成物 (25 g、94%) を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0262】

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミン。4-メチル-3-オキソペンタンニトリル (25 g、225 mmol) およびヒドラジン (6.75 ml、215 mmol) のエタノール (250 ml) 溶液を、室温で、3 時間攪拌し、その時点で、LC/MS により、生成物だけが残留していた。その混合物をロータリーエバポレーターに続いて高真空下にて濃縮して、黄色半固形物として、所望生成物 (27.8 g、99%) を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0263】

2, 6-ジクロロピリミジン-4-イル- (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン。2, 4, 6-トリクロロピリミジン (1.8 g、9.8 mmol)、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (1.25 g、10.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (3 ml、18 mmol) および 1-ブタノール (10 ml) の混合物を、2 時間にわたって、 80°C まで加熱した。その時点で、LC/MS により、この反応が完結したことが明らかとなった。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、そのペーストを酢酸エチルで処理した。この有機溶液を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留している淡黄色固形物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、灰白色固形物として

、所望生成物（2.3 g、70%）を得た。

【0264】

3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチルアミン。20% (w/v) 水酸化ナトリウム (100 ml) の溶液を0℃まで冷却し、そしてヒドロキシルアミン塩酸塩 (39.3 g、565 mmol) の水 (80 ml) 溶液を加えた。その混合物を、0℃で、20分間攪拌し、そして温度が0℃未満で維持されるように、ベンズアルデヒド (50.0 g、471 mmol) を加えた。その冷反応物をさらに2時間攪拌し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、56.4 g (99%) の黄色油状物を得た。この残渣をジクロロメタン (1 L) (これは、DMF (20 ml) を含有する) に吸収させ、そして氷浴にて、0℃まで冷却した。添加が完了するまで温度を0℃で維持するように、N-クロロスクシンイミド (62.2 g、466 mmol) をゆっくりと加え、次いで、この反応物を、2時間にわたって、室温まで温めた。その混合物を水 (500 ml) と共に15分間攪拌し、次いで、層分離し、そして水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を、水、10%塩化リチウムおよびブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去して、黄色油状物 (64.5 g、89%) を得、これを、THF (300 ml) に溶解した。その溶液を、N-Boc-プロパルギルアミン (53.8 g、347 mmol) のTHF (1 L) 溶液 (これは、0℃まで冷却した) に滴下した。添加が完了すると、この溶液室温まで温め、そして一晩攪拌した。この溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、そしてジクロロメタン (500 ml) に吸収させた。この有機溶液を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して、黄色油状物を得、これを、ジオキサン (500 ml) 中の4N HClに吸収させた。その混合物を室温で攪拌し、時間の経過と共に、白色懸濁液が形成された。この懸濁液をジクロロメタン (2 L) で希釈し、そして室温で、一晩攪拌した。形成された固形物を濾過により集め、メタノールに溶解し、そして2N水酸化ナトリウムで塩基性にした。この塩基性溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して、黄色油状物を得、これは、一晩で固化した。この固形物をヘキサンと共に攪拌し、次いで、濾過し、ヘキサンの洗浄し、そして乾燥して、淡黄色固形物として、所望生成物 (44.5 g、74%) を得た。

【0265】

6-クロロ-N⁴-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N²-(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。

【0266】

2,6-ジクロロピリミジン-4-イル-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン (19.44 g、71.7 mmol) の1-ブタノール (200 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (23.7 ml、143 mmol) および3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチルアミン (15.0 g、86.1 mmol) を加えた。その混合物を、90℃で、30時間攪拌し、次いで、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をメタノール100 mLに吸収させ、そして容量が約50 mLに達するまで、沸騰させた。この溶液を室温まで冷却し、次いで、冷蔵庫に一晩置いた。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮しつつ、形成された固形物を濾過により集め、メタノール中にて沸騰するまで加熱し、そして冷蔵庫で一晩冷却した。この固形物を集め、そして濾液をメタノール再結晶に3回かけた。3つの固形物を合わせて、白色固形物として、所望生成物 (13.1 g、45%) を得た。

【0267】

N⁴-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N⁶-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-N²-(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2,4,6-トリアミン。1-ブタノール (2 ml) 中の6-クロロ-N⁴-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N²-(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン (250 mg、0.

611mmol) および 2-(4-メチルピラジン-1-イル)-エチルアミン (500mg、3.50mmol) の混合物を、50mL 封管中にて、180℃まで加熱した。この混合物を1時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、そしてメタノール (10mL) で希釈した。そのように得られた混合物を分取逆相HPLCで精製して、白色固形物として、所望生成物 (93mg、29%) を得た。

【0268】

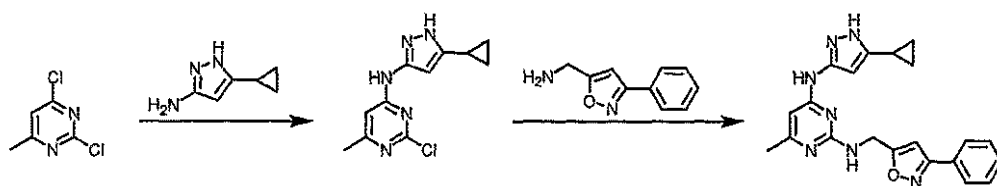
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$) : δ 7.8 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 6.5 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 4.8 (m, 2H), 3.5 (br s, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.5 (m, 10H), 2.4 (s, 3H), 1.2 (m, 6H); $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}$ についてのMS (EI) : 517.3 (MH^+)。 10

【0269】

(実施例2. N^4 -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル- N^2 -(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン)

【0270】

【化144】



2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン。1-ブタノール (50mL) 中の 2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (30.0g、184mmol)、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (22.6g、184mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (46mL、278mmol) の混合物を、65時間にわたって、60℃まで加熱した。その反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。この混合物を、2N水酸化ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を少量のアセトニトリルで処理し、超音波処理し、次いで、固形物が形成されるまでエーテルで倍散した。この固形物を濾過により集めて、黄色固形物として、所望生成物 (23.0g、50%) を得た。 30

【0271】

N^4 -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル- N^2 -(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン。1-ブタノール (30mL) 中の 2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン (1.9g、7.6mmol)、3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチルアミン (1.7g、9.9mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.8mL、11mmol) の混合物を、50mL 封管中にて、8時間にわたって、160℃まで加熱した。その熱混合物を濾過して、白色固形物として、所望生成物 (1.7g、58%) を得た。 40

【0272】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 11.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.45 (t, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.2 (br s, 1H), 4.65 (d, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 0.9 (br d, 2H), 0.6 (br s, 2H); $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ についてのMS (EI) : 388.5 (MH^+)。 50

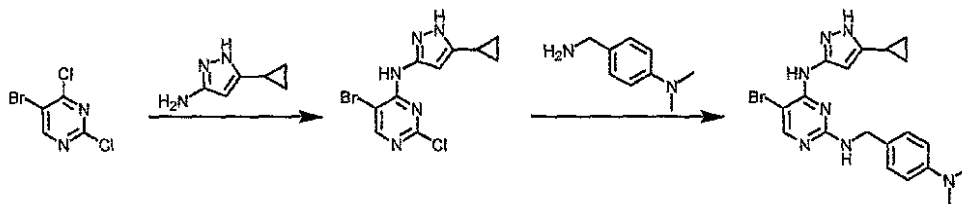
【0273】

(実施例3. 5-ブromo- N^4 -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル

) -N²-(4-ジメチルアミノベンジル)-ピリミジン-2,4-ジアミン)

【0274】

【化145】



5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン。1-ブタノール(150ml)中の5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン(15.4g、67.6mmol)、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミン(10.0g、81.3mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(17ml、102mmol)の混合物を、1時間にわたって、80℃まで加熱した。形成された固形物を濾過により集め、そしてアセトニトリルで洗浄して、白色固形物として、所望生成物(15.8g、75%)を得た。

【0275】

5-ブロモ-N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N²-(4-ジメチルアミノベンジル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。1-ブタノール(20ml)中の5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン(313mg、1.00mmol)および4-ジメチルアミノベンジルアミン(225mg、1.5mmol)の混合物を、50mL封管にて、3時間にわたって、170℃まで加熱した。この混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。有機層を、2N水酸化ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液を濃縮し、DMFに再溶解し、そして分取逆相HPLCで精製して、白色固形物として、所望生成物(124mg、29%)を得た。

【0276】

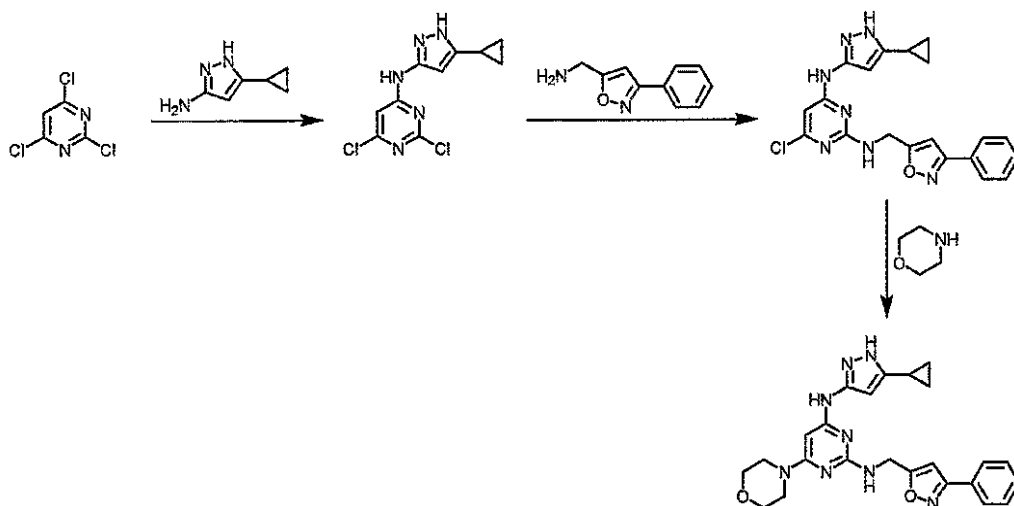
¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO): δ 12.1(s, 1H), 8.0(br s, 1H), 7.2(d, 2H), 6.6(d, 2H), 4.4(d, 2H), 2.8(s, 6H), 1.8(s, 1H), 1.0-0.6(m, 4H); C₁₉H₂₂N₇BrについてのMS(EI): 430.3(MH⁺)。

【0277】

(実施例4. N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-モルホリン-4-イル-N²-(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン)

【0278】

【化 1 4 6】



10

2, 6-ジクロロピリミジン-4-イル-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン。2, 4, 6-トリクロロピリミジン (30 g、163 mmol)、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (20 g、163 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (50 ml、300 mmol) および1-ブタノール (100 ml) の混合物を、2時間にわたって、80℃まで加熱した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチルに吸収させた。この有機溶液を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をロータリーエバポレーターで濃縮して、淡黄色固形物として、所望生成物 (40.7 g、92%) を得た。

20

【0279】

6-クロロ-N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N²-(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン。2, 6-ジクロロピリミジン-4-イル-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン (19.3 g、71.7 mmol) の1-ブタノール (200 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (23.7 ml、143 mmol) および3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチルアミン (15.0 g、86.1 mmol) を加えた。その混合物を、90℃で、30時間攪拌し、次いで、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をメタノール100 mLに吸収させ、そして容量が約50 mLに達するまで、沸騰させた。その溶液を室温まで冷却し、次いで、冷蔵庫に一晩置いた。形成された固形物を濾過により集め、その間、濾液をジクロロメタンに溶解して超音波処理した。形成された固形物を集め、そして第一結晶化クロップと合わせて、白色固形物として、所望生成物 (17.8 g、61%) を得た。

30

【0280】

N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-モルホリン-4-イル-N²-(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン。6-クロロ-N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N²-(3-フェニルイソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン (8.0 g、19.7 mmol) およびモルホリン (5.0 g、57.4 mmol) の混合物を、4時間にわたって、100℃まで加熱し、次いで、ロータリーエバポレーターで濃縮し、そして最小量のメタノールと反応させた。この混合物を、沈澱物が形成され始めるまで、超音波処理し、次いで、水を加え、その混合物を再度超音波処理した。形成された固形物を濾過により集め、そしてエーテルで洗浄して、白色固形物を得、これに、過剰のモルホリンを混入させた。この固形物を3N HClと共に一晩攪拌し、次いで、濾過し、そして凍結乾燥して、白色固形物として、所望生成物のHCl塩 (9.3 g、96%) を得た。

40

【0281】

50

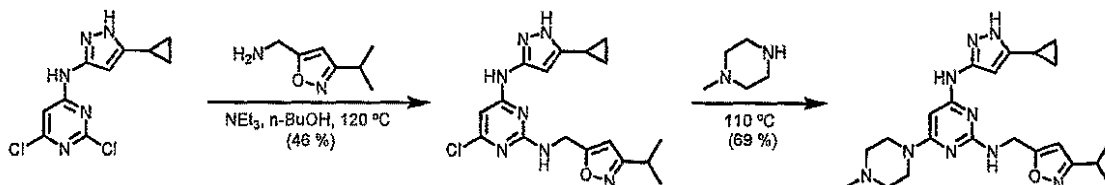
^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.78 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.95 (br s, 0.3H), 5.68 (br s, 0.2H), 4.68 (s, 2H), 3.68 (t, 4H), 3.46 (t, 4H), 1.85 (m, 1H), 0.91 (br s, 2H), 0.69 (br s, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$ についてのMS (EI): 459 (MH^+)。

【0282】

(実施例5. N^4 -(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)- N^2 -(3-イソプロピル-イソキサゾール-5-イルメチル)-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン)

【0283】

【化147】



6-クロロ- N^4 -(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)- N^2 -(3-イソプロピル-イソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン。n-ブタノール (1 L) 中の2, 6-ジクロロピリミジン-4-イル-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン (73.6 g, 274 mmol)、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (46.0 g, 329 mmol) およびトリエチルアミン (76.3 ml, 548 mmol) の混合物を120 °Cまで加熱し、そしてLCMSでモニターした。この反応は、16時間後に完結し、その時点で、それを室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。この混合物を、N水酸化ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルで処理し、沸騰するまで加熱し、濾過により黄色固形物を集め、そしてメタノール/酢酸エチルからの再結晶によって精製して、白色固形物として、生成物 (37.7 g) を得た。母液をロータリーエバポレーターで濃縮し、酢酸エチルで処理し、沸騰するまで加熱し、そして超音波処理して、9.0 gの追加生成物 (全収率46%) を得た。

【0284】

N^4 -(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)- N^2 -(3-イソプロピル-イソキサゾール-5-イルメチル)-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン。6-クロロ- N^4 -(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)- N^2 -(3-イソプロピル-イソキサゾール-5-イルメチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン (45.5 g, 122 mmol) および1-メチルピペラジン (150 ml, 135 mmol) の混合物を、3時間にわたって、110 °Cまで加熱し、その時点で、LC/MSにより、この反応が完結したことが明らかとなった。この混合物をメタノールおよび酢酸エチルで希釈し、次いで、2N水酸化ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。固形物をメタノールで処理し、沸騰するまで加熱し、そして一晩にわたって室温まで冷却した。濾過により沈殿物を集めると、白色固形物として、生成物 (38.9 g) が得られた。母液をロータリーエバポレーターで濃縮し、メタノールで希釈し、沸騰するまで加熱し、そして一晩にわたって室温まで冷却して、白色固形物として、第二クロップ (9.0 g、全収率90%) の生成物を得た。この様式で得られた物質は、分析用HPLCにより、98%純粋であった。次いで、この物質を、分取HPLCを使用して精製した。純粋な生成物を含む画分を合わせ、酢酸エチルで希釈し、そして2N水酸化ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮すると、白色固形物として、生成物 (36.7

10

20

30

40

50

g、69%) が得られ、これは、分析用HPLCにより、>99%純粋であった。

【0285】

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 11.20 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.66 (d, $J=5.6$, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.2$, 6H), 0.97 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)。C₂₂H₃₁N₉O·HCl についてのMS (EI): 438 (MH⁺)。

【0286】

(アッセイ)

キナーゼアッセイを、固定化したミエリン塩基性タンパク質 (MBP) への γ - $^3^3\text{P}$ ATPの取り込みを測定することによって行った。高結合能白色384ウェルプレート (Greiner) を、MBP (Sigma #M-1891) を用いて、Tris緩衝化生理食塩水 (TBS; 50mM Tris pH8.0, 138mM NaCl, 2.7mM KCl) 中の20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MBPを60 μl /ウェルで4℃にて24時間インキュベーションすることによってコーティングした。プレートを、100 μl TBSで3回洗浄した。キナーゼ反応を、キナーゼ緩衝液 (5mM HEPES pH7.6, 15mM NaCl, 0.01% ウシ γ グロブリン (Sigma #I-5506), 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.02% Triton X-100) 中の34 μl の総容量で行った。化合物の希釈を、DMSO中で行い、アッセイウェルに添加して最終DMSO濃度を1%にした。各データポイントを二連で測定し、少なくとも2回の二連アッセイを、個々の化合物の決定について行った。酵素を、例えば、10 nMまたは20 nMの最終濃度まで添加した。非標識ATPおよび γ - $^3^3\text{P}$ ATPの混合物を添加して反応を開始した (代表的に、1ウェルあたり 2×10^6 cpmの γ - $^3^3\text{P}$ ATP (3000 Ci/ミリモル)、10 μM または30 μM のいずれかの非標識ATP)。反応を、1時間室温で浸透しながら行った。プレートをTBSで7回洗浄し、その後、50 μl /ウェルのシンチレーション流体 (Wallac) を添加した。放射能をWallac Triluxカウンターを用いて測定した。これは、そのようなアッセイの単に1つの形態であり、当業者に公知であるような他の種々の形態が可能である。

【0287】

上記のアッセイ手順は、阻害に関するIC₅₀および/または阻害定数 (K_i) を決定するために使用され得る。IC₅₀は、そのアッセイの条件下で酵素活性を50%まで低下させるために必要とされる化合物の濃度と定義される。例示的な組成物は、例えば、約100 μM 未満、約10 μM 未満、約1 μM 未満のIC₅₀を有し、さらに例えば、約100 nM未満のIC₅₀を有し、なおさらに例えば、10 nM未満のIC₅₀を有する。化合物についての K_i は、3つの仮定に基づいてIC₅₀から決定され得る。第一に、ただ1つの化合物分子が酵素に結合し、協同性は存在しない。第二に、活性酵素および試験した化合物の濃度が既知である (すなわち、調製物中に有意な量の不純物も不活性形態も存在しない)。第三に、酵素-インヒビター複合体の酵素の速度がゼロである。その速度 (すなわち、化合物濃度) データは、以下の式 (1) に適合される; 式 (1) において、Vは、観察された速度であり、V_{max}は、遊離の酵素の速度であり、I₀は、インヒビター濃度であり、E₀は、酵素濃度であり、そしてK_dは、酵素-インヒビター複合体の解離定数である。

【0288】

【化 1 4 8】

式 (1)

$$V = V_{\max} E_0 \left[I - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

キナーゼ特異性アッセイ：

キナーゼ活性および化合物阻害は、以下に記載される3つのアッセイ形式のうちの1つ以上を用いて研究される。各アッセイについてのATP濃度は、個々のキナーゼについてのMichaelis-Menten定数 (K_M) と近くなるように選択される。用量応答実験を、384ウェルプレート形式で10種の異なるインヒビター濃度にて行う。データを以下の4つのパラメータの式(2)に適合させる；式(2)において、Yは、観察されたシグナルであり、Xは、インヒビター濃度であり、Minは、酵素の非存在下でのバックグラウンドシグナル(0% 酵素活性)であり、Maxは、インヒビターの非存在下でのシグナル(100% 酵素活性)であり、 IC_{50} は、50%酵素阻害でのインヒビター濃度であり、そしてHは、協同性を測定するための経験的なHillスロープを表す。代表的に、Hは、1に近い。

【0 2 8 9】

【化 1 4 9】

式 (2)

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + (X/IC_{50})^H)$$

IGF1Rキナーゼアッセイ

IGF1Rキナーゼの生化学的活性を、ルシフェラーゼ共役型化学発光キナーゼアッセイ (Luciferase-Coupled Chemiluminescent Kinase assay (LCCA)) 形式を用いて評価した。キナーゼ活性を、キナーゼ反応の後に残存するATPの割合として測定した。残存するATPを、ルシフェラーゼ-ルシフェリン共役型 (luciferase-luciferin-coupled) 化学発光によって検出した。具体的には、反応を、試験化合物、3 μ M ATP、4 μ M ポリEYペプチドおよび4 nM IGF1R (バキュロウイルスにより発現されたヒトIGF1Rキナーゼドメイン残基M954-C1367) を、20 μ Lのアッセイ緩衝液 (20 mM Tris-HCl pH7.5, 10 mM $MgCl_2$, 0.02% Triton X-100, 1 mM DTT, 2 mM $MnCl_2$) 中で混合することによって開始した。その混合物を、周囲温度で2時間インキュベートし、その後、20 μ Lのルシフェラーゼ-ルシフェリンミックスを添加し、化学発光シグナルをWallac Victor²リーダーを用いて読み取る。ルシフェラーゼ-ルシフェリンミックスは、50 mM HEPES (pH7.8)、8.5 μ g/mL シュウ酸 (pH7.8)、5 (もしくは50) mM DTT、0.4% Triton X-100、0.25 mg/mL 補酵素A、63 μ M AMP、28 μ g/mL ルシフェリンおよび40,000ユニットの光/mL ルシフェラーゼからなる。

【0 2 9 0】

野生型Ablアッセイ

野生型Abl (ProKinase, Freiburg, Germany) およびT315I Abl (Upstate, NY) のキナーゼ活性を、ルシフェラーゼ-ルシフェリン結合型化学発光の後に消費されたATPの割合として測定する。反応を、384ウェルの白色の中結合能マイクロタイタープレート (Greiner) で行った。キナーゼ反応を、試験化合物、ATP、ポリ (Glu, Tyr) およびキナーゼを、20 μ Lの容積

10

20

30

40

50

で混ぜ合わせることによって開始した（最終濃度：1 μ M ATP、2 μ M ポリ（Glu, Tyr）、10 nM 野生型 Abl または 5 nM T315I Abl）。その反応混合物を、周囲温度で2時間インキュベートした。キナーゼ反応の後、ルシフェラーゼ-ルシフェリンミックス（Promega, Madison, WI）の20 μ L アリコートを添加し、Victor 2 プレートリーダー（Perkin Elmer）を用いて化学発光シグナルを測定した。

【0291】

構造活性相関

表2および表3は、選択された本発明の化合物についての構造活性相関データを示す。阻害は、 IC_{50} として、以下の記号を用いて示されている：A = 50 nM 未満の IC_{50} 、B = 50 nM よりも大きい、500 nM 未満の IC_{50} 、C = 500 nM よりも大きい、5000 nM 未満の IC_{50} 、そして D = 5000 nM 以上の IC_{50} 。

10

【0292】

【化 1 5 0】

10

20

表 2

工号	IGF 0P	IGF 3P
1	B	A
2	B	B
3	B	A
4	B	B
5	B	B
6	B	B
7	C	C
8	B	B
9	B	B
10	B	B
11	B	B
12	B	B
13	B	A

工号	IGF 0P	IGF 3P
14	B	B
15	B	B
16	B	C
17	B	A
18	B	B
19	C	C
20	C	B
21	B	C
22	C	B
23	B	A
24	B	A
25	B	C
26	B	A

工号	IGF 0P	IGF 3P
27	B	B
28	B	B
29	C	B
30	C	B
31	C	B
32	B	B
33	B	B
34	B	C
35	B	B
36	C	B
37	C	B
38	C	B
39	B	B

30

40

【 0 2 9 3】

【化 1 5 1】

イトリ	IGF 0P	IGF 3P
40	C	A
41	C	A
42	B	A
43	B	A
44	C	A
45	A	A
46	A	A
47	C	A
48	C	A
49	B	A
50	C	A
51	D	A
52	C	A
53	B	A
54	B	A
55	B	A
56	C	A
57	C	A
58	C	A
59	B	A
60	C	A
61	B	A
62	B	A
63	B	A
64	B	A
65	C	A
66	B	A
67	C	A
68	C	A
69	C	A
70	B	B
71	B	B
72	C	B
73	B	B
74	C	B
75	B	B
76	B	B
77	C	B

イトリ	IGF 0P	IGF 3P
78	C	B
79	C	B
80	B	B
81	C	B
82	B	B
83	B	B
84	B	B
85	C	B
86	B	B
87	B	B
88	B	B
89	C	B
90	C	B
91	B	B
92	B	B
93	C	B
94	B	B
95	B	B
96	B	B
97	C	B
98	B	B
99	C	B
100	C	B
101	B	B
102	C	B
103	C	B
104	B	B
105	C	B
106	C	B
107	C	B
108	B	B
109	D	B
110	B	B
111	C	B
112	B	B
113	C	B
114	B	B
115	C	B

イトリ	IGF 0P	IGF 3P
116	C	B
117	B	B
118	C	B
119	C	B
120	C	B
121	B	B
122	B	B
123	C	B
124	C	B
125	B	B
126	C	B
127	C	B
128	C	B
129	C	B
130	B	B
131	C	B
132	B	B
133	C	B
134	C	B
135	C	B
136	B	B
137	B	B
138	B	B
139	B	B
140	C	B
141	C	B
142	C	B
143	C	B
144	C	B
145	C	B
146	C	B
147	C	B
148	B	B
149	C	B
150	B	B
151	C	B
152	C	B
153	D	B

10

20

30

40

【 0 2 9 4】

【化 1 5 2】

工号	IGF 0P	IGF 3P
154	D	B
155	C	B
156	C	B
157	C	C
158	C	C
159	C	C
160	D	C
161	C	C
162	C	C
163	C	C
164	C	C
165	C	C
166	C	C
167	C	C
168	B	C
169	C	C
170	C	C
171	C	C
172	B	C
173	C	C
174	C	C
175	C	C
176	D	C
177	C	C
178	B	C
179	C	C
180	C	C
181	C	C
182	C	C
183	B	C
184	C	C
185	C	C
186	C	C
187	C	C
188	C	C
189	B	C
190	D	C
191	C	C

工号	IGF 0P	IGF 3P
192	C	C
193	D	C
194	C	C
195	C	C
196	C	C
197	C	C
198	D	C
199	C	C
200	D	C
201	D	C
202	C	C
203	C	C
204	C	C
205	C	C
206	C	C
207	C	C
208	D	C
209	C	C
210	B	C
211	C	C
212	C	C
213	C	C
214	D	C
215	D	C
216	C	C
217	C	C
218	C	C
219	C	C
220	B	C
221	C	C
222	C	C
223	B	C
224	C	C
225	C	C
226	D	C
227	C	C
228	C	C
229	C	C

工号	IGF 0P	IGF 3P
230	D	C
231	C	C
232	C	C
233	C	C
234	C	C
235	C	C
236	C	C
237	D	C
238	C	C
239	C	C
240	D	C
241	C	C
242	C	C
243	B	C
244	D	C
245	C	C
246	C	C
247	D	C
248	C	C
249	D	C
250	D	C
251	C	C
252	C	C
253	C	C
254	D	C
255	D	C
256	C	C
257	D	C
258	D	D
259	C	D
260	D	D
261	C	D
262	C	D
263	C	D
264	D	D
265	C	D
266	C	D
267	D	D

10

20

30

40

【 0 2 9 5】

【化 1 5 3】

工号	IGF 0P	IGF 3P
268	D	D
269	D	D
270	C	D
271	D	D
272	D	D
273	C	D
274	C	D
275	C	D
276	C	D
277	D	D
278	D	D
279	D	D
280	D	D
281	D	D
282	D	D
283	D	D
284	D	D
285	D	D
286	D	D
287	D	D
288	D	D
289	D	D
290	D	D
291	D	D
292	D	D
293	D	D
294	D	D
295	D	D
296	D	D
297	D	D
298	D	D
299	D	D
300	D	D
301	D	D
302	D	D
303	D	D
304	D	D
305	D	D

工号	IGF 0P	IGF 3P
306	D	D
307	D	D
308	D	D
309	D	D
310	D	D
311	D	D
312	D	D
313	D	D
314	D	D
315	D	D
316	D	D
317	C	D
318	C	D
319	D	D
320	D	D
321	D	D
322	D	D
323	D	D
324	D	D
325	D	D
326	D	D
327	D	D
328	D	D
329	D	D
330	D	D
331	D	D
332	D	D
333	D	D
334	D	D
335	D	D
336	C	B
337	C	B
338	C	B
339	C	B
340	C	C
341	C	B
342	C	B
343	C	C

工号	IGF 0P	IGF 3P
344	D	C
345	D	C
346	D	C
347	D	D
348	D	C
349	D	D
350	D	C
351	D	B
352	D	B
353	D	D
354	D	D
355	D	D
356	D	D
357	D	D
358	D	D
495	B	A
496	B	A
497	B	A
498	B	B
499	B	A
500	B	A
501	B	A
502	B	A
503	B	A
504	B	A
505	B	A
506	B	A
507	B	A
508	B	A
509	B	A
510	B	A
511	B	A
512	B	B
513	B	A
514	B	A
515	B	A
516	B	A
517	B	A

10

20

30

40

【 0 2 9 6】

【化 1 5 4】

エントリ	IGF 0P	IGF 3P
518	B	A
519	B	A
520	B	A
521	B	A
522	B	A
523	B	B
524	C	A
525	B	B
526	C	A
527	B	B
528	B	B
529	B	B
530	B	A
531	B	A
532	B	B
533	B	B
534	C	A
535	B	B
536	C	C
537	C	C

エントリ	IGF 0P	IGF 3P
538	B	B
539	B	C
540	C	C
541	B	A
542	B	B
543	C	A
544	C	A
545	C	B
546	C	B
547	C	B
548	C	C
549	C	C
550	C	B
551	C	B
552	C	C
553	C	C
554	C	C
555	C	C
556	C	C
557	B	A

エントリ	IGF 0P	IGF 3P
558	B	A
559	C	A
560	B	A
561	B	B
562	C	C
563	C	C
564	C	C
565	C	C
566	C	C
567	C	C
568	C	C
569	C	C
570	C	C
571	C	C
572	C	C

10

20

表 3

エントリ	IGF 0P	IGF 3P
573	B	A
574	C	A
575	B	A
576	B	A
577	B	A
578	C	A
579	C	A
580	C	A
581	C	A
582	B	A
583	Bs	A
584	B	C
585	C	C
586	B	A
587	C	A
588	B	A
589	B	A

エントリ	IGF 0P	IGF 3P
590	B	A
591	B	A
592	B	A
593	B	A
594	C	A
595	B	A
596	B	A
597	B	A
598	B	A
599	B	A
600	B	B
601	B	A
602	B	A
603	B	A
604	B	A
605	B	A
606	B	A

30

40

【 0 2 9 7】

【化 1 5 5】

イツリ	IGF 0P	IGF 3P
607	B	A
608	B	A
609	B	A
610	B	A
611	B	A
612	B	A
613	B	A
614	B	A
615	B	A
616	B	A
617	B	A
618	B	A
619	B	B
620	B	B
621	B	A
622	B	A
623	B	A
624	B	B
625	B	B
626	C	B
627	C	B
628	B	A
629	B	A
630	B	A
631	B	A
632	B	A
633	C	A
634	B	A
635	B	A
636	B	A
637	B	A
638	B	A
639	C	C
640	B	A
641	B	A
642	B	A
643	B	B
644	B	A
645	B	A
646	C	A
647	B	A
648	B	A
649	B	A

イツリ	IGF 0P	IGF 3P
650	C	C
651	C	B
652	C	B
653	C	C
654	B	B
655	B	A
656	B	A
657	B	A
658	B	A
659	B	A
660	B	B
661	B	A
662	B	A
663	B	A

10

20

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 チェン, ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94103, サンフランシスコ, サウス バン ネス 1
40 ナンバー407
- (72)発明者 ダルリンプル, マイアー リサ エスター
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94577, サン リアンドロ, グラフ アベニュー 1
525
- (72)発明者 エプシュテイン, セルゲイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94536, フレモント, サウスワイク テラス 292
2
- (72)発明者 フォーサイス, ティモシー パトリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94541, ヘイワード, ウィンゲイト ウェイ 192
8
- (72)発明者 ヒューン, タイ ファット
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94606, オークランド, 9ティーエイチ アベニュー
1634
- (72)発明者 イブラヒム, モハメッド アブドゥルカダール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, ルビック ドライブ
3380
- (72)発明者 リーヒ, ジェームス ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94577, サン リアンドロ, カメリア コート 11
85
- (72)発明者 ルイス, ゲイリー リー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94110, サンフランシスコ, 21エスティー ストリ
ート 3143
- (72)発明者 マン, グレイス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94005, ブリズベン, カリッペ コート 231
- (72)発明者 マン, ラリー ダブリュー.
アメリカ合衆国 ミシガン 49083, リッチランド, ウィットニー ウッズ 6450
- (72)発明者 ノグチ, ロビン タミー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94066, サン ブルノ, シェルター クリーク レー
ン 5213
- (72)発明者 リッジウェイ, ブライアン ヒュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, パルマー アベニュー 240
3
- (72)発明者 サンガラング, ジョーン クルス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94041, サンフランシスコ, フェアモント アベニュー
679 ナンバー5
- (72)発明者 シュネップ, ケビン ルーク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95624, エルク グローブ, ニューリー コート 8
768
- (72)発明者 シャイ, シャン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94066, サン ブルノ, シェルター クリーク レー
ン 1125
- (72)発明者 タケウチ, クレイグ ステイシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリンゲーム, キャロラン アベニュー
1090 ナンバー302
- (72)発明者 ウィリアムス, マシュー アラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94402, サン マテオ, 7ティーエイチ アベニュー

906

- (72)発明者 ナス, ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94526, ダンビル, ウッドランチ サークル 16
- (72)発明者 チューン, アトウッド ケー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, アルパイン ストリート
94

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2003/048133 (WO, A1)
国際公開第2003/018022 (WO, A1)
国際公開第2003/018021 (WO, A1)
特表2003-525277 (JP, A)
米国特許出願公開第2003/0078166 (US, A1)
国際公開第03/026664 (WO, A1)
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1967年, 10, pp.974-975
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1966年, 9, pp.423-424

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY (STN)