

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-531055

(P2013-531055A)

(43) 公表日 平成25年8月1日(2013.8.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/42 (2006.01)	C O 7 D 239/42 C S P Z	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 8 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-520197 (P2013-520197)
 (86) (22) 出願日 平成23年7月18日 (2011.7.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年3月18日 (2013.3.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2011/001075
 (87) 国際公開番号 W02012/010826
 (87) 国際公開日 平成24年1月26日 (2012.1.26)
 (31) 優先権主張番号 1012105.1
 (32) 優先日 平成22年7月19日 (2010.7.19)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 513014581
 ドメイネクス リミテッド
 イギリス国, シービー4 Oジーエッチ
 ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブ
 リッジ サイエンス パーク 1 6 2
 (74) 代理人 100068618
 弁理士 粁 経夫
 (74) 代理人 100104145
 弁理士 宮崎 嘉夫
 (74) 代理人 100104385
 弁理士 加藤 勉
 (74) 代理人 100163360
 弁理士 伴 知篤

最終頁に続く

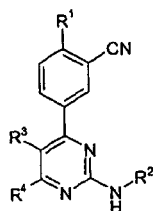
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ I K K ε 及び/又は T B K - 1 の阻害剤としてのピリミジン化合物、それらの製造方法及びそれらを含む医薬組成物

(57) 【要約】

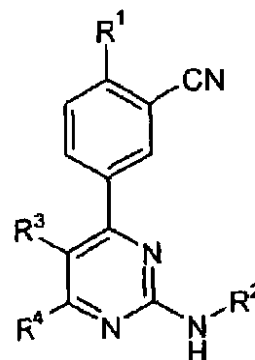
【課題】 プロテインキナーゼ I K K ε 及び/又は T B K - 1 の阻害剤としてのピリミジン化合物、それらの製造方法及びそれらを含む医薬組成物の提供

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



(I)



(I)

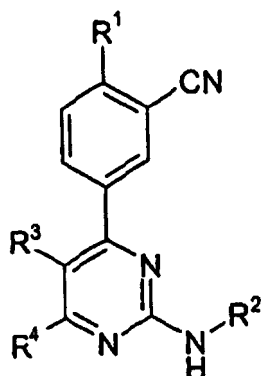
(式中、R¹は、環の窒素原子を介して式 (I) で示されるフェニル基に結合された、4, 5, 6 又は 7 個の環原子を有し、及び本願明細書中で規定される 1 個以上の置換基で任意に置換されている脂肪族ヘテロ環基を表し; R²は、本願明細書中で規定される 1 個以上の置換基で任意に置換されているフェニル基又はヘテロアリール

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(I)

10

20

30

40

50

(式中、

R^1 は、環の窒素原子を介して式(I)で示されるフェニル基に結合された、4, 5, 6又は7個の環原子を有する脂肪族ヘテロ環基であって、ハロゲン原子; OH; =O; それぞれハロゲン原子及び NR^aR^b 基から独立して選択される1個以上の置換基で任意に置換された、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ-炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数2ないし4のアルケニル基及び炭素原子数2ないし4のアルキニル基; NO_2 ; CN; NR^aR^b ; COR^c ; $OCOR^c$; CO_2R^a ; NR^aCOR^c ; $NR^aCO_2R^b$; $C(=NH)NH_2$; SO_2R^c ; $NR^aSO_2R^c$ 及び $CH(CF_3)NH_2$ から選択される1個以上の置換基で任意に置換された脂肪族ヘテロ環基を表し;

R^2 は、ハロゲン原子; NR^aR^b ; それぞれハロゲン原子及び NR^aR^b 基から独立して選択される1個以上の置換基で任意に置換された、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ-炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数2ないし4のアルケニル基及び炭素原子数2ないし4のアルキニル基; 及び

$-(CH_2)_p-R'$ (式中、 p は0, 1, 2, 3又は4を表し、 R' は、以下の置換基: OH; NO_2 ; CN; COR^c ; $OCOR^c$; CO_2R^b ; NR^aCOR^c ; $NR^aCO_2R^b$; $C(=NH)NH_2$; SO_2R^c ; $NR^aSO_2R^c$ 及び $CH(CF_3)NH_2$ の1つを表し、及び/又は、隣接する環原子が縮合環を形成する基- $NR^aCO(CH_2)_n$ -又は基- $(CH_2)_nCONR^a$ -により任意に置換されている。)から独立して選択される1個以上の置換基で任意に置換されたフェニル基又はヘテロアリール基を表し;

R^a は、水素原子又は炭素原子数1ないし4のアルキル基を表し;

R^b は、水素原子、基 NR^aR^a で任意に置換された炭素原子数1ないし4のアルキル基又は CH_2 部分が酸素原子又は NR^a 基で置き換えられ得るシクロアルキル基を表し;

R^c は、水素原子、基- NR^aR^b 又は基 NR^aR^b で任意に置換された炭素原子数1ないし4のアルキル基を表すか、又は R^a 及び R^b は、同じ窒素原子に結合される場合、一緒になって、 CH_2 部分が酸素原子又は NR^a 基で置き換えられ得る- $(CH_2)_m$ -基を表し;

m は、4又は5を表し;

n は、1又は2を表し; 及び

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし4のアルキル基を表す。)で表される化合物又はその塩。

【請求項 2】

R^1 はピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、アゼチジン環、チオモルホリン環又はホモピペラジン環を表す請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 はピロリジン環を表す請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R^1 は未置換であるか又はハロゲン原子；OH；=O；メチル基；メトキシ基；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基；CN； NR^aR^b ； COR^c ； $OCOR^c$ ； CO_2R^a ； NR^aCOR^c 及び $NR^aCO_2R^b$ （ここで、各 R^a 、 R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、アルキル基又は水素原子を表すか又は R^c は、 NR^aR^b 基も表し得る。）から選択される1個以上の置換基で置換される請求項1ないし3の何れか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 は未置換であるか又は1又は2個のフッ素原子、ヒドロキシ基、=O基、メチル基又は $CONH_2$ 基で置換される請求項4記載の化合物。

10

【請求項6】

R^2 はピリジン環、ピラゾール環、イソキサゾール環、オキサゾール環、イミダゾール環、チアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサチアゾール環、ピリミジン環又はチオフェン環を表す請求項1ないし4の何れか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R^2 はピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環を表す請求項1ないし5の何れか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 は未置換であるか又はハロゲン原子； NR^aR^b ； NR^aR^b で任意に置換された炭素原子数1ないし4のアルキル基； NR^aR^b で任意に置換された炭素原子数1ないし4のアルコキシ基； $-CONR^aR^b$ ； NR^aCOR^c 又は SO_2R^c から選択される1個以上の置換基で置換されるか、或いは R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 $-NR^aCO(CH_2)_n-$ 又は基 $-(CH_2)_nCONR^a-$ で置換された基を表す請求項1ないし7の何れか1項に記載の化合物。

20

【請求項9】

R^2 は未置換であるか又は以下： R'' ； OR'' ； $CONR''R''$ ； $NR''COR''$ ； SO_2R'' ；4-モルホリン； $NR''CO$ 1-ピロリジン；1-(4- R'' ピペラジン)； $NR''(CH_2)_2NR''R''$ ； $CONR''$ ； CO 1-(4- R'' ピペラジン)； $CONR''$ 4-(1- R'' ピペリジン)及び $CONR''(CH_2)_2NR''R''$ （式中、 R'' は水素原子又は炭素原子数1ないし4のアルキル基を表す。）から選択される1個以上の置換基で置換されるか或いは R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 $-NR^aCO(CH_2)_n-$ 又は基 $-(CH_2)_nCONR^a-$ で置換された基を表す請求項8に記載の化合物。

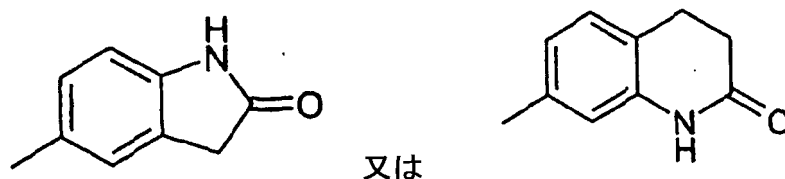
30

【請求項10】

R^2 は未置換であるか又はMe；OMe； $CONH_2$ ； $NHCOMe$ ； $NHCOCH_2NMe_2$ ； $CONH_2$ ； SO_2Me ；4-モルホリン； $NHCO$ 1-ピロリジン；1-(4-Me-ピペラジン)； NMe_2 ； $NMeCOMe$ ； $NH(CH_2)_2NMe_2$ ； $NMe(CH_2)_2NMe_2$ ； CO 1-(4-Me-ピペラジン)； $CONH$ 4-(1-Me-ピペリジン)及び $CONH(CH_2)_2NMe_2$ から選択される1個以上の置換基で置換されるか或いは R^2 は、

40

【化2】



を表す請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R^2 は任意に置換されたヘテロアリアル基を表す請求項1ないし10の何れか1項に記載

50

の化合物。

【請求項 1 2】

R^3 及び R^4 はそれぞれ独立してメチル基又は水素原子を表す請求項 1 ないし 11 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^3 及び R^4 は共に水素原子を表す請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^a はメチル基又は水素原子を表し；

R^b はメチル基、水素原子、基 $(CH_2)_xNR^aR^a$ (式中、 x は 2、3 又は 4 を表す。)

又はピペリジン基を表すか又は R^a 及び R^b は一緒になって $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 又は $-(CH_2)_2NR^b(CH_2)_2-$ を表し；及び

R^c は基 NR^aR^b を表す請求項 1 ないし 13 の何れか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

R^1 は未置換であるか又はヒドロキシ基又は $CONH_2$ 基で置換されたピロリジン環を表し；

R^2 は未置換であるか又は NR^aR^b 、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、 NR^aCOR^c 、 $CONR^aR^b$ 及び SO_2 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環を表すか或いは R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 $NR^aCO(CH_2)_n-$ 又は基 $(CH_2)_nCONR^a-$ で置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環を表し；及び

20

R^3 及び R^4 はそれぞれ水素原子を表す請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^1 は未置換のピロリジン環を表し；

R^2 は NR^aR^b 、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、 NR^aCOR^c 、 $CONR^aR^b$ 及び SO_2 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択される置換基でモノ置換された 2-Me-ピラゾール環、フェニル環又はピリジル環を表すか或いは R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 $NR^aCO(CH_2)_n-$ 又は基 $(CH_2)_nCONR^a-$ で置換されたフェニル環又はピリジル環を表し；及び

30

R^3 及び R^4 はそれぞれ水素原子を表す請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^1 は未置換であるか又はヒドロキシ基又は $CONH_2$ 基で置換されたモルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、アゼチジン環、チオモルホリン環又はホモピペラジン環を表し；

R^2 は未置換であるか又は NR^aR^b 、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、 NR^aCOR^c 、 $CONR^aR^b$ 及び SO_2 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環を表すか或いは R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 $NR^aCO(CH_2)_n-$ 又は基 $(CH_2)_nCONR^a-$ で置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環を表し；及び

40

R^3 及び R^4 はそれぞれ水素原子を表す請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^1 は未置換の、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、アゼチジン環、チオモルホリン環又はホモピペラジン環を表し；

R^2 は NR^aR^b 、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、 NR^aCOR^c 、 $CONR^aR^b$ 及び SO_2 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択される置換基でモノ置換された 2-Me-ピラゾール環、フェニル環又はピリジル環を表すか或いは R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 $NR^aCO(CH_2)_n-$ 又は基 $(CH_2)_nCONR^a-$ で置

50

換されたフェニル環又はピリジル環を表し；及び

R³及びR⁴はそれぞれ水素原子を表す請求項16に記載の化合物。

【請求項19】

- 5 - (2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベン
ゾニトリル
- 5 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン -
1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン -
1 - イル - ベンゾニトリル
- 2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) -
ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル 10
- 2 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - オキサゾール - 5 - カルボン酸アミド
- 5 - [2 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル]
- 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 2 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド
- 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド
- 5 - [2 - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 20
- ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (オキサゾール - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジ
ン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2
- ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - 3 - メチル - ベンズアミド
- 5 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジ
ン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジ 30
ン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジ
ン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン -
1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル]
- 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル
] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル 40
] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - ピリミジン -
2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド
- N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル
] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド
- 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド
- 1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4
- イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド
- (R) - 1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミ 50

- ジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド
 5 - [2 - (4 - メトキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン
 ン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
 ルアミノ] - ベンズアミド
 N - { 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン -
 2 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド
 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
 ルアミノ] - ベンズアミド
 N - { 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 10
 2 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド
 5 - [2 - (3 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 -
 ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 5 - [2 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ) - ピ
 リミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン -
 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド
 5 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4
 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 5 - [2 - (2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) 20
 - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 ピロリジン - 1 - カルボン酸 { 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フ
 ェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - アミド
 5 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ]
 - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 5 - [2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル
] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 N - { 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン -
 2 - イルアミノ] - フェニル } - N - メチル - アセトアミド
 N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - (S) - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル 30
) - フェニル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド
 5 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ]
 - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 5 - (2 - { 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3
 - イルアミノ } - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 5 - { 2 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ] - ピ
 リミジン - 4 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
 ルアミノ] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド
 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ 40
 ルアミノ] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ベンズアミド
 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - [2 - (2 - メチル - 2
 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 (R) - 1 - { 2 - シアノ - 4 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミ
 ノ) - ピリミジン - 4 - イル] - フェニル } - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド
 N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン -
 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド
 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - { 2 - [6 - (4 - メチ
 ル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } -
 ベンゾニトリル 50

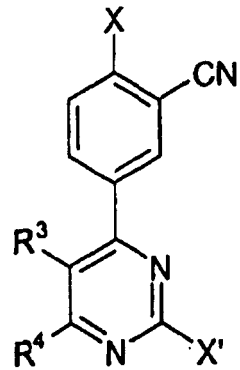
(R) - 1 - (2 - シアノ - 4 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) -
ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - ピロリジン - 2 -
カルボン酸アミド

から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 20】

(a) 一般式 (I I)

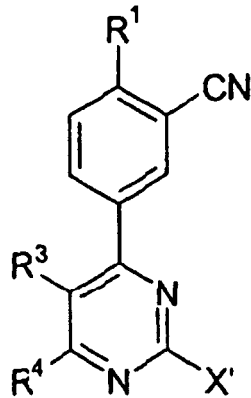
【化 3】



II

で表される化合物を一般式 R^2NH_2 及び R^1H で表されるアミンと反応させる工程又は
(b) 式 (I I I)

【化 4】



III

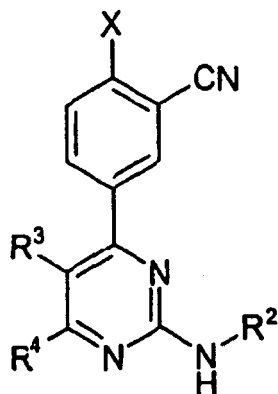
で表される化合物を一般式 R^2NH_2 で表される化合物と反応させる工程又は
(c) 式 (I V)

10

20

30

【化 5】



IV

10

で表される化合物を一般式 R^1H で表される化合物と反応させる工程の何れかを含み、
 ここで、 X は脱離基を表し、
 X' は脱離基を表し、及び
 R^1 及び R^2 は請求項 1 ないし 19 の何れか 1 項に記載の意味を有する、
 請求項 1 ないし 19 の何れか 1 項に記載の化合物の製造方法。

20

【請求項 2 1】

医薬的に好適なキャリアと共に、請求項 1 ないし 19 の何れか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

更なる活性成分も含む請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

対象者における I K K 及び / 又は T B K - 1 機構によりもたらされる疾患を治療又は予防する方法であって、請求項 1 ないし 18 の何れか 1 項に記載の化合物或いは請求項 2 1 又は 2 2 の何れかに記載の組成物を前記患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 2 4】

治療法に使用するための、請求項 1 ないし 19 の何れか 1 項に記載の化合物或いは請求項 2 1 又は 2 2 の何れかに記載の組成物。

【請求項 2 5】

炎症及び組織修復障害、炎症性腸疾患、喘息又は慢性閉塞性肺疾患、変形性関節炎、骨粗しょう症又は線維症、皮膚病、自己免疫疾患、組織又は臓器拒絶反応、アルツハイマー病、卒中、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、肥満、糖尿病、糸球体腎炎、癌、悪液質、感染症に関連する炎症、成人呼吸窮迫症候群、毛細血管拡張性運動失調症、原発性開放隅角緑内障又は敗血症性ショックの予防又は治療における使用のための請求項 2 5 に記載の化合物又は組成物。

40

【請求項 2 6】

乳癌、卵巣癌、腫瘍増殖及び / 又は残存が I K K キナーゼ活性及び / 又は T B K - 1 キナーゼ活性に依存する癌、 Ras 変異体及び Ras - 依存性腫瘍を含む癌、 $lq32$ 遺伝子座の増幅を伴う癌、 $K-ras$ 変異体及び $K-ras$ 依存性腫瘍を含む癌、 Ras 変異体を含む癌及び Ras - 依存性の癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、骨髄腫、白血病、肥満、敗血症性ショック及び原発性開放隅角緑内障の予防又は治療における使用のための請求項 2 4 に記載の化合物又は組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、新規なピリミジン化合物及びそれらを含む組成物並びにそれらの製造方法に関する。該化合物はプロテインキナーゼ I K K 及び / 又は T B K - 1 の異常活性に関連する疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

酵素の一つの重要な大きなファミリーは、プロテインキナーゼファミリーである。およそ 500 の異なる既知のプロテインキナーゼが存在する。プロテインキナーゼは、種々の基質タンパク質におけるアミノ酸側鎖のリン酸化反応を触媒する働きをする。I - B - キナーゼ、I K K (I - B - キナーゼ - 3 (I K K 3) 又は誘導型 I - B - キナーゼ (I K K i) としても知られている) 及び T A N K 結合キナーゼ - 1、T B K - 1 (T 2 K 又は N F - B - 活性化キナーゼとしても知られている) は、セリン - スレオニンキナーゼである。研究は、プロテインキナーゼが、情報伝達、転写調節、細胞運動性及び細胞分裂を含む多くの細胞機能において、重要な役割を演じることを示した。異常な又は不適当なプロテインキナーゼ活性は、ある疾患状態の進行及び維持の一因となり得る。幾つかの癌遺伝子はまた、プロテインキナーゼをコードすることも示されてきたが、それはキナーゼが腫瘍形成において役割を演じることを示唆する。

10

【0003】

I K K は、N F - B ファミリーのような転写因子の活性化のための“古典的な” I K K 経路の構成要素であるとは信じられていないが、ここで、その同族体である I K K 及び I K K が重要な役割を有することは既知である。しかし、N F - B ファミリー及びインターフェロン - 制御因子 3 (I R F 3) のような転写因子の制御のための別の機構に關与していることが示されているが、それらの全てが炎症促進性サイトカインを含む多数の調節タンパク質の発現調節に關与することが既知である。I K K は、N F - B ファミリーの一員である c R e l の C - 末端ドメインを直接リン酸化して、I K B - c R e l 複合体の解離を誘導し、それにより、c R e l の核内蓄積が許容される。

20

【0004】

異常な I K K 活性は、癌及び肥満を含む多数の疾病分野に関連している。研究は、I K K (I K B E) をコードする遺伝子が増幅され、ある種の乳がん細胞系及び患者由来の腫瘍が過剰発現されることを示した。更に、これらの細胞系における I K B E 遺伝子発現の抑制は、細胞死を誘導する (B o e h m 等、C e l l、2007 年、129 巻、1065 - 1079 頁)。I K K はまた、エストロゲン受容体をリン酸化することも示され、その活性は、乳がん腫瘍におけるタモキシフェン耐性に関連する (G u o 等、T h e J o u r n a l o f t h e B i o l o g i c a l C h e m i s t r y、2010 年、285 巻、3676 - 3684 頁)。I K K はまた、ヒトの卵巣がん株及び原発腫瘍においても頻繁に過剰発現される。更に、I K K の過剰発現は、細胞にシス - プラチンに対する耐性を生じさせるが、一方、I K K ノックダウンはシス - プラチン感受性を回復する (G u o 等、T h e A m e r i c a n J o u r n a l o f P a t h o l o g y、2009 年、175 巻、324 - 333 頁)。これらの所見は、I K K 阻害剤が、ある種の癌の治療において有効性を示し得ることを示唆する。

30

【0005】

I K K ノックアウトマウスは、高脂肪食誘発肥満、肝臓及び脂肪における慢性炎症、肝脂肪変性及び全身のインスリン抵抗性から保護される。そのようなマウスはまた、脱役タンパク質 U C P I の増強された発現を介して増大したエネルギー消費も示す (C h i a n g 等、C e l l、2009 年、138 巻、961 - 975 頁)。これらの所見は、I K K 阻害剤が、肥満及び糖尿病のような関連疾患の治療において有効性を有し得ることを示唆する。

40

【0006】

先天性免疫機構において、T B K 1 は、トール様受容体 (T L R 4) と連動する (細菌細胞壁からの) リポ多糖類又は T L R 3 と連動する (二重鎖の R N A ウイルスからの) 二重鎖の R N A への応答において活性化されている。それはまた、T N F 及びインターロイ

50

キン１（ＩＬ－１）のような炎症促進性サイトカインへの応答においても活性化されている。一度活性化されたＴＢＫ１はリン酸化して、インターフェロン－並びにインターロイキン－８（ＩＬ－８）及びＲＡＮＴＥＳのようなケモカインの産生を引き起こす転写因子であるＩＲＦ３を活性化する。これらの物質は細菌及びウイルスによる感染に対する宿主防衛の媒介において重要な役割を演じる。ＩＲＦ３が発現していないマウスは、ＬＰＳ－誘発敗血症性ショックに対して抵抗性である。これらの所見は、ＴＢＫ１の阻害剤が、敗血症性ショックの治療／予防のために及び／又は炎症疾患の治療のために有効性を有し得ることを示唆する。

【０００７】

ＴＢＫ－１はまた、低酸素症に対する応答を活性化し及び血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）及びＩＬ－１のような血管新生促進因子の産生を促進する。ＴＢＫ－１の発現は、低酸素症の２４時間後に２．５－３倍上昇するが、これはＶＥＧＦの発現における増加に類似する。低酸素症誘導のＶＥＧＦ発現は、ＴＢＫ１のｓｉＲＮＡノックダウンにより無効にされ得る。ＴＢＫ１のｍＲＮＡ及びタンパク質の濃度は、悪性の結腸がん細胞及び乳がん細胞において高められる。ＴＢＫ１はまた、Ｒａ１Ｂ／Ｓｅｃ５エフェクター複合体により回復及び活性化されるが；癌細胞中の、慢性的なＲａ１Ｂ活性化を介するこの経路の構造的関与はアポトーシスのプログラムの開始を制限する。ガン原遺伝子ＫＲＡＳは、それらの殆どが活動的で且つ標準的な療法に対して殆ど応答しない多様なヒト腫瘍中で突然変異される。ＫＲＡＳ依存性腫瘍細胞系におけるＴＢＫ１のノックダウンは、細胞死を引き起こすことが示されてきた。これらの所見は、ＴＢＫ１の阻害剤が癌の治療において有効性を有し得ることを示唆する（Ｂａｒｂｉｅ等、Ｎａｔｕｒｅ、２００９年、４６２巻、５号、１０８－１１４頁）。ＩＫＫとＴＢＫ－１の双方は、多数の癌細胞系においてＡｋｔをリン酸化及び活性化することが示されてきた（Ｏｕ等、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ、２０１１年、４１巻、４５８－７０頁；Ｘｉｅ等、ＰＮＡＳ、２０１１年、１０８巻、１６号、６４７４－６４７９頁）。Ａｋｔは、細胞増殖及び細胞生存において極めて重要な役割を演じる多数の経路における拠点として作用する主な情報伝達キナーゼである。更に、多数のＮＳＣＬＣ細胞系におけるＴＢＫ－１のｓｈＲＮＡノックダウンは、細胞生存を阻害することを示してきた。これらの結果は、更に、Ａｋｔのリン酸化及びＴＢＫ－１ノックダウン感受性ＮＳＣＬＣ癌細胞系の増殖の双方を阻害し得るＴＢＫ－１及びＩＫＫキナーゼの低分子デュアル阻害剤の使用により実証し得る。このことは更に、癌の治療におけるＴＢＫ－１／ＩＫＫ阻害剤の潜在力を示す（Ｏｕ等、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ、２０１１年、４１巻、４５８－７０頁）。

【０００８】

詳細には、これらの及び関連する理由のために、異常なＩＫＫ及び／又はＴＢＫ１活性は、種々の疾患状態を導き得る。ＩＫＫ及び／又はＴＢＫ１機構により媒介される疾患状態は、炎症及び組織修復障害、特に間接リウマチ、炎症性腸疾患、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）；変形性関節炎、骨粗しょう症及び線維症；乾癬、アトピー性皮膚炎及び紫外線照射（ＵＶ）誘発皮膚損傷を含む皮膚病；全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎を含む自己免疫疾患；組織又は臓器拒絶反応、アルツハイマー病、卒中、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、肥満、糖尿病、糸球体腎炎、ホジキン病を含む癌、悪液質、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）を含むある種のウイルス感染症を含む感染症に関連する炎症、成人呼吸窮迫症候群、毛細血管拡張性運動失調症、原発性開放隅角緑内障及び敗血症性ショックを含む。

【０００９】

ある種のピリミジニル－アミン類は、タンパク質キナーゼ阻害剤として機能することが知られている。例えば、国際公開第２００５／０１２２６２号パンフレット及び国際公開第２００９／０３２８６１号パンフレットは、ある種のそのような化合物を開示している。前者の公報において、該化合物はＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、ＣＤＫ７、ＣＤＫ９、ＧＳＫ３、オーロラキナーゼ及びＰＬＫ１の１種以上の阻害剤であることが提示されている。後者の公報において、該化合物は、タンパク質キナーゼ、例えば、ｃ－Ｊｕｎ

- 末端キナーゼ (JNK) の阻害剤であることが提示されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Boehm等、Cell、2007年、129巻、1065 - 1079 頁

【非特許文献2】Guo等、The Journal of the Biological Chemistry、2010年、285巻、3676 - 3684 頁

【非特許文献3】Guo等、The American Journal of Pathology、2009年、175巻、324 - 333 頁

10

【非特許文献4】Chiang等、Cell、2009年、138巻、961 - 975 頁

【非特許文献5】Barbie等、Nature、2009年、462巻、5号、108 - 114 頁

【非特許文献6】Ou等、Molecular Cell、2011年、41巻、458 - 70 頁

【非特許文献7】Xie等、PNAS、2011年、108巻、16号、6474 - 6479 頁

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第2005/012262号パンフレット

20

【特許文献2】国際公開第2009/032861号パンフレット

【発明の概要】

【0012】

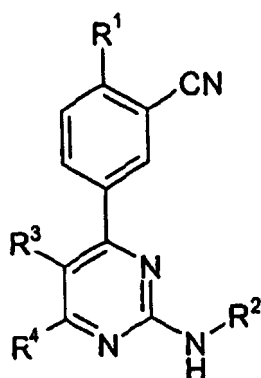
驚くべきことに、我々は、特定の置換様式を有するある種のピリミジニル - アミン類が、国際公開第2005/012262号パンフレット及び国際公開第2009/032861号パンフレットの教示を考慮すると予想外である、IKK 及び/又はTBK1の選択的阻害剤であることを今や見出した。それらは従って、異常なIKK 及び/又はTBK1 活性が疾患をもたらすところの患者集団において有用性を見出すことが期待される。

【0013】

従って、本発明は、一般式 (I)

30

【化1】



(I)

40

(式中、

R¹は、環の窒素原子を介して式 (I) で示されるフェニル基に結合された、4, 5, 6 又は7個の環原子を有する脂肪族ヘテロ環基であって、ハロゲン原子; OH; = O; それぞれハロゲン原子及びNR^aR^b基から独立して選択される1個以上の置換基で任意に置換された、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数2ないし4のアルケニル基及び炭素原子数2ないし4のアルキニル基; NO₂; CN; NR^aR^b; COR^c; OCOR^c; CO₂R^a; NR^aCOR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂

50

; $\text{SO}_2\text{R}^\circ$; $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 及び $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}_2$ から選択される 1 個以上の置換基で任意に置換された脂肪族ヘテロ環基を表し;

R^2 は、ハロゲン原子; NR^aR^b ; それぞれハロゲン原子及び NR^aR^b 基から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意に置換された、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 2 ないし 4 のアルケニル基及び炭素原子数 2 ないし 4 のアルキニル基; 及び

- $(\text{CH}_2)_p - \text{R}'$ (式中、 p は 0, 1, 2, 3 又は 4 を表し、 R' は、以下の置換基: OH ; NO_2 ; CN ; COR° ; OCOR° ; CO_2R^b ; $\text{NR}^a\text{COR}^\circ$; $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$; $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$; $\text{SO}_2\text{R}^\circ$; $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 及び $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}_2$ の 1 つを表し、及び / 又は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 - $\text{NR}^a\text{CO}(\text{CH}_2)_n -$ 又は基 - $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a -$ により任意に置換されている。) から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意に置換されたフェニル基又はヘテロアリール基を表し;

R^a は、水素原子又は炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基を表し;

R^b は、水素原子、基 NR^aR^a で任意に置換された炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基又は CH_2 部分が酸素原子又は NR^a 基で置き換えられ得るシクロアルキル基を表し;

R° は、水素原子、基 - NR^aR^b 又は基 NR^aR^b で任意に置換された炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基を表すか、又は R^a 及び R^b は、同じ窒素原子に結合される場合、一緒になって、 CH_2 部分が酸素原子又は NR^a 基で置き換えられ得る - $(\text{CH}_2)_m -$ 基を表し;

m は、4 又は 5 を表し;

n は、1 又は 2 を表し; 及び

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基を表す。) で表される化合物又はその塩の化合物を提供する。

【0014】

本発明の 1 態様において、 R^2 は上記で特定される置換基の 1 個以上で任意に置換されたフェニル基を表す。別の態様において、 R^2 は上記で特定される置換基の 1 個以上で任意に置換されたヘテロアリール基を表す。他の意味に解すべき場合を除き、この明細書中で述べられているあらゆる参照又は特定の態様が、 R^2 が任意に置換されたフェニル基である化合物に適用され得ること; 同様にこの明細書中で述べられているあらゆる参照が、 R^2 が任意に置換されたヘテロアリール基である化合物に適用され得ることを理解すべきである。

【0015】

本発明の化合物は、 IKK 及び / 又は $\text{TBK} - 1$ 受容体の阻害剤であり、従って、異常な IKK 及び / 又は $\text{TBK} - 1$ 活性と関連するか又は該活性により引き起こされる疾患の治療において有用である。

【0016】

アルキル基は、直鎖又は分岐鎖の何れかであり得る。アルキル基の例は、メチル基、エチル基、 n - プロピル基、 i so - プロピル基、 n - ブチル基、 t - ブチル基、 i - ブチル基、及び sec - ブチル基を含む。分岐していないアルキル基の中で、メチル基、エチル基、 n - プロピル基及び n - ブチル基が好ましい。分岐したアルキル基の中で、 i so - プロピル基、 t - ブチル基、 i - ブチル基、1 - エチルプロピル基、1 - エチルブチル基及び 1 - エチルペンチル基が言及され得る。

【0017】

アルコキシ基は、基 $\text{O} - \text{アルキル基}$ を表すが、ここで“アルキル基”は上記したもののが使用される。アルコキシ基の例は、メトキシ基及びエトキシ基を含む。他の例は、プロポキシ基及びブトキシ基を含む。

【0018】

アルケニル基は、直鎖又は分岐鎖であり得、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む。アルケニル基の例は、エテニル基、プロペニル基及びブテニル基を含む。好ましいアルケニル基は、エテニル基、1 - プロペニル基及び 2 - プロペニル基を含む。

【 0 0 1 9 】

アルキニル基は、直鎖又は分岐鎖であり得、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む。アルキニル基の例は、エチニル基、プロピニル基及びブチニル基を含む。好ましいアルキニル基は、エチニル基、1 - プロピニル基及び2 - プロピニル基を含む。

【 0 0 2 0 】

シクロアルキル基は、単環式又は二環式であり得る。二環式の基は、例えば、縮合又は架橋であり得る。単環式シクロアルキル基の例は、シクロプロピル基、シクロブチル基及びシクロペンチル基を含む。単環式シクロアルキル基の他の例は、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基である。二環式シクロアルキル基の例は、ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル基を含む。好ましくは、シクロアルキル基は、単環式であり、好ましくは7個までの炭素原子を有する。

10

【 0 0 2 1 】

ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。フッ素、塩素及び臭素が特に好ましい。

【 0 0 2 2 】

ヘテロ環基は、1ないし3個の炭素原子が、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子により置き換えられた炭素原子の環状基である。それは芳香族又は脂肪族であり得る。ヘテロアリール基は、例えば、単環式又は二環式であり得る。二環式のヘテロ環基において、各々の環に又はその環の1つのみに1個以上のヘテロ原子が存在し得る。ヘテロ原子は、好ましくは、O又はNである。好適な窒素原子を含むヘテロ環基は、対応するN - オキシド及び対応するS - モノ - 又はジ - オキシドを含む。

20

【 0 0 2 3 】

R^1 は、好ましくは、該基が式(I)で示されるフェニル基に結合されるところの窒素原子に加えて、環中に、1個以上が窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子であり得る、4、5又は6個の、特に5又は6個の原子を有する。例えば、 R^1 は、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、アゼチジン環、チオモルホリン環又はホモピペラジン環を表し得る。 R^1 が環中に4個の原子を有する場合、それは、例えば、アゼチジン環であり得る。好ましくは、 R^1 は、ピロリジン環を表す。該環が式(I)で示されるフェニル基に結合されるところの窒素原子に加えて、環中のいずれの窒素原子も R^b 基を有し得、一方、環中のいずれの硫黄原子も、所望のあらゆる酸化の程度であり得、即ち、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ であり得る。

30

【 0 0 2 4 】

R^1 は、1個以上の、例えば、3個までの、特に1個の任意の置換基を有し得る。炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数2ないし4のアルケニル基又は炭素原子数2ないし4のアルキニル基である置換基が存在する場合、これは、例えば、1個以上の、例えば、1ないし3個のハロゲン原子、例えば、塩素原子及び/又はフッ素原子、及び/又は NR^aR^b 基により置換され得る。そのような置換基は、例えば、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチル基又はジフルオロメトキシ基であり得る。 R^1 のための好ましい置換基は、ハロゲン原子、例えば、1又は2個のフッ素原子；OH；=O；メチル基；メトキシ基；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基；CN； NR^aR^b ； COR^c ； $OCOR^c$ ； CO_2R^a ； NR^aCOR^c 及び $NR^aCO_2R^b$ を含み、各 R^a 、 R^b 及び R^c は、好ましくは、それぞれ独立して、アルキル基、特にメチル基又は水素原子を表すか又は R^c は、 NR^aR^b 基、例えば、 NH_2 基も表し得る。1種以上の極性置換基、例えば、ヒドロキシ基、=O又は $CONR^aR^b$ の存在が望ましい。例えば、 R^1 は、未置換であるか又は1又は2個のフッ素原子、ヒドロキシ基（例えば、3 - ヒドロキシ基）、=O基、メチル基又は $CONH_2$ 基で置換され得る。ヒドロキシ基は好ましい置換基である。1又は2個のフッ素原子もまた、好ましい置換基である。

40

【 0 0 2 5 】

50

ヘテロアリアル基 R^2 は、例えば、3 個までの、例えば 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む、10 個までの環原子を有するヘテロ芳香族基であり得る。好ましくは、5 又は 6 個の環原子を有し、例えば、ピリジン環、ピラゾール環、イソキサゾール環、オキサゾール環、イミダゾール環、チアゾール環、1, 3, 4 - オキサジアゾール環、1, 3, 4 - オキサチアゾール環、ピリミジン環又はチオフエン環であり得る。 R^2 は、例えば、ピリジン環、ピラゾール環（例えば、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル、以後、2 - Me - ピラゾールとして言及する。）、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環であり得る。好ましい R^2 は、ピラゾール環（例えば、2 - Me - ピラゾール又は 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル（以後、1 - Me - ピラゾールとして言及する。））又は特に、フェニル環又はピリジル環を表す。

10

【0026】

基 R^2 は、未置換であるか又は、例えば、3 個までの、例えば、1 個の任意の置換基で置換され得る。炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 2 ないし 4 のアルケニル基又は炭素原子数 2 ないし 4 のアルキニル基である置換基が存在する場合、これは、例えば、1 個以上の、例えば、1 ないし 3 個のハロゲン原子、例えば、塩素原子及び / 又はフッ素原子、及び / 又は $NR^a R^b$ 基により置換され得る。そのような置換基は、例えば、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチル基又はジフルオロメトキシ基であるか、又は式 $(CH_2)_x NR^a R^b$ 又は $O(CH_2)_x NR^a R^b$ で表される基（式中、 x は、1、2、3 又は 4、例えば、1 又は 2 又は 3 を表す。）であり得る。式 $(CH_2)_x NR^a R^b$ で表される基において、 x は好ましくは 1 又は 2 を表し；式 $O(CH_2)_x NR^a R^b$ で表される基において、 x は好ましくは 2 又は 3 を表す。 R^a 及び R^b は、以下に提示された好ましい意味の 1 つを有し得る。

20

【0027】

R^2 のための好ましい置換基は、ハロゲン原子； $NR^a R^b$ ； $NR^a R^b$ で任意に置換された炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基； $NR^a R^b$ で任意に置換された炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基； $-CONR^a R^b$ ； $NR^a COR^c$ ；又は $SO_2 R^c$ を含む。そのような置換基の例は、 R が水素原子又は炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、例えばメチル基を表すところの以下： R ； OR ； $CONR^a R^b$ ； $NR^a COR^c$ ； $NR^a COCH_2 NR^b R^c$ ； $SO_2 R^c$ ；4 - モルホリン； $NR^a CO$ 1 - ピロリジン；1 - (4 - R - ピペラジン)； $NR^a (CH_2)_2 NR^b R^c$ ； $CONR^a R^b$ ； CO - 1 - (4 - R - ピペラジン)； $CONR^a R^b$ 4 - (1 - R - ピペリジン)；及び $CONR^a R^b (CH_2)_2 NR^c R^d$ を含む。特異的な例は、Me；OMe； $CONH_2$ ； $NHCOMe$ ； $NHCOCH_2 NMe_2$ ； $CONH_2$ ； $SO_2 Me$ ；4 - モルホリン； $NHCO$ 1 - ピロリジン；1 - (4 - Me - ピペラジン)； NMe_2 ； $NMeCOMe$ ； $NH(CH_2)_2 NMe_2$ ； $NMe(CH_2)_2 NMe_2$ ； CO 1 - (4 - Me - ピペラジン)； $CONH$ 4 - (1 - Me - ピペリジン) 及び $CONH(CH_2)_2 NMe_2$ を含む。

30

【0028】

R^2 がピリジル基又はフェニル基を表す場合、好ましくは、ハロゲン原子、 $-NR^a R^b$ 、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、 $-NR^a COR^c$ 、 $-CONR^a R^b$ ；及び SO_2 - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基（特に、上記で列挙された基のような具体的に言及された例）から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換され、同様に、1 個以上の炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で任意に置換される。好ましくは、そのような基は、1 個以上の、好ましくは 1 個のハロゲン原子、 $-NR^a R^b$ 、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、 $-NR^a COR^c$ 、 $-CONR^a R^b$ 及び SO_2 - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、特に、 $NR^a COR^c$ 、 $-CONR^a R^b$ 及び SO_2 - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択されるか；又は $NR^a R^b$ 、例えば NMe_2 で置換された炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基及び R^a 及び R^b が一緒になって N - Me - ピペリジン - 4 - イル基を表すところの $NR^a R^b$ から選択された置換基で置換されたピリジル基又はフェニル基である。

40

50

【0029】

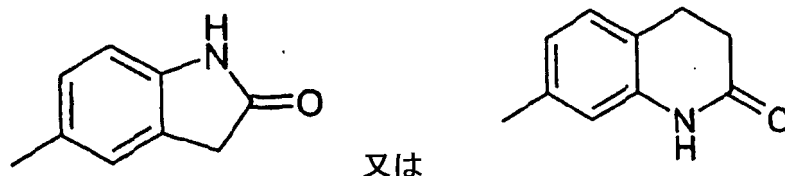
R^2 が、ピリジル基又はフェニル基以外の基、例えば、ピラゾール環又はイソキサゾール環である場合、好ましくは、未置換であるか又は上述した置換基の1個以上、好ましくは1個の、例えば、炭素原子数1ないし4のアルキル基、例えば、メチル基で置換される。例えば、 R^2 は、2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル基又は3-メチル-イソキサゾール-5-イル基であり得る。

【0030】

別の好ましい態様において、 R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基- $NR^aCO(CH_2)_n$ -又は基- $(CH_2)_nCONR^a$ -で置換された、例えば、ピリジル基又は、特に、フェニル基である基である。例えば、 R^2 は、以下

10

【化2】



を表し得る。

R^2 が、ヘテロ原子、特に、O又はNを含む少なくとも1個の置換基を含む化合物は、特別に言及する価値がある。そのような置換基は、 SO_2 -炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基及び炭素原子数1ないし4のアルコキシ-炭素原子数1ないし4のアルキル基を含むが、しかし、好ましくは、アミン部分又はアミド部分、例えば、 NR^aR^b ；それぞれ1個以上の、好ましくは1個の NR^aR^b 基で置換された、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ-炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数2ないし4のアルケニル基及び炭素原子数2ないし4のアルキニル基を含む基；及び
- $(CH_2)_p-R'$ （式中、 p は0, 1, 2, 3又は4を表し、 R' は、 NR^aCOR^c 又は $NR^aCO_2R^b$ を表すか又は R' は、 COR^c 又は $OCOCR^c$ （式中、 R^c は、 NR^aR^b 又は基 NR^aR^b で置換された炭素原子数1ないし4のアルキル基を表す。）を表すか又は R' は、 CO_2R^b （式中、 R^b は、 NR^aR^a で置換された炭素原子数1ないし4のアルキル基を表す。）を表す。）を含む基である。 R が上記で示された意味を有する以下の式で表される基が、例えば、存在し得る： $CONR''R$ ； $NR''COR$ ；4-モルホリン； $NR''CO$ 1-ピロリジン；1-(4- R'' ピペラジン)； $NR''(CH_2)_2NR''R$ ； $CONR''$ ； CO -1-(4- R'' ピペラジン)； $CONR''$ 4-(1- R'' ピペリジン)；及び $CONR''(CH_2)_2NR''R$ 。 R^2 が、隣接する環原子が縮合環を形成する基- $NR^aCO(CH_2)_n$ -又は基- $(CH_2)_nCONR^a$ -で置換された基である化合物はまた、このタイプの置換基を含むものとみなされ得る。

20

30

【0031】

上述の、即ち、ヘテロ原子を含む置換基はまた、 R^1 中に有利に存在し得る。

好ましくは、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立してメチル基又は、好ましくは、水素原子を表す。好ましくは、 R^3 及び R^4 の両方は、水素原子である。

40

【0032】

本発明の化合物が、1を超える R^a で表される部分を含む場合、これらは同一でも異なってもよい。特に指定のない限り、好ましくは、 R^a はメチル基であるか又は特に水素原子である。本発明の化合物が、1を超える R^b で表される部分を含む場合、これらは同一でも異なってもよい。 R^b が基 NR^aR^a で置換された炭素原子数1ないし4のアルキル基である場合、これは、例えば、 x が1、2、3又は4、例えば、2、3又は4、特に2又は3を表す、基 $(CH_2)_xNR^aR^a$ であり得る。 R^b が、 CH_2 部分が酸素原子又は NR^a 基で置き換えられ得るシクロアルキル基である場合、それは、例えば、4ないし7個、例えば、5又は6個の環原子を有し得る；それは、例えば、ピペリジン基、例え

50

ば、4 - ピペリジン基であり得る。R^bは、例えば、メチル基であるか又は、特に、水素原子であり得る。R^a及びR^bが、一緒になって、CH₂部分が酸素原子又は - NR^a - 基で置き換えられ得る - (CH₂)_m - 基を表す場合、それは、例えば、R^bが好ましくは水素原子又はメチル基である、- (CH₂)₄ -、- (CH₂)₅ -、- (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - 又は - (CH₂)₂ - NR^b - (CH₂)₂ - であり得る。

【0033】

特に指定のない限り、好ましくは、R^cは基NR^aR^bである。例えば、R^cは、R^a及びR^bのそれぞれが水素原子又はメチル基を表す、基NR^aR^bであり得る。

特に指定のない限り、pは、好ましくは0、1又は2を表す。例えば、pは、1であり得る；か又はpは0であり得る。

10

【0034】

1つの好ましい態様は、R¹は、例えば、ヒドロキシ基又はCONH₂基で、又は1個以上のハロゲン原子、特にフッ素原子で置換され得るか又は未置換であるピロリジン環を表し；

R²は、- NR^aR^b、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、- NR^aCOR^c、- CONR^aR^b及びSO₂炭素原子数1ないし4のアルキル基から選択される1個以上の置換基で任意に置換された、好ましくはモノ - 置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環、好ましくはピラゾール又は、特に、フェニル又はピリジルを表すか、或いはR²は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 - NR^aCO(CH₂)_n - 又は基 - (CH₂)_nCONR^a - で置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環、好ましくはピラゾール（特に、2 - Me - ピラゾール）又は、特に、フェニル又はピリジルを表し；及び

20

R³及びR⁴はそれぞれ水素原子を表す本発明の化合物を含む。

【0035】

よって、本発明の特に好ましい化合物は、R¹は未置換のピロリジン環を表し；

R²は - NR^aR^b、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、- NR^aCOR^c、- CONR^aR^b及びSO₂炭素原子数1ないし4のアルキル基から選択される置換基でモノ置換された2 - Me - ピラゾール環、フェニル環又はピリジル環を表すか或いはR²は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 - NR^aCO(CH₂)_n - 又は基 - (CH₂)_nCONR^a - で置換されたフェニル環又はピリジル環を表し；及び

30

R³及びR⁴はそれぞれ水素原子を表す化合物を含む。R^a、R^b及びR^cは好適には、前記した好ましい意味の1つを有する。

【0036】

更なる好ましい態様は、R¹は、例えば、ヒドロキシ基又はCONH₂基又はNH₂基又はNMe₂基で置換され得るか又は未置換であるモルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、アゼチジン環、チオモルホリン環又はホモピペラジン環、好ましくは、モルホリン環又はピペラジン環を表し；

R²は - NR^aR^b、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、- NR^aCOR^c、- CONR^aR^b及びSO₂炭素原子数1ないし4のアルキル基から選択される1個以上の置換基で任意に置換された、好ましくはモノ置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環、好ましくはピラゾール（特に、1 - 又は2 - Me - ピラゾール）又は、特に、フェニル又はピリジルを表すか或いはR²は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 - NR^aCO(CH₂)_n - 又は基 - (CH₂)_nCONR^a - で置換されたピリジン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環又はフェニル環、好ましくは、ピラゾール又は、特に、フェニル又はピリジルを表し；及び

40

R³及びR⁴はそれぞれ水素原子を表す本発明の化合物を含む。

【0037】

よって、例えば、本発明の化合物は、R¹は、例えば、ヒドロキシ基又はCONH₂基又

50

は NH_2 基又は NMe_2 基で置換され得るか又は未置換であるモルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、アゼチジン環、チオモルホリン環又はホモピペラジン環、好ましくは、モルホリン環又はピペラジン環を表し；

R^2 は $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、 $-\text{NR}^a\text{COR}^c$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 及び SO_2 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択される置換基でモノ置換された 2 - Me - ピラゾール環、フェニル環又はピリジル環を表すか或いは R^2 は、隣接する環原子が縮合環を形成する基 $-\text{NR}^a\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ - 又は基 $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a$ - で置換されたフェニル環又はピリジル環を表し；及び

R^3 及び R^4 はそれぞれ水素原子を表す化合物を含み得る。 R^a 、 R^b 及び R^c は好適には、前記した好ましい意味の 1 つを有する。

10

【0038】

本発明の好ましい化合物は、以下の化合物及びそれらの塩、特に、それらの医薬的に許容される塩を含む：

5 - (2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

5 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

5 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

20

2 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - オキサゾール - 5 - カルボン酸アミド

5 - [2 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

2 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド

5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

5 - [2 - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

30

5 - [2 - (オキサゾール - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

5 - [2 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 3 - メチル - ベンズアミド

(R) - 1 - {4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル} - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

40

【0039】

本発明の更に好ましい化合物は、以下の化合物及びそれらの塩、特に、それらの医薬的に許容される塩を含む：

5 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

5 - [2 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

5 - [2 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

5 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン -

50

- 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル]
- 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル]
- 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル]
- 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド
- N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 10
- 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド
- 1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド
- (R) - 1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド
- 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル
- (R) - 1 - { 2 - シアノ - 4 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - フェニル } - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド 20
- 5 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル
- 1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルアミド
- (S) - 1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド 30
- (R) - 1 - (2 - シアノ - 4 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド
- 2 - { 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピラゾール - 1 - イル } - アセトアミド
- 5 - [2 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル。
- 【 0 0 4 0 】
- 本発明の特に好ましい化合物は、以下の化合物及びそれらの塩、特に、それらの医薬的に許容される塩を含む：
- 5 - [2 - (4 - メトキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド
- N - { 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド
- 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド
- N - { 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド 40
- 50

- 5 - [2 - (3 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 -
ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ) - ピ
リミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン -
2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド
- 5 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4
- イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ)
- ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル 10
- ピロリジン - 1 - カルボン酸 { 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フ
ェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - アミド
- 5 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ]
- ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル
] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- N - { 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン -
2 - イルアミノ] - フェニル } - N - メチル - アセトアミド
- N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル
) - フェニル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 20
- 5 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ]
- ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - (2 - { 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3
- イルアミノ } - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - { 2 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ] - ピ
リミジン - 4 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド
- 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ベンズアミド 30
- N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン -
2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド
- 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - { 2 - [6 - (4 - メチ
ル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } -
ベンゾニトリル
- (R) - 1 - (2 - シアノ - 4 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) -
ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - ピロリジン - 2 -
カルボン酸アミド
- 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - 安息香酸 40
- 5 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル
] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピ
リミジン - 4 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2
- ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル
- 5 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ]
- ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) -
ベンゾニトリル
- 5 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] 50

- ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ((S) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - ベン
ゾニトリル

1 - (2 - シアノ - 4 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン
- 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - ピペリジン - 2 - カルボン
酸アミド

N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - フェ
ニル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

5 - { 2 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ]
- ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ベ
ンゾニトリル

N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - ((R) - 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 -
イル) - フェニル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトア
ミド

N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル
- フェニル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド
2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - [2 - (1 - メチル - 1
H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

1 - { 2 - シアノ - 4 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - ピ
リミジン - 4 - イル] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド

N - (5 - { 4 - [3 - シアノ - 4 - ((S) - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル)
- フェニル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

2 - ((R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - { 2 - [6 - (1 - メチル
- ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル
} - ベンゾニトリル

2 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - { 2 - [6 - (1 - メチル
- ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル
} - ベンゾニトリル

2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - { 2 - [6 - (1 - メチ
ル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イ
ル } - ベンゾニトリル

2 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - { 2 - [6 - (1 - メチル -
ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル }
- ベンゾニトリル。

【 0 0 4 1 】

本発明は、一般式 (I) で表される化合物の塩を含む。一般に、本化合物は、例えば、
鉱酸、未置換であるか又は、例えば、ハロゲン原子で置換された例えば 1 ないし 4 個の炭
素原子のアルカンカルボン酸のような、飽和又は不飽和のジカルボン酸のような、ヒドロ
キシカルボン酸のような、アミノ酸のような、強有機カルボン酸のような酸と又は未置換
であるか又は、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル - 又
はアリール - スルホン酸と付加塩を形成する。医薬的に許容される酸の付加塩は、一般に
、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、リン酸、乳酸、ビルビン酸
、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸
、乳酸、サリチル酸、オキサロ酢酸、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、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ベンゼンスル
ホン酸、イセチオン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フタル酸、アスパラギン酸及びグル
タミン酸、リジン及びアルギニンから形成されるものを含む。それ自身が医薬的に許容さ
れない塩、例えば、シュウ酸のような酸から誘導されたものは、本発明の化合物及びそれ
らの医薬的に許容される酸付加塩の取得における中間体として有用であり得る。

【 0 0 4 2 】

存在する置換基に依存して、式 (I) で表される化合物はまた、塩基との塩も形成する

。医薬的に許容される塩基の塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、カリウム及びナトリウムの塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム及びマグネシウムの塩及び有機塩基、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N - メチル - D - グルコミン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ - 、ジ - 又はトリ - 低級アルキルアミン、例えば、エチルアミン、第三ブチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン又はジメチルプロピルアミン或いはモノ - 、ジ - 又はトリ - ヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノ - 、ジ - 又はトリエタノールアミンとの塩を含む。対応する分子内塩が更に更に形成し得る。

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物はまた、溶媒和物、例えば、水和物も形成し得るが、これらもまた、本発明の範囲内に包含される。

10

【 0 0 4 4 】

一般式 (I) で表される化合物中に存在する置換基に依存して、本化合物は、立体異性体及び / 又は幾何異性体として存在し得る。全ての個別の立体異性体及び幾何異性体、並びに、それらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。更に、例えば、水素原子が重水素で置き換えられた同位体形態が、本発明の範囲内に包含される。ある同位体形態は、有利な生化学的特性、例えば、他の同位体形態を超える改善された代謝安定性又は向上した治療活性を有し得る；又は特異的な同位体形態は、生体撮像目的のために有用であり得、例えば、炭素 - 1 1、窒素 - 1 3、酸素 - 1 5 又はフッ素 1 8 同位体変異体は、ポジトロン放出断層撮影法のために使用し得る。

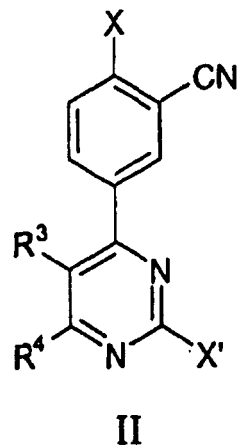
20

【 0 0 4 5 】

本発明はまた、

(a) 一般式 (I I) :

【 化 3 】



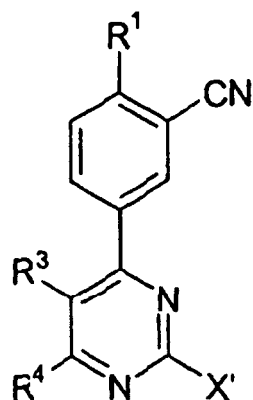
30

で表される化合物と一般式 R^2NH_2 及び R^1H で表されるアミンとを反応させる工程；又は

(b) 式 (I I I)

40

【化 4】

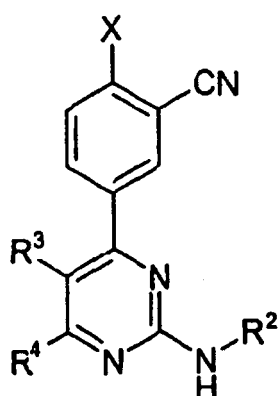


III

10

で表される化合物を一般式 R^2NH_2 で表される化合物と反応させる工程又は
(c) 式 (IV)

【化 5】



IV

20

30

で表される化合物を一般式 R^1H で表される化合物と反応させる工程
の何れかを含み、

ここで、X は脱離基を表し、

X' は脱離基を表し、及び

R^1 及び R^2 は一般式 (I) のために与えられた意味を有するところの本発明の化合物の製造方法も提供する。

【0046】

R^1 及び R^2 の意味に依存して、中間体 (III) / (IV) の幾つかは、新規であり、
本発明はまた、これらの中間体それ自身も提供する。

40

一般式 (I)、(III) 及び (IV) で表される化合物における脱離基 X 及び X' は、例えば、ハロゲン原子又はアルキル（好ましくはメチル）スルホン若しくはスルホキシド基であり得る。求核的な S_NAr の置換化学が、X 又は X' が、好ましくはフッ素原子、塩素原子又はアルキル（好ましくはメチル）スルホン若しくはスルホキシド基の場合において、 R^1 又は NR^2 を挿入するために使用し得る。

【0047】

さもなくば、パラジウムを触媒とする Buchwald-Hartwig タイプの化学が、X 又は X' が、好ましくは塩素原子、酸素原子又はヨウ素原子の場合において使用し得る。異なる X 及び X' 基の使用は、 S_NAr 又はパラジウムを触媒とする化学の何れか

50

と連動して、何れかの中心点における異なる反応性を制御するために使用し得る。例えば、 X がフッ素原子で且つ X' が塩素原子である場合、パラジウムを触媒とするカップリングが、式(II)で表される化合物と式 R^2NH_2 で表されるアミンの間に使用することができ、式(IV)で表される化合物を与える。

【0048】

$SnAr$ 反応は、一般に、もし必要であれば、例えば100 - 180 の間の加熱を伴って、アミンの存在において実施される。該反応は、例えば、還流条件下、常圧での通常の加熱を用いて、又は封管中で実施され得るか、さもなくば、超音波反応器が適用され得る。好適な溶媒、例えば、NMP、 $nBuOH$ 又はDMFが必要に応じて使用され得る。

【0049】

好適な塩基、例えば、DIPEA又は K_2CO_3 の添加が、反応を触媒することを補助し得る。さもなくば、例えば、0.5 - 2当量のHClの添加がまた、アリアルアミン又はヘテロアリアルアミンが反応相手として使用される場合、反応を触媒するために使用し得る。

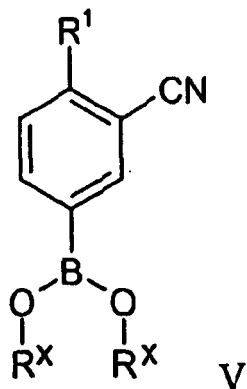
【0050】

Buchwald-Hartwigタイプの反応は、一般に、パラジウム触媒の存在において、2-クロロ、2-ブロモ又は2-ヨード化合物を必須のアミンと反応させることを含む。そのような変換を実施するために使用し得る条件の例は、国際公開第2008/62044号パンフレットに記載されている。

【0051】

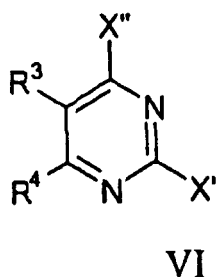
一般式(III)で表される化合物は、既知の方法と類似の方法により作成し得る。そのような方法の1つは、一般式(V)：

【化6】



(式中、各 R^x は、H又はアルキル基であり得るか又は2つの R^x 基は環状ボロン酸エステルを形成するように結合し得る。)で表されるボロン酸又はボロン酸エステルの、一般式(VI)：

【化7】



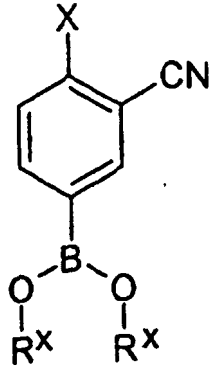
(式中、 X' は、式(II)及び(III)において与えられた意味を有し、 X'' は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表し、好ましくは X' 及び X'' は、同一であるか、又は、もし異なる場合、 X' は、フッ素原子、塩素原子又はアルキル(好ましくはメチル)スルホン若しくはスルホキシド基を表す。)で表されるピリミジンとの鈴木-宮浦クロスカッ

ブリングを介する。使用される典型的なボロン酸エステルは、例えば、ジメチルボロン酸エステル及びピナコールエステルを含む。式(VI)で表される化合物は、例えば、2,4-ジヨードピリミジン又は2,4-ジクロロピリミジンであり得る。2,4-ジヨードピリミジンは、水性のヨウ化水素酸との反応により、2,4-ジクロロピリミジンから製造され得る。

【0052】

一般式(V)で表される化合物は、例えば、式(VII)：

【化8】



10

VII

20

(式中、Xは、好ましくは、フッ化物又は塩化物を表す。)で表される対応するハロゲン化物の、式 R^1H で表される化合物との置換を介して調製され得る。例えば、100-180の加熱が、必要に応じて適用され得る。式(VII)で表される化合物は、商業的な供給業者から入手可能であり、これらの合成のための方法は本技術分野において既知である。

【0053】

式(II)で表される化合物は、式(III)で表される化合物の調製のための上述の方法と類似の方法を用いて、式(VII)で表される化合物及び式(VI)で表される化合物から調製し得る。

30

【0054】

異常なキナーゼ活性は、多くの疾患に関与している。例えば、JNKは、海馬ニューロンの興奮毒性を含む疾患、例えば、卒中、脊髄損傷、多発性硬化症及び頭部外傷；虚血/再灌流傷害及び、例えば、卒中、心筋梗塞、鬱血性心不全、心臓肥大及びアテローム性動脈硬化症に誘導し得るか又は逆にこれに伴う条件に関与している。JNKはまた、パーキンソン病及びアルツハイマー病のような神経変性疾患；神経管先天性欠損症；関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化症のような慢性炎症性疾患；肥満及びインシュリン抵抗性糖尿病；及び癌と関係し得る。個々の患者が同じ全体的症状を示す、例えば、乳がんのような多くの疾患において、該疾患は、患者によって異なる多数の異なる生化学的機序により引き起こされ及び維持され得る。そのような疾患の多くにおいて、あらゆる治療の有効性は、従って、該疾患状態を促進及び維持する生化学的機序に大きく依存するだろう。

40

【0055】

本発明の化合物は、IKK及び/又はTBK-1の阻害剤であり、そのため、異常なIKK及び/又はTBK-1活性を伴うか又はこれにより引き起こされる疾患の治療において有用である。そのような疾患は、炎症及び組織修復障害、特に間接リウマチ、炎症性腸疾患、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)；変形性関節炎、骨粗しょう症及び線維症；乾癬、アトピー性皮膚炎及び紫外線照射(UV)誘発皮膚損傷を含む皮膚病；全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎を含む自己免疫疾患；組織又は臓器拒絶反応、アルツハイマー病、卒中、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、肥満、糖尿病、糸球体腎炎、ホジキン病を含む癌、悪液質、後天性免疫不全症候群(AI

50

D S) を含むある種のウイルス感染症を含む感染症に関連する炎症、成人呼吸窮迫症候群、毛細血管拡張性運動失調症、原発性開放隅角緑内障及び敗血症性ショックを含む。

【 0 0 5 6 】

本発明の化合物の、J N Kのような他のキナーゼに対するよりも、I K K 及びT B K - 1に対する選択性のために、それらは、より低い選択性の化合物よりも、より少ない副作用で疾患の治療のために使用され得ることが期待される。同様に、それらが、特定の患者集団において疾患を標的とすることに特別な有用性を見出すことも期待されるが、即ち、ここで、該疾患は、異常なI K K 及び/又はT B K - 1活性により特異的に引き起こされる。

【 0 0 5 7 】

特に、本発明の化合物は、癌の治療において、特に、疾患が異常なI K K 及び/又はT B K - 1活性を伴う患者集団の治療において有用であることが期待される。I K K は、タモキシフェン抵抗性の乳癌を含む乳癌、シス - プラチン抵抗性の卵巣癌を含む卵巣癌、腫瘍増殖及び/又は残存がI K K キナーゼ活性に依存する癌、R a s 変異体及びR a s - 依存性腫瘍を含む癌及びl q 3 2 遺伝子座の増幅を伴う癌に関与してきた。T B K - 1は、K - r a s 変異体及びK - r a s 依存性腫瘍を含む癌、R a s 変異体を含む癌及びR a s - 依存性の癌、乳癌、肺癌、特に非小細胞肺癌 (N S C L C) 、卵巣癌、前立腺癌、骨髄腫及び白血病に関与してきた。

【 0 0 5 8 】

癌、特に、I K K 及び/又はT B K - 1に関連する癌に加えて、本発明の化合物は、肥満 (ここで、I K K が関与する) ; 及び低酸素症 - 誘発血管形成が関与する疾患 (数種の癌を含む) の治療及び予防、敗血症性ショック、及び原発性開放隅角緑内障 (これらの全てにおいてT B K - 1が関与する) の治療及び予防において特に有用であることが期待される。

【 0 0 5 9 】

本発明は、従って、医薬的に好適なキャリアと共に、本発明に従う化合物を含む医薬組成物を提供する。そのような組成物は、唯一の活性成分として本発明の化合物を含み得るか又はそれらは、更なる活性成分を含み得る。

【 0 0 6 0 】

本発明は更に、対象者への本発明に従う化合物又は組成物の投与を含む、対象者におけるI K K 及び/又はT B K - 1機構により媒介される疾患の治療又は予防方法 ; 治療における使用のための、特に、上述の疾患の何れかの治療又は予防における使用のための本発明に従う化合物又は組成物 ; 及び上述の疾患の何れかの治療に使用するための薬剤の製造における使用のための本発明に従う化合物を提供する。好ましくは、該化合物又は組成物は、哺乳動物、特にヒトに投与される。

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、唯一の活性剤として使用され得るものの、該化合物において、1種以上の更なる活性剤との組み合わせにおいて使用することもまた可能である。そのような更なる活性剤は、本発明に従う更なる化合物であるか、又はそれらは異なる治療剤、例えば、上述の疾患の一つ、特に、本発明の化合物により標的とされるのと同じ疾患を標的とする薬剤であり得る。本発明の化合物は、添加剤と共に共 - 処方され得るか又は別々に処方され、該添加剤と共に、逐次に、同時に又は連続して投与され得る。

【 0 0 6 2 】

治療効果を達成するのに必要となる活性成分の量は、当然、特定の化合物、投与経路、類型、種、年齢、体重、性及び対象者の病状及び対象者の腎機能及び肝機能を含む治療下の対象者及び治療される特定の障害又は疾患、並びにその重症度によって異なる。通常の知識を有する医師又は獣医は、病気の進展を、予防、反撃又は止めるために必要な薬剤の有効量を容易に決定及び指示することができる。

【 0 0 6 3 】

指示された効果のために使用される場合、本発明の経口薬量は、成人のために、1日当

10

20

30

40

50

り、体重 1 kg 当り約 0.01 mg (mg/kg/日) ないし約 100 mg/kg/日、好ましくは、1 日当り、体重 1 kg 当り 0.01 mg (mg/kg/日) ないし 10 mg/kg/日及び最も好ましくは 0.1 ないし 5.0 mg/kg/日の間で変動し得る。経口投与のために、組成物は、好ましくは、治療される患者への用量の症状調整のための活性成分の 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 及び 500 mg を含む個別の単位で提供される錠剤又は他の提示形式の形態で提供される。薬剤は、典型的には活性成分の約 0.01 mg ないし約 500 mg、好ましくは活性成分の約 1 mg ないし約 100 mg を含む。静脈注射では、最も好ましい用量は、定速注入の間、約 0.1 ないし約 10 mg/kg/分で変動し得る。有利には、本発明の化合物は、単回 1 日用量で投与され得るか又は総 1 日用量が、1 日当り 2 回、3 回又は 4 回の分割量で投与され得る。更に、本発明のための好ましい化合物は、好適な経鼻投与のビヒクルの局所使用を介する経鼻投与形態で又は当業者に周知の経皮的皮膚用パッチ剤のそれらの形態を使用する経皮経路を介して投与され得る。経皮的な送達システムの形態で投与されるために、用量投与は、当然、投与計画の全体に亘って断続的であるよりも連続的であり得る。

10

20

30

40

50

【0064】

本発明に従う製剤処方、経口投与、非経口投与（皮下投与、皮内投与、筋肉投与、静脈内投与（急速静注又は点滴）及び関節内投与を含む）、吸入投与（種々のタイプの定量加圧噴霧の手段により発生され得る微粒子粉末又は蒸気を含む）、噴霧器又は吸入器投与、直腸投与、腹腔内投与及び局所投与（皮膚投与、口腔投与、舌下投与及び眼内投与を含む）のために好適な処方を含むが、最も好適な経路は、例えば、受診者の状態及び障害に依存し得る。

【0065】

該処方は、都合よくは、単位用量形態で存在することができ、医薬の技術分野において周知の何れかの方法により製造され得る。全ての方法は、活性成分を 1 種以上の補助成分を構成するキャリアと結びつける工程を含む。一般に、該処方は、均一に及び緊密に活性成分を液体キャリア又は微粉化した固体キャリア或いは両方を結びつけ、その後、必要であれば、生成物を所望の処方に成形する。

【0066】

経口投与に好適な本発明の処方、各々活性成分の所定量を含むカプセル、カシェー、丸薬又は錠剤のような個別の単位として；粉末又は顆粒として；水性液体又は非水性液体の溶液又は懸濁液として；又は水中油型液体エマルジョン又は油中水型液体エマルジョンとして存在し得る。活性成分はまた、塊、舐剤又はペースト剤としても存在し得る。

【0067】

本化合物は、例えば、即時放出又は持続放出のために好適な形態で投与され得る。即時放出又は持続放出は、本化合物を含む好適な医薬組成物の使用により、又は特に持続放出の場合は、皮下埋め込み又は浸透圧ポンプのようなデバイスの使用により達成され得る。

【0068】

経口投与のための例示的な組成物は、例えば、容積付与のための微結晶性セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、粘度促進剤としてのメチルセルロース及び本技術分野において既知であるような甘味料又は香味剤を含み得る懸濁液；及び、例えば、微結晶性セルロース、リン酸ジカルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ソルビトール、ブドウ糖及び / 又は乳糖及び / 又は本技術分野において既知であるような他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤及び滑沢剤を含み得る速放錠を含む。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又は - 乳糖のような天然の糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウムのような天然及び合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等を含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を含むが、これに限定されない。本発明の化合物はまた、舌下投与及び / 又は口腔投与により口腔を介して送達され得る。成形錠、圧縮錠又は凍結乾燥錠は、使用され得

る例示的な形態である。例示的な組成物は、本化合物を、マンニトール、乳糖、ショ糖及び／又はシクロデキストリンのような速溶性希釈剤と共に処方するものを含む。同様にそのような処方に含まれるものは、セルロース（アビスル）又はポリエチレングリコール（PEG）のような高分子量の賦形剤であり得る。そのような処方はまた、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）、マレイン酸無水物コポリマー（例えば、ガントレッツ（Gantrez））のような粘膜接着を補助するための賦形剤及びポリアクリル酸コポリマー（例えば、カルボポール（Carbopol）934）のような放出を制御するための剤を含み得る。滑沢剤、流動促進剤、香料、着色剤及び安定剤はまた、製造及び使用を容易にするためにも添加され得る。これらの投薬形態において使用される活沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を含む。液体形態における経口投与のために、経口剤成分は、エタノール、グリセロール、水等の、あらゆる経口の、非毒性の、医薬的に許容される不活性キャリアと組み合わせられ得る。

10

20

30

40

【0069】

非経口投与のための処方は、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬及び対象とする賦形剤の処方を血液と等浸透圧の状態にする溶質を含み得る水性及び非 - 水性の滅菌注射溶液；及び懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非 - 水性の滅菌懸濁液を含む。該処方は、単位用量又は複数用量の容器、例えば、密封されたアンプル及びバイアル瓶中に存在し得、使用直前に、滅菌された液体キャリア、例えば、生理食塩水又は注射用蒸留水の添加のみを必要とする凍結乾燥（凍結乾燥された）条件中で貯蔵され得る。即座の注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌の粉末、顆粒及び錠剤から製造され得る。非経口投与のための例示的な組成物は、例えば、マンニトール、1, 3 - ブタンジオール、水、リンゲル溶液、等張食塩水のような、好適な非毒性で非経口的に許容される希釈剤又は溶媒、或いは、合成のモノ - 又はジグリセリド及び、オレイン酸又はクレモホル（Cremaphor）を含む脂肪酸を含む他の好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を含み得る。

【0070】

経鼻投与、噴霧投与又は吸入投与のための例示的な組成物は、例えば、ベンジルアルコール又は他の好適な保存剤、生物学的利用率を促進するための吸収促進剤及び／又は本技術分野において既知であるような他の溶解剤又は分散剤を含み得る生理食塩水中の溶液を含む。

【0071】

直腸投与のための処方は、ココアバター、合成グリセリドエステル又はポリエチレングリコールのような通常のキャリアを伴う座薬として存在し得る。そのようなキャリアは、典型的には通常の温度で固体であるが、しかし、該薬剤を放出するために直腸腔において液化及び／又は溶解される。

【0072】

口、例えば、口腔又は舌下における局所投与のための処方は、ショ糖及びアカシア又はトラガカントのような風味付けされた基材中に活性成分を含むドロップ剤及びゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアカシアのような基材中に活性成分を含むトローチ剤を含む。局所投与のための例示的な組成物は、プラスチックベース（ポリエチレンでゲル化された鉱油）のような局所キャリアを含む。

【0073】

特に上述の成分に加えて、本発明の処方は、問題になっている処方のタイプを考慮して本技術分野において慣用的な他の薬剤を含み得る、例えば、経口投与のために好適なものは、香味剤を含み得ると理解すべきである。

【0074】

以下の実施例は本発明を説明する。

使用された略語

B o c

第三プトキシカルボニル

50

(Boc) ₂ O	ジ - 第三ブチルジカーボネート
Dave - Phos	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) ビフェニル
DCM	ジクロロメタン
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOH	エタノール
EtOAc	酢酸エチル
Eqv.	当量
HCl	塩酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC - MS	液体クロマトグラフィー - 質量分析
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
Min.	分
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
NaO ^t Bu	ナトリウム第三ブトキシド
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NMM	N - メチルモルホリン
NMP	N - メチルピロリドン
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pet ether	石油エーテル
rt	室温
S.M.	出発物質
THF	テトラヒドロフラン
w/w	質量に対する質量比
Xantphos	4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン

10

20

30

40

50

【0075】

使用した分析法

MeOH - FA : Phenomenex Luna C18 (2) 3 μm、50 × 4.6 mm ; A = 水 + 0.1% ギ酸 ; B = MeOH ; 45 ; %B : 0分 5%、1分 37.5%、3分 95%、3.51分 5%、4.5分 5% ; 2.25 mL / 分

ANAL pH2 __ MeOH __ QC : Phenomenex Luna C18 (2) 5 μm、150 × 4.6 mm ; 35 ; A = 水 + 0.1% ギ酸 ; B = MeOH ; 35 ; %B : 0分 5%、0.5分 5%、7.5分 95%、10分 95%、10.1分 5% ; 13分 5% ; 1.5 mL / 分

方法X : Xterra MS C18 2.5 μm、4.6 × 50 mm ; A = 水 + 0.1% ギ酸 ; B = MeCN + 0.1% ギ酸 ; 25 ; %B : 0分 10%、4分 90%、7.5分 90%、7.6分 10% ; 1.0 mL / 分

方法Y : Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 × 50 mm ; A = 水 + 0.025% TFA ; B = MeCN + 0.025% TFA ; 25 ; %B : 0分 15%、3分 95%、4分 95%、4.1分 15% ; 0.4 mL / 分

方法Z : Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 × 100 mm ; A = 水 + 0.025% TFA ; B = MeCN + 0.025% TFA ; 25 ; %B : 0分 30%、4分 80%、6分 80%、6.1分 30% ; 0.3 mL / 分

方法B : Zodiacsil C18 5 μm、4.6 × 50 mm ; A = 水 + 0.01 M ギ酸アンモニウム ; B = MeOH ; 25 ; %B : 0分 60%、3分 90%、8分 90%、8.1分 60% ; 1.0 mL / 分

方法C : Xterra MS C18 2.5 μm、4.6 × 50 mm ; A = 水 + 0.1

% ギ酸 ; B = MeCN + 0.1 % ギ酸 ; 25 ; % B : 0 分 20 %、4 分 50 %、6 分 90 %、8.5 分 90 %、8.6 分 20 % ; 1.0 mL / 分

方法 D : Xterra MS C18 2.5 μ m、4.6 \times 50 mm ; A = 水 + 0.1 % ギ酸 ; B = MeCN + 0.1 % ギ酸 ; 25 ; % B : 0 分 10 %、4 分 90 %、7.5 分 90 %、7.6 分 10 %、8 ; 1.0 mL / 分

方法 E : Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 \times 100 mm ; A = 水 + 0.025 % TFA ; B = MeCN + 0.025 % TFA ; 25 ; % B : 0 分 10 %、4 分 80 %、5 分 80 %、5.1 分 10 % ; 0.3 mL / 分

方法 F : Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 \times 100 mm ; A = 水 + 0.025 % TFA ; B = MeCN + 0.025 % TFA ; 25 ; % B : 0 分 20 %、3 分 80 %、4 分 80 %、4.1 分 20 % ; 0.4 mL / 分

方法 G : Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 \times 50 mm ; A = 水 + 0.025 % TFA ; B = MeCN + 0.025 % TFA ; 25 ; % B : 0 分 20 %、2 分 80 %、4 分 80 %、4.1 分 20 % ; 0.4 mL / 分

方法 H : Zodiacsil C18 5 μ m、4.6 \times 50 mm ; A = 水 + 0.01 M ギ酸アンモニウム ; B = MeOH ; 25 ; % B : 0 分 5 %、4 分 90 %、10 分 90 %、10.1 分 5 % ; 1.0 mL / 分

方法 I : Xterra MS C18 1.8 μ m、4.6 \times 50 mm ; A = 水 + 0.1 % ギ酸 ; B = MeCN + 0.1 % ギ酸 ; 25 ; % B : 0 分 20 %、4 分 90 %、6 分 90 %、6.1 分 20 % ; 1.0 mL / 分

【0076】

生物試験

本発明の化合物（下記のようにして合成された）は、以下のようにして、IKK 及び TBK-1 酵素に対する活性のために試験された：

阻害試験は、時間分解蛍光に基づく Lanthascreen（登録商標）アッセイを使用して実施された。フルオレセイン標識された基質ペプチドのリン酸化が、テルビウムで標識されたリン酸特異的抗体を使用して測定された。テルビウムは、340 nm で励起され、蛍光へ変換される FRET エネルギーが 495 及び 520 nm で測定された。520 及び 495 の間の放出比は、キナーゼによる基質のリン酸化のレベルの指標である。

【0077】

キナーゼ阻害アッセイ（10 μ L）は、384 ウェルプレート形式において 20 で実施された。化合物の IC₅₀ 値は、二重試験における 8 又は 10 点円弧を用いる放射アッセイ（Invitrogen）に基づいて ATP（20 μ M）のための明確な K_m で決定された。最終反応条件は、50 mM HEPES（pH 7.5）、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01 % BRiJ-35 からなるキナーゼアッセイ緩衝液中に、フルオレセイン-IKB 基質（DRHDSGLDSMKDE）400 nM、ATP 20 μ M、IKK 又は TBK1 をそれぞれ 2 nM 又は 8 nM 及び DMSO 3 % を含んでいた。

【0078】

化合物希釈液は、10 mM DMSO ストックから DMSO 中への希釈により調製された。化合物希釈液の系列は、キナーゼアッセイ緩衝液中で更に希釈されて 12 % DMSO ストックを与え、該アッセイにおける最終濃度は、3 % DMSO を与えた。

【0079】

キナーゼリン酸化アッセイは、キナーゼの添加により開始され、この反応は IKK 及び TBK-1 キナーゼのために、それぞれ 1 時間又は 2.5 時間進められた。どちらの条件もリン酸化の直線性の範囲内であった。反応を 10 mM EDTA の添加により停止させ、どちらも TR-FRET 希釈緩衝液（Invitrogen）中で、IKB ペプチド上のセリン 32 におけるリン酸化に対するテルビウム標識された抗体 1.5 nM で 1 時間培養した後、リン酸化が検出された。

【0080】

10

20

30

40

50

試験の結果は、以下の化学合成下で示される。I K K のために提示されるデータにおいて、 $< 9 \mu\text{M}$ は、 $300 \text{ nM} \sim 9 \mu\text{M}$ の範囲において活性を有することを意味し； $< 300 \text{ nM}$ は、 $30 \text{ nM} \sim 300 \text{ nM}$ の範囲において活性を有することを意味し；T B K - 1のために提示されるデータにおいて、 $< 3 \mu\text{M}$ は、 $300 \text{ nM} \sim 3 \mu\text{M}$ の範囲において活性を有することを意味し； $< 300 \text{ nM}$ は、 $30 \text{ nM} \sim 300 \text{ nM}$ の範囲において活性を有することを意味する。

【 0 0 8 1 】

実施例 D M X - 1、8、9、14及び16の化合物が、I K K 及びT B K - 1に加えて、T B K 1、I K K 、J n k 1及びJ n k 3に対する活性のために試験された。T B K 1、I K K 、J n k 1及びJ n k 3は、Reaction Biology Corp.のKinase Hotspot Technologyを使用する放射標識された P^{33}ATP を使用してスクリーニングされた。J n k 1及びJ n k 3に対するスクリーニングは、ATPのためのKmにおいて実行された。I K K 及びT B K - 1のスクリーニングもまた、これらの酵素のためのATPのためのKmにおいて上記のようにして実行された。化合物が放射標識された P^{33}ATP のアッセイを使用してT B K - 1に対してスクリーニングされた場合、表中の全ての化合物は 300 nM において $> 95\%$ 阻害を示した。I K K に対するスクリーニングは、 $1 \mu\text{M}$ のATPを使用する1点において実施され、パーセント阻害が丸括弧中に示された。更に、実施例 D M X - 56、66及び69の化合物が、I K K 及びT B K - 1に加えて、T B K - 1、I K K 及びJ n k 1に対する活性のために試験された。T B K - 1、I K K 及びJ n k 1は、Reaction Biology Corp.のKinase Hotspot Technologyを使用する放射標識された P^{33}ATP を使用してスクリーニングされた。I K K 及びT B K - 1のスクリーニングもまた、これらの酵素のためのATPのためのKmにおいて上記のようにして実行された。

化合物が放射標識された P^{33}ATP のアッセイを使用してT B K - 1に対してスクリーニングされた場合、全ての化合物は 300 nM において $> 95\%$ 阻害を示した。I K K 及びJ N K - 1に対するスクリーニングは、 $10 \mu\text{M}$ のATPを使用する1点において実施され、パーセント阻害が丸括弧中に示された。

【 表 1 】

実施例	～50%阻害のために必要な化合物の濃度 (nM)				
	I K K-ε	T B K-1	I K K-β	J n k-1	J n k-3
D M X-1	2	4	1000 (48)	254	>10000
D M X-8	3	3	1000 (50)	354	>10000
D M X-9	3	3	1000 (34)	262	10000 (51)
D M X-14	3	2	1000 (45)	201	>10000
D M X-16	2	1	1000 (43)	222	>10000
D M X-56	8	3	1000 (56)	>1000 (21)	-
D M X-66	21	24	1000 (43)	1000 (52)	-
D M X-69	4	4	1000 (54)	1000 (43)	-

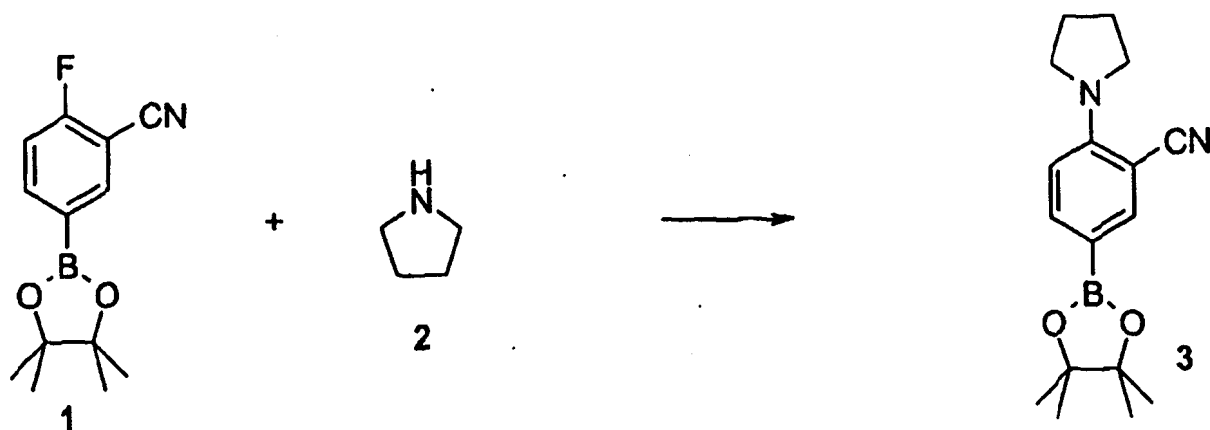
【 0 0 8 2 】

化学合成実施例

実施例 D M X - 1 : 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミドの合成

2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゾニトリル

【化 9】



10

3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル - ボロン酸ピナコールエステル (250 mg、1.01 mmol) を NMP (4 mL) 中に溶解した。ピロリジン (415 μ L、5.05 mmol) を添加し、混合物を 5 分間超音波 (300 W、攪拌) において 140 で加熱した。該反応を更に 14 回繰り返した。15 回分の反応混合物を混合し、溶媒を真空下 (Genevac (登録商標)) でエバポレートした。残渣を EtOAc (200 mL) 中に溶解し、該溶液を飽和食塩水 (2 \times 75 mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下でエバポレートした。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 - 63 メッシュのシリカゲル、90 % イソヘキサン - EtOAc) により精製して表題化合物を灰白色固体として得た (2.84 g、63 %) ; LC - MS、R_t = 3.33 分 (MeOH - FA 法)、m/z 298 (MH⁺)。

20

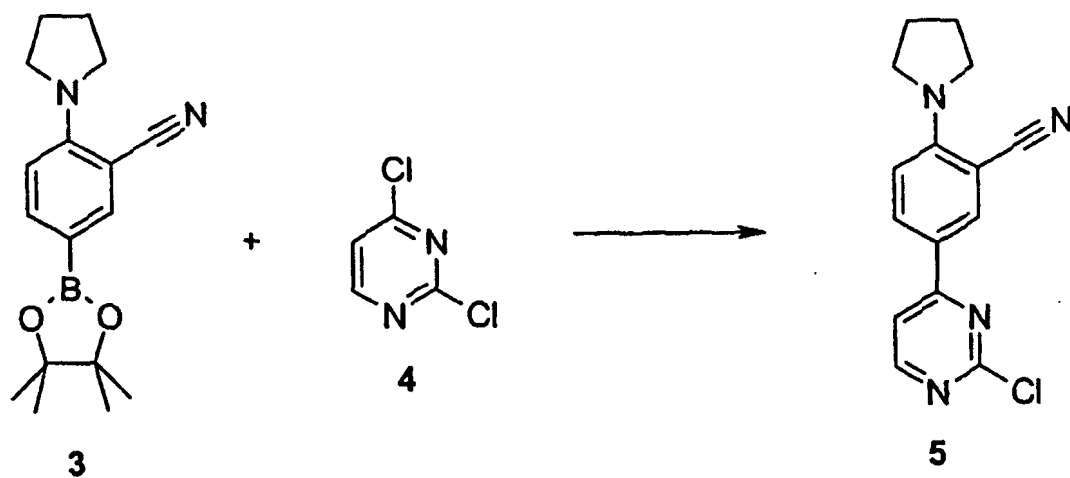
この手順に加えて、類似の反応が、もう一つの方法として、封管において DMF 中 120 で加熱するか又はもう一つの方法として、MeCN 中 80 で加熱することにより達成され得る。

【0083】

5 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

30

【化 10】



40

ピロリジン - 1 - イル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゾニトリル (200 mg、0.67 mmol)、2, 4 - ジクロロピリミジン (120 mg、0.81 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (78 mg、0.07 mmol、10 mol %) 及び炭酸ナトリウム (213 mg、2.01 mmol) を 1 : 1 の 1, 4 - ジオキサン - H₂O (4.0 mL) で希釈した。その後混合物を 10 分間超音波 (300 W、攪拌) において 100

50

で加熱した。該反応を更に4回繰り返した。反応混合物を混合し、溶媒を真空下 (Genevac (登録商標)) でエバポレートした。残渣をDCM (150 mL) とH₂O (50 mL) の間で分配させた。有機相を水 (50 mL) と飽和食塩水 (75 mL) で洗浄した。その後有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下でエバポレートした。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (40 - 63メッシュのシリカゲル、70% イソヘキサン - EtOAc) により精製して表題化合物を黄色固体として得た (727 mg、76%) ; LC-MS、R_t = 2.80分 (MeOH - FA法)、m/z 285、287 (MH⁺)。

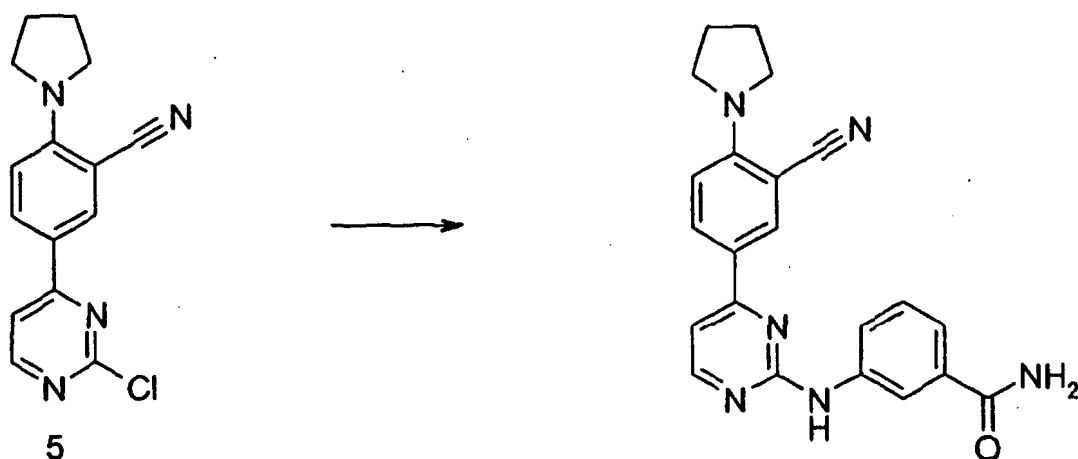
この手順に加えて、類似の反応が、もう一つの方法として、封管において1:1の1, 4 - ジオキサン - H₂O中100 - 110 で加熱することにより達成され得る。

10

【0084】

3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド (DMX - 1)

【化11】



20

DMX-1

5 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル (50 mg、0.18 mmol) をNMP (1 mL) 中に溶解した。3 - アミノベンズアミド (100 mg、0.734 mmol) を添加し、該混合物を45分間超音波 (300 W、攪拌) において140 で加熱した。溶媒を真空下 (Genevac (登録商標)) でエバポレートした。残渣をDMSO (1.5 mL) 中に溶解し、粗生成物を逆相分取用LC-MSにより精製した。所望の生成物を含む画分を混合し、溶媒を真空下 (Genevac (登録商標)) でエバポレートした。表題化合物を灰白色固体として得た (15.3 mg、23%) ; LC-MS、R_t = 8.00分 (ANALpH2 __ MeOH __ QC)、m/z 400 (MH⁺)。

30

【0085】

この手順に加えて、類似の反応が、もう一つの方法として、生成物を逆相分取用LC-MS又はシリカにおけるフラッシュクロマトグラフィーの何れかにより精製することを伴って、15ないし360分間超音波において120 - 160 で加熱することにより達成され得る。もう一つの方法として、類似の反応がまた、封管中、16時間の還流でのTHF中のカリウム第三ブトキシド又は封管中、125 - 16時間のDMF中の炭酸カリウムを用いても達成され得る。

40

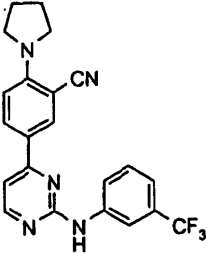
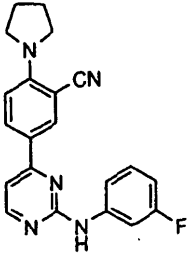
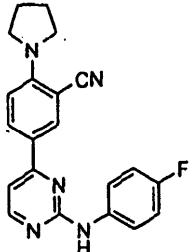
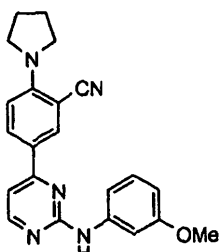
化合物DMX - 1は、< 30 nMの、IKK の阻害のためのIC₅₀を有し ; < 30 nMの、TBK - 1の阻害のためのIC₅₀を有する。

【0086】

以下の化合物は、実施例DMX - 1のために記載されたものと類似の化学を使用して製造された :

50

【表 2】

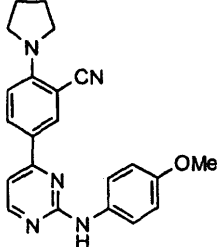
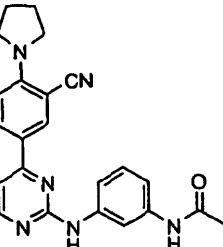
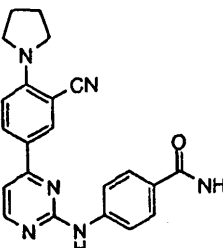
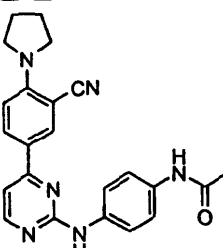
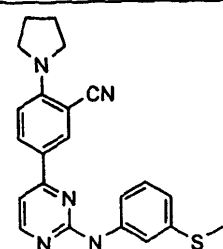
構造	実施例 No.	分析データ	IKKε の阻害 IC ₅₀	TBK-1 の阻害 IC ₅₀
	DMX-2	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 9.12 min; m/z 410 (MH ⁺); 淡茶色固体	<9μM	未試験
	DMX-3	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.98 min; m/z 360 (MH ⁺); 淡茶色固体	<300nM	未試験
	DMX-4	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.88 min; m/z 360 (MH ⁺); 淡茶色固体	<300nM	未試験
	DMX-5	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.87 min; m/z 372 (MH ⁺); 茶色固体	<30nM	未試験

10

20

30

【表 3】

	DMX-6	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.62 min; m/z 372 (MH ⁺); 茶色固体	<30nM	未試験
	DMX-7	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.10 min; m/z 399 (MH ⁺); 淡茶色固体	<30nM	<30nM
	DMX-8	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.05 min; m/z 385 (MH ⁺); 淡茶色固体	<30nM	<30nM
	DMX-9	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.08 min; m/z 399 (MH ⁺); 淡茶色固体	<30nM	<30nM
	DMX-10	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.21 min; m/z 420 (MH ⁺); 淡茶色固体	<30nM	<30nM

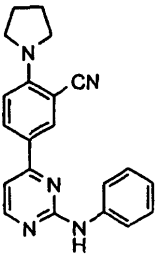
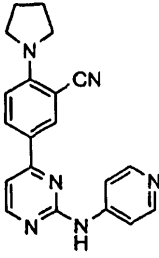
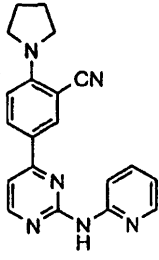
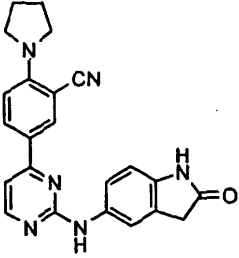
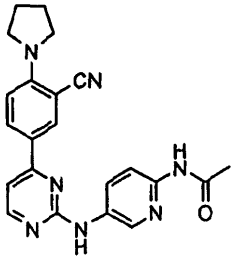
10

20

30

40

【表 4】

	DMX-11	AnalpH2_MeOH_QC; $R_t = 8.86 \text{ min};$ $m/z \ 342 \ (MH^+);$ 茶色固体	<9 μ M	未試験
	DMX-12	AnalpH2_MeOH_QC; $R_t = 5.88 \text{ min};$ $m/z \ 343 \ (MH^+);$ 黄色固体	<9 μ M	未試験
	DMX-13	AnalpH2_MeOH_QC; $R_t = 6.20 \text{ min};$ $m/z \ 343 \ (MH^+);$ 茶色固体	<9 μ M	未試験
	DMX-14	AnalpH2_MeOH_QC; $R_t = 8.04 \text{ min};$ $m/z \ 397 \ (MH^+);$ 茶色固体	<30nM	<30nM
	DMX-15	AnalpH2_MeOH_QC; $R_t = 8.10 \text{ min};$ $m/z \ 400 \ (MH^+);$ 淡茶色固体	<30nM	<30nM

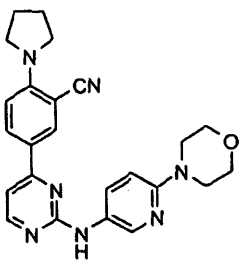
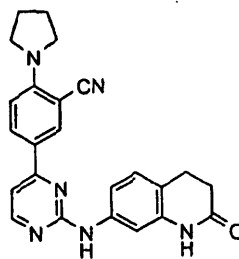
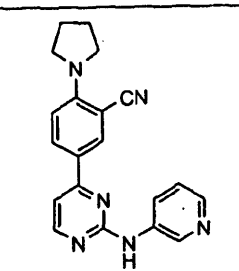
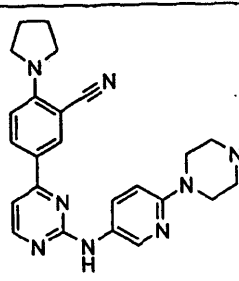
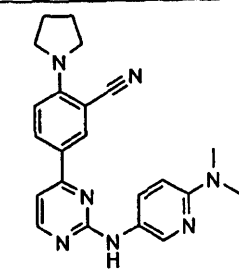
10

20

30

40

【表 5】

	DMX-16	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 7.56 min; m/z 428 (MH ⁺); 灰白色固体	<30nM	<30nM
	DMX-17	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.40 min; m/z 411 (MH ⁺); 淡茶色固体	<30nM	<30nM
	DMX-18	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 7.10 min; m/z 343 (MH ⁺); 赤色／茶色固体	<30nM	未試験
	DMX-19	方法 X; Rt = 2.70 min; m/z 441(MH ⁺); 黄色粉末	<30nM	<30nM
	DMX-20	方法 X; Rt = 2.90 min; m/z 386 (MH ⁺); 黄色粉末	<30nM	<30nM

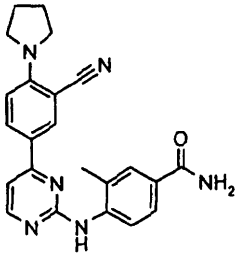
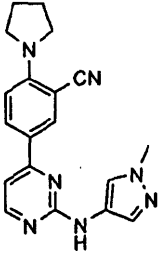
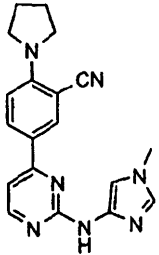
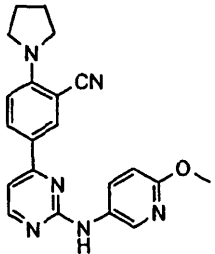
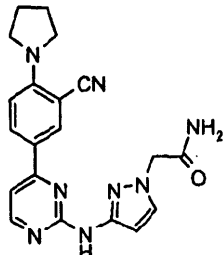
10

20

30

40

【表 6】

	DMX-21	方法 X; $R_t = 3.75 \text{ min};$ $m/z \text{ } 399 \text{ (MH}^+);$ 黄色粉末	<300nM	<300nM
	DMX-56	方法 X; $R_t = 4.13 \text{ min};$ $m/z \text{ } 346 \text{ (MH}^+);$ 黄色固体	<30nM	<30nM
	DMX-57† HCl 塩	方法 X; $R_t = 3.31 \text{ min};$ $m/z \text{ } 346 \text{ (MH}^+);$ 黄色固体	<300nM	<300nM
	DMX-58	方法 X; $R_t = 5.01 \text{ min};$ $m/z \text{ } 373 \text{ (MH}^+);$ 茶色固体	<30nM	<30nM
	DMX-59	方法 Y; $R_t = 1.65 \text{ min};$ $m/z \text{ } 389 \text{ (MH}^+);$ 白色固体	<300nM	<300nM

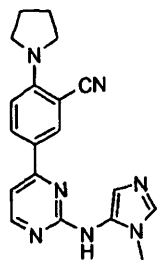
10

20

30

40

【表 7】

	DMX-60	方法 I; $R_t = 2.46 \text{ min};$ $m/z \text{ } 346 \text{ (MH}^+);$ 淡茶色固体	<300nM	<300 nM
---	--------	---	--------	---------

10

↑塩酸塩は、親化合物の遊離塩基を 2 M HCl - ジエチルエーテル中に溶解し、沈殿した塩酸塩を減圧下でのろ過により収集することにより調製した（化合物は、塩酸塩でスクリーニングされた。）。

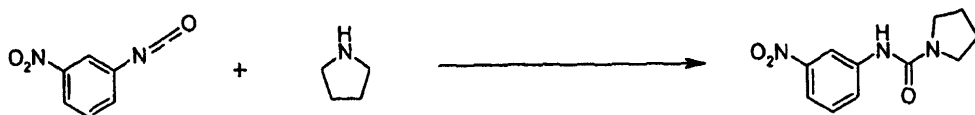
【0087】

実施例 DMX - 22 : ピロリジン - 1 - カルボン酸 { 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - アミドの合成

ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 - ニトロ - フェニル) - アミドの合成

【化 1 2】

20



ピロリジン (1 . 5 mL、18 . 3 mmol) を、無水 THF (60 mL) 中の 3 - ニトロフェニルイソシアネート (1 . 5 g、9 . 14 mmol) の攪拌溶液に添加し、混合物を還流下で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下でエバポレートした。その後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (Flashmaster、40 - 63 メッシュのシリカゲル、50 % イソヘキサン - EtOAc) により精製して表題化合物を灰白色固体として得た (1 . 85 g、86 %) ; LC - MS、 $R_t = 2 . 80$ 分 (MeOH - FA)、 $m/z \text{ } 236 \text{ (MH}^+)$ 。

30

【0088】

ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 - アミノ - フェニル) - アミドの合成

【化 1 3】



ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 - ニトロ - フェニル) - アミド (850 mg、3 . 40 mmol) を、1 : 1 の MeOH - EtOAc (100 mL) に溶解した。ラネー (Raney : 登録商標) ニッケルを添加 (スパチュラ満杯で 3 杯) し、続いて 5 分間かけてヒドラジン 1 水和物 (1 . 70 g、34 . 0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、その後セライトを通してろ過し、沈殿物を EtOAc (10 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を真空下でエバポレートし、残渣を EtOAc (50 mL) に溶解した。該溶液を飽和食塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下でエバポレートした。その後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (Flashmaster、40 - 63 メッシュのシリカゲル、EtOAc 10 % MeOH - EtOAc) により精製して表題化合物を淡黄色固体として得た (1 . 29 g、92 %) ; LC - MS、 $R_t = 0 . 99$ 分 (MeOH - FA)、 $m/z \text{ } 206 \text{ (MH}^+)$ 。

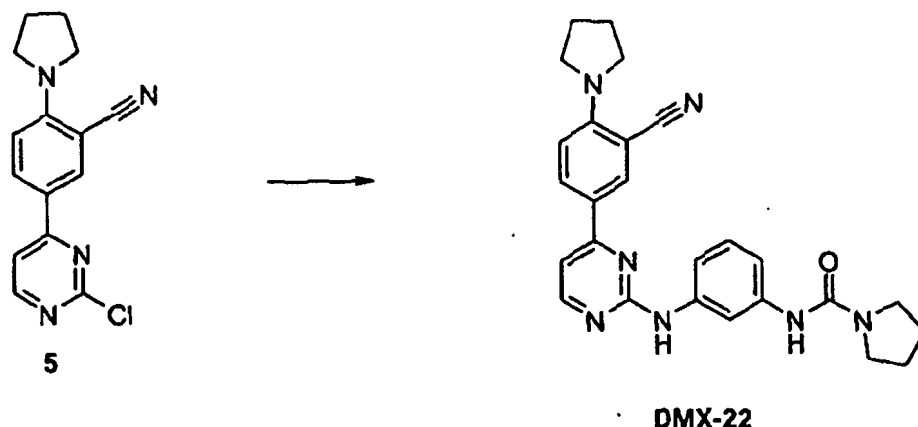
40

50

【 0 0 8 9 】

ピロリジン - 1 - カルボン酸 { 3 - [4 - (3 - シアノ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - アミド (DMX - 2 2)

【 化 1 4 】



10

20

30

5 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾニトリル (4 0 m g 、 0 . 1 4 1 m m o l) 、 ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 - アミノ - フェニル) - アミド (2 9 m g 、 0 . 1 4 1 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (6 . 4 m g 、 0 . 0 0 7 m m o l 、 5 m o l %) 、 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' - (N , N - ジメチルアミノピフェニル) (5 5 . 5 m g 、 0 . 1 4 1 m m o l) 及び NaO^tBu (2 0 . 3 m g 、 0 . 2 1 1 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) に溶解し、混合物を 1 0 分間超音波 (3 0 0 W 、 攪拌) において 1 0 0 ° で加熱した。該混合物を H_2O (1 0 m L) 及び $EtOAc$ (3 0 m L) で希釈し、相分離させた。水相を $EtOAc$ (2 0 m L) で抽出し、混合した有機物を乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、溶媒を真空下でエバポレートした。混合物を $DMSO$ (1 . 5 m L) に溶解し、粗生成物を逆相分取用 $LC-MS$ により精製した。所望の生成物を含む画分を混合し、溶媒を真空下でエバポレートした。表題化合物を黄色固体として得た (1 3 . 1 m g 、 2 1 %) ; $LC-MS$ 、 $R_t = 6 . 5 0$ 分 ($ANAL pH 2 \text{ --- } MeOH \text{ --- } QC$) 、 $m/z = 453$ (MH^+) 。

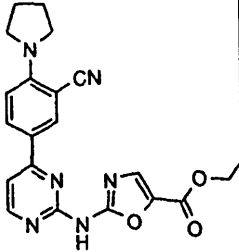
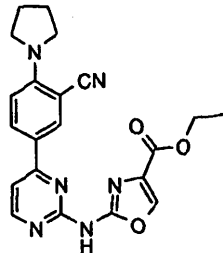
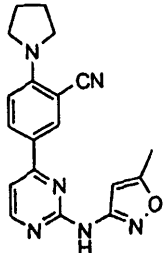
この手順に加えて、類似の反応がまた、反応基質を 7 0 - 1 0 0 ° で 1 時間、封管中で、ナトリウム第三ブトキシド、 $Dave-Phos$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 及び 1 , 4 - ジオキサンと共に攪拌することによっても達成され得る。

DMX - 2 2 は、 $< 3 0 nM$ の、 IKK の阻害のための IC_{50} を有し、 $< 3 0 nM$ の、 $TBK-1$ の阻害のための IC_{50} を有する。

【 0 0 9 0 】

以下の化合物は、実施例 DMX - 2 2 のために記載されたものと類似の化学を使用して製造された：

【表 8】

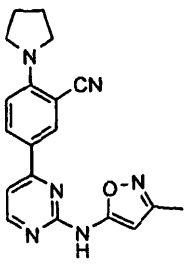
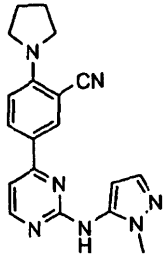
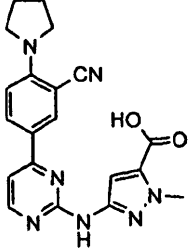
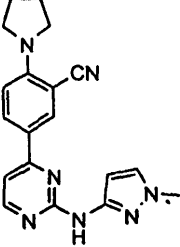
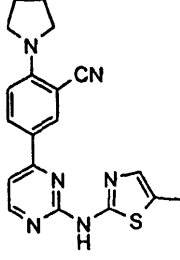
構造	実施例	分析データ	IKK ϵ の阻害 IC ₅₀	TBK-1 の阻害 IC ₅₀
	DMX-23	MeOH-FA; Rt = 3.09 min; m/z 405 (MH ⁺); 茶色固体	未試験	未試験
	DMX-24	MeOH-FA; Rt = 3.01 min; m/z 405 (MH ⁺); 黄色固体	未試験	未試験
	DMX-25**	AnalPH2_MeOH_QC; Rt = 7.28 min; m/z 347 (MH ⁺); 黄色固体	<9 μ M	未試験

10

20

30

【表 9】

	DMX-26**	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.51 min; m/z 347 (MH ⁺); 黄色固体	<300nM	<300nM
	DMX-27**	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.06 min; m/z 346 (MH ⁺); 黄色固体	<300nM	<30nM
	DMX-28	MeOH-FA; Rt = 3.00 min; m/z 390 (MH ⁺); 黄色／茶色固体	未試験	未試験
	DMX-29	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 7.58 min; m/z 346 (MH ⁺); 赤色／橙色固体	<300nM	<300nM
	DMX-30	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.65 min; m/z 363 (MH ⁺); 橙色／黄色固体	<9μM	未試験

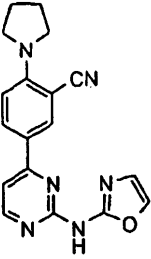
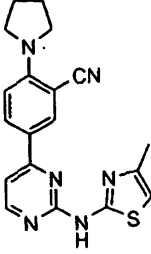
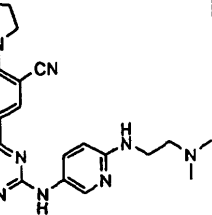
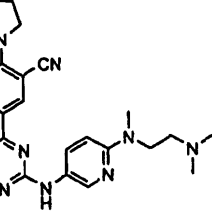
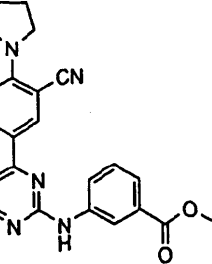
10

20

30

40

【表 10】

	DMX-31	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.62 min; m/z 363 (MH ⁺); 黄色固体	<9μM	未試験
	DMX-32	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 8.62 min; m/z 363 (MH ⁺); 黄色固体	<9μM	未試験
	DMX-33*	方法 Y; Rt = 2.73 min; m/z 429(MH ⁺); 淡黄色粉末	<30nM	<30nM
	DMX-34*	方法 Z; Rt = 1.819 min; m/z 443(MH ⁺); 黄色粉末	<30nM	<30nM
	DMX-35	-	未試験	未試験

10

20

30

40

【表 1 1】

	DMX-36*	-	未試験	未試験
	DMX-37	方法 X; Rt = 4.20 min; m/z 413(MH ⁺); 黄色粉末	<30nM	<30nM
	DMX-61	方法 X; Rt = 3.31 min; m/z 430 (MH ⁺); 灰白色固体	<30nM	<30nM

10

20

【0091】

* 商用の供給会社から容易に入手可能ではないため、中間体 5 とのカップリングのために使用されるアミンが合成された。

30

実施例 DMX - 33 及び DMX - 34 のために、必要なアミンは、アセトニトリル中室温でトリエチルアミンを使用する、2 - クロロ基の対応するエチレンジアミンとの置換による、2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジンからの 2 工程で製造された。続いて、ラネー (Raney : 登録商標) ニッケル及びヒドラジン又は 10 % Pd - C における水素化の何れかを用いるニトロ基の還元を行った。

実施例 DMX - 36 のために、必要なアミンは、Lee 等、J . Org . Chem . 1989 年、428 - 431 頁に記載される手順に従って、3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールから 5 工程で製造された。

【0092】

** これらの化合物は、類似の条件を用いて、化合物 5 の 2 - ヨード類似体から合成された。これは、2 , 4 - ジヨードピリミジンから出発する化合物 5 への類似の経路を使用して、順繰りに製造された。

40

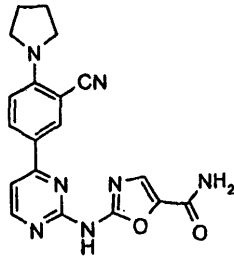
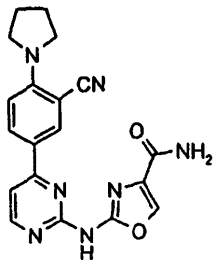
更に、上記表中の化合物の幾つかは、更なる類似体の合成のために使用された。

【0093】

実施例 DMX - 38、39 及び 41 は、メタノール中でアンモニアと共に加熱することによる、それぞれのエチルエステル又はメチルエステルのアミド化により合成された。DMX - 40 は、最初の酸クロリドへの変換、それに続く本技術分野において通常である条件を用いるアミド化によりカルボン酸 DMX - 28 から合成された。DMX - 42 は、メチルエステル DMX - 35 の加水分解により製造され、実施例 DMX 43 - 45 は、本技術分野において通常であるアミドカップリング条件を用いて DMX - 42 から製造された

50

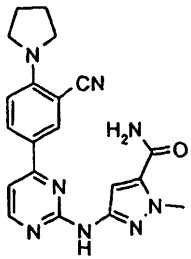
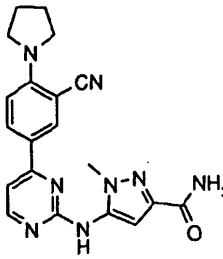
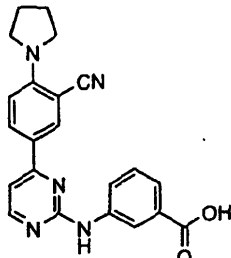
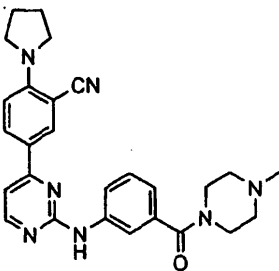
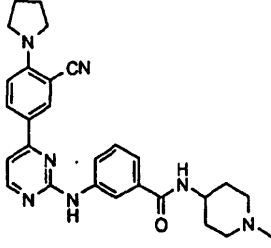
【表 1 2】

構造	出発物質	実施例	分析データ	IKK ϵ の阻害 IC ₅₀	IKK ϵ の阻害 IC ₅₀
	DMX-23	DMX-38	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 7.55 min; m/z 376 (MH ⁺); 黄色／茶色固体	<9 μ M	未試験
	DMX-24	DMX-39	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 7.70 min; m/z 376 (MH ⁺); 黄色固体	<9 μ M	未試験

10

20

【表 1 3】

	DMX-28	DMX-40	AnalpH2_MeOH_QC; Rt = 7.48 min; m/z 389 (MH ⁺); 黄色固体	<300nM	<3μM
	DMX-36	DMX-41	方法 X; Rt = 3.49 min; m/z 389(MH ⁺); 淡黄色粉末	<300nM	<300nM
	DMX-35	DMX-42	方法-FA Rt = 3.09 min; m/z 386(MH ⁺) 黄色粉末	<30nM	<30nM
	DMX-42	DMX-43	方法 Y; Rt = 1.61 min; m/z 468(MH ⁺); 淡黄色粉末	<30nM	<30nM
	DMX-42	DMX-44	方法 Y; Rt = 1.62 min; m/z 482(MH ⁺); 灰白色粉末	<30nM	<30nM

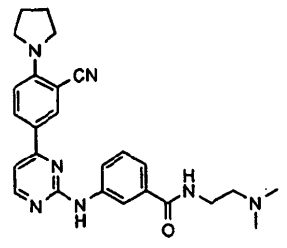
10

20

30

40

【表 1 4】

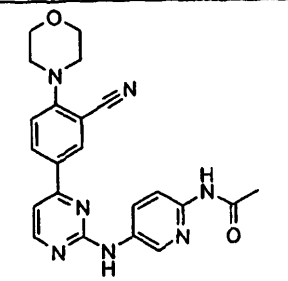
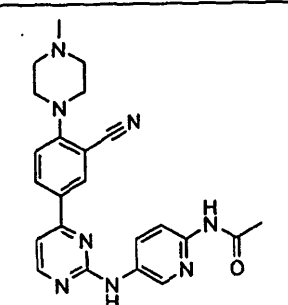
	DMX-42	DMX-45	方法 Y; $R_t = 1.64 \text{ min};$ $m/z 456(MH^+);$ 淡黄色粉末	<30nM	<30nM
---	--------	--------	---	-------	-------

10

【0094】

以下の表に示されるような更なる化合物は、上記の方法に類似する方法により合成された：

【表 1 5】

構造	実施例	分析データ	IKK ϵ の阻害 IC ₅₀	TBK-1 の阻害 IC ₅₀
	DMX-46 (DMX-1 参照の方法)	方法 X; $R_t = 3.15 \text{ min};$ $m/z 416(MH^+);$ 淡黄色粉末	<300nM	<30nM
	DMX-47 (DMX-22 参照の方法)	方法 B; $R_t = 2.599 \text{ min};$ $m/z 429(MH^+);$ 淡橙色粉末	<300nM	<300nM

20

30

【表 16】

	DMX-48 (DMX-1 参照の方法)	方法 X; $R_t = 2.80 \text{ min};$ $m/z \ 416(MH^+);$ 黄色粉末	<30nM	<30nM
	DMX-49* (DMX-22 参照の方法)	方法 D $R_t = 2.89 \text{ min}$ $m/z \ 443(MH^+);$ 淡黄色粉末	<30 nM	<30 nM

10

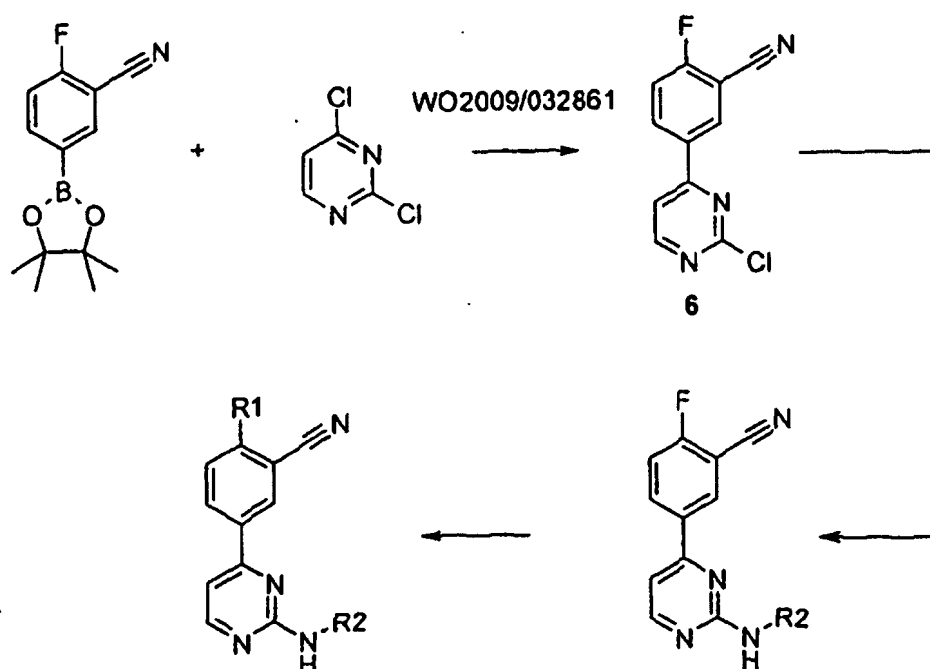
* 商用の供給会社から容易に入手可能ではないため、中間体 5 とのカップリングのために使用されるアミンが合成された。実施例 DMX - 49 のために、必要なアミンは、5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミンから 3 工程で製造された。これは、最初の、塩基としてトリエチルアミンを使用する還流 THF 中でのクロロ酢酸クロリドとのカップリング、これに続く、塩基として炭酸カリウムを使用するアセトニトリル中の該クロリドのジメチルアミンとの置換であった。ニトロ基は、その後、触媒として 10 % Pd - C を用いる大気圧での水素化条件下で還元されて、所望のアミンを生じた。

20

中間体 6 を介するもう一つの経路が、幾つかの化合物の合成のために以下のようにして行われた。中間体 6 は、特許出願、国際公開第 2009 / 032861 号パンフレット (WO2009 / 032861) に従って合成された。

30

【化 15】



40

実施例 DMX - 50 : 1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミドの合成

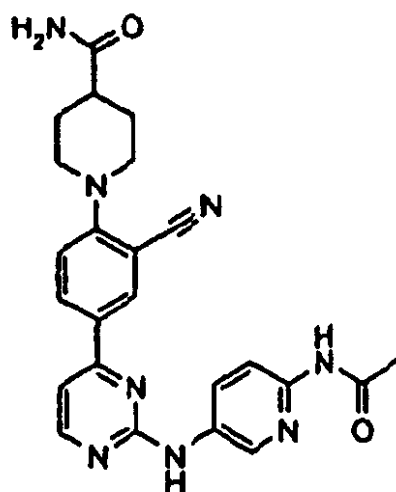
N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の、化合物 6 (500 mg、2.14 mmol)、N - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド (390 mg、2.57 mmol)、NaOt - Bu (309 mg、3.21 mmol) 及び Dave - Phos (253 mg、0.64 mmol) の混合物を、30 分間アルゴンで脱気し、Pd₂(dba)₃ (98 mg、0.10 mmol) を添加し、再度 10 分間脱気し、結果として生じた懸濁液を 20 分間超音波中で 90 ° に加熱した。反応混合物をセライト床を通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 - 200 メッシュ、0 - 2 % MeOH / CHCl₃) により精製することにより、N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド (260 mg、34 %) を茶色固体として得た。 (TLC システム : 10 % CH₃OH / CHCl₃、R_f = 0.3)

この手順に加えて、類似の反応がまた、封管において 1, 4 - ジオキサン中 110 ° で 1 - 5 時間攪拌することにより達成され得る ; もう一つの方法として、類似の反応が、封管中還流 1 時間における 1, 4 - ジオキサン中の Xantphos、Pd₂(dba)₃ 及び Cs₂CO₃ を用いて達成され得る。

【 0096 】

1 - { 4 - [2 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - シアノ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド - DMX - 50
【 化 16 】



DMX-50

n - ブタノール (5 mL) 中の、N - { 5 - [4 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド (100 mg、0.28 mmol) 及びピペリジン - 4 - カルボン酸アミドの攪拌溶液を封管中 115 ° で 48 時間加熱した。溶媒をエバポレートして粗生成物を得た。該粗生成物を分取用 - HPLC により精製することにより、所望の生成物を淡黄色粉末 (38 mg、29 %) として得た ; LC - MS、R_t = 2.96 分 (方法 C)、m/z 457 (MH⁺)。この手順に加えて、類似の反応がまた、110 ° で 16 - 120 時間で達成され得る。精製は、分取用 - HPLC 又はフラッシュカラムクロマトグラフィーによるものであり得る。

【 0097 】

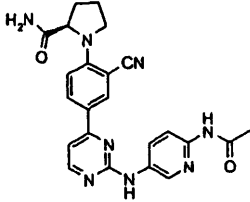
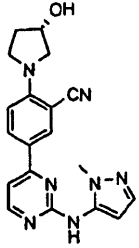
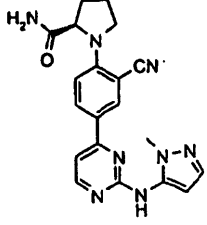
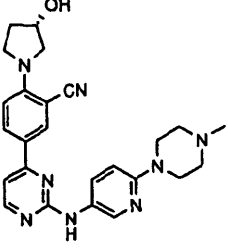
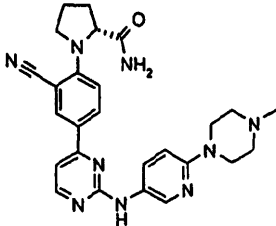
更に、アミン試剤が塩形態である場合、これらの反応は、封管中 120 24 時間における DMF 中の CsCO₃、又は封管中 100 16 - 24 時間における 1, 4 - ジオキサン中の CsCO₃、又は封管中 120 24 時間における DMF 中の K₂CO₃、又は又は封管中 100 24 時間における 1, 4 - ジオキサン中のカリウム第三ブトキシドを用いて達成され得る。精製は、分取用 - HPLC 又はフラッシュカラムクロマトグラフィーによるものであり得る。

DMX - 50 は、< 30 nM の、IKK の阻害のための IC₅₀ を有し；< 300 nM の、TBK - 1 の阻害のための IC₅₀ を有する。

【0098】

以下の化合物は、実施例 DMX - 50 のために記載されたものと類似の化学を使用して製造された：

【表 17】

構造	実施例	分析データ	IKKε の阻害 IC ₅₀	TBK-1 の阻害 IC ₅₀
	DMX-51	方法 C; Rt = 2.53 min; m/z 443(MH ⁺); 淡茶色粉末	<300nM	<300nM
	DMX-52	方法 D; Rt = 3.51 min; m/z 362(MH ⁺); 黄色粉末	<300 nM	< 300 nM
	DMX-53	方法 E; Rt = 2.59 min; m/z 389(MH ⁺) 淡黄色粉末	<300 nM	< 3 μM
	DMX-54	方法 D; Rt = 2.71 min m/z 457(MH ⁺) 黄色粉末	< 30 nM	< 30 nM
	DMX-55	方法 D; Rt = 2.59 min m/z 484(MH ⁺) 黄色粉末	<30 nM	< 30 nM

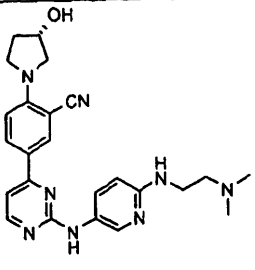
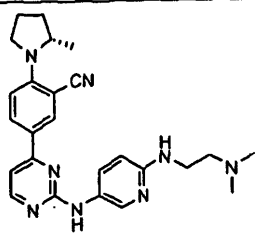
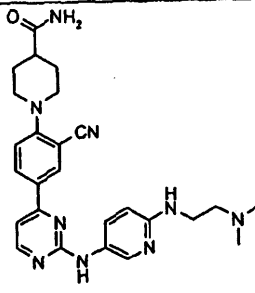
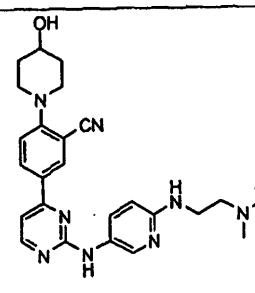
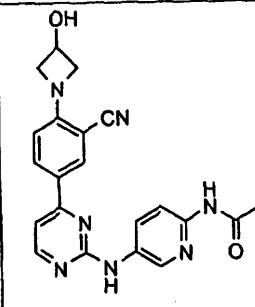
10

20

30

40

【表 18】

	DMX-62	方法 Y; $R_t = 1.01 \text{ min};$ $m/z 445 (MH^+);$ 淡黄色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-63	方法 Y; $R_t = 1.47 \text{ min};$ $m/z 443 (MH^+);$ 茶色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-64	方法 X; $R_t = 2.59 \text{ min};$ $m/z 486 (MH^+);$ 黄色固体	<30 nM	< 300 nM
	DMX-65	方法 Y; $R_t = 1.00 \text{ min};$ $m/z 459 (MH^+);$ 茶色固体	< 300 nM	< 300 nM
	DMX-66	方法 F; $R_t = 1.71 \text{ min};$ $m/z 402 (MH^+);$ 黄色粉末	<30 nM	< 30 nM

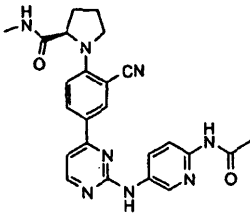
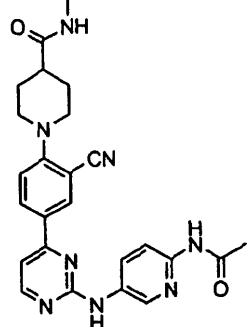
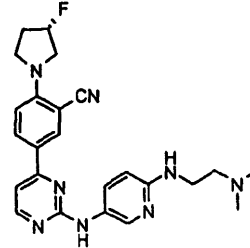
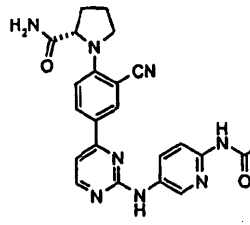
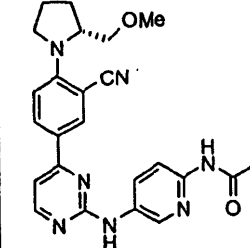
10

20

30

40

【表 19】

	DMX-67 *	方法 Y; Rt = 1.48 min; m/z 457 (MH ⁺); 黄色粉末	<9μM	<9μM
	DMX-68	方法 G; Rt = 1.21 min; m/z 471 (MH ⁺); 黄色粉末	< 300 nM	< 300 nM
	DMX-69	方法 G; Rt = 1.13 min; m/z 447 (MH ⁺); 緑色／茶色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-70	方法 Y; Rt = 1.52 min; m/z 443 (MH ⁺); 黄色固体	< 300 nM	< 300 nM
	DMX-71	方法 Y; Rt = 2.12 min; m/z 444 (MH ⁺); 淡茶色固体	<30 nM	< 30 nM

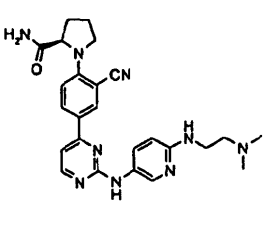
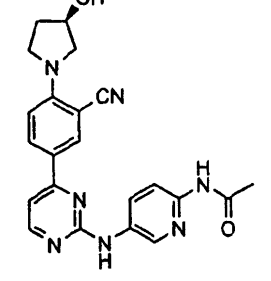
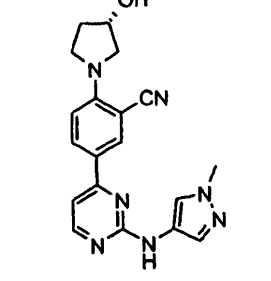
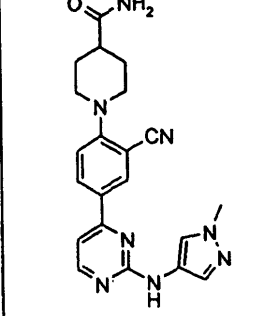
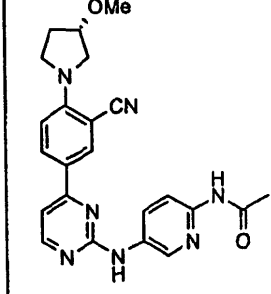
10

20

30

40

【表 20】

	DMX-72 **	方法 Y; Rt = 1.88 min; m/z 472 (MH ⁺); 茶色固体	< 300 nM	< 300 nM
	DMX-73	方法 Y; Rt = 1.37 min; m/z 416 (MH ⁺); 茶色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-74	方法 Y; Rt = 1.51 min; m/z 362 (MH ⁺); 灰白色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-75	方法 Y; Rt = 1.30 min; m/z 403 (MH ⁺); 灰白色固体	<30 nM	<300 nM
	DMX-76	方法 Y; Rt = 1.59 min; m/z 430 (MH ⁺); 黄色固体	<30 nM	< 30 nM

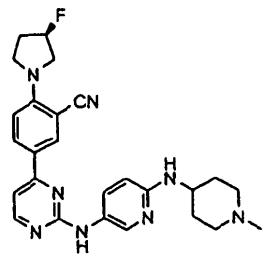
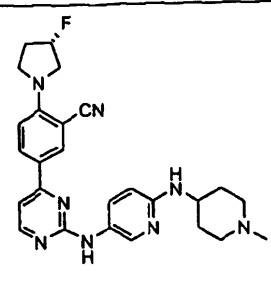
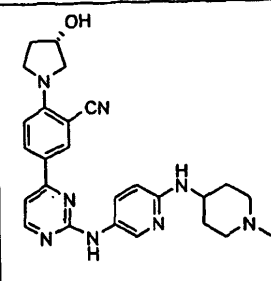
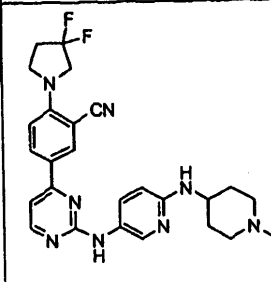
10

20

30

40

【表 2 1】

	DMX-77 **	方法 Y; Rt = 1.38 min; m/z 473 (MH ⁺); 淡黄色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-78 **	方法 Y; Rt = 1.31 min; m/z 473 (MH ⁺); 淡黄色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-79 **	方法 Y; Rt = 1.02 min; m/z 471 (MH ⁺); 淡茶色固体	<30 nM	< 30 nM
	DMX-80	方法 Y; Rt = 1.45 min; m/z 491 (MH ⁺); 黄色固体	<30 nM	< 30 nM

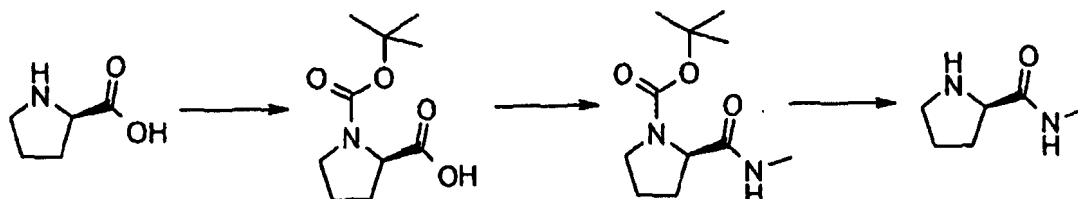
10

20

30

* 実施例 DMX - 67 のために、R 1 のために必要な中間体アミンは、D - プロリンから標準的な文献手順を使用して製造された。この物質は (Boc)₂O を使用して Boc 保護され、続くメチルアミドへの転換が、クロロギ酸イソブチル及び NMM を使用して達成された。4 N HCl - ジオキサンを用いる最終の Boc 脱保護工程は、所望のアミンを提供した。このことを以下のスキーム中に図示した。

【化 17】



40

** 続く実施例のために、Buchwald - Hartwig カップリングにおいて使用するための必要なアミン (R²NH₂) は、商用の供給会社から容易に入手可能ではなく、そのため合成された。

【0099】

50

実施例 D M X 7 7 - 8 0 のために、必要なアミンは、還流下でのアセトニトリル中の炭酸カリウムを使用する、2 - クロロ基の 1 - メチルピペリジン - 4 イル - アミンとの置換により、2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジンから 2 工程で製造された。ラネー (R a n e y : 登録商標) ニッケル及びヒドラジン 1 水和物を用いるニトロ基の還元が続き、実施例 D M X - 6 9 のために、必要なアミンは、実施例 D M X - 3 3 のために記載されたようにして製造された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/001075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/42 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 A61K31/506
 ADD. A61P29/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/046970 A1 (MYREXIS INC [US]; HOLCOMB RYAN [US]; SUZUKI KAZUYUKI [JP]; HALTER ROBE) 21 April 2011 (2011-04-21) claims 1-15,19-21,23,26-58; example 36 -----	1-4,7-9, 12-14, 20-26
A	WO 2009/032861 A1 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; KAMENECKA THEODORE MARK [US]; JIANG RONG []) 12 March 2009 (2009-03-12) cited in the application claims 1,29-36; examples 19-22,25-29,38-40,129, 130,291,293 -----	1-22,24, 25
A	WO 2005/012262 A1 (CYCLACEL LTD [GB]; WANG SHUDONG [GB]; MCLACHLAN JANICE [GB]; GIBSON DA) 10 February 2005 (2005-02-10) cited in the application page 76 - page 87; claims 1,35-37,50 -----	1,21,22, 24,25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2011

Date of mailing of the international search report

19/10/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/001075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011046970	A1	21-04-2011	NONE

WO 2009032861	A1	12-03-2009	CA 2698511 A1 12-03-2009
			EP 2200436 A1 30-06-2010
			JP 2010538076 A 09-12-2010
			US 2010298312 A1 25-11-2010

WO 2005012262	A1	10-02-2005	AU 2004261484 A1 10-02-2005
			BR P10412347 A 05-09-2006
			CA 2533474 A1 10-02-2005
			EP 1648875 A1 26-04-2006
			JP 2007500179 A 11-01-2007
			US 2007021419 A1 25-01-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ペリアー , トレバー , ロバート
イギリス国, シーピー 4 0 ジーエッチ ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイ
エンス パーク 1 6 2 , ドメイネクス リミテッド内
- (72)発明者 ニュートン , ガリー , カール
イギリス国, シーピー 4 0 ジーエッチ ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイ
エンス パーク 1 6 2 , ドメイネクス リミテッド内
- (72)発明者 スチュワート , マーク , リチャード
イギリス国, シーピー 4 0 ジーエッチ ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイ
エンス パーク 1 6 2 , ドメイネクス リミテッド内
- (72)発明者 アキル , レハン
イギリス国, シーピー 4 0 ジーエッチ ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイ
エンス パーク 1 6 2 , ドメイネクス リミテッド内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB06 BB09 CC31 CC51 CC52 CC62 DD03 DD06
DD10 DD12 DD34 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 BC73 GA07 GA08 GA09 GA12

MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA33 ZA36 ZA39 ZA41 ZA45 ZA59
ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27 ZB31
ZB35 ZC20 ZC33 ZC35

【要約の続き】

基を表し；及び、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし4のアルキル基を表す。)で表される化合物及びその塩は、プロテインキナーゼI K K 及び/又はT B K - 1の異常活性に関連する疾患の治療に有用である。

【選択図】なし