

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5232786号
(P5232786)

(45) 発行日 平成25年7月10日 (2013. 7. 10)

(24) 登録日 平成25年3月29日 (2013. 3. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/18 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

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

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

C O 7 D 487/18 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/28

請求項の数 20 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-528344 (P2009-528344)
 (86) (22) 出願日 平成19年9月18日 (2007. 9. 18)
 (65) 公表番号 特表2010-503690 (P2010-503690A)
 (43) 公表日 平成22年2月4日 (2010. 2. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/020231
 (87) 国際公開番号 W02008/036277
 (87) 国際公開日 平成20年3月27日 (2008. 3. 27)
 審査請求日 平成22年9月14日 (2010. 9. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/845, 314
 (32) 優先日 平成18年9月18日 (2006. 9. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/856, 476
 (32) 優先日 平成19年9月17日 (2007. 9. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508034761
 ポラリス・グループ
 台湾 106・台北・セクション4・チヤン
 グーシアオイーストロード・ナンバー28
 9・9エフ
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 チュー, シャオソン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9202
 4エンシニタス・ジェリリンプレイス16
 04
 (72) 発明者 ニー, ツエ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9212
 7サンディエゴ・ゲテイスバードドライブ
 16552

最終頁に続く

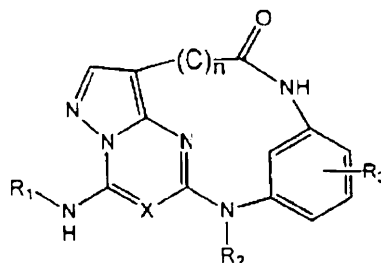
(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤として有用なピラゾロ (1, 5-a) (1, 3, 5) トリアジン及び
 ピラゾロ (1, 5-a) ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造

【化 1】



10

【ここで

R₁は場合により置換されていることができるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

R₂は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリールであり、

R₃は水素、場合により置換されていることができるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール又はハロゲンであり、

(C)は置換されたアルキル、アルケニル又はアリールであり、

nは2～6の整数であり；そして

20

XはC H又はNである]

で表される化合物。

【請求項2】

XがNである請求項1の化合物。

【請求項3】

R₁が場合により置換されていることができるC 1 - 6 アルキル、C 3 - 6 シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールである請求項2の化合物。

【請求項4】

R₁が場合により置換されていることができるシクロプロピル、i - P r 又はn - P r である請求項3の化合物。

10

【請求項5】

R₁がフェニルである請求項3の化合物。

【請求項6】

フェニル基が少なくとも1個の置換基を有し、それはアルコキシ、アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルである請求項5の化合物。

【請求項7】

アルコキシ基がエトキシである請求項6の化合物。

【請求項8】

アルコキシカルボニル基がエトキシカルボニルである請求項6の化合物。

【請求項9】

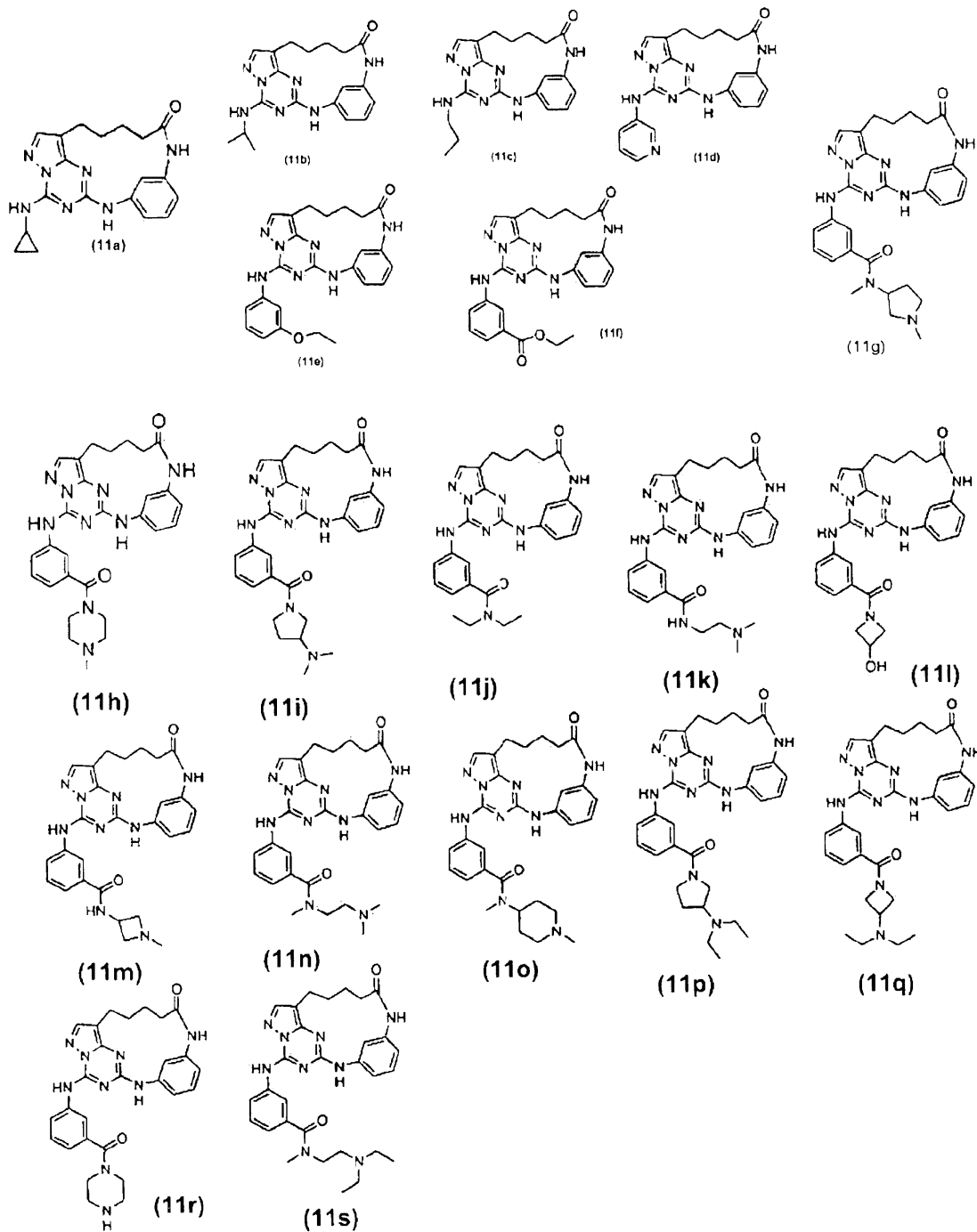
ヘテロアリール基がピリジンである請求項3の化合物。

20

【請求項10】

化合物が

【化 2】



よりなる群から選ばれる請求項 2 の化合物。

【請求項 11】

化合物が

(11, 14) 3, 5 N - {シクロプロピル - ピラゾロ[1, 5 - a][1, 3, 5]トリアジン - 4 - イル - アミノ} - (2 N, 4 N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン；

(11, 14) 3, 5 N - {イソプロピル - ピラゾロ[1, 5 - a][1, 3, 5]トリアジン - 4 - イル - アミノ} - (2 N, 4 N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン；

(11, 14) 3, 5 N - {n - プロピル - ピラゾロ[1, 5 - a][1, 3, 5]トリアジン - 4 - イル - アミノ} - (2 N, 4 N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテ

10

20

30

40

50

ラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { ピリド - 3 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5]
 トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロ
 テトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { (3 - エトキシフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 ,
 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ
 - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { (3 - エトキシカルボニルフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 -
 a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 ,
 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 3 - (3 - { [メチル (1 - メチルピロリジン - 3 - イル)
 アミノ] カルボニル } フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン -
 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ -
 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 3 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) フェニル - ピラゾ
 ロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フ
 ェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カル
 ボニル } フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミ
 ノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 -
 イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリア
 ジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラ
 デカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - { [3 - ({ [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ
 } カルボニル) フェニル] アミノ } - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン
 - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ
 - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - ({ 3 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) カ
 ルボニル] フェニル } アミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4
 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8
 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [(3 - ヒドロキシシクロブチル) アミノ]
 カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン -
 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ -
 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチ
 ル) アミノ] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5]
 トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロ
 テトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)
 アミノ] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] ト
 リアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテ
 トラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { [(3 - { [3 - (ジエチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル
] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン
 - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ
 - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { [(3 - { [3 - (ジエチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル
] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン

10

20

30

40

50

- 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { { [3 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] アミノ } - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ; 及び

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン

よりなる群から選ばれる請求項 1 の化合物。

10

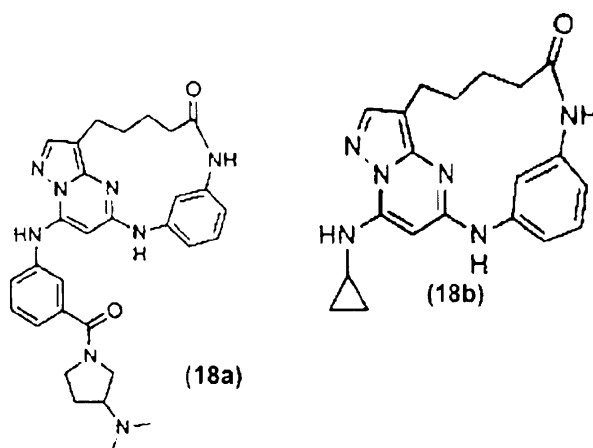
【請求項 1 2】

X が C H である請求項 1 の化合物。

【請求項 1 3】

化合物が

【化 3】



20

よりなる群から選ばれる請求項 1 2 の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 の化合物を有効成分として含んでなる、ガン、自己免疫疾患、ウイルス疾患、菌・カビ性疾患、神経変性障害又は心臓血管疾患の処置剤。

【請求項 1 5】

X が N である請求項 1 4 の処置剤。

【請求項 1 6】

化合物が

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { シクロプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { イソ - プロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

40

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { n - プロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { ピリド - 3 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;

(1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { (3 - エトキシフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ

50

- シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { (3 - エトキシカルボニルフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 3 - (3 - { [メチル (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 3 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - { [3 - ({ [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } カルボニル) フェニル] アミノ } - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - ({ 3 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [(3 - ヒドロキシシクロブチル) アミノ] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { [(3 - { [3 - (ジエチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { [(3 - { [3 - (ジエチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ;
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { { [3 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] アミノ } - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン ; 及び
 (1 1 , 1 4) 3 , 5 N - { 4 - [(3 - { [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] (メチ

よりなる群から選ばれる請求項 15 の処置剤。

化合物が

【化 4】

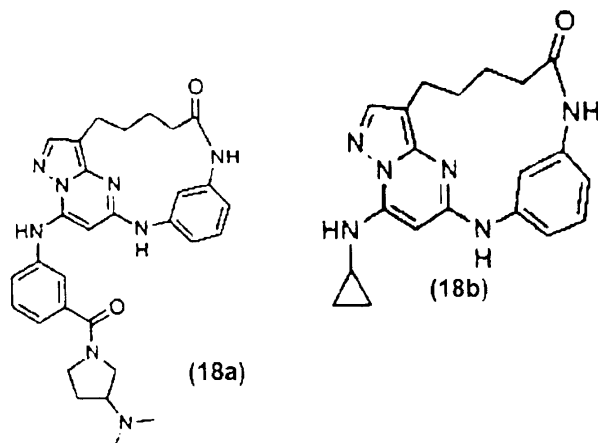


よりなる群から選ばれる請求項 15 の処置剤。

XがC Hである請求項14の処置剤。

化合物が

【化 5】



10

よりなる群から選ばれる請求項 18 の処置剤。

【請求項 20】

少なくとも 1 種の請求項 1 の化合物及び 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容され得る担体を含んでなる製薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願へのクロスリファレンス】

20

【0001】

本出願は 35 U.S.C. § 119 (e) の下に、2006 年 9 月 18 日に申請された暫定米国特許出願第 60/845,314 号明細書及び 2007 年 9 月 17 日に申請された米国特許出願第 11/856,476 号明細書の利益を請求する。

【0002】

上記で引用した特許出願の内容は、引用することによりその全体が本明細書の内容となる。

【技術分野】

【0003】

発明の分野

30

本発明は、例えばガン、神経学的障害、自己免疫障害及び他の疾患の処置のためのタンパク質キナーゼ阻害剤として有用な化学化合物及びそのような化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

ホメオスタシスは、細胞増殖及び分化のような活動を協調させるために、細胞間のシグナリングを必要とする。不適切なシグナリングは免疫系の病理学、例えばアレルギー、自己免疫疾患及び炎症ならびに神経病及び心臓血管病を引き起こすか又は悪化させ得る。特に、細胞の制御されない増殖であるガンは、正常な細胞シグナリングにおける崩壊に強く関連する。シグナリングは多くの場合、シグナル伝達の一部として、タンパク質上のセリン、トレオニン及びチロシン残基へ及びそれらからのホスホリル基の触媒作用による転移を含み、それはタンパク質キナーゼと呼ばれる酵素により触媒される段階である。この理由で、ガン及び他の疾患の処置のための努力は、タンパク質キナーゼの阻害に注意を向けてきた。

40

【0005】

必須の (essential) セリン/トレオニンタンパク質キナーゼである CK2 は、近年までガン化学療法における標的の可能性のあるものと考えられてこなかったが、多様なガンが高められたレベルの CK2 活性を示し、それは腫瘍成長の侵略性に関連付けられる。さらに、小分子、キナーゼ不活性突然変異体の優性の負の過剰発現 (domina

50

t negative overexpression)、アンチ - センス法又は小分子干渉性RNA sの使用を介するCK2活性の低下は、細胞増殖を低下させ、ガン細胞におけるアポトーシスのレベルを向上させ、そしてPC3ヒト前立腺ガン細胞を、腫瘍を有するマウスから根絶させる。しかしながら、エモジン(emodin)、クマリン類、TBB(トリアゾール)、キナゾリン類、DRB及びクエルセチン(querce tin)のような現存するC2阻害剤は、実験室研究に関して有用であるが、臨床的に有用な化学療法薬の質を欠いている。

【0006】

従って、このタンパク質キナーゼにより触媒されるリン酸化と関連する病理学の処置のために、CK2活性を阻害する化合物に対する必要性がまだある。

10

【発明の概要】

【0007】

発明の概略

本発明の1つの側面は、大環状ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン及びピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物に基づく新規な種類のタンパク質キナーゼ阻害剤、それらの使用方法、それらの製薬学的に許容され得るプロドラッグ、製薬学的に活性な代謝産物及び製薬学的に許容され得る塩を提供する。そのような化合物、それらのプロドラッグ、代謝産物、多形相及び製薬学的に許容され得る塩を、総称的に「薬剤」と言及する。

【0008】

20

本発明は、1種もしくはそれより多い製薬学的に許容され得る担体と一緒に有効量の薬剤を含んでなる製薬学的組成物にも関する。

【0009】

かくして本発明の薬剤及びそのような薬剤を含有する製薬学的組成物は、ガンのような制御されないかもしくは望ましくない細胞増殖と関連する疾患、自己免疫疾患、ウイルス疾患、菌・カビ性疾患、神経変性障害及び心臓血管病を含むがこれらに限られない種々の疾患の処置において有用である。

【0010】

好ましい薬剤は、CK2タンパク質キナーゼの活性を調節及び/又は阻害する。かくしてそのような薬剤を含有する製薬学的組成物は、ガンのようなキナーゼ活性により媒介される疾患の処置において有用である。

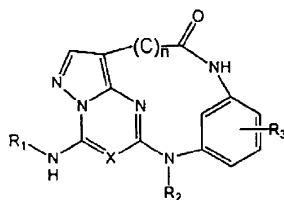
30

【0011】

本発明は一般的に式(I)の化合物ならびにそのプロドラッグ、製薬学的に活性な代謝産物、多形相及び製薬学的に許容され得る塩：

【0012】

【化1】



(I)

40

【0013】

[式中、

R1はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリールであり、

R2は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリールであり；

R3基は独立して水素、場合により置換されていることができるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール又はハロゲンであり；

(C)は場合により置換されていることができるアルキル、アルケニル及びアルキニルか

50

ら選ばれる基であり、ここで $n = 2 \sim 6$ であり、
X は C H 又は N である]
に関する。

【 0 0 1 4 】

本発明は、処置の必要な患者に本発明の薬剤の有効量を投与することを含んでなる、ガンのような増殖性疾患、自己免疫疾患、ウイルス疾患、菌・カビ性疾患、神経変性障害及び心臓血管病の処置方法にも関する。

【 0 0 1 5 】

本発明はさらに、式 (I) の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩、製薬学的に許容され得るプロドラッグあるいはそのような化合物又はその代謝産物の製薬学的に許容され得る塩を投与することによる、C K 2 のタンパク質キナーゼ活性の調節及び / 又は阻害方法に関する。

【 0 0 1 6 】

発明の詳細な記述

他にことわらなければ、本明細書における技術用語はそれらの通常の意味、特定的には McGraw - Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms , 第 6 版中に規定されている意味を採用する。

【 0 0 1 7 】

「アルキル」は、1 ~ 8 個の炭素原子を含有する直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素鎖を指し、「アルキレン」及び「アルキニル」は、それぞれ二重 - もしくは三重結合を含有する対応する鎖を指す。アルキル、アルキレン及びアルキニル基は場合によりメルカプト、ニトロ、シアノ、アジド及びハロより成る群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い置換基で置換されていることができる。

【 0 0 1 8 】

「ヘテロアリール」は、N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個もしくはそれより多いヘテロ原子を有する 5 - 及び 6 - 員芳香環を指す。

【 0 0 1 9 】

本発明の好ましい態様において、R 1 はアリール、好ましくは置換アリール、より好ましくは置換フェニルである。R 1 が N - アルキル - N - アルキルピロリジニル - カルボニル - フェニル (例えば化合物 1 1 g におけるように N - メチル - N - (1 - メチル - ピロリジニル) - カルボニル) - フェニル) 又は N - アルキル - N - アルキルアミノアルキル (例えば化合物 1 1 s におけるように N - メチル - N - エチルアミノエチル) である化合物は特に有用であることが見出された。ある種の好ましい化合物において、R 2 及び R 3 基のそれぞれは水素であり、(C) はアルキルであり、 $n = 4$ であり、及び / 又は X は N である。

【 0 0 2 0 】

ピリミジン (X = C) 及びトリアジン (X = N) に基づく式 (I) の化合物は、例えばタンパク質キナーゼの活性に影響を及ぼすために有用である。さらに特定の、化合物は抗 - 増殖薬として有用であり、かくしてガンあるいはタンパク質キナーゼにより媒介される細胞増殖と関連する他の疾患に関する処置を与える。

【 0 0 2 1 】

本発明の薬剤を下記に記載する合成スキームにより製造することができる。例えばトリアジンに基づく式 (I) の化合物をスキーム 1 に従って製造することができる：

【 0 0 2 2 】

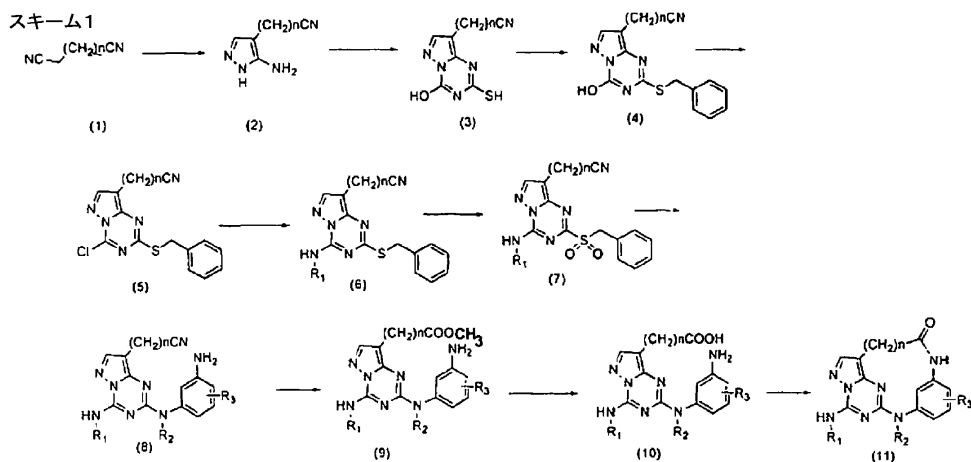
10

20

30

40

【化2】



10

【0023】

そのような化合物の合成は、ジシアノ化合物(1)から開始された。NaHで処理し、続いてギ酸エチルで処理すると、中間2-ホルミル-ジニトリル誘導体を与え、それはヒドラジンで処理すると環化して4-置換アミノピラゾール(2)を与えた。化合物(2)を次いでエトキシカルボニルイソチオシアナートで処理してチオウレア中間体を形成し、それは塩基性条件下で自然に環化して化合物(3)を与えた。

20

【0024】

化合物(3)のベンジル化及び続いて塩素化は、対応する化合物(4)及び(5)を与える。次いで化合物(5)のクロロ基を、穏やかな条件下で第1級アミンにより置き換え、(6)を与える。mCPBAを用いる化合物(6)の処理はベンジルスルホニル基に対応するベンジルスルホニル基(7)に酸化した。化合物(7)の活性化ベンジルスルホニル基を次いでフェニルジアミンにより置き換え、化合物(8)を形成した。

【0025】

メタノール中でHClガスを用いる化合物(8)の処理は化合物(9)を与え、それは塩基性条件下で加水分解すると化合物(10)を与えた。カップリング試薬を用いる化合物(10)の処理は、所望の大環状化合物(11)を与えた。

30

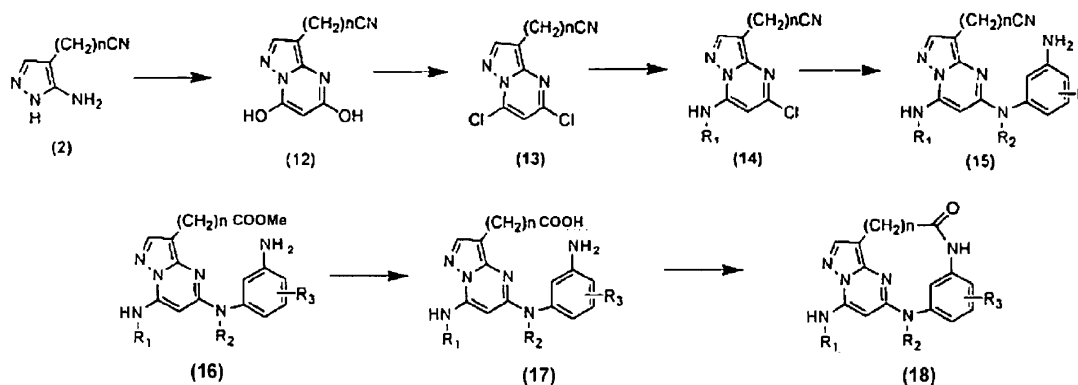
【0026】

類似の方法で、ピリミジンに基づく($X = \text{CH}$)式(I)の化合物をスキーム2に従って製造した：

【0027】

【化3】

スキーム2



40

【0028】

4-置換アミノピラゾール(2)を最初にクロロカルボニル-酢酸エチルエステルで処理してジアシル化中間体を与え、それを次いで塩基の存在下で環化して化合物(12)を

50

与えた。ジ塩素化 (dichlorination) は化合物 (13) を与え、その後、アミンへの置き換えは化合物 (14 及び 15) を与えた。メタノール中で HCl ガスを用いる化合物 (15) の処理及びメタノール中における還流は、化合物 (16) を与えた。アルカリ性加水分解は化合物 (17) を与え、大環状化は最終的生成物 (18) を与えた。

【0029】

本発明の化合物の製薬学的に許容され得る塩及び / 又は溶媒和物を用いることもできる。そのような塩には、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、マロン酸及びメタンスルホン酸から形成されるものが含まれる。

【0030】

ある種の化合物はキラル中心を含み得、その場合、各エナンチオマーならびに対応するラセミ体は本発明に包含される。

【0031】

本発明は、意図される投与様式にかかわらず、本発明の化合物を含む製薬学的調剤も目的とする。

【0032】

本発明の化合物の治療的投薬量は、当該技術分野において周知の方法により容易に決定され得る。

【発明を実施するための形態】

【0033】

実施例

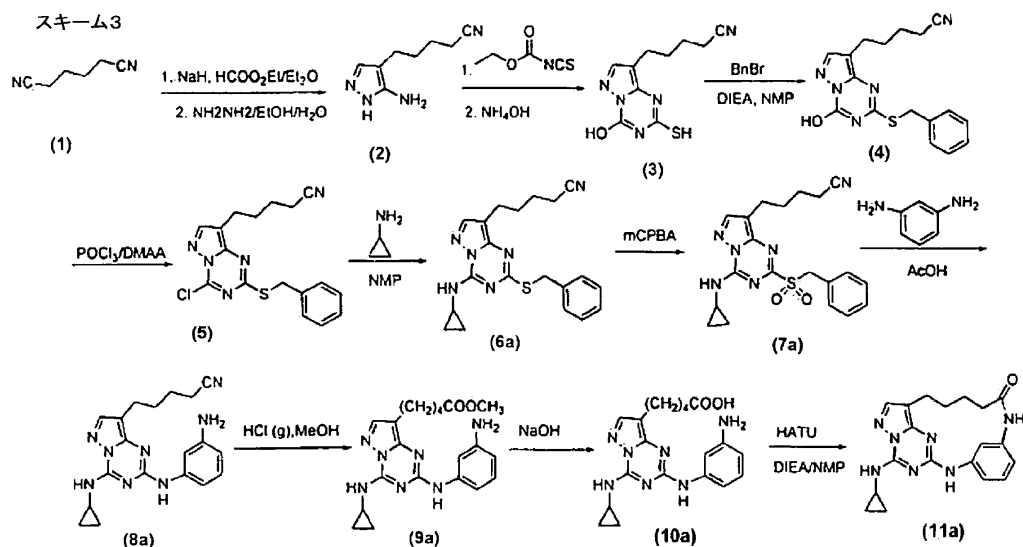
下記の実施例において、他にことわらなければ、すべての部及びパーセンテージは重量による。試薬は Aldrich Chemical Company 又は Lancaster Synthesis のような商業的供給者から購入し、他にことわらなければさらに精製することなく使用した。

【0034】

下記に示す反応は、一般的に窒素の正の圧力下でか、又は乾燥管を用い、周囲温度において (他にことわらなければ)、無水溶媒中に行なわれ、且つシリンジを介する基質及び試薬の導入のために、反応フラスコにゴム隔壁を取り付けた。TLC、HPLC、LC/MS 又は NMR により反応をアッセイし、出発材料の消費により判断される時に反応を停止した。

【0035】

【化4】



【実施例1】

【 0 0 3 6 】

5 - (5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ペンタンニトリル (2)

乾燥ジエチルエーテル (2 0 0 m L) 中の 1 , 5 - ジシアノペンタン (1) (6 . 5 m L , 5 0 ミリモル) 及びギ酸エチル (2 0 m L , 2 5 0 ミリモル) の溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % , 4 g , 1 0 0 ミリモル) を加えた。反応混合物を 4 時間還流させ、室温に冷まし、濾過し、エーテルで濯ぎ、乾燥した。8 0 % エタノール / 水中の上記で得られた白色の固体の溶液に、ヒドラジン塩酸塩 (6 . 2 9 g , 6 1 ミリモル) を加えた。濃 H C l を用いて反応混合物を p H 3 に調整し、次いで 2 時間還流させ、室温に冷まし、N a H C O ₃ で中和した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を真空中で乾燥した。残留物をエタノール中に懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮し、5 % M e O H / C H ₂ C l ₂ 中に溶解し、短いシリカゲルカラムを介して濾過し、5 % M e O H / C H ₂ C l ₂ で濯ぎ、濃縮して、5 - (5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ペンタンニトリル 2 を油として与えた。

L C M S (A P I - E S) m / z : 1 6 4 . 2 , 1 6 5 . 1 [M + H +] ; 1 6 3 . 1 [M - M +] 。

【 実施例 2 】

【 0 0 3 7 】

5 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メルカプト - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (3)

E t O A c (5 0 m L) 中の化合物 (2) (4 . 6 g , 1 4 ミリモル) の溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (1 . 6 9 m L , 1 5 ミリモル) を、周囲温度で攪拌しながら滴下した。反応混合物を 2 時間還流させ、室温に冷ました。水酸化アンモニウム (1 0 m L) を加え、反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を 1 M N a O H で 2 回抽出し、水性抽出物を合わせ、濃 H C l を用いて酸性化し、E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を、無水 N a ₂ S O ₄ を用いて乾燥し、濃縮して、5 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メルカプト - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (3) を白色の固体として与えた (2 . 5 g , 6 7 %) 。

L C M S (A P I - E S) m / z : 2 4 9 . 3 , 2 4 9 . 9 [M + H +] ; 2 4 7 . 9 [M - M +] 。

【 実施例 3 】

【 0 0 3 8 】

5 - (2 - ベンジルスルファニル - 4 - ヒドロキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (4)

N - メチルピロリジノン (3 0 m L) 中の化合物 (3) (5 . 3 g , 2 1 . 3 ミリモル) の溶液を、真空中で 5 分間脱ガスした。臭化ベンジル (2 . 2 8 m L , 1 9 . 1 ミリモル) 及び D I E A (4 . 4 m L , 2 5 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で、真空下に、3 0 分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を E t O A c で希釈した。アセテート溶液を 1 M H C l 及び続いてブラインで洗浄した。有機抽出物を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をヘキサン、エーテル及び E t O A c の混合溶媒中で磨砕し、濾過し、5 - (2 - ベンジルスルファニル - 4 - ヒドロキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (4) を固体として与えた (6 . 0 g , 9 3 %) 。

L C M S (A P I - E S) m / z : 3 3 9 . 4 , 3 4 0 . 0 [M + H +] ; 3 3 8 . 0 [M - M +] 。

【 実施例 4 】

【 0 0 3 9 】

5 - (2 - ベンジルスルファニル - 4 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (5)

オキシ塩化リン (2 0 m L) 中の化合物 (4) (6 . 0 g , 1 7 . 7 ミリモル) 及び N , N - ジメチルアニリン (2 . 2 4 m L , 1 7 . 7 ミリモル) の溶液を、密封管中で 1 時

10

20

30

40

50

間加熱還流した。溶媒を除去し、残留物を EtOAc (200 mL) 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、希 HCl 及び続いてブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、5 - (2 - ベンジルスルファニル - 4 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (5) を与え、それを次の段階に直接用いた。

LCMS (API - ES) m/z : 357.8, 358.0, 360.0 [M + H +]。

【実施例 5】

【0040】

5 - (2 - ベンジルスルファニル - 4 - シクロプロピルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (6A)

10

無水エタノール (10 mL) 中の化合物 (5) 及びシクロプロピルアミン (1.2 g, 17.7 ミリモル) の溶液を、周囲温度で 0.5 時間攪拌した。次いで混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の除去は、5 - (2 - ベンジルスルファニル - 4 - シクロプロピルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (6) を与えた (4.3 g, 2 段階で 65%)。

LCMS (API - ES) m/z : 378 : 379 [M + H +]。

【実施例 6】

【0041】

5 - (4 - シクロプロピルアミノ - 2 - フェニルメタンスルホニル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル (7A)

20

CH₂Cl₂ (200 mL) 中の化合物 (6a) (3.78 g, 10 ミリモル) の溶液に、mCPBA (5.5 g, 22 ミリモル, 77%) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、濾過した。濾液を飽和 NaHCO₃ 及び続いてブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の除去は、5 - (4 - シクロプロピルアミノ - 2 - フェニルメタンスルホニル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 8 - イル) - ペンタンニトリル 7a を固体として与えた (3.5 g, 85%)。

LCMS (API - ES) m/z : 410.15, 411.0 [M + H +] ; 409.0 [M - M +]。

【実施例 7】

30

【0042】

5 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 4 - シクロプロピルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 8 - イル] - ペンタンニトリル (8A)

50 mL の AcOH 中の化合物 (7a) (0.41 g, 1 ミリモル) 及びベンゼン - 1, 3 - ジアミン (2.16 g, 20 ミリモル) の混合物を 70 ° で 2 時間加熱した。次いで混合物を濃縮し、NaHCO₃ を用いて残留物を中和し、EtOAc で抽出した。アセテート溶液を、次いでクエン酸 (10%) 及び続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、3 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 8 - (4 - シアノ - ブチル) - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イルアミノ] - 安息香酸エチルエステル (8) を濃い油として与えた (0.22 g, 60%)。

40

LCMS (API - ES) m/z : 362.2, 363.0 [M + H +] ; 361.0 [M - M +]。

【実施例 8】

【0043】

5 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 4 - シクロプロピルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 8 - イル] - ペンタン酸メチルエステル (9A)

30 mL の MeOH 中の化合物 (8a) (0.18 g, 0.5 ミリモル) の溶液に、0 ° で HCl ガスを 5 分間泡立てて通した。反応混合物を密封し、室温で 20 時間攪拌した。エステル及びイミンの混合物が得られ、それは 2 時間還流させるとメチルエステルのみを与えた。次いで混合物を濃縮し、残留物を EtOAc 中に溶解し、NaHCO₃ 及び続

50

いてブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{EtOAc}$ 2 : 1)、5 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 4 - シクロプロピルアミノ - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル] - ペンタン酸メチルエステル 9 a を与えた (0 . 13 g , 65 %)。LCMS (API - ES) m/z : 395 . 2 , 396 . 0 [$M+H+$] ; 394 . 0 [$M-M+$]。

【実施例 9】

【0044】

5 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 4 - シクロプロピルアミノ - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル] - ペンタン酸 (10 A)

10

10 mL の MeOH 及び 0 . 5 mL の H_2O 中の化合物 (9 a) (0 . 12 g , 0 . 3 ミリモル) の溶液に、NaOH (40 mg , 1 ミリモル) を加えた。反応混合物を 1 時間還流させ、濃縮して MeOH を除去した。HCl を用いて反応溶液を pH 4 に調整し、固体を濾過により集め、水で洗浄し、真空中において P_2O_5 上で乾燥して、5 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 4 - シクロプロピルアミノ - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 8 - イル] - ペンタン酸 (10 a) を与えた (0 . 1 g , 90 %)。

LCMS (API - ES) m/z : 381 . 2 , 382 . 0 [$M+H+$] ; 380 . 0 [$M-M+$]。

【実施例 10】

20

【0045】

(11 , 14) 3 , 5 - N - { シクロプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン (11 A)

5 % DIEA / NMP (1 mL) 中の化合物 (10 a) (0 . 1 g , 0 . 25 ミリモル) 及び HATU (0 . 12 g , 0 . 3 ミリモル) の溶液を、室温で 30 分間攪拌した。調製的 RP - HPLC により、(11 , 14) 3 , 5 - N - { シクロプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2 N , 4 N) - フェニル - 1 , 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン (11 a) を得た (0 . 05 g , 55 %)。

30

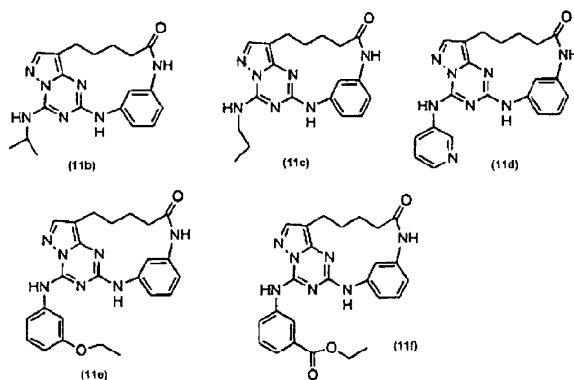
LCMS (API - ES) m/z : 363 . 1 , 364 . 0 [$M+H+$] ; 362 . 0 [$M-M+$]。

【0046】

実施例 1 ~ 10 において言及した方法に類似の方法で、次式を有する化合物を合成し、精製した。

【0047】

【化 5】



40

【実施例 11】

【0048】

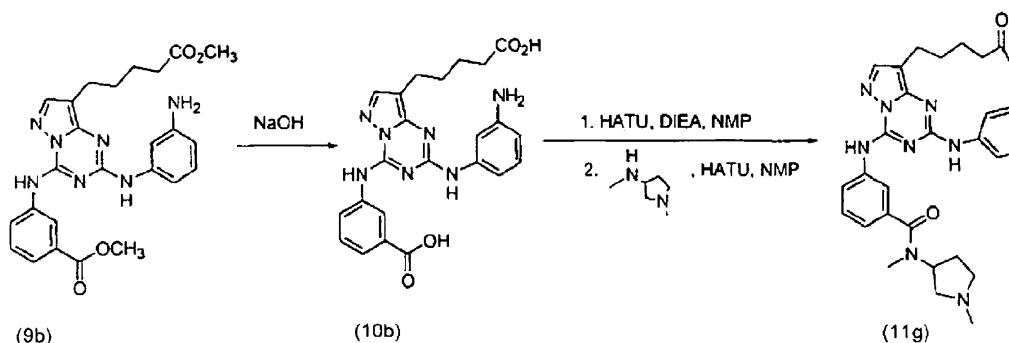
50

(11, 14)3, 5 N - { [{ N - メチル - N - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - カルボニル } - フェニ - 3 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2N, 4N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン (11G)

【0049】

【化6】

スキーム4



10

【0050】

実施例8において言及した方法に類似の方法で、1, 3 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 8 - (4 - メトキシカルボニル - ブチル) - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル (9b) を得た。LCMS (API - ES) m/z : 489.5, 490.1 [M + H⁺]; 488.0 [M - M⁺].

20

【実施例12】

【0051】

3 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 8 - (4 - カルボキシ - ブチル) - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イルアミノ] - 安息香酸 (10B)

50 mL の MeOH 及び 5 mL の H₂O 中の化合物 (9b) (1.5 g, 3.06 ミリモル) の溶液に、NaOH (400 mg, 10 ミリモル) を加えた。反応混合物を 1 時間還流させ、濃縮した。濃 HCl を加えて溶液を酸性化した。固体を濾過により集め、水で洗浄し、真空中において P₂O₅ 上で乾燥し、1, 3 - [2 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 8 - (4 - メトキシカルボニル - ブチル) - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル (13a) を与えた (1.3 g, 93%)。

30

【実施例13】

【0052】

(11, 14)3, 5 N - { [{ N - メチル - N - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - カルボニル } - フェニ - 3 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } - (2N, 4N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン (11G)

40

60 mL の NMP 中の化合物 (10b) (300 mg, 0.6 ミリモル)、DIEA (0.45 mL) の混合物に、HATU (410 mg, 1.08 ミリモル) を加えた。反応混合物を 5 分間音波処理し、室温で 0.5 時間放置した。メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミン (0.117 mL, 0.9 ミリモル) を加え、続いて追加の HATU (228 mg, 0.6 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。粗生成物を調製 RP - HPLC により精製し、(11, 14)3, 5 N - { [{ N - メチル - N - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - カルボニル } - フェニ - 3 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル - アミノ } (2N, 4N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテトラデカ - 8 - オン (11g) を与えた (2

50

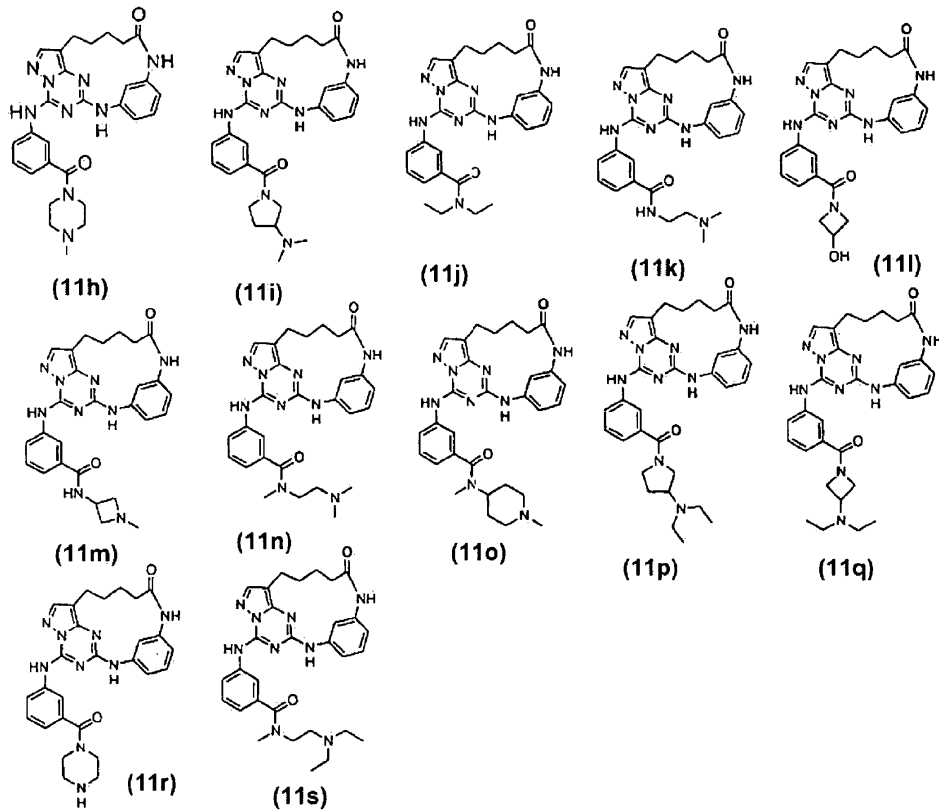
10 mg, 57%). LCMS (API-ES) m/z : 539.6, 540.2 [M+H⁺]; 538.1 [M-M⁺].

【0053】

前記の実施例において言及した方法に類似の方法で、次式を有する化合物を合成し、精製した。

【0054】

【化7】



【実施例14】

【0055】

(11, 14) 3, 5-N-{[(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニ-3-イル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2,4-イル-ジアミノ}- (2N, 4N)-フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカン-6-オン (18A)

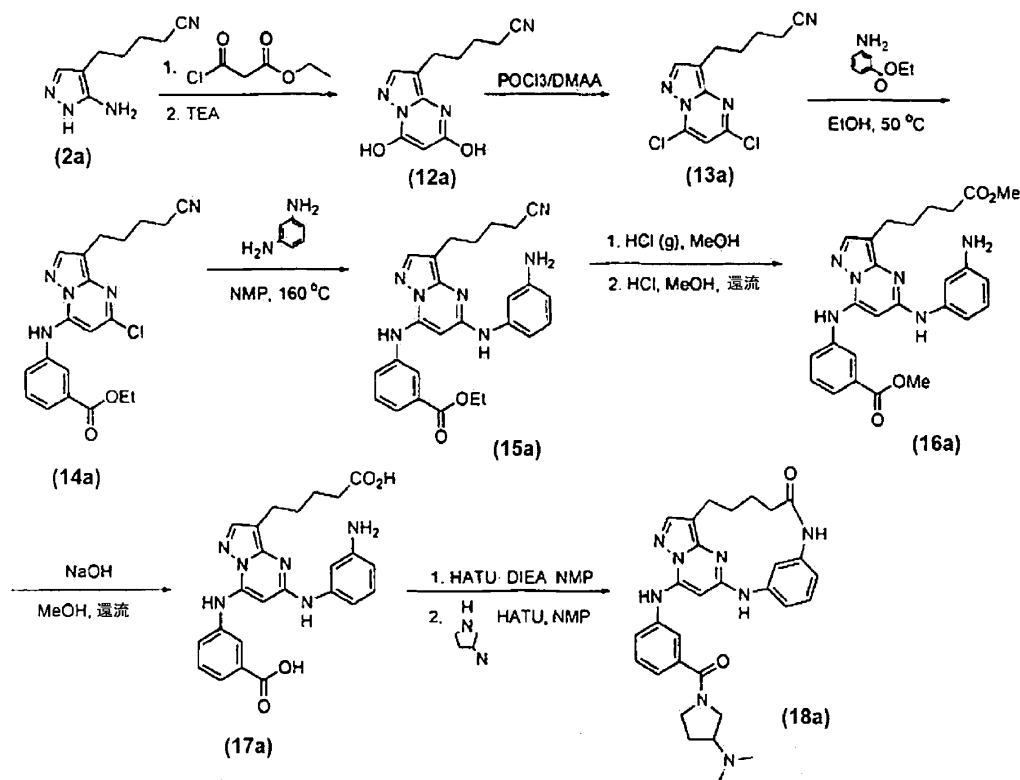
【0056】

10

20

30

【化 8】



10

20

【実施例 15】

【0057】

5 - (5, 7 - ジヒドロキシ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - ペンタンニトリル (12A)

20 mL の EtOAc 中の 5 - (5 - アミノ - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ペンタンニトリル (2a) (1 g, 6.09 ミリモル) の溶液に、氷 - 水浴中で攪拌しながら 3 - クロロ - 3 - オキシプロピオン酸エチル (2.34 mL, 18.27 ミリモル) を滴下し、続いて TEA (3.08 mL, 30.45 ミリモル) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、10% HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 及びブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。

30

【0058】

MeOH (10 mL) 及び TEA (2 mL) 中の上記の残留物の溶液を 2 時間還流させ、濃縮し、真空中で乾燥して 5 - (5, 7 - ジヒドロキシ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - ペンタンニトリル (15) を与え、それをさらなる精製なしで次の段階において用いた (1.56 g)。

LCMS (API-ES) m/z: 232.2, 233.0 [M+H⁺]; 231.0 [M-M⁺].

【実施例 16】

【0059】

5 - (5, 7 - ジクロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - ペンタンニトリル (13A)

オキシ塩化リン (25 mL) 中の化合物 (12a) (1.56 g, 6.74 ミリモル) 及び N, N - ジメチルアニリン (854 µl, 6.74 ミリモル) の混合物を、密封管中で 4 時間加熱還流し、次いで濃縮した。残留物を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、10% HCl 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の除去は、5 - (5, 7 - ジクロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - ペンタンニトリル (13a) を与えた。 (1.24 g, 69%)。LCMS (API-ES) m/z: 269.1, 269.0, 271.0 [M+H⁺].

40

50

【実施例 17】

【0060】

3 - [5 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸エチルエステル (14 A)

10 mL のエタノール中の化合物 (13 a) (1 . 24 g , 4 . 62 ミリモル) の溶液に、3 - アミノ安息香酸エチル (764 mg , 4 . 62 ミリモル) を加えた。反応混合物を 50 で 2 時間加熱し、次いで室温に冷ました。溶媒を除去し、残留物を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、10% HCl 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の除去は残留物を与え、それをフラッシュカラムにより、EtOAc / ヘキサン (25% から 50%) を用いて精製し、3 - [5 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸エチルエステル (14 a) (1 . 0 g , 50%) を与えた。

LCMS (API - ES) m / z : 397 . 8 , 398 . 0 , 400 . 0 [M + H +] ; 395 . 9 , 398 . 0 [M - M +] 。

【実施例 18】

【0061】

3 - [5 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 3 - (4 - シアノ - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸エチルエステル (15 A)

2 mL の NMP 中の化合物 (14 a) (0 . 63 g , 1 . 6 ミリモル) 及びベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (69 mg , 0 . 636 ミリモル) の混合物を 160 で終夜加熱した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。HPLC 精製は 3 - [5 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 3 - (4 - シアノ - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸エチルエステル (15 a) を与えた (0 . 37 g , 50%) 。

LCMS (API - ES) m / z : 469 . 5 , 470 . 1 [M + H +] ; 468 . 0 [M - M +] 。

【実施例 19】

【0062】

3 - [5 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシカルボニル - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル (16 A)

5 mL の MeOH 中の化合物 (15 a) (0 . 24 g , 0 . 5 ミリモル) の溶液を介し、HCl ガスを 0 で 5 分間泡立てた。反応混合物を密封し、室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、残留物を EtOAc 中に溶解し、NaHCO₃、ブライン及び水で洗浄した。有機抽出物を乾燥し、濃縮して 3 - [5 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシカルボニル - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル (16 a) を与えた (102 . 1 mg) 。

LCMS (API - ES) m / z : 488 . 5 , 489 . 1 [M + H +] ; 487 . 0 [M - M +] 。

【実施例 20】

【0063】

3 - [5 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 3 - (4 - カルボキシ - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸 (17 A)

5 mL の MeOH 中の化合物 (16 a) (102 . 1 mg , 0 . 203 ミリモル) の溶液に、1 M NaOH (0 . 41 mL , 0 . 407 ミリモル) を加えた。反応混合物を 1 時間還流させ、濃縮した。HPLC 精製は 3 - [5 - (3 - アミノ - フェニルアミノ) - 3 - (4 - カルボキシ - ブチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ] - 安息香酸 (17 a) を与えた (50 mg) 。

LCMS (API - ES) m / z : 460 . 5 , 461 . 1 [M + H +] ; 459 . 0 [M - M +] 。

【実施例 21】

【0064】

(11, 14)3, 5N - { [(3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニ - 3 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2, 4 - イル - ジアミノ } - (2N, 4N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテトラデカン - 6 - オン (18A)
 1 mL の NMP 中の化合物 (17a) (35 mg, 0.075 ミリモル)、DIEA (50 μ L) の混合物に、HATU (50 mg, 0.12 ミリモル) を加えた。反応混合物を 2 分間音波処理し、室温で 0.5 時間放置し、その後ジメチル - ピロリジン - 3 - イル - アミン (15 μ L, 0.1 ミリモル) を加え、続いて追加の HATU (5 mg, 0.12 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。調製的 RP - HPLC 精製は、(11, 14)3, 5N - { [(3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニ - 3 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2, 4 - イル - ジアミノ } - (2N, 4N) - フェニル - 1, 5 - ジアザ - シクロテトラデカン - 6 - オン (18a) を与えた (15 mg)。

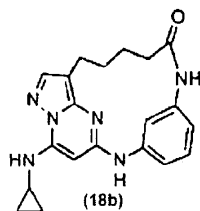
LCMS (API - ES) m/z : 538.6, 539.2 [M + H⁺]; 537.0 [M - M⁺].

【0065】

類似の方法で、以下の化合物

【0066】

【化 9】



【0067】

を合成し、精製した。

【実施例 22】

【0068】

CK2 タンパク質キナーゼ阻害アッセイ:

ATP ターンオーバー (turnover) の検出のための分光光度測定 PK / LDH 共役アッセイ (coupled assay) の使用を介し、CK2 タンパク質キナーゼ活性を測定した。全長 His - 標識ヒト CK2 をクローニングし、発現させ、そして E. コリ発現系から精製した。CK2 リン酸化のためのペプチド基質は RRRDDDDSDDD (Genscript Corporation, Piscataway, NJ, USA) であった。典型的な CK2 酵素アッセイは、~20 nM ヒト CK2、100 μ M ペプチド基質、50 mM Tris - HCl pH 8.0、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、200 μ M EDTA、5 mM 2 -メルカプトエタノール、1 mM ホスホエノールピルベート、150 μ M NADH、0.5% PK / LDH Mix (Sigma #P-0294)、2.5% DMSO 及び 50 μ M ATP を含有した。阻害剤化合物を 100% DMSO 中に懸濁させて加え、2.5 容量% の一定の DMSO の割合において種々の濃度を達成した。リン酸化反応を開始させるために ATP を加える前に、CK2 酵素を阻害剤及び他のアッセイ成分と一緒に 5 分間、予備 - インキュベーションした。340 nm における UV / Vis 吸光度における変化により、反応の進行を継続的に監視した。反応速度を開始剤濃度に対してプロットし、競争的阻害を仮定し、且つ 10 μ M の K_m 値を使用して、K_i 値をフィッティングした (fitted)。非常に有力な結合の場合、K_i の決定のために密着 - 結合法 (tight-binding methods) を用いた。結果を表 1 及び 2 に記録する。

【実施例 23】

【0069】

細胞増殖の阻害

HCT - 116 及び PC - 3 細胞を、37 °C において 5 % CO₂ を用い、それぞれ McCoy's 5A 修正培地及び F - 12 K 培地と一緒に 10 % 胎児ウシ血清中で培養した。96 ウェルプレート上で、100 µL の培地の体積中で 2,000 ~ 4,000 / ウェルの密度において細胞を平板培養した。終夜のインキュベーションの後、種々の量の CK2 阻害剤を含有するさらに 50 µL の培地を各ウェル中に加え、1 % ジメチルスルホキシド中の 0.01 から 20 µM の範囲の最終的な阻害剤濃度を与えた。標準ウェルは、それらの培地中に 1 % ジメチルスルホキシドのみを含有した。標準細胞が密集に達する前に 3 ~ 5 日間さらにインキュベーションして細胞を成長させた後、15 µL / ウェルの MTT 試薬 (5 mg / mL) を加え、4 時間インキュベーションした。インキュベーションの後、培地を除去し、新しく生成したホルマザンをジメチルスルホキシド (100 µL / ウェル) で安定化し、540 nm で測定した。吸収データを式中に当てはめ、プログラム Kaleidagraph (Synergy Software) の使用を介して IC50 値に関して計算した。IC50 に関するフィッティング式は、 $y = a + b / (1 + (x / IC50))$ であり；x は化合物濃度であり、a は 540 nM におけるバックグラウンド吸収であり、そして b はゼロの化合物濃度における吸収である。結果を表 1 及び 2 に記録する。

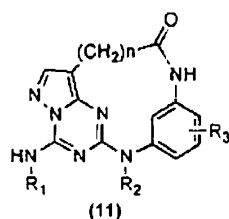
10

【0070】

20

【表 1】

表1. トリアジンに基づく化合物



化合物	名前	K _i (μM)	IC ₅₀ HCT 116 細胞 (μM)	IC ₅₀ PC-3 (μM)
11a	(11,14)3,5N- { シクロプロピル- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ }-(2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8- オン	<0.1	<1	<1
11b	(11,14)3,5N- { イソ-プロピル-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ }-(2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8- オン			
11c	(11,14)3,5N- { n-プロピル-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ }-(2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8- オン			
11d	(11,14)3,5N- { ピリド-3-イル-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ }-(2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8- オン	<0.1	<1	<1
11e	(11,14)3,5N- { (3-エトキシフェニル)- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ }-(2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8- オン	<0.1	<1	<1
11f	(11,14)3,5N- { (3- エトキシカルボニルフェニル)-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ }-(2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8- オン			
11g	(11,14)3,5N- { 3-(3- { [メチル(1- メチルピロリジン-3- イル)アミノ]カルボニル }フェニル)- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル-	<0.1	<1	<1

【 0 0 7 1 】

【表 2】

化合物	名前	K _i (μM)	IC ₅₀ HCT 116 細胞 (μM)	IC ₅₀ PC-3 (μM)
	アミノ}- (2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8-オン			
11h	(11,14)3,5N-{3-(4-メチルピペラジン-1- イルカルボニル)フェニル-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ}- (2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11i	(11,14)3,5N-{[3- (ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル] カルボニル}フェニル-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ}- (2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11j	(11,14)3,5N-{4-[(3-{3- (ジエチルアミノ)カルボニル}フェニル)アミノ]- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ}- (2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11k	(11,14)3,5N-{4-{[3-({2- (ジエチルアミノ)エチル]- アミノ}カルボニル)フェニル]アミノ}- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ}- (2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11l	(11,14)3,5N-{4-{[3-({3- ヒドロキシアゼチジン-1-イル) カルボニル}フェニル]アミノ}- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ}- (2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11m	(11,14)3,5N-{[(1-メチルアゼチジン-3-イル) アミノ]カルボニル}フェニル]アミノ]- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ}- (2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11n	(11,14)3,5N-{4-[(3-{[2- (ジエチルアミノ)エチル](メチル)- アミノ]カルボニル}フェニル)アミノ]- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ}- (2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11o	(11,14)3,5N-{4-[(3-{[メチル(1- メチルピペリジン-4-イル)アミノ]カルボニル}- フェニル)アミノ]-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ}- (2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8-オン	<0.1	<1	<1
11p	(11,14)3,5N-{[(3-{[3- (ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル] カルボニル}フェニル)アミノ]-	<0.1	<1	<1

【 0 0 7 2 】

【表 3】

化合物	名前	K _i (μM)	IC ₅₀ HCT 116 細胞 (μM)	IC ₅₀ PC-3 (μM)
	ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ}-(2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8- オン			
11q	(11,14)3,5N- {[3- { [3- (ジエチルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}- フェニル)アミノ]-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ}-(2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8- オン	<0.1	<1	<1
11r	(11,14)3,5N- {[3-(ピペラジン-1- イルカルボニル)フェニル]アミノ}- ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル- アミノ}-(2N,4N)-フェニル-1,5-ジアザ- シクロテトラデカ-8- オン	<0.1	<1	
11s	(11,14)3,5N- {4- [3- { [2- (ジエチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ]- カルボニル}フェニル)アミノ]-ピラゾロ[1,5- a][1,3,5]トリアジン-4-イル-アミノ}-(2N,4N)- フェニル-1,5-ジアザ-シクロテトラデカ-8- オン	<0.1	<1	

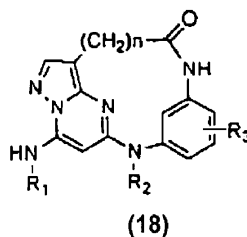
10

20

【 0 0 7 3 】

【表 4】

表2. ピリミジンに基づく化合物



30

化合物	名前	K _i (μM)	IC ₅₀ HCT 116 細胞 (μM)	IC ₅₀ PC-3 (μM)
18a	(11,14)3,5N- {[3-(ジメチルアミノ - ピロリジン-1-カルボニル)-フェニ-3-イル]- ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2,4-イル- ジアミノ}-(2N,4N)-フェニル-1,5- ジアザ シクロテトラデカン-6- オン	<0.1	<3	<3
18b	(11,14)3,5N- {[3-(シクロプロピル)- ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2,4-イル- ジアミノ}-(2N,4N)-フェニル-1,5- ジアザ-シクロテトラデカン-6- オン	<0.1	<3	<3

40

【 0 0 7 4 】

上記の実施例は、式 (I) の化合物及び C K 2 タンパク質キナーゼに対するそれらの活性レベルを決定するために容易に行なうことができるアッセイを例示している。そのようなアッセイ及び当該技術分野において既知の他の適したアッセイを用い、選ばれた標的に対する所望の活性のレベルを有する阻害剤を選択できることが明らかであろう。

【 0 0 7 5 】

本発明を特定の及び好ましい態様に言及することにより示してきたが、当該技術分野に

50

おける熟練者は、日常的な実験及び本発明の実施を介して、変更及び修正を行い得ることを認識するであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 ペレッタ, カリン・エル
 アメリカ合衆国サウスカロライナ州 2 9 6 0 5 グリーンビル・オーガスタストリート 2 9 1 3

(72)発明者 エリクソン, フィリップ・ユージーン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 1 0 サンディエゴ・アーノットストリート 2 8 3 2

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 0 4 / 1 0 4 0 0 7 (WO, A 1)
 国際公開第 0 4 / 0 4 8 3 8 4 (WO, A 1)
 KISELYOV, A.S., Solid support synthesis of 15-membered macrocycles containing a serotonin unit, Tetrahedron Letters, 2 0 0 5 年, Vol.46, No.17, pp.3007-3010

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