

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5016593号
(P5016593)

(45) 発行日 平成24年9月5日 (2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月15日 (2012.6.15)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 O
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 9 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-511323 (P2008-511323)	(73) 特許権者 503261524 アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー I R M, L L C 英国領バーミューダ、エイチエム・エルエックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・ボックス・エイチエム2899、フロント・ストリート131番
(86) (22) 出願日 平成18年5月10日 (2006.5.10)	
(65) 公表番号 特表2008-540556 (P2008-540556A)	
(43) 公表日 平成20年11月20日 (2008.11.20)	
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/018096	
(87) 国際公開番号 W02006/124462	
(87) 国際公開日 平成18年11月23日 (2006.11.23)	
審査請求日 平成21年4月21日 (2009.4.21)	
(31) 優先権主張番号 60/680,684	(74) 代理人 100081422 弁理士 田中 光雄
(32) 優先日 平成17年5月13日 (2005.5.13)	(74) 代理人 100062144 弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国 米国 (US)	(74) 代理人 100067035 弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

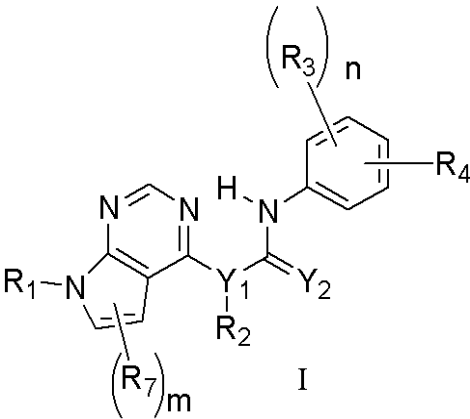
(54) 【発明の名称】 プロテイン・キナーゼ阻害剤としての化合物および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I：

【化1】



[式中、

nは、0、1および2から選択され；

mは、0、1および2から選択され；

Y₁は、NおよびC R₅から選択され；ここで、R₅は、水素およびC₁-6アルキルから選択され；

Y_2 は、OおよびSから選択され；

R_1 は、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；

R_2 は、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；

R_3 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ置換C₁₋₆アルキルおよびハロ置換C₁₋₆アルコキシから選択され；

R_4 は、-NR₅C(O)R₆および-C(O)NR₅R₆

{式中、 R_5 は、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；

R_6 は、C₆₋₁₀アリール-C₀₋₄アルキル、C₅₋₁₀ヘテロアリール-C₀₋₄アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₀₋₄アルキルおよびC₃₋₁₀ヘテロシクロアルキル-C₀₋₄アルキルから選択され；ここで、 R_6 の何れのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルも、所望によりハロ、ヒドロキシ、-NR₅R₅、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ置換C₁₋₆アルキル、ハロ置換C₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₀ヘテロアリールC₀₋₄アルキル、C₃₋₈ヘテロシクロC₀₋₄アルキルおよびC₃₋₈ヘテロシクロC₀₋₄アルコキシから選択される1から3個の基で置換されており；ここで、 R_6 の何れのヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル置換基も、所望によりC₁₋₆アルキルおよびヒドロキシ-C₁₋₆アルキルから独立して選択される1から3個の基によって置換されている。}

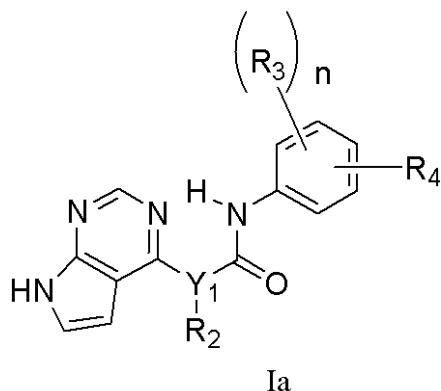
から選択され；

R_7 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ置換C₁₋₆アルキル、ハロ置換C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール-C₀₋₄アルキル、C₅₋₁₀ヘテロアリール-C₀₋₄アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₀₋₄アルキルおよびC₃₋₁₀ヘテロシクロアルキル-C₀₋₄アルキルから選択される。]の化合物；およびそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および異性体から選択される化合物。

【請求項2】

式Ia：

【化2】



[式中、

n は、0および1から選択され；

Y_1 は、NおよびCHから選択され；

Y_2 は、OおよびSから選択され；

R_1 は、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；

R_2 は、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；

R_3 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ置換C₁₋₆アルキルおよびハロ置換C₁₋₆アルコキシから選択され；

R_4 は、-NR₅C(O)R₆および-C(O)NR₅R₆

{式中、 R_5 は、水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；そして

R_6 は、C₆₋₁₀アリール-C₀₋₄アルキル、C₅₋₁₀ヘテロアリール-C₀₋₄アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₀₋₄アルキルおよびC₃₋₁₀ヘテロシクロ

アルキル - C₀₋₄ アルキルから選択され；ここで、R₆の何れのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルも、所望によりハロ、ヒドロキシ、-NR₅R₅、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換C₁₋₆ アルキル、ハロ置換C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₀ ヘテロアリールC₀₋₄ アルキル、C₃₋₈ ヘテロシクロC₀₋₄ アルキルおよびC₃₋₈ ヘテロシクロC₀₋₄ アルコキシから選択される1から3個の基で置換されており；ここで、R₆の何れのヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル置換基も、所望によりC₁₋₆ アルキルおよびヒドロキシ - C₁₋₆ アルキルから独立して選択される1から3個の基によって置換されている。}

から選択される。]

の請求項1の化合物。

10

【請求項3】

R₂が、水素およびメチルから選択され；そしてR₃が、メチルおよびメトキシから選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R₄が -NH C(O)R₆ および -C(O)NHR₆ から選択され；ここで、R₆が、所望によりトリフルオロメチル、ジメチル - アミノ、イミダゾリル、モルホリノ、モルホリノ - メチル、ピペラジニル、ピペラジニル - メチルおよびピロリジニル - メトキシから選択される1から3個の基で置換されているフェニルから選択され；ここで、該イミダゾリル、ピペラジニル、ピペラジニル - メチルが、所望によりメチル、エチルおよびヒドロキシ - エチルから選択される1個の基で置換されている、請求項3に記載の化合物。

20

【請求項5】

N - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド；

4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - N - (4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミド；

3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

30

N - [4 - メチル - 3 - (2 - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル - アセチルアミノ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド；

N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

40

N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 4 - モルホリン - 4 - イル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イ

50

ル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - モルホリン - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

10

3 - ジメチルアミノ - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

3 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

20

4 - メチル - N - [3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド ;

3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - (ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

30

N - { 3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - モルホリン - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

40

N - { 3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; および

N - { 3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む

50

医薬組成物。

【請求項 7】

キナーゼ活性の阻害が疾患の病状および/または症候を予防、阻止または寛解し得る疾患を処置するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

該キナーゼが、Abl、Bcr-Abl、Bmx、BTK、b-RAF、c-RAF、CSK、cSRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK α 、IKK β 、JNK1 α 1、JNK2 α 2、Lck、Met、MKK4、MKK6、p70S6K、PAK2、PDGFR α 、PKA、PKC α 、PKD2、ROCK-II、Ros、Rsk1、SAPK2 α 、SAPK2 β 、SAPK3、SAPK4、SGK、Syk、Tie2およびTrkBから選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

動物において、Abl、Bcr-Abl、Bmx、BTK、b-RAF、c-RAF、CSK、cSRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK α 、IKK β 、JNK1 α 1、JNK2 α 2、Lck、Met、MKK4、MKK6、p70S6K、PAK2、PDGFR α 、PKA、PKC α 、PKD2、ROCK-II、Ros、Rsk1、SAPK2 α 、SAPK2 β 、SAPK3、SAPK4、SGK、Syk、Tie2およびTrkBのキナーゼ活性が、疾患の病状および/または症候に寄与する疾患を処置する医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の背景

本発明の分野

本発明は、新規のクラスの化合物、該化合物を含む医薬組成物、および該化合物を異常なまたは脱制御キナーゼ活性と関連する疾患または障害、特にAbl、Bcr-Abl、Bmx、BTK、b-RAF、c-RAF、CSK、cSRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK α 、IKK β 、JNK1 α 1、JNK2 α 2、Lck、Met、MKK4、MKK6、p70S6K、PAK2、PDGFR α 、PKA、PKC α 、PKD2、ROCK-II、Ros、Rsk1、SAPK2 α 、SAPK2 β 、SAPK3、SAPK4、SGK、Syk、Tie2およびTrkBキナーゼの異常な活性化を伴う疾患または障害を処置するまたは予防するための該化合物の使用を提供する。

【背景技術】

【0002】

背景

タンパク質キナーゼは、広範囲の細胞過程の制御および細胞機能の制御の維持に中心的な役割を果たすタンパク質の大きなファミリーを代表する。これらのキナーゼの部分的非制限的リストは、受容体チロシンキナーゼ、例えば血小板由来増殖因子受容体キナーゼ(PDGF-R)、神経成長因子受容体、trkB、Met、および線維芽細胞増殖因子受容体、FGFR3；非受容体チロシンキナーゼ、例えばAblおよび融合キナーゼBCR-Abl、Lck、Csk、Fes、Bmxおよびc-src；およびセリン/トレオニン・キナーゼ、例えばc-RAF、sgk、MAPキナーゼ(例えばMKK4、MKK6など)およびSAPK2 α 、SAPK2 β およびSAPK3を含む。良性および悪性増殖疾患ならびに免疫系および神経系の不適切な活性化に起因する疾患を含む多くの疾病状態において、異常なキナーゼ活性が観察されている。

【0003】

本発明の新規化合物は、1種以上のタンパク質キナーゼの活性を阻害し、従って、キナーゼ関連疾患の処置に有用であると期待される。

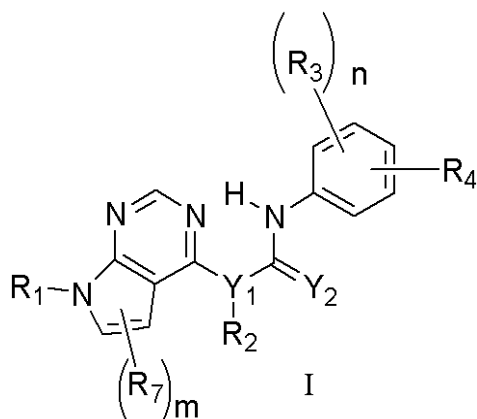
【発明の開示】

【0004】

本発明の要約

一つの態様において、本発明は、式 I：

【化 1】



10

[式中、

n は、0、1 および 2 から選択され；

m は、0、1 および 2 から選択され；

Y₁ は、N および C R₅ から選択され；ここで、R₅ は、水素および C₁₋₆ アルキルから選択され；Y₂ は、O および S から選択され；R₁ は、水素および C₁₋₆ アルキルから選択され；R₂ は、水素および C₁₋₆ アルキルから選択され；

20

【0005】

R₃ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換 C₁₋₆ アルキルおよびハロ置換 C₁₋₆ アルコキシから選択され；R₄ は、-NR₅C(O)R₆ および -C(O)NR₅R₆{式中、R₅ は、水素および C₁₋₆ アルキルから選択され；

R₆ は、C₆₋₁₀ アリール - C₀₋₄ アルキル、C₅₋₁₀ ヘテロアリール - C₀₋₄ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル - C₀₋₄ アルキルおよび C₃₋₁₀ ヘテロシクロアルキル - C₀₋₄ アルキルから選択され；ここで、R₆ の何れのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルも、所望によりハロ、ヒドロキシ、-NR₅R₅、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換 C₁₋₆ アルキル、ハロ置換 C₁₋₆ アルコキシ、C₅₋₁₀ ヘテロアリール C₀₋₄ アルキル、C₃₋₈ ヘテロシクロ C₀₋₄ アルキルおよび C₃₋₈ ヘテロシクロ C₀₋₄ アルコキシから選択される 1 から 3 個の基で置換されており；ここで、R₆ の何れのヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル置換基も、所望により C₁₋₆ アルキルおよびヒドロキシ - C₁₋₆ アルキルから独立して選択される 1 から 3 個の基によって置換されている。}

30

から選択され；

R₇ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換 C₁₋₆ アルキル、ハロ置換 C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリール - C₀₋₄ アルキル、C₅₋₁₀ ヘテロアリール - C₀₋₄ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル - C₀₋₄ アルキルおよび C₃₋₁₀ ヘテロシクロアルキル - C₀₋₄ アルキルから選択される。]

40

の化合物；その N - オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護誘導体、個々の異性体および異性体の混合物；および該化合物の薬学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)を提供する。

【0006】

第 2 の態様において、本発明は、1 種以上の適当な賦形剤と混合した、式 I の化合物またはその N - オキシド誘導体、個々の異性体、および異性体の混合物；またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0007】

第 3 の態様において、本発明は、動物において、キナーゼ活性の阻害、特に Abl、Bcr-Abl、Bmx、BTK、b-RAF、c-RAF、CSK、cSRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKKα、IKKβ、JNK1α1、

50

JNK2 α 2、Lck、Met、MKK4、MKK6、p70S6K、PAK2、PDGFR α 、PKA、PKC α 、PKD2、ROCK-II、Ros、Rsk1、SAPK2 α 、SAPK2 β 、SAPK3、SAPK4、SGK、Syk、Tie2および/またはTrkB活性の阻害が、疾患の病状および/または症候を予防、阻止または寛解し得る疾患を処置する方法であって、該動物に、治療有効量の式Iの化合物またはそのN-オキシド誘導体、個々の異性体および異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

【0008】

第4の態様において、本発明は、動物において、キナーゼ活性、特にAbl、Bcr-Abl、Bmx、BTK、b-RAF、c-RAF、CSK、cSRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK α 、IKK β 、JNK1 α 1、JNK2 α 2、Lck、Met、MKK4、MKK6、p70S6K、PAK2、PDGFR α 、PKA、PKC α 、PKD2、ROCK-II、Ros、Rsk1、SAPK2 α 、SAPK2 β 、SAPK3、SAPK4、SGK、Syk、Tie2および/またはTrkB活性が疾患の病状および/または症候に寄与する疾患を処置する医薬の製造における、式Iの化合物の使用を提供する。

10

【0009】

第5の態様において、本発明は、式Iの化合物およびそのN-オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護誘導体、個々の異性体および異性体の混合物、および薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

【0010】

本発明の詳細な説明

定義

20

基としてのおよび他の基、例えばハロ置換アルキルおよびアルコキシの構造要素としての“アルキル”は、直鎖または分枝であり得る。C₁₋₄アルコキシは、メトキシ、エトキシなどを含む。ハロ置換アルキルは、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどを含む。

【0011】

“アリール”は、6から10個の環炭素原子を含む単環式または縮合二環式芳香環の集合を意味する。例えば、アリールは、フェニルであってもナフチルであってもよく、好ましくはフェニルである。“アリーレン”は、アリール基から誘導される二価の基を意味する。

【0012】

30

“ヘテロアリール”は、上記のアリールについて定義した通りであって、1個以上の環員がヘテロ原子である。例えばヘテロアリールは、ピリジル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサソール、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チエニルなどを含む。

【0013】

“シクロアルキル”は、示された数の環原子を含む、飽和または部分的に不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式環の集合を意味する。例えば、C₃₋₁₀シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。

40

【0014】

“ヘテロシクロアルキル”は、本明細書中で定義したシクロアルキルであって、ただし、示された1個以上の環炭素が、-O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)-または-S(O)₂-（ここで、Rは、水素、C₁₋₄アルキルまたは窒素保護基である）から選択される部分によって置き換えられているものを意味する。例えば、本発明の化合物を記載するために本明細書中で用いられるC₃₋₈ヘテロシクロアルキルは、モルホリノ、ピロリジニル、ピロリジニル-2-オン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニロン(piperidinylone)、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イルなどを含む。

【0015】

50

“ハロゲン”(またはハロ)は、好ましくは、クロロまたはフルオロを表すが、ブロモまたはヨードであってもよい。

【0016】

“キナーゼ・パネル”は、Abl(ヒト)、Abl(T315I)、JAK2、JAK3、ALK、JNK1 α 1、ALK4、KDR、Aurora-A、Lck、Blk、MAPK1、Bmx、MAPKAP-K2、BRK、MEK1、CaMKII(ラット)、Met、CDK1/サイクリンB、p70S6K、CHK2、PAK2、CK1、PDGFR α 、CK2、PDK1、c-kit、Pim-2、c-RAF、PKA(h)、CSK、PKB α 、cSrc、PKC α 、DYRK2、Plk3、EGFR、ROCK-I、Fes、Ron、FGFR3、Ros、Flt3、SAPK2 α 、Fms、SGK、Fyn、SIK、GSK3 β 、Syk、IGF-1R、Tie-2、IKK β 、TrKB、IR、WNK3、IRAK4、ZAP-70、ITK、AMPK(ラット)、LIMK1、Rsk2、Ax1、LKB1、SAPK2 β 、BrSK2、Lyn(h)、SAPK3、BTK、MAPKAP-K3、SAPK4、CaMKIV、MARK1、Snk、CDK2/サイクリンA、MINK、SRPK1、CDK3/サイクリンE、MKK4(m)、TAK1、CDK5/p25、MKK6(h)、TBK1、CDK6/サイクリンD3、MLCK、TrkA、CDK7/サイクリンH/MAT1、MRCK β 、TSSK1、CHK1、MSK1、Yes、CK1 δ 、MST2、ZIPK、c-Kit(D816V)、MuSK、DAPK2、NEK2、DDR2、NEK6、DMPK、PAK4、DRAK1、PAR-1B α 、EphA1、PDGFR β 、EphA2、Pim-1、EphA5、PKB β 、EphB2、PKC β I、EphB4、PKC δ 、FGFR1、PKC η 、FGFR2、PKC θ 、FGFR4、PKD2、Fgr、PKG1 β 、Flt1、PRK2、Hck、PYK2、HIPK2、Ret、IKK α 、RIPK2、IRR、ROCK-II(ヒト)、JNK2 α 2、Rse、JNK3、Rsk1(h)、PI3K γ 、PI3K δ およびPI3K β を含むキナーゼのリストである。本発明の化合物は、キナーゼ・パネル(野生型および/またはその変異)に対してスクリーニングし、該パネルのメンバーの少なくとも1つの活性を阻害する。

【0017】

“BCR-Abl変異体”は、野生型の配列からの1個または多数のアミノ酸変化を意味する。BCR-ABLの変異は、タンパク質と阻害剤(例えばGleevecなど)の不可欠な接触点を乱すことによって、より多くの場合には、不活性な状態から活性状態、すなわちBCR-ABLとGleevecが結合できないコンホメーションへの変化を誘発することによって作用する。臨床サンプルの分析により、耐性表現型に関係して見出される変異のレパートリーは、時間の経過と共に、ゆっくりと、しかし確実に増大している。変異は、4個の主要な領域に集中して起こるようである。変異の1つのグループ(G250E、Q252R、Y253F/H、E255K/V)は、ATPのためのホスフェート結合ループ(P-ループとしても知られている)を形成するアミノ酸を含む。第2のグループ(V289A、F311L、T315I、F317L)は、Gleevec結合部位で見出され、水素結合またはVan der Waals相互作用を介して、阻害剤と直接相互作用する。変異の第3のグループ(M351T、E355G)は、触媒ドメイン近くで集中して起こる。変異の第4のグループ(H396R/P)は、活性化ループに位置し、そのコンホメーションはキナーゼの活性化/不活性化を制御する分子スイッチである。CMLおよびALL患者で検出されるGleevec耐性に関係するBCR-ABL点変異は、M224V、L248V、G250E、G250R、Q252R、Q252H、Y253H、Y253F、E255K、E255V、D276G、T277A、V289A、F311L、T315I、T315N、F317L、M343T、M315T、E355G、F359V、F359A、V379I、F382L、L387M、L387F、H396P、H396R、A397P、S417Y、E459K、およびF486Sを含む(1文字表記によって示されるアミノ酸の位置は、GenBank配列受付番号AAB60394のものであり、ABL型1aに対応する; Martinelli et al., Haematologica/The Hematology Journal, 2005, April; 90-4)。本発明について特記しない限り、Bcr-Ablは、該酵素の野生型および該酵素の変異体を言う。

【0018】

“処置する”、“処置すること”および“処置”は、疾患および/またはそれに付随する症候を軽減するまたは寛解する方法を言う。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

望ましい態様の記載

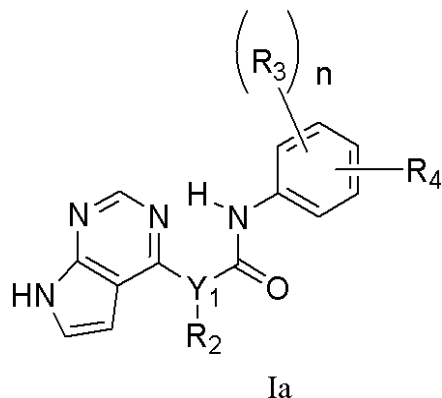
融合タンパク質BCR-Ablは、Abl癌原遺伝子をBcr遺伝子と融合させる相互の転座の結果得られる。次いで、BCR-Ablは、分裂促進活性の増加を介してB細胞を形質転換し得る。この増大により、CML前駆細胞のアポトーシスへの感受性の低下、ならびに接着およびホーミングの変化が起こる。本発明は、キナーゼ関連疾患、特にAbl、Bcr-Abl、Bmx、BTK、

b-RAF、c-RAF、CSK、cSRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK α 、IKK β 、JNK1 α 1、JNK2 α 2、Lck、Met、MKK4、MKK6、p70S6K、PAK2、PDGFR α 、PKA、PKC α 、PKD2、ROCK-II、Ros、Rsk1、SA PK2 α 、SAPK2 β 、SAPK3、SAPK4、SGK、Syk、Tie2およびTrkBキナーゼ関連疾患の処置のための化合物、組成物および処置方法を提供する。例えば、白血病およびBCR-Ablと関連する他の増殖疾患は、Bcr-Ablの野生型および変異体の阻害により処置され得る。

【0020】

一つの態様において、式Iの化合物に関して、式Ia:

【化2】



10

[式中、

20

n は、0 および 1 から選択され；

Y₁ は、N および CH から選択され；

Y₂ は、O および S から選択され；

R₁ は、水素および C₁ - 6 アルキルから選択され；

R₂ は、水素および C₁ - 6 アルキルから選択され；

R₃ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ置換 C₁ - 6 アルキルおよびハロ置換 C₁ - 6 アルコキシから選択され；

【0021】

R₄ は、-NR₅C(O)R₆ および -C(O)NR₅R₆

{式中、R₅ は、水素および C₁ - 6 アルキルから選択され；そして

30

R₆ は、C₆ - 10 アリール - C₀ - 4 アルキル、C₅ - 10 ヘテロアリール - C₀ - 4 アルキル、C₃ - 10 シクロアルキル - C₀ - 4 アルキルおよび C₃ - 10 ヘテロシクロアルキル - C₀ - 4 アルキルから選択され；ここで、R₆ の何れのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルも、所望によりハロ、ヒドロキシ、-NR₅R₅、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ置換 C₁ - 6 アルキル、ハロ置換 C₁ - 6 アルコキシ、C₅ - 10 ヘテロアリール C₀ - 4 アルキル、C₃ - 8 ヘテロシクロ C₀ - 4 アルキルおよび C₃ - 8 ヘテロシクロ C₀ - 4 アルコキシから選択される 1 から 3 個の基で置換されており；ここで、R₆ の何れのアリールまたはヘテロシクロアルキル置換基も、所望により C₁ - 6 アルキルおよびヒドロキシ - C₁ - 6 アルキルから独立して選択される 1 から 3 個の基によって置換されている。}

40

から選択される。]

の化合物である。

【0022】

別の態様において、R₂ は、水素およびメチルから選択され；そして R₃ は、メチルおよびメトキシから選択される。

【0023】

別の態様において、R₄ は、-NH C(O)R₆ および -C(O)NHR₆ から選択され；ここで、R₆ は、所望によりトリフルオロメチル、ジメチル - アミノ、イミダゾリル、モルホリノ、モルホリノ - メチル、ピペラジニル、ピペラジニル - メチルおよびピロリジニル - メトキシから選択される 1 から 3 個の基で置換されているフェニルから選択され；こ

50

ここで、該イミダゾリル、ピペラジニル、ピペラジニル - メチルは、所望によりメチル、エチルおよびヒドロキシ - エチルから選択される 1 個の基で置換されている。

【 0 0 2 4 】

本発明の望ましい化合物は、

N - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド ;

4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - N - (4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミド ;

3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - [4 - メチル - 3 - (2 - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル - アセチルアミノ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 4 - モルホリン - 4 - イル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - モルホリン - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

3 - ジメチルアミノ - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - メチル - N - [3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド ;

3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - (ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - {3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - モルホリン - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - {3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - N - {3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - {3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; および

N - {3 - メトキシ - 5 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

から選択される。

さらに望ましい本発明の化合物は、下記の実施例および表 I に詳述される。

【0025】

薬理および有用性

本発明の化合物は、キナーゼの活性を調節し、それ自体、キナーゼが疾患の病状および/または症候に寄与する疾患または障害の処置に有用である。本明細書中で記載される化合物および組成物によって阻害される、および本明細書中で記載された方法が有用であるキナーゼの例は、AblおよびBcr-Ablを含み、これらに制限されない。

【0026】

アベルソン・チロシンキナーゼ(すなわちAbl、c-Abl)は、細胞周期の制御、遺伝毒性ストレスに対する細胞応答、およびインテグリン・シグナル伝達を介した細胞環境についての情報伝達に関与する。全体として、Ablタンパク質は、種々の細胞外および細胞内供給源からのシグナルを統合する、および細胞周期およびアポトーシスに関する決定に影響を与える細胞モジュールとしての複雑な役割を果たすようである。アベルソン・チロシンキナーゼは、サブタイプ誘導体、例えば脱制御されたチロシンキナーゼ活性を有するキメラ融合物(腫瘍性タンパク質)BCR-Ablまたはv-Ablを含む。BCR-Ablは、慢性骨髄性白血病の95%、および急性リンパ性白血病の10%の病因として重要である。STI 571 (Gleevec)は、発癌性BCR-Ablチロシンキナーゼの阻害剤であり、慢性骨髄性白血病(CML)の処置に使用されている。しかし、CMLの急性転化段階の患者では、BCR-Ablキナーゼ変異のためにSTI-571に耐性があることがある。現在22以上の変異が報告されており、その最も一般

10

20

30

40

50

的なものは、G250E、E255V、T315I、F317LおよびM351Tである。

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物は、ablキナーゼ、特にv-ablキナーゼを阻害する。本発明の化合物はまた、野生型BCR-AblキナーゼおよびBCR-Ablキナーゼの変異を阻害し、従って、Bcr-abl陽性の癌および腫瘍疾患、例えば白血病(特にアポトーシス作用メカニズムが見られるものである、特に慢性骨髄性白血病および急性リンパ芽球性白血病)の処置に適切であり、そしてまた、白血病性幹細胞のサブグループに対して効果を示し、そして該細胞の除去(例えば骨髄の除去)後に該細胞を *in vitro* で精製し、癌細胞を除いてから該細胞を再移植する(例えば精製骨髄細胞の再移植)ことへの可能性を示す。

【 0 0 2 8 】

Ras-Raf-MEK-ERKシグナル伝達経路は、増殖シグナルに対する細胞応答を仲介する。Rasは、ヒトの癌の～15%において発癌形態に変異している。Rafファミリーは、セリン/トレオニン・タンパク質キナーゼに属し、それは3個のメンバー、すなわちA-Raf、B-Rafおよびc-Raf (またはRaf-1)を含む。医薬標的であるRafへの焦点は、Rasの下流エフェクターとしてのRafの関与に絞られている。しかし、近年のデータは、活性化Ras対立遺伝子を必要とせずに、B-Rafがある種の腫瘍の形成に顕著な役割を有することを示唆している(Nature 417, 949 - 954 (01 Jul 2002))。特に、B-Raf変異は、大部分の悪性黒色腫で検出されている。

【 0 0 2 9 】

現存する黒色腫の医学的処置は、特に後期黒色腫でそれらの効果が限定されている。本発明の化合物はまた、b-Rafキナーゼが関与する細胞過程を阻害し、ヒトの癌、特に黒色腫の処置における新規の治療の機会を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物はまた、c-Rafキナーゼが関与する細胞過程を阻害する。c-Rafは、ras発癌遺伝子によって活性化され、これは多くのヒトの癌において変異している。従って、c-Rafのキナーゼ活性の阻害は、ras介在腫瘍増殖を妨げる方法を提供し得る[Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)]。

【 0 0 3 1 】

PDGF(血小板由来増殖因子)は、非常に一般的に存在する増殖因子であり、これは、正常な増殖、ならびに例えば発癌および血管の平滑筋細胞の疾患(例えばアテローム性動脈硬化症および血栓症)で見られる病理学的細胞増殖の両方で重要な役割を果たす。本発明の化合物は、PDGF受容体(PDGFR)活性を阻害でき、従って、腫瘍疾患、例えば神経膠腫、肉腫、前立腺腫瘍、ならびに結腸、乳房および卵巣の腫瘍の処置に適切である。

【 0 0 3 2 】

本発明の化合物は、例えば小細胞肺癌における腫瘍阻害物質としてのみではなく、非悪性増殖性障害、例えばアテローム性動脈硬化症、血栓症、乾癬、強皮症および線維症を処置する薬物、ならびに幹細胞の保護のために、例えば化学療法薬(例えば5-フルオロウラシル)の血液毒性効果と戦う薬物としても、また喘息においても用いられ得る。本発明の化合物は、特に、PDGF受容体キナーゼの阻害に応答する疾患の処置に使用され得る。

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は、移植、例えば同種移植の結果として生じる障害、特に組織拒絶反応、例えば特に閉塞性細気管支炎(OB)、すなわち同種肺移植の慢性拒絶反応の処置に有用な効果を示す。OBを有しない患者と比較して、OBを有する患者は、しばしば、気管支肺胞洗浄液中のPDGF濃度の上昇を示す。

【 0 0 3 4 】

本発明の化合物はまた、血管平滑筋細胞遊走および増殖と関連する疾患(PDGFおよびPDGF-Rがしばしば役割を果たしているもの)、例えば再狭窄およびアテローム性動脈硬化症に有効である。*in vitro* および *in vivo* での血管平滑筋細胞の増殖または遊走におけるこれらの効果およびその結果は、本発明の化合物の投与によって、および *in vivo* での物理的外傷後の血管内膜肥厚化に対するその効果を調べることによって証明され得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

ニューロトロフィン受容体のtrkファミリー(trkA、trkB、trkC)は、神経組織および非神経組織の生存、増殖および分化を促進する。TrkBタンパク質は、小腸および結腸の神経内分泌型細胞中で、膵臓のアルファ細胞中で、リンパ節および脾臓の単球およびマクロファージ中で、および表皮の顆粒層中で発現される(Shibayama and Koizumi, 1996)。TrkBタンパク質の発現は、ウィルムス腫瘍および神経芽細胞腫の好ましくない進行と関連している。TrkBは、さらに、癌性前立腺細胞で発現されるが正常細胞では発現されない。trk受容体の下流のシグナル伝達経路は、Shc、活性化Ras、ERK-1およびERK-2遺伝子を介したMAPK活性化カスケードおよびPLC- γ 伝達経路に参与している(Sugimoto et al., 2001)。

【 0 0 3 6 】

キナーゼc-Srcは、多くの受容体の発癌シグナルを伝達する。例えば、腫瘍におけるEGFRまたはHER2/neuの過剰発現は、c-srcの本質的な活性化をもたらす、このことは悪性細胞に特徴的であって、正常細胞ではみられない。他方、c-src発現欠損マウスは、大理石骨病の表現型を示し、このことは、破骨細胞機能におけるc-srcの重要な関与、および関連障害への関与の可能性を示す。

【 0 0 3 7 】

TecファミリーキナーゼであるBmxは、非受容体タンパク質チロシンキナーゼであり、乳房上皮癌細胞の増殖を制御する。

【 0 0 3 8 】

線維芽細胞増殖因子受容体3は、骨成長に対する負の制御効果および軟骨細胞増殖の阻害を行うことが示された。致死性骨異形成症は、線維芽細胞増殖因子受容体3の異なる変異によって引き起こされ、1つの変異TDII FGFR3は、構成的チロシンキナーゼ活性を有し、これは転写因子Stat1を活性化して、細胞周期阻害因子の発現、増殖停止および異常骨成長をもたらす(Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292)。FGFR3はまた、しばしば、多発性骨髄腫型癌において発現される。FGFR3活性の阻害剤は、リウマチ性関節炎(RA)、コラーゲンII型関節炎、多発性硬化症(MS)、全身性エリテマトーデス(SLE)、乾癬、若年発症糖尿病、シェーグレン病、甲状腺疾患、サルコイドーシス、自己免疫性ブドウ膜炎、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎)、セリアック病および重症筋無力症を含む(これらに制限されない)、T細胞介在炎症または自己免疫性疾患の処置に有用である。

【 0 0 3 9 】

血清およびグルココルチコイド制御キナーゼ(SGK)の活性は、混乱したイオンチャネル活性、特に混乱したナトリウムおよび/またはカリウムチャネル活性と相関しており、本発明の化合物は、高血圧を処置するのに有用であり得る。

【 0 0 4 0 】

Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 および P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834は、アデノウイルス感染の間の、または乳房腫瘍および黒色腫異種移植片モデルにおけるTie-2 (Tek)の細胞外ドメインの注入の間の腫瘍増殖および血管新生の阻害、および肺転移の減少を示している。Tie2阻害剤は、血管新生が不適切に起こる状況(すなわち糖尿病性網膜症、慢性炎症、乾癬、カボジ肉腫、黄斑変性による慢性血管新生、リウマチ性関節炎、小児性血管種および癌)で使用され得る。

【 0 0 4 1 】

Lckは、T細胞シグナル伝達に役割を果たす。Lck遺伝子欠損マウスは、胸腺細胞を发育させる能力が低い。T細胞シグナル伝達の正のアクチベーターとしてのLckの機能は、Lck阻害剤が自己免疫性疾患(例えばリウマチ性関節炎)を処置するのに有用であり得ることを示唆している。

【 0 0 4 2 】

他のMAPK類と同様に、JNKは、癌、トロンビン誘発血小板凝集、免疫不全障害、自己免疫性疾患、細胞死、アレルギー、骨粗鬆症および心臓疾患に対する細胞応答を仲介するのに役割を有することが示唆されている。JNK経路の活性化に関する治療標的は、慢性骨髄性白血病(CML)、リウマチ性関節炎、喘息、骨関節炎、虚血、癌および神経変性疾患を含

10

20

30

40

50

む。肝臓疾患または肝臓虚血エピソードと関連するJNK活性化の重要性の結果として、本発明の化合物はまた、種々の肝臓障害を処置するのに有用であり得る。心血管疾患、例えば心筋梗塞または鬱血性心不全におけるJNKの役割はまた、JNKが種々の形態の心臓ストレスに対する肥大応答を仲介することを示していることが報告されている。JNKカスケードはまた、IL-2プロモーターの活性化を含むT細胞活性化に役割を果たすことが示されている。従って、JNKの阻害は、病理学的免疫応答を変化させる点で治療的価値があり得る。種々の癌でのJNK活性化における役割はまた確立されており、癌におけるJNK阻害剤の使用の可能性を示唆している。例えば構造的に活性化されたJNKは、腫瘍形成を仲介するHTLV-1と関連している[Oncogene 13:135-42 (1996)]。JNKは、カポジ肉腫(KS)に役割を果たす。KS増殖に関係する他のサイトカイン、例えば血管内皮増殖因子(VEGF)、IL-6、およびTNF α の他の増殖効果もまた、JNKが仲介し得る。さらに、p210 BCR-ABL形質転換細胞中のc-jun遺伝子の制御は、JNKの活性と対応しており、慢性骨髄性白血病(CML)の処置において、JNK阻害剤の役割を示唆している[Blood 92:2450-60 (1998)]。

【0043】

ある異常増殖状態は、raf発現と関連すると考えられており、従って、raf発現の阻害に応答性であると考えられている。異常に高いレベルのrafタンパク質発現はまた、形質転換および異常細胞増殖に関係している。これらの異常増殖状態もまた、raf発現の阻害に応答性であると考えられている。例えば、全肺癌細胞株の60%で異常に高レベルのc-raf mRNAとタンパク質が発現していると報告されているため、c-rafタンパク質発現は、異常細胞増殖に役割を果たすと考えられている。異常増殖状態のさらなる例は、過剰増殖障害、例えば癌、腫瘍、過形成、肺線維症、血管新生、乾癬、アテローム性動脈硬化症、血管中の平滑筋細胞増殖、例えば狭窄または血管形成術後の再狭窄である。rafがその一部である細胞シグナル経路はまた、T細胞増殖(T細胞活性化および増殖)によって特徴付けられる炎症性障害、例えば組織移植拒絶反応、内毒素ショック、および糸球体腎炎などに関係している。

【0044】

ストレス活性化タンパク質キナーゼ(SAPK)は、c-jun転写因子の活性化およびc-junによって制御される遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路の最後から2番目の段階を代表するタンパク質キナーゼのファミリーである。特に、c-junは、遺伝子毒性傷害により損傷したDNAの修復に関与するタンパク質をコードする遺伝子の転写に関与している。従って、細胞中のSAPK活性化を阻害する薬物はDNAの修復を妨げ、かつ、DNA損傷を誘発またはDNA合成を阻害して細胞のアポトーシスを誘発する薬物または細胞増殖を阻害する薬物に対して細胞を感受性とする。

【0045】

マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)は、転写因子、翻訳因子および種々の細胞外シグナルに応答する他の標的分子を活性化する保存されたシグナル伝達経路のメンバーである。MAPKは、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ・キナーゼ(MKK)によって、配列Thr-X-Tyrを有する二重リン酸化モチーフでのリン酸化によって活性化される。より高等な真核生物では、MAPKシグナル伝達の生理学的役割は、細胞の事象、例えば増殖、発癌、発育および分化と関連している。従って、これらの経路を介して(特にMKK4およびMKK6を介して)、シグナル伝達を制御する能力は、MAPKシグナル伝達と関連するヒトの疾患、例えば炎症性疾患、自己免疫性疾患および癌のための処置および予防的治療の発展をもたらすであろう。

【0046】

ヒトのリボソームS6タンパク質キナーゼのファミリーは、少なくとも8個のメンバー(RSK1、RSK2、RSK3、RSK4、MSK1、MSK2、p70S6Kおよびp70S6 Kb)からなる。リボソームタンパク質S6タンパク質キナーゼは、重要な多面発現機能を果たし、とりわけタンパク質合成の際のmRNA翻訳の制御において重要な役割を有する(Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999;151(1-2):65-77)。S6リボソームタンパク質のp70S6によるリン酸化

はまた、細胞運動性(Immunol. Cell Biol. 2000 August;78(4):447-51)および細胞増殖(Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000;65:101-27)の制御に関与しており、従って、腫瘍転移、免疫応答、組織修復ならびに他の疾病状態に重要であり得る。

【 0 0 4 7 】

SAPK(“jun N末端キナーゼ”または“JNK”とも呼ばれる)は、c-jun転写因子の活性化およびc-junによって制御される遺伝子の発現を引き起こすシグナル伝達経路の最後から二番目の段階を代表するタンパク質キナーゼのファミリーである。特に、c-junは、遺伝子毒性傷害によって損傷したDNAの修復に関与しているタンパク質をコードする遺伝子の転写に関与している。細胞中のSAPK活性を阻害する薬物は、DNA修復を妨げ、DNA損傷を誘発することによって作用する癌治療モダリティーに対して細胞を感受性とする。

10

【 0 0 4 8 】

BTKは、自己免疫性および/または炎症性疾患、例えば全身性エリテマトーデス(SLE)、リウマチ性関節炎、多発性脈管炎(multiple vasculitides)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、重症筋無力症、および喘息に役割を果たす。B細胞活性化におけるBTKの役割のために、BTK阻害剤は、B細胞介在病理学的活性、例えば自己抗体産生の阻害剤として有用であり、そしてB細胞リンパ腫および白血病の処置に有用である。

【 0 0 4 9 】

CHK2は、セリン/トレオニン・タンパク質キナーゼのチェックポイント・キナーゼ・ファミリーのメンバーであり、DNA損傷、例えば環境変異誘発物質および内在性活性酸素種によって引き起こされる損傷の監視に用いられるメカニズムに関与している。結果として、それは、腫瘍抑制物質および癌治療の標的に関与する。

20

【 0 0 5 0 】

CSKは、癌細胞、特に結腸癌の転移の可能性に影響を与える。

【 0 0 5 1 】

Fesは、種々のサイトカインシグナル伝達経路ならびに骨髄細胞の分化に関与している非受容体タンパク質チロシンキナーゼである。Fesはまた、顆粒球分化機構の重要な要素である。

【 0 0 5 2 】

FLT3受容体チロシンキナーゼ活性は、白血病および骨髄異形成症候群に関与している。AMLの約25%において、白血病細胞は、細胞表面に構成的に活性な形態の自己リン酸化(p)FLT3チロシンキナーゼを発現する。p-FLT3の活性は、白血球細胞に増殖および生存率の改善をもたらす。白血病細胞がp-FLT3キナーゼ活性を発現している急性白血病を有する患者は、全体的臨床成績が悪い。p-FLT3キナーゼ活性の阻害は、白血病細胞のアポトーシス(プログラムされた細胞死)を誘発する。

30

【 0 0 5 3 】

IKK α およびIKK β (1および2)の阻害剤は、リウマチ性関節炎、移植拒絶反応、炎症性腸疾患、骨関節炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、乾癬、多発性硬化症、卒中、全身性エリテマトーデス、アルツハイマー病、脳虚血、外傷性脳傷害、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、くも膜下出血、または脳および中枢神経系における炎症性メディエーターの過剰産生と関連する他の疾患または障害を含む疾患のための治療薬である。

40

【 0 0 5 4 】

Metは、主要なヒトの癌のほとんどのタイプと関連しており、その発現は、しばしば悪い予後および転移と相関している。Metの阻害剤は、癌、例えば肺癌、NSCLC(非小細胞肺癌)、骨の癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼球内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、結腸癌、乳癌、婦人科腫瘍(例えば子宮肉腫、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸の癌腫、膣の癌腫または外陰部の癌腫)、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌(例えば甲状腺、副甲状腺または副腎の癌)、柔組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌(例えば腎臓細胞癌腫、腎盂の癌)、小児悪性腫瘍、中枢神

50

経系の腫瘍(例えば原発性CNSリンパ腫、脊髄の軸の腫瘍、脳幹神経膠腫または下垂体腺腫)、血液の癌、例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病など、バレット食道(前癌性症候群)、腫瘍性皮膚疾患、乾癬、菌状息肉腫および良性前立腺肥大症、糖尿病合併症、例えば糖尿病性網膜症、網膜虚血、および網膜血管新生、肝硬変、心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、免疫学的疾患、例えば自己免疫性疾患および腎臓疾患を含む疾患のための治療薬である。

【0055】

Nima関連キナーゼ2(Nek2)は、中心体に局在化する、有糸分裂開始時に最大活性を有する細胞周期制御タンパク質キナーゼである。機能の研究により、Nek2が、中心体分離および紡錘体形成の制御に関連付けられた。Nek2タンパク質は、子宮頸癌、卵巣癌、前立腺癌、特に乳癌を含む様々なヒトの腫瘍に由来する細胞株において、2~5倍上昇している。

10

【0056】

p70S6K介在疾患または状態は、増殖性障害、例えば癌および結節性硬化症を含み、これらに限定されない。

【0057】

キナーゼ薬物標的が遺伝子変異によって構成的に活性化される癌に対して、キナーゼ阻害剤治療が一貫して信頼性ある作用を有するという証拠が増大しつつある。通常の腫瘍選択プロセスによりもたらされるキナーゼで見出される変異についての多くの報告がある。これらの例の非制限的リストは、以下を含む: 60%以上の黒色腫のケースにおいてb-raf V599E変異体; AMLの30%のケースにおいてFlt3-ITD変異体; GIST患者においてc-kit変異体; GISTおよびHESにおいてPDGFR α ; CMMLにおいてPDGFR β ; 結腸癌および胃癌および神経膠芽腫においてPi3K変異体; および肺癌の10%(Iressa(登録商標)応答性)および神経膠芽腫においてEGFR変異体。

20

【0058】

前記によって、本発明は、さらに、処置の必要な対象において、上記の疾患または障害の何れかを予防するまたは処置する方法であって、該対象に、治療有効量(以下の“投与および医薬組成物”を参照のこと)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。上記の使用の何れにおいても、必要な投与量は、投与方法、処置されるべき特定の状態および望ましい効果に依存して変化する。

【0059】

30

投与および医薬組成物

一般的に、本発明の化合物は、当業界で既知の何れかの有用かつ許容される方法を介して、単独でまたは1種以上の治療薬と組み合わせて、治療有効量で投与される。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康状態、用いられる化合物の力価、および他の因子に依存して、広く変化し得る。一般的に、全身に、約0.03から2.5 mg/kg体重の1日用量で、満足のいく結果が得られることが示されている。より大きな哺乳動物(例えばヒト)において適応される1日用量は、約0.5 mgから約100 mgの範囲であり、便宜的には、例えば1日4回までの分割投与で、または徐放形態で投与される。経口投与のための適当な単位投与量は、約1から50 mgの活性成分を含む。

【0060】

40

本発明の化合物は、何れかの簡便な経路で、特に経腸で、例えば、錠剤またはカプセル剤などの形態で、経口で; または、例えば注射用溶液または懸濁液の形態で、非経腸で; 例えばローション、ゲル、軟膏またはクリームなどの形態で、局所で; または鼻腔内で; または坐剤の形態で、医薬組成物として投与され得る。少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物を含む医薬組成物は、慣用の方法で、混合、顆粒化、またはコーティング法によって製造され得る。例えば、経口の組成物は、a)希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン; b)滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および/またはポリエチレングリコール; 錠剤のためには、さらにc)結合剤、例えば

50

ケイ酸マグネシウムアルミニウム、澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカント・ゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース ナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン；所望によりd)崩壊剤、例えば澱粉、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；および／またはe)吸収剤、着色料、風味剤および甘味料と共に、活性成分を含む錠剤またはゼラチンカプセルであり得る。注射用組成物は、水性等張性溶液または懸濁液であり得る。そして坐剤は、脂肪性エマルジョンまたは懸濁液から製造され得る。該組成物は、滅菌されてもよく、そして／またはアジュバント、例えば保存料、安定剤、湿化剤、または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調節のための塩および／または緩衝剤を含む。さらに、それらはまた、他の治療的に有益な物質を含んでもよい。経皮適用に適当な製剤は、担体と共に有効量の本発明の化合物を含む。担体は、宿主の皮膚を通過するのを助けるための吸収可能な薬理学的に許容される溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、裏打ち材(backing member)、所望により担体と共に本化合物を含むリザーバー、所望により制御されたおよび予め決められた速度で長時間に亘って本化合物を宿主の皮膚に送達する速度制御障壁、ならびに皮膚ヘデバイスを固定するための手段を含む包帯の形態である。マトリックス経皮用製剤もまた用いられ得る。例えば皮膚および眼への局所適用に適当な製剤は、好ましくは当業界で周知の水溶液、軟膏、クリームまたはゲルである。これらは、溶解剤、安定剤、張性増加剤(tonicity enhancing agent)、緩衝剤および保存料を含んでもよい。

10

【0061】

本発明の化合物は、1種以上の治療薬(医薬組成物)と組み合わせて、治療有効量で投与され得る。例えば、免疫調節物質または抗炎症物質と、例えばシクロスポリン、ラパマイシンまたはアスコマイシン、またはその免疫抑制アナログ(例えばシクロスポリンA(CsA)、シクロスポリンG(CsG)、FK-506、ラパマイシン)、または匹敵する化合物、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、ブレキナール(brequinar)、レフルノミド、ミゾリピン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、15-デオキシスパーガリン(15-deoxyspergualin)、免疫抑制抗体、特に白血球受容体のためのモノクローナル抗体、例えばMHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD45、CD58またはそのリガンド、または他の免疫調節化合物、例えばCTLA41gと組み合わせて用いた場合に、相乗効果が起こり得る。本発明の化合物が他の治療と併用投与される場合、併用投与される化合物の投与量は、当然に、用いられる併用薬のタイプ、用いられる特定の薬物、処置される状態などに依存して変化する。

20

30

【0062】

本発明はまた、薬学的組み合わせのための、例えば、a)本明細書中で開示した遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物である第1薬物、およびb)少なくとも1種の併用薬を含むキットを提供する。該キットは、その投与のための指示書を含み得る。

【0063】

本明細書中で用いられる“併用投与”または“組み合わせ投与”などの用語は、一人の患者への選択された複数の治療薬の投与を含むことを意味し、該薬物が必ずしも同じ投与経路によってまたは同時に投与されるのではない処置レジメを含むことを意図している。

40

【0064】

本明細書中で用いる“医薬的組み合わせ”という用語は、1種以上の活性成分の混合または組み合わせにより得られる製剤を意味し、活性成分の固定化されたおよび固定化されていない組み合わせの両方を含む。“固定化された組み合わせ”という用語は、活性成分、例えば式Iの化合物および併用薬が、両方とも患者に同時に1個のものまたは1回投与形で投与されることを意味する。“固定化されていない組み合わせ”という用語は、活性成分、例えば式Iの化合物および併用薬が、同時に(simultaneously)、一緒に(concurrently)、または特に時間の制限なく連続的に、別のものとして両方とも患者に投与される。ここで、このような投与は、患者の体内で治療有効量の2つの化合物を提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば3個以上の活性成分の投与に適用される。

50

【 0 0 6 5 】

本発明の化合物の製造方法

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を含む。記載された反応において、反応中で望ましくない反応をすることを避けるために、最終生成物中で望ましい反応性官能基(例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基)を保護することが必要であり得る。慣用の保護基は、標準的な常法に従って用いられ得る。例えば T.W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991 を参照のこと。

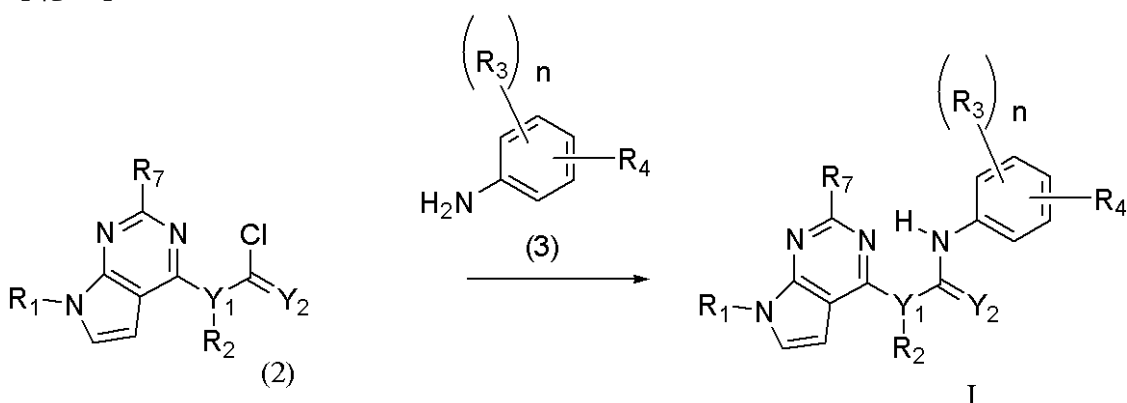
【 0 0 6 6 】

式 I の化合物は、下記の反応スキーム I の通りに進めることによって製造され得る。

10

反応スキーム I :

【 化 3 】



20

[式中、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 Y_1 および Y_2 は本発明の要約で定義した通りである。]

【 0 0 6 7 】

式 I の化合物は、適当な溶媒(例えばジクロロメタンなど)および適当な塩基(例えばジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、式 2 の化合物を式 3 の化合物と反応させることによって合成され得る。該反応は、約 0 から約 40 の温度範囲で行われ、約 10 時間で完了する。反応混合物は、所望によりさらに何れかの保護基を除去するために反応させる。

30

式 I の化合物の合成の詳細な例は、下記の実施例で見られる。

【 0 0 6 8 】

本発明の化合物のさらなる製造方法

本発明の化合物は、遊離塩基の形態の本化合物を薬学的に許容される無機または有機酸と反応させることによって、薬学的に許容される酸付加塩として製造され得る。あるいは、本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、遊離酸の形態の本化合物を、薬学的に許容される無機または有機塩基と反応させることによって製造され得る。

【 0 0 6 9 】

あるいは、塩の形態の本発明の化合物は、出発物質または中間体の塩を用いて製造され得る。

40

【 0 0 7 0 】

遊離酸または遊離塩基の形態の本発明の化合物は、それぞれ対応する塩基付加塩または酸付加塩から製造され得る。例えば酸付加塩の形態の本発明の化合物は、適当な塩基(例えば水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど)で処理することによって対応する遊離塩基に変換され得る。塩基付加塩の形態の本発明の化合物は、適当な酸(例えば塩酸など)で処理することによって、対応する遊離酸に変換され得る。

【 0 0 7 1 】

酸化されていない形態の本発明の化合物は、本発明の化合物の N - オキシドから、適当な不活性有機溶媒(例えばアセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど)中、0 から

50

80 で、還元剤(例えば硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなど)で処理することによって製造され得る。

【0072】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に既知の方法によって製造され得る(例えば、さらなる詳細については Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985を参照のこと)。例えば、適当なプロドラッグは、誘導体化されていない本発明の化合物を適当なカルバミル化剤(例えばクロロ炭酸1,1-アシルオキシアルキル、パラ-ニトロフェニル炭酸エステルなど)と反応させることによって製造され得る。

10

【0073】

本発明の化合物の保護誘導体は、当業者に既知の方法によって作られる。保護基の作成およびその除去に適用可能な方法の詳細は、T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999に見出される。

【0074】

本発明の化合物は、溶媒和物(例えば水和物)として、便宜的に製造され得るか、または本発明の方法の間で形成され得る。本発明の化合物の水和物は、便宜的に、水性/有機溶媒混合物から再結晶することによって製造され得る。ここで、有機溶媒は、例えばジオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールを用いる。

【0075】

20

本発明の化合物は、該化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させ、1組のジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個別の立体異性体として製造され得る。エナンチオマーの分割は本発明の化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を用いて行われ得るが、分割可能な複合体が望ましい(例えば結晶性ジステレオマー塩)。ジアステレオマーは、別個の物理学的性質(例えば融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの相違点を利用することによって容易に分離され得る。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、または好ましくは溶解度の違いに基づく分離/分割法によって分離され得る。次いで光学的に純粋なエナンチオマーを、分割剤で、ラセミ化を起こさない何れかの実用的な手段によって回収する。ラセミ混合物からの化合物の立体異性体の分割に適用可能な方法のより詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981に見出される。

30

【0076】

要約すると、式Iの化合物は、以下を含む方法によって合成され得る：

- (a) 反応スキームIの工程；および
- (b) 所望により本発明の化合物を薬学的に許容される塩に変換すること；
- (c) 所望により本発明の化合物の塩の形態を非塩形態に変換すること；
- (d) 所望により本発明の化合物の非酸化形態を薬学的に許容されるN-オキシドに変換すること；
- (e) 所望により本発明の化合物のN-オキシド形態をその非酸化形態に変換すること；
- (f) 所望により本発明の化合物の個別の異性体を異性体の混合物から分割すること；
- (g) 所望により本発明の非誘導体化化合物を薬学的に許容されるプロドラッグ誘導体に変換すること；および
- (h) 所望により本発明の化合物のプロドラッグ誘導体を非誘導体化形態に変換すること。

40

【0077】

出発物質の製造が特に記載されない限り、該化合物は既知であるか、または当業界で既知の方法と同様の方法で、または以下の実施例で開示された通りに製造され得る。

【0078】

上記の変形が、本発明の化合物の製造方法の代表例でしかなく、他の周知の方法も同様

50

に用い得ることが、当業者により認識されるであろう。

【実施例】

【0079】

実施例

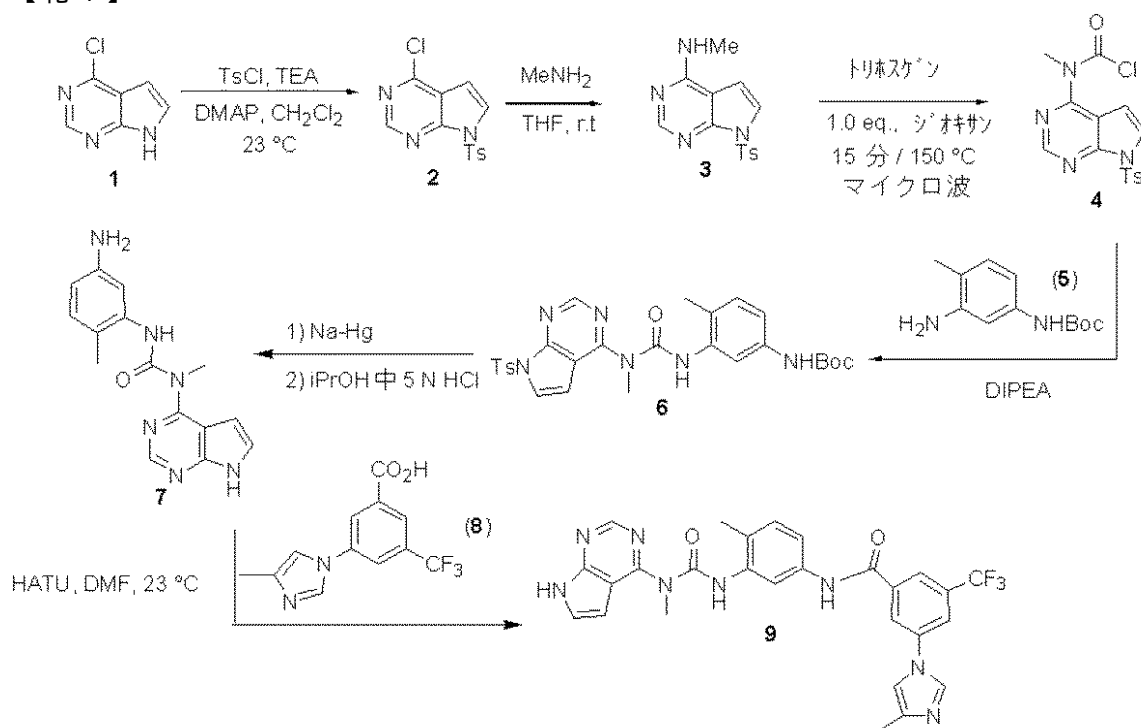
本発明は、さらに、本発明による式 I の化合物の製造を説明する以下の実施例によって例示されるが、これに制限されない。

【0080】

実施例 1

3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの合成

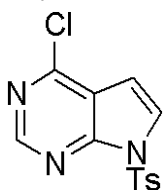
【化 4】



【0081】

4 - クロロ - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン

【化 5】

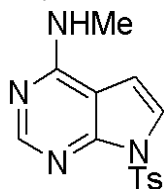


ジクロロメタン(65 ml)中の6 - クロロデアザプリン(2.0 g, 13 mmol, 1.0 当量)の溶液に、トリエチルアミン(1.98 ml, 14.3 mmol, 1.1 当量)および4 - ジメチルアミノピリジン(触媒量)を加える。塩化トシル(2.55 g, 13.4 mmol, 1.03 当量)を、反応混合物に少しずつ加え、さらにこれを30分間平衡化する。次いで反応混合物をジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物2を得る。表題化合物は、さらに精製することなく次の段階に用いられる。

【0082】

メチル - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - アミン

【化 6】



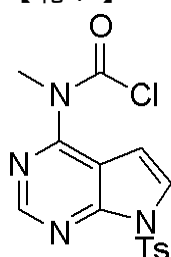
メチルアミン(6.6 ml, THF 中 2.0 M, 13.1 mmol, 2.4 当量)を、THF (5 ml) 中の 2 (1.7 g, 5.5 mmol, 1.0 当量)の溶液に、23 で加える。さらに反応物を環境温度で3時間攪拌する。その後固体残渣を酢酸エチルと水の層間に分配する。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物を得る。残渣をさらに精製することなく次の段階に用いる。

10

【0083】

N - クロロカルボニル - N - メチル - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

【化 7】



20

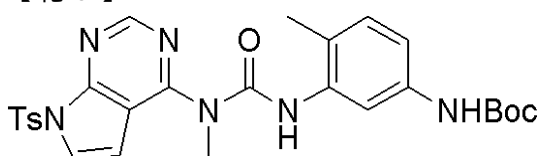
3 (0.250 g, 0.82 mmol, 1.0 当量)、トリホスゲン(0.24 g, 0.82 mmol, 1.0 当量)およびジオキサン(2 ml)を含む Smith バイアル(2.5 ml)を、Smith synthesizer を用いて、150 で20分間マイクロ波加熱にかける。次いで反応混合物をジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物を得る。それをさらに精製することなく次の段階に用いる。

【0084】

(4 - メチル - 3 - { 3 - メチル - 3 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ウレイド } - フェニル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

30

【化 8】



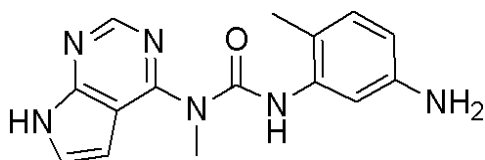
ジクロロメタン(2.0 ml)中の 5 (0.182 g, 0.82 mmol, 1.0 当量)およびジイソプロピルエチルアミン(0.14 ml, 0.82 mmol, 1.0 当量)の溶液に、23 で、塩化カルバモイル 4 (0.3 g, 0.82 mmol, 1.0 当量)を、15 分間かけて滴下する。反応混合物をさらに室温で8時間攪拌し、その後それをジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物を得る。これをさらに精製することなく次の段階に用いる。

40

【0085】

3 - (5 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - メチル - 1 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 尿素

【化 9】



ジクロロメタン(30 ml)中の粗製の尿素 6 (3.2 g, 5.8 mmol, 1.0 当量)に、イソプロパノール中の 5 ~ 6 N HCl (11.6 ml, 58 mmol, 10.0 当量)を加えると、澄明な溶液が生じる。反応混合物をさらに 23 で 30 分間攪拌し、生成物を沈殿させる。反応物を真空中で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液によって中和する。有機物を酢酸エチルを溶媒として用いて抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、脱 boc 生成物を得る。

10

【0086】

(1 : 1 THF : MeOH)に溶解した粗製の第 1 級アミン(2.3 g, 5.1 mmol, 1.0 当量)の溶液に、Na-Hg (3.5 g, 3.0 当量(Naに基づく))を加える。反応物を 15 分間攪拌する。その後反応混合物を傾斜して水銀塩を除き、上清の液体を減圧下で濃縮する。固体残渣を酢酸エチルと水の層間に分配する。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって、9 : 1 (v/v) CH₂Cl₂ : MeOHを溶媒として用いて精製し、表題化合物 7 を固体として得る。

20

【0087】

3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

DMF (0.5 ml)中の、7 (7 mg, 0.23 mmol, 1.0 当量)、3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸(7.6 mg, 0.27 mmol, 1.2 当量)および DIPEA (40 μl, 0.27 mmol, 1.2 当量)の溶液に、HATU (9.9 mg, 0.25 mmol, 1.1 当量)を加える。室温で 1 時間攪拌後、溶媒を真空下で除去する。残渣を DMSO (1 ml)に溶解する。得られた溶液を逆相 LC - MS によって精製し、表題化合物を TFA 塩として得る。

30

¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 12.81 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H), 10.52 (bs, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H);

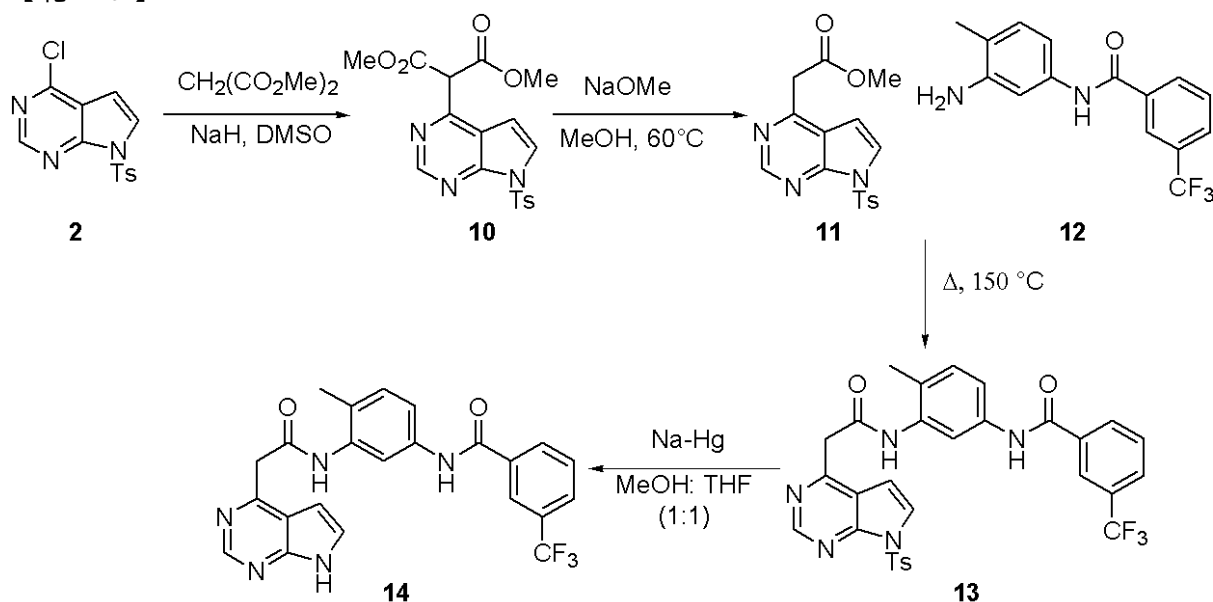
MS m/z 549.2 (M + 1).

【0088】

実施例 2

N - [4 - メチル - 3 - (2 - 7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル - アセチルアミノ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの合成

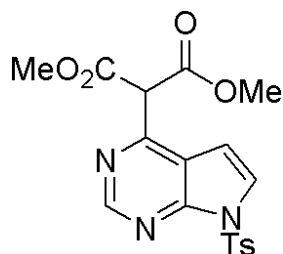
【化 10】



【0089】

2-[7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-マロン酸ジメチルエステル

【化 11】

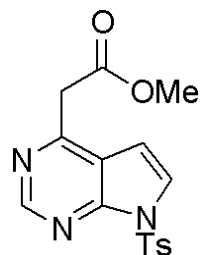


DMSO(2.0ml)中のNaH(25mg, 0.62mmol, 3.1当量)の懸濁液に、マロン酸ジメチル(0.071ml, 0.62mmol, 3.1当量)を、23 で加える。水素の発生が止まった後、2(64mg, 2.0mmol, 1.0当量)を加える。反応物をさらに80 で3時間平衡化する。次いで反応物を室温まで冷却し、飽和NH₄Clでクエンチする。有機物を、酢酸エチルを溶媒として用いて抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、望ましい生成物を得る(79mg, 94%)。

【0090】

7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-酢酸メチルエステル

【化 12】

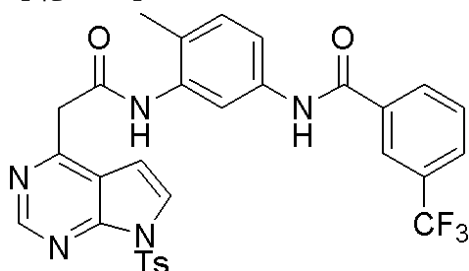


MeOH(15ml)中の、10(0.63g, 1.56mmol, 1.0当量)およびナトリウムメトキシド(0.038ml, 25%(w/v)溶液, 0.16mmol, 0.1当量)の混合物を、60 で1時間加熱する。その後反応物を濃縮し、残渣をNH₄Clでクエンチした後酢酸エチルで抽出する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル(2:1)を溶媒として用いて精製し、望ましい生成物を得る。

【0091】

N - (1 - メチレン - 3 - { 2 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル} - アセチルアミノ} - ペンタ - 2 - エニル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【化13】



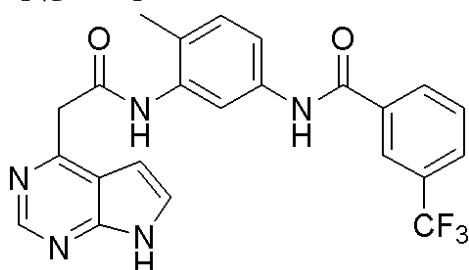
10

11 (60 mg, 0.17 mmol, 1.0 当量) および 12 (153 mg, 0.51 mmol, 3.0 当量) の混合物を、150 で4時間加熱する。反応完了後、反応物を室温まで冷却する。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル(2：1)を溶媒として用いて精製し、望ましい生成物を得る。

【0092】

5,5,5 - トリフルオロ - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 [4 - メチル - 3 - (2 - 7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル - アセチルアミノ) - フェニル] - アミド

【化14】



20

(1：1 THF：MeOH)に溶解した13(61 mg, 0.1 mmol, 1.0 当量)の溶液に、Na-Hg(172 mg, 7.0 当量(Naに基づく))を加える。反応物を30分間攪拌し、その後、反応混合物を傾斜して水銀塩を除き、上清液体を減圧下で濃縮する。固体残渣を酢酸エチルと水の層間に分配する。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。室温で1時間攪拌後、溶媒を真空下で除去する。残渣をDMSO(1 ml)に溶解する。得られた溶液を逆相LC-MSによって精製し、表題化合物をTFA塩として得た。

30

MS m/z 454.2 (M + 1).

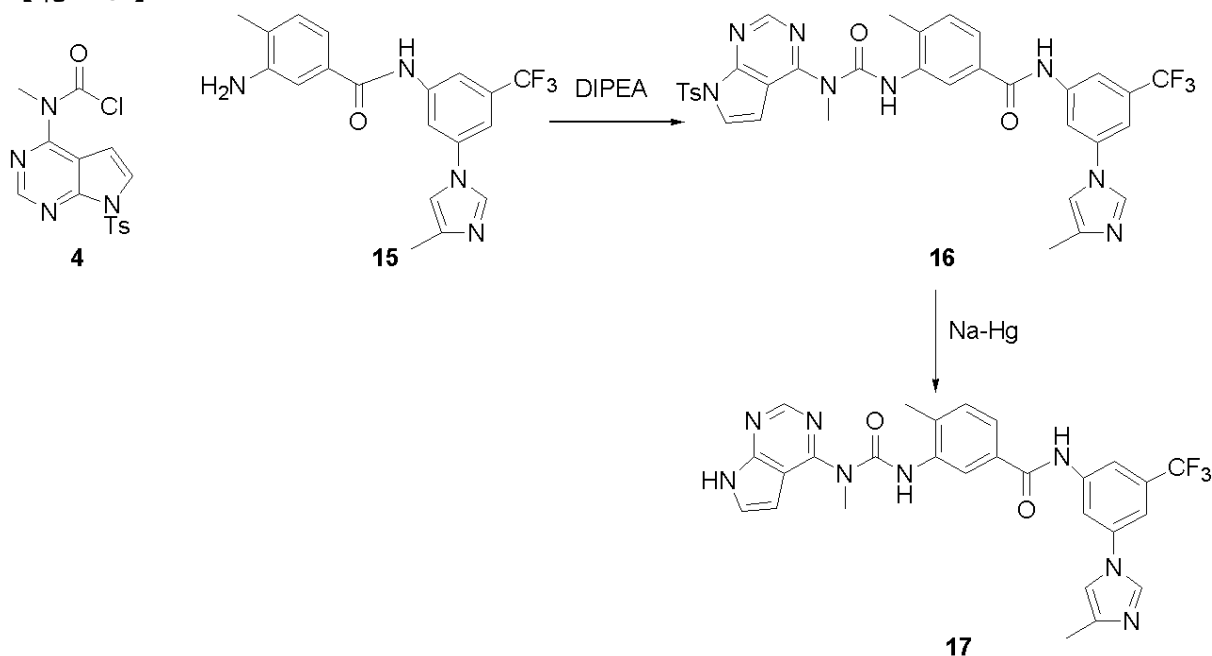
【0093】

実施例 3

N - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミドの合成

40

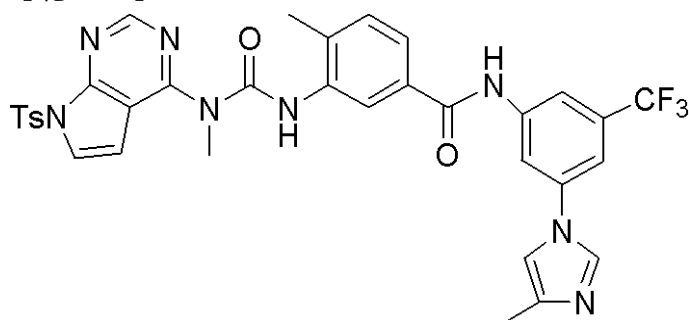
【化 15】



【 0 0 9 4 】

4 - メチル - N - [3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 3 - { 3 - メチル - 3 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ウレイド } - ベンズアミド

【化 16】

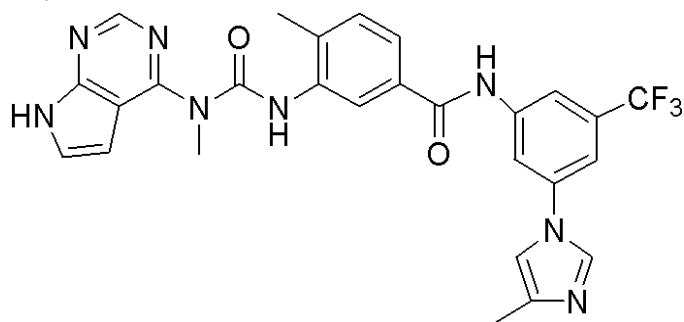


ジクロロメタン(0.5 ml)中の15(15 mg, 0.04 mmol, 1.0 当量)およびジイソプロピルエチルアミン(6.8 μ l, 0.04 mmol, 1.0 当量)の溶液に、23 で、塩化カルバモイル4(14.5 mg, 0.04 mmol, 1.0 当量)を15分かけて滴下する。さらに反応混合物を室温で8時間攪拌し、その後それをジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物16を得る。残渣をさらに精製することなく次の段階に用いる。

【 0 0 9 5 】

4 - メチル - N - [3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド

【化 17】



10

(1 : 1 THF : MeOH) に溶解した 16 (22 mg, 0.031 mmol, 1.0 当量) の溶液に、Na - Hg (22 mg, 2.0 当量 (Na に基づく)) を加える。反応物を 30 分間攪拌し、その後反応混合物を傾斜して水銀塩を除き、上清液体を減圧下で濃縮する。固体残渣を酢酸エチルと水の層間に分配する。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。室温で 1 時間攪拌後、溶媒を真空下で除去する。残渣を DMSO (1 ml) に溶解する。得られた溶液を、逆相 LC - MS によって精製し、表題化合物を TFA 塩として得る。

MS m/z 549.2 (M + 1).

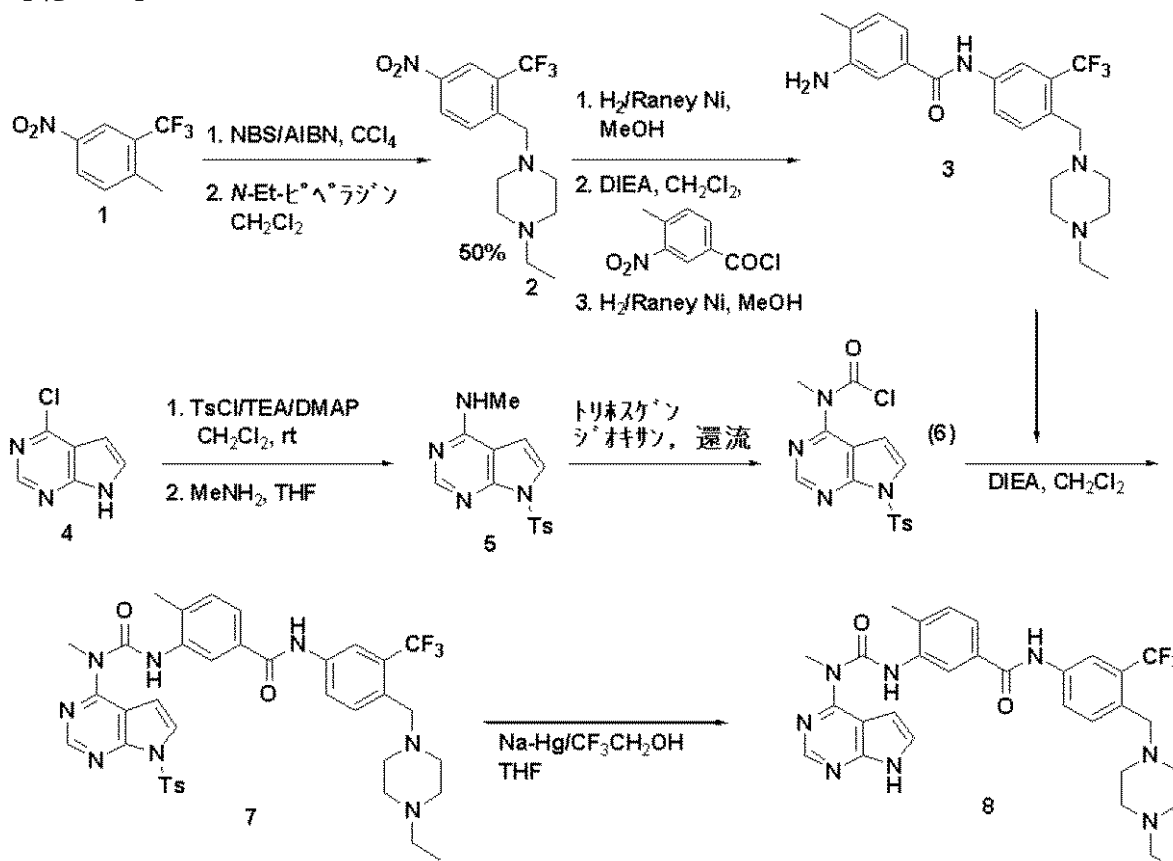
【0096】

実施例 4

20

N - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミドの合成

【化 18】

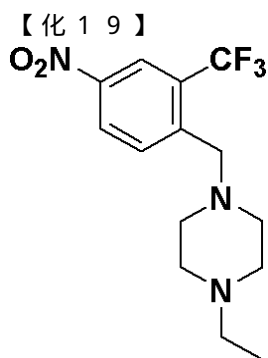


30

40

【0097】

1. 1 - エチル - 4 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン



10

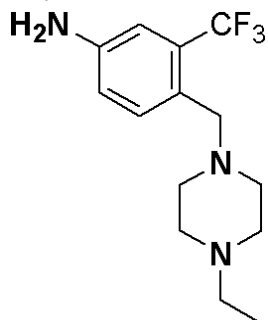
四塩化炭素(250ml)中の1-メチル-4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼン(1; 15g, 73mmol, 1.0当量)の溶液に、開始剤としてNBS(13g, 98ml, 73mmol, 1.0当量)およびAIBN(1.19g, 7.3mmol, 0.1当量)を加える。反応物を終夜還流し、次いで水で分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、固体を得る。固体をジクロロメタン(300ml)に溶解する。澄明な溶液を、DIEA(12.55ml, 73mmol, 1.0当量)およびN-エチルピペラジン(8.25g, 73mmol, 1.0当量)で処理する。反応混合物を室温で30分間(LCMSにより反応が完了するまで)攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。該粗生成物を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって、1:1(v/v)ヘキサン:酢酸エチルを溶媒として用いて精製し、表題化合物2を固体として得る。

20

【0098】

2. 4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン

【化 20】



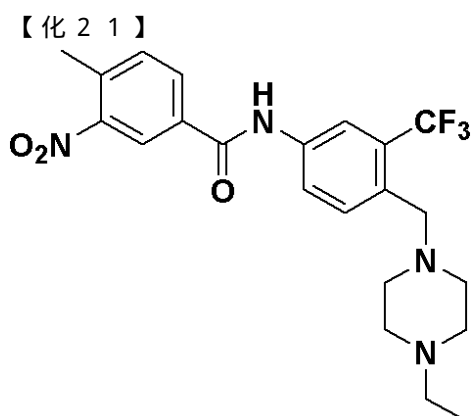
30

MeOH(250ml)中の、4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン(10g, 31.54mmol, 1.0当量)の溶液に、ラネイ・ニッケル(1.0g, 10wt%)を加える。懸濁液を、水素雰囲気(1気圧)下で、24時間攪拌する。LCMSによって反応の終了が示されたら、反応物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、望ましい生成物を得る。

【0099】

40

3. N-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-4-メチル-3-ニトロ-ベンズアミド



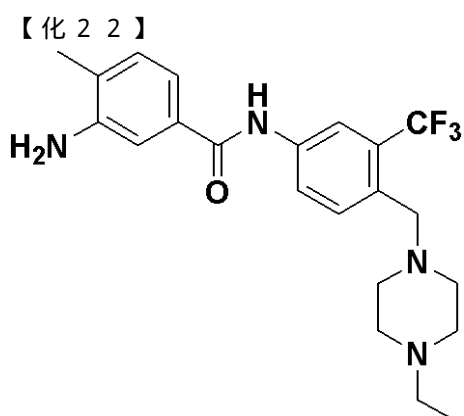
10

ジクロロメタン(140 ml)中の4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン(8.0 g, 27.9 mmol, 1.0 当量)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(5.27 ml, 30.69 mmol, 1.1 当量)を加える。溶液を0℃まで冷却し、その後、塩化4-メチル-3-ニトロベンゾイル(4.18 ml, 28.73 mmol, 1.03 当量)を、反応混合物に一度に加える。さらにこれを30分間平衡化する。次いで反応混合物をジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、望ましい生成物を得る。これをさらに精製することなく次の段階に用いる。

【0100】

20

4. 3-アミノ-N-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-4-メチル-ベンズアミド



30

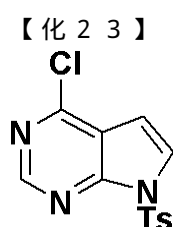
MeOH(250 ml)中のN-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-4-メチル-3-ニトロ-ベンズアミド(10 g, 22.2 mmol, 1.0 当量)の溶液に、ラネイ・ニッケル(1.0 g, 10 wt%)を加える。懸濁液を、水素雰囲気(1気圧)下、24時間攪拌する。HPLCによって反応の終了が示されたら、反応物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、望ましい生成物3を得る。

^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.37 (m, 10H), 2.11 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

40

【0101】

5. 4-クロロ-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン



50

ジクロロメタン(325ml)中の、6-クロロデアザプリン(4, 10.0g, 65mmol, 1.0当量)の溶液に、トリエチルアミン(9.9ml, 71.5mmol, 1.1当量)および4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を加える。塩化トシル(12.76g, 66.9mmol, 1.03当量)を反応混合物に一度に加える。これをさらに30分間平衡化する。次いで反応混合物をジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物を得る。これをさらに精製することなく次の段階に用いる。

【0102】

6. メチル-[7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

10

【化24】



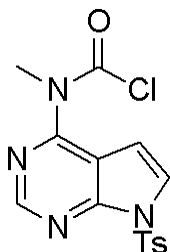
メチルアミン(66ml, THF中2.0M, 13.1mmol, 2.4当量)を、THF(50ml)中の4-クロロ-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(17g, 55mmol, 1.0当量)の溶液に、23で加える。さらに反応物を環境温度で3時間撹拌する。反応完了後、THFを減圧下で除去し、固体残渣を酢酸エチル:THF(1:1)と水の層間に分配する。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物5を得る。これをさらに精製することなく次の段階に用いる。

20

【0103】

7. N-クロロカルボニル-N-メチル-[7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

【化25】



30

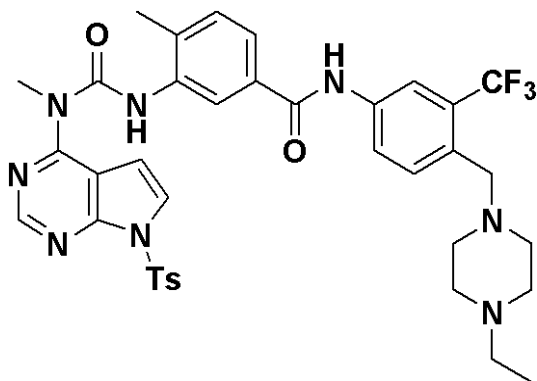
5(2.50g, 8.2mmol, 1.0当量)、トリホスゲン(2.4g, 8.2mmol, 1.0当量)およびジオキサン(15ml)を含むSmithバイアル(20ml)を、Smith synthesizerを用いて、150で20分間マイクロ波加熱にかける。反応混合物を濃縮する。次いで残渣をジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物6を得る。これをさらに精製することなく次の段階に用いる。

【0104】

8. N-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-4-メチル-3-{3-メチル-3-[7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ウレイド}-ベンズアミド

40

【化 26】



10

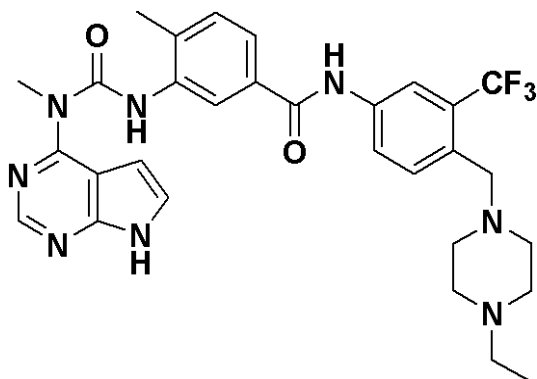
ジクロロメタン(40 ml)中の3(3.45 g, 8.2 mmol, 1.0 当量)およびピリジン(0.66 ml, 0.82 mmol, 1.0 当量)の溶液に、23 で、塩化カルバモイル6(3 g, 8.2 mmol, 1.0 当量)を、15 分間滴下する。さらに、反応混合物を室温で8時間攪拌し、その後それをジクロロメタンと水の層間に分配する。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物7を得る。残渣を、 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:1)を溶出液としてカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、表題生成物7を得る。

【0105】

9. N-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-4-メチル-3-[3-メチル-3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ウレイド]-ベンズアミド

20

【化 27】



30

THF(10 ml)に溶解したトシル化尿素7(1.5 g, 2.0 mmol, 1.0 当量)に、 $\text{Na}-\text{Hg}$ (0.92 g, 2.0 当量(Na に基づく))を、続いてトリフルオロエタノール(291 μL , 4.0 mmol, 2.0 当量)を加える。反応物を15分間攪拌し、傾斜して水銀塩および上清液体を取り除き、減圧下で濃縮する。固体残渣を酢酸エチルと水の層間に分配する。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。粗生成物を分取HPLCによって精製し、表題化合物8を得る。

^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.98 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H), 10.52 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H) 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.9 (m, 1H), 3.78 (s, 3H) 3.62 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 10H), 1.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H),

40

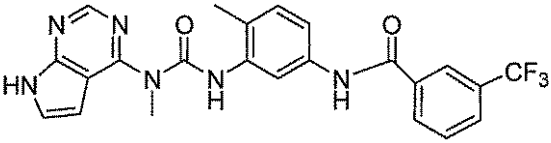
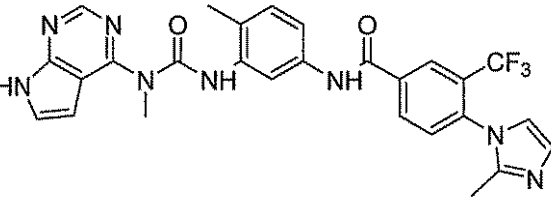
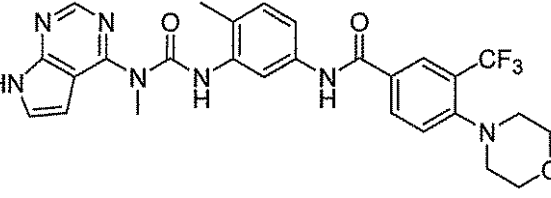
MS m/z 595.3 ($M + 1$).

【0106】

適切な出発物質を用いて、上の実施例に記載した手順を繰り返すことによって、表1に示した下記の式Iの化合物が得られる。

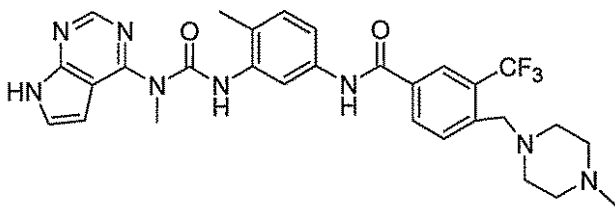
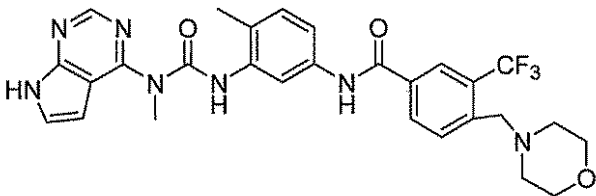
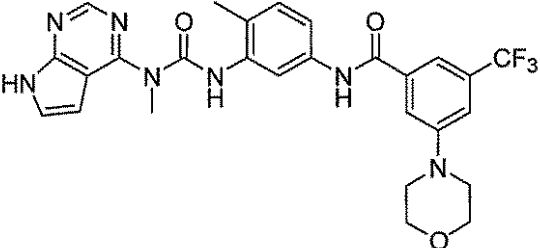
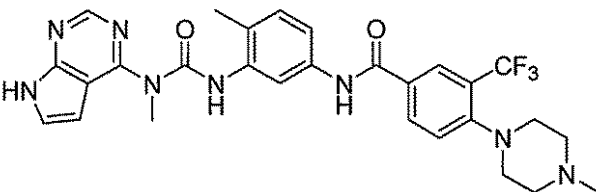
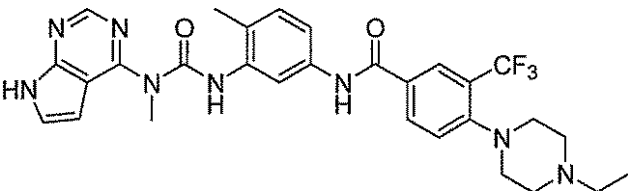
【表 1】

表 1

#	構造	物理学的データ ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) および/または MS (<i>m/z</i>)
5		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (bs, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.8 (m, 1H) 3.69 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 469.2 (M + 1).
6		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.89 (bs, 1H), 12.36 (bs, 1H), 10.73 (bs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H) 3.73 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) 2.37 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 549.2 (M + 1).
7		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (bs, 1H), 12.27 (bs, 1H), 10.31 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H) 3.67 (m, 4H), 3.63 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 554.2 (M + 1).

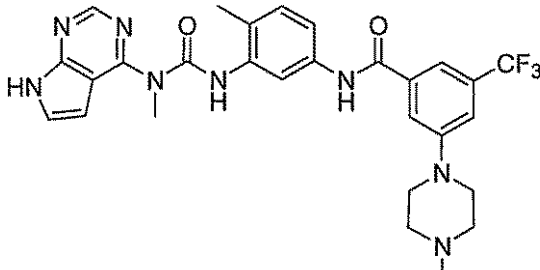
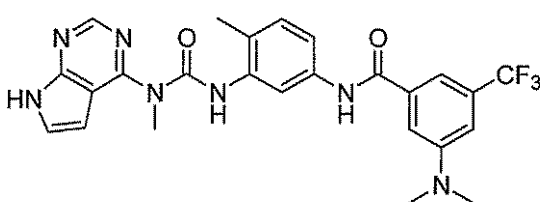
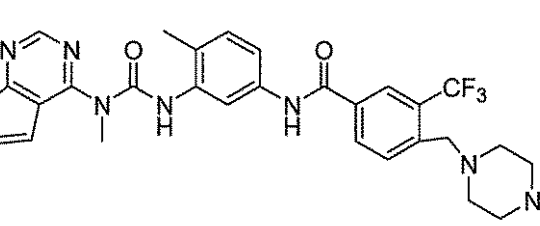
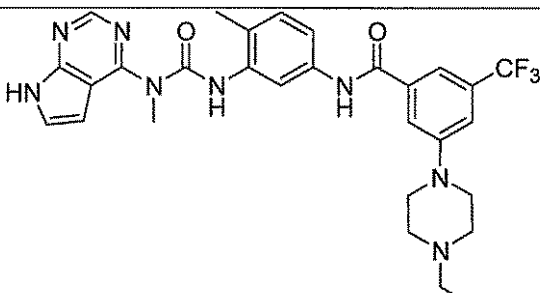
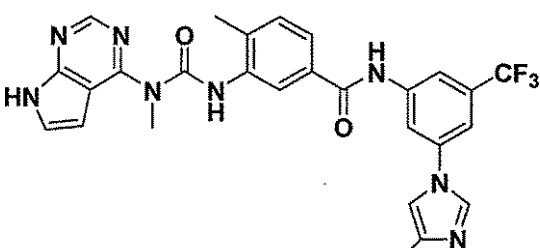
【 0 1 0 7 】

【表 2】

8		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H), 10.94 (bs, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.53 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.2 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 581.2 (<i>M</i> + 1).
9		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (bs, 1H), 12.27 (bs, 1H), 10.31 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 568.2 (<i>M</i> + 1).
10		MS <i>m/z</i> 554.2.4 (<i>M</i> + 1).
11		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.76 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.53 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.1 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 567.2 (<i>M</i> + 1).
12		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.76 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.19 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), MS <i>m/z</i> 581.2 (<i>M</i> + 1).

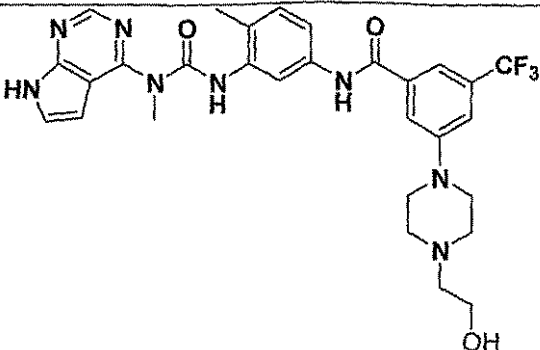
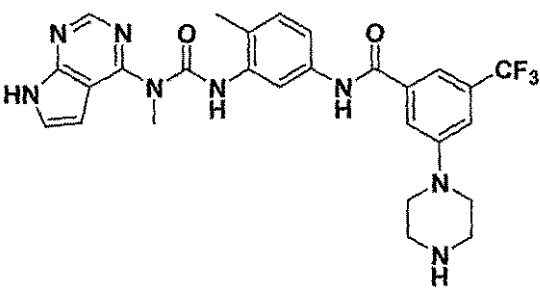
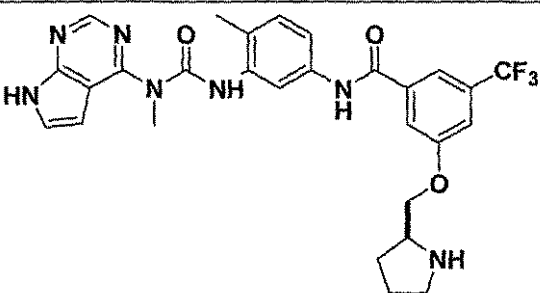
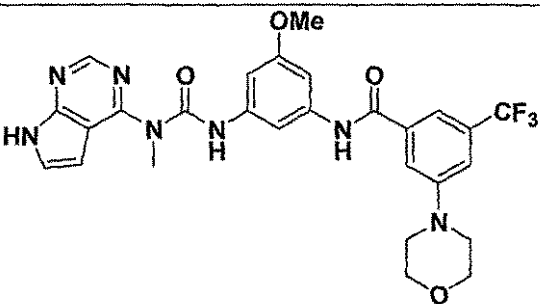
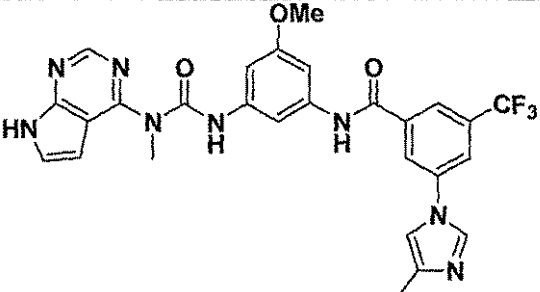
【 0 1 0 8 】

【表 3】

13		MS m/z 567.2 (M + 1).
14		MS m/z 520.2 (M + 1).
15		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.70 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.7 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.49 (t, J = 6.8 Hz, 3H), MS m/z 595.3 (M + 1).
16		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.85 (bs, 1H), 12.36 (bs, 1H), 10.39 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS m/z 581.2 (M + 1).
17		MS m/z 549.2 (M + 1)

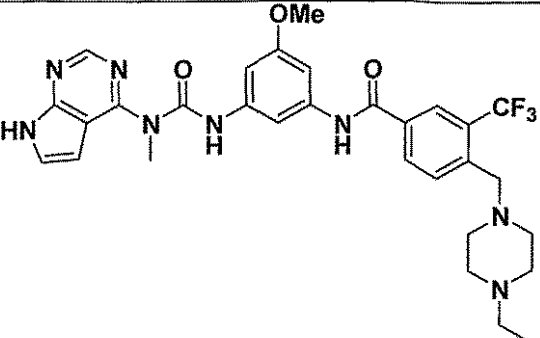
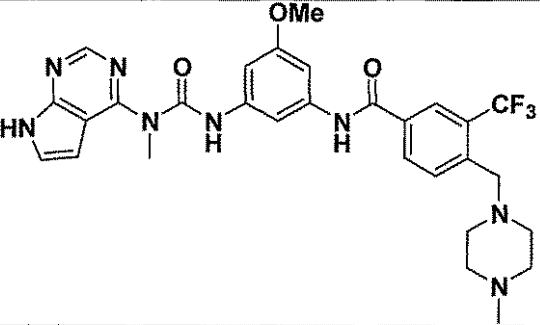
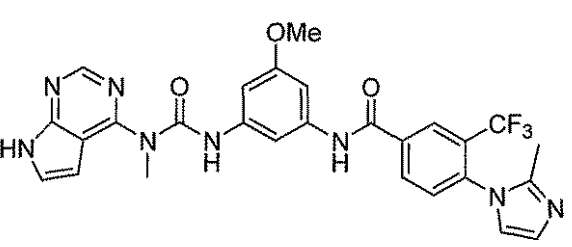
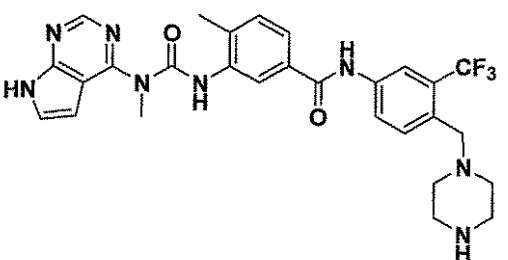
【 0 1 0 9 】

【表 4】

18		MS m/z 597.3 ($M + 1$)
19		MS m/z 553.2 ($M + 1$)
20		MS m/z 568.2 ($M + 1$)
21		MS m/z 570.2 ($M + 1$)
22		MS m/z 565.2 ($M + 1$)

【 0 1 1 0 】

【表 5】

23		MS m/z 611.3 (M+1)
24		MS m/z 597.3 (M+1)
25		MS m/z 565.2 (M+1)
26		MS m/z 567.2 (M+1)

【 0 1 1 1 】

アッセイ

本発明の化合物を、BCR-Ablを発現する32D細胞(32D-p210)の細胞増殖を親32D細胞と比較して選択的に阻害する能力を測定するためにアッセイする。これらのBCR-Abl形質転換細胞の増殖を選択的に阻害する化合物を、野生型またはBcr-abl変異体の何れかを発現したBa/F3細胞に対する抗増殖活性について試験する。

【 0 1 1 2 】

細胞のBCR-Abl依存性増殖の阻害(ハイスルーブット法)

用いたマウス細胞株は、BCR-Abl cDNA(32D p210)で形質転換した32D造血性前駆細胞株である。これらの細胞は、ペニシリン 50 μ g/mL、ストレプトマイシン 50 μ g/mLおよびL-グルタミン 200 mMを加えたRPMI/10%ウシ胎児血清(RPMI/FCS)中で維持する。形質転換していない32D細胞を、IL3供給源として15%のWEHI馴化培地を添加して同様に維持する。

【 0 1 1 3 】

50 μ lの32Dまたは32D p210細胞懸濁液を、Greiner 384 ウェル・マイクロプレート(

10

20

30

40

50

黒色)に、5000細胞/ウェルの密度で播く。50nlの試験化合物(DMSOストック溶液中1mM)をそれぞれのウェルに加える(STI571をポジティブ・コントロールとして含む)。細胞を37℃、5%CO₂で72時間インキュベートする。10μlの60% Alamar Blue溶液(Tek diagnostics)をそれぞれのウェルに加え、細胞をさらに24時間インキュベートする。蛍光強度(励起530nm, 放出580nm)を、Acquest(商標)システム(Molecular Devices)を用いて定量する。

【0114】

細胞のBCR-Abl依存性増殖の阻害

32D-p210細胞を、96ウェルTCプレートに、15,000細胞/ウェルの密度で播く。50μLの試験化合物の2倍連続希釈液(C_{max}は40μMである)をそれぞれのウェルに加える(STI571をポジティブ・コントロールとして含む)。細胞を37℃、5%CO₂で48時間インキュベートした後、15μLのMTT(Promega)をそれぞれのウェルに加え、細胞をさらに5時間インキュベートする。570nmの光学密度を分光学的に定量し、IC₅₀値、すなわち50%阻害に必要な化合物の濃度を、用量応答曲線から決定する。

【0115】

細胞周期分布に対する効果

32Dおよび32D-p210細胞を、6ウェルTCプレートに、5mlの培地中2.5×10⁶細胞/ウェルの密度で播き、試験化合物を1または10μMで加える(STI571をコントロールとして含む)。次いで細胞を37℃、5%CO₂で、24または48時間インキュベートし、2mlの細胞懸濁液をPBSで洗浄し、70%EtOHで1時間固定化し、PBS/EDTA/RNase Aで、30分間処理する。ヨウ化プロピジウム(Cf=10μg/ml)を加え、蛍光強度を流動細胞計測法によって、FACScalibur(商標)システム(BD Biosciences)で定量する。本発明の試験化合物は、32D-p210細胞に対してアポトーシス効果を示すが、親32D細胞においてはアポトーシスを誘発しない。

【0116】

細胞のBCR-Abl自己リン酸化に対する効果

BCR-Abl自己リン酸化を、捕捉Elisaで、c-abl特異的捕捉抗体および抗ホスホチロシン抗体を用いて定量する。32D-p210細胞を、96ウェルTCプレートに、50μLの培地中2×10⁵細胞/ウェルで播く。50μLの試験化合物の2倍連続希釈液(C_{max}は10μMである)をそれぞれのウェルに加える(STI571をポジティブ・コントロールとして含む)。細胞を37℃、5%CO₂で90分間インキュベートする。次いで細胞を、氷上で、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含む150μLの溶解緩衝液(50mM Tris-HCl(pH 7.4)、150mM NaCl、5mM EDTA、1mM EGTAおよび1% NP-40)で1時間処理する。50μLの細胞溶解物を、予め抗abl特異的抗体でコートして遮断した96ウェルoptiplatesに加える。該プレートを4℃で4時間インキュベートする。TBS-Tween 20緩衝液で洗浄後、50μLのアルカリホスファターゼ結合抗ホスホチロシン抗体を加え、該プレートをさらに4℃で終夜インキュベートする。TBS-Tween 20緩衝液で洗浄後、90μLの発光物質を加え、該発光物質をAcquest(商標)システム(Molecular Devices)を用いて定量する。BCR-Abl発現細胞の増殖を阻害する本発明の試験化合物は、投与量に依存して、細胞のBCR-Abl自己リン酸化を阻害する。

【0117】

Bcr-ablの変異体形態を発現する細胞の増殖に対する効果

本発明の化合物は、BCR-Ablの野生型またはSTI571耐性とするかまたはSTI571への感受性を減退させた変異体(G250E、E255V、T315I、F317L、M351T)の何れかの形態を発現するBa/F3細胞に対する抗増殖効果を試験する。BCR-Abl変異体発現細胞および非形質転換細胞に対するこれらの化合物の抗増殖効果を、上記の通りに、10、3.3、1.1および0.37μMで試験する(IL3欠損培地中)。非形質転換細胞に対する毒性がない化合物のIC₅₀値を、上記の通りに得られる用量応答曲線から決定した。

【0118】

FGFR3 (酵素アッセイ)

10

20

30

40

50

精製FGFR3(Upstate)でのキナーゼ活性アッセイは、キナーゼ緩衝液(30 mM Tris-HCl(pH 7.5)、15 mM MgCl₂、4.5 mM MnCl₂、15 μM Na₃VO₄および50 μg/ml BSA)中0.25 μg/mLの酵素および基質(5 μg/mL ビオチン-ポリ-EY(Glu, Tyr)(CIS-US, Inc.)および3 μM ATP)を含む最終容積10 μLにおいて行う。2個の溶液を調製した：キナーゼ緩衝液中のFGFR3酵素を含む第1溶液5 μLは、始めに384フォーマット ProxiPlate(登録商標)(Perkin-Elmer)に入れ、続いて50 nLのDMSOに溶解させた化合物を添加し、次いでキナーゼ緩衝液中の基質(ポリ-EY)およびATPを含む5 μLの第2溶液を、それぞれのウェルに加えた。反応物を室温で1時間インキュベートし、10 μLのHTRF検出混合物[30 mM Tris-HCl(pH 7.5)、0.5 M KF、50 mM EDTA、0.2 mg/ml BSA、15 μg/ml ストレプトアビジン-XL665 (CIS-US, Inc.)および150 ng/ml クリプテート結合抗ホスホチロシン抗体(CIS-US, Inc.)を含む]を添加することによって停止させる。ストレプトアビジン-ビオチン相互作用を可能にするために室温で1時間インキュベートした後、時間分解蛍光シグナルをAnalyst GT (Molecular Devices Corp.)で測定する。12個の濃度(50 μMから0.28 nMの1:3希釈)でのそれぞれの化合物の%阻害の線形回帰分析によってIC₅₀値を計算する。このアッセイにおいて、本発明の化合物は、10 nMから2 μMの範囲のIC₅₀を有する。

【0119】

FGFR3 (細胞アッセイ)

本発明の化合物を、FGFR3細胞キナーゼ活性に依存する形質転換Ba/F3-TEL-FGFR3細胞増殖を阻害し得るかを試験する。Ba/F3-TEL-FGFR3を、培養培地として10%ウシ胎児血清を加えたRPMI 1640を含む懸濁液中800,000細胞/mLまで培養する。細胞を384ウェル・フォーマット・プレートに、50 μLの培養培地中5000細胞/ウェルで入れる。本発明の化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ希釈する。12点の1:3連続希釈液をDMSOで調製し、典型的には10 mMから0.05 μMの範囲の濃度勾配を作成する。細胞を50 nLの希釈された化合物に加え、48時間細胞培養インキュベーター中でインキュベートする。細胞を増殖させることによって作り出される還元環境をモニターするために用いられ得るAlamarBlue(登録商標)(TREK Diagnostic Systems)を、10%の最終濃度で細胞に加える。37℃細胞培養インキュベーター中でさらに4時間インキュベートした後、還元されたAlamarBlue(登録商標)による蛍光シグナル(励起 530 nm、放出 580 nm)を、Analyst GT (Molecular Devices Corp.)で定量する。12個の濃度でのそれぞれの化合物の%阻害の線形回帰分析によってIC₅₀値を計算する。

【0120】

FLT3およびPDGFRβ (細胞アッセイ)

FLT3およびPDGFRβの細胞活性に対する本発明の化合物の効果は、Ba/F3-TEL-FGFR3を用いる代わりにそれぞれBa/F3-FLT3-ITDおよびBa/F3-Tel-PDGFRβを用いる以外、FGFR3細胞活性について上で記載した方法と同様の方法を用いて行う。

【0121】

b-Raf酵素アッセイ

本発明の化合物を、b-Rafの活性を阻害し得るかについて試験する。該アッセイは、黒壁透明底を有する384ウェル MaxiSorp プレート(NUNC)中で行う。基質であるIκBαをDPBS(1:750)で希釈し、15 μLをそれぞれのウェルに加える。プレートを4で終夜インキュベートし、EMBLAプレート洗浄機を用いてTBST(25 mM Tris(pH 8.0)、150 mM NaClおよび0.05% Tween-20)で3回洗浄する。プレートをSuperblock(15 μL/ウェル)によって室温で3時間遮断し、TBSTで3回洗浄し、軽く叩いて乾燥させる。20 μM ATP(10 μL)を含むアッセイ緩衝液をそれぞれのウェルに加え、続いて100 nLまたは500 nLの化合物を加える。B-Rafをアッセイ緩衝液で希釈(1 μLを25 μLに)し、10 μLの希釈されたb-Rafをそれぞれのウェルに加える(0.4 μg/ウェル)。プレートを室温で2.5時間インキュベートする。TBSTでプレートを6回洗浄することによって、キナーゼ反応を停止させる。ホスホ-IκBα(S

er32/36)抗体をSuperblock(1:10,000)で希釈し、15 μ lをそれぞれのウェルに加える。プレートを4で終夜インキュベートし、TBS-Tで6回洗浄する。AP結合ヤギ抗マウスIgGをSuperblock(1:1,500)で希釈し、15 μ lをそれぞれのウェルに加える。プレートを室温で1時間インキュベートし、TBS-Tで6回洗浄する。15 μ lの蛍光Attophos AP基質(Promega)をそれぞれのウェルに加え、プレートを室温で15分間インキュベートする。AcquestまたはAnalyst GTで、蛍光強度プログラム(励起 455 nm、励起 580 nm)を用いてプレートを測定する。

【0122】

b-Raf細胞アッセイ

本発明の化合物を、A375細胞中でMEKのリン酸化を阻害し得るかについて試験する。A375細胞株(ATCC)は、ヒトの黒色腫患者に由来し、B-Raf遺伝子上にV599E変異を有する。リン酸化されたMEKのレベルは、B-Rafの変異により上昇する。サブコンフルエントからコンフルエントのA375細胞を、血清を含まない培地中で、化合物と共に、37で2時間インキュベートする。次いで、細胞を冷PBSで1回洗浄し、1% Triton X100を含む溶解緩衝液で溶解させる。遠心分離後、上清をSDS-PAGEにかけ、次いでニトロセルロース膜に移す。次いで膜を抗ホスホ-MEK抗体(ser217/221)(Cell Signaling)でウェスタン・ブロットにかける。リン酸化MEKの量を、ニトロセルロース膜上のホスホ-MEKバンドの密度によってモニターする。

【0123】

Upstate KinaseProfiler(商標) - 放射性酵素フィルター結合アッセイ

本発明の化合物を、キナーゼ・パネルの個々のメンバーを阻害し得るかについて評価する。この一般的なプロトコル後に最終濃度10 μ Mで該化合物を2回試験する。キナーゼ緩衝液の組成と基質は、“Upstate KinaseProfiler(商標)” パネルに含まれる種々のキナーゼにに対して変えることに注意する。キナーゼ緩衝液(2.5 μ l, 10 $\times$ - 必要な場合はMnCl₂を含む)、活性なキナーゼ(0.001~0.01単位; 2.5 μ l)、キナーゼ緩衝液中特異的またはポリ(Glu4-Tyr)ペプチド(5~500 μ Mまたは0.1 mg/ml)、およびキナーゼ緩衝液(50 μ M; 5 μ l)を氷上でエッペンドルフ中で混合する。Mg/ATP混合物(10 μ l, 67.5(または33.75)mM MgCl₂, 450(または225) μ M ATPおよび1 μ Ci/ μ l [γ -³²P]-ATP(3000 Ci/mmol))を加え、反応物を約30で約10分間インキュベートする。反応混合物を、2 cm $\times$ 2 cm P81(ホスホセルロース, 正電荷ペプチド基質)またはWhatman No.1(ポリ(Glu4-Tyr)ペプチド基質)試験紙切片(square)上にスポット(20 μ l)する。アッセイ切片を、0.75% リン酸で、それぞれ5分間4回洗浄し、そしてアセトンで5分間1回洗浄する。アッセイ切片をシンチレーション・バイアルに移し、5 mlのシンチレーション・カクテルを加え、ペプチド基質に対する³²P組み込み(cpm)を、Beckmanシンチレーション計数機で定量する。%阻害をそれぞれの反応について計算する。

【0124】

遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の式Iの化合物は、例えば、本明細書で記載されたin vitro試験によって示されるように、有益な薬理学的性質を示す。例えば、式Iの化合物は、好ましくは、野生型および変異体BCR-AbIについて、 1×10^{-10} から 1×10^{-5} Mの範囲の、好ましくは500 nM、250 nM、100 nMおよび50 nM未満のIC₅₀を示す。

【0125】

例えば、N-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-4-メチル-3-[3-メチル-3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ウレイド]-ベンズアミド(実施例4)は、野生型、G250E、E255V、T315I、F317LおよびM351T Bcr-abIについて、それぞれ、< 5 nM、< 5 nM、< 5 nM、< 5 nM、< 5 nMおよび< 5 nMのIC₅₀を有する。

【0126】

例えば、N-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル - フェニル] - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド(実施例 4)は、FGFR3、FLT-3、PDGFR- β およびB-RAFについて、それぞれ、36 nM、15 nM、3.8 nMおよび100 nMのIC₅₀を有する。

【 0 1 2 7 】

本発明の化合物は、40%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは60%以上まで、キナーゼ・プロファイルにて挙げたキナーゼの幾つかを阻害する。例えば、N - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - ベンズアミド(実施例 4)は、下記の阻害プロファイルを示す(キナーゼは括弧内に%阻害と共に示される): Abl(T315L) (98%); Abl(m) (98%); Bmx(h) (100%); BTK(h) (99%); c-RAF(h) (97%); CSK(h) (100%); cSRC(h) (99%); Fes(h) (97%); FGFR3(h) (98%); Flt3(h) (96%); IKK α (h) (98%); IKK β (h) (96%); JNK1 α 1(h) (81%); JNK2 α 2(h) (99%); Lck(h) (100%); Met(h) (70%); MKK4(m) (87%); MKK6(h) (98%); p70S6K(h) (94%); PAK2(h) (62%); PDGFR α (h) (93%); PKA(h) (92%); PKC α (h) (61%); PKD2(h) (94%); ROCK-II(h) (78%); Ros(h) (62%); Rsk1(h) (95%); SAPK2 α (h) (92%); SAPK2 β (h) (85%); SAPK3(h) (92%); SAPK4(h) (82%); SGK(h) (81%); Syk(h) (63%); Tie2(h) (98%); およびTrkB(h) (99%)。

【 0 1 2 8 】

本明細書中で記載された実施例および態様は、例示の目的のためのみであり、その種々の修飾または変更は当業者に示唆されており、また本明細書および添付の請求項の精神および範囲内に含まれるべきであると理解される。本明細書中で引用される全ての出版物、特許および特許明細書は、全ての目的で、記載されることによってここに組み込まれる。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 37/06

(72)発明者 アドヴァイト・ナグレ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、ナンバー 1 8 7、チャマント・ドライブ 7 0 1 5 番

(72)発明者 ナサニエル・シアンダー・グレイ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 0 マサチューセッツ州ボストン、グリーンビュー・アベニュー 2 6 番

(72)発明者 イ・リュウ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、パーローズ・ランディング・コーブ 4 8 4 1 番

(72)発明者 レン・ピンダ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、トワイライト・ロード 4 1 4 8 番

(72)発明者 シム・テボ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、アパートメント 2 1 2、トーリー・ブラフ・ドライブ 1 2 6 6 4 番

(72)発明者 ヨウ・シュリ

中華人民共和国 2 0 0 0 3 2 シャンハイ、ナンバー 1 2 0 4、リンリンル 3 5 7 番

審査官 山中 隆幸

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 0 0 4 2 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 6 5 2 8 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 9 4 8 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/00-491/22

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)