

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-524609
(P2005-524609A)

(43) 公表日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 487/04****A61K 31/506****A61K 31/5377****A61K 45/00****A61P 35/00**

F 1

C07D 487/04

1 4 1

テーマコード(参考)

4 C050

C07D 487/04

C S P

4 C084

A61K 31/506

4 C086

A61K 31/5377

A61K 45/00

A61K 45/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-552768 (P2003-552768)	(71) 出願人	597173680 スミスクライン ピーチャム コーポレーション アメリカ合衆国 19103 ペンシルベニア州, フィラデルフィア, ワン フランクリン プラザ (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成14年12月11日 (2002.12.11)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 苜輔
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月13日 (2004.8.13)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/039672	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開番号	W02003/051886		
(87) 國際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)		
(31) 優先権主張番号	60/341,798		
(32) 優先日	平成13年12月17日 (2001.12.17)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ピラゾロピリダジン誘導体

(57) 【要約】

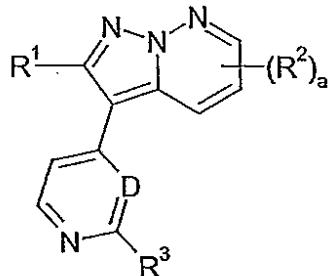
本明細書にはCDK阻害剤として有用である縮合ピリダジン(pyradazine)誘導体が記載されている。記載の本発明にはまた、そのような縮合ピリダジン誘導体の製造方法および過増殖性疾患の治療におけるその使用方法が含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1):

【化 1】



(I)

10

(式中、

Dは、NまたはCHであり、

R¹は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₃アルコキシ、ハロゲン、-CF₃、ヒドロキシ、シアノ、-S(O)_yC₁～C₃アルキル、または-NR⁴R⁵であり 20

、

yは、0、1、または2であり、

aは、1または2であり、

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、-OR⁸、-OR⁶R⁸、-R⁶R⁷、-R⁶R¹¹、-OS(O)₂R⁹、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-OC(O)R⁷、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、R³は、-(Q)_p-(Q¹)であり、

ここで、

30

Qは、0、N(R⁸)、またはS(O)_yであり、pは、0または1であり、yは、0、1、または2であり、Q¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、アリール、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵もしくは-OC(H)(OH)R⁶NR⁴R⁵で置換されたアリール、ヘテロアリール、アルアルキル、または-R⁶NR⁴R⁵である、R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、R⁶は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₃～C₇シクロアルキレン、アルケニレン、C₃～C₇シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、R⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、R⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または-S(O)₂R⁹であり、R⁹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり、R¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)R⁸、-C(50

$0)OR^8$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-N(H)R'C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、または $-N(R^8)C(O)R^8$ であり、

R' は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、そして

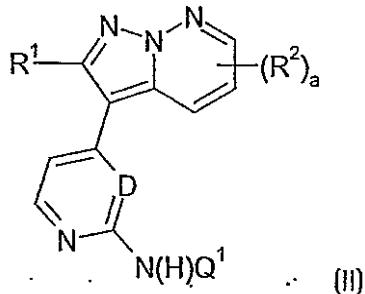
R'' は、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、または $-OC(O)R^7$ である)

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項 2】

式(II):

【化 2】



(式中、

Dは、NまたはCHであり、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $-S(O)_yC_1 \sim C_3$ アルキル、または $-NR^4R^5$ であり、

y は、0、1、または2であり、

aは、1または2であり、

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、 $-OR^8$ 、 $-OR^6R^8$ 、 $-R^6R^7$ 、 $-R^6R''$ 、 $-OS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_yR^{10}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-N(H)R'C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-OC(O)R^7$ 、または $-N(R^7)C(O)R^7$ であり、

Q^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、アリール、 $-C(O)N(H)R^6NR^4R^5$ もしくは $-OC(H)(OH)R^6NR^4R^5$ で置換されたアリール、ヘテロアリール、アルアルキル、または $-R^6NR^4R^5$ であり、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-C(O)R^9$ であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R^6 は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、アルケニレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^7 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-NR^4R^5$ 、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_yR^{10}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-N(H)R'C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、または $-N(R^7)C(O)R^7$ であり、

R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-NR^4R^5$ 、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-S(O)_2R^9$ であり、

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-NR^4R^5$ 、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-N(H)R'C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、または $-N(R^8)C(O)R^8$ であり、

10

20

30

40

50

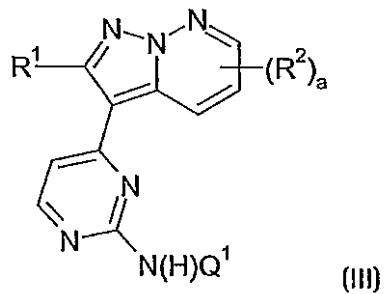
R'は、C₁～C₃アルキレンであり、そして
R''は、-OR⁷、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、または-OC(O)R⁷である)

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項3】

式(III):

【化3】



10

(式中、

R¹は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₃アルコキシ、-CF₃、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、-S(O)_yC₁～C₃アルキル、または-NR⁴R⁵であり、

20

yは、0、1、または2であり、

aは、1または2であり、

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、-CF₃、C₃～C₇シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、-OR⁸、-OR⁶R⁸、-R⁶R⁷、-R⁶R¹¹、-OS(O)₂R⁹、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-OC(O)R⁷、または-N(R⁷)C(O)R⁷であり、

Q¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、アリール、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵もしくは-OC(H)(OH)R⁶NR⁴R⁵で置換されたアリール、ヘテロアリール、アルアルキル、または-R⁶NR⁴R⁵であり、

30

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R⁶は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₃～C₇シクロアルキレン、アルケニレン、C₃～C₇シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁷)C(O)R⁷であり、

R⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または-S(O)₂R⁹であり、

40

R⁹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり、

R¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、

R'は、C₁～C₃アルキレンであり、そしてR''は、-OR⁷、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、または-OC(O)R⁷である)

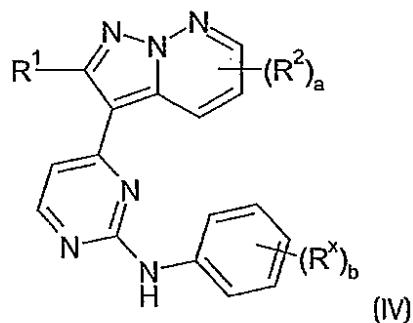
で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

50

【請求項 4】

式(IV):

【化4】



[式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $-S(O)_y C_1 \sim C_3$ アルキル、または $-NR^4 R^5$ であり、

y は、0、1、または2であり、

a は、1または2であり、

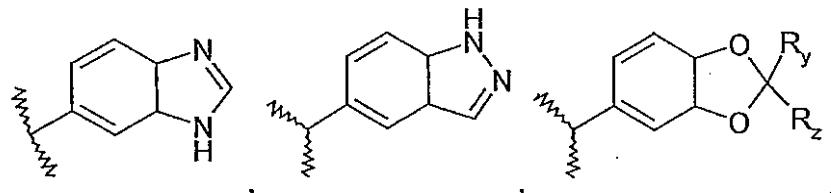
R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、 $-OR^8$ 、 $-OR^6 R^8$ 、 $-R^6 R^7$ 、 $-R^6 R'$ 、 $-OS(O)_2 R^9$ 、 $-S(O)_y R^{10}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-N(H)R' C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)R^7$ 、または $-N(R^7)C(O)R^7$ であり、

b は、1、2、または3であり、

R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-NR^4 R^5$ 、 $-R^6 NR^4 R^5$ 、 $-C(O)N(H)R^6 NR^4 R^5$ 、 $-S(O)_y R^{10}$ 、 $-SO_2 OH$ から選択されるか、または

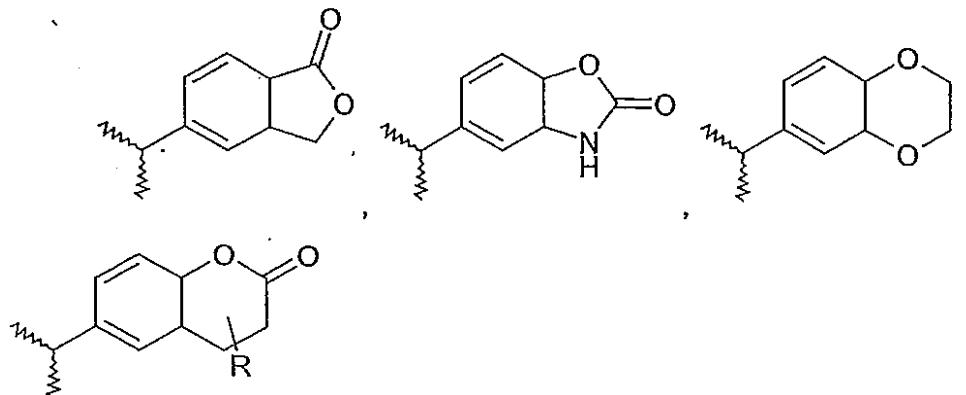
b は、2であり、2つの R^3 基は、それらが結合されたフェニル基と一緒にになって、

【化5】



(式中、 R_y および R_z は、独立して、水素およびハロゲンから選択される)

【化6】



10

(式中、Rは、-CF₃、ハロゲン、または水素から選択される)

から選択される縮合基を形成し、

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R⁶は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₃～C₇シクロアルキレン、アルケニレン、C₃～C₇シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁷)C(O)R⁷であり、

R⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または-S(O)₂R⁹であり、

R⁹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり、

R¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、

30

R¹¹は、C₁～C₆アルキルであり、

R'は、C₁～C₃アルキレンであり、そして

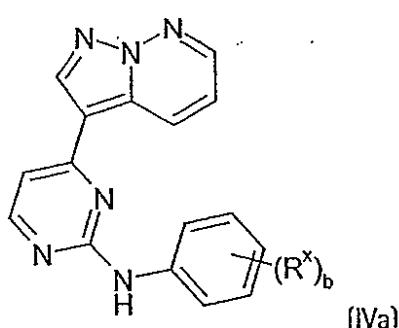
R''は、-OR⁷、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、または-OC(O)R⁷である】

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項5】

式(IVa):

【化7】



(IVa)

40

50

[式中、

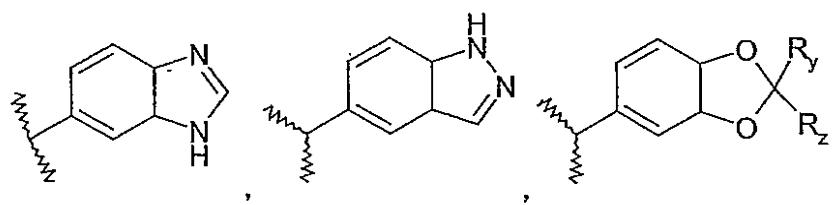
bは、1、2、または3であり、

yは、0、1、または2であり、

R^x は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹¹、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)_yR¹⁰、-SO₂OHから選択されるか、または

bは、2であり、2つの R^x 基は、それらが結合されたフェニル基と一緒にになって、

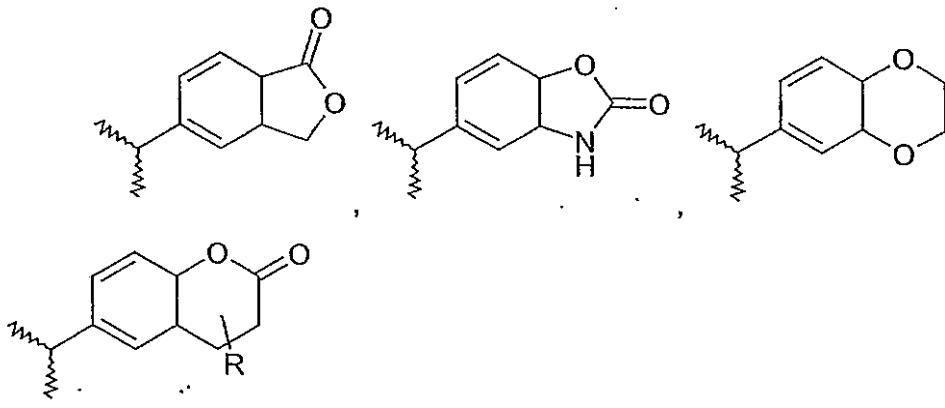
【化8】



10

(式中、 R_y および R_z は、独立して、水素およびハロゲンから選択される)

【化9】



20

30

30

(式中、Rは、-CF₃、ハロゲン、または水素から選択される)

から選択される縮合基を形成し、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R^6 は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、アルケニレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{10} は、NH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、そして

R^{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである】

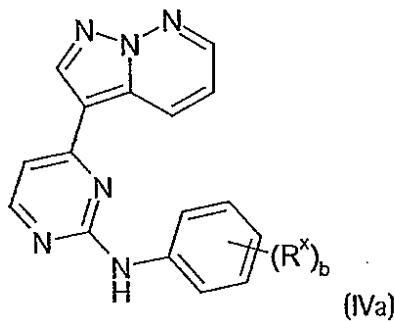
40

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項6】

式(Iva):

【化10】



10

(式中、

bは、1、2、または3であり、

yは、0、1、または2であり、

R^x は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹¹、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)_yR¹⁰、-SO₂OHから選択され、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R^6 は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、アルケニレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{10} は、NH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、そして

R^{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項7】

30

D がNである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 が水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が水素である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R^2 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-OR⁸、S(O)_yR⁷、または-NR⁴R⁵である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項12】

R^2 が、水素、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または-OR⁸である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R^2 が水素である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R^2 が-OR⁸（ここで、 R^8 は、水素、メチル、またはイソプロピルである）である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R^2 が、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである、請求項1～4のいず

50

れか1項に記載の化合物。

【請求項16】

Q が $N(R^8)$ であり、 p が1であり、かつ Q^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、またはアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

Q が $N(R^8)$ であり、 p が1であり、かつ Q^1 が $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

Q が $N(R^8)$ であり、 p が1であり、かつ Q^1 がシクロプロピルである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項19】

Q が $N(R^8)$ であり、 p が1であり、かつ Q^1 がアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

Q が $N(R^8)$ であり、 p が1であり、かつ Q^1 が、フェニル、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、シアノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ニトロ、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルのうちの少なくとも1つで置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

b が1、2、または3であり、かつ R^x が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹¹、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)R¹⁰、または-SO₃Hである、請求項4～6のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項22】

b が1または2であり、かつ R^x が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、-CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、-NO₂、ヘテロシクリル、または-NR⁴R⁵である、請求項4～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

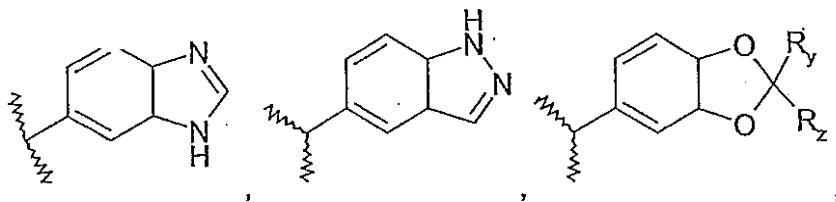
b が1であり、かつ R^x が、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CN、または-NO₂である、請求項4～6のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項24】

b が2であり、かつ2つの R^x 基が、それらが結合されたフェニル基と一緒にになって、

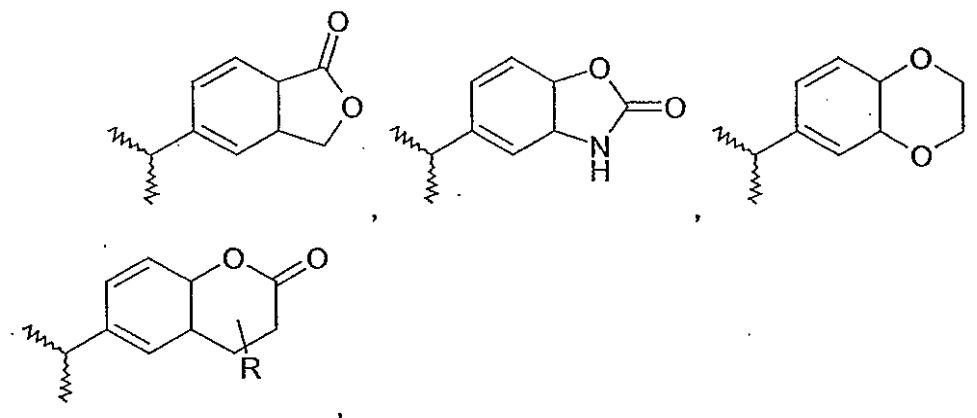
【化11】



40

(式中、 R_y および R_z は、独立して、水素およびハロゲンから選択される)

【化12】



10

(式中、Rは、-CF₃、ハロゲン、または水素から選択される)

から選択される縮合基を形成する、請求項4または5に記載の化合物。

【請求項25】

bが1、2、または3であり、yが0、1、または2であり、かつR^xが、独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹¹、C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)_yR¹⁰、または-SO₃Hから選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項26】

bが1または2であり、かつR^xが、独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、-CN、-C(O)OH、-C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、-OH、または-OR⁹から選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項27】

bが1または2であり、かつR^xが、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-C₁～C₆ハロアルキル、または-NO₂から選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項28】

bが1であり、かつR^xが、-F、-CH₃、-CN、-CF₃、または-NO₂である、請求項6に記載の化合物。

【請求項29】

N-シクロプロピル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 N-シクロプロピル-N-メチル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピリミジンアミン、
 N-フェニル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 N-(4-クロロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 N-(4-フルオロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 3-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル、
 4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]安息香酸、
 4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、
 N-(3-ニトロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 N-(2-クロロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 N-(4-メトキシフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、
 4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピリミジンアミン、
 N-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-

40

50

ピリミジンアミン、

N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-アミン、

N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-アミン、

N-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミン、

N-(4-クロロベンジル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N¹,N¹-ジメチル-N³-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1,3-プロパンジアミンメタンスルホネート、

N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

1-{3-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]プロピル}-2-ピロリジノン、

N-[3-クロロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-{4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル}-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

4-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン、

N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

4-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

4-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

4-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-オール、

N-シクロプロピル-4-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

10

20

30

40

50

N-[4-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジニル]-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミン、

3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート、

4-[6-(2-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(2-チエニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-(6-ビニルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(1-ピロリジニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(フェニルスルファニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-(4-メトキシフェニル)-2-ピリミジンアミン、

4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

N¹,N¹-ジメチル-N⁴-{4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-1,4-ベンゼンジアミン、

1-(ジメチルアミノ)-3-[4-({4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジニル}アミノ)フェノキシ]-2-プロパノール、

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル、

N-(4-ニトロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(3-メトキシフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、および

N-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

よりなる群から選択される請求項1に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項30】

治療上有効な量の請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩、溶媒

10

20

30

40

50

和物、もしくは生理学的機能性誘導体と、製薬上許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうちの1つ以上と、を含む、医薬組成物。

【請求項 3 1】

少なくとも1種の抗新生物剤をさらに含む、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

細胞傷害性療法を受けている被験者の上皮細胞傷害を予防するかまたはその重症度を低減させるための、治療上有効な量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体と、製薬上許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうちの1つ以上と、を含む、医薬組成物。

【請求項 3 3】

哺乳動物において不適切なCDK活性により媒介される疾患を治療する方法であって、該哺乳動物に治療上有効な量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む、上記方法。

【請求項 3 4】

前記疾患が癌である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記CDK活性がCDK2活性である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記CDK活性がCDK4活性である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項 3 8】

不適切なCDK活性により媒介される疾患の治療に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体の使用。

【請求項 3 9】

前記疾患が癌である、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

前記CDK活性がCDK2活性である、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 1】

前記CDK活性がCDK4活性である、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 2】

細胞傷害性療法を受けている患者の上皮細胞傷害を予防するかまたはその重症度を低減させる方法であって、該患者に治療上有効な量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む、上記方法。

【請求項 4 3】

哺乳動物の癌を治療する方法であって、該哺乳動物に治療上有効な量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む、上記方法。

【請求項 4 4】

哺乳動物の癌を治療する方法であって、該哺乳動物に治療上有効な量の(i)請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体および(ii)少なくとも1つの追加の抗癌療法剤を投与することを含む、上記方法。

【請求項 4 5】

式 (Q)

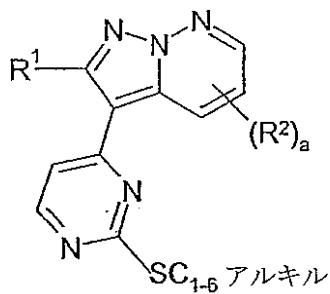
10

20

30

40

【化13】



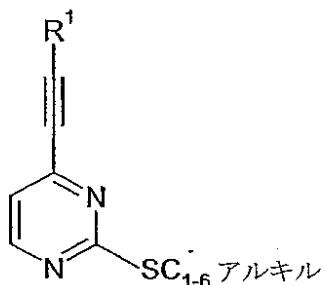
10

(Q)

で示される化合物を製造する方法であって、

(i) 塩基の存在下で、式(U)

【化14】

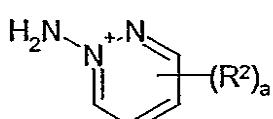


20

(U)

で示される化合物を、式(E)

【化15】



30

(E)

で示される化合物と、反応させるステップを含み、

上記式中、

R¹は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルケニル、C₁～C₄アルキニル、C₁～C₃アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、-S(O)_yC₁～C₃アルキル、-NR⁴R⁵であり、

aは、1または2であり、そして

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルケニル、C₁～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、-OR⁸、-OR⁶R⁸、-R⁶R⁷、-R⁶R¹¹、-S(O)_yR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁴R⁵、-NR'(C=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-OC(O)R⁷、-NR⁷C(O)R⁷である、上記方法。

【請求項46】

前記塩基がアミンである、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記塩基がアルカリ金属水酸化物である、請求項45に記載の方法。

【請求項48】

40

50

哺乳動物において不適切なCDK4活性により媒介される疾患を治療する方法であって、該哺乳動物に治療上有効な量の(i)請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体および(ii)増殖因子レセプター機能を阻害する剤を投与することを含む、上記方法。

【請求項49】

増殖因子レセプター機能を阻害する前記剤が血小板由来増殖因子レセプターの機能を阻害する、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

増殖因子レセプター機能を阻害する前記剤が表皮増殖因子レセプターの機能を阻害する、請求項48に記載の方法。

10

【請求項51】

増殖因子レセプター機能を阻害する前記剤がerbB2レセプターの機能を阻害する、請求項48に記載の方法。

【請求項52】

増殖因子レセプター機能を阻害する前記剤がVEGFレセプターの機能を阻害する、請求項48に記載の方法。

20

【請求項53】

増殖因子レセプター機能を阻害する前記剤がTie-2レセプターの機能を阻害する、請求項48に記載の方法。

【請求項54】

増殖因子レセプター機能を阻害する前記剤が表皮増殖因子レセプターおよびerbB2の機能を阻害する、請求項48に記載の方法。

【請求項55】

増殖因子レセプター機能を阻害する前記剤がVEGFレセプターおよびTIE-2レセプターの機能を阻害する、請求項48に記載の方法。

【請求項56】

前記疾患が癌である、請求項48に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、縮合ピリダジン誘導体、そのような縮合ピリダジンの製造方法、および特定の疾患または症状の治療におけるそのような縮合ピリダジンの使用に関する。特に、本発明は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤として有用な縮合ピリダジン誘導体、および不適切なサイクリン依存性キナーゼ活性により媒介される疾患の治療における縮合ピリダジンの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

正常細胞に対して許容しうる毒性を有する癌治療に有効な化学療法は、放射線療法と同様に、腫瘍学分野にける継続的目標である。細胞分裂過程にある急速分裂細胞(正常細胞を含む)に悪影響を及ぼす細胞傷害剤をはじめとする多くの細胞傷害剤が癌の治療に使用される。典型的には、そのような剤は、有糸分裂とDNA合成との間の時期G1、DNA合成期S、前有糸分裂(pre-mitotic)期G2、および/または有糸分裂期Mにおいて細胞周期に影響を及ぼす可能性があり、時期特異的剤と呼ばれる。そのような剤は、G₀(静止または休止細胞期)には有効でない。従って、そのような抗新生物剤は、細胞分裂過程にある細胞に対して活性があり、大きい増殖率を有する癌、すなわち、高い割合で分裂細胞を有する腫瘍に対して最も有効である。しかしながら、厄介なことに、そのような剤はまた、毛嚢および腸上皮のような急速増殖性正常組織に悪影響を及ぼし(Goodman & Gilman's, The Pharmacologic Basis Of Therapeutics 9th Ed., pages 1230-1232を参照されたい)、化学療法により誘発される脱毛症(CIA)または粘膜炎を引き起こす可能性がある。CIAおよび粘膜炎は、癌の化学療法および放射線療法に起因して頻繁に起こる情緒的および/または身体的

40

50

に苦痛を伴う副作用である。

【0003】

プロテインキナーゼは、細胞の増殖および分化の調節に関するタンパク質をはじめとするタンパク質中の種々の残基のリン酸化を触媒する。プロテインキナーゼは、細胞の増殖および分化の制御に決定的な役割を果たし、増殖因子およびサイトカインの産生を引き起こす細胞シグナルの重要なメディエーターである。たとえば、SchlessingerおよびUlrich, Neuron 1992, 9, 383を参照されたい。プロテインキナーゼにより媒介されるシグナルはまた、細胞周期の過程を調節することにより、細胞の増殖、死滅、および分化を制御することが明らかにされている。

【0004】

真核細胞周期の進行は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)と呼ばれるプロテインキナーゼのファミリーにより、およびそれと、サイクリンと呼ばれるタンパク質のファミリーとの相互作用により、制御される(Myersonら, EMBO Journal 1992, 11, 2909-17)。さまざまなサイクリン/CDK複合体の調和のとれた活性化および不活性化が、細胞周期の正常な進行に必要である(Pines, Trends in Biochemical Sciences 1993, 18, 195-7; Sherr, Cell 1993, 73, 1059-1065)。決定的なG1-SおよびG2-M変移は、双方とも、さまざまなサイクリン/CDK活性を活性化することにより制御される。G1では、サイクリンD/CDK4およびサイクリンE/CDK2は、双方とも、S期の開始を媒介すると考えられる。S期の進行には、サイクリンA/CDK2の活性が必要とされるが、中期の開始には、サイクリンA/cdc2(CDK1)およびサイクリンB/cdc2の活性化が必要とされる。従って、CDK調節の制御不能が過増殖性疾患および癌で頻繁に起こる事象であることは驚くに値しない。(Pines, Current Opinion in Cell Biology 1992, 4, 144-8; Lees, Current Opinion in Cell Biology 1995, 7, 773-80; HunterおよびPines, Cell 1994, 79, 573-82)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

このため、CDKを阻害すれば、正常細胞における細胞周期の進行が阻止され、S期、G2、または有糸分裂のときに作用する細胞傷害性物質の毒性が制限される可能性がある。従って、そのように正常増殖性細胞の細胞周期を破壊すれば、毛嚢および上皮粘膜のような増殖性細胞は、細胞傷害剤の作用から保護され、それにより、癌の化学療法および放射線療法に伴う副作用は、効果的に処置されるはずである。

【課題を解決するための手段】

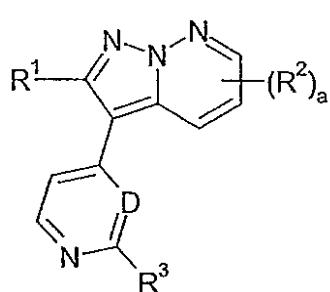
【0006】

本発明者らは、CDK(特に、CDK2およびCDK4)活性の阻害剤である新規な縮合ピリダジン誘導体を見いだした。そのようなピリダジン誘導体は、癌だけでなくCIAおよび粘膜炎の治療にも有用である。

【0007】

本発明の一態様では、式(I):

【化1】



(I)

10

20

30

40

50

【 0 0 0 8 】

(式中、

Dは、NまたはCHであり、

R¹は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₃アルコキシ、ハロゲン、-CF₃、ヒドロキシ、シアノ、-S(O)_yC₁～C₃アルキル、または-NR⁴R⁵であり、

yは、0、1、または2であり、

aは、1または2であり、

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、-OR⁸、-OR⁶R⁸、-R⁶R⁷、-R⁶R⁸、-OS(O)₂R⁹、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-OC(O)R⁷、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、

R³は、-(Q)_p-(Q¹)であり、

ここで、

Qは、0、N(R⁸)、またはS(O)_yであり、pは、0または1であり、yは、0、1、または2であり、

Q¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、アリール、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵もしくは-OC(H)(OH)R⁶NR⁴R⁵で置換されたアリール、ヘテロアリール、アルアルキル、または-R⁶NR⁴R⁵である、

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R⁶は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₃～C₇シクロアルキレン、アルケニレン、C₃～C₇シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、

R⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または-S(O)₂R⁹であり、

R⁹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり、

R¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、

R'は、C₁～C₃アルキレンであり、そして

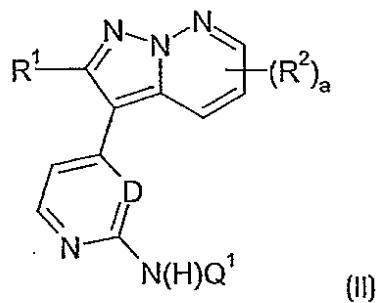
R''は、-OR⁷、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、または-OC(O)R⁷である

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を提供する。

【 0 0 0 9 】

本発明の第2の態様では、式(II):

【化2】



10

【0010】

(式中、

Dは、NまたはCHであり、

R¹は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₃アルコキシ、-CF₃、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、-S(O)_yC₁～C₃アルキル、または-NR⁴R⁵であり、

yは、0、1、または2であり、

aは、1または2であり、

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、-OR⁸、-OR⁶R⁸、-R⁶R⁷、-R⁶R¹¹、-OS(O)₂R⁹、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-OC(O)R⁷、または-N(R⁷)C(O)R⁷であり、Q¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、アリール、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵もしくは-OC(H)(OH)R⁶NR⁴R⁵で置換されたアリール、ヘテロアリール、アルアルキル、または-R⁶NR⁴R⁵であり、R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、R⁶は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₃～C₇シクロアルキレン、アルケニレン、C₃～C₇シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、R⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁷)C(O)R⁷であり、R⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または-S(O)₂R⁹であり、R⁹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり、R¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、R'は、C₁～C₃アルキレンであり、そしてR''は、-OR⁷、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、または-OC(O)R⁷である)

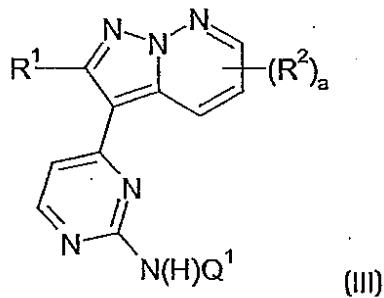
で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を提供する。

【0011】

本発明の第3の態様では、式(III):

40

【化3】



10

【0012】

(式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $-S(O)_y C_1 \sim C_3$ アルキル、または $-NR^4 R^5$ であり

y は、0、1、または2であり、

a は、1または2であり、

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-CF_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、 $-OR^8$ 、 $-OR^6 R^8$ 、 $-R^6 R^7$ 、 $-R^6 R''$ 、 $-OS(O)_2 R^9$ 、 $-S(O)_y R^{10}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-N(H)R'C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)R^7$ 、または $-N(R^7)C(O)R^7$ であり、

Q^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、アリール、 $-C(O)N(H)R^6 NR^4 R^5$ もしくは $-OC(H)(OH)R^6 NR^4 R^5$ で置換されたアリール、ヘテロアリール、アルキル、または $-R^6 NR^4 R^5$ であり、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-C(O)R^9$ であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R^6 は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、アルケニレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^7 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-NR^4 R^5$ 、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_y R^{10}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-S(O)_2 NR^4 R^5$ 、 $-N(H)R'C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-NR^4 R^5$ 、または $-N(R^7)C(O)R^7$ であり、

R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-NR^4 R^5$ 、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-S(O)_2 R^9$ であり、

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-NR^4 R^5$ 、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-N(H)R'C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-NR^4 R^5$ 、または $-N(R^8)C(O)R^8$ であり、

R' は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、そして

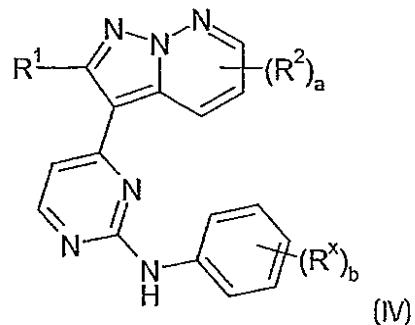
R'' は、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、または $-OC(O)R^7$ である

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を提供する。

【0013】

本発明の第4の態様では、式(IV):

【化4】



10

【0014】

[式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $-S(O)_y C_1 \sim C_3$ アルキル、または $-NR^4 R^5$ であり、

y は、0、1、または2であり、

a は、1または2であり、

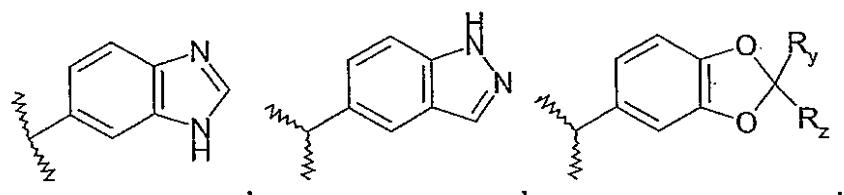
R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アジド、ニトロ、 $-OR^8$ 、 $-OR^6 R^8$ 、 $-R^6 R^7$ 、 $-R^6 R'$ 、 $-OS(O)_2 R^9$ 、 $-S(O)_y R^{10}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-N(H)R' C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $-NR^4 R^5$ 、 $-OC(O)R^7$ 、または $-N(R^7)C(O)R^7$ であり、

b は、1、2、または3であり、

R^x は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-NR^4 R^5$ 、 $-R^6 NR^4 R^5$ 、 $-C(O)N(H)R^6 NR^4 R^5$ 、 $-S(O)_y R^{10}$ 、 $-SO_2 OH$ から選択されるか、または

b は、2であり、2つの R^x 基は、それらが結合されたフェニル基と一緒にになって、

【化5】

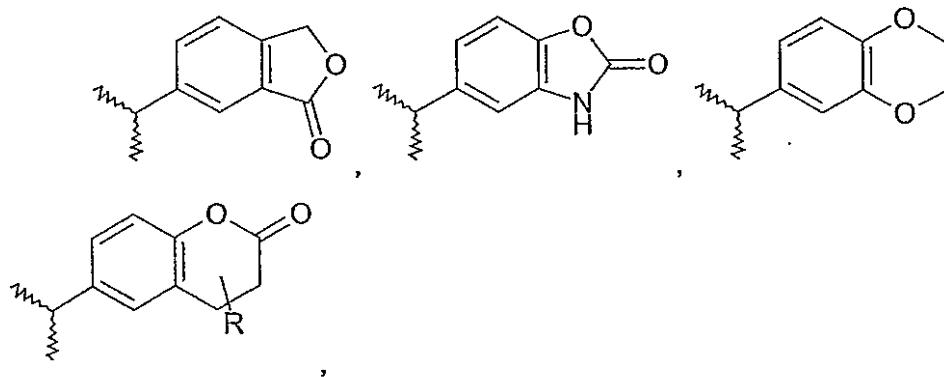


【0015】

(式中、 R_y および R_z は、独立して、水素およびハロゲンから選択される)

40

【化6】



10

【0016】

(式中、Rは、-CF₃、ハロゲン、または水素から選択される)

から選択される縮合基を形成し、

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R⁶は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₃～C₇シクロアルキレン、アルケニレン、C₃～C₇シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)_yR¹⁰、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁷)C(O)R⁷であり、

R⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または-S(O)₂R⁹であり、

R⁹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり、

R¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、-NR⁴R⁵、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)R'C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁸、-C(=NR⁴)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、または-N(R⁸)C(O)R⁸であり、

R¹¹は、C₁～C₆アルキルであり、

R'は、C₁～C₃アルキレンであり、そして

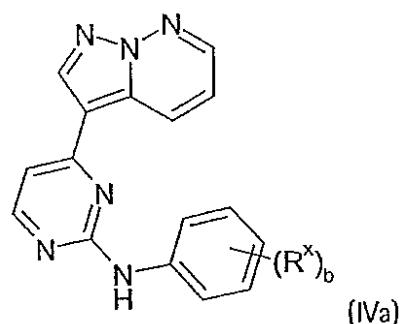
R''は、-OR⁷、-OC(O)NR⁴R⁵、-OC(O)OR⁷、または-OC(O)R⁷である】

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を提供する。

【0017】

本発明の第5の態様では、式(IVa)：

【化7】



40

50

【0018】

【式中、

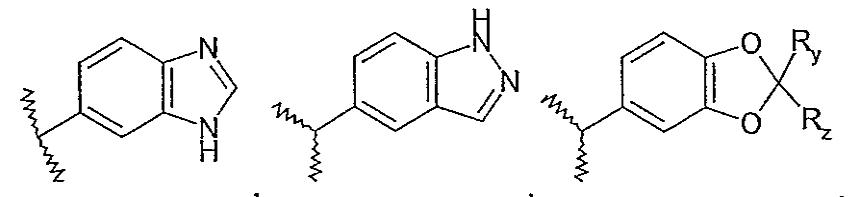
bは、1、2、または3であり、

yは、0、1、または2であり、

R^x は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、-CN、-C(0)OH、-OC(0)R¹¹、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(0)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(0)_yR¹⁰、-SO₂OHから選択されるか、または

bは、2であり、2つの R^x 基は、それらが結合されたフェニル基と一緒にになって、

【化8】

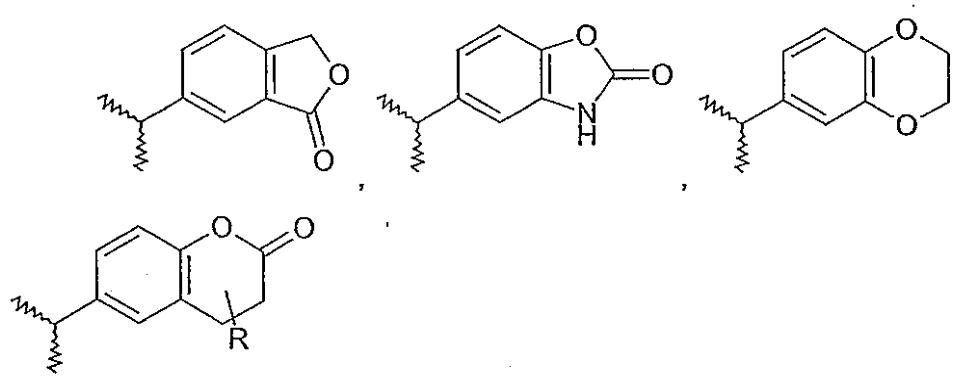


10

【0019】

(式中、 R_y および R_z は、独立して、水素およびハロゲンから選択される)

【化9】



20

30

【0020】

(式中、Rは、-CF₃、ハロゲン、または水素から選択される)

から選択される縮合基を形成し、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、-C(0)R⁹であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R^6 は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、アルケニレン、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{10} は、NH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、そして

 R^{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである]

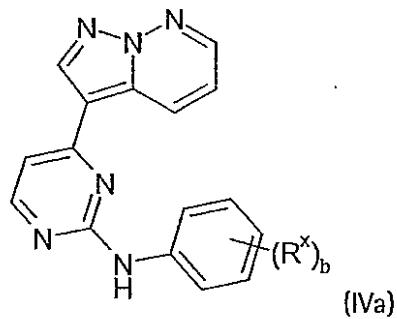
で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を提供する。

【0021】

本発明の第6の態様では、式(IVa):

40

【化10】



10

【0022】

(式中、

bは、1、2、または3であり、

yは、0、1、または2であり、

R^Xは、独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹¹、C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)_yR¹⁰、-SO₂OHから選択され、

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、-C(O)R⁹であるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、ヘテロシクリルを形成し、

R⁶は、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₃～C₇シクロアルキレン、アルケニレン、C₃～C₇シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり、

R⁹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり、

R¹⁰は、NH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、そして

R¹¹は、C₁～C₆アルキルである)

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を提供する。

30

【0023】

本発明の第7の態様では、治療上有効な量の式(Ⅰ)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体と、製薬上許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうちの1つ以上と、を含む医薬組成物を提供する。

【0024】

本発明の第8の態様では、哺乳動物において不適切なCDK活性により媒介される疾患を治療する方法を提供する。この方法は、哺乳動物に治療上有効な量の式(Ⅰ)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む。

【0025】

本発明の第9の態様では、治療に使用するための、式(Ⅰ)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を提供する。

【0026】

本発明の第10の態様では、不適切なCDK活性により媒介される疾患の治療に使用するための医薬の製造における、式(Ⅰ)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体の使用を提供する。

【0027】

本発明の第11の態様では、細胞傷害性療法を受けている被験者の上皮細胞傷害を予防するかまたはその重症度を低減させるための、治療上有効な量の式(Ⅰ)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体と、製薬上許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうちの1つ以上と、を含む、医薬組成物を提供する。

40

50

【0028】

本発明の第12の態様では、細胞傷害性療法を受けている患者の上皮細胞傷害を予防するかまたはその重症度を低減させる方法を提供する。この方法は、患者に治療上有効な量の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む。

【0029】

本発明の第13の態様では、哺乳動物の癌を治療する方法を提供する。この方法は、哺乳動物に治療上有効な量の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む。

【0030】

本発明の第14の態様では、哺乳動物の癌を治療する方法を提供する。この方法は、哺乳動物に治療上有効な量の(i)式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体および(ii)少なくとも1つの追加の抗癌療法剤を投与することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

本明細書中で使用する場合、「有効量」という用語は、組織、系、動物、またはヒトに対して研究者や臨床医などが求めている生物学的応答または医学的応答を惹起する薬物量または医薬剤量を意味する。さらに、「治療上有効な量」という用語は、そのような量を摂取していない対応する被験者と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防、もしくは改善が改良されるか、または疾患もしくは障害の進行速度が低減される任意の量を意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理機能を強化するのに有効な量をも包含する。

【0032】

本明細書中で使用する場合、「低級」という用語は、1~6個の炭素を有する基を意味する。

【0033】

本明細書中で使用する場合、「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味し、場合により、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、または低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい(複数置換されていてもよい)。本明細書中で使用される「アルキル」の例としては、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

本明細書中で使用する場合、「C₁~C₃アルキル」および「C₁~C₆アルキル」という用語は、それぞれ、少なくとも1個かつ多くとも3個または6個の炭素原子を含有する先に定義したアルキル基を意味する。本発明に有用な「C₁~C₃アルキル」基および「C₁~C₆アルキル」基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、およびn-ブチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0035】

本明細書中で使用する場合、「アルキレン」という用語は、1~10個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖の二価炭化水素基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、ア

10

20

30

40

50

ルキルにより場合により置換されてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されてもよい(複数置換されてもよい)。本明細書中で使用される「アルキレン」の例としては、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0036】

本明細書中で使用する場合、「C₁～C₃アルキレン」および「C₁～C₄アルキレン」という用語は、それぞれ、少なくとも1個かつ多くとも3個または4個の炭素原子を含有する先に定義したアルキレン基を意味する。本発明に有用な「C₁～C₃アルキレン」基および「C₁～C₄アルキレン」基の例としては、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、およびn-ブチレンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0037】

本明細書中で使用する場合、「アルケニル」という用語は、2～10個の炭素と少なくとも1つの炭素-炭素二重結合とを有する炭化水素基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されてもよい(複数置換されてもよい)。本明細書中で使用される「アルケニル」の例としては、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、およびイソブテニルが挙げられる。

20

【0038】

本明細書中で使用する場合、「C₂～C₄アルケニル」および「C₂～C₆アルケニル」という用語は、それぞれ、少なくとも2個かつ多くとも4個または6個の炭素原子を含有する先に定義したアルケニル基を意味する。本発明に有用な「C₂～C₄アルケニル」基および「C₂～C₆アルケニル」基の例としては、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、およびイソブテニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0039】

本明細書中で使用する場合、「アルケニレン」という用語は、2～10個の炭素原子と1つ以上の炭素-炭素二重結合とを有する直鎖もしくは分枝鎖の二価炭化水素基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されてもよい(複数置換されてもよい)。本明細書中で使用される「アルケニレン」の例としては、エテン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブテン-1,2-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0040】

本明細書中で使用する場合、「C₂～C₃アルケニレン」という用語は、少なくとも2個かつ多くとも3個の炭素原子を含有する先に定義したアルケニレン基を意味する。本発明に有用な「C₂～C₃アルケニレン」基の例としては、エテン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0041】

本明細書中で使用する場合、「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素と少なくとも1つの炭素-炭素三重結合とを有する炭化水素基を意味し、場合により、低級アルキル、

50

低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、アリール、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）。本明細書中で使用される「アルキニル」の例としては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、および1-ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0042】

10

本明細書中で使用する場合、「C₂～C₄アルキニル」および「C₂～C₆アルキニル」という用語は、それぞれ、少なくとも2個かつ多くとも4個または6個の炭素原子を含有する先に定義したアルキニル基を意味する。本発明に有用な「C₂～C₄アルキニル」基および「C₂～C₆アルキニル」基の例としては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、および1-ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0043】

20

本明細書中で使用する場合、「アルキニレン」という用語は、2～10個の炭素原子と1つ以上の炭素-炭素三重結合とを有する直鎖もしくは分枝鎖の二価炭化水素基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）。本明細書中で使用される「アルキニレン」の例としては、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0044】

30

本明細書中で使用する場合、「C₂～C₆アルキニレン」という用語は、少なくとも2個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する先に定義したアルキニレン基を意味する。本発明に有用な「C₂～C₆アルキニレン」基の例としては、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0045】

本明細書中で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」いう用語は、フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、ブロモ(-Br)、またはヨード(-I)を意味する。

【0046】

40

本明細書中で使用する場合、「C₁～C₆ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有し少なくとも1個の本明細書中に定義されるハロゲンで置換された直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素を意味する。本発明に有用な分枝鎖状もしくは直鎖状の「C₁～C₆ハロアルキル」基の例としては、1個以上のハロゲン、たとえば、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードで独立して置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびn-ブチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0047】

本明細書中で使用する場合、「C₁～C₆ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有し少なくとも1個の本明細書中に定義されるヒドロキシで置換された直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素を意味する。本発明に有用な分枝鎖状もしくは直鎖状の「C₁～C₆ヒドロキシアルキル」基の例としては、1個以上のヒドロキシ基で独立して置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよびn-ブチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0048】

50

本明細書中で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3~12個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素環を意味し、場合により、C₁~C₄アルキレンリンカーを含み、それを介して結合されていてもよい。代表的な「シクロアルキル」基としては、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、およびシクロヘプチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0049】

本明細書中で使用する場合、「C₃~C₇シクロアルキル」という用語は、3~7個の炭素原子を有する先に定義したシクロアルキル基を意味し、場合により、C₁~C₄アルキレンリンカーを含み、それを介して結合されていてもよい。代表的な「C₃~C₇シクロアルキル」基としては、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、およびシクロヘプチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【0050】

本明細書中で使用する場合、「C₃~C₇シクロアルキレン」という用語は、3~7個の炭素原子を有する非芳香族脂環式二価炭化水素基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）。本明細書中で使用される「シクロアルキレン」の例としては、シクロプロピル-1,1-ジイル、シクロプロピル-1,2-ジイル、シクロブチル-1,2-ジイル、シクロペンチル-1,3-ジイル、シクロヘキシル-1,4-ジイル、シクロヘプチル-1,4-ジイル、またはシクロオクチル-1,5-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0051】

本明細書中で使用する場合、「C₃~C₇シクロアルケニル」という用語は、3~7個の炭素原子と、1つ以上の炭素-炭素二重結合とを有する非芳香族環状炭化水素環を意味し、場合により、C₁~C₄アルキレンリンカーを含み、それを介して結合されていてもよい。代表的な「C₃~C₇シクロアルケニル」基としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0052】

本明細書中で使用する場合、「C₃~C₇シクロアルケレン」という用語は、3~7個の炭素原子と1つ以上の炭素-炭素二重結合とを有する非芳香族脂環式二価炭化水素基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）。本明細書中で使用される「シクロアルケレン」の例としては、4,5-シクロペンテン-1,3-ジイル、3,4-シクロヘキセン-1,1-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0053】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロ環式」という用語または「ヘテロシクリル」という用語は、三員~十二員ヘテロ環式非芳香環が、不飽和であるかまたは1以上の不飽和度を有し、S、SO、SO₂、O、またはNから選択される1つ以上のヘテロ原子置換を含有し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルス

ルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）ことを意味する。そのような環は、場合により、1個以上の他の「ヘテロ環式」環、シクロアルキル環、またはアリール環に縮合されていてもよい。「ヘテロ環式」の例としては、テトラヒドロフラニル、ピラニル、1,4-ジオキサン二環式、1,3-ジオキサン二環式、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル(piperizinyl)、4-メチル-1-ピペラジニル(piperizinyl)、2-ピロリジノン、モルホリニル、4-モルホリニルプロピル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオフェニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。
10

【0054】

本明細書中で使用する場合、「アリール」という用語は、場合により置換されていてもよいベンゼン環を意味するか、または1個以上の場合により置換されていてもよいベンゼン環に縮合して、たとえば、アントラセン環系、フェナントレン環系、もしくはナフタレン環系を形成した場合により置換されていてもよいベンゼン環系を意味する。代表的な任意の置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルファニル、ヘテロシクリルスルホニル、スルホ、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルもしくはアシルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールが挙げられ、複数置換されていてもよい。「アリール」基の例としては、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニル、およびそれらの置換誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。
20

【0055】

本明細書中で使用する場合、「アリーレン」という用語は、ベンゼン環二価基を意味するか、または1個以上の場合により置換されていてもよいベンゼン環に縮合したベンゼン環系二価基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキル、ヘテロアリール、およびアリールを含む群から選択される置換基で置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）。「アリーレン」の例としては、ベンゼン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,8-ジイル、アントラセン-1,4-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。
30

【0056】

本明細書中で使用する場合、「アルアルキル」という用語は、本明細書中に定義した低級アルキレンリンカーを介して結合された本明細書中に定義したアリール基またはヘテロアリール基を意味する。「アルアルキル」の例としては、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジルメチル、3-イソオキサゾリルメチル、5-メチル-3-イソオキサゾリルメチル、および2-イミダゾリルエチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。
40

【0057】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、単環式の五員～七員芳香環を意味するか、またはそのような単環式の五員～七員芳香環を2個含む縮合二環式芳香環系を意味する。これらのヘテロアリール環は、1個以上の窒素ヘテロ原子、硫黄ヘテロ原子、および/または酸素ヘテロ原子（ここで、N-オキシドならびに硫黄のオキシドおよびジオキシドは、許容しうるヘテロ原子置換である）を含有する。場合により、これらのヘテロアリール環は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールよりなる群から選択される3個までのメンバーで置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）。本明細書中で使用される「ヘテロアリール」基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、およびそれらの置換体が挙げられる。10 20

【0058】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアリーレン」という用語は、1個以上の窒素ヘテロ原子、酸素ヘテロ原子、または硫黄ヘテロ原子（ここで、N-オキシドならびに硫黄のモノオキシドおよびジオキシドは、許容しうるヘテロ芳香族置換である）を含有する五員～七員芳香環二価基または多環式のヘテロ環式芳香環二価基を意味し、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルボキサミド、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキルのような低級ハロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい（複数置換されていてもよい）。多環式芳香環系二価基の場合、1つ以上の環が1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。本明細書中で使用される「ヘテロアリーレン」の例は、フラン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル、1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジイル、1,3-チアゾール-2,4-ジイル、1,3-チアゾール-2,5-ジイル、ピリジン-2,4-ジイル、ピリジン-2,3-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル、ピリミジン-2,4-ジイル、キノリン-2,3-ジイルなどである。30 40

【0059】

本明細書中で使用する場合、「ヒドロキシ」という用語は、基-OHを意味する。

【0060】

本明細書中で使用する場合、「アルコキシ」という用語は、基R_a0-（ここで、R_aは、先に定義したアルキルである）を意味し、「C₁～C₃アルコキシ」および「C₁～C₆アルコキシ」という用語は、基R_a0-（ここで、R_aは、それぞれ、先に定義したC₁～C₃アルキルまたはC₁～C₆アルキルである）を意味する。

【0061】

本明細書中で使用する場合、「ハロアルコキシ」という用語は、基R_a0-（ここで、R_aは、先に定義したハロアルキルである）を意味し、「C₁～C₃ハロアルコキシ」および「C₁～

C_6 ハロアルコキシ」という用語は、基 R_aO - (ここで、 R_a は、それぞれ、先に定義した C_1 ~ C_3 ハロアルキルまたは C_1 ~ C_6 ハロアルキルである)を意味する。

【0062】

本明細書中で使用する場合、「アルアルコキシ」という用語は、基 R_bR_aO - (ここで、 R_a はアルキレンであり、 R_b はアリールであり、いずれも先に定義したとおりである)を意味する。

【0063】

本明細書中で使用する場合、「アルキルスルファニル」という用語は、基 R_aS - (ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味する。

【0064】

本明細書中で使用する場合、「アリールスルファニル」という用語は、基 R_aS - (ここで、 R_a は、先に定義したアリールである)を意味する。

【0065】

本明細書中で使用する場合、「アルキルスルフェニル」という用語は、基 $R_aS(0)$ - (ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味する。

【0066】

本明細書中で使用する場合、「アルキルスルホニル」という用語は、基 $R_aS(0)_2$ - (ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味する。

【0067】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロシクリルスルホニル」という用語は、基 $R_aS(0)_2$ - (ここで、 R_a は、先に定義したヘテロシクリルである)を意味する。

【0068】

本明細書中で使用する場合、「オキソ」という用語は、基=Oを意味する。

【0069】

本明細書中で使用する場合、「メルカプト」という用語は、基-SHを意味する。

【0070】

本明細書中で使用する場合、「カルボキシ」という用語は、基-COOHを意味する。

【0071】

本明細書中で使用する場合、「シアノ」という用語は、基-CNを意味する。

【0072】

本明細書中で使用する場合、「シアノアルキル」という用語は、基- R_aCN (ここで、 R_a は、先に定義した C_1 ~ C_3 アルキレンである)を意味する。本発明に有用である代表的な「シアノアルキル」基としては、シアノメチル、シアノエチル、およびシアノプロピルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0073】

本明細書中で使用する場合、「ニトロ」という用語は、基- N_2O_2 を意味する。

【0074】

本明細書中で使用する場合、「アジド」という用語は、基- N_3 を意味する。

【0075】

本明細書中で使用する場合、「アミノスルホニル」という用語は、基- SO_2NH_2 を意味する。

【0076】

本明細書中で使用する場合、「カルバモイル」という用語は、基- $OC(0)NHR_a$ (ここで、 R_a は、水素または本明細書中に定義したアルキルである)を意味する。

【0077】

本明細書中で使用する場合、「カルボキサミド」という用語は、基- $C(0)NH_2$ を意味する。

【0078】

本明細書中で使用する場合、「スルファニル」という用語は、基-S-を意味するものとする。

10

30

40

50

【0079】

本明細書中で使用する場合、「スルフェニル」という用語は、基-S(0)-を意味するものとする。

【0080】

本明細書中で使用する場合、「スルホニル」という用語は、基-S(0)₂-または-SO₂-を意味するものとする。

【0081】

本明細書中で使用する場合、「スルホ」という用語は、基-S(0)₂OHを意味するものとする。

【0082】

本明細書中で使用する場合、「アシル」という用語は、基R_aC(0)-(ここで、R_aは、本明細書中に定義したアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである)を意味する。

【0083】

本明細書中で使用する場合、「アロイル」という用語は、基R_aC(0)-(ここで、R_aは、本明細書中に定義したアリールである)を意味する。

【0084】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアロイル」という用語は、基R_aC(0)-(ここで、R_aは、本明細書中に定義したヘテロアリールである)を意味する。

【0085】

本明細書中で使用する場合、「アルコキシカルボニル」という用語は、基R_aOC(0)-(ここで、R_aは、本明細書中に定義したアルキルである)を意味する。

【0086】

本明細書中で使用する場合、「アシルオキシ」という用語は、基R_aC(0)O-(ここで、R_aは、本明細書中に定義したアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである)を意味する。

【0087】

本明細書中で使用する場合、「アロイルオキシ」という用語は、基R_aC(0)O-(ここで、R_aは、本明細書中に定義したアリールである)を意味する。

【0088】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアロイルオキシ」という用語は、基R_aC(0)O-(ここで、R_aは、本明細書中に定義したヘテロアリールである)を意味する。

【0089】

本明細書中で使用する場合、「場合により」という用語は、続いて記載される事象(複数も可)が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、事象(複数も可)が起こる場合と事象が起こらない場合の両方を包含する。

【0090】

本明細書中で使用する場合、「生理学的機能性誘導体」という用語は、哺乳動物に投与したときに本発明の化合物またはその活性代謝物を(直接的または間接的に)提供することができる、本発明の化合物の任意の製薬上許容される誘導体(たとえば、エステルまたはアミド)を意味する。そのような誘導体は、過度の実験を行わなくても、Burger's Medical Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practiceの教示を参照すれば当業者には明らかである。この文献は、生理学的機能性誘導体が教示される程度まで参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0091】

本明細書中で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、溶質(本発明では、式(I)、(I')、(I'')、(I'')₁、(I'')₂、または(I'')₃で示される化合物またはその塩もしくは生理学的機能性誘導体)と溶媒とにより形成される種々の化学量論組成の複合体を意味する。本発明の目的に合ったそのような溶媒は、溶質の生物活性を阻害しないであろう。好適な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げられるが、これらに限定されるも

10

20

30

40

50

のではない。好ましくは、使用する溶媒は、製薬上許容される溶媒である。好適な製薬上許容される溶媒の例としては、水、エタノール、および酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用する溶媒は水である。

【0092】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(IVa)で示される化合物は、2つ以上の形態で結晶化させることが可能である。これは多形現象として知られる特性であり、当然のことではあるが、そのような多形形態(「多形体」)は式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(IVa)の範囲内である。多形現象は、一般的には、温度もしくは圧力またはその両方の変化に応答として生じる可能性があり、結晶化過程の変化の結果として生じる可能性もある。多形体は、X線回折パターン、溶解度、および融点のような当技術分野で公知の種々の物理的特性により識別することができる。

【0093】

本明細書中で使用する場合、「置換された」という用語は、指定された1個または複数個の置換基による置換を意味する(別段の記載がないかぎり、複数置換されていてもよい)。

【0094】

本明細書に記載されている化合物のうちのいくつかは、1つ以上のキラル原子を含有するかまたは2つのエナンチオマーとして存在しうる可能性がある。従って、本発明の化合物には、エナンチオマーの混合物さらには精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマー的に富化された混合物が含まれる。このほか、先の式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(IVa)で表される化合物の個々の異性体さらにはそれらの任意の完全または部分平衡化混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。本発明にはまた、先の式で表される化合物の個々の異性体と1つ以上のキラル中心が反転されたそれらの異性体との混合物も含まれる。

【0095】

当然のことながら、各式の定義により特に限定されないかぎりまたは他の形で特に限定されないかぎり、以下の実施形態は、先に定義した式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(IVa)の範囲内の化合物を意味する。同様に当然のことながら、本明細書に記載の本発明の実施形態は、使用および組成物を含めて、典型的には式(I)により記述されているが、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(IVa)で示される化合物にもあてはまる。

【0096】

同様に当然のことながら、列挙された「アリール」基、「ヘテロアリール」基、または「ヘテロシクリル」基は、それぞれ、「アリール」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロシクリル」の定義の中で先に示したように、場合により、置換されていてもよい。さらに、そのような「アリール」基、「ヘテロアリール」基、および「ヘテロシクリル」基は、特記したように、前記の定義の中で列挙された以外の追加の基で、置換されていてもよい。

【0097】

一実施形態では、DはNである。他の実施形態では、DはCHである。

【0098】

一実施形態では、R¹は水素またはC₁～C₆アルキルである。好ましい実施形態では、R¹は水素である。他の実施形態では、R¹は、C₁～C₆アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはn-ブチルである。

【0099】

一実施形態では、R²は、水素、C₁～C₆-アルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-OR⁸、S(O)_yR¹⁰、および-NR⁴R⁵である。好ましい実施形態では、R²は、水素、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または-OR⁸である。より好ましい実施形態では、R²は水素である。他の実施形態では、R²は、-OR⁸(ここで、R⁸は、水素、メチル、およびイソプロピルである)である。

【0100】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、R²は、ヘテロシクリル(好ましくは、モルホリニルまたはピロリジニル)、アリール(好ましくはフェニル)、またはヘテロアリール(好ましくは、ピリジニルまたはチエニル)である。

【0101】

一実施形態では、QはN(R⁸)であり、pは1であり、Q¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはアリールである。好ましい実施形態では、QはN(R⁸)であり、pは1であり、Q¹はC₃～C₇シクロアルキルである。より好ましい実施形態では、QはN(R⁸)であり、pは1であり、Q¹はシクロプロピルである。

【0102】

他の実施形態では、QはN(R⁸)であり、pは1であり、Q¹はアリールである。好ましい実施形態では、QはN(R⁸)であり、pは1であり、Q¹は、フェニルであるかまたはC₁～C₆アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、ニトロ、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルのうちの少なくとも1つで置換されたフェニルである。

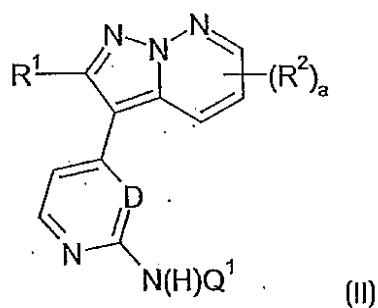
【0103】

一実施形態では、QはS(O)_yであり、pは1であり、yは0であり、Q¹はC₁～C₆アルキル(好ましくはメチル)である。他の実施形態では、Qは0であり、pは1であり、Q¹はC₁～C₆アルキル(好ましくはイソプロピル)である。

【0104】

一実施形態では、式(I)で示される化合物は、式(II):

【化11】



10

20

30

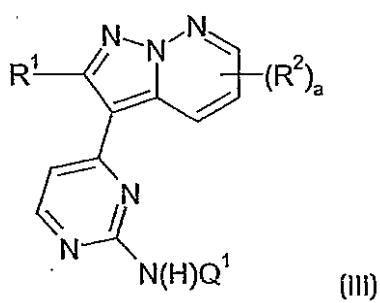
【0105】

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体である。

【0106】

一実施形態では、式(I)で示される化合物は、式(III):

【化12】



40

【0107】

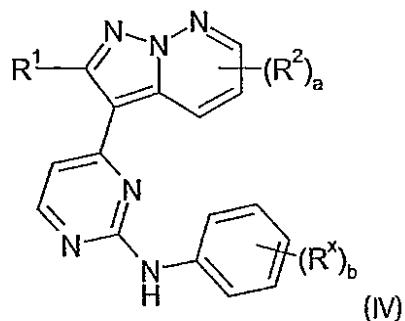
で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体である。

【0108】

他の実施形態では、式(I)で示される化合物は、式(IV):

50

【化13】



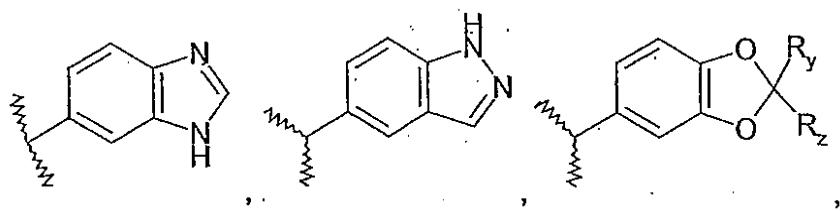
10

【0109】

[式中、bは、1、2、または3であり、かつR^xは、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹¹、C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)_yR¹⁰、または-SO₂OHであり、好ましくは、bは1または2であり、かつR^xは、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-CN、C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、ヘテロシクリル、または-NR⁴R⁵であり、より好ましくは、bは1であり、かつR^xは、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CN、または-NO₂であり、他の選択肢としては、bは2であり、かつ2つのR^x基は、それらが結合されたフェニル基と一緒にになって、

20

【化14】

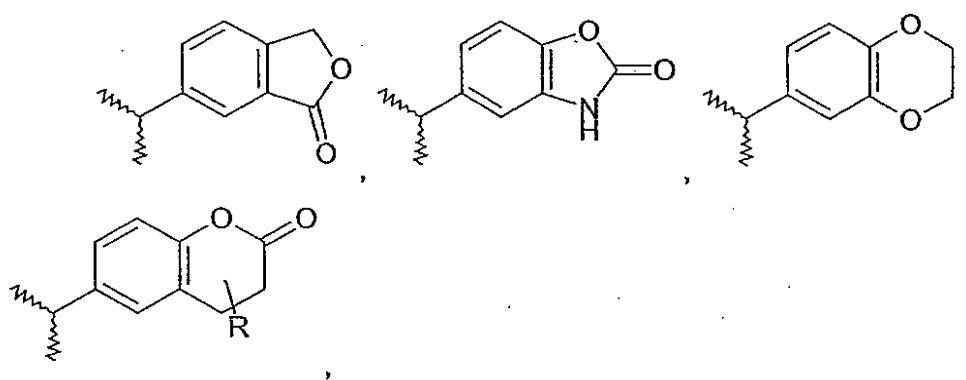


【0110】

(式中、R_yおよびR_zは、独立して、水素およびハロゲンから選択される)

30

【化15】



40

【0111】

(式中、Rは、-CF₃、ハロゲン、または水素から選択される)

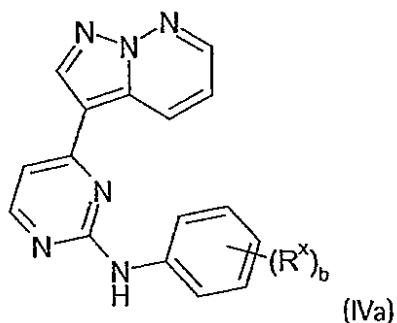
から選択される縮合基を形成する]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体である。

【0112】

他の実施形態では、式(I)で示される化合物は、式(IVa)：

【化16】



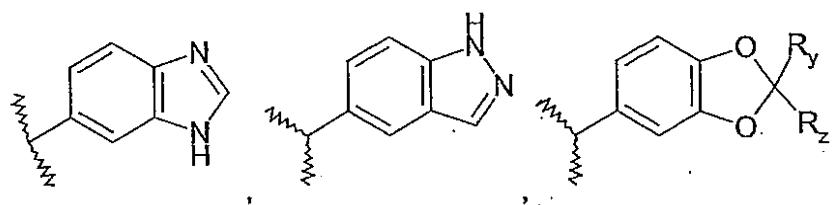
10

【0113】

[式中、bは、1、2、または3であり、かつR^xは、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹¹、C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)_yR¹⁰、または-SO₂OHであり、好ましくは、bは1または2であり、かつR^xは、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-CN、C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、ヘテロシクリル、または-NR⁴R⁵であり、より好ましくは、bは1であり、かつR^xは、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CN、または-NO₂であり、他の選択肢としては、bは2であり、かつ2つのR^x基は、それらが結合されたフェニル基と一緒にになって、

20

【化17】

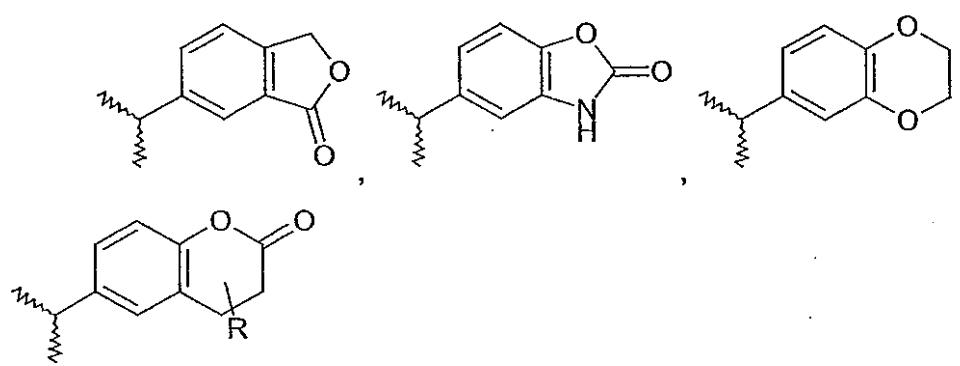


【0114】

(式中、R_yおよびR_zは、独立して、水素およびハロゲンから選択される)

30

【化18】



40

【0115】

(式中、Rは、-CF₃、ハロゲン、または水素から選択される)

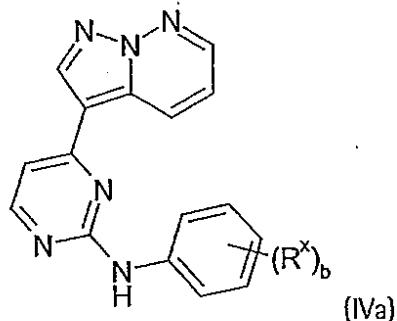
から選択される縮合基を形成する]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体である。

【0116】

他の実施形態では、式(Ⅰ)で示される化合物は、式(IVa):

【化19】



10

【0117】

(式中、bは、1、2、または3であり、yは、0、1、または2であり、かつR^Xは、独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)OH、-OC(O)R¹、C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NR⁴R⁵、-R⁶NR⁴R⁵、-C(O)N(H)R⁶NR⁴R⁵、-S(O)_yR¹⁰、-SO₂OHから選択され、好ましくは、bは1または2であり、かつR^Xは、独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、-CN、-C(O)OH、-C₁～C₆ハロアルキル、-NO₂、-OH、-OR⁹から選択され、より好ましくは、bは1または2であり、かつR^Xは、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-C₁～C₆ハロアルキル、または-NO₂から選択され、最も好ましくは、bは1であり、かつR^Xは、-F、-CH₃、-CN、-CF₃、または-NO₂から選択される)

20

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体である。

【0118】

本発明の化合物の特定例としては、以下の化合物：

N-シクロプロピル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-N-メチル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピリミジンアミン、

N-フェニル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

30

N-(4-クロロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(4-フルオロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

3-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル、

4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]安息香酸、

4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

N-(3-ニトロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(2-クロロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(4-メトキシフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピリミジンアミン、

40

N-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-アミン、

N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-アミン、

N-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミン、

N-(4-クロロベンジル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

50

N¹,N¹-ジメチル-N³-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1,3-プロパンジアミンメタンスルホネート、

N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

1-{3-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]プロピル}-2-ピロリジノン、

N-[3-クロロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-{4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル}-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

4-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン、

4-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

4-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

4-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-オール、

N-シクロプロピル-4-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

N-[4-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジニル]-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミン、

3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート、

4-[6-(2-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(2-チエニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

10

20

30

40

50

N-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-(6-ビニルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロペンチル-3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-アミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(1-ピロリジニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

N-シクロプロピル-4-[6-(フェニルスルファニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン、

4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-(4-メトキシフェニル)-2-ピリミジンアミン、

4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-[4-(4-メチル-1-ビペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン、

N¹,N¹-ジメチル-N⁴-{4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-1,4-ベンゼンジアミン、

1-(ジメチルアミノ)-3-[4-(4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジニル)アミノ)フェノキシ]-2-プロパンオール、

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル、

N-(4-ニトロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(3-メトキシフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

N-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、および

N-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン、

またはそれらの塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体が挙げられる

以下のスキームおよび実施例に従って製造しうる本発明の化合物のさらなる例を表1に示す。

10

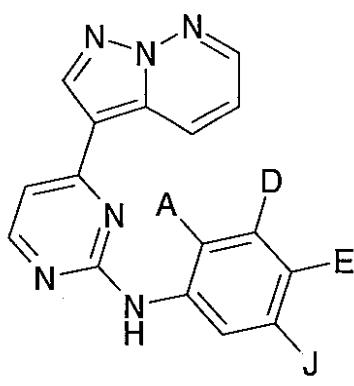
20

20

30

40

【化 20】

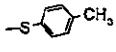
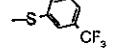


10

20

【表 1】

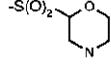
#	A	D	E	J
62	-CF ₃	-H	-H	-H
63	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-H
64	-H	-H	-CF ₃	-H
65	-H	-F	-H	-H
66	-H	-CH ₃	-H	-H
67	-H	-CH ₃	-N(H)C(0)CH ₃	-H
68	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
69	-H	-CH(CH ₃)CH ₃	-H	-H
70	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H
71	-H	-C(0)OH	-H	-H
72	-H	-CH(OH)CH ₃	-H	-H
73	-H	-S(0) ₂ NH ₂	-H	-H

74	-H	-S (O) ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-H	-H
75	-H	-S (O) ₂ OH	-Cl	-H
76	-H	-OCF ₃	-H	-H
77	-H	-OCF ₂ CF ₂ H	-H	-H
78	-H	-N (CH ₃) ₂	-H	-H
79	-Cl	-H	-S (O) ₂ CH ₃	-H
80	-F	-NO ₂	-H	-H
81	-H	-NO ₂	-F	-H
82	-H	-NO ₂	-OH	-H
83	-H	-NO ₂	-C (O) OH	-H
84	-H	-NO ₂	-S (O) ₂ OH	-H
85	-H	-NO ₂	-CF ₃	-H
86	-H	-NO ₂	-H	-OCH ₃
87	-H	-NO ₂	-H	-C (O) OH
88	-H	-NO ₂	-H	-H
89	-H	-CN	-CH ₃	-H
90	-H	-CN	-Cl	-H
91	-H	-CN	-F	-H
92	-H	-CN		-H
93	-H	-CN		-H
94	-H	-CN	-OH	-H
95	-H	-CN	-H	-CF ₃
96	-H	-CN		-H
97	-H	-CF ₃	-F	-H
98	-H	-CF ₃	-NO ₂	-H
99	-H	-CF ₃	-CN	-H
100	-H	-CF ₃	-OCH ₃	-H
101	-H	-CF ₃	-CH ₃	-H
102	-H	-CF ₃	-OH	-H

10

20

30

103	-H	-CF ₃	-H	-F
104	-H	-CF ₃	-H	-C(O)OH
105	-H	-CF ₃	-H	-NO ₂
106	-H	-CF ₃	-H	-OH
107	-H	-CF ₃	-H	-OC(O)CH ₃
108	-Cl	-CF ₃	-H	-H
109	-CH ₃	-CF ₃	H	-H
110	-H	-CF ₃		-H
111	-H	-C(O)OH		-H
112	H	-S(O) ₂ 	-H	

10

20

30

40

50

【0119】

典型的には、本発明の塩は、製薬上許容される塩である。「製薬上許容される塩」という用語に包含される塩は、本発明の化合物の無毒の塩を意味する。本発明の化合物の塩は、式(I)で示される化合物中の置換基上の窒素から誘導される酸付加塩を包含しうる。代表的な塩としては、次の塩：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドロバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、モノカリウムマレイン酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シユウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトウロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド塩、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩が挙げられる。製薬上許容されない他の塩は、本発明の化合物の製造に有用であることもあり、これらは、本発明のさらなる態様を形成する。

【0120】

治療に使用するために、治療上有効な量の式(I)で示される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体をそのままの化学物質として投与することも可能であるが、該活性成分を医薬組成物として提示することも可能である。従って、本発明は、治療上有効な量の式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体と、1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤、または賦形剤と、を含む医薬組成物をさらに提供する。式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体は、先に記載したとおりである。担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分と相溶性でありかつそれらのレシピエントに有害でないという意味で、許容しうるものでなければならない。本発明の他の態様によれば、式(I)で示される化合物またはその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体と、1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤、または賦形剤と、を混合することを含む、医薬製剤の製造方法もまた提供される。

【0121】

医薬製剤は、単位用量あたり所定量の活性成分を含有する単位用量剤形として提供することが可能である。そのような単位は、治療条件、投与経路、ならびに患者の年齢、体重

、および症状に応じて、たとえば、0.5mg～1g、好ましくは1mg～700mgの式(1)で示される化合物を含有しうる。好ましい単位用量製剤は、本明細書中で上述したような一日用量もしくはサブ用量またはそれらの適切な部分用量の活性成分を含有する製剤である。さらに、そのような医薬製剤は、製薬技術分野で周知の方法のいずれかにより製造することが可能である。

【0122】

医薬製剤は、任意の適切な経路、たとえば、経口(口腔内もしくは舌下を含む)経路、直腸内経路、経鼻経路、局所(口腔内、舌下、もしくは経皮を含む)経路、経膣経路、または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、もしくは皮内を含む)経路による投与に適合しうる。そのような製剤は、製薬技術分野で公知のいずれかの方法により、たとえば、活性成分を担体または賦形剤と会合させることにより製造することが可能である。

10

【0123】

経口投与に適合した医薬製剤は、カプセル剤もしくは錠剤、散剤もしくは顆粒剤、水性もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁剤、可食性のフォーム剤もしくはホイップ剤、または水中油型液状乳剤もしくは油中水型液状乳剤のような個別単位で提供することが可能である。

【0124】

たとえば、錠剤またはカプセル剤の形態で経口投与に供すべく、活性薬物成分を、エタノール、グリセロール、水などのような経口用の無毒の製薬上許容される不活性担体と組み合わせることができる。散剤を製造するには、化合物を好適な微細サイズに粉碎して、同様に粉碎された医薬用担体、たとえば、デンプンまたはマンニトールなどの可食性炭水化物と混合する。また、着香剤、保存剤、分散剤、および着色剤も存在させうる。

20

【0125】

カプセル剤を作製するには、先に述べたように粉末混合物を製造し、成形されたゼラチンシースに充填する。充填操作の前に、滑剤および滑沢剤、たとえば、コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体ポリエチレングリコールを粉末混合物に添加することができる。カプセルを摂取したときの医薬品の利用可能性を改良するために、崩壊剤または可溶化剤、たとえば、寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムを添加することもできる。

30

【0126】

さらに、所望または所要の場合、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤を、混合物中に組み込むこともできる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖(たとえば、グルコースもしくはベータ-ラクトース)、コーンスイートナー、天然および合成のガム(たとえば、アラビアガム、トラガカントガム)、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの剤形で使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。錠剤を製剤化するには、たとえば、粉末混合物を製造し、顆粒化またはスラッギングし、滑沢剤および崩壊剤を添加し、プレスして錠剤にする。粉末混合物を製造するには、適切に粉碎された化合物を、先に記載した希釈剤または基剤、ならびに場合により結合剤(たとえば、カルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドン)、溶解遅延剤(たとえば、パラフィン)、吸収促進剤(たとえば、第四級塩)、および/または吸収剤(たとえば、ベントナイト、カオリン、もしくはリン酸二カルシウム)と混合する。糖蜜、デンプン糊、アラビアガム(acadia)粘液、またはセルロース系もしくは高分子系材料の溶液のような結合剤で湿潤させ、押圧してスクリーンに通すことにより、粉末混合物を顆粒化させることができる。顆粒化の代替手段として、粉末混合物を錠剤機に通して処理することが可能であり、その結果、顆粒状に破壊された不完全な形状のスラッグが得られる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉛油を添加すること

40

50

により、顆粒を滑沢化させ、錠剤成形ダイへの付着を予防することができる。次に、滑沢化された混合物を圧縮して錠剤にする。本発明の化合物はまた、自由流動性不活性担体と組み合わせて、顆粒化またはスラッギングのステップを経ることなく直接圧縮して錠剤にすることも可能である。シェラックのシールコートからなる透明または不透明な保護コーティング、糖または高分子材料のコーティング、およびワックスの光沢コーティングを提供することができる。異なる単位用量を識別するために、これらのコーティングに色素を添加することができる。

【0127】

与えられた量が所定量の化合物を含有するように、溶液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤のような経口流体剤を投薬単位剤形で製造することができる。シロップ剤は、好適に香味づけされた水溶液に化合物を溶解させることにより製造することができる。一方、エリキシル剤は、無毒のアルコール性ビヒクルを用いて製造される。懸濁剤は、無毒のビヒクル中に化合物を分散させることにより製剤化することができる。エトキシル化イソステアリルアルコールやポリオキシエチレンソルビトールエーテルのような可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油のような着香添加剤、または天然甘味剤もしくはサッカリンもしくは他の人工甘味剤などを添加することもできる。

【0128】

適切な場合には、経口投与用の投薬単位製剤をマイクロカプセル化することができる。放出が延長または持続されるように、たとえば、粒状物質にコーティングを施すかまたはポリマー、ワックスなどに粒状物質を包埋することにより、製剤を製造することもできる。
。

【0129】

式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体を、小さな単ラメラ小胞、大きな単ラメラ小胞、および多重ラメラ小胞のようなリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンのようなさまざまなリン脂質から形成することができる。

【0130】

化合物分子がカップリングされる個別担体としてモノクロナール抗体を用いることにより、式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体を送達することも可能である。ターゲッティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーに化合物をカップリングさせることも可能である。そのようなポリマーとして、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイール残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらに、薬物の制御放出を達成するのに有用なクラスの生分解性ポリマー、たとえば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋型または両親媒性ブロックコポリマーに、化合物をカップリングさせることも可能である。

【0131】

経皮投与に適合した医薬製剤は、長期間にわたりレシピエントの表皮と十分に接触した状態で保持することを意図した個別のパッチとして提供することができる。Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に概説されているように、たとえば、イオントホリシスにより活性成分をパッチから送達することが可能である。

【0132】

局所投与に適合した医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エーロゾル剤、または油剤として製剤化することが可能である。

【0133】

眼または口や皮膚などの他の外部組織を治療するために、好ましくは、局所軟膏剤またはクリーム剤として製剤を適用する。軟膏剤の形態で製剤化する場合、活性成分をパラフ

10

20

30

40

50

イン系軟膏基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかと併用することが可能である。他の選択肢として、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と共にクリーム剤の形態で活性成分を製剤化することも可能である。

【0134】

眼への局所投与に適合した医薬製剤としては、好適な担体とりわけ水性溶媒に活性成分が溶解または懸濁された点眼剤が挙げられる。

【0135】

口内への局所投与に適合した医薬製剤としては、ロゼンジ剤、パステル剤、および洗口剤が挙げられる。

【0136】

直腸内投与に適合した医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供することが可能である。

【0137】

担体が固体である経鼻投与に適合した医薬製剤としては、たとえば20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗末剤が挙げられる。この場合、鼻呼吸を行うことにより、すなわち、鼻の近くに保持された粉末入りの容器から鼻道を介して急速に吸入することにより、投与される。経鼻スプレー剤または点鼻剤として投与するための、担体が液体である好適な製剤としては、活性成分の水性または油性溶液剤が挙げられる。

【0138】

吸入による投与に適合した医薬製剤としては、種々のタイプの用量計量加圧式エアゾール剤、噴霧器、または注入器により生成させうる微粒子ダスト剤またはミスト剤が挙げられる。

【0139】

経膣投与に適合した医薬製剤は、膣坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、またはスプレー製剤として提供することが可能である。

【0140】

非経口投与に適合した医薬製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および対象のレシピエントの血液との等張性を製剤に付与する溶質を含有していてもよい水性および非水性無菌注射溶液剤、ならびに懸濁化剤および粘稠化剤を含んでいてもよい水性および非水性無菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単位用量または複数回用量の容器、たとえば、密封アンプルおよびバイアルに入れて提供することが可能であり、使用直前に無菌液体担体たとえば注射用の水を添加することだけを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存することが可能である。即時的な注射溶液剤および懸濁剤は、無菌の散剤、顆粒剤、および錠剤から製造することが可能である。

【0141】

当然のことながら、先に特記した成分に加えて、製剤には、対象の製剤のタイプを考慮して、当技術分野で慣用される他の剤が含まれていてもよい。たとえば、経口投与に好適な製剤には、着香剤が含まれていてもよい。

【0142】

本発明の化合物の治療上有効な量は、たとえば、動物の年齢および体重、治療を必要とする正確な症状およびその重症度、製剤の性質、ならびに投与経路などのいくつかの因子に依存し、最終的には、担当の医師または獣医師の自由裁量にゆだねられることになろう。しかしながら、新生物性増殖(たとえば、結腸または胸部の癌腫)を治療するのに有効である式(I)で示される化合物の有効量は、一般的には、1日あたりレシピエント(哺乳動物)の体重1kgにつき0.1～100mgの範囲、より一般的には、1日あたり体重1kgにつき1～10mgの範囲であろう。従って、70kgの成体哺乳動物の場合、1日あたりの実際量は、通常、70～700mgであろう。この量は、1日1回の用量で投与するか、またはより一般的には、合計一日用量が同じになるように1日何回かのサブ用量(たとえば、2、3、4、5、または6回のサブ用量)で投与することが可能である。当該化合物の塩または溶媒和物または生理学的機能性誘導体の有効量は、式(I)で示される化合物自体の有効量に対する比率として決定する

10

20

30

40

50

ことが可能である。先に参照した他の症状の治療についても類似の用量が適切であろうと予想される。

【0143】

本発明の化合物ならびにその塩および溶媒和物およびその生理学的機能性誘導体は、単独でまたは上記の症状を治療するための他の治療剤と組み合わせて利用することが可能である。特に、抗癌療法では、他の化学療法剤。ホルモン剤、または抗体剤との組合せならびに外科的療法および放射線療法との組合せも考えられる。従って、本発明に係る組合せ療法には、式(I)で示される少なくとも1種の化合物または製薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物もしくはその生理学的機能性誘導体の投与と、少なくとも1つの他の癌治療法の使用と、が含まれる。好ましくは、本発明に係る組合せ療法には、式(I)で示される少なくとも1種の化合物または製薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物もしくはその生理学的機能性誘導体と、少なくとも1種の他の医薬として活性な剤、好ましくは抗新生物剤との投与が含まれる。式(I)で示される化合物(複数も可)および他の医薬として活性な剤(複数も可)は、一緒にまたは別々に投与することが可能であり、別々に投与する場合、これを同時にまたは任意の順序で逐次的に行うことが可能である。式(I)で示される化合物(複数も可)および他の医薬として活性な剤(複数も可)の量ならびに投与の相対的タイミングは、組合せ療法の所望の効果が得られるように選択されるであろう。

10

【0144】

式(I)で示される化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体、および少なくとも1つの追加の癌治療剤は、そのような他の抗癌療法との任意の治療上適切な組合せで、同時にまたは逐次的に組み合わせて利用することが可能である。一実施形態では、他の抗癌療法は、少なくとも1種の抗新生物剤の投与を含む少なくとも1つの追加の化学療法である。式(I)または(II)で示される化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体と、他の抗新生物剤との組合せ投与は、(1)両方の化合物を含む単一の医薬組成物または(2)それぞれ化合物の一方を含む個別の医薬組成物の形態で同時に投与することにより、本発明に係る組合せに包含されうる。他の選択肢として、一方の抗新生物剤を最初に投与してから他方の抗新生物剤を投与するかまたはその逆の順序で投与する逐次的方式で別々に組み合わせて投与することも可能である。そのような逐次的投与は、時間的間隔が短くてもよいし時間的間隔が長くてもよい。

20

【0145】

抗新生物剤は、細胞周期特異的に抗新生物効果を誘発するか(すなわち、時期特異的であり、細胞周期の特定時期で作用する)、または非細胞周期特異的にDNAに結合して作用する(すなわち、非細胞周期特異的であり、他の機序により作用する)可能性がある。

30

【0146】

式Iで示される化合物およびその塩、溶媒和物または生理学的機能性誘導体との組合せに有用な抗新生物剤としては、以下のものが挙げられる。

【0147】

(1)細胞周期特異的抗新生物剤。たとえば、パクリタキセルおよびその類似体ドセタキセルのようなジテルペノイド類；ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビンのようなビンカアルカロイド類；エトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン類；5-フルオロウラシルおよびフルオロデオキシウリジンのようなフルオロピリミジン類；アロブリノール、フルダラビン(fladurabine)、メトトレキセート、クラドリビン(cladribine)、シタラビン、メルカブトブリン、およびチオグアニンのような代謝拮抗物質；ならびに9-アミノカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、CPT-11、および種々の光学形の7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-2-カンプトテシンのようなカンプトテシン類が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0148】

(2)細胞傷害性化学療法剤。たとえば、メルファラン、クロラムブシリ、シクロホスフアミド、メクロレタミン、ヘキサメチルメラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムス

50

チン、およびダカルバジンのようなアルキル化剤；ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン(dactinomycin)、およびミトラマイシンのような抗腫瘍抗生物質；ならびにシスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンのような白金配位錯体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0149】

(3)他の化学療法剤。たとえば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、およびヨードキシフェンのような抗エストロゲン剤；酢酸メゲストロールのようなプロゲストロゲン類(progestogens)；アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、およびエキセメスタンのようなアロマターゼ阻害剤；フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、および酢酸シプロテロンのような抗アンドロゲン剤；酢酸ゴセレリンおよびルプロリドのようなLHRHアゴニストおよびアンタゴニスト(antagonist)；フィナステリドのようなテストステロン5-ジヒドロリダクターゼ阻害剤；マリマstattのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤；抗プロゲストゲン剤；ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーターレセプター機能阻害剤；セレコキシブのようなシクロオキシゲナーゼタイプ2(COX-2)阻害剤；VEGFR阻害剤およびTIE-2阻害剤のような血管形成阻害剤；肝細胞増殖因子の機能の阻害剤のような増殖因子機能阻害剤；erb-B2、erb-B4、表皮増殖因子レセプター(EGFr)、血小板由来増殖因子レセプター(PDGFr)、血管内皮増殖因子レセプター(VEGFR)、およびTIE-2；ならびに本発明に記載されている以外のCDK2およびCDK4阻害剤のようなサイクリン依存性阻害剤などの他のチロシンキナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

【0150】

他の実施形態では、治療上有効な量の式Iで示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的に誘導される誘導体と、増殖因子レセプター機能を阻害する剤とを組み合わせて、たとえば、癌の治療において、不適切なCDK活性により媒介される疾患を治療するために哺乳動物に投与することが可能である。そのような増殖因子レセプターとしては、たとえば、EGFr、PDGFr、erb-B2、VEGFr、またはTIE-2が挙げられる。増殖因子レセプターおよび増殖因子レセプター機能を阻害する剤は、たとえば、Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818およびShawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997に記載されている。

【0151】

本発明の一態様では、細胞傷害性療法を受けている患者の上皮細胞傷害を予防するかまたはその重症度を低減させる方法を提供する。この方法は、該患者に治療上有効な量の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む。

【0152】

本発明の一態様では、哺乳動物の癌を治療する方法を提供する。この方法は、該哺乳動物に治療上有効な量の(i)式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体および(ii)少なくとも1つの追加の抗癌療法剤を投与することを含む。一実施形態では、抗癌療法剤は細胞傷害性である。

【0153】

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体は、プロテインキナーゼCDK2および/またはCDK4の阻害、ならびに増殖がCDK2および/またはCDK4キナーゼ活性に依存する所定の細胞系に対するその作用の阻害の結果として、抗癌活性を有すると考えられる。

【0154】

従って、本発明はまた、医薬療法に使用するための、特に、不適切なCDK活性により媒介される疾患の治療に使用するための、式(I)で示される化合物、および製薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物またはその生理学的機能性誘導体を提供する。

【0155】

50

本明細書中に記載の不適切なCDK活性とは、特定の哺乳動物被験者で予想される正常なCDK活性から逸脱した任意のCDK活性である。不適切なCDK活性は、たとえば、活性の異常な増加またはCDK活性のタイミングおよびもしくは制御の異常の形態をとりうる。この場合、そのような不適切な活性は、プロテインキナーゼまたはリガンドの過剰発現または突然変異から生じて、レセプターの不適切なまたは無制御な活性化を引き起こす可能性がある。さらに、望ましくないCDK活性は、悪性疾患のような異常源に存在する可能性があるとも考えられる。すなわち、不適切であるとみなすうえで、CDK活性のレベルは必ずしも異常である必要はない。もっと正確に言えば、その活性は異常源に由来する。

【0156】

本発明は、無調節なCDK活性に関連する疾患の予防および/または治療のためにCDK2および/またはCDK4を調節、モジュレート、または阻害する方法に関する。特に、本発明の化合物はまた、特定の形態の癌の治療に使用することができる。さらに、本発明の化合物は、特定の既存の癌化学療法および放射線との付加的または相乗的効果を提供すべく使用することが可能であり、かつ/または特定の既存の癌化学療法および放射線の上皮細胞傷害作用からの保護を提供すべく使用することが可能である。

【0157】

本発明のさらなる態様では、不適切なCDK活性により媒介される疾患を抱えた哺乳動物を治療する方法を提供する。この方法は、該被験者に有効量の式(I)で示される化合物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む。好ましい実施形態では、疾患は癌である。一実施形態では、CDKはCDK2である。他の実施形態では、CDKはCDK4である。他の実施形態では、CDKはCDK2およびCDK4である。

【0158】

本発明のさらなる態様では、癌を患った哺乳動物を治療する方法を提供する。この方法は、該被験者に有効量の式(I)で示される化合物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む。

【0159】

本発明のさらなる態様では、不適切なCDK活性により特性づけられる疾患の治療に供される医薬の製造における、式(I)で示される化合物、あるいは製薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物またはその生理学的機能性誘導体の使用を提供する。好ましい実施形態では、疾患は癌である。一実施形態では、CDKはCDK2である。他の実施形態では、CDKはCDK4である。他の実施形態では、CDKはCDK2およびCDK4である。

【0160】

本発明のさらなる態様では、癌および悪性腫瘍の治療に供される医薬の製造における、式(I)で示される化合物、あるいは製薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物またはその生理学的機能性誘導体の使用を提供する。

【0161】

本発明の化合物による治療を必要とする哺乳動物は、典型的には、ヒトである。

【0162】

本発明の化合物は、標準的化学を含めてさまざまな方法により生成可能である。先に定義した変数はいずれも、別段の指示がないかぎり、先に定義した意味を有し続けるだろう。例示的な一般的合成法を以下に明記し、次に、本発明に係る特定の化合物を実施例で製造する。

【0163】

一般式(I)で示される化合物は、以下の合成スキームに部分的に記載されているように、有機合成の技術分野で公知の方法により製造可能である。以下に記載のスキームのいずれにおいても、きわめて当然のことながら、所要により、化学の一般的原理に従って、感応性基または反応性基に対して保護基を利用する。保護基は、有機合成の標準的方法に従って操作される(T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。これらの基は、当業者に自明な方法を用いて、化合

10

20

30

40

50

物合成の都合のよい段階で除去される。方法ならびにその反応条件およびそれらの実行の順番の選択は、式(1)で示される化合物の製造に矛盾しないものとする。当業者であれば、式(1)で示される化合物に立体中心が存在するかわかるであろう。従って、本発明には、いずれの可能性のある立体異性体も包含され、ラセミ化合物だけでなく個々のエナンチオマーも包含される。化合物が単一のエナンチオマーであることが望まれる場合、立体特異的合成により、または最終生成物もしくは任意の便利な中間体を分割することにより、取得することが可能である。最終生成物、中間体、または出発物質の分割は、当技術分野で公知の任意の好適な方法により行うことが可能である。たとえば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, および L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

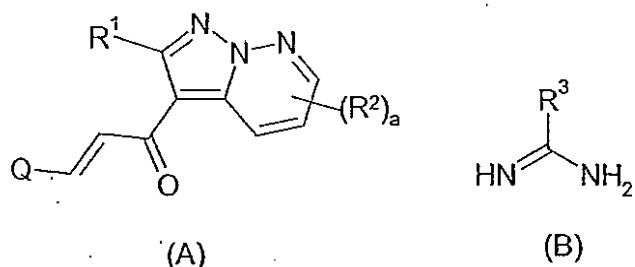
10

【 0 1 6 4 】

一般式(I)で示される化合物の一般的な製造方法は、一般式(A)で示される化合物と一般式(B)で示される化合物との反応を含む。式(A)および式(B)をスキーム1に示す。

【化 2 1】

スキーム1



20

〔 0 1 6 5 〕

Qは、アルキルオキシ、アルキルチオ、またはジアルキルアミノであり、整数aならびに基團 R^1 、 R^2 、および R^3 は、先に定義したとおりである。

[0 1 6 6]

一般的方法は、好適な溶媒中において、場合により塩基の存在下で、一般式(A)で示される化合物と一般式(B)で示される化合物とを混合して、反応混合物を約50~200まで加熱することにより、容易に行うことができる。典型的には、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、2-ブトキシエタノールなどのような低級アルコールであり、塩基は、たとえば、ナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基であります。

30

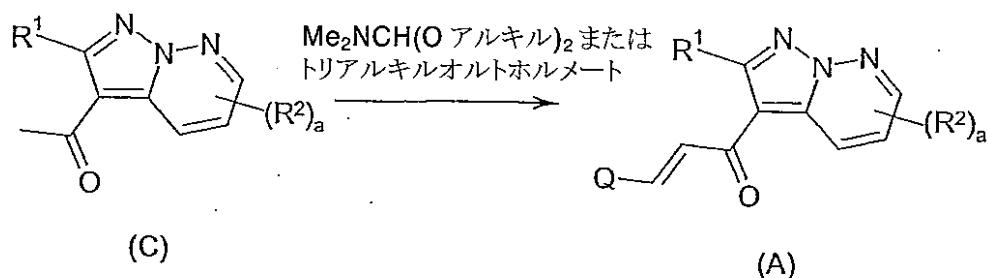
〔 0 1 6 7 〕

スキーム2に示されるように、一般式(A)で示される化合物は、一般式(C)で示される化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させて式(A)(ここで、QはMe₂Nである)で示される化合物を与えるか、またはトリアルキルオルトホルメートまたはジアルコキシメチルアセテートと反応させて式(A)(ここで、Qはアルコキシ基である)で示される化合物を与えることにより、都合よく製造することが可能である。便宜上、ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールは、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールまたはジメチルホルムアミドジtert-ブチルアセタールであり、反応は、一般式(C)で示される化合物とジメチルホルムアミドジアルキルアセタールとを混合して、場合により、反応系を加熱することにより、行われる。好ましいトリアルキルオルトホルメートとしては、トリメチルオルトホルメートおよびトリエチルオルトホルメートが挙げられる。同じようにして、ジエトキシメチルアセテートを用いて、QがEtO-である一般式(A)で示される化合物を製造することができる。整数aおよび基R¹およびR²は、先に定義したとおりである。

40

【化22】

スキーム2



10

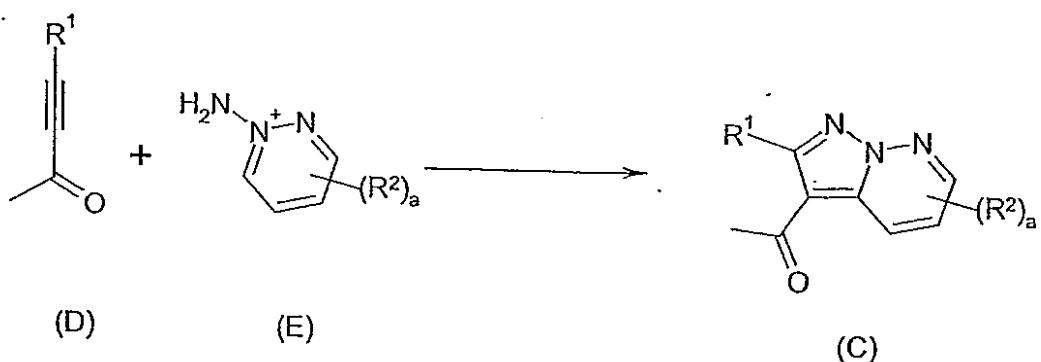
【0168】

一般式(C)で示される化合物は、付加環化手順により一般式(D)および一般式(E)で示される化合物からスキーム3に従って製造することができる。典型的には、付加環化手順は、好適な溶媒中で一般式(E)で示される化合物と一般式(D)で示される化合物とを組み合わせて混合物を塩基で処理することにより、行われる。場合により、反応系を加熱することができる。好ましくは、溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジエチルエーテルなどであり、塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、またはジアザビシクロウンデセン(DBU)のようなアミンである。他の好ましい方法では、一般式(D)および(E)で示される化合物は、溶媒の混合物中で組み合わされ、塩基で処理される。好ましくは、溶媒混合物は、DMSOと水、またはメタノールと水であり、塩基は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。基 R^1 および R^2 ならびに整数 a は、先に定義したとおりである。

20

【化23】

スキーム3



30

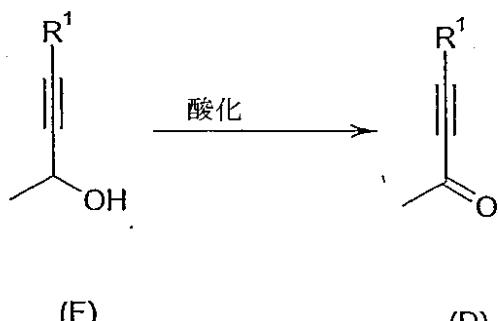
【0169】

一般式(D)で示される化合物は、文献で公知であり、スキーム4に示されるように、プロパルギルアルコールの酸化に典型的に利用される条件下で一般式(F)で示されるアルコールを酸化させることにより、製造することができる。基 R^1 は、先に定義したとおりである。

40

【化24】

スキーム4



10

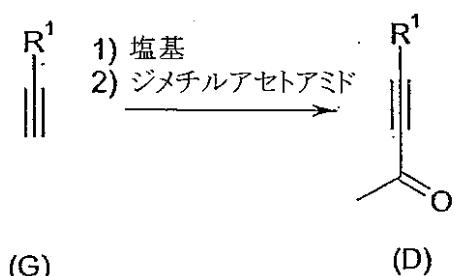
【0170】

他の選択肢として、スキーム5に従って、一般式(G)で示されるエチンを好適な塩基と反応させてエチニルアニオンを生成させ、該アニオンをジメチルアセトアミドで処理することにより、一般式(D)で示される化合物を製造することができる。好ましくは、塩基は、*n*-ブチルリチウムのようなアルキルリチウムまたはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)のようなリチウムジアルキルアミドである。 R^1 は先に定義したとおりである。

20

【化25】

スキーム5



30

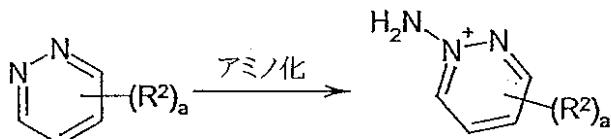
【0171】

スキーム6に示されるように、一般式(E)で示される化合物は、N-アミノピリダジンであり、一般式(H)で示されるピリダジンをアミノ化試薬で処理することにより都合よく製造される。便宜上、アミノ化試薬は、0-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン(MSH)またはヒドロキシルアミン-0-スルホン酸(HOSA)である。好ましくは、アミノ化剤は、緩衝剤が添加されて反応媒質のpHが制御された水中のヒドロキシルアミン-*o*-スルホン酸である。整数aおよび R^2 は、先に定義したとおりである。

40

【化26】

スキーム6



(H)

(E)

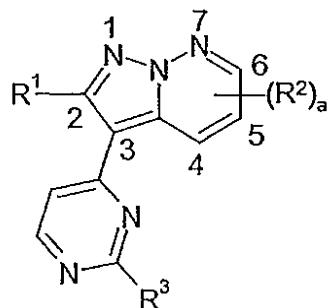
50

【 0 1 7 2 】

スキーム7に示されるように、一般式(I)で示される化合物は、一般式(I)で示される代替化合物に変換することができる。たとえば、R²基がメトキシ(OMe)置換基でありかつ以下に記載の番号づけ方式を用いて6位に位置する一般式(J)で示される化合物は、R²が6位のヒドロキシル基である一般式(K)で示される化合物に変換することができる。該変換は、好適な溶媒中において、一般式(J)で示される化合物を酸または塩基で処理し、場合により、混合物を加熱することにより、行うことができる。好ましくは、塩基は、モルホリンのようなアミンである。好ましくは、酸は水性ヨウ化水素である。整数aならびに基R¹、R²、およびR³は、先に定義したとおりである。

【化 2 7】

10

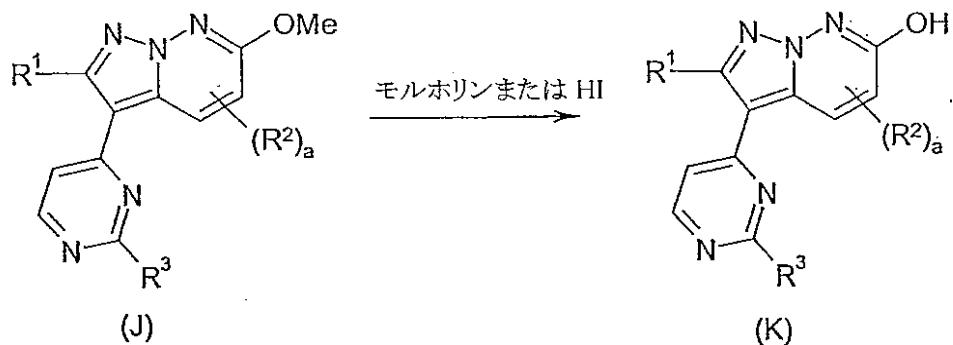


〔 0 1 7 3 〕

20

【化 2 8】

スキーム7



30

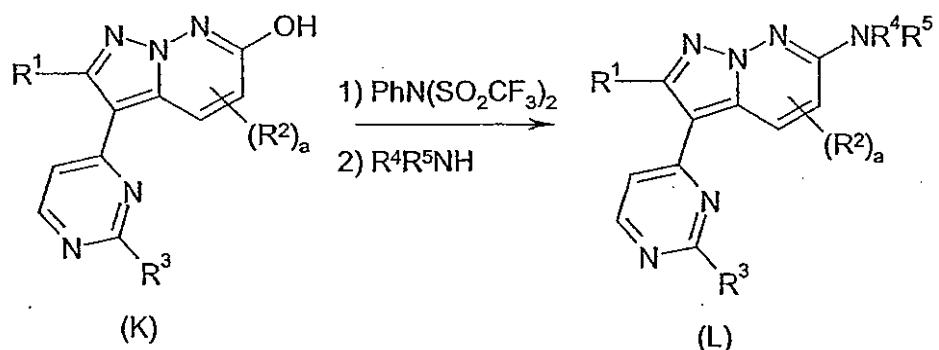
【 0 1 7 4 】

一般式(K)で示される化合物中のアルコール官能基は、スキーム8に従って、たとえば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物またはN-フェニルトリフルオロメチルスルホニミドで処理することにより、トリフレートを提供するようさらによく変換することができる。該トリフレートは、脱離基として文献で公知であり、好適な溶媒中においてアミンで処理することにより容易に置換されて一般式(L)で示される化合物を与えることができる。整数aならびに基R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、先に定義したとおりである。

40

【化 2 9】

スキーム8



10

【 0 1 7 5 】

一般式(C)で示される化合物も同様に、一般式(C)で示される代替化合物に変換される。

【 0 1 7 6 】

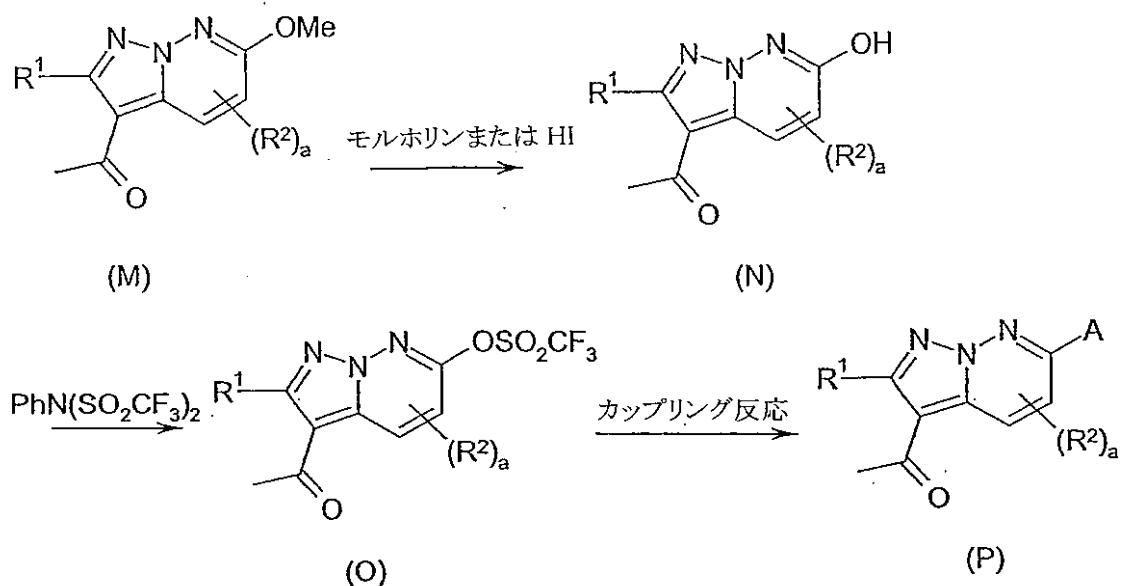
スキーム9において、 R^2 基がメトキシ置換基でありかつ6位に位置する一般式(M)で示される化合物は、モルホリンのようなアミンまたは水性ヨウ化水素のような酸で処理することにより、一般式(N)で示される対応するヒドロキシ化合物に変換することができる。一般式(N)で示される該ヒドロキシ誘導体は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物またはN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドのようなトリフルオロメタンスルホニル化剤で処理することにより、一般式(O)で示されるトリフレートに変換することができる。一般式(O)で示されるトリフレートは、場合により金属触媒の存在下で、アミン、チオール、またはアルコールで処理することにより、それぞれ、アミノ、チオ、またはエーテル誘導体に変換することができる。他の選択肢として、一般式(O)で示されるようなトリフレートは、遷移金属触媒およびカップリング相手と反応させて一般式(P)で示される化合物を与えることができる。好ましくは、遷移金属触媒は、パラジウムまたはニッケル錯体である。より好ましくは、触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)のようなパラジウム錯体である。カップリング相手は、スズ、ホウ素、亜鉛、アルミニウム、銅、マグネシウム、ジルコニウムなどの誘導体でありうる。好ましいカップリング相手としては、トリアルキルスズ(triaklyltin)誘導体またはホウ素含有誘導体が挙げられる。そのような反応は文献で詳細に報告されており、一般に、それぞれ、StilleカップリングおよびSuzukiカップリングと呼ばれる。該条件下では、一般式(O)で示されるようなトリフレートは、基Aがアリール、ヘテロアリール、エテニル、エチニルなどに相当しうる一般式(P)で示される化合物に変換することができる。当業者には当然のことながら、アリール基、ヘテロアリール基、エテニル基、またはエチニル基は適切に置換することができる。整数aならびに基 R^1 および R^2 は、先に定義したとおりである。

20

30

【化30】

スキーム9



【0177】

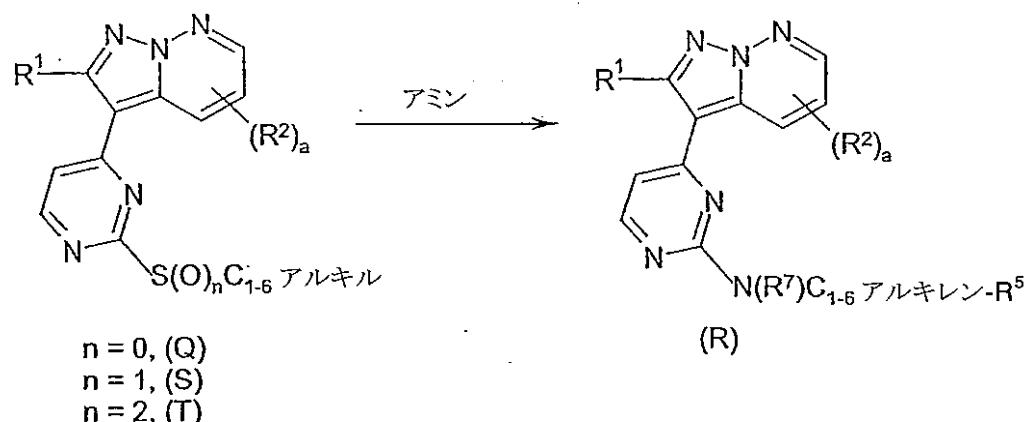
スキーム10に示されるように、一般式(I)で示される化合物を式(I)で示される代替化合物に変換する他の方法では、R³がアルキルチオ基である一般式(Q)で示される化合物を好適な溶媒中でアミンと反応させ、場合により加熱して、一般式(R)で示される化合物を与えることができる。反応を行うための好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールのような低級アルコールが挙げられる。さらにより好ましくは、反応系を密封容器中で約150 ℃まで加熱する。

【0178】

さらにより好ましい方法は、一般式(R)で示される化合物を酸化させて対応するスルホキシド(S)またはスルホン(T)にした後で、場合により加熱しながら、好適な溶媒中でアミンと反応させることを含む。該酸化を行う好ましい方法は、ジクロロメタン、アセトニトリルなどのような不活性溶媒中における過酸化水素またはm-クロロペルオキシ安息香酸のような硫黄化合物の酸化に典型的に利用される試薬の使用を含む。アミンとの反応を行うのに好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールのような低級アルコールが挙げられる。さらにより好ましくは、反応系を密封容器中で約150 ℃まで加熱する。整数aならびに基R¹、R²、R⁵、およびR⁷は、先に定義したとおりである。

【化31】

スキーム10



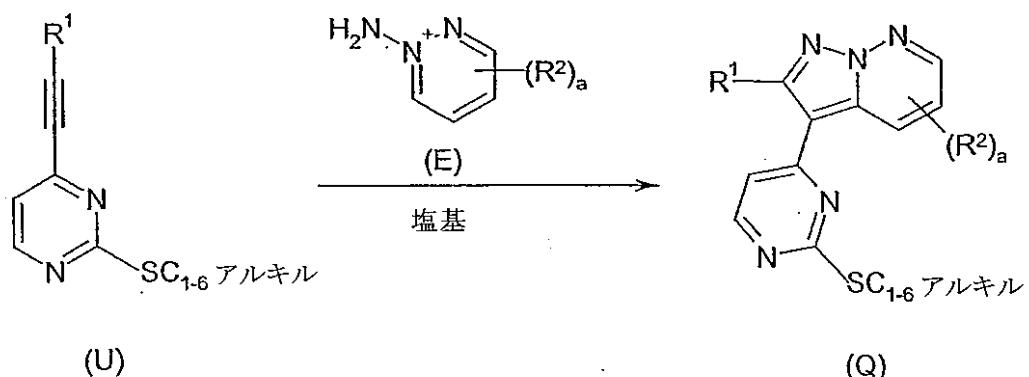
【0179】

スキーム11に示されるように、一般式(Q)で示される化合物は、一般式(U)で示される化合物と一般式(E)で示される化合物との混合物を好適な溶媒中において塩基で処理することにより、場合により、反応混合物を加熱することにより、都合よく製造することができる。好ましくは、溶媒は、ジクロロメタンのようなハロゲン化溶媒であり、塩基は、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン(DBU)などのようなアミン、または水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物である。整数aおよび基R¹およびR²は、先に定義したとおりである。

20

【化32】

スキーム11



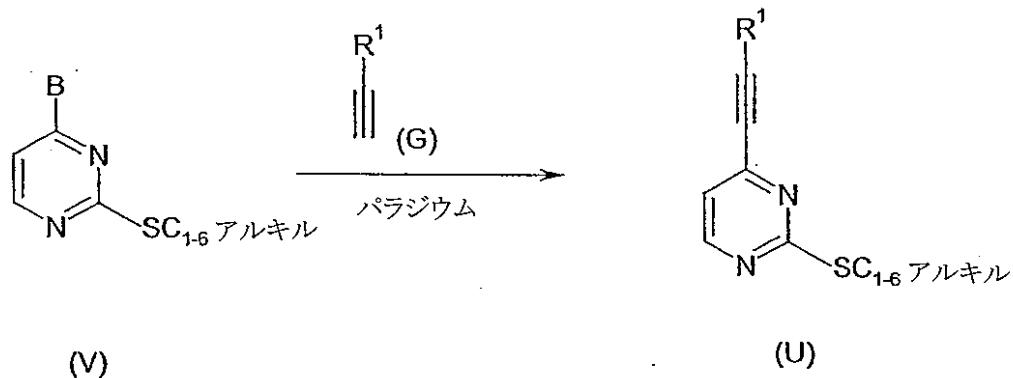
【0180】

40

スキーム12に示されるように、一般式(U)で示される化合物は、Bがヨウ化物、臭化物、もしくは塩化物のようなハロゲンまたはトリフレートである一般式(V)で示される化合物を好適な溶媒中においてパラジウム触媒の存在下で一般式(G)で示されるエチンで処理することにより、場合により、反応混合物を加熱することにより、都合よく製造することができる。好ましくは、Bはヨウ化物であり、パラジウム触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などである。好ましい溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。一般式(V)で示される化合物は、文献で公知である。

【化33】

スキーム12



10

20

【0181】

次に、本発明の特定の実施形態について具体的に説明するが、これらは単なる例示にすぎない。例示された化合物に与えられた物理的データは、それらの化合物の帰属構造と一致する。

【実施例】

【0182】

これらの方法、スキーム、および実施例で用いられる記号および規約は、本明細書中で使用する場合、現代の科学文献、たとえば、the Journal of the American Chemical Societyまたはthe Journal of Biological Chemistryで用いられているものと一致する。一般的には、標準的な一文字略号または三文字略号を用いてアミノ酸残基を記述し、別段の記載がないかぎり、これらのアミノ酸残基はL-配置をとるものとする。別段の記載がないかぎり、出発物質はすべて、供給業者から入手し、さらなる精製を行うことなく使用した。特に、実施例中および明細書全体にわたり、次の略号を用いることがある。

【0183】

g(グラム)；	mg(ミリグラム)；	30
L(リットル)；	mL(ミリリットル)；	
μ L(マイクロリットル)；	psi(ポンド每平方インチ)；	
M(モル濃度)；	mM(ミリモル濃度)；	
i.v.(静脈内)；	Hz(ヘルツ)；	
MHz(メガヘルツ)；	mol(モル)；	
mmol(ミリモル)；	RT(室温)；	
min(分)；	h(時間)；	
mp(融点)；	TLC(薄層クロマトグラフィー)；	
T _r (保持時間)；	RP(逆相)；	
MeOH(メタノール)；	i-PrOH(イソプロパノール)；	40
TEA(トリエチルアミン)；	TFA(トリフルオロ酢酸)；	
TFAA(トリフルオロ酢酸無水物)；	THF(テトラヒドロフラン)；	
DMSO(ジメチルスルホキシド)；	EtOAc(酢酸エチル)；	
DME(1,2-ジメトキシエタン)；	DCM(ジクロロメタン)；	
DCE(ジクロロエタン)；	DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)；	
DMPU(N,N'-ジメチルプロピレンウレア)；	CDI(1,1-カルボニルジイミダゾール)；	
IBCF(イソブチルクロロホルムート)；	HOAc(酢酸)；	
HOSu(N-ヒドロキシスルホニミド)；	HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)；	
mCPBA(メタ-クロロ過安息香酸)；	EDC(エチルカルボジイミド塩酸塩)；	
BOC(tert-ブチルオキシカルボニル)；	FMOC(9-フルオレニルメトキシカルボニル)；	50

DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド) ; CBZ(ベンジルオキシカルボニル) ;
 Ac(アセチル) ; atm(気圧) ;
 TMSE(2-(トリメチルシリル)エチル) ; TMS(トリメチルシリル) ;
 TIPS(トリイソプロピルシリル) ; TBS(t-ブチルジメチルシリル) ;
 DMAP(4-ジメチルアミノピリジン) ; Me(メチル)
 HPLC(高速液体クロマトグラフィー) ;
 BOP(ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド) ;
 TBAF(テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド) ;
 Et(エチル) tBu(tert-ブチル)
 HOSA(ヒドロキシルアミンスルホン酸) ; DEAD(ジエチルアゾジカルボキシレート) ; 10
 DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)。

【0184】

エーテルが言及される場合はいずれも、ジエチルエーテルが対象となり、ブラインは、NaClの飽和水溶液を意味する。別段の記載がないかぎり、温度はすべて、(摂氏度)で表されている。反応はすべて、別段の記載がないかぎり、不活性雰囲気下、室温で行った。

【0185】

¹H NMRスペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400装置、またはGeneral Electric QE-300を用いて記録した。化学シフトは、Me₄Siを基準にして1/1,000,000部(ppm、単位)で表されている。結合定数は、ヘルツ(Hz)単位である。分裂パターンは、見掛けの多重度を示し、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、m(多重線)、br(広幅)として記されている。 20

【0186】

低分解能質量スペクトル(MS)は、Micromass ZQ、ZMD、またはQuattroMicro分光計を用いてLCMSにより記録し、高分解能MSは、JOEL SX-102A分光計を用いて取得した。質量スペクトルはすべて、エレクトロスプレーイオン化(ESI)法、化学イオン化(CI)法、電子衝撃(EI)法、大気圧化学イオン化(APCI)法、または高速原子衝撃(FAB)法により得た。赤外(IR)スペクトルは、1mm NaClセルを用いてNicolet 510 FT-IR分光計で取得した。UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸、またはp-アニスアルデヒド溶液で視覚化される0.25mm E.Merckシリカゲルプレート(60F-254)を用いて薄層クロマトグラフィーにより、すべての反応をモニターした。シリカゲル(230~400メッシュ、Merck)を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーを行った。旋光度は、Perkin Elmer Model 241 Polarimeterを用いて取得した。融点は、Mel-Temp II装置を用いて決定し、未補正である。 30

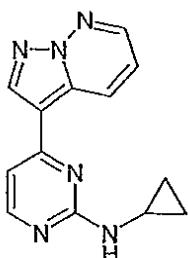
【0187】

以下の実施例により、式(I)、(II)、および(III)で示される化合物の合成に特に有用な中間体の合成について説明する。

【0188】

実施例1: N-シクロプロピル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化34】



40

【0189】

a) DMF(2mL)中の(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ブロペン-1-オン(43mg, 0.20mmol)の溶液に、N-シクロプロピルグアニジン・0.5H₂SO₄(160m 50

g, 0.80mmol)および炭酸カリウム(110mg, 0.80mmol)を添加した。反応系を165 の油浴温度で約18時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をクロロホルムに溶解させ、濾過した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~10%グラジエントMeOH/CH₂Cl₂)により濾液を精製し、黄色の固体(38mg, 75%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 9.13 (dd, 1H, J = 9.0, 1.6 Hz), 8.77 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 2.72 (m, 1H), 0.71 (m, 2H), 0.47 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 253.

【0190】

b) (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-プロペン-1-オン

DMF(100mL)中の1-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イルエタノン(8.5g, 52.7mmol)の溶液に、ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール(16.1g, 79.2mmol)を添加した。反応系を100 の油浴温度で約4時間加熱した。溶媒を真空中で除去した。残渣をジエチルエーテルで摩碎し、褐色の固体(8g, 70%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 8.76 (dd, 1H, J = 10.0, 2.0 Hz), 8.74 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H, J = 4.0, 2.0 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 5.87 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.18 (bs, 3H), 2.97 (bs, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 217.

【0191】

c) 1-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イルエタノン

CH₂Cl₂(200mL)中のヨウ化1-アミノピリダジニウム(16g, 72mmol)のスラリーに、3-ブチニ-2-オン(2.4g, 36mmol)を添加した。反応フラスコを4 の氷浴中で冷却させ、水(100mL)中のKOH(5.0g, 89mmol)の溶液を一度に添加した。混合物をRTで約4時間攪拌した。有機層を分離し、水性層をCH₂Cl₂(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩碎し、赤色の固体(4.0g, 69%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.78 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 8.51 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 8.47 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, J = 9.0, 4.4 Hz), 2.63 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 162.

【0192】

d) ヨウ化1-アミノピリダジニウム

ヒドロキシルアミン-0-スルホン酸(13.1g, 115mmol)を水(25mL)に溶解させ、反応フラスコを10 の氷浴中で冷却させた。溶液がpH5.0になるまで、水性KHCO₃(48mL, 2.4M)を添加した。ピリダジン(6.2g, 77mmol)を一度に添加し、フラスコを70 まで約1時間加熱した。水性KHCO₃(約10mL, 2.4M)を添加することにより、pHを7.0に調整した。反応系を40 まで冷却させ、混合物を約1時間攪拌させた。水(25mL)中のヨウ化カリウム(12.8g, 77mmol)を添加した。溶媒を真空中で除去し、続いて、エタノール(100mL)中の5%メタノールを添加した。固体分を濾過により捕集し、真空中で乾燥させ、黄色の固体(10.5g, 61%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 8.85 (bs, 2H), 9.27 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 9.12 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 8.49 (ddd, 1H, J = 8.1, 6.3, 2.1 Hz), 8.14 (dd, 1H, J = 8.1, 5.2 Hz)。

【0193】

e) N-シクロプロピルグアニジン・0.5H₂SO₄

水(150mL)中の0-メチルイソウレアヒドロゲンスルフェート(50.0g, 290mmol)の溶液に、シクロプロピルアミン(33.0g, 581mmol)を添加した。混合物を100 の油浴温度で約14時間加熱した。水を真空中で除去した。エタノール(150mL)を添加し、固体を濾過により単離した。固体分を真空(1トル)下で約18時間乾燥させ、白色の粉末(47.6g, 42%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 2.0 (m, 1H), 0.20 (m, 2H), 0.10 (m, 2H)。

【0194】

実施例2: N-シクロプロピル-N-メチル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

10

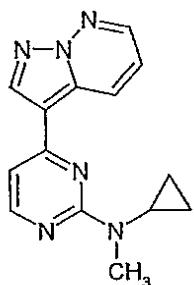
20

30

40

50

【化35】



10

【0195】

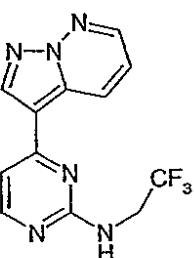
a). DMF(2mL)中のN-シクロプロピル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン(25mg, 0.1mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(6mg, 0.25mmol)およびヨウ化メチル(0.013mL, 0.15mmol)を添加した。反応系を約1時間攪拌させた。反応系を真空中で濃縮した。水(10mL)を添加し、水性層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩碎し、淡橙色の固体(20mg, 80%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.46 (s, 1H), 8.35 (m, 2H) 7.12 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.23 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.73 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 267。

20

【0196】

実施例3: 4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピリミジンアミン

【化36】



30

【0197】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-2,2,2-トリフルオロエチルグアニジン・0.5H₂SO₄から黄色の固体としての標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.80 (bm, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 4.17 (m, 2H); MS (APCI) (M+H)⁺ 295。

40

【0198】

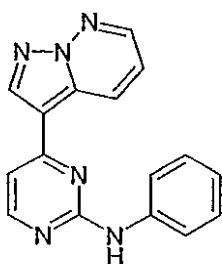
b) N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グアニジン・0.5H₂SO₄

実施例1eに記載したのと同様な方法で、2,2,2-トリフルオロエチル(trifluoroethyl)アミンから褐色の固体として標題化合物(Tetrahedron Lett. (1993), 34(21), 3389)を得た。

【0199】

実施例4: N-フェニル-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化37】



【0200】

10

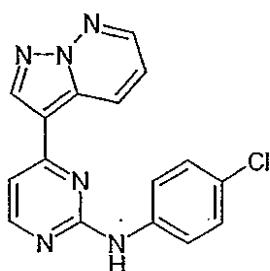
a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、フェニルグアニジン・ HNO_3 から褐色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.61 (s, 1H), 9.2 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.78 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 9.0, 4.1 Hz), 7.37 (m, 3H), 7.02 (t, 1H, J = 7.3 Hz); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 289。

【0201】

実施例5: N-(4-クロロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化38】

20



【0202】

30

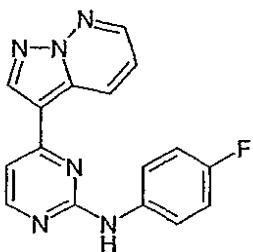
a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(4-クロロフェニル)グアニジン・ HNO_3 から褐色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.76 (s, 1H), 9.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.94 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 9.2, 4.5 Hz), 7.42 (m, 3H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 323。

【0203】

実施例6: N-(4-フルオロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化39】

40



【0204】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(4-フルオロフェニル)グアニジン・ HNO_3 から黄色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.63 (s, 1H), 9.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.92 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 8.7 Hz); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 323。

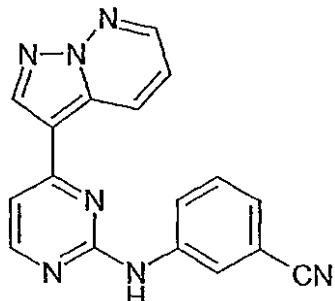
50

, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.78 (dd, 2H, $J = 9.0, 5.0$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.21 (t, 2H, $J = 8.9$ Hz); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 307.

【0205】

実施例7: 3-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル

【化40】



10

【0206】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(3-シアノフェニル)グアニジン・ HNO_3 から黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.99 (s, 1H), 9.17 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.96 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H, $J = 4.4, 1.6$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.60-7.44 (m, 4H); MS (APCI) ($M+H$)⁺ 314。

【0207】

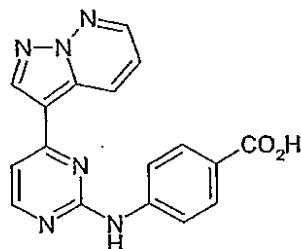
b) N-(3-シアノフェニル)グアニジン・ HNO_3
 EtOH (28mL)中の3-アミノベンゾニトリル(3.31g, 28mmol)の溶液に、シアナミド(2.5mLの50% w/w水溶液)を添加した。 HNO_3 (1.98mL, 14.2M)を滴下する。混合物を100 °Cの油浴温度で約3時間加熱した。フラスコをRTまで冷却させた。 Et_2O (20mL)を添加し、固形分を濾過により単離した。固体を真空(1トル)下で約18時間乾燥させ、ベージュ色の粉末(2.9g, 46%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.80 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 6H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 161。

30

【0208】

実施例8: 4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]安息香酸

【化41】



40

【0209】

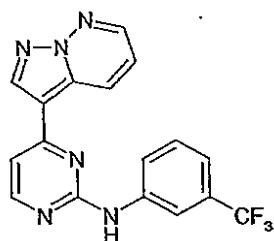
a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}安息香酸・ HCl から黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.99 (s, 1H), 9.25 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.96 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H, $J = 4.5, 2.6$ Hz), 8.57 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.93 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.9, 4.4$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz); MS (APCI) ($M+H$)⁺ 333。

【0210】

実施例9: 4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリミジンアミン

50

【化42】



【0211】

10

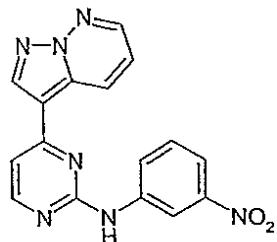
a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.98 (s, 1H), 9.17 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.95 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.32 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 8.1 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 357。

【0212】

実施例10: N-(3-ニトロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化43】

20



【0213】

30

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(3-ニトロフェニル)グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 10.15 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.97 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.50 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 357。

【0214】

b) N-(3-ニトロフェニル)グアニジン・HCl

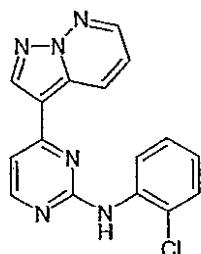
実施例1eに記載したのと同様な方法で、3-ニトロフェニルアニリンから褐色の固体として標題化合物 (Anal. Biochem. (1999), 276(2), 251)を得た。

【0215】

実施例11: N-(2-クロロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

40

【化44】



【0216】

50

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(2-クロロフェニル)グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.60 (bs, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.39 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, J = 7.6 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 323。

【0217】

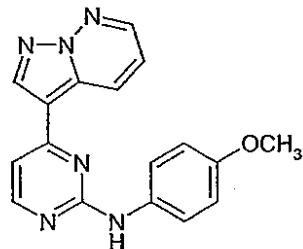
b) N-(2-クロロフェニル)グアニジン・HCl

(J. Med. Chem. (1996), 39(20), 4017)に記載されているように2-クロロフェニルアミンから製造した。

【0218】

実施例12: N-(4-メトキシフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化45】



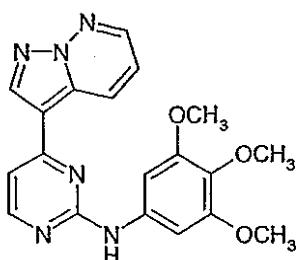
【0219】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(4-メトキシフェニル)グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.41 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 9.1, 4.5 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 3.78 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 319。

【0220】

実施例13: 4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピリミジンアミン

【化46】



【0221】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.50 (s, 1H), 9.21 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 9.1, 4.5 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 5.2, 4.5 Hz), 7.18 (s, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 379。

【0222】

b) N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)グアニジン・HNO₃

実施例7bに記載したのと同様な方法で、3,4,5-トリメトキシアニリンから褐色の固体として標題化合物 (J. Med. Chem. (1975), 18(11), 1077)を得た。

【0223】

10

20

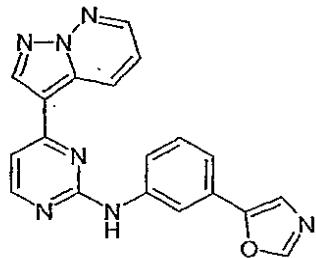
30

40

50

実施例14: N-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化47】



10

【0224】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.78 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.95 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J = 9.0, 4.5 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 356。

【0225】

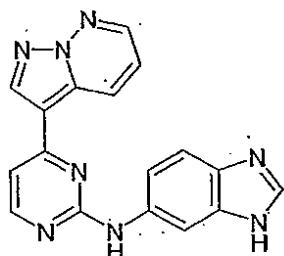
b) N-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]グアニジン・HNO₃

実施例7bに記載したのと同様な方法で、3-(1,3-オキサゾール-5-イル)アニリンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.43 (m, 7H), 7.27 (d, 1H, J = 7.9 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 203。

【0226】

実施例15: N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-アミン

【化48】



30

【0227】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)グアニジン・HNO₃から褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 12.35 (bs, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.21 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 5.2 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 329。

【0228】

b) N-(1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)グアニジン・HNO₃

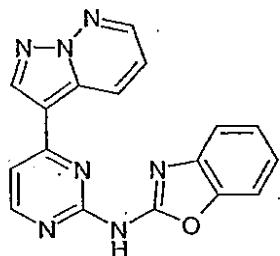
実施例7bに記載したのと同様な方法で、1H-ベンゾイミダゾール-6-アミンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 9.76 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.42 (bs, 4H), 7.37 (dd, 1H, J = 8.8, 1.8 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 176。

【0229】

50

実施例16: N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-アミン

【化49】



10

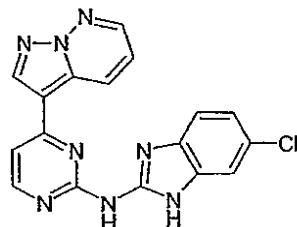
【0230】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 11.68 (s, 1H), 10.23 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 9.02 (s, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 330。

【0231】

実施例17: N-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミン

【化50】



20

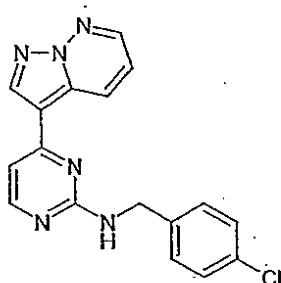
【0232】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)グアニジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 12.20 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.50 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.96 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H, J = 4.4, 1.8 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 9.0, 4.4 Hz), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.06 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 363。

【0233】

実施例18: N-(4-クロロベンジル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化51】



40

【0234】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(4-クロロベンジル)グアニジンから褐色

50

の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 9.20 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.54 (s, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 337。

【0235】

b) N-(4-クロロベンジル)グアニジン・H₂OCCF₃

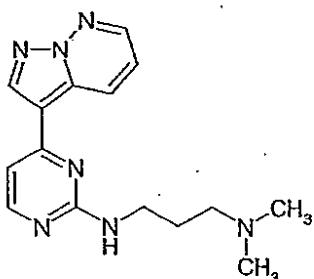
(J. Med. Chem. (1975), 18(3), 304)に記載されているように4-クロロベンジルアミンから製造した。

【0236】

実施例19: N¹,N¹-ジメチル-N³-(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)-1,3-プロパンジアミン

10

【化52】



20

【0237】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]グアニジン・0.5H₂SO₄から黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 9.10 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 9.2, 4.4 Hz), 7.21 (bs, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 2.87 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.27 (bs, 6H), 1.73 (m, 2H); MS (APCI) (M+H)⁺ 298。

【0238】

b) N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]グアニジン・0.5H₂SO₄

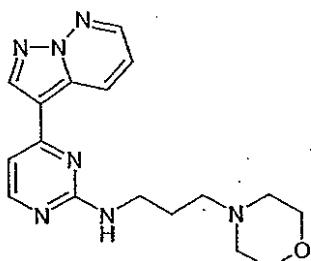
実施例1eに記載したのと同様な方法で、N-3-(ジメチルアミノ)プロピルアミンから白色固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, D₂O) 3.19 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.04 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 1.93 (m, 2H)。

【0239】

実施例20: N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

30

【化53】



40

【0240】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]グアニジン・0.5H₂SO₄から黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.10 (bs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H, J = 4.2, 2.0 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.27 (bs, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 3.58 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.78 (m, 2H); MS (APCI) (M+H)⁺ 340。

50

【0241】

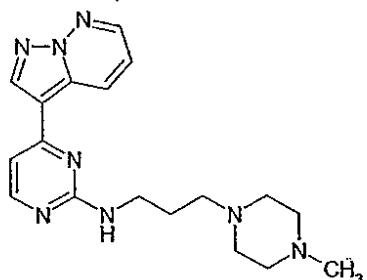
b) N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]グアニジン・0.5H₂SO₄

実施例1eに記載したのと同様な方法で、N-3-(4-モルホリニル)プロピルアミンから白色固体として標題化合物(Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 7(6), 675)を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 3.58 (bm, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)。

【0242】

実施例21: N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化54】



10

【0243】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]グアニジン・0.5H₂SO₄から黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 9.00 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 8.8, 4.0 Hz), 7.20 (bs, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.32 (m, 6H), 2.34 (m, 6H), 2.11 (m, 3H), 1.68 (m, 2H); MS (APCI) (M+H)⁺ 353。

20

【0244】

b) N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]グアニジン・0.5H₂SO₄

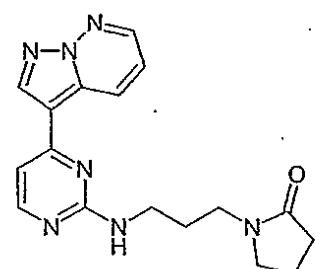
実施例1eに記載したのと同様な方法で、N-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピルアミンから白色固体として標題化合物(Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 7(6), 675)を得た。

30

【0245】

実施例22: 1-{3-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]プロピル}-2-ピロリジノン

【化55】



40

【0246】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]グアニジン・HO₂CCF₃から黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.08 (bs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 8.9, 4.4 Hz), 7.22 (bs, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 3.35 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 338。

50

【0247】

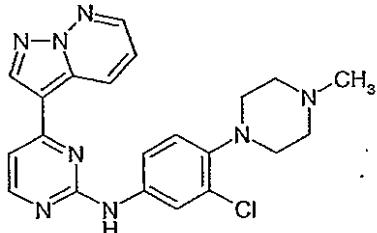
b) N-[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]グアニジン・HO₂CCF₃

実施例1eに記載したのと同様な方法で、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノンから白色固体として標題化合物を得た。

【0248】

実施例23: N-[3-クロロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化56】



10

【0249】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-クロロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・HNO₃から黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.95 (s, 1H), 9.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 9.1, 4.4 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 2.95 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 421。

【0250】

b) N-[3-クロロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・HNO₃

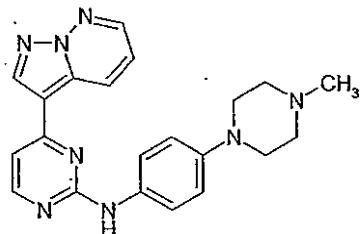
実施例7bに記載したのと同様な方法で、3-クロロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンから白色固体として標題化合物を得た。

【0251】

実施例24: N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

30

【化57】



40

【0252】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・HClから黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.89 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.52 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 9.0, 4.3 Hz), 7.04 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 387。

【0253】

b) N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・HCl

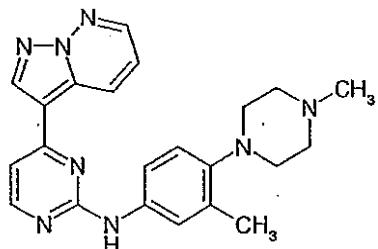
(J. Med. Chem. (1993), 36(19), 2716)に記載されているように4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンから製造した。

【0254】

50

実施例25: N-[3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化58】



10

【0255】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・ HNO_3 から褐色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) 9.35 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.86 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H, $J = 4.6, 1.9$ Hz), 8.41 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 2.83-2.81 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 4H), 2.24 (m, 6H); $\text{MS} (\text{ESI}) (\text{M}+\text{H})^+ 401$.

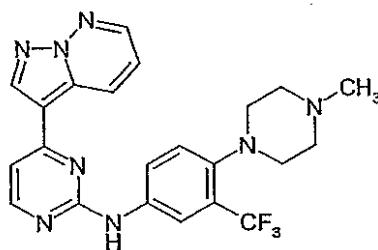
【0256】

b) N-[3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・ HNO_3 20
実施例7bに記載したのと同様な方法で、3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンから褐色の固体として標題化合物を得た。

【0257】

実施例26: N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化59】



30

【0258】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン・ HNO_3 から黄色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) 9.80 (s, 1H), 9.10 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.89 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H, $J = 4.4, 2.0$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.42 (m, 2H), 2.284 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); $\text{MS} (\text{ESI}) (\text{M}+\text{H})^+ 455$. 40

【0259】

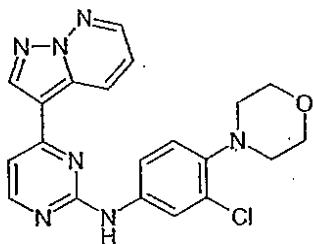
b) N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン・ HNO_3

実施例7bに記載したのと同様な方法で、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミンから白色固体として標題化合物を得た。

【0260】

実施例27: N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化60】



【0261】

10

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]グアニジン・ HNO_3 から黄色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.67 (s, 1H), 9.17 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 8.93 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H, $J = 4.4, 1.8$ Hz), 8.51 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 9.1, 4.5$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 3.77 (m, 4H), 2.97 (m, 4H); $\text{MS (ESI)} (\text{M}+\text{H})^+ 408$ 。

【0262】

b) N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]グアニジン・ HNO_3

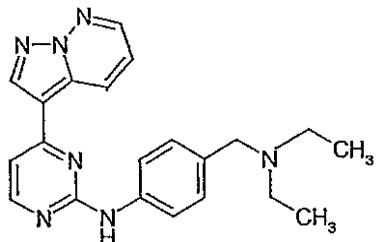
実施例7bに記載したのと同様な方法で、3-クロロ-4-(4-モルホリニル)アニリンから褐色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.50 (s, 1H), 7.37 (bs, 5H), 7.23 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 2.99 (m, 4H); $\text{MS (ESI)} (\text{M}+\text{H})^+ 255$ 。

【0263】

実施例28: N-{4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル}-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化61】

20



30

【0264】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン・ HNO_3 から黄色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO) 9.75 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H), 9.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.89 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.82 (bs, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 4.24 (bs, 2H), 3.22 (bs, 4H), 1.20 (bs, 6H); $\text{MS (ESI)} (\text{M}+\text{H})^+ 374$ 。

【0265】

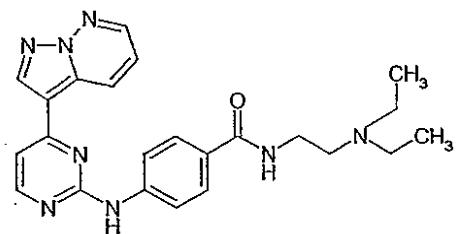
b) N-{4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル}グアニジン・ HNO_3

実施例7bに記載したのと同様な方法で、4-[(ジエチルアミノ)メチル]アニリンから褐色の固体として標題化合物を得た。

【0266】

実施例29: N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンズアミド

【化 6 2】



【 0 2 6 7 】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、4-[(アミノ(イミノ)メチル]アミノ]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド・ HN_3 から黄色の固体として標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO) 9.89 (s, 1H), 9.24 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.95 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H, $J = 4.5, 1.9$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.52 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.42 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.60 (bs, 4H), 1.02 (bs, 6H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 431。

【 0 2 6 8 】

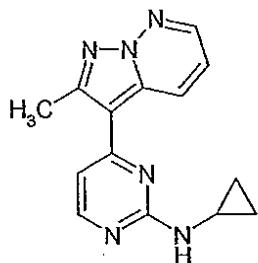
b)4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド・HNO₃

実施例7bに記載したのと同様な方法で、4-アミノ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミドから褐色の固体として標題化合物を得た。 20

【 0 2 6 9 】

実施例30: N-シクロプロピル-4-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン

【化 6 3】



【 0 2 7 0 】

a) DMF(2.5mL)中の(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン(50mg, 0.22mmol)の溶液に、N-シクロプロピルグアニジン・0.5H₂SO₄(130mg, 0.66mmol)および炭酸カリウム(152mg, 1.10mmol)を添加した。反応系を135℃の油浴温度で約18時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をクロロホルムに溶解させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮してからCH₂Cl₂に溶解させ、ジエチルエーテルで摩碎し、黄色の固体(22mg, 38%)として標題化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.35 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.45 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.68 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 267。

【 0 2 7 1 】

b) (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン

1-(2-メチルピラゾロ[1,5-*b*]ピリダジン-3-イル)エタノン(165mg, 0.95mmol)をDMFジメチルアセタール(6.0mL)に添加した。反応系を120 °Cの油浴温度で約3日間加熱した。溶媒

を真空中で除去した。残渣をジエチルエーテルで摩碎し、褐色の固体(60mg, 26%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.68 (dd, 1H, J = 9.1, 2.0 Hz), 8.32 (dd, 1H, J = 4.5, 2.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 9.1, 4.5 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 2.91-3.10 (bm, 6H), 2.81 (s, 3H); MS (APCI) (M+H)⁺ 231。

【0272】

c) 1-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン

DMSO(6.0mL)中の1-アミノピリダジニウムヨージド(709mg, 3.2mmol)のスラリーに3-ペンチン-2-オン(1.45g, 6.4mmol)をTHF中の溶液(¹H NMRにより2:1)として添加した。反応フラスコを4の氷浴中で冷却させてから、KOH(178mg, 3.2mmol)およびK₂CO₃(219mg, 1.59mmol)を一度に添加した。浴を取り除き、混合物をRTで約4時間攪拌した。水を添加した(20mL)。有機層を分離し、水性層をCH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびEtOAcで摩碎し、赤色の固体(165mg, 29%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.69 (dd, 1H, J = 9.1, 2.0 Hz), 8.42 (dd, 1H, J = 4.7, 2.0 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 9.1, 4.7 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

【0273】

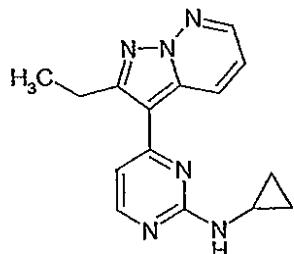
d) 3-ペンチン-2-オン

飽和されるまで-78のTHF中にプロピンを濃縮させた。nBuLi(10mL, 25mmol)を一度に添加した。反応混合物を10分攪拌してから、ジメチルアセトアミド(2.3mL, 25mmol)を添加した。冷却浴を取り除き、混合物をRTで約1時間攪拌した。水を添加し(100mL)、続いて、ジエチルエーテル(200mL)を添加した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で約2mLまで濃縮した。次のステップでTHF溶液を使用した。

【0274】

実施例31: N-シクロプロピル-4-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン

【化64】



30

【0275】

a) DMF(2.0mL)中の(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン(75mg, 0.31mmol)の溶液に、N-シクロプロピルグアニジン・0.5H₂SO₄(181mg, 0.92mmol)および炭酸カリウム(212mg, 1.54mmol)を添加した。反応系を135の油浴温度で約18時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をクロロホルムに溶解させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮してからCH₂Cl₂に溶解させ、ジエチルエーテルおよびヘキサンで摩碎し、橙色固体(32mg, 36%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.34 (dd, 1H, J = 4.4, 1.9 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.47 (s, 1H), 3.23 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.88 (m, 1H), 1.50 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 281。

【0276】

b) (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン

40

50

1-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン(350mg, 1.85mmol)をDMFジメチルアセタール(9.0mL)に添加した。反応系を120 の油浴温度で約3日間加熱した。溶媒を真空中で除去した。残渣をジエチルエーテルで摩碎し、褐色の固体(75mg, 17%)として標題化合物を得た。粗製物質を精製することなく次のステップに使用した。

【0277】

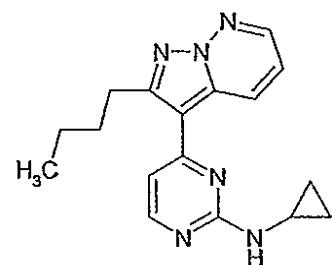
c) 1-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン

DMSO(14.0mL)中の1-アミノピリダジニウムヨージド(1.60g, 7.2mmol)のスラリーに、3-ヘキシン-2-オン(1.57mL, 14.4mmol)を添加した。反応フラスコを4 の氷浴中で冷却させてから、KOH(403mg, 7.2mmol)およびK₂CO₃(500mg, 3.6mmol)を一度に添加した。浴を取り除き、混合物をRTで約1時間攪拌した。水を添加した(60mL)。有機層を分離し、水性層をCH₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびEtOAcで摩碎し、赤色の固体(350mg, 26%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 4.5, 2.0 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 9.0, 4.5 Hz), 3.23 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.66 (s, 3H), 1.50 (t, 3H, J = 7.5 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 245。 10

【0278】

実施例32: 4-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン

【化65】



20

【0279】

a) DMF(2.5mL)中の(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン(50mg, 0.22mmol)の溶液に、N-シクロプロピルグアニジン・0.5H₂SO₄(130mg, 0.66mmol)および炭酸カリウム(152mg, 1.10mmol)を添加した。反応系を135 の油浴温度で約18時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をクロロホルムに溶解させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮してからCH₂Cl₂に溶解させ、ジエチルエーテルで摩碎し、黄色の固体(22mg, 38%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 7.03 (dd, 1H, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.43 (s, 1H), 3.10 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.79 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.81 (m, 2H), 0.58 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 309。 30

【0280】

b) (2E)-1-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン

1-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン(165mg, 0.95mmol)をDMFジメチルアセタール(6.0mL)に添加した。反応系を120 の油浴温度で約3日間加熱した。溶媒を真空中で除去した。残渣をジエチルエーテルで摩碎し、褐色の固体(60mg, 26%)として標題化合物を得た。粗製物質を精製することなく次のステップに使用した。 40

【0281】

c) 1-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン

DMSO(14.0mL)中の1-アミノピリダジニウムヨージド(1.60g, 7.2mmol)のスラリーに、3- 50

ヘキシン-2-オン(1.57mL, 14.4mmol)を添加した。反応フラスコを4 の氷浴中で冷却させてから、KOH(403mg, 7.2mmol)およびK₂CO₃(500mg, 3.6mmol)を一度に添加した。浴を取り除き、混合物をRTで約1時間攪拌した。水を添加した(60mL)。有機層を分離し、水性層をC H₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびEtOAcで摩碎し、赤色の固体(350mg, 26%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.65 (dd, 1H, J = 9.0, 1.5 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 9.0, 4.4 Hz), 3.18 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.65 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.02 (t, 3H, J = 7.5 Hz); MS (APCI) (M+H)⁺ 218。

【0282】

10

d) 3-オクチン-2-オン

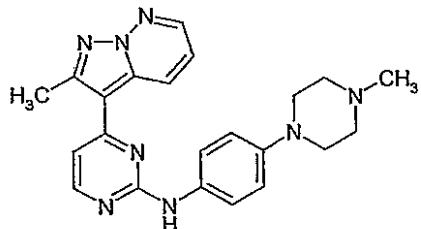
-78 のTHF(20.0mL)中のヘキシン(2.3mL, 20.0mmol)の溶液に、nBuLi(8.0mL, 20mmol)を一度に添加した。反応混合物を10分攪拌してから、ジメチルアセトアミド(1.85mL, 20mmol)を添加した。冷却浴を取り除き、混合物をRTで約1時間攪拌した。水を添加し(100mL)、続いて、ジエチルエーテル(200mL)を添加した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮し、油状物として標題化合物を得た。粗製物質を精製することなく次のステップに使用した。

【0283】

20

実施例33: N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-(2-メチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン

【化66】



【0284】

30

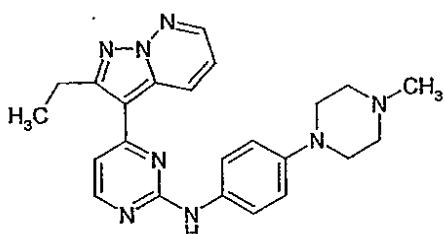
a) 実施例30aに記載したのと同様な方法で、N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・HClから黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.65 (dd, 1H, J = 9.0, 1.8 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.29 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 9.1, 4.6 Hz), 6.95 (m, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (APCI) (M+H)⁺ 401。

【0285】

実施例34: 4-(2-エチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン

【化67】

40



【0286】

a) 実施例31aに記載したのと同様な方法で、N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]

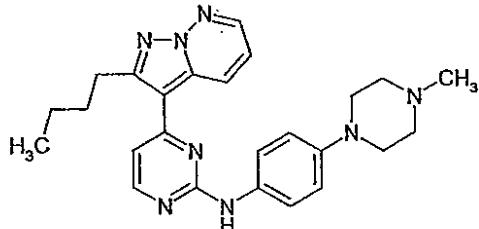
50

]グアニジン・HClから黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.66 (dd, 1H, J = 9.1, 1.9 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.31 (dd, 1H, J = 4.4, 1.9 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.9-7.1 (m, 5H), 3.25 (m, 4H), 3.16 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.49 (t, 3H, J = 7.5 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 415。

【0287】

実施例35: 4-(2-ブチルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン

【化68】



10

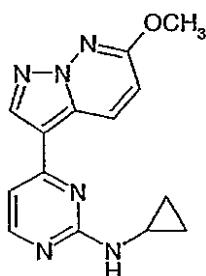
【0288】

a) 実施例32aに記載したのと同様な方法で、N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・HClから黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.57 (dd, 1H, J = 9.0, 1.9 Hz), 8.36 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 4.4, 2.0 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.17 (m, 4H), 3.09 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.58 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 443。

【0289】

実施例36: N-シクロプロピルプロピル-4-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン

【化69】



30

【0290】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.95 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.28 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 5.39 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.64 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 283。

【0291】

b) (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン

実施例30bに記載したのと同様な方法で、1-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶ DMSO) 8.53 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.47 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.06 (d, 1H,

40

40

40

50

$J = 9.5$ Hz), 5.76 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 3.96 (s, 3H), 3.10 (bs, 3H), 2.90 (bs, 3H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 247.

【0292】

c) 1-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン

3-メトキシピリダジン・HCl(16.6g, 151mmol)をpH8.0緩衝液(250mL)に添加し、70 で加熱した。水性KHCO₃(110mL, 2.4M)を添加することにより、水(10mL)中のHOSA(25.6g, 22 7mmol)を約pH7.5に中和した。添加漏斗を介して1時間かけてHOSA溶液を滴下した。反応系をRTまで冷却させ、CH₂Cl₂(250mL)を添加した。反応混合物を氷浴中で冷却させ、3-ブチ¹⁰ン-2-オン(5.3mL, 75mmol)を一度に添加し、続いて、水(25mL)中のKOH(9.52g, 169mmol)を滴下した。反応混合物をRTまで加温し、約2時間攪拌した。水性層をEtOAc(2×300mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をEtOAcおよびヘキサンで摩碎し、赤色の固体(5.6g, 39%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.54 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 8.24 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.09 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 192.

【0293】

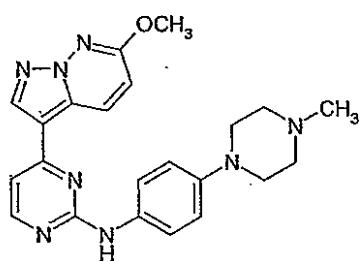
d) 3-メトキシピリダジン・HCl

メタノール(30mL)中の3-クロロ-6-メトキシピリダジン(2.9g, 20.0mmol)の溶液にPd/C(145mg, 10% w/w)を添加した。水素ガスを溶液に通してバブリングし、次に、水素ガスの入ったバルーンを約12時間にわたる反応の間放置した。反応系をセライトに通して濾過し、濾液を捕集し、真空中で濃縮した。さらなる精製を行うことなく油状物を使用した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.47 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.26 (dd, 1H, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 4.19 (s, 3H); ²⁰

【0294】

実施例37: 4-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン

【化70】



30

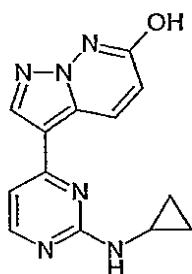
【0295】

a) DMF(2.0mL)中の(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン(40mg, 0.16mmol)の溶液にN-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]グアニジン・HCl(99mg, 0.32mmol)および炭酸カリウム(112mg, 0.80mmol)を添加した。反応系を130 の油浴温度で約18時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をクロロホルムに溶解させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮してからCH₂Cl₂に溶解させ、ジエチルエーテルで摩碎し、黄色の固体(12mg, 18%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.67 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.29 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.98 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.09 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.64 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 417. ⁴⁰

【0296】

実施例38: 3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-オール

【化71】



10

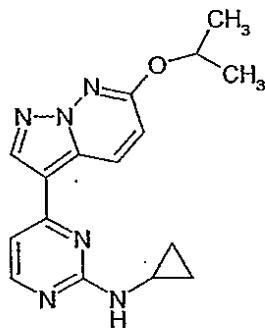
【0297】

a) モルホリン(15mL)中のN-シクロプロピル-4-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン(510mg, 1.81mmol)の溶液を130℃の油浴温度で約16時間加熱した。反応混合物を冷却させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、ジエチルエーテルで摩碎し、黄色の固体(400mg, 82%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) δ 8.96 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 2.74 (m, 1H), 0.73 (m, 2H), 0.49 (bs, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 269。

【0298】

実施例39: N-シクロプロピル-4-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン 20

【化72】



30

【0299】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.25 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 5.41 (septet, 1H, J = 6.2 Hz), 5.35 (bs, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.2 Hz), 0.87 (m, 2H), 0.63 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 311。

【0300】

b) (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オン

実施例30bに記載したのと同様な方法で、1-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン(150mg, 0.7mmol)から褐色の固体として標題化合物を得た。さらなる精製を行うことなく、この材料を次のステップで使用した。MS (ESI) (M+H)⁺ 275。

【0301】

c) 1-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン

THF(8.0mL)中の1-(6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン(200mg, 1.13mmol)の溶液に、PPh₃(445mg, 1.70mmol)、DEAD(296mg, 1.70mmol)、およびiPrOH(0.4

40

50

32mL, 5.65mmol)を添加した。混合物をRTで約14時間攪拌した。水(20mL)を添加し、水性層をEtOAc(3×40mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、白色固体として標題化合物を得た。さらなる精製を行うことなく、この物質を次のステップで使用した。MS (ESI) (M+H)⁺ 220。

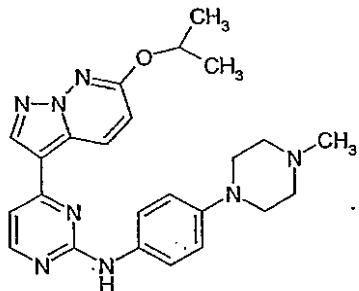
【0302】

d) 1-(6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン
1-(6-メトキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)エタノン(600mg, 3.14mmol)にHI(10.0mL, 水中57%)を添加した。反応混合物を90°の油浴温度で約12時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、水層をpH8.0にし、EtOAc(3×100mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、黄色の無定形固体(365mg, 63%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶ DMSO) 12.25 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 2.47 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 178。

【0303】

実施例40: N-[4-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジニル]-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミン

【化73】



10

20

【0304】

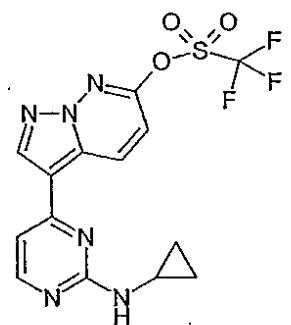
a) 実施例37aに記載したのと同様な方法で、(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(6-イソプロポキシピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-プロペン-1-オンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.64 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.97 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.41 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.64 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.1 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 445。

30

【0305】

実施例41: 3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

【化74】



40

【0306】

a) DMF(100mL)中の3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-オール(10.0g, 37.3mmol)の溶液にN-フェニルトリフルオロメチルスルホンイミド(15.0g, 42.0mmol)およびDIEA(13mL, 80mmol)を添加した。反応混合物をRTで約2時間

50

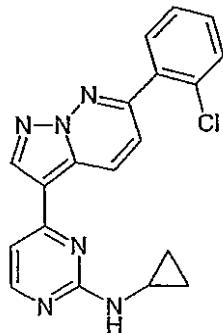
攪拌した。水(500mL)を添加し、水性層をEtOAc(3×1L)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、黄色の無定形固体を得た。固体をCH₂Cl₂に溶解させ、シリカゲル(silica-gel)カラムクロマトグラフィー(グラジエント、CH₂Cl₂中の0~10%MeOH)により精製し、白色の固体(7.4g, 50%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.65 (bs, 1H), 2.85 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 401。

【0307】

実施例42: 4-[6-(2-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン

10

【化75】



20

【0308】

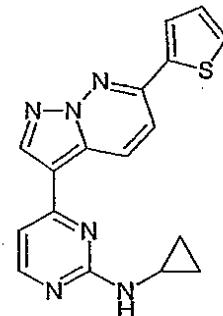
a) DMF(1mL)中の3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(21.0mg, 0.08mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄Cl₂(5mg, 0.007mmol)、2-クロロフェニルボロン酸(15mg, 0.096mmol)、およびNa₂CO₃(0.5mLの水中に21.0mg)を添加した。反応混合物を100°Cの油浴温度で約12時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、水(20mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×50mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製し、褐色の固体(15mg, 55%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 5.61 (bs, 1H), 2.88 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.66 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 363。

30

【0309】

実施例43: N-シクロプロピルピル-4-[6-(2-チエニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化76】



40

【0310】

a) 実施例42aに記載したのと同様な方法で、チオフェン-2-ボロン酸から褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.48

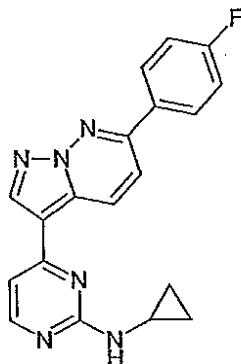
50

(s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 2.91 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.74 (m, 2H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 335。

【0311】

実施例44: N-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化77】



10

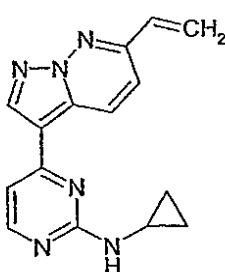
【0312】

a) 実施例42aに記載したのと同様な方法で、4-フルオロフェニルボロン酸から褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.16 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.09 (dd, 2H, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.22 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.47 (bs, 1H), 2.88 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); MS (APCI) ($M+H$)⁺ 347。

【0313】

実施例45: N-シクロプロピル-4-(6-ビニルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル)-2-ピリミジンアミン

【化78】



30

【0314】

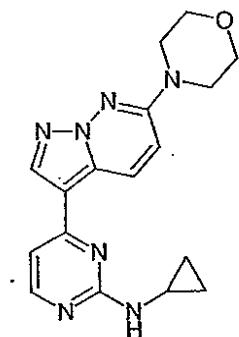
a) DMF(3mL)中の3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg, 0.25mmol)の溶液に、Pd₂(dba)₃ (12mg, 0.0125mmol)、LiCl(32mg, 0.75mmol)、AsPh₃(31mg, 0.10mmol)、およびビニル-トリブチルスタンナン(120mg, 0.375mmol)を添加した。反応混合物を60 °Cの油浴温度で約4時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、水(20mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×50mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント(ヘキサン中の10~80% EtOAc))により精製し、灰白色の固体(26mg, 37%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.05 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 6.92 (m, 2H), 6.22 (d, 1H, J = 17.7 Hz), 5.75 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 5.48 (bs, 1H), 2.86 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.66 (m, 2H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 279。

【0315】

50

実施例46: N-シクロプロピル-4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]2-ピリミジンアミン

【化79】



10

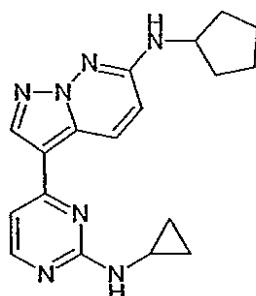
【0316】

a) この生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより実施例41aから単離される。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 8.88 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.73 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 3.49 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 2.74 (m, 1H), 0.73 (m, 2H), 0.50 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 338。

【0317】

実施例47: N-シクロペンチル-3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-アミン

【化80】



30

【0318】

a) DMF(2mL)中の3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(107 mg, 0.268 mmol)の溶液にDIEA(0.09 3mL, 0.536mmol)およびシクロペンチルアミン(0.026mL, 0.268mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cの油浴温度で約1時間加熱した時点でN-フェニルトリフルオロメチルスルホニミド(95mg, 0.268mmol)を添加し、続いて、追加部分(等価量)のシクロペンチルアミンおよびDIEAを添加した。これをさらに2回繰り返した。混合物をRTまで冷却させ、水(20mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×50mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント, CH₂Cl₂中の0~10%MeOH)により精製した。残渣をEtOAc中に懸濁させ、ヘキサンで摩碎し、黄色の固体(26mg, 29%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.71 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.17 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 5.92 (bs, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.66 (m, 2H); MS (APCI) (M+H)⁺ 336。

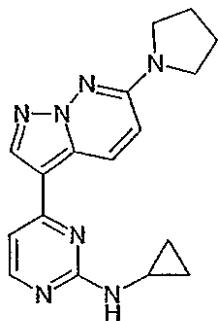
【0319】

実施例48: N-シクロプロピル-4-[6-(1-ピロリジニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]2-ピリミジンアミン

40

50

【化81】



10

【0320】

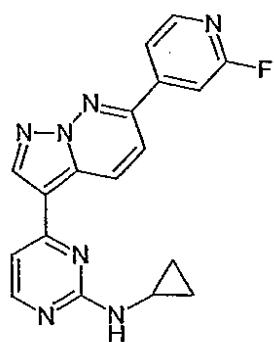
a) 実施例47aに記載したのと同様な方法で、ピロリジンから黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.83 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.20 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.36 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 0.90 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 322。

【0321】

実施例49: N-シクロプロピル-4-[6-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

20

【化82】



30

【0322】

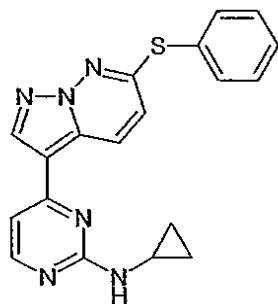
a) 実施例42aに記載したのと同様な方法で、2-フルオロピリジル-4-ボロン酸から褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.29 (bs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.37 (dd, 1H, J = 9.5, 5.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.63 (m, 2H), 6.98 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.41 (s, 1H), 2.88 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 348。

【0323】

実施例50: N-シクロプロピル-4-[6-(フェニルスルファニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

40

【化 8 3】



10

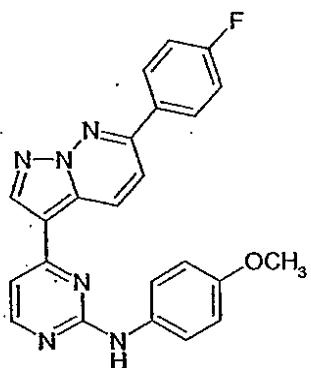
【 0 3 2 4 】

a) DMSO(8mL)中の3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(250 mg, 0.625 mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(29mg, 0.025mmol)、ベンゼンチオール(0.064mL, 0.625mmol)、およびNaO^tBu(120mg, 1.31mmol)を添加した。反応混合物を100 °Cの油浴温度で約2時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、水(40mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×60mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント、ヘキサン中の50~100%EtOAc)により精製し、黄色の固体(80mg, 36%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.29 (b s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 6.92 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 5.38 (s, 1H), 2.82 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.61 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 361。
20

【 0 3 2 5 】

実施例51: 4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-(4-メトキシフェニル)-2-ピリミジンアミン

【化 8 4】



30

【 0 3 2 6 】

a) MeOH(2mL)中の6-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン(42mg, 0.124mmol)の溶液に水(1mL)中のオキソン(77mg, 0.124mmol)を添加した。反応混合物を約2時間攪拌してから、水(10mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×40mL)および水性NaHCO₃(1×20mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、褐色の固体を得た。この固体を封管中でiPrOH(1.0mL)および4-メトキシアニリン(20mg, 0.162mmol)に添加した。反応混合物を130 °Cの油浴温度で約16時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、濾過により固体を捕集し、褐色の固体(17mg, 33%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 9.14 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.88 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.22 (dd, 2H, J = 8.5, 5.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.42 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.75 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 413

40

50

。

【0327】

b) 6-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン

実施例44aに記載したのと同様な方法で、3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.02 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.54 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.21 (m, 2H), 2.71 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 338。

【0328】

c) 3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

実施例41aに記載したのと同様な方法で、3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-オールから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO d⁶) 8.62 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 2.58 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 392。

【0329】

d) 3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-オール

実施例38aに記載したのと同様な方法で、6-メトキシ-3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO d⁶) 8.57 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 2.57 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 260。

【0330】

e) 6-メトキシ-3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン

実施例36cに記載したのと同様な方法で、4-エチニル-2-(メチルチオ)ピリミジンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.79 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.30 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); MS (APCI) (M+H)⁺ 274。

【0331】

f) 4-エチニル-2-(メチルチオ)ピリミジン

DMF(150mL)中の4-ヨード-2-(メチルチオ)ピリミジン(9.0g, 35.7mmol)の溶液に、TMS-アセチレン(7.0g, 71.43mmol)、TEA(15mL, 107mmol)、CuI(0.70g, 3.57mmol)、およびPd(PPh₃)₂Cl₂(1.25g, 1.79mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cの油浴温度で約1時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、水(40mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×60mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント、ヘキサン中の10~40%EtOAc)により精製し、黄色の油状物を得た。油状物をMeOH(20mL)に溶解させ、4 °Cまで冷却させ、続いて、KF(2.0g, 35mmol)を添加した。混合物を約5分攪拌し、シリカゲルのパッド上に注いだ。パッドをヘキサン中の50%EtOAcで洗浄した。生成物を含有する画分を真空中で濃縮し、黄色の固体(4.0g, 75%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.51 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.34 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 151。

【0332】

g) 4-ヨード-2-(メチルチオ)ピリミジン

4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(24.5g, 153mmol)をHI(100mL, H₂O中30%)に徐々に添加した。反応系をRTで約14時間攪拌した。混合物を水性NaHCO₃で中和した。固体を濾過により捕集し、真空中で乾燥させ、白色固体(35g, 91%)として標題化合物を得た。

【0333】

実施例52: 4-[6-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-N-[4-(4-メ

10

20

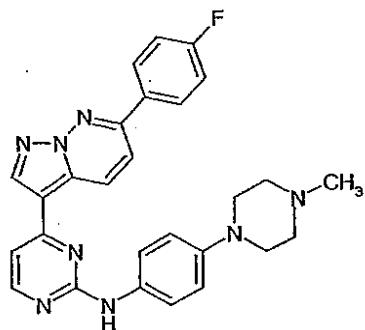
30

40

50

チル-1-ピペラジニル)フェニル]-2-ピリミジンアミン

【化 8 5】



10

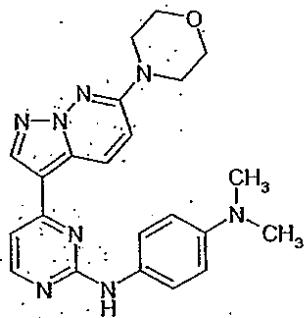
【 0 3 3 4 】

a) 実施例 51a に記載したのと同様な方法で、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.07 (dd, 2H, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.50 (t, 3H, J = 8.4 Hz), 7.22 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.02-6.98 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 3.23 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 2.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 481。

【 0 3 3 5 】

実施例53: N^1, N^1 -ジメチル- N^4 -{4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5- b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-1,4-ベンゼンジアミン

【化 8 6】



20

30

【 0 3 3 6 】

a) MeOH(10mL)中の3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]-6-モルホリン-4-イルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン(116 mg, 0.354 mmol)の溶液に水(4mL)中のオキソン(456mg, 0.741mmol)を添加した。反応混合物を約2時間攪拌してから、水(20mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×80mL)および水性NaHCO₃(1×30mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、褐色の固体を得た。この固体を封管中でiPrOH(2.0mL)およびN,N-ジメチルベンゼン-1,4-ジアミン(72mg, 0.53mmol)に添加した。反応混合物を130 °Cの油浴温度で約16時間加熱した。混合物をRTまで冷却させ、濾過により固体を捕集し、褐色の固体(18.6mg, 13%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.88-6.82 (m, 4H), 3.90 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.61 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 3.01 (s, 6H); MS (ESI) (M+H)⁺ 417。

【 0 3 3 7 】

b) 3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]-6-モルホリン-4-イルピラゾロ[1,5-b]ピリダジン

DMF(2mL)中の3-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イ
ルトリフルオロメタンスルホネート(165mg, 0.635mmol)の溶液にモルホリン(60mg, 0.697 50

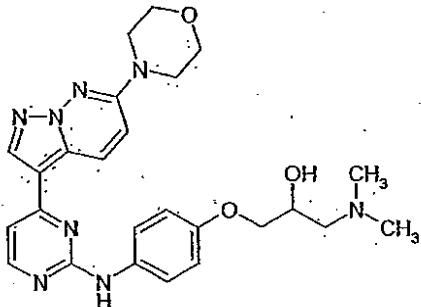
50

mmol)を添加した。反応を約12時間攪拌してから、水(40mL)を添加した。水性層をEtOAc(3×60mL)で洗浄した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮し、EtOAc/ヘキサンで摩碎することにより精製し、白色固体(85mg, 41%)として標題化合物を得た。

【0338】

実施例54: 1-(ジメチルアミノ)-3-[4-({4-[6-(4-モルホリニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリミジニル}アミノ)フェノキシ]-2-プロパノール

【化87】



10

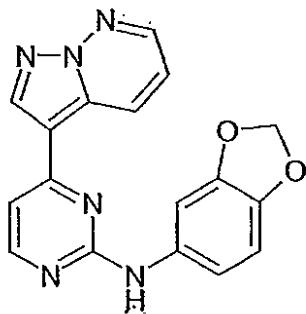
【0339】

a) 実施例53aに記載したのと同様な方法で、1-(4-アミノフェノキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールから褐色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 9.31 (s, 1H), 8.78 (bd, 1H, J = 9.1 Hz), 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.81 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.74 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.50 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 2.38 (dd, 1H, J = 12.3, 5.6 Hz), 2.27 (dd, 1H, J = 12.4, 6.5 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 491。

【0340】

実施例55: N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化88】



30

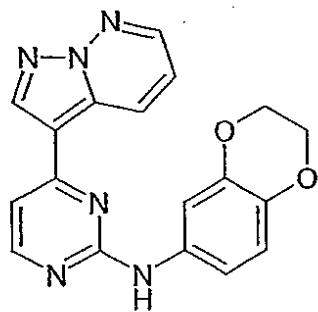
【0341】

実施例51に記載したのと同様な方法で、1,3-ベンゾジオキソラン-6-アミンから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.47 (s, 1H), 9.17 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.90 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.02 (s, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 333。

【0342】

実施例56: N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化89】



10

【0343】

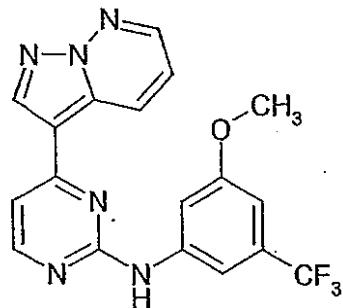
実施例51に記載したのと同様な方法で、1,4-ベンゾジオキサン-6-アミンから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.52 (s, 1H), 9.20 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.92 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.99 (d, 1H, 8.7 Hz), 4.17 (m, 2H), 2.12 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 347。

【0344】

実施例57: N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

20

【化90】



30

【0345】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(3-メトキシ-(5-トリフルオロメチル)フェニル)グアニジンニトレートから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.89 (s, 1H), 9.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.31 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 388。

【0346】

b) N-(3-メトキシ-(5-トリフルオロメチル)フェニル)グアニジンニトレート

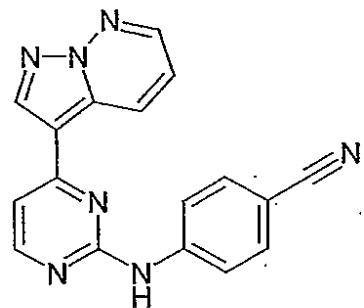
実施例7bに記載したのと同様な方法で、3-メトキシ-(5-トリフルオロメチル)フェニルグアニジンニトレートから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.75 (s, 1H), 7.54 (br s, 3H), 7.49-7.09 (m, 3H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 234。

40

【0347】

実施例58: 4-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル

【化91】



10

【0348】

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(4-シアノフェニル)グアニジンニトレー
トから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 10.09 (s, 1H), 9.15 (d, 1H,
J = 8.6 Hz), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s 1H), 8.54 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 7.97 (d, 2H,
J = 8.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.48 (s, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 314。

【0349】

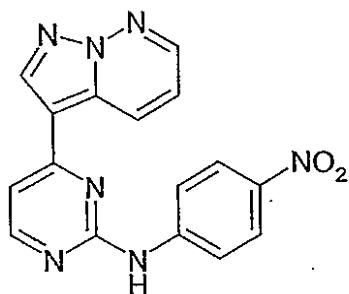
b) N-(4-シアノフェニル)グアニジンニトレート

実施例7bに記載したのと同様な方法で、4-アミノベンゾニトリルから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 10.0 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.73 (br
s, 3H), (d, 2H, J = 8.5 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 161。

【0350】

実施例59: N-(4-ニトロフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンア
ミン

【化92】



30

【0351】

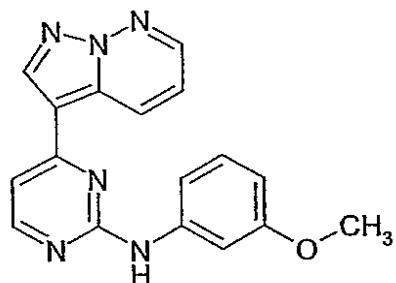
実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(4-ニトロフェニル)グアニジンニトレー
トから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 10.32 (s, 1H), 9.17 (d, 1H, J =
9.0 Hz), 8.91 (s, 1H), 8.62 (d 1H, J = 4.0 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.22
(d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.02 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.52 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 33
4。

【0352】

実施例60: N-(3-メトキシフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジン
アミン

40

【化93】



【0353】

10

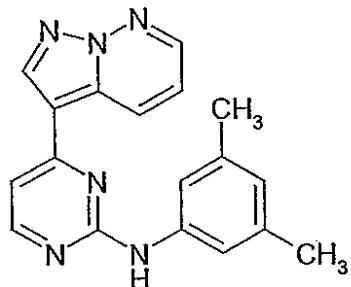
実施例51aに記載したのと同様な方法で、3-メトキシアニリンから標題化合物を得た。¹
¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.56 (s, 1H), 9.21 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.89 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.47-7.20 (m, 5H), 3.75 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 319。

【0354】

実施例61: N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化94】

20



【0355】

30

a) 実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(3,5-ジメチルフェニル)グアニジンニトレートから標題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 9.47 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.92 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.48-7.37 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI) (M+H)⁺ 317。

【0356】

b) N-(3,5-ジメチルフェニル)グアニジンニトレート

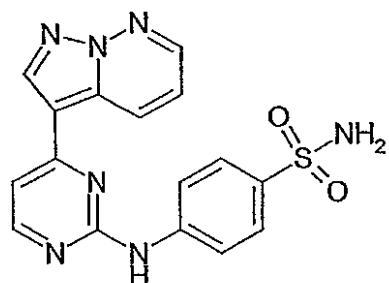
実施例7bに記載したのと同様な方法で、3,5-ジメチルアニリンから標題化合物を得た。

【0357】

実施例62: N-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化95】

40



【0358】

a) 溶媒としてn-ブトキシエタノールを用いて反応を行い、マイクロ波中、180 で20分

50

間加熱した以外は実施例1aに記載したのと同様な方法で、N-(4-アミノスルホニルフェニル)グアニジンカーボネートから淡黄色の固体として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 10.0 (s, 1H), 9.20 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.94 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H, J = 2.0, 4.4 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.53-7.47 (m, 2H) 7.21 (s, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 368。

【0359】

b) N-(4-アミノスルホニルフェニル)グアニジンカーボネート

濃HCl(0.4mL)中のスルファニルアミド(0.26g, 1.5mmol)の溶液にシアナミド(0.6mLの50% w/w水溶液)を添加した。混合物を100°の油浴温度で約20分間加熱した。フラスコをRTまで冷却させた。得られた油状物を氷冷された飽和NaHCO₃の入ったビーカーに移した。溶液をフリーザー中で一晩冷却させた。得られた沈殿を濾過し、固形分を真空(1トル)下で約18時間乾燥させ、白色の粉末(0.32g, 77%)として標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 7.59 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.0 Hz); MS (ESI) (M+H)⁺ 215。

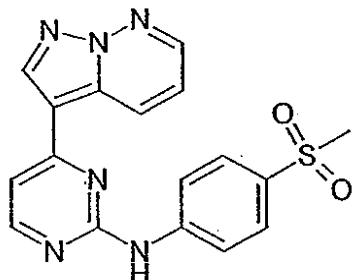
10

20

【0360】

実施例63: N-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イル-2-ピリミジンアミン

【化96】



30

【0361】

a) 実施例62aに記載したのと同様な方法で、N-(4-メチルスルホニルフェニル)グアニジンカーボネートから灰白色の固体としての標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) 10.13 (s, 1H), 9.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.95 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H, J = 2.0, 4.4 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.54-7.49 (m, 2H) 3.18 (s, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 366。

30

【0362】

b) N-(4-メチルスルホニルフェニル)グアニジンカーボネート

実施例62bに記載したのと同様な方法で、4-(メチルスルホニル)アニリンから標題化合物を得た。

40

【0363】

生物学的データ

本発明の化合物は、価値のある薬理学的性質を有する。このクラスに属するさまざまな化合物は、0.0001~1 μMの範囲の濃度でCDK2および/またはCDK4酵素を阻害するのに特に有効であり、さらに、他のキナーゼと比較して特異性を示す。代表的なデータを以下の表2に示す。基質リン酸化アッセイを次のように行った。

40

【0364】

CDK4

バキュロウイルス発現系を利用して、サイクリンD1およびサイクリン依存性キナーゼ4を発現させた。Rbタンパク質のリン酸化を測定することにより、CDK4タンパク質の触媒活性をアッセイした。末端切断型Rbタンパク質(天然網膜芽腫タンパク質の残基773~928であり、精製が容易に行えるようにグルタチオンS-トランスフェラーゼに融合させた)をホスホリルアクセプターとして使用した。アッセイ条件は、最終体積50 μL中、100mM HEPES

50

(N-[2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-N'-[2-エタンスルホン酸])、pH7.5、0.5 μM GST-Rbタンパク質、1 μCi/mL [³³P]-ATP(1nM~20 μM)、5~20mM MgCl₂、2.5mM EDTA、1mMジチオトレイトル、0.2mg/mLウシ血清アルブミン、2%(v/v)ジメチルスルホキシド(DMSO)、CDK4酵素(5~50nM)であった。10~60分間にわたり30℃で反応系をインキュベートし、50 μLの反応停止剤(1mM ATP/100mM EDTA, pH7.0)を添加することにより反応を停止させた。グルタチオンでコーティングされた96ウェルプレート中にタンパク質を捕集した後またはホスホセルロースフィルター上にタンパク質をトラップした後、シンチレーション計数法によりタンパク質リン酸化の検出を行った。これらの方針により検出されたカウント値から適切なバックグラウンドを差し引いた値が反応初速度に比例すると仮定した。さまざまな阻害剤濃度(0.1nM~50 μM)の存在下で酵素活性を測定することにより、IC₅₀値を決定した。式 $CPM=V_{max}^*(1-([I]/(K+[I]))) + nsb$ への最小二乗あてはめによりIC₅₀を決定するかまたは式 $CPM=nsb+(V_{max}-nsb)/(1+(x/10^x - pIC50))$ へのあてはめによりpIC₅₀を決定した。ここで、nsbは、バックグラウンドカウント値である。

【0365】

CDK2

サイクリン依存性プロテインキナーゼ2アッセイでは、ホスホリル基アクセプターとしてペプチドのビオチン-アミノヘキシル-ARRPMSPKKKA-NH₂を利用した。バキュロウイルス発現系を利用してCDK2を発現させ、全タンパク質の20~80%を含むように部分精製し、検出可能な競争反応が存在しないようにした。典型的には、酵素(0.2~10nM)(阻害剤を併用してまたは併用せずに)、ペプチド基質(1~10nM)、[g-³²P]ATP(1~20nM)、および10~20mM Mg²⁺を一般に10~120分間の範囲内でインキュベートすることにより、アッセイを行った。0.2~2倍体積の20%酢酸またはpH7に緩衝化された50~100mM EDTAのいずれかを用いて、反応を停止させた(基質消費量<20%)。酵素アッセイで利用した緩衝液は、0.1mg/mL BSAおよび5% DMSOを含有する100mM HEPES pH7.5であった。アッセイ系に添加する前に阻害剤を100% DMSOで希釈した。ホスホセルロースフィルター上にペプチドを捕集した後(酢酸で反応を停止させた場合)、ストレプトアビジン(Pierce)でコーティングされた96ウェルプレート中にペプチドを捕集した後(反応はEDTAで停止させた)、またはアビジン被覆シンチラント含浸ビーズを添加した後(Amershamにより開発されたシンチレーションプロキシミティーアッセイであり、反応はEDTAで停止させた)、シンチレーション計数法によりペプチドリン酸化の検出を行った。これらの方法のいずれを用いた場合にも、それにより検出されたカウント値から適切なバックグラウンド(40mM EDTAを添加してまたはペプチド基質を欠失させて行ったアッセイ)を差し引いた値が反応初速度に比例すると仮定した。式 $CPM=V_{max}^*(1-([I]/(K+[I]))) + nsb$ への最小二乗あてはめによりIC₅₀を決定するかまたは式 $CPM=nsb+(V_{max}-nsb)/(1+(x/10^x - pIC50))$ へのあてはめにより-pIC₅₀を決定した。ここで、nsbは、バックグラウンドカウント値である。フィルターは、75mMリン酸で4回洗浄した。放射能は、液体シンチレーション計数法により決定した。

10

20

30

【表2】

表 2

実施例 #	CDK4 阻害	CDK2 阻害
1	+++	++
5	+++	+++
7	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
14	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
25	+++	+++
36	++	++
42	++	++
53	+++	++
62		+++

尺度

+++ = < 0.1 μ M++ = < 1.0 μ M+ = < 10 μ M

10

20

30

40

【0366】

ケモプロテクション(chemoprotection)のための動物モデル

化学療法により誘発される脱毛症の新生仔ラットモデル： 分娩期の雌Sprague Dawley ラットをCharles River Breeding Laboratoriesから購入した。同一日に生まれたラット出生仔を、15匹または16匹の出生仔/母親/籠になるように、出生時に無作為化し、試験期間にわたり母親と共に収容した。各実験グループは、5または8匹のラットからなっていた。CIAのエトポシドモデルでは、13日齢のときに6mg/kgのエトポシド(VePesid, Bristol Laboratories Oncology Products, Princeton, NJ)をラット出生仔の腹腔内(i.p.)に投与した。化合物(0.05~50mg/mL)を100% DMSO中に配合し、エトポシド注射の4時間前および2時間前に頭皮に局所適用した。CIAのシクロホスファミド/ドキソルビシンモデルでは、12日目に35mg/kgのシクロホスファミド(Cytoxan, Mead Johnson Oncology Products, Princeton, NJ)を、12日目および13日目に2.25mg/kgのドキソルビシン(Adriamycin, Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, MI)を、出生仔の腹腔内に投与した。化合物を100% DMSO中に配合し、適用1回あたり50 μ Lの量で頭皮に局所適用した。12日目および13日目の両方で、化学療法を施す10時間前および4時間前($t=-10$ 時間、-4時間)の2回にわたる化合物の局所適用により、出生仔を処置した。局所適用投与期間中、グルーミングおよび化合物の除去を防止するために、出生仔を母親から分離した。細胞傷害性処置の施されたラットは、21日齢までに全身脱毛を呈した。薬物処置レスポンダーの%とビヒクリル処置レスポンダーの%を比較することにより、阻害剤有効性データを分析した。それぞれの阻害剤処置ラットに対して、21日目にラット頭皮に存在する毛髪量のスコアを求め、それを平均し、+、++、および+++としてランク付けした。

【表3】

実施例 #	ランク
7	+++
9	++
14	+
23	+++
26	+++
57	+

10

注:

+ は、わずかに毛髪で覆われていることを示す。

++ は、中程度に毛髪で覆われていることを示す。

+++ は、完全に毛髪で覆われていることを示す。

【0 3 6 7】

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/39672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00 // (C07D487/04, 237:00, 231:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 12930 A (GLAXO) 18 March 1999 (1999-03-18) page 5, line 7 - line 9; claim 1 -----	1,30,34
A	WO 01 14375 A (ASTRAZENECA) 1 March 2001 (2001-03-01) page 1, line 27 -page 2, line 3; claims 1,12 -----	1,30,34
A	WO 98 54093 A (MERCK) 3 December 1998 (1998-12-03) claims 1,5 -----	1,30,34

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 April 2003	14/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Alfarro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/39672

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 33 – 36, 42 – 44 and 48 – 56 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/39672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9912930	A 18-03-1999	AU 744997 B2		07-03-2002
		AU 9439598 A		29-03-1999
		BG 104279 A		29-12-2000
		BR 9812046 A		26-09-2000
		CA 2303152 A1		18-03-1999
		CN 1278263 T		27-12-2000
		EA 2775 B1		29-08-2002
		EE 200000113 A		15-12-2000
		WO 9912930 A1		18-03-1999
		EP 1032575 A1		06-09-2000
		HR 20000122 A1		28-02-2001
		HU 0003644 A2		28-09-2001
		JP 3167700 B2		21-05-2001
		JP 2001515901 T		25-09-2001
		NO 20001102 A		03-05-2000
		NZ 502985 A		26-04-2002
		PL 339059 A1		04-12-2000
		SK 2942000 A3		12-03-2001
		TR 200000595 T2		21-12-2000
		US 2003040517 A1		27-02-2003
		US 2003008872 A1		09-01-2003
		US 6451794 B1		17-09-2002
WO 0114375	A 01-03-2001	AU 6583300 A		19-03-2001
		BG 106383 A		30-09-2002
		BR 0013476 A		30-04-2002
		CN 1370163 T		18-09-2002
		CZ 20020617 A3		12-06-2002
		EP 1214318 A1		19-06-2002
		WO 0114375 A1		01-03-2001
		HU 0202494 A2		28-10-2002
		JP 2003507478 T		25-02-2003
		NO 20020832 A		12-04-2002
		SK 2402002 A3		10-09-2002
WO 9854093	A 03-12-1998	AU 734009 B2		31-05-2001
		AU 7594498 A		30-12-1998
		EP 0984692 A1		15-03-2000
		JP 2002501532 T		15-01-2002
		WO 9854093 A1		03-12-1998
		US 6380203 B1		30-04-2002
		US 6235741 B1		22-05-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(72)発明者 ハリス, フィリップ, アンソニー

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジャン, デイヴィッド, ケンドール

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ピール, マイケル, ロバート

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 レノ, マイケル, ジョン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 レオルト, タラ, レナエ

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 バディアン, ジェニファー, ジー.

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 スティーブンス, カーク, ローレンス

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ヴィール, ジェームズ, マーヴィン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ディッカーソン, スコット, ハワード

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 タヴァレス, フランシス, ザビエル

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーク
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 FF10 GG01 GG03 GG04 GG06

HH01 HH04

4C084 AA19 MA02 NA14 ZB262 ZC022

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA03 MA05 NA14 ZB26 ZC02