

(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2010-510216

(P2010-510216A)

(43) 公表日 平成22年4月2日 (2010. 4. 2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 513/04 (2006.01)	C07D 513/04 361	4C072
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 513/04 CSP	4C084
A61K 31/55 (2006.01)	C07D 519/00 301	4C086
A61K 31/551 (2006.01)	A61K 31/55 ZNA	4H039
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/551	4H045
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-537209 (P2009-537209)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月15日 (2007. 11. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月22日 (2009. 6. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/023999
 (87) 国際公開番号 W02008/060597
 (87) 国際公開日 平成20年5月22日 (2008. 5. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/859, 113
 (32) 優先日 平成18年11月15日 (2006. 11. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/984, 149
 (32) 優先日 平成19年10月31日 (2007. 10. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物

(57) 【要約】

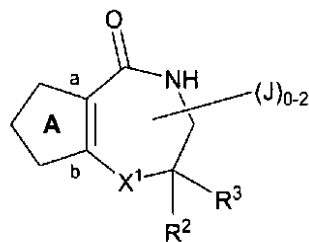
本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物に関する。本発明はまた、上記化合物を含む薬学的に受容可能な組成物および種々の疾患、状態または障害の処置において上記組成物を使用する方法を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を調製するためのプロセスを提供する。上記種々の疾患、障害または状態としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、もしくは過剰増殖性疾患、神経変性疾患、または免疫学的に媒介される疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 4 0】

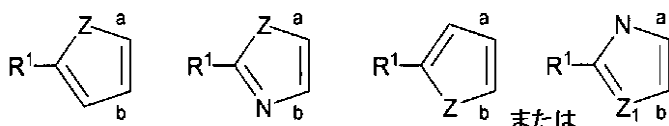


(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって；ここで

環 A は、

【化 4 1】

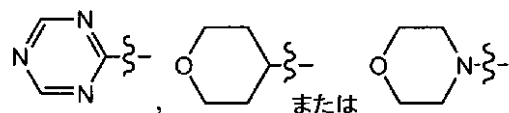
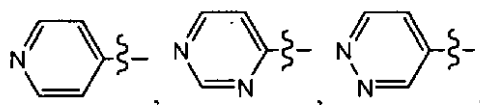


であり、ここで環 A 上の各置換可能な炭素原子は、必要に応じて、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールで置換され、ここで該 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 ~ 3 個の J^A 基で置換され；

Z は S、- N Q -、または O であり；

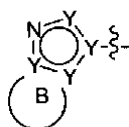
 Z_1 は N であり； X^1 は、O、- N R⁵ -、S、または - C R⁵ R^{5'} - であり；R¹ は、

【化 4 2】



から選択される六員環であり、そして必要に応じて、環 B と縮合されるか；または R¹ は、

【化 4 3】



であり；そして

R¹ は、必要に応じて、1 ~ 5 個の R⁵ 基で置換され；

各 Y は、独立して C または N であり；

環 B は、各々独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 員環から 8 員環の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環であり；

R² および R³ の各々は、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 員環から 8 員環の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または各々独立して窒

10

20

30

40

50

素、酸素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個ヘテロ原子を有する 8 員から 12 員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環であり；そして R^2 および R^3 は、必要に応じて、それぞれ、0 ~ 5 個の J^2 基および 0 ~ 5 個の J^3 基で置換されるか；あるいは

R^2 および R^3 は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、3 員から 8 員の飽和もしくは部分的な飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個ヘテロ原子を有し、そして該環は、必要に応じて、0 ~ 5 個の $J^{2,3}$ 基で置換され；

R^5 もしくは $R^{5'}$ の各々は、独立して、H、 T^1 、Q、もしくは $-T^1-Q$ であり；各 T^1 は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで該 C_{1-6} 脂肪族基の最大 3 個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ で置換され；そして各 T^1 は、必要に応じて、0 ~ 2 個の J^T 基で置換され；

各 Q は、独立して、H、 C_{1-6} 脂肪族基、各々独立して O、N、もしくは S から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 員から 8 員の芳香族もしくは非芳香族の単環式環、または各々独立して O、N もしくは S から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 員から 12 員の芳香族もしくは非芳香族の二環式環系であり；各 Q は、必要に応じて、0 ~ 5 個の J^Q 基で置換され；

J^Q 、 J^T 、 J^2 、 J^3 、および $J^{2,3}$ の各々は、独立して、H、 C_{3-6} シクロ脂肪族、ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、 $-O$ (ハロ C_{1-4} 脂肪族)、3 員から 6 員のヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、 CN 、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択され、ここで該 C_{1-6} 脂肪族の最大 3 個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ で置換され；

J^A もしくは R^J の各々は、独立して、H、ハロ、 NO_2 、 CN 、 C_{3-6} シクロ脂肪族、ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、 $-O$ (ハロ C_{1-4} 脂肪族)、3 員から 6 員のヘテロシクリル、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員から 6 員の単環式芳香族環、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 員から 12 員の芳香族二環式環、または C_{1-6} 脂肪族から選択され、ここで該 C_{1-6} 脂肪族の最大 3 個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ で置換され；

各 R は、独立して、H もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり；

各 J は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 脂肪族、シクロアルキル、複素環、アリール、もしくはヘテロアリールであり、ここで C_{1-4} 脂肪族、シクロアルキル、複素環、アリール、もしくはヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 ~ 3 個の R^J 基で置換され、

2 個の J 基は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、3 員から 8 員の飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環を形成し、ここで該環は、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該環は、必要に応じて、1 ~ 3 個の R^J 基で置換され；あるいは

1 個の J 基と R^2 もしくは R^3 は、これらが結合される炭素原子と一緒にあって、3 員から 8 員の飽和、部分的な飽和、または芳香族の単環式環を形成し、ここで該環は、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、該環は、必要に応じて、1 ~ 3 個の R^J 基で置換され；

ただし、 R^2 および R^3 はともに H であるかまたはともにメチルであり、 X^1 は CH_2 でありかつ環 A は

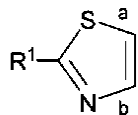
10

20

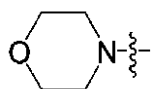
30

40

【化 4 4】

である場合； R¹ は

【化 4 5】



10

ではない、化合物。

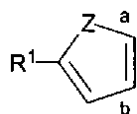
【請求項 2】

Z は S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A は

【化 4 6】



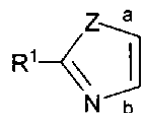
20

である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A は

【化 4 7】



30

である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

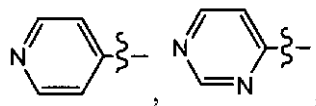
【請求項 5】

Z は S である、請求項 3 または 4 に記載の化合物。

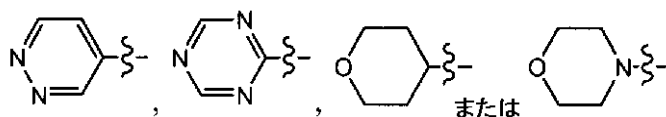
【請求項 6】

R¹ は

【化 4 8】



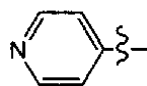
40

であり、そして必要に応じて、1～5 個の R⁵ 基で置換される、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ は

【化 4 9】



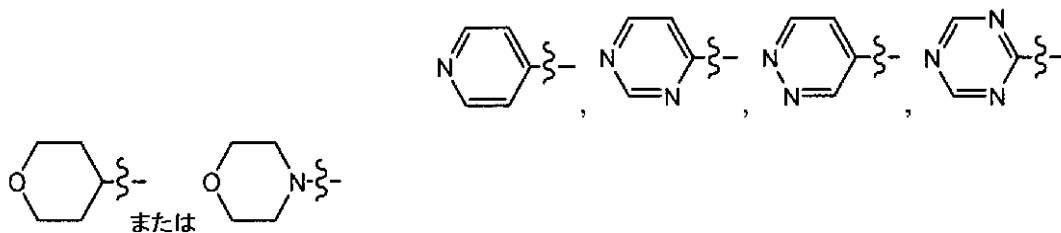
50

であり、そして必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換されている、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 は、環Bと縮合した6員環であり、ここで該6員環は、

【化50】



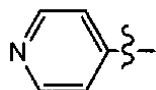
10

であり、そして環Bは、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3員から8員の飽和、部分的不飽和もしくは芳香族の単環式環であり、該6員環および環Bの各々は、必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 は、5員から6員のヘテロアリールと縮合した

【化51】



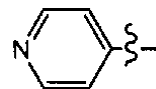
20

であり、ここで該縮合したピリジン - ヘテロアリール環系は、必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 はピロール環と縮合した

【化52】



30

であり、ここで該縮合したピリジン - ピロール環系は、必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換される、請求項9に記載の化合物。

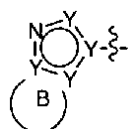
【請求項11】

R^1 は、必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換されたジヒドロベンゾオキサジンである、請求項8に記載の化合物。

【請求項12】

R^1 は

【化53】



40

であり、ここで環Bと縮合した5員環は、必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

X^1 は NR^5 である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R^5 は - T^1 - Qである、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

T^1 は C_{1-4} アルキルである、請求項14に記載の化合物。

50

【請求項 16】

Q は、各々独立して O、N および S から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員から 6 員の芳香族単環式環；または各々独立して O、N および S から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 9 員から 10 員の芳香族二環式環である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

X¹ は - C R⁵ R^{5'} - である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R⁵ および R^{5'} はともに H である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R² および R³ は、各々独立して、H もしくは非置換の C₁ ~ 4 アルキルである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 20】

R² および R³ はともに H である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R² および R³ のうちの一方は、C₁ ~ 4 アルキルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

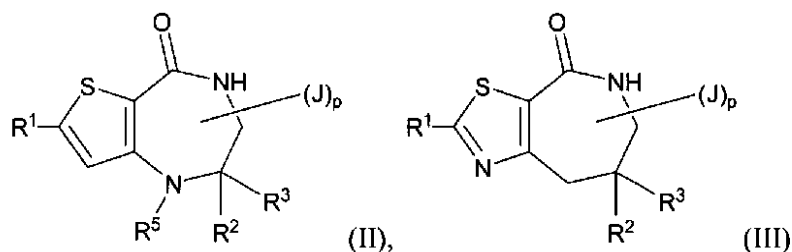
R² および R³ はともに、C₁ ~ 4 アルキルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 23】

式 (II) または式 (III)

20

【化 54】



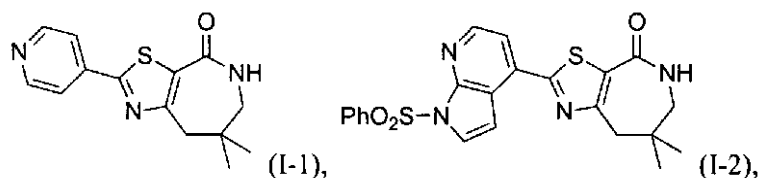
によって表される請求項 1 に記載の化合物であって、
ここで p は 0、1 または 2 である、化合物。

30

【請求項 24】

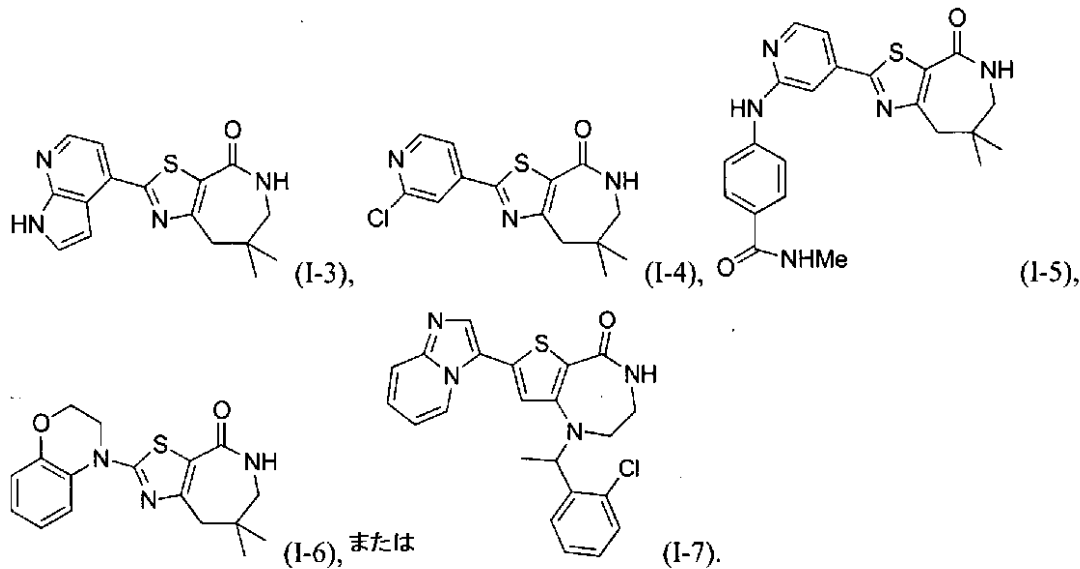
以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 55】



40

【化 5 6】



10

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントもしくはビヒクルを含む、組成物。

20

【請求項 2 6】

プロテインキナーゼ活性の阻害を必要とする患者におけるプロテインキナーゼ活性を阻害するための方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 7】

生物学的サンプル中のプロテインキナーゼ活性を阻害するための方法であって、該方法は、該生物学的サンプルと、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物とを接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 2 8】

前記プロテインキナーゼは P L K 1 である、請求項 2 6 または 2 7 に記載の方法。

30

【請求項 2 9】

増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に媒介される障害の処置を必要とする患者における、増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に媒介される障害を処置するための方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 0】

化学療法剤もしくは抗増殖性薬剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤を、前記患者に投与する工程をさらに包含し、ここで該さらなる治療剤は、処置される疾患に適しておりかつ単一投与形態として前記組成物とともに投与されるか、または複数投与形態の一部として該組成物とは別個に投与される、請求項 2 9 に記載の方法。

40

【請求項 3 1】

黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸部癌、肺癌、中枢神経系 (C N S) 癌、腎癌、前立腺癌、膀胱癌、もしくは膵臓癌から選択される癌の処置を必要とする患者における、該癌を処置するための方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 2】

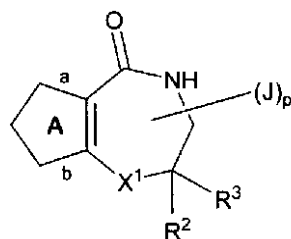
50

癌の処置を必要とする患者における癌を処置するための方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 3】

式 (I) の化合物 A :

【化 5 7】

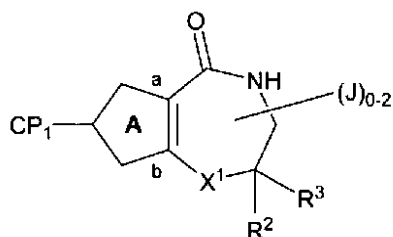


(I)

10

を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、以下の式 (B) の化合物 :

【化 5 8】



(B)

20

と、式 $R^1 - CP^2$ の化合物とを、適切なカップリング条件下で反応させて、式 (I) の化合物を形成する工程を包含し、ここで

式 (A) において、環 A、 X^1 、J、 R^2 および R^3 は、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に定義されるとおりであり ;

式 (B) において、環 A、 X^1 、J、 R^2 および R^3 は、請求項 1 に従って定義されるとおりであり、かつ CP^1 は適切なカップリングパートナーであり ; そして

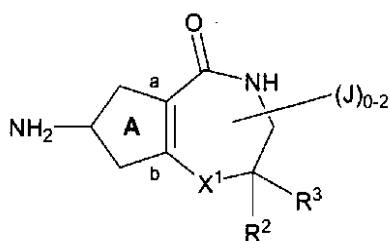
30

化合物 $R^1 - CP^2$ において、 R^1 は、請求項 1 に従って定義されるとおりであり、かつ CP^2 は CP^1 に対する適切なカップリングパートナーである、プロセス。

【請求項 3 4】

式 (A) の化合物 :

【化 5 9】



(A)

40

を Sandmeyer 条件下で反応させて、式 (B) の化合物を形成する工程をさらに包含する、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

(関連出願への相互参照)

本願は、2006年11月15日に出願された米国特許出願第60/859,113号、および2007年10月31日に出願された米国特許出願第60/984,149号への優先権を主張する。

【0002】

(発明の技術分野)

本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に受容可能な組成物、および上記組成物を種々の障害の処置において使用する為の方法を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を調製するためのプロセスを提供する。

10

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

新たな治療剤の探索が、疾患と関連した酵素および他の生体分子の構造のよりよい理解によって、近年大きく促進されてきた。集中的な研究の主題であって酵素の1つの重要なクラスは、プロテインキナーゼである。

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内の種々のシグナル伝達プロセスの制御を担う構造的に関連した酵素の大きなファミリーを構成する (Hardie, G and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995を参照のこと)。プロテインキナーゼは、それらの構造および触媒機能の保存に起因して共通の先祖遺伝子から進化してきたと考えられている。ほぼすべてのキナーゼは、250~300アミノ酸の類似の触媒性ドメインを含む。上記キナーゼは、それらがリン酸化する奇疾によってファミリーに分類され得る (例えば、プロテイン - チロシン、プロテイン - セリン/スレオニン、脂質など)。これらキナーゼファミリーの各々に概して対応する配列モチーフが、同定されてきた (例えば、非特許文献1; 非特許文献2; 非特許文献3; 非特許文献4; 非特許文献5を参照のこと)。

20

【0005】

一般に、プロテインキナーゼは、ヌクレオシドトリホスフェートからシグナル伝達経路に關与するタンパク質アクセプターへのホスホリル転移をもたらすことによって、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらリン酸化事象は、標的タンパク質生物学的機能を調節または制御し得る分子のオン/オフスイッチとして作用する。これらリン酸化事象は、種々の細胞外刺激および他の刺激に応答して最終的に誘発される。このような刺激の例としては、環境的ストレスシグナルおよび化学的ストレスシグナル (例えば、ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌エンドトキシン、および H_2O_2)、サイトカイン (例えば、インターロイキン-1 (IL-1) および腫瘍壊死因子 (TNF-)、ならびに増殖因子 (例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、および線維芽細胞増殖因子 (FGF)) が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、生存および細胞周期の調節に關連する1腫以上の細胞応答に影響を及ぼし得る。

30

40

【0006】

多くの疾患は、上記に記載されるようなプロテインキナーゼ媒介性事象によって誘発される異常な細胞応答と關連する。これら疾患としては、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病ならびにホルモン關連疾患が挙げられるが、これらに限定されない。従って、治療剤として有効なプロテインキナーゼインヒビターを見いだすために、医薬化学において実質的に努力がなされてきた。

【0007】

Polo様キナーゼ (PLK) は、酵母からヒトにまで及んで、種にまたがって非常に

50

保存されているセリン/スレオニンキナーゼのファミリーに属する（非特許文献6において概説される）。上記PLKキナーゼは、細胞周期において複数の役割（有糸分裂に入ることおよび有糸分裂を介した進行の制御が挙げられる）を有する。

【0008】

PLK1は、上記PLKファミリーの最もよく特徴づけられたメンバーである。PLK1は、広く発現されており、高い有糸分裂指数で、組織中で豊富である。PLK1のタンパク質レベルは上昇し、有糸分裂において最高点に達する（非特許文献7）。PLK1の上記報告された基質は、有糸分裂へ入ることおよび有糸分裂を介した進行を調節することが公知のすべての分子であり、そしてCDC25C、サイクリンB、p53、APC、BRCA2およびプロテアソームを含む。PLK1は、複数の癌タイプにおいてアップレギュレートされており、その発現レベルは、疾患の重篤度と相関する（非特許文献8）。PLK1は腫瘍遺伝子であり、NIH-3T3細胞を形質転換し得る（非特許文献9）。siRNA、アンチセンス、抗体のマイクロインジェクション、または細胞へのPLK1のドミナントネガティブ構築物のトランスフェクションによる、PLK1の枯渇または阻害は、インビトロにおける腫瘍細胞の増殖および生存性を低下させる（非特許文献10；非特許文献11、非特許文献12；非特許文献13）。PLK1を枯渇させた腫瘍細胞は、活性化した紡錘体チェックポイントおよび紡錘体形成、染色体整列および分離、ならびに細胞質分裂における欠損を有する。生存性の喪失は、アポトーシスの誘導の結果であると報告されてきた。対照的に、通常の細胞は、PLK1の枯渇に際して生存性を維持することが報告されてきた。siRNAによるPLK1のインビボノックダウンもしくはドミナントネガティブ構築物の使用は、異種移植片モデルにおける腫瘍の増殖阻害もしくは退縮をもたらす。

10

20

【0009】

PLK2は、細胞周期のG1期の間に主に発現され、中間期細胞における染色体に局在する。PLK2ノックアウトマウスは正常に発生し、繁殖力がありかつ通常の生存率を有するが、野生型マウスより約20%小さい。ノックアウト動物由来の細胞は、通常のマウスにおけるものよりゆっくりと細胞周期を介して進む（非特許文献14）。siRNAによるPLK2の枯渇もしくは細胞へのキナーゼ不活性変異体のトランスフェクションは、中心小体二倍化をブロックする。PLK2のダウンレギュレーションはまた、腫瘍細胞をタキソールに対して敏感にし、一部p53応答の抑制によって、有糸分裂異常（mitotic catastrophe）を促進する（非特許文献15）。

30

【0010】

PLK3は、細胞周期全体を通して発現され、G1から有糸分裂へと増加する。発現は、非常に増殖している卵巣腫瘍および乳癌においてアップレギュレートされ、より悪い予後と関連する（非特許文献16；非特許文献17）。有糸分裂の調節に加えて、PLK3は、細胞周期の間のゴルジ断片化（Golgi fragmentation）およびDNA損傷応答に関与すると考えられる。ドミナントネガティブ発現によるPLK3の阻害は、DNA損傷後にp53依存性アポトーシスを促進することが報告され、そして腫瘍細胞によるコロニー形成を抑制する（非特許文献18）。

40

【0011】

PLK4は、他のPLKファミリーメンバーとは、構造的により大きく異なっている。このキナーゼの枯渇は、癌細胞においてアポトーシスを引き起こす（非特許文献19）。PLK4ノックアウトマウスは、高い割合の有糸分裂中の細胞を伴って、そして部分的に、染色体を分離されて、E7.5で停止する（非特許文献20）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Hanks, S. K.、Hunter, T.、FASEB J.、1995年、9、p576-596

【非特許文献2】Knightonら、Science、1991年、253、p407

50

- 4 1 4

【非特許文献3】Hiles R、Cell、1992年、70、p419 - 429

【非特許文献4】Kunz R、Cell、1993年、73、p585 - 596

【非特許文献5】Garcia-Bustosa R、EMBO J、1994年、13、p2352 - 2361

【非特許文献6】Lowery DM R、Oncogene、2005年、24、p248 - 259

【非特許文献7】Hamanaka R、J Biol Chem、1995年、270、p21086 - 21091

【非特許文献8】Macmillan J C R、Ann Surg Oncol、2001年、8、p729 - 740 10

【非特許文献9】Smith M R R、Biochem Biophys Res Commun、1997年、234、p397 - 405

【非特許文献10】Guan R R、Cancer Res、2005年、65、p2698 - 2704

【非特許文献11】Liu X R、Proc Natl Acad Sci USA、2003年、100、p5789 - 5794

【非特許文献12】Fan Y R、World J Gastroenterol、2005年、11、p4596 - 4599

【非特許文献13】Lane H A R、J Cell Biol、1996年、135、p1701 - 1713 20

【非特許文献14】Ma S R、Mol Cell Biol、2003年、23、p6936 - 6943

【非特許文献15】Burns T F R、Mol Cell Biol、2003年、23、p5556 - 5571

【非特許文献16】Weichert W R、Br J Cancer、2004年、90、p815 - 821

【非特許文献17】Weichert W R、Virchows Arch、2005年、446、p442 - 450

【非特許文献18】Li Z R、J Biol Chem、2005年、280、p16843 - 16850 30

【非特許文献19】Li J R、Neoplasia、2005年、7、p312 - 323

【非特許文献20】Hudson JW R、Current Biology、2001年、11、p441 - 446

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

上記プロテインキナーゼファミリーの分子は、腫瘍細胞成長、増殖および生存に影響を与えた。従って、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物を開発する必要がある。細胞分裂にとって必須として上記PLKキナーゼに影響を与える証拠は強い。細胞周期のブロックは、腫瘍細胞増殖および生存性の阻害に対する臨床的に確認されたアプローチである。従って、腫瘍細胞の増殖を阻害しかつ生存性を低下させるプロテインキナーゼのPLKファミリー（例えば、PLK1、PLK2、PLK3、およびPLK4）のインヒビターとして有用な化合物を開発することは、特に、癌のための新たな処置を開発する強い医学的必要性があるので、望ましい。

40

【課題を解決するための手段】

【0014】

（発明の要旨）

本発明の化合物は、プロテインキナーゼインヒビターとして有用である。いくつかの実

50

施形態において、これら化合物は、P L K プロテインキナーゼのインヒビターとして有効であり、そしていくつかの実施形態において、P L K 1 プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。これら化合物は、本明細書に定義されるとおりである。

【0015】

これら化合物およびその薬学的に受容可能な塩は、種々の疾患、障害または状態（自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、もしくは過剰増殖性疾患、神経変性疾患、または免疫学的に媒介される疾患が挙げられるが、これらに限定されない）を処置または予防するために有用である。本発明によって提供される化合物（およびその適切な塩）はまた、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究；このようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新たなキナーゼインヒビターの比較評価のために有用である。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

（発明の詳細な説明）

本発明は、本明細書で定義されるような、式（I）、式（II）、および式（III）の化合物を記載する。

【0017】

本発明の化合物は、上記に広く記載されるもの、ならびに本明細書に記載されるクラス、サブクラスおよび種によってさらに例示されるものを包含する。本明細書において使用される場合、別段示されない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表（C A S バージョン，H a n d b o o k o f C h e m i s t r y a n d P h y s i c s，第75版）に従って同定される。さらに、有機化学の一般原則は、O r g a n i c C h e m i s t r y，T h o m a s S o r r e l l，U n i v e r s i t y S c i e n c e B o o k s，S a u s a l i t o：1999，およびA d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y，第5版，E d.：S m i t h，M. B. a n d M a r c h，J.，J o h n W i l e y & S o n s，N e w Y o r k：2001（これらの内容全体は、本明細書に参考として援用される）に記載される。

20

【0018】

本明細書に記載される場合、原子の特定された数範囲は、その中の任意の整数を含む。例えば、1～4個の原子を有するグループは、1個の原子、2個の原子、3個の原子、または4個の原子を有し得る。

30

【0019】

本明細書に記載される場合、本発明の化合物は、必要に応じて、1個以上の置換基（例えば、上記に広く例示されるもの、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種によって例示されるもの）で置換され得る。語句「必要に応じて、置換される」が、語句「置換されているかもしくは置換されていない」と交換可能に使用されることが認識される。一般に、用語「置換される」とは、用語「必要に応じて」が前に置かれてもそうでなくても、所定の構造における水素ラジカルを、特定の置換基のラジカルで交換することをいう。別段示されない限り、必要に応じて置換される基は、上記基の各置換可能な位置において置換基を有し得る。そして任意の所定の構造における1つより多い位置が、特定の基から選択される1つより多い置換基で置換され得る場合、上記置換基は、あらゆる位置において同じであっても異なってもどちらでもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なもしくは化学的に可能な化合物の形成を生じるものである。

40

【0020】

用語「安定な」とは、本明細書において使用される場合、本明細書に開示される目的のうちの1つ以上に関して、化合物の生成、検出、回収、精製、および使用を可能にする条件に供された場合に実質的に変化しない化合物をいう。いくつかの実施形態において、安定な化合物もしくは化学的に可能な化合物は、水分もしくは他の化学的に反応性の条件の

50

非存在下で、少なくとも1週間にわたって、40以下の温度で維持される場合に実質的に変化しないものである。

【0021】

用語「脂肪族の」または「脂肪族基」とは、本明細書において使用される場合、完全に飽和しているか、または上記分枝の残りに1つの結合位置を有する1つ以上の不飽和ユニットを含む、直鎖（すなわち、非分枝の）または分枝の、置換されたもしくは置換されていない炭化水素鎖を意味する。別段特定されない限り、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含む。なお他の実施形態において、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含み、なお他の実施形態において、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含む。適切な脂肪族基としては、直鎖状もしくは分枝の、置換されたもしくは置換されていない、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の例としては、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*sec*-ブチル、ビニル、*n*-ブテニル、エチニル、および*tert*-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0022】

用語「シクロ脂肪族の」とは、完全に飽和しているかまたは1個以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、分子の残りに対して1つの結合点を有する、単環式 $C_3 - 8$ 炭化水素もしくは二環式 $C_8 - 12$ 炭化水素をいい、上記二環式環系における任意の個々の環は3～7員を有する。適切なシクロ脂肪族基としては、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の例としては、シクロヘキシル、シクロプロペニル、およびシクロブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0023】

用語「ヘテロ脂肪族の」とは、本明細書において使用される場合、脂肪族基であって、1個または2個の炭素原子が酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素のうちの1個以上で独立して置換されているものを意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換されていても置換されていなくてもよいし、分枝鎖であっても非分枝鎖であってもよいし、環式であっても非環式であってもよく、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」または「複素環式」基を含む。

【0024】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」とは、本明細書において使用される場合、非芳香族の、単環式、二環式、または三環式の環系であって、1個以上の環員が独立して選択されたヘテロ原子であるものを意味する。いくつかの実施形態において、上記「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」基は、1個以上の環員が、酸素、硫黄、窒素、もしくはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、かつ上記系における各環が3～7個の環員を含む、3個から14個の環員を有する。

30

【0025】

適切な複素環としては、3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンゾイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ビペリジニル、2-ビペリジニル、3-ビペリジニル、4-ビペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【 0 0 2 6 】

環式基（例えば、シクロ脂肪族および複素環）は、直線的に縮合され得るか、または架橋され得るか、またはスピロ環式であり得る。

【 0 0 2 7 】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、もしくはリン（窒素、硫黄、もしくはリンの任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；複素環式環の置換可能な窒素（例えば、N（3，4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルにおけるような）、NH（ピロリジニルにおけるような）またはNR +（N - 置換されたピロリジニルにおけるような））が挙げられる）のうちの1個以上を意味する。

【 0 0 2 8 】

用語「置換されていない」とは、本明細書において使用される場合、ある部分が不飽和の1個以上の単位を有することを意味する。

【 0 0 2 9 】

用語「非芳香族の」とは、本明細書において使用される場合、飽和もしくは部分不飽和いずれかの環を記載する。

【 0 0 3 0 】

用語「芳香族の」とは、本明細書において使用される場合、完全に不飽和である環を記載する。

【 0 0 3 1 】

用語「アルコキシ」、または「チオアルキル」とは、本明細書において使用される場合、酸素（「アルコキシ」）または硫黄（「チオアルキル」）原子を介して主要炭素鎖に結合される、以前に定義されるようなアルキル基をいう。

【 0 0 3 2 】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロ脂肪族」、および「ハロアルコキシ」とは、場合により、1個以上のハロゲン原子で置換され得るアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」、「ハロ」、および「h a l」とは、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【 0 0 3 3 】

用語「アリール」とは、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」におけるような大きな部分の一部として使用され、合計で4個から14個の環員を有する単環式、二環式、および三環式の環系であって、上記系における少なくとも1個の環が芳香族でありかつ上記系における各環が3～7個の環員を含むものをいう。用語「アリール」とは、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。用語「アリール」とはまた、本明細書において以下で定義されるヘテロアリール環系をいう。

【 0 0 3 4 】

用語「ヘテロアリール」とは、単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」におけるような大きな部分の一部として使用され、単環式、二環式、および三環式の環系であって、合計で5～14個の環員を有しかつ上記環における少なくとも1個の環が芳香族であり、上記系における少なくとも1個の環が1個以上のヘテロ原子を含み、そして上記系における各環が3～7個の環員を含むものをいう。上記「ヘテロアリール」とは、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。適切なヘテロアリール環としては、2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3 - ピリダジニル）、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5 - テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2 - トリアゾリルおよび5 - トリアゾリル）、2 - チエニル、3 - チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、インドリル（例えば、2 - インドリル）、ピ

10

20

30

40

50

ラゾリル（例えば、2 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、キノリニル（例えば、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル）、およびイソキノリニル（例えば、1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル、または 4 - イソキノリニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

用語「保護基 (protecting group)」および「保護基 (protective group)」とは、本明細書において使用される場合、交換可能であり、かつ多官能性化合物における 1 個以上の所望の反応部位を一時的にブロックするために使用される薬剤をいう。特定の実施形態において、保護基は、以下の特徴のうちの 1 つ以上、または好ましくは以下の特徴のすべてを有する：a) 保護された基質を与えるために良好な収率で官能基に選択的に付加される、b) 他の反応部位の 1 個以上において起こる反応に安定である；および c) 再生された脱保護された官能基を攻撃しない試薬によって、良好な収率で選択的に除去可能である。例示的な保護基は、Greene, T. W. らによって、Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons, New York: 1999 (および上記書籍の他の編者) において詳述される (その内容全体は、本明細書に参考として援用される)。用語「窒素保護基」とは、本明細書において使用される場合、多官能性化合物における 1 個以上の望ましい窒素反応部位を一時的にブロックするために使用される薬剤をいう。好ましい窒素保護基はまた、上記に例示される特徴を有し、そして特定の例示的な窒素保護基はまた、Greene, T. W. ら, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons, New York: 1999 の第 7 章において詳述される (その内容全体は、本明細書に参考として援用される)。

【0036】

いくつかの実施形態において、アルキル鎖または脂肪族鎖は、必要に応じて、別の原子または基で中断され得る。このことは、上記アルキル鎖もしくは上記脂肪族鎖のメチレン単位が、必要に応じて、上記他の原子もしくは基で置換されていることを意味する。このような原子もしくは基の例としては、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRSO₂NR-、-SO-、または -SO₂- (ここで R は本明細書で定義される) が挙げられるが、これらに限定されない。別段特定されない限り、上記選択的置換は、化学的に安定な化合物を形成する。選択的中断は、上記鎖内および上記鎖のいずれかの末端の両方で；すなわち、結合点および / または同様に末端の両方において起こり得る。2 つの選択肢的置換はまた、それらが化学的に安定な化合物を生じる限りにおいて、鎖内で互いに隣り合うことができる。選択肢的中断または選択肢的置換はまた、鎖中の炭素原子のすべてを完全に置換し得る。例えば、C₃ 脂肪族は、必要に応じて、-NR-、-C(O)-、および -NR- によって中断され得るかまたは置換されて、-NRC(O)NR- (すなわち、尿素) を形成し得る。

【0037】

別段特定されない限り、上記置換または中断が末端で起こる場合、上記置換原子は、上記末端上の H に結合される。例えば、-CH₂CH₂CH₃ が必要に応じて、-O- で中断されるとすると、得られる化合物は、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃、または -CH₂CH₂OH であり得る。

【0038】

別段示されない限り、本明細書で示される構造はまた、上記構造のすべての異性形態 (例えば、鏡像体、ジアステレオマー、および幾何異性体 (geometric) (または

10

20

30

40

50

配座異性体 (conformational)) ; 例えば、各不斉中心についての R 配置および S 配置、(Z) および (E) の二重結合異性体、および (Z) および (E) の配座異性体を含むことを意味される。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体混合物、ジアステレオマー混合物、および幾何異性体混合物 (または配座異性体混合物) は、本発明の範囲内である。

【 0 0 3 9 】

別段示されない限り、本発明の化合物の互変異性形態は、本発明の範囲内である。

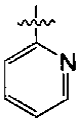
【 0 0 4 0 】

別段示されない限り、置換基は、任意の回転可能な結合の周りに、自由に回転し得る。

例えば、

【 0 0 4 1 】

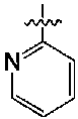
【 化 1 】



として示される置換基はまた、

【 0 0 4 2 】

【 化 2 】



を表す。さらに、別段示されない限り、本明細書に示される構造はまた、1個以上の同位体が富化された原子の存在のみが異なる化合物を含むことが意味される。例えば、水素が重水素もしくはトリチウムによって置換されることまたは炭素が ^{13}C - または ^{14}C - 富化された炭素で置換されることを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【 0 0 4 3 】

以下の略語が使用される：

P G	保護基
L G	脱離基
D C M	ジクロロメタン
A c	アセチル
D M F	ジメチルホルムアミド
E t O A c	酢酸エチル
D M S O	ジメチルスルホキシド
M e C N	アセトニトリル
T C A	トリクロロ酢酸
A T P	アデノシン三リン酸
E t O H	エタノール
P h	フェニル
M e	メチル
E t	エチル
B u	ブチル
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート
H E P E S	4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸
B S A	ウシ血清アルブミン
D T T	ジチオスレイトール

M O P S 4 - モルホリンプロパンスルホン酸
 N M R 核磁気共鳴
 H P L C 高速液体クロマトグラフィー
 L C M S 液体クロマトグラフィー - 質量分析法
 T L C 薄層クロマトグラフィー
 R t 保持時間。

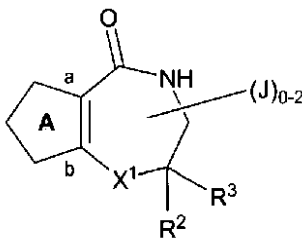
【 0 0 4 4 】

(化合物)

一局面において、本発明は、式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する：

【 0 0 4 5 】

【化 3】

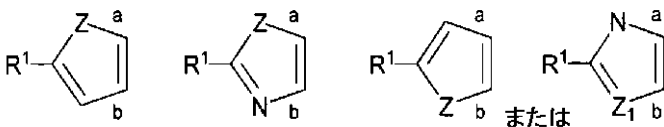


(I)

式 (I) において、環 A は、

【 0 0 4 6 】

【化 4】



であり、ここで環 A 上の各置換可能な炭素原子は、必要に応じて、ハロ、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールで置換され、ここで上記 C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 ~ 3 個の J^A 基で置換される；

Z は S、- N Q -、または O であり；

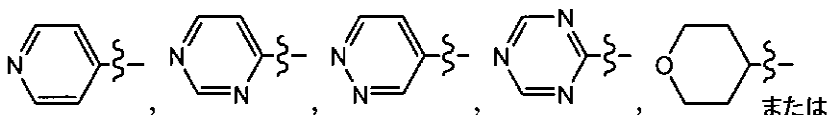
Z₁ は N であり；

X¹ は、O、- N R⁵ -、S、または - C R⁵ R⁵ ' - であり；

R¹ は、

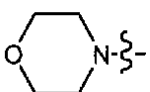
【 0 0 4 7 】

【化 5】



【 0 0 4 8 】

【化 6】



であるか；必要に応じて、環 B と縮合されるか；または R¹ は、

【 0 0 4 9 】

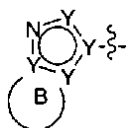
10

20

30

40

【化 7】



であり；そして必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換され；

各Yは、独立してCまたはNであり；

環Bは、各々独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3員から8員の飽和、部分不飽和、または芳香族の単環式環であり；

R^2 および R^3 の各々は、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する3員から8員の飽和、部分不飽和、または芳香族の単環式環；または各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～5個のヘテロ原子を有する、8員から12員の飽和、部分不飽和、または芳香族の二環式環であり；そして R^2 および R^3 は、必要に応じて、それぞれ、0～5個の J^2 基および0～5個の J^3 基で置換されるか；または

R^2 および R^3 は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、3員から8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成し、ここでこの環は、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有し、そしてこの環は、必要に応じて、0～5個の $J^{2,3}$ 基で置換され；

R^5 または $R^{5'}$ の各々は、独立して、H、 T^1 、Q、または $-T^1-Q$ であり；

各 T^1 は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで上記 C_{1-6} 脂肪族基の最大3個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ で置換され；そして各 T^1 は、必要に応じて、0～2個の J^T 基で置換され；

各Qは、独立して、H、 C_{1-6} 脂肪族、各々独立してO、N、もしくはSから選択される0～4個のヘテロ原子を有する3員から8員の芳香族もしくは非芳香族の単環式環、または各々独立してO、N、もしくはSから選択される0～5個のヘテロ原子を有する8員から12員の芳香族もしくは非芳香族の二環式環系であり；各Qは、必要に応じて、0～5個の J^Q 基で置換され；

J^Q 、 J^T 、 J^2 、 J^3 、および $J^{2,3}$ の各々は、独立して、H、 C_{3-6} シクロ脂肪族、ハロ(C_{1-4} 脂肪族)、 $-O$ (ハロ C_{1-4} 脂肪族)、3～6員のヘテロシクリル、ハロ、 NO_2 、CN、または C_{1-6} 脂肪族から選択され、ここで上記 C_{1-6} 脂肪族の最大3個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ で置換され；

J^A または R^J の各々は、独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{3-6} シクロ脂肪族、ハロ(C_{1-4} 脂肪族)、 $-O$ (ハロ C_{1-4} 脂肪族)、3員から6員のヘテロシクリル、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する5員から6員の単環式芳香族環、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～5個のヘテロ原子を有する8員から12員の芳香族二環式環、または C_{1-6} 脂肪族から選択され、ここで上記 C_{1-6} 脂肪族の最大3個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ で置換され；

各Rは、独立して、Hまたは置換されていない C_{1-6} アルキルであり；

各Jは、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 脂肪族、シクロアルキル、複素環、アリアル、またはヘテロアリアルであり、ここで C_{1-4} 脂肪族、シクロアルキル、複素環、アリアル、またはヘテロアリアルは、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する5員から6員の単環式芳香族環、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～5個のヘテロ原子を有する8員から12員の芳香族二環式環、または C_{1-6} 脂肪族から選択され、ここで上記 C_{1-6} 脂肪族の最大3個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ で置換され；

2個のJ基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、3員から8員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環を形成し、ここで上記環は、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有し、そして上記環は、必要に

10

20

30

40

50

じて、1～3個の R^1 基で置換されるか；あるいは

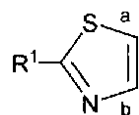
1個の R^1 基と R^2 もしくは R^3 は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、3員から8員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環を形成し、ここで上記環は、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有し、そして上記環は、必要に応じて、1～3個の R^1 基で置換される。

【0050】

R^2 および R^3 がともにHであるかまたはともにメチルであり、 X^1 が CH_2 であり、環Aが

【0051】

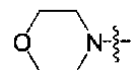
【化8】



である場合； R^1 は

【0052】

【化9】



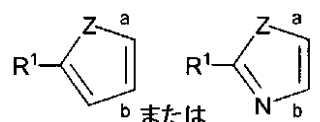
ではない。

【0053】

本発明の化合物の実施形態は、ZがSであるか；または環Aは

【0054】

【化10】



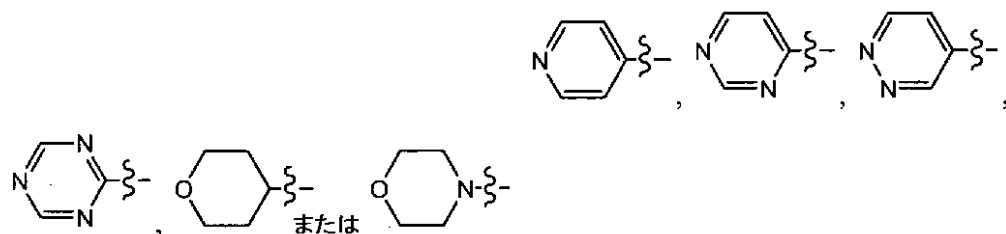
であるものを含む。

【0055】

いくつかの他の実施形態において； R^1 は、

【0056】

【化11】



であり、そして必要に応じて、1～5個の R^5 基で置換される。いくつかの他の実施形態において、 R^1 は、環Bと縮合した6員環であり、ここで上記6員環は、

【0057】

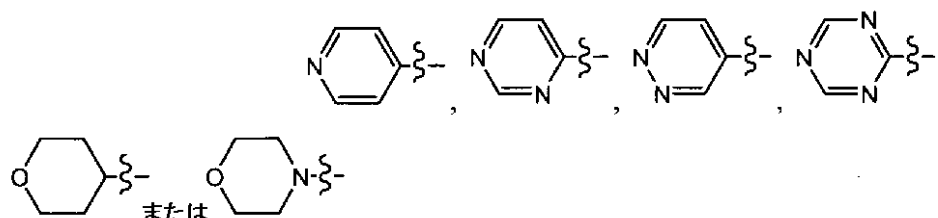
10

20

30

40

【化 1 2】

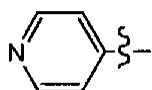


であり、そして環 B は、各々独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 員から 8 員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環であり、上記 6 員環および環 B の各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の R^5 基で置換される。なおいくつかの他の実施形態において、 R^1 は、5 員から 6 員のヘテロアリールと縮合した

10

【0058】

【化 1 3】

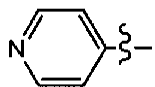


であり、ここで上記縮合したピリジン - ヘテロアリール環系は、必要に応じて、1 ~ 5 個の R^5 基で置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピロール環と縮合した

20

【0059】

【化 1 4】

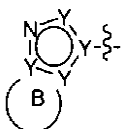


であり、ここで上記縮合したピリジン - ピロール環系は、必要に応じて、1 ~ 5 個の R^5 基で置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、必要に応じて、1 ~ 5 個の R^5 基で置換されたジヒドロベンゾオキサジン（例えば、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン）である。いくつかの他の実施形態において、 R^1 は、

30

【0060】

【化 1 5】



であり、ここで環 B と縮合した上記 5 員環は、必要に応じて、1 ~ 5 個の R^5 基で置換される。

【0061】

いくつかの実施形態において、 X^1 は NR^5 であり、ここで R^5 は - T^1 - Q であり得、ここで T^1 は C_{1-4} アルキルであり得、Q は各々独立して O、N および S から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員から 6 員の芳香族単環式環であり得るか；または各々独立して O、N および S から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 9 員から 10 員の芳香族二環式環であり得る。いくつかの実施形態において、 X^1 は、- CR^5R^5 - である。 R^5 および R^5 ' の両方は H であり得る。

40

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、各々独立して、H または置換されていない C_{1-4} アルキルであり得る； R^2 および R^3 はともに H であるか； R^2 および R^3 のうちの一方は、 C_{1-4} アルキルであるか；または R^2 および R^3 はともに C_{1-4} アルキルであり得る。

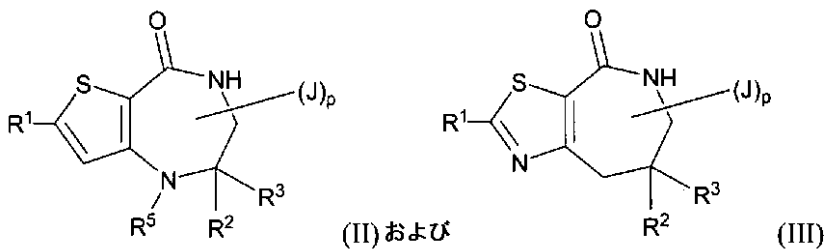
【0063】

別の局面において、本発明は、式 (II) および式 (III) の化合物を特徴とする：

50

【 0 0 6 4 】

【 化 1 6 】



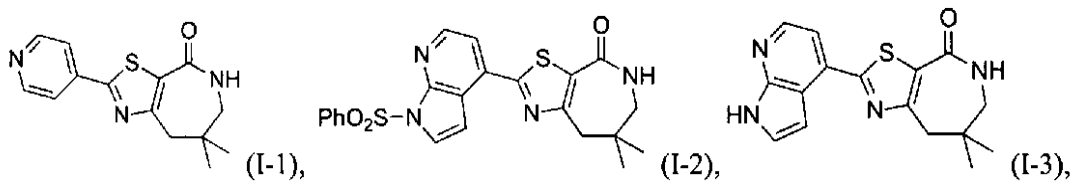
ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、および J は、式 (I) におけるように定義され、そして p は、0、1、または2である。 10

【 0 0 6 5 】

なお別の局面において、本発明は、以下の特定の化合物を提供する：

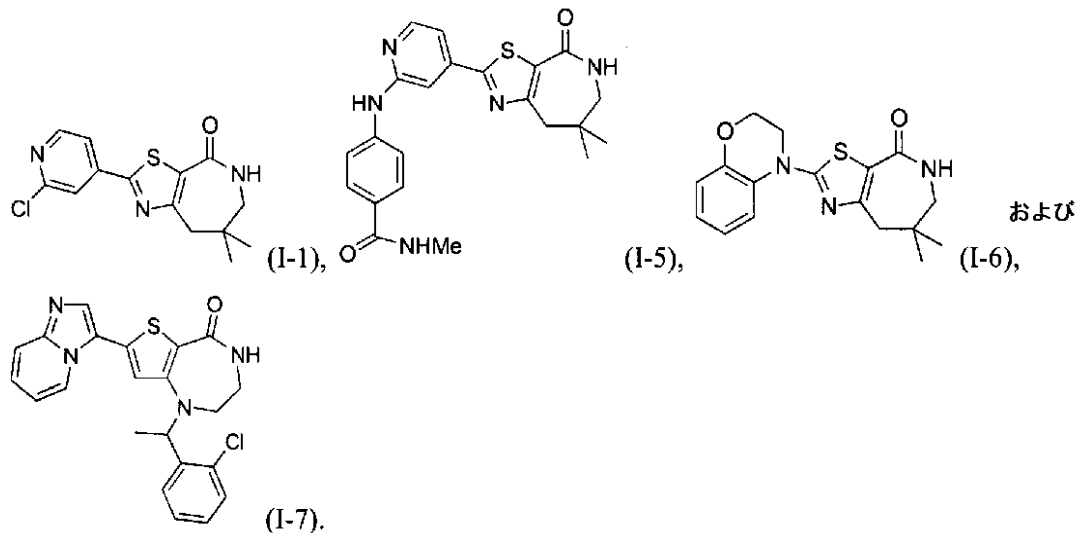
【 0 0 6 6 】

【 化 1 7 】



【 0 0 6 7 】

【 化 1 8 】



他の局面において、本発明は、式 (I)、(II)、または (III) の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントもしくはビヒクルを含む組成物を提供する。なお別の局面において、本発明は、患者におけるプロテインキナーゼ活性を、上記患者に、式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物を投与することによって阻害する為の方法を提供する。なおさらなる局面において、本発明は、生物学的サンプル中におけるプロテインキナーゼ活性を、上記生物学的サンプルと、式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物とを接触させることによって阻害するための方法を提供する。上記プロテインキナーゼは PLK1 である。 40

【 0 0 6 8 】

なおさらなる局面において、本発明は、患者における増殖障害、神経変声障害、自己免疫障害、炎症性障害、もしくは免疫学的に媒介される障害を、式 (I)、(II)、または (III) の化合物を患者に投与する工程によって処置するための方法を提供する。こ 50

の方法は、上記患者に、化学療法剤もしくは抗増殖性薬剤、抗炎症剤、免疫調節薬剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤を投与する工程を包含し得、ここで上記さらなる治療剤は、処置される上記疾患に適切であり；そして上記さらなる治療剤は、単一投薬形態として上記組成物と一緒に、または複数投与形態の一部として上記組成物とは別個に投与される。

【0069】

別の局面において、本発明は、患者における黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸部癌、肺癌、中枢神経系（CNS癌）、腎癌、前立腺癌、膀胱癌、もしくは膵臓癌から選択される癌を処置するための方法を提供し、ここで上記方法は、式（I）、（II）、もしくは（III）の化合物を上記患者に投与する工程を包含する。

10

【0070】

なお別の局面において、本発明は、患者における癌を処置するための方法を提供し、ここで上記方法は、式（I）、（II）、もしくは（III）の化合物を上記患者に投与する工程を包含する。

【0071】

（一般的合成方法論）

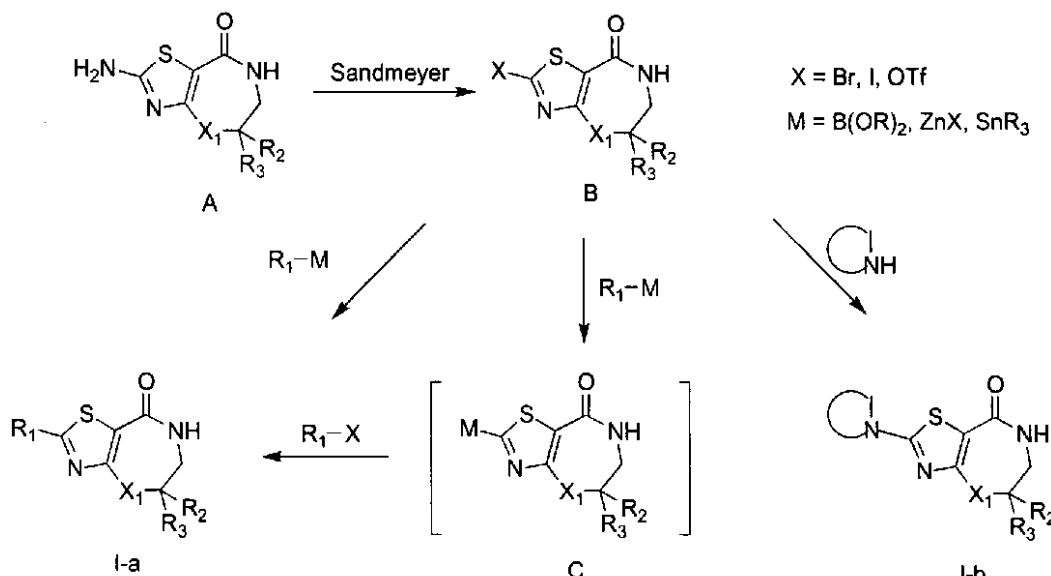
本発明の化合物は、以下の一般的スキーム、および以下の調製実施例に示される方法のような方法によって、一般に調製され得る。別段示されない限り、以下のスキームにおけるすべての変数は、本明細書において定義されるとおりである。

20

【0072】

【化19】

（スキーム1）



30

40

上記のスキーム1は、化合物I-aを与える合成経路を示す。化合物Aを、Bogatski, A. V., Physicochemical Institute, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Odessa 270080に従って調製した。Sandmeyer反応を、化合物Aに対して実施し、化合物Bを生じた。次いで、化合物Bをカップリング反応（例えば、Suzuki (M = B(OR)₂)、Negishi (M = ZnX) もしくはStille (M = SnR₃) に供して、化合物I-aを得た。Sandmeyer反応の詳細については、例えば、J. K. Kochi, The Mechanism of the Sandmeyer and Meerwein Reactions, J. Am. Chem. Soc

50

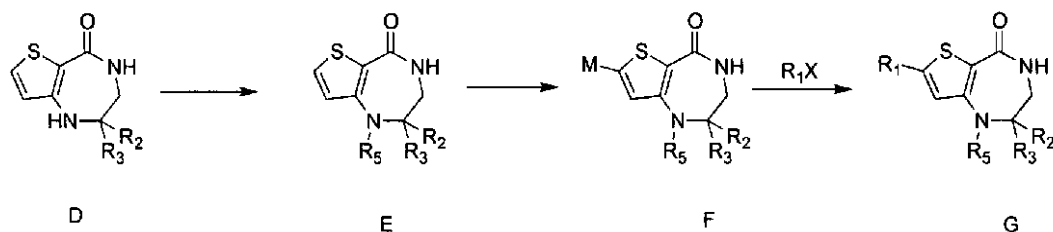
、1957, 79 (11): 2942 - 2948; H. H. Hodgson, The Sandmeyer Reaction, Chem. Rev., 1947, 40 (2): 251 - 277を参照のこと; これらの内容全体は、本明細書に参考として援用される。本明細書において使用される場合、用語「Sandmeyer 条件」とは、Sandmeyer 反応が行われる条件をいう。代替の合成は、Mを化合物Bに挿入して、中間化合物Cを得、次いで、これをアリールハライドとの反応に供して、化合物I - aを得ることであった。化合物I - bを、化合物Bと環式アミンとの間のパラジウム触媒によるカップリング反応を使用して合成した。

【0073】

【化20】

10

(スキーム2)



上記のスキーム2は、本発明の化合物を調製するための一般的合成経路を示す。化合物D (WO 2000 64904のように調製される) のアルキル化は、化合物Eを与えた。M (M = ボロン酸エステルもしくはボロン酸 ($B(OR)_2$)、亜鉛酸塩 ($M = ZnX$)、またはスズ酸塩 ($M = SnR^3$)) での2位の置換、続いて、アリールハライド R^1X との反応は、化合物Gを与えた。

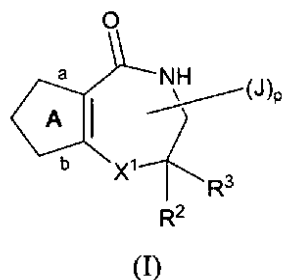
20

【0074】

従って、本発明はまた、本発明の化合物を調製するためのプロセスを提供する。具体的には、本発明は、式(I)の化合物:

【0075】

【化21】



30

を調製するためのプロセスを提供する。

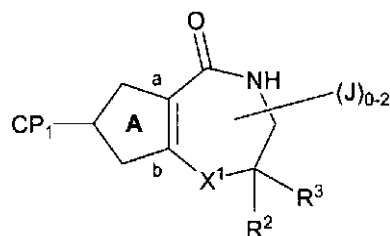
【0076】

上記プロセスは、式(B)の化合物と、 R^1-CP_2 とを、適切なカップリング条件下で反応させて、式(I)の化合物を形成する工程を包含する。式(I)において、環A、 X^1 、J、 R^2 および R^3 は、

40

【0077】

【化 2 2】



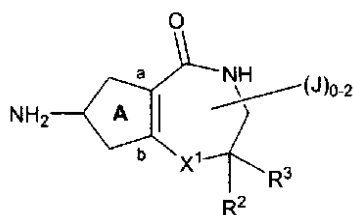
(B)

本明細書で定義されるとおりであり；上記化合物 $R^1 - CP_2$ において、 R^1 は本明細書で定義されるとおりであり、 CP_2 は、 CP_1 に対する適切なカップリングパートナーであり；そして CP_1 は、適切なカップリングパートナーである。上記プロセスは、式 (A) の化合物を Sandmeyer 条件下で反応させて、式 (B) の化合物を形成する工程をさらに包含し得る：

10

【0078】

【化 2 3】



(A)

20

本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患および過剰増殖性疾患、免疫学的に媒介される疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息、ならびにアルツハイマー病が挙げられるが、これらに限定されない疾患、障害および状態の処置に有用である化合物を提供する。本発明の別の局面は、プロテインキナーゼのインヒビターである化合物を提供し、従って、本明細書で記載される他の使用とともに、上記疾患、障害および状態の処置のために有用である。本発明の別の局面において、薬学的に受容可能な組成物が提供され、ここでこれら組成物は、本明細書に記載されるような化合物のうちのいずれかを含み、および必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントもしくはビヒクルを含む。特定の実施形態において、これら組成物は、必要に応じて、1 種以上のさらなる治療剤をさらに含む。

30

【0079】

本発明の特定の化合物は、処置のために遊離形態で、または適切な場合、薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的に受容可能な誘導体として存在し得ることもまた、認識される。

【0080】

本明細書において使用される場合、「薬学的に受容可能な誘導体」とは、必要とする患者に投与する場合、直接的にもしくは間接的に、別のものとして本明細書で記載される化合物、または代謝産物もしくはその残渣を提供することがきる、付加物または誘導体である。薬学的に受容可能な誘導体の例としては、エステルおよびこのようなエステルの塩が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0081】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などなくして、正しい医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織と接触させた状態での使用に適切であり、かつ妥当な利益／危険比で釣り合っている化合物の塩をいう。

【0082】

50

薬学的に受容可能な塩は、当該分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (本明細書に参考として援用される)において、薬学的に受容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、適切な無機および有機の酸および塩基から得られたものを含む。これら塩は、上記化合物の最終的な単離および精製の間に、その場で調製され得る。酸付加塩は、1) 精製した化合物を、その適切な有機酸もしくは無機酸との遊離塩基形態において反応させること、および2) そのようにして形成された塩を単離することによって調製され得る。

【0083】

薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸) とまたは有機酸 (例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸) と形成されたアミノ基の塩、あるいは当該分野で使用される他の方法 (例えば、イオン交換) を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコネート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から得られる塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $[N(C_{1-4} \text{アルキル})_4]^+$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水溶性もしくは油溶性、または分散可能な生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0084】

塩基付加塩は、1) 精製した化合物を、その酸形態において、適切な有機塩基もしくは無機塩基と反応させること、および2) このようにして形成された塩を単離することによって調製され得る。塩基付加塩としては、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに薬学的に受容可能な塩としては、適切な場合、ハライド、水素化物、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリアルスルホネートのような対イオンを使用して形成される非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。他の酸および塩基は、それ自体は薬学的に受容可能でないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩もしくは塩基付加塩を得るにあたって中間体として有用な塩の調製において使用され得る。

【0085】

本明細書に記載される場合、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクルをさらに含み、本明細書において使用される場合、望ましい特定の投与形態に適しているように、任意のおよびすべての溶媒、希釈剤、もしくは他の液体ビヒクル、分散補助物質もしくは懸濁補助物質、界面活性剤、等張剤、濃化剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に受容可能な組成物を処方する際に使用される種々のキャリアおよびそ

の調製のための公知の技術を開示する。任意の望ましくない生物学的効果を生じるか、またはさもなければ薬学的に受容可能な組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することによるような、任意の従来のキャリア媒体が本発明の化合物と不適合である範囲を除いて、その使用は、本発明の範囲内であると予期される。

【 0 0 8 6 】

薬学的に受容可能なキャリアとして働き得る物質のいくつかの例としては、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、もしくはソルビン酸カリウム）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩もしくは電解質（例えば、硫酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム）、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；デンプン（例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート）；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、カカオ脂および坐剤ワックス）；油（例えば、ラッカセイ油、綿実油；紅花油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油および大豆油）；グリコール（例えば、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張性生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびに他の非毒性の適合性滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）が挙げられるが、これらに限定されず、同様に、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤、保存剤ならびに抗酸化剤はまた、処方者の判断に従って、上記組成物中に存在し得る。

【 0 0 8 7 】

本発明の一局面は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患もしくは過剰増殖性疾患（例えば、癌）、免疫学的に媒介される疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的疾患もしくは神経変性疾患、心血管疾患、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、またはホルモン関連疾患から選択される疾患の処置またはその重篤度を低下させるための方法を提供し、この方法は、有効量の化合物、または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、処置の必要な被験体に投与する工程を包含する。用語「癌」としては、以下の癌が挙げられるが、これらに限定されない：乳房；卵巣；子宮頸部；前立腺；精巣、尿生殖路；食道；咽頭、神経膠芽細胞腫；神経芽細胞腫；胃；皮膚、ケラトアκανトーマ；肺、類表皮癌、大細胞癌腫、小細胞癌腫、肺腺癌；骨；結腸、腺腫；膵臓、腺癌；甲状腺、濾胞癌腫、未分化癌腫、乳頭癌；精上皮腫；黒色腫；肉腫；膀胱癌腫；肝臓癌腫および胆道（biliary passage）；腎臓癌腫；骨髓障害；リンパ性障害、ホジキン病、毛様細胞；口腔および咽頭（口）、口唇、舌、口、咽頭；小腸；結腸 - 直腸、大腸、直腸；脳および中枢神経系；ならびに白血病。

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態において、上記化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、上記疾患を処置するために有効な量である。上記化合物および組成物は、本発明の方法に従って、上記疾患を処置もしくはその重篤度を低下させるに有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。いくつかの実施形態において、上記疾患は、増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、および炎症性障害、ならびに免疫学的に媒介される障害から選択される。いくつかの実施形態において、上記疾患は、増殖性障害である。いくつかの実施形態においては、上記疾患は、癌である。

【 0 0 8 9 】

本発明の他の実施形態において、上記疾患は、プロテインキナーゼ媒介性状態である。いくつかの実施形態において、上記プロテインキナーゼは P L K である。

【0090】

用語「プロテインキナーゼ媒介性状態」とは、本明細書において使用される場合、プロテインキナーゼが役割を果たす任意の疾患もしくは他の有害な状態を意味する。このような状態としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患および過剰増殖性疾患、免疫学的に媒介される疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息、およびアルツハイマー病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0091】

用語「PLK媒介性状態」とは、本明細書において使用される場合、PLKが役割を果たす任意の疾患もしくは他の有害な状態を意味する。このような状態としては、増殖性障害（例えば、癌）、神経変性障害、自己免疫障害、および炎症性障害、ならびに免疫学的に媒介される障害が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、プロテインキナーゼのインヒビターである。プロテインキナーゼのインヒビターとして、本発明の化合物および組成物は、プロテインキナーゼが疾患、状態もしくは障害に影響を与える疾患、状態または障害を処置するため、またはその重篤度を低下させるために特に有用である。一局面において、本発明は、プロテインキナーゼが上記疾患状態に影響を与える疾患、状態もしくは障害を処置するかまたはその重篤度を低下させるための方法を提供する。別の局面において、本発明は、酵素活性の阻害が上記疾患の処置に影響を与える疾患、状態もしくは障害を処置するかまたはその重篤度を低下させるための方法を提供する。別の局面において、本発明は、プロテインキナーゼに結合することによって酵素活性を阻害する化合物で、疾患、状態もしくは障害を処置するかまたはその重篤度を低下させるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、上記プロテインキナーゼはPLKである。

20

【0093】

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性は、インビトロで、インビボでもしくは細胞株でアッセイされ得る。インビトロアッセイは、活性化されたキナーゼのキナーゼ活性もしくはATPase活性のうちのいずれかの阻害を決定するアッセイを包含する。代替のインビトロアッセイは、上記インヒビターが上記プロテインキナーゼに結合する能力を定量し、そして結合、上記インヒビター/キナーゼ複合体を単離する前に上記インヒビターを放射性標識し、そして結合した放射性標識の量を決定するか、または新たなインヒビターが既知の放射性リガンドに結合したキナーゼとインキュベートされる競合実験を行うかのいずれかによって測定され得る。

30

【0094】

上記プロテインキナーゼインヒビターまたはその薬学的な塩は、動物またはヒトへの投与のための薬学的組成物に処方され得る。これら薬学的組成物は、プロテインキナーゼ媒介性状態を処置もしくは予防するために有効な量の上記プロテインインヒビターをおよび薬学的に受容可能なキャリアを含み、これは本発明の別の実施形態である。いくつかの実施形態において、上記プロテインキナーゼ媒介性状態はPLK媒介性状態である。いくつかの実施形態において、該PLK媒介性状態は、PLK1媒介性状態である。

40

【0095】

処置に必要とされる化合物の正確な量は、上記被験体の種、年齢、および全般的な状態、感染の重篤度、特定の薬剤、その投与様式などに依存して、被験体間で変動する。本発明の化合物は、好ましくは、投与の簡便さおよび投与量の均一性のために投与単位形態に処方される。表現「投与単位形態」とは、本明細書において使用される場合、処置されるべき患者に適した薬剤の物理学的に別個の単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の合計の毎日の使用は、正しい医学的判断の範囲内で、主治医によって決定されることが理解される。任意の特定の患者または生物についての具体的な有効用量レベルは、種々の要因に依存する。これら要因としては、処置される障害および上記障害の重篤度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全般的健康

50

状態、性別および食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；処置の持続時間；使用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物、および医療分野で周知の同様の要因が挙げられる。用語「患者」とは、本明細書において使用される場合、動物、好ましくは、哺乳動物、および最も好ましくは、ヒトを意味する。

【0096】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置される感染の重篤度に依存して、ヒトおよび他の動物に、経口的に、直腸に、非経口的に、槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏、または滴剤によるように）、口内に、口内スプレーもしくは鼻スプレーなどとして投与され得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日あたり、被験体の体重の約0.01mg/kg～約50mg/kg、および好ましくは、約1mg/kg～約25mg/kgの投与レベルで、1日に1回以上、経口的にもしくは非経口的に投与され得る。

10

【0097】

経口投与のための液体投与形態としては、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。活性な化合物に加えて、上記液体投与形態は、当該分野で一般に使用される不活性希釈剤（例えば、水もしくは他の溶媒）、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド）、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、上記経口用組成物はまた、アジュバント（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤）を含み得る。

20

【0098】

注射用調整物（例えば、滅菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液）は、適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って処方され得る。上記滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤もしくは溶媒中の（例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として）滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョンであり得る。受容可能なビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンゲル溶液（米国局方）および等張性塩化ナトリウム溶液が使用され得る。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒もしくは懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドもしくはジグリセリドを含む任意の刺激の強くない不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射可能物質の調製において使用される。

30

【0099】

上記注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルタを介する濾過によって、または使用する前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体中に溶解もしくは分散され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

40

【0100】

本発明の化合物の効果を長期化するために、皮下注射または筋肉内注射から化合物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、乏しい水溶性を有する結晶性もしくは非晶質の物質の液体懸濁物を使用することによって達成され得る。上記化合物の吸収速度は、次いで、その溶解速度に依存し、続いて、この溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクル中に上記化合物を溶解もしくは懸濁することによって達成され得る。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド）中の上記化合物の微小カプセル化マトリクスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比率および使用される特定のポリマーの性質に依存して、化合物放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げら

50

れる。デポー注射用処方物はまた、身体組織と適合性のリボソームもしくはマイクロエマルジョン中に上記化合物を捕捉することによって調製される。

【0101】

直腸投与もしくは膣投与のための組成物は、好ましくは、坐剤であり、坐剤は、本発明の化合物と、周囲温度で固体であるが、体温では液体であるので、直腸もしくは膣腔では溶けて、上記活性化合物を放出する適切な非刺激性の賦形剤もしくはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールもしくは坐剤用ワックス）とを混合することによって調製され得る。

【0102】

経口投与のための固体投与形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体投与形態において、上記活性化合物は、少なくとも1種の不活性の薬学的に受容可能な賦形剤もしくはキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムおよび/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸のような増量剤またはエキステンダー、b)結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア）、c)湿潤剤（例えば、グリセロール）、d)崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム）、e)溶液保持剤（solution retarding agent）（例えば、パラフィン）、f)吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、g)湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）、h)吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ）、ならびにi)滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物）と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、上記投与形態はまた、緩衝剤を含み得る。

10

20

【0103】

類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースもしくは乳糖のような賦形剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体投与形態は、コーティングおよび殻（例えば、腸溶性コーティングおよび製剤分野で周知の他のコーティング）とともに調製され得る。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含み得、そしてまた、上記活性成分のみを、または必要に応じて、遅延した様式で腸経路の特定の部分において優先的にそれらが放出する組成物であり得る。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースもしくは乳糖のような賦形剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用され得る。

30

【0104】

上記活性化合物はまた、上記に示されるような1種以上の賦形剤を伴う微小封じ込め形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体投与形態は、コーティングおよび殻（例えば、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、および製剤分野で周知の他のコーティング）とともに調製され得る。このような固体投与形態において、上記活性化合物は、少なくとも1種の不活性希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン）と混合され得る。このような投与形態はまた、通常の実務のとおり、不活性希釈剤以外のさらなる物質（例えば、打錠滑沢剤および他の打錠補助物質（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース））を含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、上記投与形態はまた、緩衝剤を含み得る。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含み得、そしてまた、上記活性成分のみを、または必要に応じて、遅延した様式で腸経路の特定の部分において優先的にそれらが放出する組成物であり得る。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

40

【0105】

50

本発明の化合物の局所的投与もしくは経皮的投与のための投与形態としては、軟膏、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル、散剤、液剤、スプレー、吸入剤もしくはパッチが挙げられる。上記活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要とされる保存剤もしくは緩衝剤（必要とされ得る場合）と混合される。眼科用処方物、点耳剤および点眼剤はまた、本発明の範囲内であると予期される。あるいは、本発明は、経皮的パッチの使用を企図し、経皮的パッチは、身体への化合物の制御送達を提供するという利点を付加する。このような投与形態は、適切な媒体中に上記化合物を溶解もしくは分散させることによって作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を横断する化合物のフラックスを増大させるために使用され得る。その速度は、速度制御膜を提供するかまたはポリマーマトリクスもしくはゲル中に上記化合物を分散させるかのいずれかによって制御され得る。本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグはまた、上記で同定された障害を処置もしくは予防するために、組成物中で使用され得る。

10

20

30

40

50

【0106】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」とは、任意の本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステル、エステルの塩もしくは他の誘導体を意味し、これらは、レシピエントの注射の際に、直接的にまたは間接的に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残渣を提供することができる。特に都合の良い誘導体もしくはプロドラッグは、このような化合物が患者に投与される場合に（例えば、経口投与される化合物を血液中により容易に吸収されるようにすることによって）、本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増大させるかまたは親種と比較して生物学的区画（例えば、脳もしくはリンパ系）への親化合物の送達を増強するものである。

【0107】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

これら薬学的組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリアとしては、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、もしくはソルビン酸カリウム）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩もしくは電解質（例えば、硫酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム）、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸に、鼻に、口内に、腔にもしくは移植されたレザバを介して投与され得る。用語「非経口」とは、本明細書において使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病変内、および頭蓋内の注射もしくは注入の技術が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、上記組成物は、経口投与されるか、腹腔内投与されるかまたは静脈内投与される。

【0110】

本発明の組成物の滅菌注射用形態は、水性懸濁液または油性懸濁液であり得る。これら懸濁液は、適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って処方され得る。上記滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤もしくは溶媒中の（例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として）滅菌注射用溶液または懸濁液であり得る。受容可能なビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンゲル溶液および等張

性塩化ナトリウム溶液が使用され得る。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒もしくは懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドもしくはジグリセリドを含む任意の刺激の強くない不揮発性油が使用され得る。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油もしくはひまし油）、特に、それらのポリオキシエチル化バージョンと同様に、注射可能物質の調製において有用である。これら油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈液もしくは分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロースもしくは薬学的に受容可能な投与形態（エマルジョンおよび懸濁液を含む）の処方において一般に使用される類似の分散剤）を含み得る。他の一般に使用される界面活性剤（例えば、T w e e n、S p a nおよび他の乳化剤）または薬学的に受容可能な固体、液体、もしくは他の投薬形態の製造において一般に使用されるバイオアベイラビリティ増強剤はまた、処方の目的で使用され得る。

10

【0111】

本発明の薬学的組成物は、任意の経口的に受容可能な投与形態（カプセル剤、錠剤、水性懸濁液もしくは液剤が挙げられるが、これらに限定されない）において経口投与され得る。経口用途のための錠剤の場合に、一般に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられるが、これらに限定されない。滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）はまた、代表的には添加される。カプセル剤形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口用途に必要とされる場合、上記活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。望ましい場合、特定の甘味剤、矯味矯臭剤もしくは着色剤もまた、添加され得る。

20

【0112】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、上記薬剤と、室温で固体であるが、直腸温度では液体であるので、直腸では溶けて、上記薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製され得る。このような物質としては、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0113】

本発明の薬学的組成物はまた、局所的に、特に、処置の標的（眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む）が局所投与によって容易に利用しやすい領域もしくは器官を含む場合に、投与され得る。適切な局所処方物は、これら領域もしくは器官の各々について容易に調製される。

30

【0114】

上記下部腸管のための局所的投与は、直腸坐剤処方物（上記を参照のこと）においてまたは適切な浣腸処方物において実施され得る。局所的に経皮的なパッチがまた、使用され得る。

【0115】

局所投与について、上記薬学的組成物は、1種以上のキャリア中に懸濁または溶解される上記活性成分を含む適切な軟膏中に処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、上記薬学的組成物は、1種以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解される上記活性成分を含む適切なローション剤もしくはクリーム剤中に処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0116】

眼科用途について、上記薬学的組成物は、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム）ありまたはなしのいずれかで、等張性のpH調節された滅菌生理食塩水中の微小化した懸

50

濁液、または好ましくは、等張性のpH調節された滅菌生理食塩水中の溶液として、処方され得る。あるいは、眼科用用途のために、上記薬学的組成物は、軟膏（例えば、ワセリン）中に処方され得る。

【0117】

本発明の薬学的組成物はまた、鼻用エアロゾルもしくは吸入によって投与され得る。このような組成物は、製剤分野で周知の技術に従って調製され、そしてベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強する吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中で溶液として調製され得る。キャリア物質と組み合わせ、単一の投与形態を生じ得るプロテインキナーゼインヒビターの量は、処置される宿主、特定の投与様式に依存して変動する。好ましくは、上記組成物は、0.01～100mg/kg体重/日の間の上記インヒビターの投与量が、これら組成物を受ける患者に投与され得るように、処方されるべきである。

10

【0118】

任意の特定の患者のための特定の投与量および処置レジメンが、種々の要因に依存することもまた理解される。これら要因としては、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物組み合わせ、および処置している医師の判断、ならびに処置される特定の疾患の重篤度が挙げられる。インヒビターの量はまた、上記組成物中の特定の化合物に依存する。

20

【0119】

別の実施形態によれば、本発明は、プロテインキナーゼ媒介性状態（いくつかの実施形態において、PLK媒介性状態）を処置もしくは予防するための方法を提供し、この方法は、患者に、上記薬学的組成物のうちの1つを投与する工程を包含する。用語「患者」とは、本明細書において使用される場合、動物、好ましくは、ヒトを意味する。

30

【0120】

好ましくは、その方法は、癌（例えば、乳房、結腸、前立腺、皮膚、膵臓、脳、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および肺（肺腺癌および小細胞肺癌を含む）の癌）；脳卒中、糖尿病、骨髄腫、肝腫、心肥大、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、およびウイルス性疾患、または上記の任意の特定の疾患から選択される状態を処置または予防するために使用される。

40

【0121】

本発明の別の局面は、患者におけるプロテインキナーゼ活性を阻害することに関し、この方法は、上記患者に、本発明の化合物もしくは上記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0122】

処置もしくは予防される特定のプロテインキナーゼ媒介性状態に依存して、その状態を処置もしくは予防するために投与されるさらなる薬物は、本発明のインヒビターと一緒に投与され得る。例えば、化学療法剤もしくは他の抗増殖剤は、臓器性疾患を処置するために、本発明のプロテインキナーゼインヒビターと組み合わせられ得る。

50

【0123】

それらのさらなる薬剤は、上記プロテインキナーゼインヒビター含有化合物もしくは組成物とは別個に、複数投与レジメンの一部として投与され得る。あるいは、それら薬剤は、単一投与形態の一部であり得、単一組成物中の上記プロテインキナーゼインヒビターと一緒に混合され得る。

【0124】

いくつかの実施形態において、上記プロテインキナーゼインヒビターは、PLKキナーゼインヒビターである。他の実施形態において、上記プロテインキナーゼインヒビターは、PLK1キナーゼインヒビターである。

【0125】

本発明はまた、患者への投与を包含するもの以外の方法において使用され得る。

60

【 0 1 2 6 】

本発明の一面は、生物学的サンプルまたは患者におけるプロテインキナーゼ活性を阻害することに関し、この方法は、上記生物学的サンプルと、本発明の化合物または上記化合物を含む組成物とを接触させる工程を包含する。用語「生物学的サンプル」とは、本明細書において使用される場合、インビトロもしくはエキソビボサンプル（細胞培養物もしくはその抽出物；哺乳動物から得られた生検物質もしくはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、または他の体液もしくはそれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない）を意味する。

【 0 1 2 7 】

生物学的サンプル中のプロテインキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的のために有用である。このような目的の例としては、輸血、器官移植、および生物学的標本貯蔵が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 8 】

本発明の別の局面は、生物学的現象および病理学的現象におけるプロテインキナーゼの研究；このようなプロテインキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新たなプロテインキナーゼインヒビターの比較評価に関する。このような用途の例としては、酵素アッセイおよび細胞ベースのアッセイのような生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 9 】

本発明の化合物は、一般に、当業者に公知の方法によって調製され得る。これら化合物は、公知の方法によって分析され得る。これら方法としては、LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析法）およびNMR（核磁気共鳴）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物はまた、これら例に従って試験され得る。以下に示される特定の条件は単なる例示であって、本発明の化合物を作製、分析もしくは試験するために使用され得る条件の範囲を限定することを意味しないことが理解されるべきである。代わりに、本発明はまた、本発明の化合物を作製、分析および試験するための当業者に公知の条件を含む。

【 0 1 3 0 】

本明細書において使用される場合、用語「R_t（分）」とは、上記化合物と関連するHPLC保持時間（分単位）をいう。別段示されない限り、報告される保持時間を得るために使用される上記HPLC法は、以下のとおりである：

カラム：ACE C8カラム，4.6 × 150 mm

勾配：0 ~ 100% アセトニトリル + メタノール 60 : 40 (20 mM トリスリン酸)

流速：1.5 mL / 分

検出：225 nm。

【 0 1 3 1 】

質量分析サンプルを、エレクトロスプレーイオン化によるシングルMSモードで操作されるMicroMass Quattro Micro質量分析計で分析した。サンプルを、クロマトグラフィーを使用して質量分析計に導入した。

【 0 1 3 2 】

Brucker DPX 400機器を使用して、¹H-NMRスペクトルを400 MHzで記録した。以下の式(I)の化合物を、以下のとおりに調製および分析した。

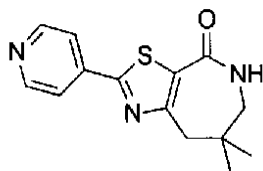
【 実施例 】

【 0 1 3 3 】

実施例 1：5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 7, 7 - ジメチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン (I - 1)

【 0 1 3 4 】

【化 2 4】

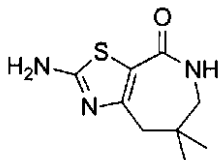


工程 1：2 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン

【 0 1 3 5 】

10

【化 2 5】



Bogatskii A. V. , Physicochemical Institute , Academy of Sciences of the Ukrainian SSR , Odessa 270080 に従って調製した。Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii , No 2 , p277 , 1989 から翻訳した。標題化合物を、クリーム色の粉末として単離した (3 . 78 g , 73 % 収率) ; ^1H (DMSO - D_6) : 1 . 0 (6 H , s) , 2 . 6 (2 H , s) , 2 . 9 (2 H , d) , 7 . 3 (2 H , br s) , 7 . 5 - 7 . 6 (1 H , br t) ; LC / MS $\text{M} + 1$ (観察値) 212 . 3 ; LC / MS $\text{M} - 1$ (観察値) 210 . 4 。

20

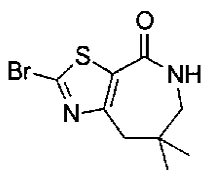
【 0 1 3 6 】

工程 2：2 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン

【 0 1 3 7 】

【化 2 6】

30



CuBr_2 (4 . 76 g , 21 . 30 mmol , 1 . 2 当量) および亜硝酸 t - ブチル (3 . 05 g , 3 . 5 mL , 26 . 62 mmol , 90 % 純度 , 1 . 5 当量) を、乾燥 CH_3CN (100 mL) 中に懸濁 / 溶解し、アイスバス中で冷却した。2 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン (3 . 75 g , 17 . 75 mmol , 1 当量) を、約 17 分間にわたってゆっくりと少しずつ添加した。得られた懸濁液を、0 で約 2 分間にわたって、室温で約 30 分間にわたって、および 40 で一晩攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、 CH_3CN を除去し、 EtOAc / ブライン中に再溶解し、そしてセライトを通して濾過した。その濾液を分配し、その水性部分 (the aqueous) を、 EtOAc (3×200 mL) で抽出した。その合わせた有機部分 (organic) をブライン (1×200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (50 % EtOAc / ヘキサン) による精製は、4 . 02 g の淡橙色固体を得た。これを、ペンタン / Et_2O で粉碎し、そして回収したその固体を、さらにペンタン (3×10 mL) で洗浄した。50 で一晩、高真空で乾燥させると、3 . 65 g の淡橙色粉末 (75 % 収率) を得た ; ^1H (DMSO) 1 . 0 (6 H , s) , 2 . 9 (2 H , s)

40

50

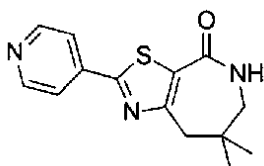
, 3.0 (2H, d), 8.3 (br m); LC/MS $M + 1$ (観察値) 277.1; LC/MS $M - 1$ (観察値) 275.4。

【0138】

工程3: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7, 7-ジメチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-4-オン(I-1)

【0139】

【化27】



10

2-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7, 7-ジメチルチアゾロ[5, 4-c]アゼピン-4-オン(200mg, 1.0当量)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(224mg, 1.5当量)、Pd(DBA)₂(42mg, 0.1当量)および炭酸ナトリウム(2M水溶液, 1090μl, 3.0当量)を、ジオキサン(4mL)中に懸濁/溶解した。この系を、真空/N₂サイクルを3回使用して脱気した。次いで、P(^tBu)₃(42mg, 0.1当量)を添加し、その反応混合物を80℃で一晩攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した。その反応混合物をEtOAc/H₂Oで分配し、セライトを通して濾過し、これを、たくさんのEtOAc/H₂Oで洗浄した。その濾液を分配し、その水性部分をEtOAc(3×20mL)で抽出した。その合わせた有機部分を、飽和Na₂CO₃水溶液(1×20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製(5% MeOH/95% EtOAc)、続いて、EtOAc/ヘキサンからの再結晶化によって標題化合物を得、褐色粉末として単離した(19.6mg, 10%収率); ¹H NMR(DMSO-d₆) 1.0(6H, s), 3.0(4H, m), 7.7-7.8(2H, d), 8.3(1H, br m), 8.7-8.8(2H, d); LC/MS $M + 1$ (観察値) 274.60; LC/MS $M - 1$ (観察値) 272.80。

20

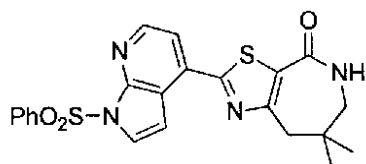
30

【0140】

実施例2: N-ベンゼンスルホニル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7, 7-ジメチル-2-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-4-オン(I-2)

【0141】

【化28】

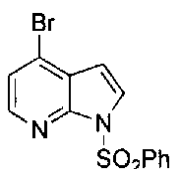


40

工程1: N-ベンゼンスルホニル-4-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【0142】

【化29】



4-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(1g, 1当量)を乾燥THFに溶

50

解し、アイスバス中で冷却した。NaH（鉱油中の60%懸濁液，305mg，1.2当量）を少しずつ添加した。その得られた混合物を0 で45分間にわたって攪拌し、ベンゼンスルホニルクロリド（1.076g，1.2当量）をゆっくりと滴下して添加した。その得られた混合物を0 でさらに75分間攪拌し、次いで、その溶媒を真空中で除去した。その残渣をEtOAc/飽和NH₄Cl中で分配し、EtOAc（3×50mL）で抽出した。その合わせた有機部分を、飽和Na₂CO₃水溶液（1×20mL）、ブライン（1×20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー（20% EtOAc/80% ヘキサン）、続いて、EtOAc/ヘキサンからの再結晶化を使用して達成した。その生成物を濾過し、次いで、ペンタンで洗浄して、標題化合物を白色粉末として得た（1.24g，73%収率）。¹H-NMR（DMSO-D₆）：6.8（1H，d），7.6-7.66（3H，m），7.72-7.76（1H，m），8.0（1H，d），8.1（2H，m），8.24-8.26（1H，m）；LC/MS M+1；（観察値）339.1；LC/MS M-1（観察値）337.1。

10

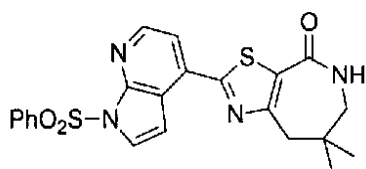
【0143】

工程2：N-ベンゼンスルホニル5，6，7，8-テトラヒドロ-7，7-ジメチル-2-（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-4-イル）チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン（I-2）

【0144】

【化30】

20



2-ブromo-5，6，7，8-テトラヒドロ-7，7-ジメチルチアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン（200mg，1.33当量）を乾燥THF（3mL）中に溶解し、アイスバス中で冷却した。NaH（鉱油中の60%懸濁液，35mg，1.6当量）を一度に添加した。その反応混合物を0 で30分間、室温で15分間、および45 で10分間、攪拌した。その得られた溶液を-78 に冷却し、BuLi（ヘキサン中2.5M，377uL，1.73当量）を、ゆっくりと滴下した。反応混合物を-78 で15分間攪拌した。ZnCl₂（134mg，1.8当量）を添加し、その得られた溶液を-78 で30分間および室温で1時間、攪拌した。Pd₂（DBA）₃（7mg，0.01当量）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'，4'，6'-トリ-*i*-プロピル-1，1'-ビフェニル（X-PHOS，14mg，0.04当量）、およびN-ベンゼンスルホニル-4-ブromo-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン（184mg，1.0当量）を添加し、その得られた混合物を70 で一晩攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、EtOAc/飽和NH₄Cl水溶液の間で分配し、EtOAc（3×20mL）へ抽出した。その合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー（90% EtOAc/10% ヘキサン）、続いて、Et₂O中での滴定を使用して達成した。次いで、その沈殿物をペンタンで洗浄した。標題化合物を淡黄色粉末として得た（51.5mg，21%収率）；¹H-NMR（DMSO-D₆）：1.0（6H，s），3.0（4H，m），7.4（1H，d），7.64（2H，m），7.74（1H，m），7.8（1H，m），8.1（3H，m），8.36（1H，br m），8.5（1H，m）；LC/MS M+1；（観察値）453.2；LC/MS M-1（観察値）451.2。

30

40

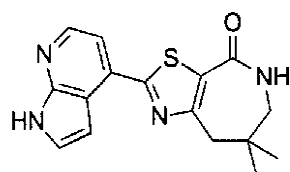
【0145】

実施例3：5，6，7，8-テトラヒドロ-7，7-ジメチル-2-（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-4-イル）チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン（I-3）

50

【 0 1 4 6 】

【 化 3 1 】



N - ベンゼンスルホニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン (実施例 2) (79 mg , 1 . 0 当量) を、EtOH (4 . 5 mL) 中に懸濁 / 溶解し、NaOH (15 重量 % , 0 . 5 mL , 約 1 . 1 当量) を添加した。その反応混合物を 4 時間還流した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、その溶媒を真空中で除去した。その混合物を、EtOAc / 飽和 NH₄Cl 水溶液の間で分配し、EtOAc (3 × 20 mL) へと抽出した。その合わせた有機層を 15 重量 % NaOH (1 × 10 mL) 、ブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー (5 % MeOH / 95 % DCM) 、続いて、Et₂O 中での滴定を使用して達成した。次いで、その沈殿物をペンタンで洗浄した。標題化合物を赤橙色固体として得た (27 . 8 mg , 52 % 収率) ; ¹H NMR (DMSO - D₆) 1 . 1 (6 H , s) , 3 . 0 (4 H , m) , 7 . 0 (1 H , m) , 7 . 6 (1 H , m) , 7 . 7 (1 H , m) , 8 . 3 (2 H , m) , 12 . 1 (1 H , br s) ; LC / MS M + 1 (観察値) 313 . 20 ; LC / MS M - 1 (観察値) 311 . 40 。

10

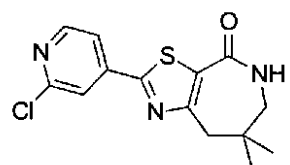
20

【 0 1 4 7 】

実施例 4 : 2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン (I - 4)

【 0 1 4 8 】

【 化 3 2 】



30

2 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 , 6 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン (200 mg , 1 . 0 当量) 、 2 - クロロピリジン - 4 - ボロン酸 (126 mg , 1 . 1 当量) 、 Pd₂ (DBA)₃ (27 mg , 0 . 04 当量) 、 K₃PO₄ (341 mg , 2 . 2 当量) を H₂O / ジオキサン (0 . 5 mL / 2 . 5 mL) 中に懸濁 / 溶解し、脱気した (真空 / N₂ サイクル × 5) 。次いで、トリシクロヘキシルホスフィン (20 mg , 0 . 1 当量) を添加し、その反応混合物を 60 ° で一晩攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、EtOAc / H₂O の間で分配し、次いでセライトを通して濾過した。その水性層を、飽和 Na₂CO₃ 水溶液で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) へと抽出した。その合わせた有機層をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー (100 % EtOAc) 、続いて、Et₂O 中での滴定を使用して達成した。次いで、その沈殿物をペンタンで洗浄した。標題化合物を淡黄色固体として得た (74 . 1 mg , 33 % 収率) ; ¹H NMR (DMSO - D₆) 1 . 0 (6 H , s) , 3 . 0 (4 H , m) , 7 . 9 (1 H , m) , 8 . 0 (1 H , s) , 8 . 8 (1 H , br m) , 9 . 1 (1 H , m) ; LC / MS M + 1 ; (観察値) 308 . 1 ; LC / MS M - 1 (観察値) 306 . 3 。

40

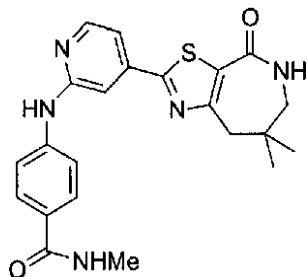
50

【 0 1 4 9 】

実施例 5：4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - N - メチルベンズアミド (I - 5)

【 0 1 5 0 】

【 化 3 3 】



10

2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン (7 0 m g , 1 . 0 当量) 、 4 - アミノ - N - メチル - ベンズアミド (4 1 m g , 1 . 2 当量) 、 Na O t B u (6 1 m g , 2 . 8 当量) 、 Pd (O A c) ₂ (5 m g , 0 . 1 当量) を、乾燥トルエン中に懸濁 / 溶解し、脱気した (真空 / N₂ サイクル × 5) 。次いで、2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ) ビフェニル (1 4 3 m g , 0 . 2 当量) を添加した。次いで、その得られた混合物を一晩還流した。Na O t B u (6 1 m g , 2 . 8 当量) 、 Pd (O A c) ₂ (5 m g , 0 . 1 当量) および 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ビフェニル (1 4 m g , 0 . 2 当量) のさらなる部分を添加し、続いて、乾燥ジオキサソ (0 . 5 m L) を添加した。その得られた混合物をさらに一晩還流した。その反応混合物を室温に冷却し、Et O A c / Me O H (3 : 1) / NH₄ C l の間で分配し、次いで、Et O A c / Me O H (3 : 1) (3 × 5 0 m L) へと抽出した。その合わせた有機層をブライン (1 × 2 0 m L) で洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー (1 0 % Me O H / 9 0 % D C M) を使用して達成して、標題化合物を黄褐色粉末として得た (1 8 . 6 m g , 1 9 % 収率) ; ¹ H - N M R (D M S O - d₆) 1 . 0 (6 H , s) , 2 . 8 (3 H , d) , 3 . 0 (2 H , s) , 3 . 0 (2 H , m) , 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 5 (1 H , s) , 7 . 8 (4 H , s) , 8 . 2 (1 H , m) , 8 . 3 (2 H , m) , 9 . 6 (1 H , s) ; L C / M S M + 1 (観 察 値) 4 2 2 . 2 0 ; L C / M S M - 1 (観 察 値) 4 2 0 . 3 0 。

20

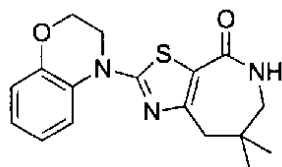
30

【 0 1 5 1 】

実施例 6：5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) - 7 , 7 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン (I - 6)

【 0 1 5 2 】

【 化 3 4 】



40

2 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 , 7 - ジメチルチアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン (2 0 0 m g , 1 当量) 、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン (1 1 8 m g , 1 . 2 当量) 、 Na O t B u (1 9 6 m g , 2 . 8 当量) 、 Pd (O A c) ₂ (6 m g , 0 . 0 4 当量) を乾燥トルエン (3 m L) 中に懸濁 / 溶解した。その反応混合物を脱気した (真空 / N₂ サイクル × 5) 。2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ビフェニル (1 8 m g , 0 . 0 8 当量) を添加し、その反応混合

50

物を 100 に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、EtOAc / 飽和 NH_4Cl 水溶液中で分配し、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。その合わせた抽出物を、ブライン (1 × 200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、その溶媒を真空中で除去した。精製を、カラムクロマトグラフィー (70 / 30 EtOAc / ヘキサン)、エーテルでの滴定、続いて濾過を使用して達成した。次いで、その生成物をエーテル、ペンタンで洗浄し、そして真空下で 50 で一晩乾燥した。5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル) - 7, 7 - ジメチルチアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オンを、淡黄色粉末として 22 % 収率で単離した; ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.0 (6H, s), 2.8 (2H, 2), 2.9 - 3.0 (2H, d), 4.0 (2H, m), 4.3 (2H, m), 6.9 - 7.0 (2H, m), 7.0 - 7.1 (1H, m), 7.8 - 7.9 (1H, br m), 8.0 - 8.1 (1H, d); LC / MS $M + 1$ (観察値) 330.20; LC / MS $M - 1$ (観察値) 328.50。

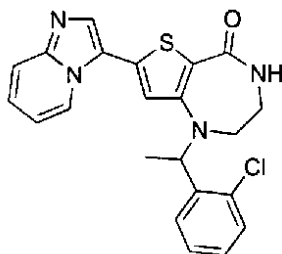
10

【0153】

実施例 7: 1 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 7 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - チエノ [3, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オン (I - 7)

【0154】

【化35】



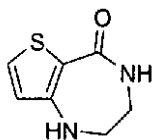
20

工程 1: 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - チエノ [3, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オン

【0155】

30

【化36】



標題化合物 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - チエノ [3, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オンを、WO 2000 / 64904 に報告される手順に従って調製した。

【0156】

標題化合物を、ベージュ色固体として単離した (2.52 g, 15.0 mmol, 56 %); ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3.22 - 3.25 (2H, m), 3.28 - 3.31 (4H, m), 6.48 (1H, d), 7.01 - 7.05 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.53 - 7.56 (1H, m); LC / MS $M + 1$ (観察値) 169.0, LC / MS $M - 1$ (観察値) 167.1。

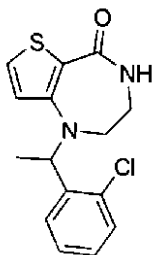
40

【0157】

工程 2: 1 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - チエノ [3, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オン

【0158】

【化 3 7】



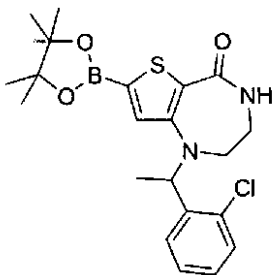
1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノール (1 . 0 g , 6 . 3 9 m m o l , 3 . 6 当量) および Et_3N (1 . 1 6 m L , 8 . 3 0 m m o l , 4 . 7 当量) を無水 D C M (2 0 m L) 中で溶解し、0 に窒素下で冷却した。M s C l (6 4 5 μ L , 8 . 3 0 m m o l , 4 . 7 当量) を、少しずつ添加した。3 . 5 時間後、その反応物を 1 M H C l (2 0 m L) に注ぎ、その層を分離した。その水層を E t O A c (2 \times 3 0 m L) で抽出し、その合わせた有機抽出物をブライン (3 0 m L) で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、真空中で濃縮した。その残渣をジオキサ (6 m L) 中に溶解し、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - チエノ [3 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (3 0 0 m g , 1 . 7 8 m m o l , 1 . 0 当量) を添加し、その反応物を加熱して一晚還流した。その反応物を周囲温度に冷却し、その溶媒を真空中で除去した。その残渣を、カラムクロマトグラフィー (I S C O T M C o m p a n i o n (著作権) , 4 0 g カラム , 0 ~ 1 0 % M e O H / D C M) によって精製して、標題化合物を灰白色固体として得た (1 7 8 m g , 0 . 0 6 m m o l , 3 3 %) ; ^1H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 . 5 0 (3 H , d) , 2 . 9 2 - 2 . 9 9 (1 H , m) , 3 . 1 3 (1 H , m) , 3 . 2 0 - 3 . 2 5 (2 H , m) , 5 . 3 2 (1 H , d d) , 6 . 9 1 (1 H , d) , 7 . 2 5 - 7 . 3 5 (2 H , m) , 7 . 3 6 - 7 . 4 1 (2 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d) , 7 . 6 1 - 7 . 6 3 (1 H , m) ; L C / M S M + 1 (観察値) 3 0 7 . 0 。

【 0 1 5 9 】

工程 3 : 1 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - チエノ [3 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン

【 0 1 6 0 】

【化 3 8】



$\text{HN}(\text{i-Pr})_2$ (2 4 6 μ L , 1 . 7 4 m m o l , 3 . 0 当量) を無水 T H F (1 0 m L) 中に溶解し、- 7 8 へと窒素下で冷却した。ヘキサン (7 0 0 μ L , 1 . 7 4 m m o l , 3 . 0 当量) 中の 2 . 5 M B u L i を滴下して、その反応物を - 7 8 で 1 5 分間攪拌し、次いで、0 で 3 0 分間加温した。その反応物を - 7 8 に冷却し、無水 T H F (5 m L) 中の 1 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - チエノ [3 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (1 7 8 m g , 0 . 5 8 m m o l , 1 . 0 当量) を滴下した。その反応物を - 7 8 で 2 時間攪拌した。無水 T H F (5 m L) 中の 2 - イソプロポキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ - ボロラン (3 5 5 μ L , 1 . 7 4 m m o l , 3 . 0 当量) を添加して、その反応物を - 7 8 で 2 0 分間攪拌し、それらを周囲温度に 1 . 5 時間にわたって加温

した。1 M HCl (20 mL) を添加し、その混合物を、EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。その合わせた有機抽出物を、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。その得られた黄色油状物を、さらに精製することなく使用した；¹H-NMR (DMSO-D₆) : 1.28 (12 H, s), 1.51 (3 H, d), 2.93 - 2.99 (1 H, m), 3.03 - 3.13 (2 H, m), 3.20 - 3.26 (1 H, m), 5.32 (1 H, dd), 6.19 (1 H, br s), 7.20 - 7.28 (3 H, m), 7.33 - 7.36 (2 H, m) ; LC/MS M + 1 (観察値) 433.4。

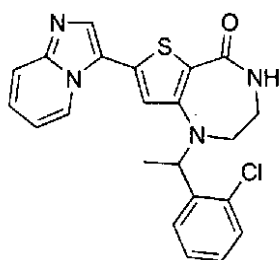
【0161】

工程4 : 1 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 7 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - チエノ [3 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (I - 7)

10

【0162】

【化39】



20

1 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - チエノ [3 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (251 mg , 0.58 mmol , 1.3 当量)、3 - ヨード - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (109 mg , 0.45 mmol , 1.0 当量) および Pd (PPh₃)₄ (52 mg , 0.045 mmol , 0.1 当量) を、トルエン (1.6 mL) および EtOH (0.4 mL) 中に溶解した。2 M K₂CO₃ (0.45 mL , 0.89 mmol , 2.0 当量) を添加し、その反応物を 140 で 15 分間、マイクロ波条件下で加熱した。水 (10 mL) および EtOAc (15 mL) を添加し、その層を分離した。その水層を、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、その合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た (66 mg , 0.16 mmol , 35 %) ; ¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.57 (3 H , d) , 2.92 - 3.00 (1 H , m) , 3.10 - 3.18 (1 H , m) , 3.29 - 3.33 (2 H , m) , 5.51 (1 H , q) , 7.12 (1 H , t) , 7.36 - 7.46 (4 H , m) , 7.52 (1 H , d) , 7.59 (1 H , d) , 7.69 - 7.75 (2 H , m) , 7.95 (1 H , s) , 8.62 (1 H , d) ; LC / MS M + 1 (観察値) 423.1 , LC / MS M - 1 (観察値) 421.3。

30

40

【0163】

実施例 8 : PLK アッセイ

本発明の化合物を、以下のアッセイを使用して、ヒト PLK キナーゼのインヒビターとして評価する。

【0164】

PLK 1 阻害アッセイ :

化合物を、放射活性ホスフェート組み込みアッセイを使用して、PLK 1 を阻害するそれらの能力についてスクリーニングした。アッセイを、25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、および 1 mM DTT の混合物中で行った。最終基質濃度は、50 μM [- 33 P] ATP (136 mCi 33 P ATP / mmol ATP

50

, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および $10 \mu\text{M}$ ペプチド (SAM68 タンパク質 332-443) であった。アッセイを、 15 nM PLK1 (A20-K338) の存在下で、25 で行った。ATP および目的の試験化合物を除いて、上記の試薬のすべてを含むアッセイストック緩衝溶液を、調製した。 $30 \mu\text{L}$ のストック溶液を 96 ウェルプレートに入れ、続いて、 $2 \mu\text{L}$ の DMSO ストック (上記試験化合物の連続希釈液を含む) (代表的には、 $10 \mu\text{M}$ の最終濃度から出発して、2 倍連続希釈) を二連で添加した (最終 DMSO 濃度 5%)。そのプレートを 10 分間、25 で予めインキュベートし、その反応を、 $8 \mu\text{L}$ [- 33P] ATP (最終濃度 $50 \mu\text{M}$) の添加によって開始した。

【0165】

10

その反応を、 $100 \mu\text{L}$ の 0.14 M リン酸の添加によって 60 分後に停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルタ 96 ウェルプレート (Millipore, カタログ番号 MAPHN0B50) を、 $125 \mu\text{L}$ の停止したアッセイ混合物を添加する前に、 $100 \mu\text{L}$ の 0.2 M リン酸で予備処理した。そのプレートを、その回ごとに $200 \mu\text{L}$ の 0.2 M リン酸で 4 回洗浄した。乾燥後、 $100 \mu\text{L}$ Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) を、シンチレーション計数 (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac) の前にウェルに添加した。

【0166】

20

データ点のすべてに関する平均バックグラウンド値を除去した後、 K_i (app) データを、Prism ソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して初期速度データの非線形回帰分析から計算した。

【0167】

PLK1 阻害アッセイ:

化合物を、放射活性ホスフェート組み込みアッセイを使用して、PLK1 を阻害するそれらの能力についてスクリーニングした。アッセイを、 25 mM HEPES (pH 7.5)、 10 mM MgCl_2 、 0.1% BSA、および 2 mM DTT の混合物中で行った。最終基質濃度は、 $100 \mu\text{M}$ [- 33P] ATP (115 mCi 33P ATP / mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および $300 \mu\text{M}$ ペプチド (KKKISDELMDFADQEA) (配列番号 1) であった。アッセイを、 25 nM PLK1 の存在下で、25 で行った。ATP および目的の試験化合物を除いて、上記の試薬のすべてを含むアッセイストック緩衝溶液を調製した。 $30 \mu\text{L}$ のストック溶液を 96 ウェルプレートに入れ、続いて、上記試験化合物の連続希釈液を含む $2 \mu\text{L}$ の DMSO ストック (代表的には、 $10 \mu\text{M}$ の最終濃度から出発して、2 倍連続希釈) を二連で添加した (最終 DMSO 濃度 5%)。そのプレートを 10 分間、25 で予めインキュベートし、その反応を、 $8 \mu\text{L}$ [- 33P] ATP (最終濃度 $100 \mu\text{M}$) の添加によって開始した。

30

【0168】

40

その反応を、 $100 \mu\text{L}$ の 0.14 M リン酸の添加によって 90 分後に停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルタ 96 ウェルプレート (Millipore, カタログ番号 MAPHN0B50) を、 $125 \mu\text{L}$ の停止したアッセイ混合物を添加する前に、 $100 \mu\text{L}$ の 0.2 M リン酸で予備処理した。そのプレートを、その回ごとに $200 \mu\text{L}$ の 0.2 M リン酸で 4 回洗浄した。乾燥後、 $100 \mu\text{L}$ Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) を、シンチレーション計数 (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, W

50

a l l a c) の前にウェルに添加した。

【0169】

データ点のすべてに関する平均バックグラウンド値を除去した後、 K_i (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して初期速度データの非線形回帰分析から計算した。

【0170】

PLK2 阻害アッセイ：

化合物を、放射活性ホスフェート組み込みアッセイを使用して、PLK2 を阻害するこれらの能力についてスクリーニングした。アッセイを、25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、0.1% BSA、および2 mM DTTの混合物中で行った。最終基質濃度は、200 μM [- 33 P] ATP (57 mCi 33 P ATP / mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および300 μM ペプチド (KKKISDELMDATFADQEA K) (配列番号1) であった。アッセイを、25 nM PLK2 の存在下で、25 で行った。ATP および目的の試験化合物を除いて、上記の試薬のすべてを含むアッセイストック緩衝溶液を調製した。30 μL のストック溶液を96 ウェルプレートに入れ、続いて、上記試験化合物の連続希釈液を含む2 μL のDMSOストック (代表的には、10 μM の最終濃度から出発して、2 倍連続希釈) を二連で添加した (最終DMSO濃度 5%)。そのプレートを10 分間、25 で予めインキュベートし、その反応を、8 μL [- 33 P] ATP (最終濃度200 μM) の添加によって開始した。

10

20

【0171】

その反応を、100 μL の0.14 Mリン酸の添加によって90 分後に停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルタ96 ウェルプレート (Millipore, カタログ番号MAPHN0B50) を、125 μL の停止したアッセイ混合物を添加する前に、100 μL の0.2 M リン酸で予備処理した。そのプレートを、その回ごとに200 μL の0.2 M リン酸で4 回洗浄した。乾燥後、100 μL Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) を、シンチレーション計数 (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac) の前にウェルに添加した。

30

【0172】

データ点のすべてに関する平均バックグラウンド値を除去した後、 K_i (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して初期速度データの非線形回帰分析から計算した。

【0173】

PLK3 阻害アッセイ：

化合物を、放射活性ホスフェート組み込みアッセイを使用して、PLK3 を阻害するこれらの能力についてスクリーニングした。アッセイを、25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、および1 mM DTTの混合物中で行った。最終基質濃度は、75 μM [- 33 P] ATP (60 mCi 33 P ATP / mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および10 μM ペプチド (SAM68タンパク質332 - 443) であった。アッセイを、5 nM PLK3 (S38 - A340) の存在下で、25 で行った。ATP および目的の試験化合物を除いて、上記の試薬のすべてを含むアッセイストック緩衝溶液を調製した。30 μL のストック溶液を96 ウェルプレートに入れ、続いて、上記試験化合物の連続希釈液を含む2 μL のDMSOストック (代表的には、10 μM の最終濃度から出発して、2 倍連続希釈) を二連で添加した (最終DMSO濃度 5%)。そのプレー

40

50

トを10分間、25℃で予めインキュベートし、その反応を、8 μ L [- 33 P] ATP (最終濃度75 μ M)の添加によって開始した。

【0174】

その反応を、100 μ Lの0.14 Mリン酸の添加によって60分後に停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルタ96ウェルプレート (Millipore, カタログ番号MAPHN0B50)を、125 μ Lの停止したアッセイ混合物を添加する前に、100 μ Lの0.2 Mリン酸で予備処理した。そのプレートを、その回ごとに200 μ Lの0.2 Mリン酸で4回洗浄した。乾燥後、100 μ L Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer)を、シンチレーション計数 (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac)の前にウェルに添加した。

10

【0175】

データ点のすべてに関する平均バックグラウンド値を除去した後、 K_i (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA)を使用して初期速度データの非線形回帰分析から計算した。

【0176】

PLK4阻害アッセイ:

化合物を、放射活性ホスフェート組み込みアッセイを使用して、PLK4を阻害するそれらの能力についてスクリーニングする。アッセイを、8 mM MOPS (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、0.1% BSAおよび2 mM DTTの混合物中で行う。最終基質濃度は、15 μ M [- 33 P] ATP (227 mCi 33 P ATP / mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)および300 μ M ペプチド (KKKMDATFADQ) (配列番号2)である。アッセイを、25 nM PLK4の存在下で、25℃で行う。ATPおよび目的の試験化合物を除いて、上記の試薬のすべてを含むアッセイストック緩衝溶液を調製する。30 μ Lのストック溶液を96ウェルプレートに入れ、続いて、上記試験化合物の連続希釈液を含む2 μ LのDMSOストック (代表的には、10 μ Mの最終濃度から出発して、2倍連続希釈)を二連で添加する (最終DMSO濃度 5%)。そのプレートを10分間、25℃で予めインキュベートし、その反応を、8 μ L [- 33 P] ATP (最終濃度15 μ M)の添加によって開始する。

20

30

【0177】

その反応を、100 μ Lの0.14 Mリン酸の添加によって180分後に停止する。マルチスクリーンホスホセルロースフィルタ96ウェルプレート (Millipore, カタログ番号MAPHN0B50)を、125 μ Lの停止したアッセイ混合物を添加する前に、100 μ Lの0.2 Mリン酸で予備処理する。そのプレートを、その回ごとに200 μ Lの0.2 Mリン酸で4回洗浄する。乾燥後、100 μ L Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer)を、シンチレーション計数 (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac)の前にウェルに添加する。

40

【0178】

データ点のすべてに関する平均バックグラウンド値を除去した後、 K_i (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA)を使用して初期速度データの非線形回帰分析から計算する。

【配列表】

2010510216000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/023999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D495/04 C07D513/04 C07D519/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/114606 A (UCB SA [BE]; ALEXANDER RIKKI PETER [GB]; AUJLA PAVANDEEP [GB]; BATCHEL) 2 November 2006 (2006-11-02) claim 1 -----	1,25-27, 29,31-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *B* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 July 2008		17/07/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/023999

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US2007/023999

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 26-32 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/023999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006114606 A	02-11-2006	AU 2006239018 A1	02-11-2006
		CA 2607426 A1	02-11-2006
		EP 1881827 A1	30-01-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 43/00		
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/08		
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/00		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 5/00		
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12		
C 0 7 K 7/06	(2006.01)	A 6 1 K 45/00		
C 0 7 K 7/08	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0	
		C 0 7 K 7/06		
		C 0 7 K 7/08		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ, オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

(72)発明者 シャリエ, ジャン - ダミアン

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ, オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

(72)発明者 デュラント, スティーブン

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ, オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

(72)発明者 プレンチリー, ガイ

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ, オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

(72)発明者 モーティモア, マイケル

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ, オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

F ターム(参考) 4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 DD10 EE13 FF10 GG01 GG07 GG10
HH02 HH07 HH08 JJ03 MM08 MM10 UU01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA01 ZA16 ZA36 ZA59 ZA96 ZB08 ZB11
ZB13 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZC03 ZC20 ZC21 ZC35
4C086 AA01 AA02 AA03 CB30 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16 ZA36
ZA59 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZC03
ZC20 ZC21 ZC35
4H039 CA42 CD20 CD90
4H045 BA16 BA17