

(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2006-528962

(P2006-528962A)

(43) 公表日 平成18年12月28日(2006.12.28)

(51) Int.C1.	F 1	特マコード (参考)
C 07 D 401/14 (2006.01)	C 07 D 401/14	4 C 06 3
C 07 D 403/04 (2006.01)	C 07 D 403/04	4 C 08 6
C 07 D 409/14 (2006.01)	C 07 D 409/14	
A 61 K 31/506 (2006.01)	A 61 K 31/506	
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く

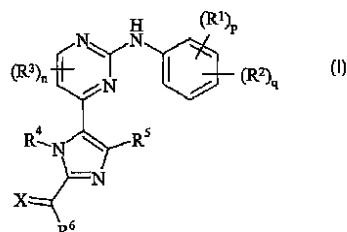
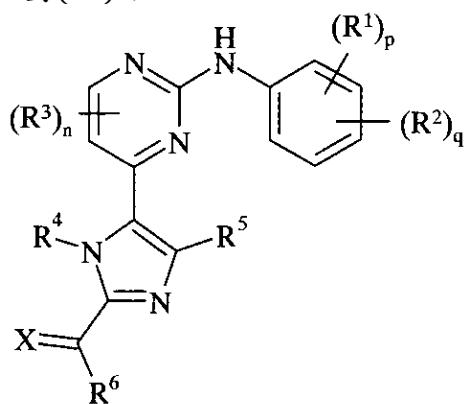
(21) 出願番号	特願2006-530486 (P2006-530486)	(71) 出願人	300022641 アストラゼネカ アクチボラグ スウェーデン国 151 85 セーデル テルイエ (無番地)
(86) (22) 出願日	平成16年5月12日 (2004.5.12)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成18年1月12日 (2006.1.12)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(86) 國際出願番号	PCT/GB2004/002025	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(87) 國際公開番号	W02004/101549	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開日	平成16年11月25日 (2004.11.25)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(31) 優先権主張番号	0311276.0		
(32) 優先日	平成15年5月16日 (2003.5.16)		
(33) 優先権主張國	英國(GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アニリノ-4-(イミダゾール-5-イル)-ピリミジン誘導体、および、CDK (CDK 2) 阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【要約】

式(I) :



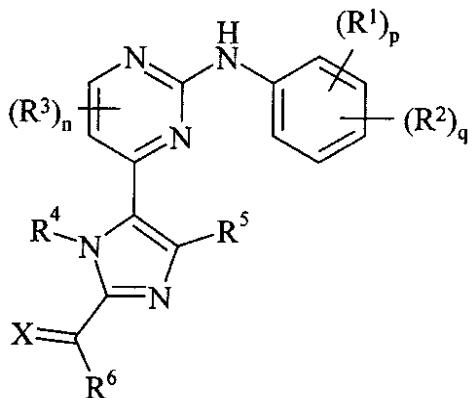
で示される化合物、および、製薬上許容できる塩、および、それらのインビオで加水分解性のエステルが説明されている。また、それらの製造方法、および、医薬品、特に温血動物(例えばヒト)において細胞周期阻害(抗細胞増殖)作用を生じさせる医薬品としてのそれらの使

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式(Ⅰ)

【化 1】



(I)

[式中：

R¹ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₂ ~ 6 アルケニル、または、C₂ ~ 6 アルキニルであり；

p は、0 ~ 4 であり；ここで、R¹ の値は、同一でも異なっていてもよく；

R² は、スルファモイル、または、基 R^a - R^b - であり；

q は、0 ~ 2 であり；ここで、R² の値は、同一でも異なっていてもよく；および、p + q = 0 ~ 5 であり；

R³ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ ~ 3 アルキル、C₂ ~ 3 アルケニル、C₂ ~ 3 アルキニル、C₁ ~ 3 アルコキシ、C₁ ~ 3 アルカノイル、N - (C₁ ~ 3 アルキル) アミノ、N, N - (C₁ ~ 3 アルキル)₂ アミノ、C₁ ~ 3 アルカノイルアミノ、N - (C₁ ~ 3 アルキル) カルバモイル、N, N - (C₁ ~ 3 アルキル)₂ カルバモイル、C₁ ~ 3 アルキル S (O)_a (ここで、a は、0 ~ 2 である)、N - (C₁ ~ 3 アルキル) スルファモイル、または、N, N - (C₁ ~ 3 アルキル)₂ スルファモイルであり；ここで、R³ は、場合により、炭素上で、1 個またはそれ以上の R^c で置換されてもよく；

n は、0 ~ 2 であり、ここで、R³ の値は、同一でも異なっていてもよく；

R⁴ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、フェニル、または、炭素と連結したヘテロ環基であり；ここで、R⁴ は、場合により、炭素上で、1 個またはそれ以上の R^d で置換されてもよく；および、前記ヘテロ環基が - NH - 成分を含む場合、窒素は、場合により、Rⁿ から選択される基で置換されてもよく；

R⁵ は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルカノイル、C₁ ~ 6 アルカノイルオキシ、N - (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、N, N - (C₁ ~ 6 アルキル)₂ アミノ、C₁ ~ 6 アルカノイルアミノ、N - (C₁ ~ 6 アルキル) カルバモイル、N, N - (C₁ ~ 6 アルキル)₂ カルバモイル、C₁ ~ 6 アルキル S (O)_a (ここで、a は、0 ~ 2 である)、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニル、N - (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、N, N - (C₁ ~ 6 アルキル)₂ スルファモイル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニアミノ、C₃ ~ 8 シクロアルキル、または、4 ~ 7 員環の飽和ヘテロ環基から選択され；ここで、R⁵ および R⁶ は、互いに独立して、場合により、炭素上で、1 個またはそれ以上の R^e で置換されてもよく；および、前記 4 ~ 7 員環の飽和ヘテロ環基が - NH - 成

10

20

30

40

50

分を含む場合、窒素は、場合により、R^fから選択される基で置換されてもよく；

Xは、=O、または、=N-O-R⁷であり（ここで、「=」は、式（I）に示された二重結合を示す）；

R⁶およびR⁷は、独立して、水素、C_{1～6}アルキル、C_{3～8}シクロアルキル、フェニル、または、ヘテロ環基から選択され；ここで、R⁶およびR⁷は、独立して、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR⁹で置換されていてもよく；および、前記ヘテロ環基が-NH-成分を含む場合、窒素は、場合により、R^fから選択される基で置換されてもよく；

R^aは、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルキルC_{1～6}アルキル、フェニル、ヘテロ環基、フェニルC_{1～6}アルキル、または、（ヘテロ環基）C_{1～6}アルキルから選択され；ここで、R^aは、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^gで置換されてもよく；および、前記ヘテロ環基が-NH-成分を含む場合、窒素は、場合により、R^hから選択される基で置換されてもよく；

R^bは、-C(O)-、-N(R^m)C(O)-、-C(O)N(R^m)-、-S(O)_r-、-OC(O)N(R^m)SO₂-、-SO₂N(R^m)-、または、-N(R^m)SO₂-であり；ここで、R^mは、水素、または、C_{1～6}アルキル（場合により、1個またはそれ以上のRⁱで置換された）であり、rは、1～2であり；

R^d、R^g、RⁱおよびR^qは、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルカノイル、C_{1～6}アルカノイルオキシ、N-(C_{1～6}アルキル)アミノ、N,N-(C_{1～6}アルキル)₂アミノ、C_{1～6}アルカノイルアミノ、N-(C_{1～6}アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1～6}アルキル)₂カルバモイル、C_{1～6}アルキルS(O)_a（ここで、aは、0～2である）、C_{1～6}アルコキシカルボニル、N-(C_{1～6}アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1～6}アルキル)₂スルファモイル、C_{1～6}アルキルスルホニルアミノ、C_{3～8}シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環基、フェニルC_{1～6}アルキル-R°-、（ヘテロ環基）C_{1～6}アルキル-R°-、フェニル-R°-、または、（ヘテロ環基）-R°-から選択され；ここで、R^d、R^g、RⁱおよびR^qは、互いに独立して、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^jで置換されてもよく；および、前記ヘテロ環基が-NH-成分を含む場合、窒素は、場合により、R^kから選択される基で置換されてもよく；

R°は、-O-、-N(R^p)-、-C(O)-、-N(R^p)C(O)-、-C(O)N(R^p)-、-S(O)_s-、-SO₂N(R^p)-、または、-N(R^p)SO₂-であり；ここで、R^pは、水素、または、C_{1～6}アルキルであり、sは、0～2であり；

R^f、R^h、R^k、RⁿおよびR^rは、独立して、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルカノイル、C_{1～4}アルキルスルホニル、C_{1～4}アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C_{1～4}アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1～4}アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、および、フェニルスルホニルから選択され；ここで、R^f、R^h、R^k、RⁿおよびR^rは、互いに独立して、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^lで置換されてもよく；および、

R^c、R^e、R¹およびR^jは、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシリ、

10

20

30

40

50

エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、または、N-メチル-N-エチルスルファモイルから選択される]で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項2】

式中、R¹は、ハロである、請求項1に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項3】

式中、pは、0である、請求項1または2に記載の、式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項4】

R²は、基R^a-R^b-であり；

ここで、R^aは、C₁~₆アルキルから選択され；ここで、R^aは、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^gで置換されてもよく；

R^bは、-N(R_m)SO₂-であり；ここで、R^mは、水素であり；および、R^gは、C₁~₆アルコキシである、請求項1~3のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項5】

qは、0または1である、請求項1~4のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項6】

R³は、ハロである、請求項1~5のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項7】

nは、0である、請求項1~6のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項8】

R⁴は、C₁~₆アルキルである、請求項1~7のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項9】

Xは、=O、または、=N-OR⁷であり；ここで、R⁷は、水素、または、C₁~₆アルキルから選択され；ここで、R⁷は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^qで置換されてもよく；ここで、R^qは、フェニルである、請求項1~8のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項10】

R⁶は、水素、C₁~₆アルキル、フェニル、または、ヘテロ環基から選択され；ここで、R⁶は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^qで置換されてもよく；および、R^qは、フェニルから選択される、請求項1~9のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物。

【請求項11】

pは、0であり；

R²は、N-(2-メトキシエチル)スルファモイルであり；

qは、0または1であり；

nは、0であり；

R⁴は、イソプロピルであり；

10

20

30

40

50

R^5 は、水素であり；

X は、=O、または、=N-O R^7 であり；

R^6 は、水素、フェニル、ピリド-4-イル、チエン-2-イル、または、フェネチルから選択される；および、

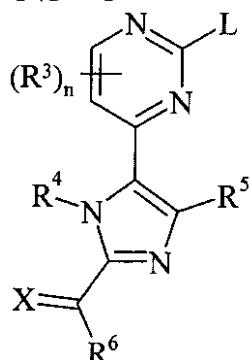
R^7 は、水素、t-ブチル、または、ベンジルから選択される、式(I)で示される化合物(請求項1に記載の)、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステル。

【請求項12】

請求項1に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルを製造する方法であって(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、n、pおよびqは、特に他の規定がない限り、請求項1で定義された通りである)：

方法a)式(II)で示されるピリミジン：

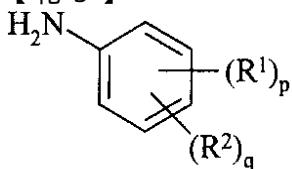
【化2】



(II)

[式中、Lは、置換可能な基である]と、
式(III)で示されるアニリン：

【化3】

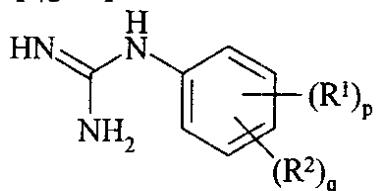


(III)

との反応；または、

方法b)式(IV)で示される化合物：

【化4】



(IV)

を、式(V)で示される化合物：

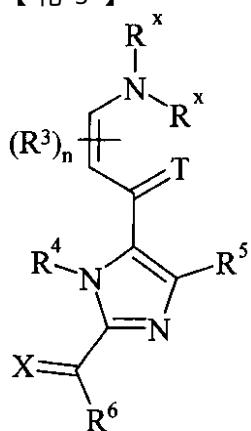
10

20

30

40

【化5】

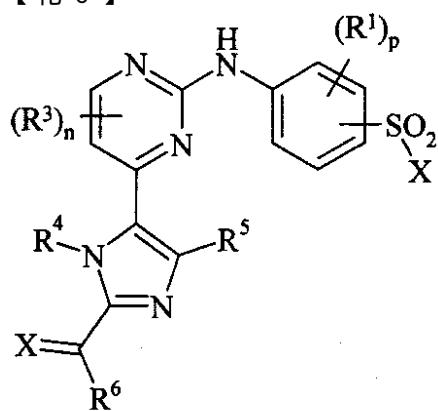


(V)

[式中、Tは、OまたはSであり；R^xは、同一でも異なっていてもよく、C₁～₆アルキルから選択される]と反応させること；

方法c) 式(I)に記載の化合物[式中、R²は、スルファモイル、または、基R^a-R^b-であり、ここで、R^bは、-NH₂SO₂-である]のために；式(VI)で示されるピリミジン：

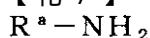
【化6】



(VI)

[ここで、Xは、置換可能な基である]
を、式(VII)で示されるアンモニアおよびアミン：

【化7】



(VII)

と反応させること；

方法d) 式(I)で示される化合物のために；式(VIII)で示されるピリミジン：

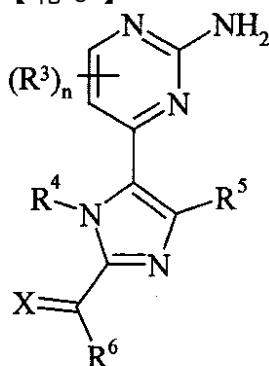
10

20

30

40

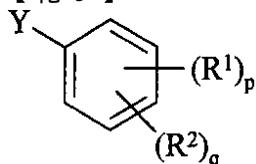
【化 8】



(VIII)

を、式(IX)で示される化合物：

【化 9】



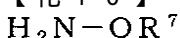
(IX)

10

[式中、Yは、置換可能な基である]と反応させること；

方法e)式(I)に記載の化合物[式中、Xは、=N-O-R⁷である]のために、式(I)で示される化合物[式中、Xは=Oである]を、式(X)で示される化合物：

【化 10】



(X)

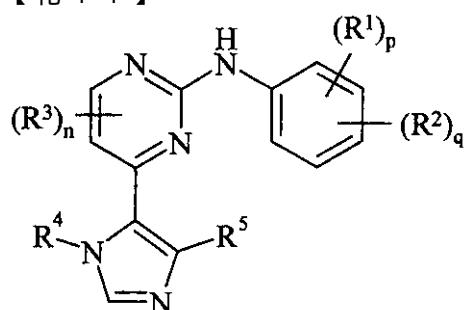
20

と反応させること；

方法f)式(I)に記載の化合物[式中、Xは=Oである]のために、式(XI)で示される化合物：

30

【化 11】

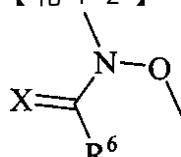


(XI)

40

を、式(XII)で示される化合物：

【化 12】



(XII)

50

と反応させること；

さらに、その後、必要に応じて：

- i) 式(I)で示される化合物を、他の式(I)で示される化合物に変換すること；
- i i) 全ての保護基を除去すること；
- i i i) 製薬上許容できる塩、または、インビポで加水分解性のエステルを形成することを含む、前記方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルを、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む、医薬組成物。

【請求項 14】

治療によってヒトまたは動物の体を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項 15】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項 16】

ヒトのような温血動物において細胞周期阻害（抗細胞増殖）作用を生じさせるのに使用する医薬品の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルの使用。

【請求項 17】

ガン（充実性腫瘍および白血病）、線維増殖性および分化型の疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈の再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および、網膜血管の増殖を伴う眼の疾患の治療に使用するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルの使用。

【請求項 18】

ガンの治療に使用するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルの使用。

【請求項 19】

前記ガンは、白血病、乳ガン、肺ガン、結腸直腸ガン、胃ガン、前立腺ガン、膀胱ガン、胰臓ガン、卵巣ガン、肝臓ガン、腎臓ガン、皮膚ガン、および、外陰ガンから選択される、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

ヒトのような温血動物において細胞周期阻害（抗細胞増殖）作用を生じさせるのに使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項 21】

ガン（充実性腫瘍および白血病）、線維増殖性および分化型の疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈の再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および、網膜血管の増殖を伴う眼の疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項 22】

ガンの治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)で示さ

10

20

30

40

50

れる化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【請求項 2 3】

白血病、乳ガン、肺ガン、結腸直腸ガン、胃ガン、前立腺ガン、膀胱ガン、膵臓ガン、卵巣ガン、肝臓ガン、腎臓ガン、皮膚ガン、および、外陰ガンの治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の式(Ⅰ)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ピリミジン誘導体、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルに関し、これらは、細胞周期阻害活性を有し、従って、それらの抗細胞増殖(例えば抗ガン)活性として有用であるため、よってヒトまたは動物の体の治療方法において有用である。本発明はまた、前記ピリミジン誘導体の製造方法、それらを含む医薬組成物、および、温血動物(例えばヒト)において抗細胞増殖効果を生じさせるのに使用する医薬品の製造におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

細胞周期は、細胞の生存、調節および増殖にとって重要であり、各工程がタイミング良く秩序立った様式で確実に進行するように高度に調節されている。細胞周期中の細胞の発達は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)ファミリーの数種の構成要素が連続的に活性化および脱活性化されることによって起こる。CDKの活性化は、それらとサイクリンという細胞内タンパク質のファミリーとの相互作用に依存する。サイクリンはCDKに結合し、この会合は、細胞内のCDK(例えばCDK1、CDK2、CDK4および/またはCDK6)活性に必須である。種々のサイクリンは、細胞周期を通じてCDKの活性化および不活性化が進行上正しい順番で起こるように、細胞周期のそれぞれ異なる時点で発現され、分解される。

【0 0 0 3】

その上、CDKは、多数の腫瘍遺伝子のシグナル伝達経路の下流にある。サイクリンのアップレギュレーションによるCDK活性の調節不能、および/または、内因性の阻害剤の欠失が、有糸分裂のシグナル伝達経路と腫瘍細胞の増殖との間の重要な軸のようである。

【0 0 0 4】

従って、細胞周期に関するキナーゼの阻害剤、特にCDK1、CDK2および/またはCDK4(それぞれG2/M、G1-S-G2/M、および、G1-S期で働く)の阻害剤は、哺乳動物ガン細胞の成長のような細胞増殖の選択的な阻害剤として有用であると予想されると認識されている。

【発明の開示】

【0 0 0 5】

WO/01/14375、WO01/72717、WO02/04429、WO02/20512、WO02/66481、WO02/096887、WO03/076435、WO03/076436、WO03/076434、および、WO03/076433には、細胞周期に関するキナーゼの作用を阻害する特定のピリミジン誘導体が説明されている。本発明は、驚くべきことに、さらなるピリミジン誘導体の新規の群が、細胞周期に関するキナーゼの作用をCDK1、CDK2および/またはCDK4に対して選択的に阻害し、従って抗細胞増殖特性を有するという発見に基づく。本発明の化合物は、上記の用途のいずれかにおいて特に開示されていない。このような特性は、ガン(充実性腫瘍および白血病)、線維増殖性および分化型の疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、カボジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈の再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および、網膜血管の増殖を伴う眼の疾患の

10

20

30

40

50

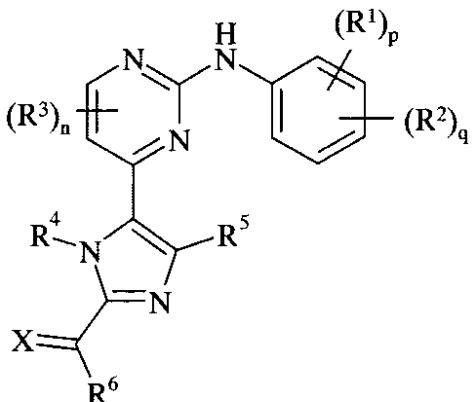
のような異常な細胞周期および細胞増殖に関連する病態の治療において有用であると予想される。

【0006】

従って、本発明は、式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルを提供する:

【0007】

【化1】



(I)

10

20

【0008】

式中:

R^1 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、または、 $C_{2\sim 6}$ アルキニルであり;

p は、0~4であり; ここで、 R^1 の値は、同一でも異なっていてもよく;

R^2 は、スルファモイル、または、基 $R^a - R^b -$ であり;

q は、0~2であり; ここで、 R^2 の値は、同一でも異なっていてもよく; および、 $p + q = 0 \sim 5$ であり;

R^3 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{2\sim 3}$ アルケニル、 $C_{2\sim 3}$ アルキニル、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 3}$ アルカノイル、 $N - (C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1\sim 3}$ アルキル)₂ アミノ、 $C_{1\sim 3}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1\sim 3}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1\sim 3}$ アルキル)₂ カルバモイル、 $C_{1\sim 3}$ アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は、0~2である)、 $N - (C_{1\sim 3}$ アルキル)スルファモイル、または、 $N, N - (C_{1\sim 3}$ アルキル)₂ スルファモイルであり; ここで、 R^3 は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上の R^c で置換されてもよく;

n は、0~2であり、ここで、 R^3 の値は、同一でも異なっていてもよく;

R^4 は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、フェニル、または、炭素と連結したヘテロ環基であり; ここで、 R^4 は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上の R^d で置換されてもよく; および、前記ヘテロ環基が -NH- 成分を含む場合、窒素は、場合により、 R^n から選択される基で置換されてもよく;

R^5 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルカノイル、 $C_{1\sim 6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1\sim 6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1\sim 6}$ アルキル)₂ アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1\sim 6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1\sim 6}$ アルキル)₂ カルバモイル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a

50

は、0～2である)、C_{1～6}アルコキシカルボニル、N-(C_{1～6}アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1～6}アルキル)₂スルファモイル、C_{1～6}アルキルスルホニルアミノ、C_{3～8}シクロアルキル、または、4～7員環の飽和ヘテロ環基から選択され;ここで、R⁵およびR⁶は、互いに独立して、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^eで置換されてもよく;および、前記4～7員環の飽和ヘテロ環基が-NH-成分を含む場合、窒素は、場合により、R^fから選択される基で置換されてもよく;

Xは、=O、または、=N-OR⁷であり(ここで、「=」は、式(I)に示された二重結合を示す);

R⁶およびR⁷は、独立して、水素、C_{1～6}アルキル、C_{3～8}シクロアルキル、フェニル、または、ヘテロ環基から選択され;ここで、R⁶およびR⁷は、独立して、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^gで置換されていてもよく;および、前記ヘテロ環基が-NH-成分を含む場合、窒素は、場合により、R^fから選択される基で置換されてもよく;

R^aは、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルキルC_{1～6}アルキル、フェニル、ヘテロ環基、フェニルC_{1～6}アルキル、または、(ヘテロ環基)C_{1～6}アルキルから選択され;ここで、R^aは、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^gで置換されてもよく;および、前記ヘテロ環基が-NH-成分を含む場合、窒素は、場合により、R^hから選択される基で置換されてもよく;

R^bは、-C(O)-、-N-(R^m)C(O)-、-C(O)N(R^m)-、-S(O)r-、-OC(O)N(R^m)SO₂-、-SO₂N(R^m)-、または、-N(R^m)SO₂-であり;ここで、R^mは、水素、または、C_{1～6}アルキル(場合により、1個またはそれ以上のRⁱで置換された)であり、rは、1～2であり;

R^d、R^g、RⁱおよびR^qは、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルカノイル、C_{1～6}アルカノイルオキシ、N-(C_{1～6}アルキル)アミノ、N,N-(C_{1～6}アルキル)₂アミノ、C_{1～6}アルカノイルアミノ、N-(C_{1～6}アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1～6}アルキル)₂カルバモイル、C_{1～6}アルキルS(O)_a(ここで、aは、0～2である)、C_{1～6}アルコキシカルボニル、N-(C_{1～6}アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1～6}アルキル)₂スルファモイル、C_{1～6}アルキルスルホニルアミノ、C_{3～8}シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環基、フェニルC_{1～6}アルキル-R°-、(ヘテロ環基)C_{1～6}アルキル-R°-、フェニル-R°-、または、(ヘテロ環基)-R°-から選択され;ここで、R^d、R^g、RⁱおよびR^qは、互いに独立して、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^jで置換されてもよく;および、前記ヘテロ環基が-NH-成分を含む場合、窒素は、場合により、R^kから選択される基で置換されてもよく;

R°は、-O-、-N(R^p)-、-C(O)-、-N(R^p)C(O)-、-C(O)N(R^p)-、-S(O)_s-、-SO₂N(R^p)-、または、-N(R^p)SO₂-であり;ここで、R^pは、水素、または、C_{1～6}アルキルであり、sは、0～2であり;

R^f、R^h、R^k、RⁿおよびR^rは、独立して、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルカノイル、C_{1～4}アルキルスルホニル、C_{1～4}アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C_{1～4}アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1～4}アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、および、フェニルスルホニルから選択され;ここで、R^f、R^h、R^k、RⁿおよびR^rは、互いに独立して、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上のR^lで置換されてもよく;および、

R^c、R^e、R¹およびR^jは、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカブ

ト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N , N - ジメチルカルバモイル、N , N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシリ、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N , N - ジメチルスルファモイル、N , N - ジエチルスルファモイル、または、N - メチル - N - エチルスルファモイルから選択される。

【0009】

本明細書において、用語「アルキル」には、直鎖および分岐鎖アルキル基の両方が含まれるが、個々のアルキル基、例えば「プロピル」などという場合は、特に直鎖の形態のみを指す。例えば、「C₁ ~ 6 アルキル」としては、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルキル、プロピル、イソプロピル、および、t - ブチルが挙げられる。しかしながら、個々のアルキル基、例えば「プロピル」などという場合は、特に直鎖状の形態のみを示し、個々の分岐鎖アルキル基、例えば「イソプロピル」などという場合は、特に分岐鎖の形態のみを示す。同様の規則が他の基に適用され、例えば「フェニルC₁ ~ 6 アルキル」としては、フェニルC₁ ~ 4 アルキル、ベンジル、1 - フェニルエチル、および、2 - フェニルエチルが挙げられる。用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、および、ヨードを意味する。

【0010】

任意の置換基が、「1個またはそれ以上の」基から選択される場合、この定義は、指定された基のいずれか一つから選択される置換基、または、指定された基の2またはそれ以上から選択される置換基の全てを含むものと理解される。

【0011】

「ヘテロ環基」は、飽和した、部分的に飽和または不飽和の、4 ~ 12個の原子を含む単環または二環式の環であって、上記原子の少なくとも1つの原子は、窒素、硫黄または酸素から選択され、これら原子は、特に他の規定がない限り、炭素または窒素と連結しており、ここで、-CH₂-基は、場合により、-C(O)-で置き換えることができ、環の窒素原子は、場合により、C₁ ~ 6 アルキル基を有し、第四級化合物を形成してもよく、または、環の窒素および/または硫黄原子は、場合により、酸化されてN - 酸化物および/またはS - 酸化物を形成しもよい。用語「ヘテロ環基」の例と適切な値としては、モルホリノ、ビペリジル、ピリジル、ピラニル、ピロリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリル、チエニル、1 , 3 - ベンゾジオキソリル、チアジアゾリル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ピロリニル、ホモピペラジニル、3 , 5 - ジオキサビペリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、イソキサゾリル、N - メチルピロリル、4 - ピリドン、1 - イソキノロン、2 - ピロリドン、4 - チアゾリドン、ピリジン - N - 酸化物、および、キノリン - N - 酸化物が挙げられる。好ましくは、「ヘテロ環基」は、飽和した、部分的に飽和または不飽和の、5または6個の原子を含む単環または二環式の環であって、上記原子の少なくとも1つの原子は、窒素、硫黄または酸素から選択され、これら原子は、特に他の規定がない限り、炭素または窒素と連結しており、-CH₂-基は、場合により、-C(O)-で置き換えることができ、環の硫黄原子は、場合により、酸化され、S - 酸化物を形成してもよい。より好ましくは、「ヘテロ環基」は、テトラヒドロフリル、ピリジル、ピロリジノニル、モルホリノ、イミダゾリル、ビペリジニル、または、ピロリジニルである。特に、「ヘテロ環基」は、テトラヒドロフリル、または、モルホリノである。本発明の他の形態において、特に、「ヘテロ環基」は、テトラヒドロフラン - 2 - イル、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、フラン - 2 - イル、オキサゾリル、モルホリノ、ビペリジニル、チアゾリル、ピラジニル、イソキサゾリル、テトラヒドロピラン、ピリジル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、フタルイミドである。

【0012】

10

20

30

40

50

「4～7員環の飽和ヘテロ環基」は、4～7個の原子を含む飽和单環式の環であって、上記原子の少なくとも1つの原子は、窒素、硫黄または酸素から選択され、これら原子は、特に他の規定がない限り、炭素または窒素と連結しており、ここで、-CH₂-基は、場合により、-C(O)-で置き換えることができ、硫黄原子は、場合により、酸化され、S-酸化物を形成してもよい。用語「ヘテロ環基」の例と適切な値としては、モルホリノ、ピペリジル、1,4-ジオキサン二ル、1,3-ジオキソラニル、1,2-オキサチオランイル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、および、テトラヒドロピラニルが挙げられる。

【0013】

10

「C₁～₆アルカノイルオキシ」の例は、アセトキシである。「C₁～₆アルコキシカルボニル」の例としては、C₁～₄アルコキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-およびt-ブトキシカルボニルが挙げられる。「C₁～₆アルコキシ」の例としては、C₁～₄アルコキシ、C₁～₃アルコキシ、メトキシ、エトキシ、および、プロポキシが挙げられる。「C₁～₆アルカノイルアミノ」の例としては、ホルムアミド、アセトアミド、および、プロピオニルアミノが挙げられる。「C₁～₆アルキルS(O)_a（ここで、aは、0～2である）」の例としては、C₁～₄アルキルスルホニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシリ、および、エチルスルホニルが挙げられる。「C₁～₆アルキルS(O)_r（ここで、rは、1～2である）」の例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシリ、および、エチルスルホニルが挙げられる。「C₁～₆アルカノイル」の例としては、C₁～₄アルカノイル、プロピオニル、および、アセチルが挙げられる。「N-C₁～₆アルキルアミノ」の例としては、メチルアミノ、および、エチルアミノが挙げられる。「N,N-(C₁～₆アルキル)₂アミノ」の例としては、ジ-N-メチルアミノ、ジ-(N-エチル)アミノ、および、N-エチル-N-メチルアミノが挙げられる。「C₂～₆アルケニル」の例は、ビニル、アリル、および、1-プロペニルが挙げられる。「C₂～₆アルキニル」の例は、エチニル、1-プロピニル、および、2-プロピニルが挙げられる。「N-(C₁～₆アルキル)スルファモイル」の例は、N-(メチル)スルファモイル、および、N-(エチル)スルファモイルが挙げられる。「N-(C₁～₆アルキル)₂スルファモイル」の例は、N,N-(ジメチル)スルファモイル、および、N-(メチル)-N-(エチル)スルファモイルが挙げられる。「N-(C₁～₆アルキル)カルバモイル」の例は、N-(C₁～₄アルキル)カルバモイル、メチルアミノカルボニル、および、エチルアミノカルボニルが挙げられる。「N,N-(C₁～₆アルキル)₂カルバモイル」の例は、N,N-(C₁～₄アルキル)₂カルバモイル、ジメチルアミノカルボニル、および、メチルエチルアミノカルボニルが挙げられる。「C₃～₈シクロアルキル」の例は、シクロプロビル、シクロブチル、シクロプロピル、および、シクロヘキシリが挙げられる。「(ヘテロ環基)C₁～₆アルキル」の例としては、ピリジルメチル、3-モルホリノプロピル、および、2-ピリミジ-2-イルエチルが挙げられる。「C₃～₈シクロアルキルC₁～₆アルキル」の例は、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、2-シクロプロピルプロピル、および、シクロヘキシリエチルが挙げられる。

20

30

40

【0014】

本発明の化合物の適切な製薬上許容できる塩は、例えば、本発明の十分に塩基性な化合物の酸付加塩であり、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸などの無機または有機酸との酸付加塩が挙げられる。加えて、本発明の十分に酸性な化合物の適切な製薬上許容できる塩としては、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムもしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または、生理学的に許容できるカチオンを生成する有機塩基との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピベリジン、モルホリンまたはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩が挙げられる。

【0015】

50

カルボキシまたはヒドロキシ基を含む式(Ⅰ)で示される化合物のインビポで加水分解性のエステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解され、親の酸またはアルコールを生産する製薬上許容できるエステルである。カルボキシに適した製薬上許容できるエステルとしては、C₁~₆アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル、C₁~₆アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ビバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、C₃~₈シクロアルコキシカルボニルオキシC₁~₆アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシリカルボニルオキシエチル；1，3-ジオキソレン-2-オンイルメチルエステル、例えば、5-メチル-1，3-ジオキソレン-2-オンイルメチル；および、C₁~₆アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチルが挙げられ、このようなエステルは、本発明の化合物中のあらゆるカルボキシ基で形成されていてもよい。

10

【0016】

ヒドロキシ基を含む式(Ⅰ)で示される化合物のインビポで加水分解性のエステルとしては、無機エステル、例えばリン酸エステル、および、a-アシルオキシアルキルエーテル、および、インビポでエステルが加水分解された結果として崩壊し、親のヒドロキシ基を生じる関連化合物が挙げられる。a-アシルオキシアルキルエーテルの例としては、アセトキシメトキシ、および、2，2-ジメチルプロピオニルオキシ-メトキシが挙げられる。インビポで、ヒドロキシに関して加水分解性のエステルを形成する基の選択肢としては、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、および、置換ベンゾイル、および、フェニルアセチル、アルコキシカルボニル(アルキル炭酸エステルを生成する)、ジアルキルカルバモイル、および、N-(ジアルキルアミノエチル)-N-アルキルカルバモイル(カルバミド酸エステルを生成する)、ジアルキルアミノアセチル、および、カルボキシアセチルが挙げられる。ベンゾイルへの置換基の例としては、モルホリノ、および、ピペラジノが挙げられ、環の窒素原子から、メチレン基を介してベンゾイル環の3-または4-位に連結される。

20

【0017】

式(Ⅰ)で示される化合物のいくつかは、キラル中心および/または幾何異性の中心(E-およびZ-異性体)を有していてもよく、当然ながら、本発明は、このような光学的なジアステレオ異性体、および、CDK阻害活性を有する幾何異性体全てを包含する。

30

【0018】

本発明は、CDK阻害活性を有する式(Ⅰ)で示される化合物の互変異性型のいずれか、および全てに関する。特に、熟練した読者であれば当然であるが、R⁴が水素の場合、式(Ⅰ)に描かれているイミダゾール環は、互変異性化されていてもよい。

【0019】

また、当然ながら、式(Ⅰ)で示される特定の化合物は、溶媒和、同様に、非溶媒和の形態で存在していてもよく、例えば例えれば水化物の形態である。当然ながら、本発明は、このような溶媒和型のCDK阻害活性を有するもの全てを包含する。

40

【0020】

好みしいR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、n、pおよびqの値は、以下の通りである。このような値は、必要に応じて、上で述べた、または、以下で述べる定義、請求項または実施形態のいずれかに則して用いることができる。

【0021】

R¹は、ハロである。

R¹は、フルオロまたはクロロである。

pは、0~2であり；ここで、R¹の値は、同一でも異なっていてもよい。

【0022】

pは、0または1である。

pは、2であり；ここで、R¹の値は、同一でも異なっていてもよい。

pは、1である。

【0023】

50

p は、0 である。

R^2 は、基 $R^a - R^b$ - であり；ここで、 R^a は、C₁ ~ 6 アルキルから選択され；ここで、 R^a は、場合により、炭素上で、1 個またはそれ以上の R^g で置換されてもよく； R^b は、-N(R^m)SO₂ - であり；ここで、 R^m は、水素であり；および、 R^g は、C₁ ~ 6 アルコキシである。

【0024】

R^2 は、N-(2-メトキシエチル)スルファモイルである。

q は、0 または 1 である。

q は、0 である。

【0025】

q は、1 である。

R^3 は、ハロである。

R^3 は、フルオロ、クロロまたはブロモである。

【0026】

R^3 は、クロロまたはブロモである。

n は、0 である。

R^4 は、C₁ ~ 6 アルキルである。

【0027】

R^4 は、イソプロピルである。

R^5 は、水素である。

X は、=O である。

【0028】

X は、=N-O R^7 である。

R^6 は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、フェニル、または、ヘテロ環基から選択され；ここで、 R^6 は、場合により、炭素上で、1 個またはそれ以上の R^q で置換されてもよく；および、 R^q は、フェニルから選択される。

【0029】

R^6 は、水素、フェニル、ピリジル、チエニル、または、フェネチルから選択される。

R^6 は、水素、フェニル、ピリド-4-イル、チエン-2-イル、または、フェネチルから選択される。

【0030】

R^7 は、水素、または、C₁ ~ 6 アルキルから選択され；ここで、 R^7 は、場合により、炭素上で、1 個またはそれ以上の R^q で置換されてもよく；ここで、 R^q は、フェニルである。

【0031】

R^7 は、水素、t-ブチル、または、ベンジルから選択される。

従って、本発明のさらなる形態において、以下に示す式(I)(上記で示した通り)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルが提供され、式中：

p は、0 であり；

R^2 は、基 $R^a - R^b$ - であり；ここで、 R^a は、C₁ ~ 6 アルキルから選択され；ここで、 R^a は、場合により、炭素上で、1 個またはそれ以上の R^g で置換されてもよく； R^b は、-N(R^m)SO₂ - であり；ここで、 R^m は、水素であり；および、 R^g は、C₁ ~ 6 アルコキシであり；

q は、0 または 1 であり；

n は、0 であり；

R^4 は、C₁ ~ 6 アルキルであり；

R^5 は、水素であり；

X は、=O、または、=N-O R^7 であり；

R^6 は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、フェニル、または、ヘテロ環基から選択され；ここ 50

10

20

30

40

で、 R^6 は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上の R^q で置換されてもよく；および、 R^q は、フェニルから選択される；および、

R^7 は、水素、または、 C_{1-6} アルキルから選択され；ここで、 R^7 は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上の R^q で置換されてもよく；ここで、 R^q は、フェニルである。

【0032】

従って、本発明のさらなる形態において、式(I)（上記で示した通り）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルが提供され、式中：

p は、0 であり；

R^2 は、 N - (2-メトキシエチル)スルファモイルであり；

q は、0 または 1 であり；

n は、0 であり；

R^4 は、イソプロピルであり；

R^5 は、水素であり；

X は、=O、または、=N-OR⁷ であり；

R^6 は、水素、フェニル、ピリド-4-イル、チエン-2-イル、または、フェネチルから選択される；および、

R^7 は、水素、t-ブチル、または、ベンジルから選択される。

【0033】

本発明の他の形態において、本発明の好ましい化合物は、実施例のいずれか1種、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルである。

本発明の好ましい形態は、式(I)に記載の化合物、または、それらの製薬上許容できる塩に関するものである。

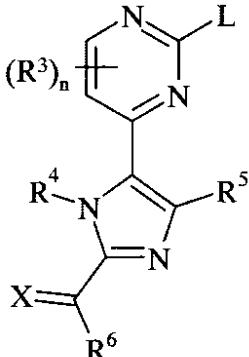
【0034】

本発明の他の形態は、式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルを製造する方法を提供し、本方法（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 、 p および q は、特に他の規定がない限り、式(I)で定義された通りである）は、以下の方法を含む：

方法 a) 式(II)で示されるピリミジンと、式(III)で示されるアニリンとの反応：

【0035】

【化2】



(II)

【0036】

ここで、L は、置換可能な基である：

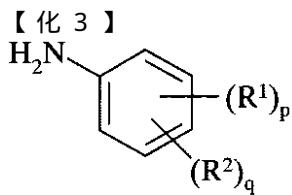
【0037】

10

20

30

40



(III)

【0038】

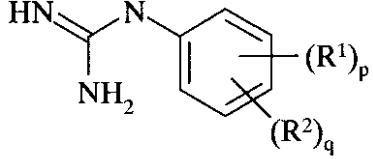
または、

方法b)式(IV)で示される化合物を、式(V)で示される化合物と反応させること 10

:

【0039】

【化4】

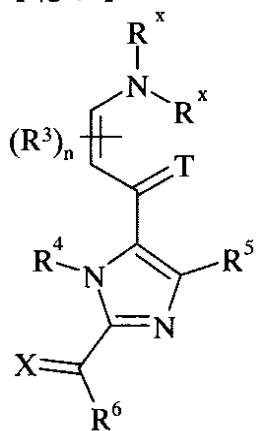


(IV)

20

【0040】

【化5】



(V)

30

【0041】

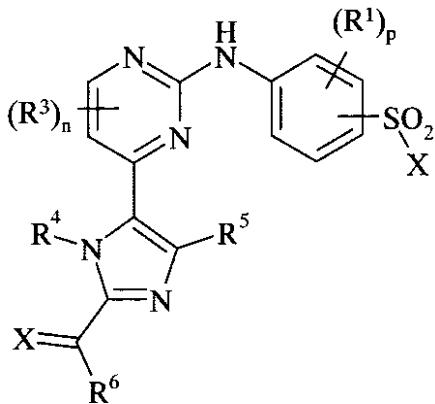
ここで、TはOまたはSであり；R^xは、同一でも異なっていてもよく、C₁～₆アルキルから選択される；

方法c)式(I)に記載の化合物[式中、R²は、スルファモイル、または、基R^a-R^b-であり、ここで、R^bは、-NH₂SO₃-である]のために；式(VI)で示されるピリミジンを、式(VII)で示されるアンモニア、および、アミンと反応させること 40

:

【0042】

【化6】



(V I)

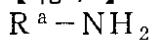
10

【0043】

ここで、Xは、置換可能な基である：

【0044】

【化7】



(V I I)

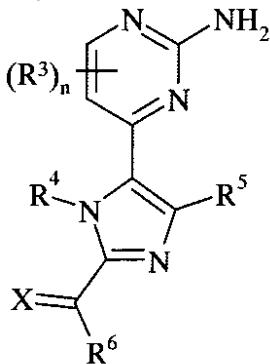
20

【0045】

方法d)式(I)で示される化合物のために；式(V I I I)で示されるピリミジンを、式(I X)で示される化合物と反応させること：

【0046】

【化8】

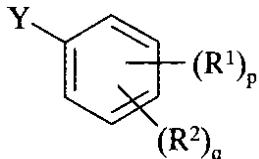


(V I I I)

30

【0047】

【化9】



(I X)

40

【0048】

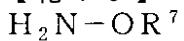
ここで、Yは、置換可能な基であり；

方法e)式(I)に記載の化合物[式中、Xは、=N-O-R⁷である]のために、式(I)で示される化合物[式中、Xは=Oである]を、式(X)で示される化合物と反応させること：

50

【0049】

【化10】



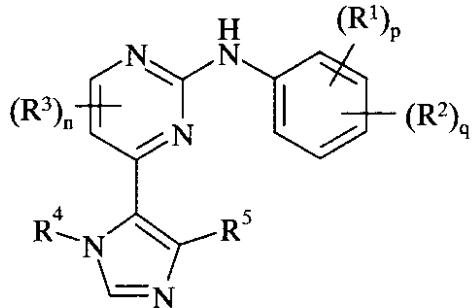
(X)

【0050】

方法f)式(I)に記載の化合物[式中、Xは=Oである]のために、式(XI)で示される化合物を、式(III)で示される化合物と反応させること:

【0051】

【化11】



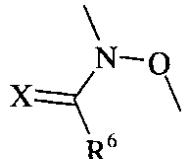
(XI)

10

20

【0052】

【化12】



(III)

【0053】

さらに、その後、必要に応じて:

30

i) 式(I)で示される化合物を、他の式(I)で示される化合物に変換すること;

ii) 全ての保護基を除去すること;

iii) 製薬上許容できる塩、または、インビボで加水分解性のエステルを形成すること。

【0054】

Lは、置換可能な基であり、適切なLの値は、例えば、ハロゲノ、または、スルホニルオキシ基であり、例えばクロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシ、または、トルエン-4-スルホニルオキシ基が挙げられる。

【0055】

Xは、置換可能な基であり、適切なXの値は、例えば、フルオロまたはクロロ基である。好ましくは、Xはフルオロである。

40

Yは、置換可能な基であり、適切なYの値は、例えば、ハロゲノまたはスルホニルオキシ基であり、例えばブロモ、ヨードまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である。好ましくは、Yはヨードである。

【0056】

上記の反応の具体的な反応条件は、以下の通りである。

方法a)式(II)に記載のピリミジンと、式(III)に記載のアニリンとを、一緒に反応させてもよく:

i) 適切な溶媒(例えば、ケトン、例えばアセトン、または、アルコール、例えばエタノールもしくはブタノール、または、芳香族炭化水素、例えばトルエン、または、N-メ

50

チルピロリジン)の存在下で、場合により、適切な酸(例えば、無機酸、例えば塩酸もしくは硫酸、または、有機酸、例えば酢酸もしくはギ酸(または、適切なルイス酸))の存在下で、および、0 ~ 還流の範囲の温度で、好ましくは還流温度であるか; または、

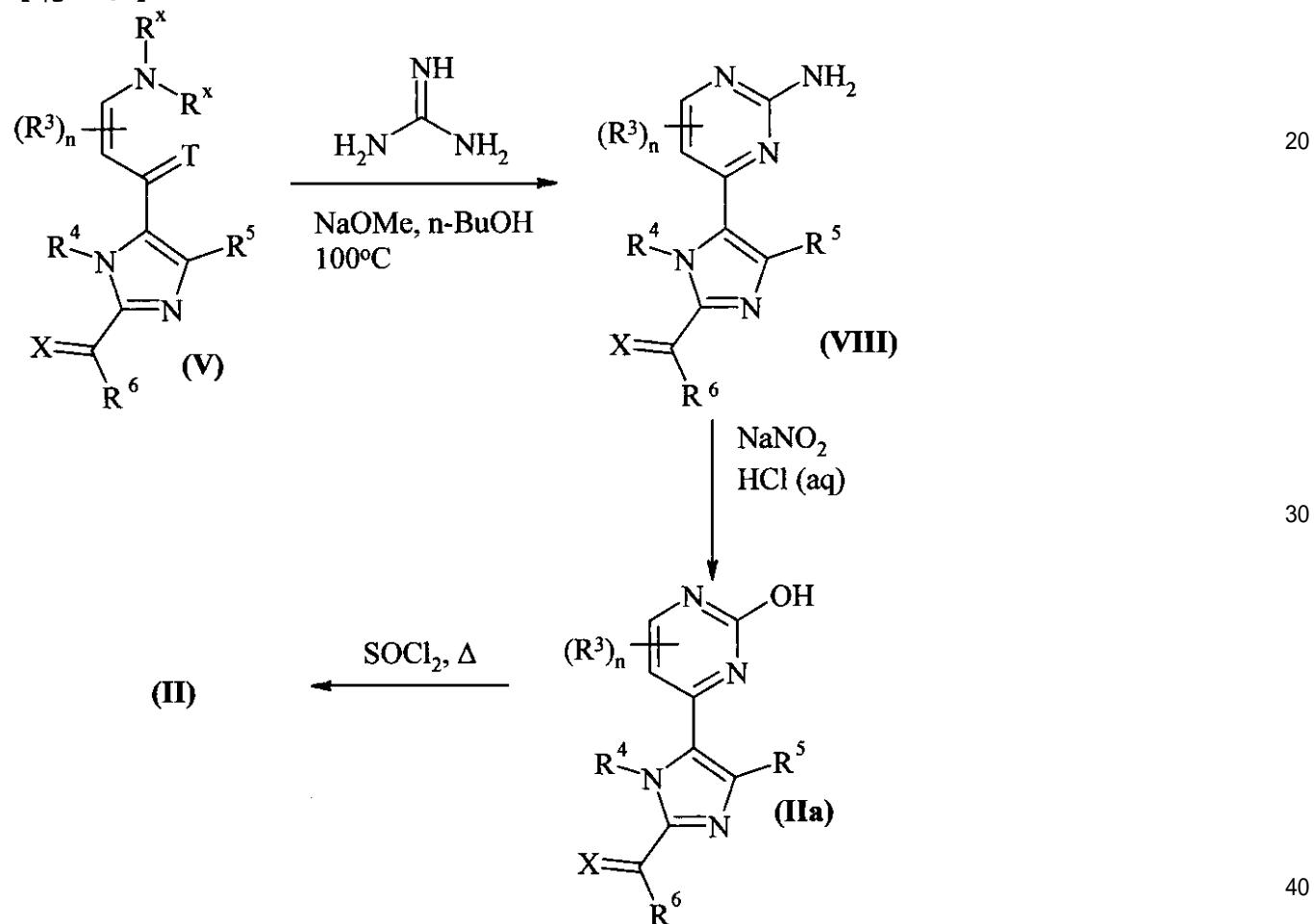
i i) 標準的なブーフヴァルト(Buchwald)条件下で(例えば、J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568および6066を参照)、例えば、酢酸パラジウムの存在下で、適切な溶媒中で(例えば、芳香族系の溶媒、例えばトルエン、ベンゼンまたはキシレン)、適切な塩基と共に、例えば、炭酸セシウムのような有機塩基、または、カリウム-t-ブトキシドのような有機塩基中で、適切なリガンド(例えば、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)の存在下で、25~80 10 の範囲の温度である。

【0057】

式(I I)のピリミジン(式中、Lはクロロである)は、スキーム1に従って製造することができる:

【0058】

【化13】



スキーム1

【0059】

式(I I I)に記載のアニリンは市販の化合物であるか、または、それらは、文献において既知であるか、または、それらは、当業界既知の標準的な方法によって製造される。

方法b) 式(I V)に記載の化合物と式(V)に記載の化合物とを、適切な溶媒(例えばN-メチルピロリジノンまたはブタノール)中で、100~200 の範囲、好ましくは150~170 の範囲の温度で、一緒に反応させる。この反応は、好ましくは、適切な塩基(例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドまたは炭酸カリウム)の存 50

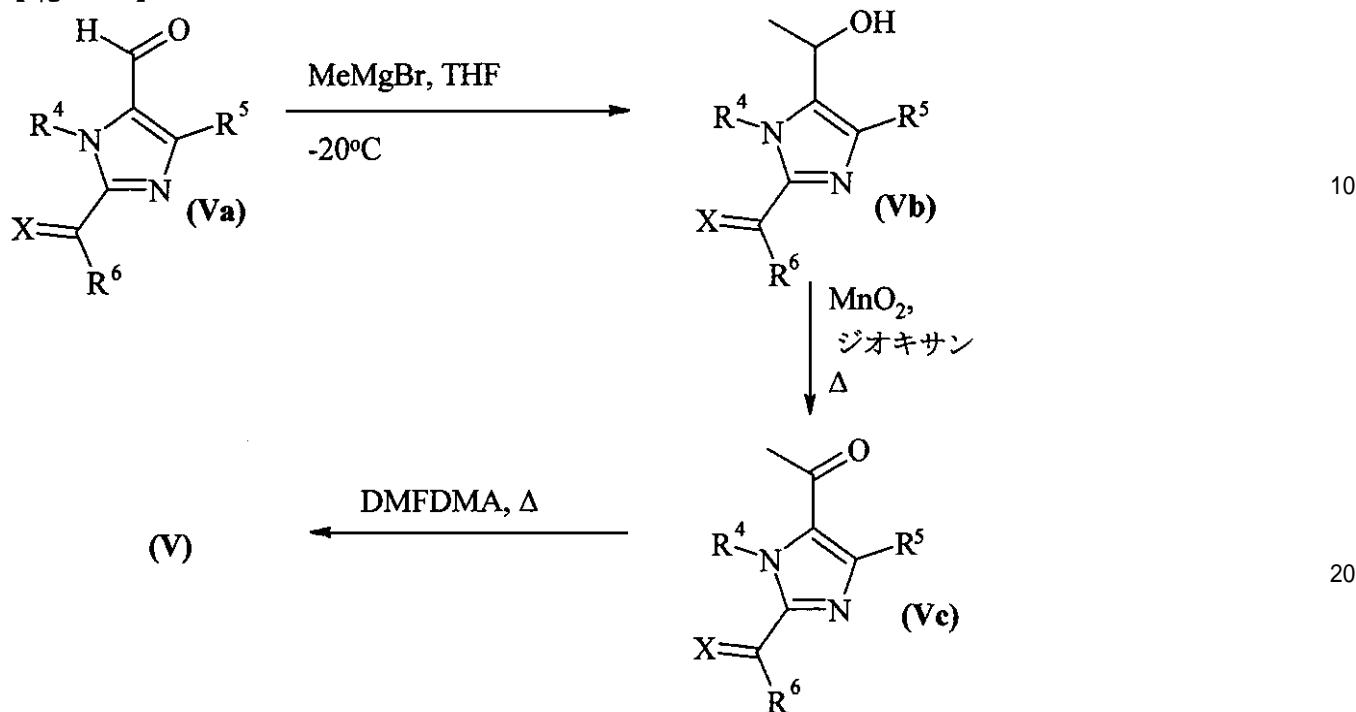
在下で行われる。

【0060】

式(V)に記載の化合物は、スキーム2に従って製造することができる：

【0061】

【化14】



スキーム2

【0062】

式(I V)に記載の化合物、および、(Va)は市販の化合物であるか、または、それらは、文献において既知であるか、または、それらは、当業界既知の標準的な方法によつて製造される。

【0063】

方法c) 式(V I)に記載の化合物、および、式(V I I)に記載のアミンを、不活性溶媒(例えはN-メチルピロリジノンまたはピリジン)の存在下で、塩基の存在下で、例えは、炭酸セシウムのような有機塩基中で、または、過量の(V I I)有機ような塩基の存在下で、25~80の範囲の温度で一緒に反応させてもよい。

【0064】

式(V I)に記載の化合物(式中、Xはクロロである)は、スキーム3に従つて製造することができる：

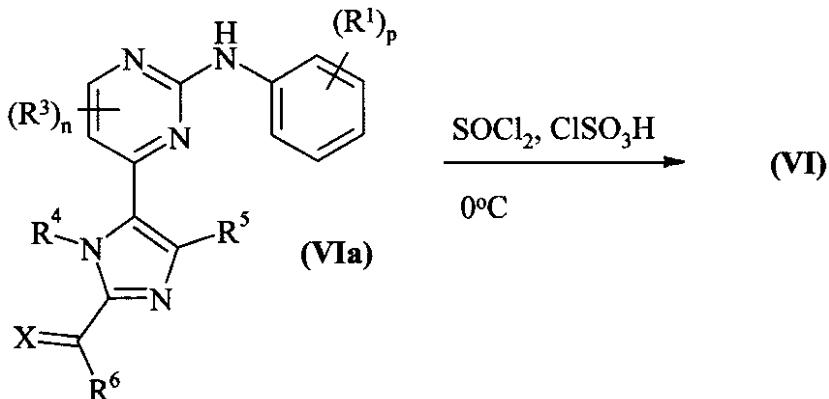
【0065】

10

20

30

【化15】



スキーム3

【0066】

式(VIa)で示される化合物は、方法a、方法bまたは方法dに従って製造することができる(式中、qは、0である)。

方法d)式(VIII)に記載の化合物、および、式(IX)に記載のアミンを、方法aで説明されているような標準的なブーフヴァルト条件下で、一緒に反応させてもよい。

【0067】

式(VIII)に記載の化合物の合成は、スキーム1で説明されている。

式(IX)に記載の化合物は、市販の化合物であるか、または、それらは、文献において既知であるか、または、当業界既知の標準的な方法によって製造される。

【0068】

式(VI)に記載のアミンは市販の化合物であるか、または、それらは、文献において既知であるか、または、当業界既知の標準的な方法によって製造される。

方法e)式(I)に記載の化合物(式中、Xは、=Oである)を、式(X)で示される化合物と、溶媒(例えばエタノール)中で反応させてもよい。

【0069】

式(X)に記載の化合物は、市販の化合物であるか、または、それらは、文献において既知であるか、または、当業界既知の標準的な方法によって製造される。

方法f)式(XI)に記載の化合物を、不活性溶媒(例えばTHF)中で、ブチルリチウムと、-70 ~ -80 で反応させ、生じたアニオンを式(XII)で示される化合物と、-80 ~ 周囲温度の温度範囲内で反応させてもよい。

【0070】

式(XI)に記載の化合物は、本発明で説明される式(I)に記載の化合物を製造する手法によって製造することができるが、この場合、C(=X)R⁶成分は水素である。

式(XII)に記載の化合物は、市販の化合物であるか、または、それらは、文献において既知であるか、または、当業界既知の標準的な方法によって製造される。

【0071】

当然のことながら、本発明の化合物中の所定の様々な環の置換基は、上述の方法の前、またはその直後のいずれかに、標準的な芳香族置換反応によって導入してもよいし、または、通常の官能基の修飾によって生成してもよく、このような形態も本発明の方法の形態に含まれる。このような反応および修飾としては、例えば、芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、および、置換基の酸化が挙げられる。このような手法のための試薬および反応条件は、化学業界において周知である。芳香族置換反応の具体的な例としては、濃硝酸を用いたニトロ基の導入、フリーデル・クラフツ条件下での、例えばハロゲン化アシルおよびキ酸(例えば三塩化アルミニウム)を用いたアシル基の導入; フリーデル・クラフツ条件下での、ハロゲン化アルキルとキ酸(例えば三塩化アルミニウム)を用いたアルキル基の導入; および、ハロゲノ基の導入が挙げられる。修飾の具体的な例としては、例えばニッケル触媒を用いた接触水素化、または、塩酸の存在

下で加熱しながら鉄と処理することによる、ニトロ基のアミノ基への還元；アルキルチオのアルキルスルフィニル、または、アルキルスルホニルへの酸化が挙げられる。

【0072】

また当然ながら、本発明で述べられた反応のいずれかにおいて、本化合物中のあらゆる感應性のある基を保護することが必要／望ましい場合がある。保護が必要または望ましい場合と保護に適した方法は当業者既知である。標準的な実施に伴い、一般的な保護基が使用可能である（説明に関しては、T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, ジョン・ワイリー&サンズ（John Wiley and Sons），1991年を参照）。従って、本発明で述べられた反応のいずれかにおいて、反応物にアミノ、カルボキシまたはヒドロキシのような基が含まれる場合、その基を保護することが望ましい場合がある。10

【0073】

アミノまたはアルキルアミノ基に適した保護基としては、例えば、アシリル基、例えばアルカノイル基、例えばアセチル、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、または、t-ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えばベンゾイルが挙げられる。必然的に、上記の保護基のための脱保護条件は、保護基の選択応じて様々である。従って、例えば、アシリル基、例えばアルカノイル、または、アルコキシカルボニル基もしくはアロイル基は、例えば、アルカリ金属の水酸化物（例えばリチウムまたは水酸化ナトリウム）のような適切な塩基での加水分解によって除去してもよい。あるいは、アシリル基（例えばt-ブトキシカルボニル基）は、例えば、適切な酸（例えば塩酸、硫酸またはリン酸またはトリフルオロ酢酸）での処理によって除去してもよく、アリールメトキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル基）は、例えば、パラジウムを担持した活性炭のような触媒上での水素添加によって、または、ルイス酸、例えば、ホウ素トリス（トリフルオロ酢酸塩）での処理によって除去してもよい。その代わりの第一アミノ基に適した保護基は、例えばフタロイル基であり、これは、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミン、または、ヒドラジンでの処理除去してもよい。20

【0074】

ヒドロキシ基に適した保護基は、例えば、アシリル基、例えばアルカノイル基、例えばアセチル、アロイル基、例えばベンゾイル、または、アリールメチル基、例えばベンジルである。上記の保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて様々であると予想される。従って、例えば、アシリル基、例えばアルカノイルまたはアロイル基は、例えば、適切な塩基（例えばアルカリ金属の水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）での加水分解によって除去してもよい。あるいは、アリールメチル基（例えばベンジル基）は、例えば、パラジウムを担持した活性炭のような触媒上での水素添加によって除去してもよい。30

【0075】

カルボキシ基に適した保護基は、例えば、エステル化基、例えばメチルまたはエチル基であり、これらは、例えば、水酸化ナトリウムのような塩基での加水分解によって除去してもよく、または、例えば、t-ブチル基であり、これらは、例えば、酸（例えばトリフルオロ酢酸のような有機酸）での処理によって除去してもよく、または、例えば、ベンジル基であり、これは、例えば、パラジウムを担持した活性炭のような触媒上での水素添加によって除去してもよい。40

【0076】

保護基は、合成中のあらゆる適切な段階で、化学業界において周知の従来技術を用いて除去することもできる。

上述したように、本発明で定義された化合物は、本化合物のCDK阻害活性によって生じると考えられる細胞増殖抑制活性（例えば抗ガン活性）を有する。これらの特性は、例えば以下に記載の手順を用いて評価することができる。

【0077】

10

20

30

40

50

分析

以下の略語を用いた：

H E P E S は、 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] であり、

D T T は、 ジチオスレイトールであり、

P M S F は、 フッ化フェニルメチルスルホニルである。

【 0 0 7 8 】

化合物を、 インピトロでのキナーゼ分析において、 9 6 ウェルフォーマットで、 シンチレーション近接分析 (S P A - アマシャムより購入) を用いて試験し、 試験基質 (G S T - 網膜芽細胞腫タンパク質 ; G S T - R ^b) への [g - 3 3 - P] - アデノシン三リン酸の取り込みを測定した。各ウェルには、 試験しようとする化合物 (正しい濃度まで D M S O と水で希釈した) を入れ、 コントロールウェルには、 阻害剤コントロールとしてロスコビチン、 または、 ポジティブコントロールとして D M S O のいずれかを入れた。

【 0 0 7 9 】

インキュベート緩衝液 2 5 μ l に希釈した部分精製された C D K 2 / サイクリン E 酵素を約 0 . 2 μ l (量は酵素活性による) 、 各ウェルに添加し、 次に、 G S T - R ^b / A T P / A T P 3 3 混合物 2 0 μ l (インキュベート緩衝液中、 0 . 5 μ g の G S T - R b 、 および、 0 . 2 μ M の A T P 、 および、 0 . 1 4 μ g の C i [g - 3 3 - P] - アデノシン三リン酸を含む) と生じた混合物を穏やかに振盪し、 次に、 室温で 6 0 分間インキュベートした。

【 0 0 8 0 】

次に、 各ウェルに、 (0 . 8 m g / ウェルのプロテイン A - P V T S P A ビーズ (アマシャム)) 、 2 0 p M / ウェルの抗グルタチオントランスフェラーゼ、 ウサギ I g G (モレキュラープローブス (M o l e c u l a r P r o b e s) より購入) 、 6 1 m M の E D T A 、 および、 0 . 0 5 % アジ化ナトリウムを含む 5 0 m M の H E P E S (p H 7 . 5) を含むストップ溶液 1 5 0 μ L を添加した。

【 0 0 8 1 】

プレートを、 トップシール - S プレートシーラー (T o p s e a l - S p l a t e s e a l e r s) で密封し、 2 時間放置し、 次に、 2 5 0 0 r p m 、 1 1 2 4 \times g で 5 分間遠心した。プレートを、 トップカウント (T o p c o u n t) で 3 0 秒 / ウェルで読み取った。

【 0 0 8 2 】

酵素と基質混合物を希釈するのに用いたインキュベート緩衝液には、 5 0 m M の H E P E S (p H 7 . 5) 、 1 0 m M の M n C l ₂ 、 1 m M 、 D T T 、 1 0 0 μ M のバナジン酸ナトリウム、 1 0 0 μ M の N a F 、 1 0 m M のグリセロリン酸ナトリウム、 B S A (最終濃度 1 m g / m l) が含まれる。

【 0 0 8 3 】試験基質

この分析において、 網膜芽細胞腫タンパク質 (S c i e n c e 1 9 8 7 年 3 月 1 3 日 ; 2 3 5 (4 7 9 4) : 1 3 9 4 ~ 1 3 9 9 ; L e e W . H . , B o o k s t e i n R . , H o n g F . , Y o u n g L . J . , S h e w J . Y . , L e e E . Y .) の一部のみを用いて、 G S T タグに融合させた。網膜芽細胞腫のアミノ酸 3 7 9 ~ 9 2 8 をコードする遺伝子 (網膜芽細胞腫プラスミド A T C C p L R ^b R N L から得られた) の P C R を前もって行い、 その配列を p G E x 2 T 融合ベクターにクローニングした (S m i t h D . B . および J o h n s o n , K . S . G e n e 6 7 , 3 1 (1 9 8 8 年)) ; このベクターには、 誘導性発現のための t a c プロモーター、 あらゆる E . C o l i 宿主で用いられる内部 l a c I q 遺伝子、 および、 トロンビン切断のためのコード領域 - ファルマシアバイオテクより購入された) が含まれ、 これを用いて、 アミノ酸 7 9 2 ~ 9 2 8 を増幅させた。この配列を再び p G E x 2 T にクローニングした。

【 0 0 8 4 】

10

20

20

30

40

50

このようにして得られた網膜芽細胞腫の792～928配列を、標準的な誘導性発現技術を用いて、E. coli (BL21 (DE3) pLysS細胞) 中で発現させ、以下のように精製した。

【0085】

E. coli のペーストを、10 ml / g のNETN緩衝液 (50 mMのトリス (pH 7.5)、120 mMのNaCl、1 mMのEDTA、0.5% v/v のNP-40、1 mMのPMSF、1 µg / ml ロイペプチド、1 µg / ml アプロチニン、および、1 µg / ml ペプスタチン) に懸濁し、ホモジネート100 mlあたり2×45秒超音波破碎した。遠心分離の後に、上清を、10 ml のグルタチオンセファロースカラム (ファルマシアバイオテク、Herts、UK) にローディングし、NETN緩衝液で洗浄した。キナーゼ緩衝液 (50 mMのHEPES (pH 7.5)、10 mMのMgCl₂、1 mMのDTT、1 mMのPMSF、1 µg / ml ロイペプチド、1 µg / ml アプロチニン、および、1 µg / ml ペプスタチン) で洗浄した後に、キナーゼ緩衝液中の50 mMの還元グルタチオンでタンパク質を溶出させた。GST-R^b (792～927) を含む分画をプールし、キナーゼ緩衝液に対して一晩透析した。最終産物を、8～16% トリス-グリシングル (ノヴェックス、サンディエゴ、米国) を用いて、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) PAGE (ポリアクリルアミドゲル) で解析した。

【0086】

CDK2、および、サイクリンE

CDK2、および、サイクリンEのオーブンリーディングフレームを、HeLa細胞と、テンプレートとして活性化T細胞のmRNAを用いた逆転写酵素-PCRによって単離し、昆虫発現ベクター-pVL1393 (インビトロジェンから購入、1995年のカタログ番号: V1392～20) にクローニングした。次に、昆虫SF21細胞系 (Fall Army Wormの卵巣組織から得られたスピードプロテラ・フルギペルタ (Spodoptera frugiperda) の細胞 - 市販) 中で、CDK2とサイクリンEを同時に発現させた [標準的なウイルス・バキュロゴールド (Baculogold) 共感染技術を用いて]。

【0087】

サイクリンE / CDK2の生産の例

以下の例で、サイクリンEとCDK2の各ウイルスに関して重複感染MOIが3のSF21細胞における、サイクリンE / CDK2の生産の詳細を示す (TC100+10% FBS (TCS) + 0.2% プルロニック (Pluronic) 中で)。

【0088】

ローラーボトルの培養液中で 2.33×10^6 細胞 / ml に成長させたSF21細胞を用いて、 0.2×10^6 細胞 / ml で 10×500 mL ローラーボトルに植え付けた。ローラーボトルを、回転装置で、28°でインキュベートした。

【0089】

3日間 (72時間) 後に、細胞をカウントしたところ、2本のボトルの平均は 1.86×10^6 細胞 / ml であることがわかった (99% 生存)。次に、培養液を2種のウイルス (各ウイルスのMOIは3) で感染させた。

【0090】

ウイルスと一緒に混合してから培養液に添加し、培養液を28°の回転装置に戻した。感染後2日間 (48時間) で、5リットルの培養液を回収した。回収時の細胞総数は、 1.58×10^6 細胞 / ml であった (99% 生存)。細胞を、ヘレウス (Herraeus) のオムニフューズ (Omni-fuge) 2.0RSで、ロット250 mlで、4°、2500 rpmで30分間遠心した。上清を捨てた。

【0091】

CDK2、および、サイクリンEの部分的な共精製

Sf21細胞を、溶解緩衝液 (50 mMのトリス (pH 8.2)、10 mMのMgCl₂、1 mMのDTT、10 mMのグリセロリン酸塩、0.1 mMのオルトバナジウム酸ナ

10

20

40

50

トリウム、0.1 mMのNaF、1 mMのPMSF、1 µg/mlロイペプチド、および、1 µg/mlアプロチニン)に懸濁し、10 mlのダウヌス型ホモジナイザーで2分間ホモジナイズした。遠心分離後に、上清を、Poros HQ/M1.4/100陰イオン交換カラム(PEバイオシステムズ(PE Biosystems),ハートフォード,イギリス)にローディングした。CDK2とサイクリンEを、カラム体積の20倍以上で、0から開始して1MへのNaCl濃度勾配(プロテアーゼ阻害剤を除いた溶解緩衝液中で泳動)で共溶出させた。抗CDK2と抗サイクリンE抗体(サンタ・クルーズ・バイオテクノロジー(Santa Cruz Biotechnology)、カリフォルニア州,米国)の両方を用いたウェスタンプロットで、共溶出をチェックした。

【0092】

類推によって、CDK1およびCDK4の阻害を評価するために設計された分析を構築してもよい。CDK2(EMBL登録番号X62071)を、サイクリンAまたはサイクリンE(EMBL登録番号M73812を参照)と共に用いてもよく、このような分析のさらなる詳細は、PCT国際公報番号WO99/21845に記載されており、その関連する生化学および生物学的な評価の章は、参照により本発明に含まれる。

【0093】

式(I)で示される化合物の薬理学的な特性は、構造変化によって様々であるが、一般的に、式(I)で示される化合物が有する活性は、IC₅₀濃度で、または250 µM~1 nMの範囲の用量で実証してもよい。

【0094】

上記の分析で、以下のIC₅₀を測定した。

【0095】

【表1】

実施例番号	IC ₅₀
6	65 nM
8	4 nM
9	64 nM

【0096】

本発明の化合物のインビボでの活性は、標準的な技術によって、例えば細胞成長の阻害を測定し、細胞毒性を評価することによって評価してもよい。

細胞成長の阻害は、細胞を、スルホローダミンB(SRB)、タンパク質を染色することによってウェル中のタンパク質量(すなわち細胞)を推定できる蛍光色素で染色することによっても測定できる(Boyd, M. R. (1989年) Status of the NCI preclinical anti-tumor drug discovery screen. *Prin. Pract. Oncol.* 10:1~12を参照)。ここで、以下の細胞成長阻害を測定することの詳細を提供する:

細胞を、体積100 µlの適切な培地の中で、96ウェルプレートで平板培養した; 培地は、MCF-7、SK-UT-1BおよびSK-UT-1用のダルベッコ改変イーグル培地であった。細胞を一晩付着させ、次に、阻害剤化合物を様々な濃度で添加した(最大濃度1%DMSO(v/v))。コントロールプレートを分析し、投与の前の細胞の値を得た。細胞を37(5%CO₂)で3日間インキュベートした。

【0097】

3日間の最後に、TCAを最終濃度16%(v/v)でプレートに添加した。次にプレートを4で1時間インキュベートし、上清を除去し、プレートを水道水で洗浄した。乾燥させた後に、100 µlのSRB色素(1%酢酸中、0.4%SRB)を37で30分間添加した。過量のSRBを除去し、プレートを1%酢酸で洗浄した。タンパク質に結合したSRBを10 mMトリス(pH7.5)に可溶化し、室温で30分間振盪した。540 nmでODを読み取り、阻害剤濃度対吸光度の片対数プロットから成長の50%阻害を引き起こした阻害剤濃度を決定した。光学密度を、実験開始時に細胞を平板培養した際

10

20

30

40

50

に得られた光学密度より低く減少させた化合物濃度から、毒性値が得られた。

【0098】

S R B 分析で試験した場合の本発明の化合物に典型的な $I C_{50}$ 値は、 $1 \text{mM} \sim 1 \text{nM}$ の範囲である。

本発明のさらなる形態によれば、上記で定義されたような、式(I)で示されるピリミジン誘導体、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルを、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物が提供される。

【0099】

本組成物は、経口投与に適した形態であってもよく、例えば錠剤またはカプセルであり、滅菌溶液、懸濁液またはエマルジョンとして非経口での注射に適した形態であってもよく(例えば、静脈内、皮下、筋肉内、血管内または輸液)、軟膏またはクリームとして局所投与に適した形態であってもよく、または、坐剤として直腸内投与に適した形態であってもよい。

【0100】

一般的に、上記の組成物は、通常の方式で、通常の賦形剤を用いて製造することができる。

式(I)に記載の化合物は通常、温血動物に、 $5 \sim 5000 \text{mg/m}^2$ (動物の体の領域)の範囲、すなわち約 $0.1 \sim 100 \text{mg/kg}$ の範囲内の単位用量で投与されると予想され、これは通常、治療上有効な量を提供する。錠剤またはカプセルのような単位用量形態は通常、活性成分を例えば $1 \sim 250 \text{mg}$ で含むと予想される。好ましくは、 $1 \sim 50 \text{mg/kg}$ の範囲の1日用量が用いられる。しかしながら、1日用量は、必然的に、治療されるホスト、特定の投与経路、および、治療しようとする病気の重症度に応じて様々であると予想される。従って、最適な用量は、あらゆる所定の患者を治療する専門家によって決定してもよい。

【0101】

本発明のさらなる形態によれば、治療によってヒトまたは動物の体を治療する方法で使用するための、上記で定義されたような式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルが提供される。

【0102】

我々は、本発明で定義された化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルは、有効な細胞周期阻害剤(細胞増殖抑制剤)であることを発見し、その特性は、それらのCDK阻害特性によって生じるものと考えられる。従って、本発明の化合物は、CDK酵素が単独で、または部分的に介在する疾患または病状の治療において有用と予想され、すなわち、このような治療が必要な温血動物中でCDK阻害作用を起こす化合物を用いてもよい。従って、本発明の化合物は、CDK酵素の阻害を特徴とする悪性の細胞の増殖を治療する方法を提供し、すなわち、CDKの阻害が単独で、または部分的に介在する血管増殖抑制作用を生じる化合物を用いてもよい。このような本発明の化合物は、CDKは、多くの一般的なヒトのガン、例えば白血病や乳房、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、臍臓および卵巣ガンに関与しているため、多様な抗ガン特性を有すると予想される。従って、本発明の化合物は、これらのガンに対する抗ガン活性を有することが予想される。加えて、本発明の化合物は、各種の白血病、リンパ球系腫瘍、ならびに、充実性腫瘍、例えば肝臓、腎臓、前立腺および臍臓のような組織における癌腫および肉腫に対する活性を有することが予想される。特に、このような本発明の化合物は、例えば結腸、乳房、前立腺、肺および皮膚の、初期の、および再発性の充実性腫瘍の成長を有利に遅くすると予想される。より具体的には、このような本発明の化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルは、CDKに関連する初期の、および再発性の充実性腫瘍、特に、それらの成長と蔓延に関してCDKに著しく依存する腫瘍、例えば結腸、乳房、前立腺、肺、陰門および皮膚の所定の腫瘍の成長を阻害すると予想される。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

さらに、本発明の化合物は、白血病、線維増殖性および分化型の疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈の再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および、網膜血管の増殖を伴う眼の疾患などの多様な他の病態におけるその他の細胞増殖に関する疾患に対する活性を有することが予想される。

【 0 1 0 4 】

従って、この本発明の形態によれば、医薬品として使用するための、上記で定義されたような式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステル；および、温血動物（例えはヒト）において細胞周期阻害（抗細胞増殖）作用を生じさせるのに使用する医薬品の製造における、上記で定義されたような式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルの使用が提供される。特に、阻害作用は、CDK2およびCDK4、特にCDK2を阻害することによって、S期への導入またはS期の進行を妨害すること、および、CDK1を阻害することによって、M期への導入またはM期の進行を妨害することによって生じる。

【 0 1 0 5 】

本発明のさらなる特徴によれば、ガン（充実性腫瘍および白血病）、線維増殖性および分化型の疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈の再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および、網膜血管の増殖を伴う眼の疾患の治療、特にガンの治療に使用するための医薬品の製造における、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルが提供される。

【 0 1 0 6 】

この本発明の形態のさらなる特徴によれば、このような治療が必要な温血動物（例えはヒト）において、細胞周期阻害（抗細胞増殖）作用を生じさせる方法が提供され、本方法は、有効量の上記で定義された化合物を、前記動物に投与することを含む。特に、阻害作用は、CDK2およびCDK4、特にCDK2を阻害することによってS期への導入またはS期の進行を妨害すること、および、CDK1を阻害することによって、M期への導入またはM期の進行を妨害することによって生じる。

【 0 1 0 7 】

この本発明の形態のさらなる特徴によれば、このような治療が必要な温血動物（例えはヒト）において、細胞周期阻害（抗細胞増殖）作用を生じさせる方法が提供され、本方法は、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルの有効量を、前記動物に投与することを含む。特に、阻害作用は、CDK2およびCDK4、特にCDK2を阻害することによってS期への導入またはS期の進行を妨害すること、および、CDK1を阻害することによって、M期への導入またはM期の進行を妨害することによって生じる。

【 0 1 0 8 】

この本発明の形態のさらなる特徴によれば、このような治療が必要な温血動物（例えはヒト）において、ガン（充実性腫瘍および白血病）、線維増殖性および分化型の疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈の再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および、網膜血管の増殖を伴う眼の疾患を治療する方法が提供され、本方法は、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルの有効量を、前記動物に投与することを含む。

【 0 1 0 9 】

特に、このような治療を必要とする温血動物（例えはヒト）のガンを治療する方法が提供され、本方法は、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルの有効量を、前記動物に投

10

20

30

30

40

50

与することを含む。

【0110】

本発明のさらなる形態において、温血動物（例えばヒト）において細胞周期阻害（抗細胞増殖）作用を生じさせるのに使用するための、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルを、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物が提供される。

【0111】

本発明のさらなる形態において、温血動物（例えばヒト）におけるガン（充実性腫瘍および白血病）、線維増殖性および分化型の疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈の再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および、網膜血管の増殖を伴う眼の疾患の治療に使用するための、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルを、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物が提供される。10

【0112】

本発明のさらなる形態において、温血動物（例えばヒト）におけるガンの治療に使用するための、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルを、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物が提供される。

【0113】

また、重要なS期を開始させる活性、例えばCDK2による開始を阻害することによって、細胞がDNA合成へ導入されないようにすることも、体の正常な細胞を、周期特異的な薬剤の毒性から保護することにおいて有用な可能性がある。CDK2または4の阻害は、正常な細胞における細胞周期への進行を妨害し、S期、G2または有糸分裂で作用する周期特異的な薬剤の毒性を制限することができると予想される。このような保護により、通常これらの物質に関連する毛髪の損失を防ぐ可能性がある。20

【0114】

それゆえに、本発明のさらなる形態において、細胞保護剤として使用するための、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルが提供される。30

【0115】

それゆえに、本発明のさらなる形態において、薬剤による悪性の状態の治療によって起こる毛髪の損失を防ぐことに使用するための、上記で定義された式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルが提供される。

【0116】

毛髪の損失を起こすことがわかっている悪性の状態を治療するための薬剤の例としては、アルキル化剤、例えばイフオスファミド、および、シクロホスファミド；代謝拮抗物質、例えばメトトレキセート、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、および、シタラビン；ビンカアルカロイドおよび類似体、例えばビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビン；タキサン、例えばパクリタキセル、および、ドセタキセル；トポイソメラーゼⅠ阻害剤、例えばイリントテカン（irinotecan）、および、トポテカン；細胞毒性の抗生素質、例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、アクチノマイシン-D、および、マイトマイシン；および、その他のもの、例えばエトポシドおよびトレチノインが挙げられる。40

【0117】

本発明の他の形態において、式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビポで加水分解性のエステルは、1個またはそれ以上の上記の薬剤と共に投与してもよい。この場合、式（I）に記載の化合物は、全身性または非全身性の手段によって投与することができる。特に、式（I）に記載の化合物は、非全身性の50

手段、例えば局所投与によって投与することができる。

【0118】

それゆえに、さらなる本発明の特徴において、温血動物（例えばヒト）において、薬剤で1またはそれ以上の悪性の状態を治療している間の毛髪の損失を防ぐ方法が提供され、本方法は、を含む有効量の式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルを、前記動物に投与すること。

【0119】

さらなる本発明の特徴において、温血動物（例えばヒト）において、薬剤で1またはそれ以上の悪性の状態を治療している間の毛髪の損失を防ぐ方法が提供され、本方法は、有効量の前記薬剤と同時に、連続的に、または別々に投与しながら、有効量の式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルを、前記動物に投与することを含む。

【0120】

本発明のさらなる形態によれば、薬剤による悪性の状態の治療によって起こる毛髪の損失を防ぐことに使用するための医薬組成物が提供され、本医薬組成物は、式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステル、および、前記薬剤を、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む。

【0121】

本発明のさらなる形態によれば、毛髪の損失を起こすことがわかっている悪性の状態を治療するための、式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステル、および、薬剤を含むキットが提供される。

【0122】

本発明のさらなる形態によれば、以下を含むキットが提供される：

a) 第一の1回投与量中に、式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステル；

b) 第二の1回投与量中に、毛髪の損失を起こすことがわかっている悪性の状態を治療するための薬剤；および、

c) 前記第一および第二の投薬形態を含ませるための、容器手段。

【0123】

本発明のその他の特徴によれば、薬剤による悪性の状態の治療の間に毛髪の損失を防ぐための医薬品の製造における、式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルの使用が提供される。

【0124】

本発明のさらなる形態によれば、毛髪の損失を防ぐための併用治療が提供され、本治療は、温血動物（例えばヒト）に、有効量の悪性の状態の治療のための薬剤を同時に、連続的に、または別々に投与しながら、有効量の式（I）で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステルを、場合により、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に投与することを含む。

【0125】

上述したように、特定の細胞増殖に関する病気の治療的処置または予防的処置に必要な用量のサイズは、必然的に、治療されたホスト、投与経路および治療しようとする病気の重症度に応じて様々であると予想される。例えば1～100mg/kg、好ましくは1～50mg/kgの範囲の単位用量が想定される。

【0126】

上記で定義されたCDK阻害活性は、単独での治療として適用してもよいし、または、本発明の化合物に加えて、1個またはそれ以上の他の物質および/または治療を含んでもよい。このような共同の治療は、個々の治療の構成要素を同時に、連続的に、または別々に投与することによって達成してもよい。臨床腫瘍学の分野では、通常の実施として、ガンを有する患者をそれぞれ治療するために、異なる形態の治療を併用する。臨床腫瘍学において、このような共同の治療のその他の構成要素は、上記で定義された細胞周期阻害処

10

20

30

40

50

理に加えて、外科手術、放射線処理または化学療法が可能である。このような化学療法は、2つの主要な治療剤カテゴリーをカバーする可能性がある：

(i) 上記で定義されたものと同一または異なるメカニズムで作用するその他の細胞周期阻害剤；

(ii) 細胞増殖抑制性剤、例えば抗エストロゲン剤（例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、ヨードキシフェン）、プロゲストゲン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトラゾール（l e t r a z o l e）、ボラゾール（v o r a z o l e）、エキセメスタン）、抗プロゲストーゲン剤、抗アンドロゲン剤（例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロン）、L H R H アゴニストおよびアンタゴニスト（例えば酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン5a-ジヒドロレダクターゼ阻害剤（例えばフィナステリド）、抗浸潤剤（例えばマリマstattのようなメタロプロティナーゼ阻害剤、および、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤）、および、成長因子機能の阻害剤（このような成長因子としては、例えば、血小板由来成長因子、および、肝細胞成長因子が挙げられ、このような阻害剤としては、成長因子抗体、成長因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、および、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤が挙げられる）；および、

(iii) 臨床腫瘍学において使用されるような、抗増殖性／抗腫瘍薬、および、それらの組み合わせ、例えば代謝拮抗物質（例えばメトトレキセートのような抗葉酸剤、5-フルオロウラシル、プリンおよびアデノシン類似体のようなフルオロピリミジン、シトシンアラビノシド）；抗腫瘍性抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシンおよびイダルビシンのようなアントラサイクリン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン）；白金誘導体（例えばシスプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えばナイトロジエンマスター、メルファラン、クロラムブシル、ブルファン、シクロホスファミド、イフオスファミド、ニトロソウレア類、チオテパ）；細胞分裂抑制薬（例えば、ビンクリスチンのようなビンカアルカロイド、および、タキソール、タキソテールのようなタキソイド）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、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、アムサクリン、トポテカン）。この本発明の形態によれば、ガンの共同の治療のための、上記で定義されたような式(I)で示される化合物、および、上記で定義されたような追加の抗腫瘍剤を含む医薬品が提供される。

【0127】

これらの治療的処置医学における使用に加えて、式(I)に記載の化合物、および、それらの製薬上許容できる塩はまた、新規の治療剤検索の一環として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、および、マウスのような実験動物における細胞周期活性阻害剤の作用を評価するための、インビトロでの、インビボでの試験システムの開発と規格化において、薬理学的なツールとして有用である。

【0128】

上記のその他の医薬組成物、方法、方法、使用および医薬品製造の特徴において、本発明で説明される本発明の化合物のその他の実施形態および好ましい実施形態も適用される。

【0129】

実施例

以下、以下の非限定的な実施例によって本発明を説明するが、実施例において、特に他の指定がない限り、以下の通りである：

(i) 温度は、セルシウス度(°)で示される；操作は、室温または周囲温度、すなわち18~25の範囲の温度で行われた；

(ii) 有機溶液は、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた；溶媒の蒸発は、ロー・タリーエバポレーターを用いて、減圧下で(600~4000パスカル；4.5~30mmHg)、槽の温度60以下で、行われた；

10

20

30

40

50

(i i i) クロマトグラフィーは、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー（ T L C ）は、シリカゲルプレート上で行われた；

(i v) 通常、反応の手順後に T L C を行い、反応時間は、説明のためとしてのみ示す；

(v) 最終産物は、満足なプロトン核磁気共鳴（ N M R ）スペクトルおよび／またはマススペクトルデータを示した；

(v i) 収率は説明のためとしてのみ示し、必ずしも入念な方法進行により得ることができる収率ではない；より多くの材料が必要な場合、製造を繰り返した；

(v i i) N M R データが記載される場合、N M R データは、主要な診断のためのプロトンの 値の形態であり、内部標準としてのテトラメチルシラン（ T M S ）に対する 10 0 万分の 1 (p p m) で示され、特に他の指定がない限り、溶媒として重水素化（ p e r d e u t e r i o ）ジメチルスルホキシド（ D M S O - d 6 ）を用いて 3 0 0 M H z で決定される；

(v i i i) 化学記号は、それらの通常の意味を有する；S I 単位と記号が用いられる；

(i x) 溶媒の比率は、体積：体積（ v / v ）という用語で示される；および、

(x) マススペクトルは、化学イオン化（ C I ）様式で、直接接触プローブを用いて、 7 0 電子ボルトの電子エネルギーで実行された；ここで、指定されたイオン化は、電子衝撃（ E I ）、高速原子衝撃（ F A B ）、または、エレクトロスプレー（ E S P ）によって実行された； m / z 値が得られる；一般的に、親種の質量を示すイオンのみを報告する；および、特に指定がない限り、示された質量イオンは、（ M H ） + であり；

(x i) 特に他の指定がない限り、非対称置換された炭素および／または硫黄原子を含む化合物は解析されていない；

(x i i) 前述の実施例で説明されたものと類似の合成が説明される場合、用いられる量は、前述の実施例で用いられる量と等しいミリモル比であり；および、

(x v i) 以下の略語を用いた：

T H F テトラヒドロフラン；

D M F N , N - ジメチルホルムアミド；

D M F D M A ジメチルホルムアミドジメチルアセタール；

E t O A c 酢酸エチル；

M e O H メタノール；

E t O H エタノール；

D C M ジクロロメタン；および、

D M S O ジメチルスルホキシド。

30

【 0 1 3 0 】

実施例 1 : 2 - アニリノ - 4 - [1 - イソプロピル - 2 - (ヒドロキシイミノメチル) イミダゾール - 5 - イル] ピリミジン

ピリジン（ 2 8 3 μ l 、 3 . 5 0 m m o l ）を、 E t O H (8 m l) 中の、 2 - アニリノ - 4 - (2 - ホルミル - 1 - イソプロピルイミダゾール - 5 - イル) ピリミジン（実施例 10 ; 2 5 0 m g 、 0 . 8 1 4 m m o l ）、および、塩酸ヒドロキシルアミン（ 2 8 3 m g 、 4 . 0 7 m m o l ）の溶液に添加し、反応混合物を 1 時間加熱還流した。この混合物を低温に冷まし、水（ 1 0 m l ）を添加し、 E t O H を蒸発によって除去した。さらに、水（ 1 0 m l ）を水性残留物に添加し、沈殿した固体をろ過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させ、表題の化合物を、白色固体として、 E および Z 異性体の 9 : 1 の混合物として得た（ 1 4 2 m g 、 5 4 % ）。NMR: 主要なアイソマー： 1.47 (d, 6H), 5.70 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 11.70 (s, 1H); 少量のアイソマー： 1.47 (d, 6H), 5.70 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.89 (s, 1H); m/z 323。

40

【 0 1 3 1 】

50

実施例 2 : 4 - [1 - イソプロピル - 2 - (ヒドロキシイミノメチル) イミダゾール - 5 - イル] - 2 - { 4 - [N - (2 - メトキシエチル) スルファモイル] アニリノ } ピリミジン

表題の化合物を、実施例 1 の手順によって、4 - (2 - ホルミル - 1 - イソプロピルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - { 4 - [N - (2 - メトキシエチル) スルファモイル] アニリノ } ピリミジン（実施例 11）から製造した。NMR: 1.50 (d, 6H), 2.86 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 5.64 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 11.73 (s, 1H); m/z 460。

【 0 1 3 2 】

実施例 3 : 2 - アニリノ - 4 - [1 - イソプロピル - 2 - (メトキシイミノメチル) イミダゾール - 5 - イル] ピリミジン

塩酸メトキシルアミン（340 mg、4.07 mmol）、および、ピリジン（322 mg、4.07 mmol）を、EtOH（10 ml）中の、2 - アニリノ - 4 - (2 - ホルミル - 1 - イソプロピルイミダゾール - 5 - イル) ピリミジン（実施例 10；250 mg、0.814 mmol）の溶液に添加し、この混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。揮発成分を蒸発によって除去し、残留物を水で粉碎した。固体生成物を、ろ過によって回収し、50°、真空中で乾燥させ、表題の化合物を、白色の結晶質固体として得た（248 mg、91%）。NMR (CDCl₃): 1.54 (d, 6H), 4.07 (s, 3H), 5.65-5.80 (sept, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); m/z 337。

【 0 1 3 3 】

実施例 4 : 2 - アニリノ - 4 - [1 - イソプロピル - 2 - (t - ブトキシイミノメチル) イミダゾール - 5 - イル] ピリミジン

表題の化合物を、実施例 3 の手順によって、2 - アニリノ - 4 - (2 - ホルミル - 1 - イソプロピルイミダゾール - 5 - イル) ピリミジン（実施例 10）から製造した。NMR (CDCl₃): 1.38 (s, 9H), 1.55-1.60 (m, 8H), 5.60-5.75 (sept, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); m/z 379。

【 0 1 3 4 】

実施例 5 : 2 - アニリノ - 4 - [1 - イソプロピル - 2 - (ベンジルオキシイミノメチル) イミダゾール - 5 - イル] ピリミジン

表題の化合物を、実施例 3 の手順によって、2 - アニリノ - 4 - (2 - ホルミル - 1 - イソプロピルイミダゾール - 5 - イル) ピリミジン（実施例 10）から製造した。NMR (CDCl₃): 4.49 (d, 6H), 5.28 (s, 2H), 5.58-5.72 (sept, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 7H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (d, 1H); m/z 413。

【 0 1 3 5 】

実施例 6 : 2 - アニリノ - 4 - (2 - ベンゾイル - 1 - イソプロピルイミダゾール - 5 - イル) ピリミジン

n - プチルリチウム（ヘキサン中の 1.6 M 溶液を 3.12 ml、5.0 mmol）を、無水 THF（20 ml）中の 2 - アニリノ - 4 - (2 - ホルミル - 1 - イソプロピルイミダゾール - 5 - イル) ピリミジン（実施例 10；558 mg、2.0 mmol）の攪拌溶液に添加し、-70° に冷却した。この混合物を 30 分間攪拌し、次に、N - メトキシ - N - メチルベンズアミド（660 mg、4.0 mmol）を添加し、この反応混合物を温め、周囲温度で 18 時間攪拌した。この反応混合物を水（20 ml）でクエンチし、EtOAc（4 × 25 ml）で抽出した。有機抽出物をブライン（2 × 50 ml）で洗浄し、乾燥させ、揮発成分を蒸発によって除去し、残留物をエーテルで粉碎し、固体をろ過で回収し、表題の化合物を薄着色の結晶質固体として得た（303 mg、43%）。NMR (CDCl₃): 1.55-1.70 (m, 8H), 5.52-5.68 (sept, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.09 (dt, 1H), 7.15 (s, 1H); m/z 413。

10

30

40

50

8 (br s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 8.09 (d, 2H), 8.49 (d, 1H); m/z 384.

【0136】

実施例7：2-アニリノ-4-[2-(チエン-2-イルカルボニル)-1-イソプロピルイミダゾール-5-イル]ピリミジン

表題の化合物を、実施例6の手順によって、2-アニリノ-4-(2-ホルミル-1-イソプロピルイミダゾール-5-イル)ピリミジン(実施例10)、および、N-メトキシ-N-メチル2-チオフェンカルボキサミド(方法6)から製造した。NMR (CDCl₃): 1.64 (d, 6H), 5.54-5.68 (sept, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.49 (d, 1H); m/z 390.

【0137】

実施例8：2-アニリノ-4-[2-(ピリジン-4-イルカルボニル)-1-イソブロピルイミダゾール-5-イル]ピリミジン

表題の化合物を、実施例6の手順によって、2-アニリノ-4-(2-ホルミル-1-イソブロピルイミダゾール-5-イル)ピリミジン(実施例10)、および、N-メトキシ-N-メチル4-ピリジンカルボキサミド(方法7)から製造した。NMR (CDCl₃): 1.55-1.75 (m, 10H), 5.56-5.72 (sept, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.78-8.82 (m, 2H); m/z 385.

【0138】

実施例9：2-アニリノ-4-[2-(3-フェニルプロピオニル)-1-イソブロピルイミダゾール-5-イル]ピリミジン

表題の化合物を、実施例6の手順によって、2-アニリノ-4-(2-ホルミル-1-イソブロピルイミダゾール-5-イル)ピリミジン(実施例10)、および、N-メトキシ-N-メチル3-フェニルプロピオニアミド(方法8)から製造した。NMR (CDCl₃): 1.54 (d, 6H), 3.07 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 5.50-5.65 (sept, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05-7.23 (m, 3H), 7.24-7.48 (m, 7H), 7.6 (d, 2H), 8.48 (d, 1H); m/z 412.

【0139】

実施例10：2-アニリノ-4-(2-ホルミル-1-イソブロピルイミダゾール-5-イル)ピリミジン

n-ブチルリチウム(7.2m1 of 1.6M溶液 in ヘキサン、11.2mmol)を、4-(1-イソブロピルイミダゾール-5-イル)-2-アニリノピリミジン(方法5; 1.25g、4.48mmol)の無水THF(50m1)溶液に添加し、-70℃に冷却し、次に、この反応混合物を-70℃で30分間攪拌した。無水DMF(0.7m1、9.0mmol)を添加し、この混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を水(50m1)でクエンチし、EtOAc(4×75m1)で抽出した。有機抽出物を合わせて、ブライン(2×50m1)で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィーで、EtOAc/ヘキサン(1:1)で溶出させて精製し、表題の化合物を薄着色の結晶質固体として得た(930mg、68%)。NMR (CDCl₃): 1.6 (d, 6H), 5.60-5.75 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 3H), 8.50(d, 1H), 9.90 (s, 1H); m/z 308.

【0140】

実施例11：4-(2-ホルミル-1-イソブロピルイミダゾール-5-イル)-2-{4-[N-(2-メトキシエチル)スルファモイル]アニリノ}ピリミジン

クロロスルホン酸(70μl、1.0mmol)を、塩化チオニル(2m1)中の2-アニリノ-4-(2-ホルミル-1-イソブロピルイミダゾール-5-イル)ピリミジン(実施例10; 75mg、0.24mmol)の溶液に滴下して添加し、0℃で冷却し、この混合物を0℃で10分間攪拌し、次に、90℃で90分間加熱した。揮発成分を蒸発によって除去し、残留物を高真空下(<2mmHg)で1時間乾燥させた。生じた固体を

窒素下に置き、2-メトキシエチルアミン(100μl、0.5mmol)、および、ジエチルエチルアミン(0.5ml、7.5mmol)のMeOH(1.5ml)溶液を添加した。この混合物を30分間攪拌し、揮発成分を真空中で蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィーで、DCM/MeOH(98:2)で溶出させて精製し、表題の化合物をガラス状の固体として得た(26mg、24%)。NMR: 1.53(d, 6H) 2.86(q, 2H) 3.17(s, 3H) 3.28(t, 2H) 5.65(m, H) 7.3(t, 1H) 7.50(t, 1H) 7.71(d, 2H) 7.83(s, 1H) 7.89(d, 2H) 8.68(d, 1H) 9.81(s, 1H) 10.11(s, 1H)。

【0141】

出発原料の製造

上記実施例の出発原料は、市販のものか、または、既知の材料から標準的な方法によって容易に製造されたもののいずれかである。例えば、以下の反応は、上記の反応で用いられる出発原料のうちいくつかの製造の説明であって、限定するものではない。

【0142】

方法1~3

以下の化合物を、JOC(1987年, 2714~2716)で説明されているような手順で合成した。

【0143】

【表2】

方法	化合物	NMR	m/z	SM
1	4-(イソプロピルアミノ)-5-メチルイソオキサゾール	(CDC13) 1.12(d, 6H), 2.30(s, 3H), 3.21(1H, sept), 8.01(s, 1H)	141	
2	5-メチル-4-(N-イソプロピルフォルミド)イソオキサゾール	未精製で使用		方法1
3	5-アセチル-1-イソプロピルイミダゾール	1.38(d, 6H), 2.48(s, 3H), 5.13(q, 2H), 7.86(s, 1H), 8.10(s, 1H)	153	方法2

10

20

30

40

【0144】

方法4: 5-(3-ジメチルアミノプロパ-2-エン-1-オイル)-1-イソプロピルイミダゾール

5-アセチル-1-イソプロピルイミダゾール(方法3; 15.3g、100mmol)を、DMF(90ml)とDMA(150ml)の混合物に溶解し、この混合物を、窒素雰囲気下で18時間、加熱還流した。この反応混合物を周囲温度に冷まし、生成物を結晶化させた。固体生成物をろ過によって回収し、DMA、次に、エーテルで洗浄し、40°で真空中で乾燥させた、表題の化合物を薄い色の固体として得た(11g、53%)。NMR: 1.43(d, 6H), 2.95(m, 6H), 5.32(m, 1H), 5.58(d, 1H), 7.60(m, 2H), 7.90(s, 1H)。

【0145】

方法5: 4-(1-イソプロピルイミダゾール-5-イル)-2-アニリノピリミジン-N-フェニルグアニジン炭酸塩(15.0g、127mmol)を、5-(3-ジメチルアミノプロパ-2-エン-1-オイル)-1-イソプロピルイミダゾール(方法4; 10.5g、50.7mmol)のDMA(250ml)溶液に添加し、反応液を130°で、窒素下で18時間、攪拌しながら加熱した。溶媒を蒸発によって除去し、残留物を水とEtOAcの間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ、溶媒を蒸発によって除去した。残留物を、クロマトグラフィーで、DCM/MeOH(97:3)で溶出させて精製し、表題の化合物を薄着色の発泡体として得た(9.42g、67%)。NMR: 1.21(d, 6H), 5.65(m, 1H), 6.96(t, 1H), 7.50

50

.12 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.63 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.40 (s, 1H); m/z 280.

【0146】

方法6：N-メトキシ-N-メチル2-チオフェンカルボキサミド

チオフェン-2-イルカルボキシル塩化物(7.33g、50.0mmol)を、DCM(100ml)中のN,O-ジメチルヒドロキシ1アミン 塩酸塩(4.87g、50.0mmol)、および、トリエチルアミン(10.1g、100mmol)の搅拌した懸濁液に滴下して添加し、反応温度が20℃未満に維持されるように氷槽中で冷却した。次に、この混合物を周囲温度で18時間搅拌した。揮発成分を蒸発によって除去し、残留物を水(50ml)で希釈し、EtOAc(2×100ml)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(100ml)で洗浄し、乾燥させ、溶媒を蒸発によって除去し、表題の化合物を薄茶色の油として得た(7.56g、88%)。NMR(CDCI3): 3.66 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.97 (d, 1H); m/z 172。

10

【0147】

方法7：N-メトキシ-N-メチル4-ピリジンカルボキサミド

表題の化合物を方法6の方法によって生成した。NMR(CDCI3): 3.37 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 7.51 (d, 2H), 8.71 (d, 2H); m/z 167。

【0148】

方法8：N-メトキシ-N-メチル3-フェニルプロピオンアミド

表題の化合物を方法6の方法によって生成した。NMR(CDCI3): 2.75 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 7.14-7.34 (m, 5H); m/z 194。

20

【0149】

実施例10

以下で、ヒトにおける治療的処置または予防的使用のための、式(I)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、もしくは、インビボで加水分解性のエステル(以下、化合物X)を含む代表的な製薬の投薬形態を説明する：

【0150】

【表3】

(a) : 錠剤I	mg/錠剤
化合物X	100
ラクトースPh. Eur	182.75
クロスカルメロースナトリウム	12.0
トウモロコシスターのペースト(5%w/vのペースト)	2.25
ステアリン酸マグネシウム	3.0

30

【0151】

【表4】

(b) : 錠剤II	mg/錠剤
化合物X	50
ラクトースPh. Eur	223.75
クロスカルメロースナトリウム	6.0
トウモロコシスター	15.0
ポリビニルピロリドン(5%w/vのペースト)	2.25
ステアリン酸マグネシウム	3.0

40

【0152】

50

【表5】

(c) : 錠剤 III	mg/錠剤
化合物X	1.0
ラクトース Ph. Eur	93.25
クロスカルメロースナトリウム	4.0
トウモロコシスターのペースト(5%w/vのペースト)	0.75
ステアリン酸マグネシウム	1.0

10

【0153】

【表6】

(d) : カプセル	mg/カプセル
化合物X	10
ラクトース Ph. Eur	488.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

20

【0154】

【表7】

(e) : 注射 I	(50 mg/ml)
化合物X	5.0%w/v
1M水酸化ナトリウム溶液	15.0%v/v
0.1M塩酸	(pHを7.6に調節するため)
ポリエチレングリコール400	4.5%w/v
注射用の水	100%になるまで

30

【0155】

【表8】

(f) : 注射 II	10 mg/ml
化合物X	1.0%w/v
リン酸ナトリウムBP	3.6%w/v
0.1M水酸化ナトリウム溶液	15.0%v/v
注射用の水	100%になるまで

40

【0156】

【表9】

(g) : 注射 III	(1 mg/ml, pH 6に緩衝化)
化合物X	0.1%w/v
リン酸ナトリウムBP	2.26%w/v
クエン酸	0.38%w/v
ポリエチレングリコール400	3.5%w/v
注射用の水	100%になるまで

【0157】

注釈

上記の製剤は、製薬業界で周知の通常の手法により得てもよい。錠剤(a)~(c)は 50

、腸溶性であってもよく、通常の手段、例えば酢酸フタル酸セルロースのコーティングを提供するための手段によってなされる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB2004/002025
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/04 A61K31/506 C07D401/14 C07D409/14		
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		
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/20512 A (BREAUDET GLORIA ANNE ; THOMAS ANDREW PETER (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application page 99 - page 101; claim 1 page 29, line 7 ~ page 30, line 19	1-23
P, X	WO 03/076434 A (THOMAS ANDREW PETER ; ASTRAZENECA UK LTD (GB); NEWCOMBE NICHOLAS JOHN) 18 September 2003 (2003-09-18) cited in the application page 75; "Method 118"	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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	
25 August 2004	31/08/2004	
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 Fink, D	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB2004/002025

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0220512	A 14-03-2002	AT 269327	T	15-07-2004
		AU 8419201	A	22-03-2002
		BG 107579	A	31-10-2003
		BR 0113496	A	01-07-2003
		CA 2417148	A1	14-03-2002
		CN 1452620	T	29-10-2003
		CZ 20030617	A3	18-06-2003
		DE 60103935	D1	22-07-2004
		EP 1351958	A1	15-10-2003
		WO 0220512	A1	14-03-2002
		HU 0302922	A2	29-12-2003
		JP 3523641	B2	26-04-2004
		JP 2004508365	T	18-03-2004
		NO 20031006	A	04-03-2003
		SK 2412003	A3	11-09-2003
		US 2004014776	A1	22-01-2004
WO 03076434	A 18-09-2003	WO 03076434	A1	18-09-2003

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 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 19/02	

(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,IT,LU,MC,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,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72) 発明者 トーマス・アンドリュー・ピーター

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 CC29 CC92 DD25 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14
ZA33 ZA36 ZA45 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26
ZB27

【要約の続き】

用も説明されている。