

(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2006-500391

(P2006-500391A)

(43) 公表日 平成18年1月5日(2006. 1. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 487/04 (2006. 01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 5 0
<b>A 6 1 K 31/519 (2006. 01)</b>	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 1/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 1/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-534490 (P2004-534490)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成15年9月3日 (2003. 9. 3)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月12日 (2005. 4. 12)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/027564		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02004/022062		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成16年3月18日 (2004. 3. 18)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	60/408, 182	(71) 出願人	504023936
(32) 優先日	平成14年9月4日 (2002. 9. 4)		ファーマコピーア ドラッグ ディスカバ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		リー, インコーポレーティッド
			アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0
			8512、クランベリー、イーストパーク
			ブルバード 3000番地
		(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サイクリン依存性キナーゼインヒビターとしてのピラゾロピリミジン

## (57) 【要約】

その多くの実施形態において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼのインヒビターとしてのピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン化合物の新規クラス、このような化合物の調製方法、1 種以上のこのような化合物を含有する薬学的組成物、1 種以上のこのような化合物を含有する薬学的処方物の調製方法、および、このような化合物または薬学的組成物を使用して、CDKに関連する1 種以上の疾患を処置、予防、防止または緩和する方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造式

## 【化 1】



式 III

10

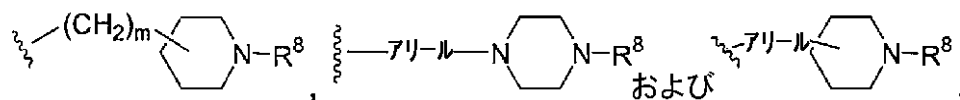
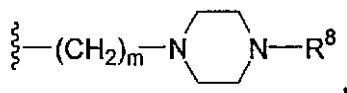
によって表される化合物であって、ここで：

Q は、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$  - および  $-C(O)OR^7$  - からなる群から選択され；

$R^2$  は、 $R^9$ 、アルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、同じであっても異なってもよく、後に以下に示す  $R^9$  の表から独立して選択される 1 個 ~ 6 個の  $R^9$  基で置換されたアルキル、

## 【化 2】

20



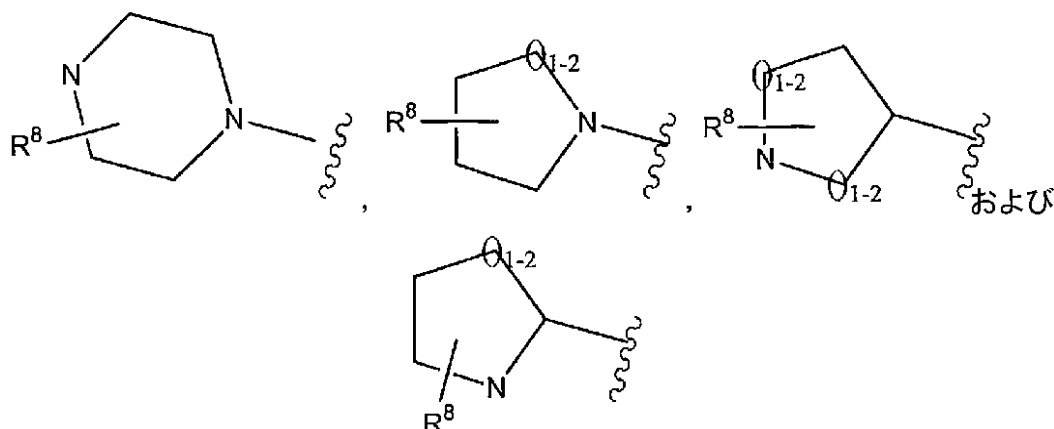
からなる群から選択され、ここで、

$R^2$  についての上記の定義における該アリールは、非置換であり得るか、または、同じであっても異なってもよい 1 つ以上の部分で必要に応じて置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、 $CN$ 、 $-OR^5$ 、 $SR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $CF_3$ 、アルキル、アリールおよび  $OCF_3$  からなる群から独立して選択され；

$R^3$  は、 $H$ 、ハロゲン、アルキル、アルキニル、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、

30

## 【化 3】



10

からなる群から選択され、ここで、

$R^3$  についての該アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々、ならびに、構造が  $R^3$  について直ぐ上に示されているヘテロシクリル部分は、同じであっても異なってもよい1つ以上の部分で置換され得るか、または、必要に応じて独立して置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CR^4R^5)_nOR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$  および  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$  からなる群から独立して選択され；

20

$R^4$  はH、ハロまたはアルキルであり；

$R^5$  はHまたはアルキルであり；

$R^6$  は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または、同じであっても異なってもよい1つ以上の部分で置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_nOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$  および  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$  からなる群から独立して選択され；

30

$R^{10}$  は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または、同じであっても異なってもよい1つ以上の部分で必要に応じて置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_nOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^4R^5$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$  および  $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$  からなる群から独立して選択されるか；あるいは

40

必要に応じて、(i) 該部分  $-NR^5R^{10}$  中の  $R^5$  および  $R^{10}$ 、または (ii) 該部分  $-NR^5R^6$  中の  $R^5$  および  $R^6$  が、一緒に結合して、シクロアルキル部分もしくは

50

ヘテロシクリル部分を形成し得、該シクロアルキル部分もしくはヘテロシクリル部分の各々は、非置換であるか、または、1つ以上の $R^9$ 基で独立して置換され；

$R^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または、同じであっても異なってもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)R^{10}$  および  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$  からなる群から独立して選択され；

$R^8$  は、 $R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-C(O)R^7$  および  $-S(O_2)R^7$  からなる群から選択され；

$R^9$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$  および  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$  からなる群から選択され；

$m$  は 0 ~ 4 であり、そして

$n$  は 1 ~ 4 である、

化合物。

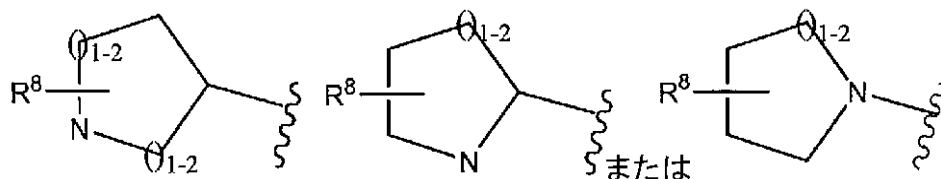
#### 【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、 $R^6$  は H であり、 $R^7$  は非置換のアリール、非置換のヘテロアリール、フェニル、ピリジル、チオフェニル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $CF_3$ 、アルキルおよび  $-OCF_3$  からなる群から独立して選択される部分の各々と同じであっても異なってもよい 1 ~ 3 個の部分で置換されたアリール、ならびにアリール基もしくはヘテロアリール基と縮合した 1 ~ 3 個のアリール部分で置換されたヘテロアリールであり、該アリール基もしくはヘテロアリール基は、非置換であり得るか、または、フェニル、ピリジル、チオフェニル、フラニルおよびチアゾリル、ハロゲン、シアノ、 $-R$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $CF_3$ 、アルキルおよび  $-OCF_3$  からなる群から別個に選択される部分の各々と同じであっても異なってもよい、1 ~ 3 個の部分で必要に応じて置換され；

$R^2$  は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、低級アルキル、 $-CH_2-OR^6$ 、 $OR^6$ 、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして

$R^3$  は、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^4$ 、シクロアルキル、 $-NR^5R^6$ 、ヘテロシクリルアルキル、

#### 【化 4】



であり、ここで、 $R^3$  についての該アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルの各々が、置換されていないか、もしくは、同じであっても異なってもよい1つ以上の部分で必要に応じて別個に置換されており、各部分は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、低級アルキル、 $CN$ および $OR^5$ からなる群から別個に選択される、化合物。

#### 【請求項 3】

10

20

30

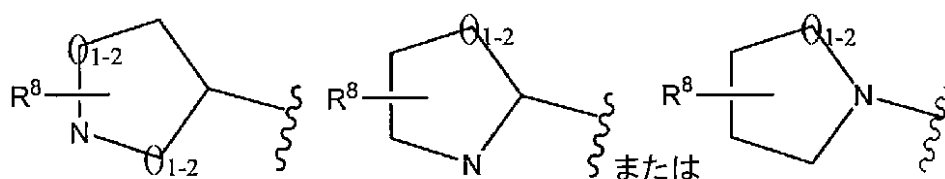
40

50

請求項 1 に記載の化合物であって、 $R^{10}$  は H であり、そして、 $R^7$  は、非置換のアリール、非置換のヘテロアリール、フェニル、ピリジル、チオフェニル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $CF_3$ 、アルキルおよび  $-OCF_3$  からなる群から独立して選択される部分の各々と同じであっても異なってもよい 1 ~ 3 個の部分で置換されたアリール、ならびにアリール基もしくはヘテロアリール基と縮合した 1 ~ 3 個のアリール部分で置換されたヘテロアリールであり、該アリール基もしくはヘテロアリール基は、非置換であり得るか、または、フェニル、ピリジル、チオフェニル、フラニルおよびチアゾリル、ハロゲン、シアノ、 $-R$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $CF_3$ 、アルキルおよび  $-OCF_3$  からなる群から別個に選択される部分の各々と同じであっても異なってもよい、1 ~ 3 個の部分で必要に応じて置換され；

$R^2$  は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、低級アルキル、 $-CH_2-OR^6$ 、 $-OR^6$ 、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールであり；そして

$R^3$  は、H、ハロゲン、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^4$ 、シクロアルキル、 $-NR^5R^6$ 、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、  
【化 5】



であり、ここで、 $R^3$  についての該アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なってもより 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され、該部分は、ハロゲン、 $CF_3$ 、低級アルキル、 $CN$  および  $OR^5$  からなる群から独立して選択される、化合物。

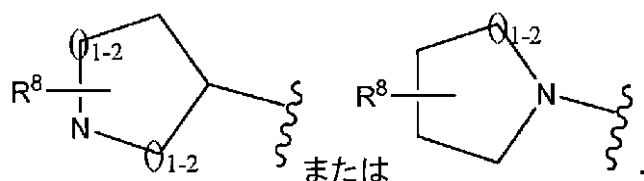
【請求項 4】

$R^2$  が、ハロゲン、 $-CH_2OR^6$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、低級アルキル、シクロプロピル、 $C(O)OR^6$ 、 $-OR^6$  またはアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物であって、 $R^3$  が、H、低級アルキル、シクロアルキル、 $-C(O)OR^4$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、

【化 6】



であり、ここで、 $R^3$  について上に示される、該アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分の各々は、同じであっても異なってもより 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され、該部分は、ハロゲン、 $CF_3$ 、低級アルキル、 $OMe$ 、アリール、シクロプロピルおよび  $CN$  からなる群から独立して選択される、化合物。

【請求項 6】

$R^4$  が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^5$  が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

$R^6$  が H であり、 $R^7$  が非置換のアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^6$  が H であり、 $R^7$  が非置換のヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^7$  が 4 - ピリジルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^7$  が 4 - ピリジル - N - オキシドである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^7$  が 4 - ピリジルであり、Q が  $-SO_2-NHR^7$  である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

$R^7$  が 4 - ピリジル - N - オキシドであり、Q が  $-C(O)-NHR^7$  である、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 14】

前記  $R^2$  が Br である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記  $R^3$  が Cl である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 16】

$R^2$  がイソプロピルまたはエチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 17】

$R^2$  が  $-CH_2OH$  または  $-CH_2OCH_3$  である、請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 18】

$R^2$  がシクロプロピルである、請求項 3 に記載の化合物。

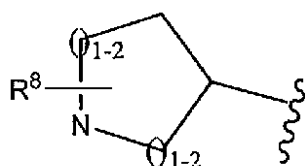
【請求項 19】

$R^2$  が CN である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 20】

$R^3$  が低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールまたは

【化 7】



30

である、請求項 5 に記載の化合物。

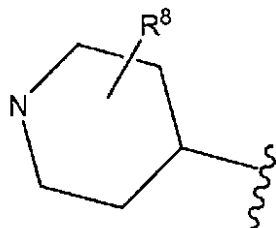
【請求項 21】

$R^3$  がイソプロピルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

$R^3$  が

【化 8】



40

である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

$R^3$  が非置換のフェニルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

$R^8$  は、 $-(CH_2)_nOH$  または  $-(CH_2)_nOCH_3$  であり、ここで、 $n$  が 1 また

50

は 2 である、請求項 5 に記載の化合物。

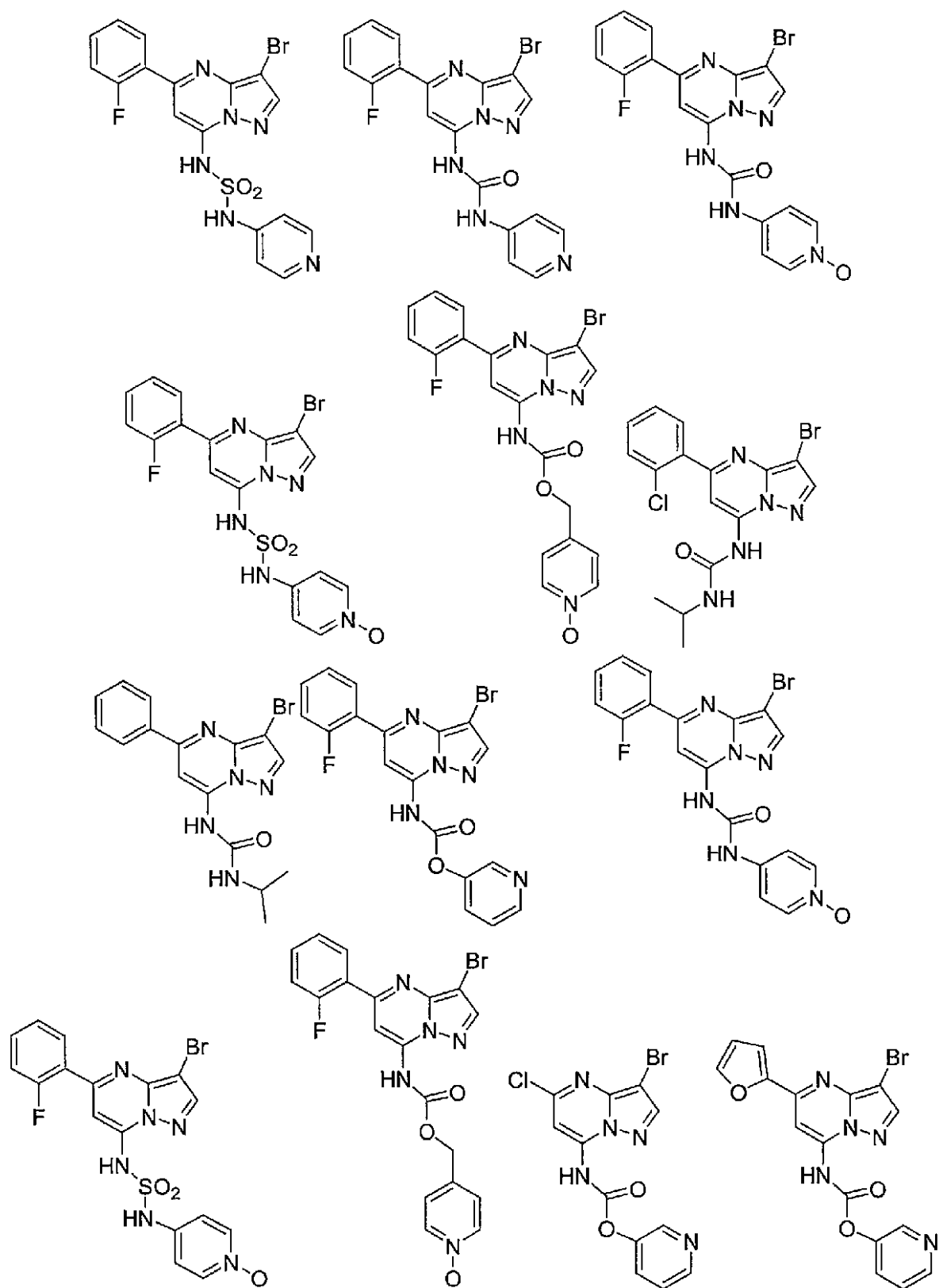
【請求項 25】

$R^3$  は、F、Br、Cl、低級アルキル、アルコキシおよび  $CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の部分で置換されたフェニルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 26】

以下：

## 【化 9 - 1】



10

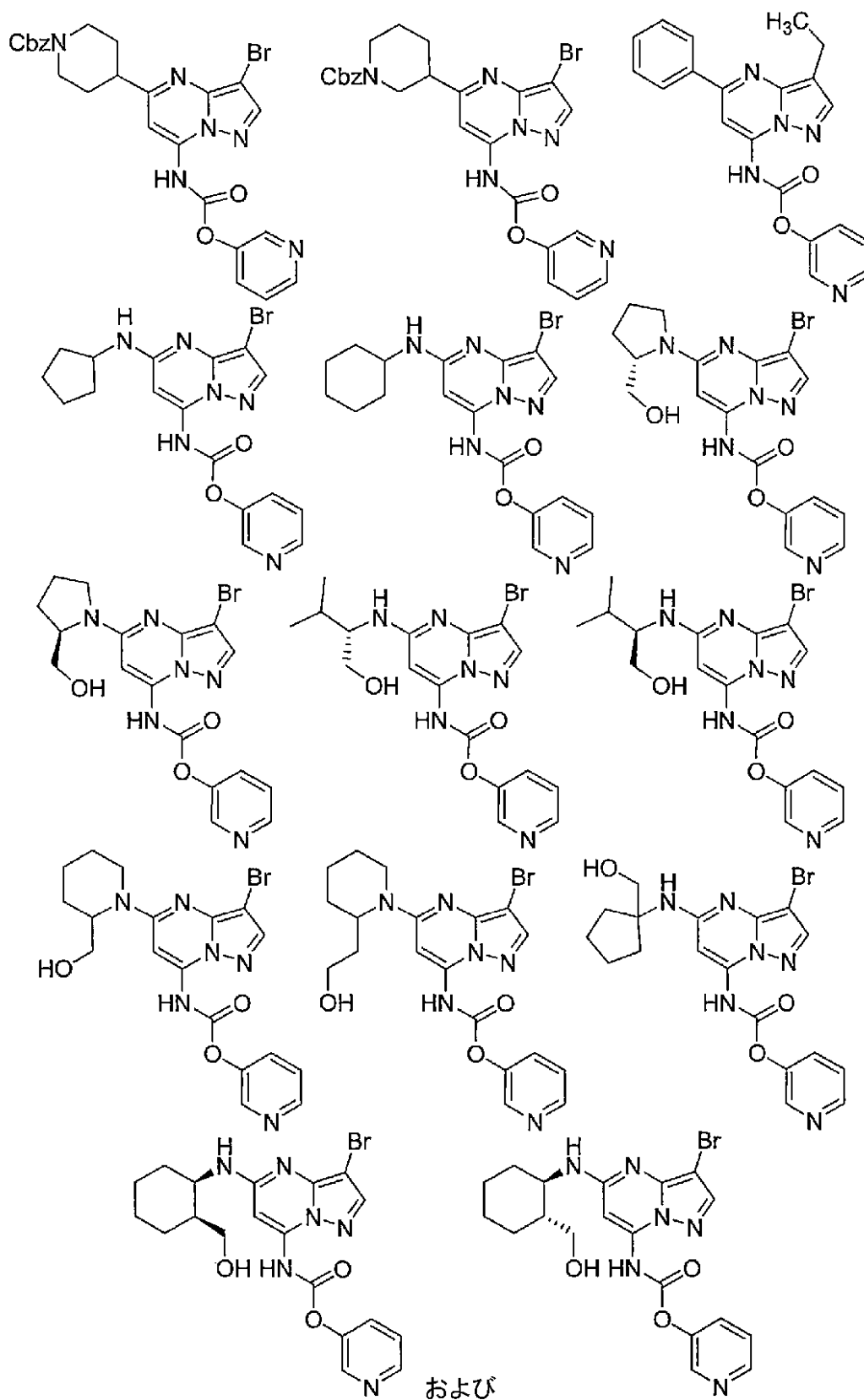
20

30

40



## 【化 9 - 2】

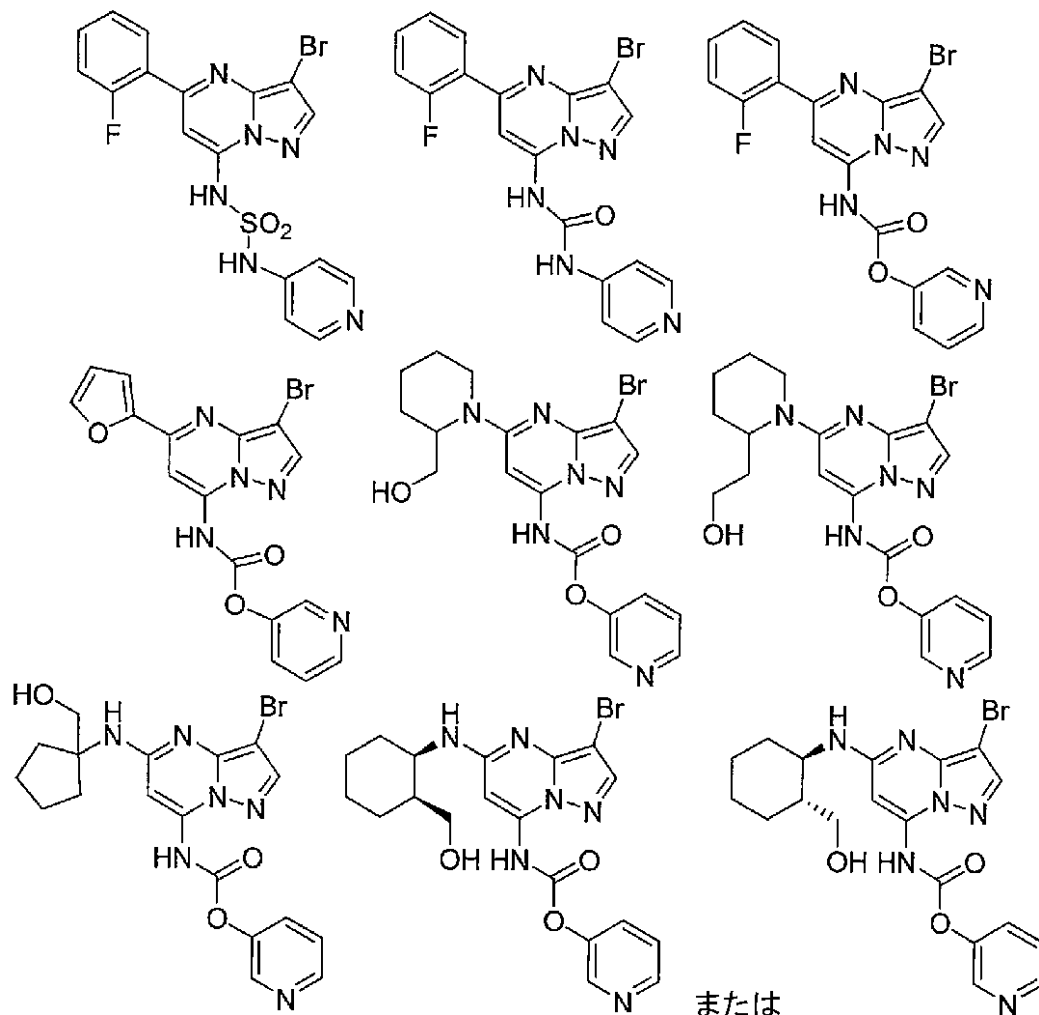


からなる群から選択される化合物、または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 27】

以下の式：

## 【化 10】



の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

## 【請求項 28】

1つ以上のサイクリン依存性キナーゼを阻害する方法であって、該方法は、少なくとも1種の請求項1に記載の化合物の治療有効量をこのような阻害を必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 29】

サイクリン依存性キナーゼに関連する1つ以上の疾患を処置する方法であって、該方法は、少なくとも1種の請求項1に記載の化合物の治療有効量をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 30】

前記サイクリン依存性キナーゼがCDK2である、請求項29に記載の方法。

40

## 【請求項 31】

前記疾患が、膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、脾臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺および皮膚の癌、扁平上皮細胞癌；白血病、急性リンパ急性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫；急性および慢性骨髄性白血病、脊髄形成異常症候群、前骨髄球性白血病；線維肉腫、横紋筋肉腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫；メラノーマ、セミノーマ、テトラカルシノーマ、骨肉腫、ゼノドローマ色素、角化細胞腫、甲状腺濾胞癌およびカポジ肉腫からなる群から選択される、請求項29に記載の方法。

## 【請求項 32】

50

サイクリン依存性キナーゼに関連する1つ以上の疾患を処置する方法であって、該方法は、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である、一定量の第1の化合物と；少なくとも1種の第2の化合物とを、このような処置を必要とする哺乳動物に投与する工程を包含し、該第2の化合物は、抗癌剤であり；ここで、該第1の化合物と該第2の化合物の量が、治療効果を生じる、方法。

【請求項33】

放射線療法をさらに包含する、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記抗癌剤が、抗悪性腫瘍薬剤、シスプラチン、ドキソルピシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、イリノテカン（すなわちCPT-11）、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポシロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキセート、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、シクロホスファミド、4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジプロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イル]-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-1-ピペリジニルカルボキサミド、チピファルニブ、L778,123（ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター）、BMS214662（ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター）、Iressa、Tarceva、EGFRに対する抗体、Gleevec、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリメチレンメラミン、トリメチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスタチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フルオキシウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコピリン、オキサリプラチン、ペントスタチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルペン、アナストラゾール、レトラゾール、カベシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィンまたはヘキサメチルメラミンからなる群から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項35】

少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、少なくとも1種の請求項1に記載の化合物の治療有効量を含む、薬学的組成物。

【請求項36】

シスプラチン、ドキソルピシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、CPT-11、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポシロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキセート、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、シクロホスファミド、4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジプロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イル]-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-1-ピペリジニルカルボキサミド、Zarnestra（登録商標）（チピファルニブ）、L778,123（ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター）、BMS214662（ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター）、Iressa、Tarceva、EGFRに対する抗体、Gleevec、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミ

ド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリメチレンメラミン、トリメチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスタチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フルオキシウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニボシド17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルペン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィンまたはヘキサメチルメラミンからなる群から選択される1種以上の抗癌剤をさらに含む、請求項35に記載の薬学的組成物。

10

#### 【請求項37】

単離され、かつ、精製された形態の、請求項1に記載の化合物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

20

#### 【0001】

本発明は、プロテインキナーゼインヒビターとして有用なピラゾール[1,5-a]ピリミジン化合物、この化合物を含有する薬学的組成物、ならびに、この化合物および組成物を使用して、疾患（例えば、癌、炎症、喘息、ウイルス疾患、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、心臓血管疾患、および真菌疾患）を処置するための処置方法に関する。本願は、2002年9月4日出願された、米国仮特許出願番号60/408,182からの優先権を主張する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

#### （発明の背景）

30

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は、セリン/スレオニンプロテインキナーゼであり、これは、細胞周期および細胞増殖の背後での駆動力である。個々のCDK（CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6およびCDK7、CDK8など）は、細胞周期の進行において別個の役割を果たし、G1期、S期またはG2M期の酵素のいずれかとして分類され得る。制御されていない増殖は、癌細胞の顕著な特徴であり、CDK機能の制御の失敗が、多くの重要な固体腫瘍において高頻度で生じている。CDK2およびCDK4は、特に重要である。なぜならば、これらの活性は、広範種々のヒト癌においてしばしば制御に失敗しているからである。CDK2活性は、細胞周期のG1期からS期への進行に必要とされ、そして、CDK2は、G1チェックポイントの重要な構成要素の1つである。チェックポイントは、細胞周期事象の適切な順序を維持し、細胞が損傷または増殖シグナルに応答することを可能にするように働く一方で、癌細胞における適切なチェックポイント制御の喪失は、腫瘍形成に寄与している。CDK2経路は、腫瘍鎖プレッサー機能（例えば、p52、RBおよびp27）およびオンコジーン活性化（サイクリンE）のレベルで、腫瘍形成に影響を及ぼす。多くの報告が、CDK2の補活性化因子であるサイクリンEとCDK2のインヒビターであるp27の両方が、それぞれ、乳房、結腸、非小細胞肺、胃、前立腺、膀胱、非ホジキンリンパ腫、卵巣および他の癌において過剰発現されているか、または、過小発現されているかのいずれかであることを示している。これらの変更された発現は、CDK2活性レベルの増加と全体的な生存率が乏しいことと相関していることが示されている。これらの観察は、CDK2およびその調節経路を、何年もの間の開発標的にさせ、多数のアデノシン5'-トリホスフェート（ATP）競合

40

50

的な有機低分子ならびにペプチドが、癌の強力な処置のためのCDKインヒビターとして、文献に報告されている。米国特許第6,413,974号、第1欄、第23行～第15欄、第10行は、種々のCDK、および、それらの、種々の型の癌との関係の良好な説明を提供する。

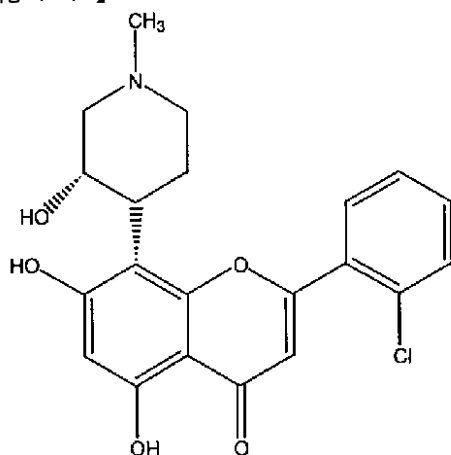
【0003】

CDKインヒビターは公知である。例えば、フラボピリドール(式I)は、現在ヒトの臨床試験(A.M.Sanderowiczら、J.Clin.Oncol.(1998)16,2986-2999)を受けている非選択的なCDKインヒビターである。

【0004】

【化11】

10



式 I

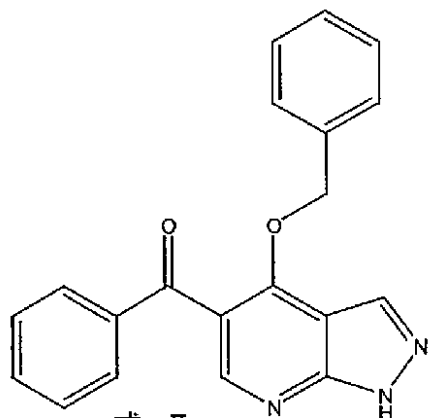
20

他の公知のCDKインヒビターとしては、例えば、オロマウシン(olomoucine)(J.Veselyら、Eur.J.Biochem.,(1994)224,771-786)およびロスコビチン(roscovitine)(I.Meijerら、Eur.J.Biochem.,(1997)243,527-536)が挙げられる。米国特許第6,107,305号は、CDKインヒビターとして、特定のピラゾール[3,4-b]ピリジン化合物を記載する。'305特許からの例示的な化合物は、式II:

30

【0005】

【化12】



式 II

40

を有する。

【0006】

K.S.Kimら、J.Med.Chem.45(2002)3905-3927およびWO02/10162は、CDKインヒビターとして特定のアミノチアゾール化合物を開示する。

【0007】

50

ピラゾロピリミジンは公知である。例えば、WO 92 / 18504、WO 02 / 50079、WO 95 / 35298、WO 02 / 40485、EP 94304104.6、EP 0628559（米国特許第5,602,136号、同第5,602,137号および同第5,571,813号に対応する）、米国特許第6,383,790号、Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928、J. Med. Chem., (1977) 20, 296、J. Med. Chem., (1976) 19 517およびChem. Pharm. Bull., (1962) 10 620は、種々のピラゾロピリミジンを開示する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0008】

CDKに関連する疾患および障害を処置するための、新規な化合物、処方物、処置および治療に対する必要性が存在する。従って、このような疾患および障害の処置または予防または緩和に有用な化合物を提供することが、本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

（発明の要旨）

その多くの実施形態において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼのインヒビターとしての新しいクラスのピラゾール[1,5-a]ピリミジン化合物、このような化合物の調製方法、1種以上のこのような化合物を含む薬学的組成物、1種以上のこのような化合物を含む薬学的組成物の調製方法、ならびに、このような化合物または薬学的組成物を使用する、CDKに関連する1種以上の疾患の処置、予防、防止または緩和の方法を提供する。

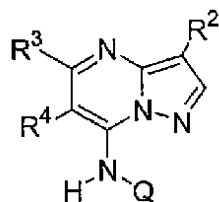
20

【0010】

1つの局面において、本願は、化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を開示し、該化合物は、式III

【0011】

【化13】



式 III

30

に示す一般構造を有し、ここで：

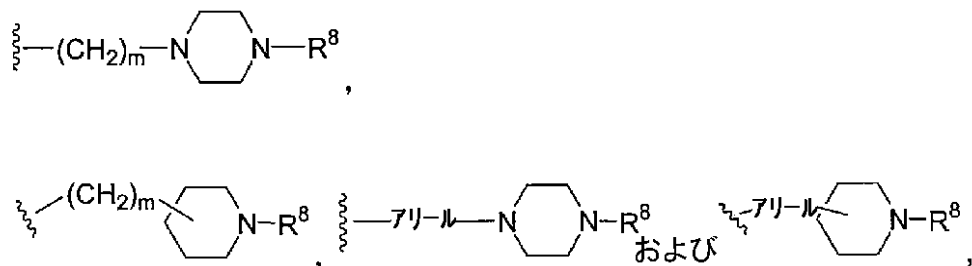
Qは、 $-S(O_2)NR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^6R^7-$  および  $-C(O)OR^7-$  からなる群から選択され；

$R^2$  は、 $R^9$ 、アルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、同じであっても異なってもよく、後に以下に示す $R^9$ の表から独立して選択される1個～6個の $R^9$ 基で置換されたアルキル、

40

【0012】

## 【化 1 4】



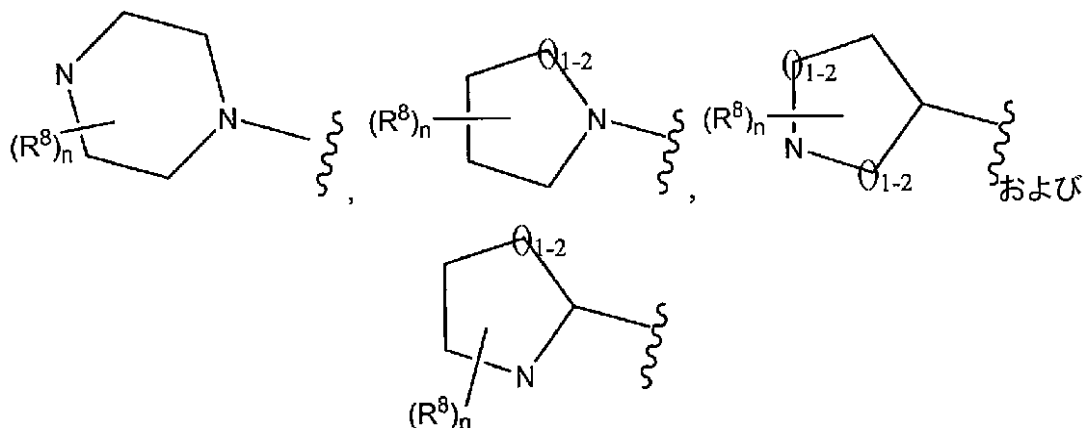
からなる群から選択され、ここで、

$R^2$  についての上記の定義における該アリールは、非置換であり得るか、または、同じであっても異なってもよい 1 つ以上の部分で必要に応じて置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、 $CN$ 、 $-OR^5$ 、 $SR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $CF_3$ 、アルキル、アリールおよび  $OCF_3$  からなる群から独立して選択され；

$R^3$  は、 $H$ 、ハロゲン、アルキル、アルキニル、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、

## 【0013】

## 【化 1 5】



からなる群から選択され、ここで、

$R^3$  についての上記の該アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々、ならびに、構造が  $R^3$  について直ぐ上に示されているヘテロシクリル部分は、同じであっても異なってもよい 1 つ以上の部分で置換され得るか、または、必要に応じて独立して置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CR^4R^5)_nOR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$  および  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$  からなる群から独立して選択され；

$R^4$  は  $H$ 、ハロまたはアルキルであり；

$R^5$  は  $H$  またはアルキルであり；

$R^6$  は、 $H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル

の各々は、非置換であり得るか、または、同じであっても異なっているもよい1つ以上の部分で置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$  からなる群から独立して選択され；

$\text{R}^{10}$  は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または、同じであっても異なっているもよい1つ以上の部分で必要に応じて置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$  からなる群から独立して選択されるか；あるいは

必要に応じて、(i) 該部分  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$  中の  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^{10}$ 、または (ii) 該部分  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  中の  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が、一緒に結合して、シクロアルキル部分もしくはヘテロシクリル部分を形成し得、該シクロアルキル部分もしくはヘテロシクリル部分の各々は、非置換であるか、または、1つ以上の  $\text{R}^9$  基で独立して置換され；

$\text{R}^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または、同じであっても異なっているもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、該部分の各々は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$  からなる群から独立して選択され；

$\text{R}^8$  は、 $\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$  からなる群から選択され；

$\text{R}^9$  は、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$  からなる群から選択され；

$m$  は 0 ~ 4 であり、そして

$n$  は 1 ~ 4 である。

#### 【0014】

式 III 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り得、そして、増殖性疾患（例えば、癌、炎症および喘息）の処置および予防に有用であり得る。これらはまた、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、心臓血管疾患、ウイルス疾患および真菌疾患の処置に有用であり得る。

#### 【0015】

（詳細な説明）

1つの実施形態において、本発明は、構造式 III により表されるピラゾール [1, 5-a] ピリミジン化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を開示し、ここで、種々の部分は、上記の通りである。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 1 6 】

別の実施形態において、 $R^2$  は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、低級アルキル、 $-OR^6$ 、シクロアルキル、 $-C(O)OR^6$ 、 $-CH_2OR^6$ 、アリアルまたはヘテロアリアルである。

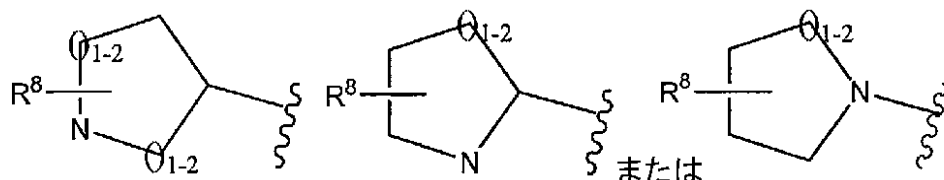
## 【 0 0 1 7 】

別の実施形態において、 $R^3$  は $H$ 、ハロゲン、低級アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 $C(O)OR^4$ 、シクロアルキル、 $-NR^5R^6$ 、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、

## 【 0 0 1 8 】

## 【 化 1 6 】

10



であり、ここで、該アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルの各々が、置換されていないか、もしくは、同じであっても異なってもよい1つ以上の部分で必要に応じて別個に置換されており、各部分は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、低級アルキル、 $CN$ および $OR^5$ からなる群から別個に選択される。

20

## 【 0 0 1 9 】

別の実施形態において、 $R^4$  は、 $H$ または低級アルキルである。

## 【 0 0 2 0 】

別の実施形態において、 $R^5$  は、 $H$ または低級アルキルである。

## 【 0 0 2 1 】

別の実施形態において、 $m$  は0～2である。

## 【 0 0 2 2 】

別の実施形態において、 $R^2$  は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、シクロプロピル、低級アルキル、アリアル、 $CH_2OR^6$ 、 $C(O)OR^6$ または $-OR^6$ である。

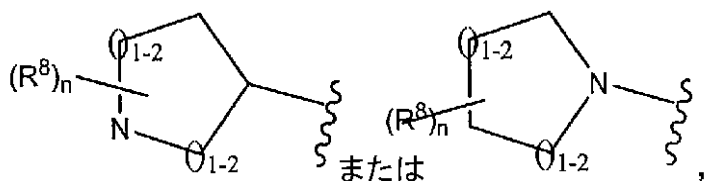
## 【 0 0 2 3 】

別の実施形態において、 $R^3$  は、 $H$ 、低級アルキル、シクロアルキル、 $C(O)OR^4$ 、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルアルキル、

30

## 【 0 0 2 4 】

## 【 化 1 7 】



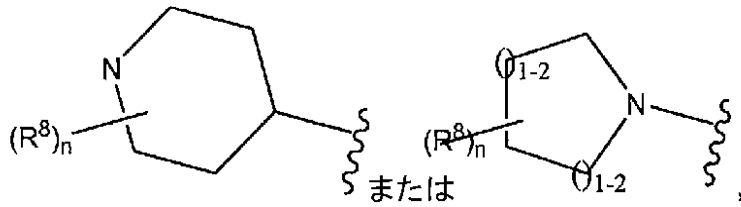
40

であり、ここで、該アルキル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクリル部分の各々は、同じであっても異なってもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され、該部分は、ハロゲン、 $CF_3$ 、低級アルキル、 $OMe$ 、アリアル、シクロプロピルおよび $CN$ からなる群から独立して選択される

さらなる実施形態において、 $R^3$  は、

## 【 0 0 2 5 】

## 【化 18】



である。

## 【0026】

さらなる実施形態において、 $R^4$  はHである。

10

## 【0027】

さらなる実施形態において、 $R^5$  はHである。

## 【0028】

さらなる実施形態において、 $R^8$  は  $-CH_2OH$  または  $-CH_2OCH_3$  である。

## 【0029】

さらなる実施形態において、 $m$  は0である。

## 【0030】

さらなる実施形態において、 $n$  は1または2である。

## 【0031】

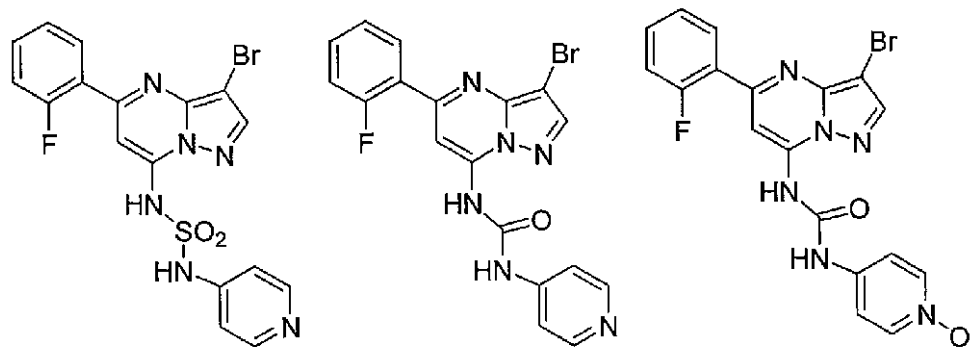
本発明の化合物の基を表1に示す。

20

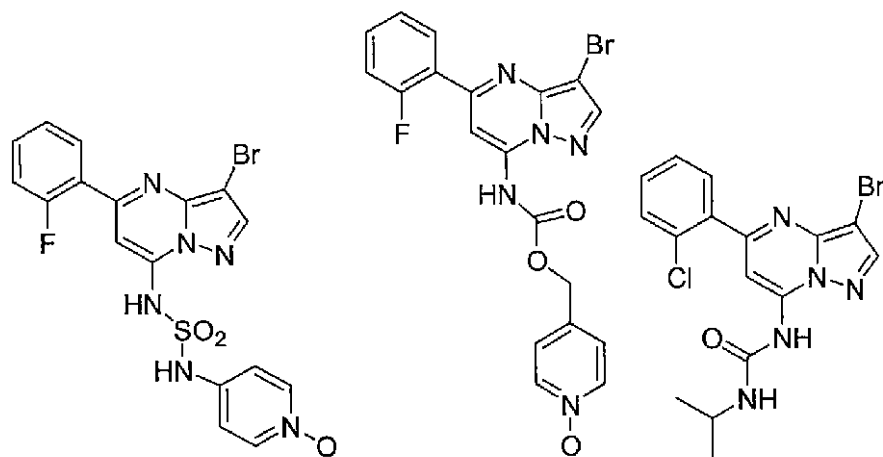
(表1)

## 【0032】

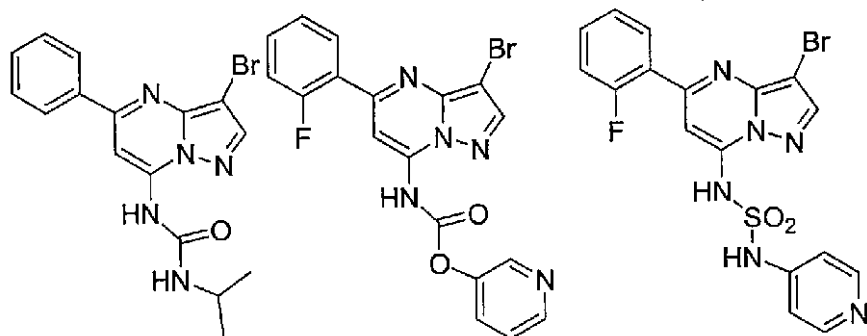
【化 1 9 - 1】



10



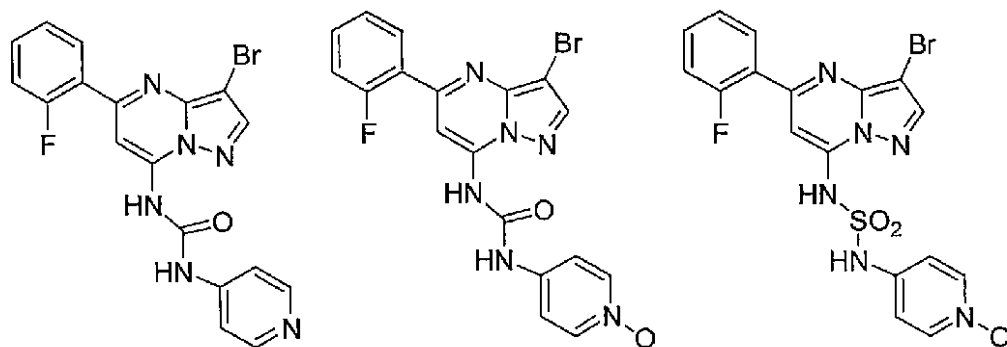
20



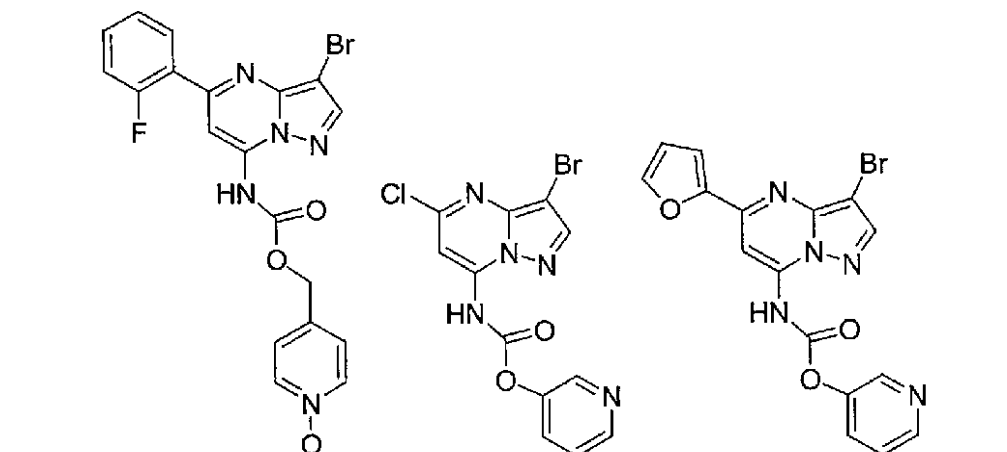
30

【 0 0 3 3 】

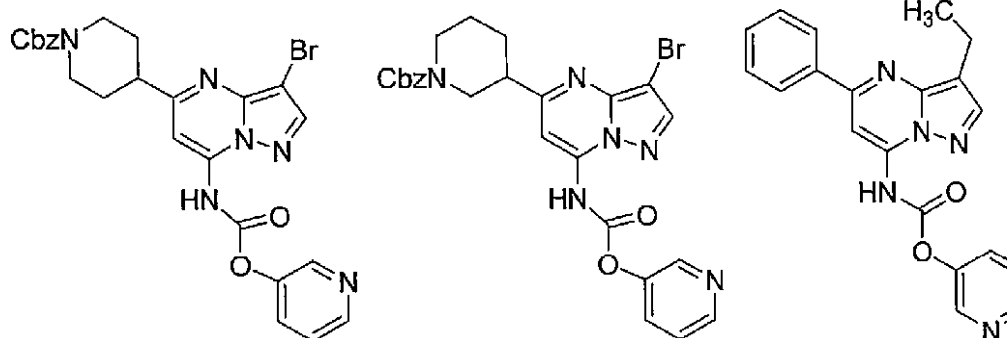
【化 19 - 2】



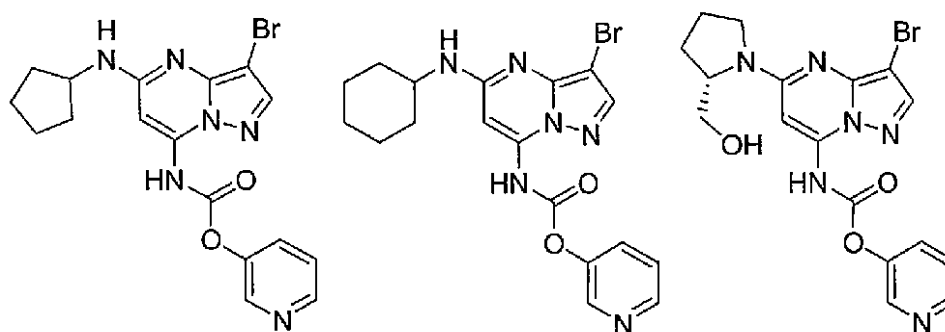
10



20



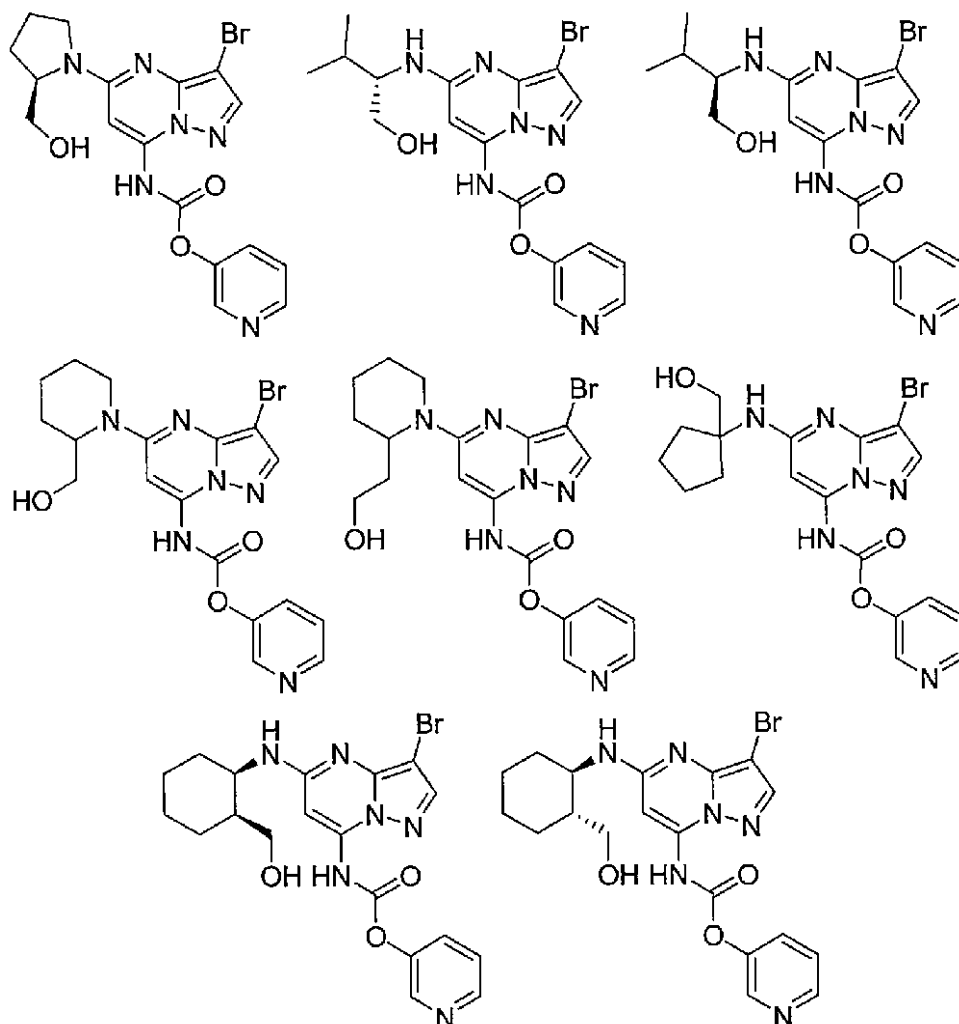
30



40

【 0 0 3 4 】

## 【化 19 - 3】



10

20

上記および本開示全体で使用される場合、他に示されない限り、以下の用語は、以下の意味を有するものと理解されるべきである：

30

「患者」としては、ヒトと他の哺乳動物との両方が挙げられる。

## 【0035】

「哺乳動物」とは、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

## 【0036】

「アルキル」とは、直鎖または分枝鎖であり得、そして鎖中に約 1 ～ 約 20 個の炭素原子を含む、脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に約 1 ～ 約 12 個の炭素原子を含む。より好ましいアルキル基は、鎖中に約 1 ～ 約 6 個の炭素原子を含む。分枝鎖とは、1 つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、またはプロピル）が、直鎖アルキル鎖に結合したものを意味する。「低級アルキル」とは、鎖中に約 1 ～ 約 6 個の炭素原子を有する基を意味し、これは、直鎖であっても分枝鎖であっても良い。用語「置換アルキル」とは、アルキル基が 1 つ以上の置換基によって置換され得ることを意味し、この置換基は、同じであっても異なってもよく、各置換基は、独立して、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、-NH（アルキル）、-NH（シクロアルキル）、-N（アルキル）<sub>2</sub>、カルボキシおよび -C（O）O-アルキルからなる群より選択される。適切なアルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよび t-ブチルが挙げられる。

40

## 【0037】

「アルキニル」とは、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含み、そして直鎖であっても分枝鎖であってもよく、そして鎖中に約 2 ～ 約 15 個の炭素原子を含む、脂肪族炭化

50

水素基を意味する。好ましいアルキニル基は、鎖中に約 2 ～ 約 12 個の炭素原子を有する；そしてより好ましくは、鎖中に約 2 ～ 約 4 個の炭素原子を有する。分枝鎖とは、1 つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、またはプロピル）が、直鎖アルキニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」とは、鎖中の約 2 ～ 約 6 個の炭素原子を意味し、この鎖は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。適切なアルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロピニルおよび 2 - ブチニルおよび 3 - メチルブチニルが挙げられる。用語「置換アルキニル」とは、アルキニル基が 1 つ以上の置換基によって置換され得ることを意味し、この置換基は、同じであっても異なってもよく、各置換基は、独立して、アルキル、アリール、およびシクロアルキルからなる群より選択される。

10

## 【0038】

「アリール」とは、約 6 ～ 約 14 個の炭素原子、好ましくは、約 6 ～ 約 10 個の炭素原子を含む、芳香族の単環式または多環式の環系を意味する。アリール基は、1 つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この環系置換基は、同じであっても異なってもよく、本明細書中に定義される通りである。適切なアリール基の非限定的な例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

## 【0039】

「ヘテロアリール」とは、約 5 ～ 約 14 個の環原子、好ましくは約 5 ～ 約 10 個の環原子を含む、芳香族の単環式または多環式の環系を意味し、ここで、これらの環原子のうちの 1 つ以上は、単独でかまたは組み合わせで、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）である。好ましいヘテロアリールは、約 5 ～ 約 6 個の環原子を含む。「ヘテロアリール」は、必要に応じて、「環系置換基」によって置換され得、この環系置換基は、同じであっても異なってもよく、本明細書中で記載される通りである。ヘテロアリールの根名の前の接頭辞アザ、オキサまたはチアは、それぞれ少なくとも 1 つの窒素原子、酸素原子または硫黄原子が、環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、必要に応じて、対応する N - オキシドに酸化され得る。適切なヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、イミダゾ [2, 1 - b] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4 - トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。

20

30

## 【0040】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、アリールおよびアルキルが先に定義された通りである、アリール - アルキル - 基を意味する。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的な例としては、ベンジル、2 - フェネチルおよびナフタレニルメチル (naphthalenylmethyl) が挙げられる。親部分への結合は、アルキルを介してである。

40

## 【0041】

「アルキルアリール」とは、アルキルおよびアリールが先に定義された通りである、アルキル - アリール - 基を意味する。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を含む。適切なアルキルアリール基の非限定的な例は、トリルである。親部分への結合は、アリールを介してである。

## 【0042】

「シクロアルキル」とは、約 3 ～ 約 10 個の炭素原子、好ましくは約 5 ～ 約 10 個の炭素原子を含む、非芳香族の、単環式または多環式の環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は、約 5 ～ 約 7 個の環原子を含む。シクロアルキルは、1 つ以上の「環系置換基」で置換され得、これらの環系置換基は、同一であっても異なってもよく、上で定義し

50

た通りである。適切な単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。適切な多環式シクロアルキルの非限定的な例としては、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

#### 【0043】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。好ましいものは、フッ素、塩素または臭素であり、そしてより好ましいものは、フッ素および塩素である。

#### 【0044】

「環系置換基」とは、例えば、環系上の利用可能な水素を置換する、芳香族環系または非芳香族環系に結合した置換基を意味する。環系置換基は、同じであっても異なっているもよく、各々は、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、アラルケニル、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロアラルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、 $Y_1 Y_2 N-$ 、 $Y_1 Y_2 N-$ アルキル-、 $Y_1 Y_2 NC(O)-$ および $Y_1 Y_2 NSO_2-$ からなる群から独立して選択され、ここで、 $Y_1$ および $Y_2$ は、同じであっても異なっているもよく、そして水素、アルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から独立して選択される。

#### 【0045】

「ヘテロシクリル」は、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む、非芳香族の飽和単環式環系または飽和多環式環系を意味し、ここで、この環系中の1つ以上の原子が、単独でかまたは組み合わせて、環炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）である。この環系中には、隣接する酸素原子および/または硫黄原子は存在しない。好ましいヘテロシクリルは、約5～約6個の環原子を含む。ヘテロシクリルの語根の前の接頭辞である、アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、少なくとも1つの窒素原子、酸素原子または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリル環中のあらゆる-NHは、例えば、-N(Boc)基、-N(Cbz)基、-N(Tos)基などのように保護されて存在し得；このような保護された部分はまた、本発明の一部とみなされる。ヘテロシクリルは、必要に応じて、同じであっても異なっているもよく、本明細書中で定義された通りの「環系置換基」で置換され得る。このヘテロシクリルの窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS, S-ジオキシドへと酸化され得る。適切な単環式ヘテロシクリル環の非限定的な例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルなどが挙げられる。

#### 【0046】

本発明のヘテロ原子含有環系において、N、OまたはSに隣接する炭素原子上にはヒドロキシ基は存在せず、ならびに、別のヘテロ原子に隣接する炭素原子上にはN基もS基も存在しないことに注意すべきである。従って、例えば、環

#### 【0047】

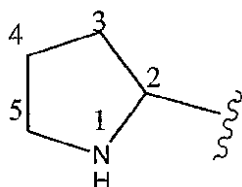
10

20

30

40

## 【化 2 0】



において、2 および 5 の印のついた炭素に直接結合する - O H は存在しない。

## 【0 0 4 8】

「アルキニルアルキル」は、アルキニルおよびアルキルが、先に定義された通りである、アルキニル - アルキル基を意味する。好ましいアルキニルアルキルは、低級アルキニル基および低級アルキル基を含む。親部分への結合は、アルキルを介してである。適切なアルキニルアルキル基の非限定的な例としては、プロパルギルメチルが挙げられる。

10

## 【0 0 4 9】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール - アルキル - 基を意味し、ここで、ヘテロアリールおよびアルキルは、上記の通りである。好ましいヘテロアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的な例としては、ピリジルメチル、2 - (フラン - 3 - イル) エチルおよびキノリン - 3 - イルメチルが挙げられる。親部分に対する結合は、アルキルを介してである。

20

## 【0 0 5 0】

「ヒドロキシアルキル」は、H O - アルキル - 基を意味し、ここで、アルキルは、上記の通りである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含む。適切なヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチルおよび 2 - ヒドロキシエチルが挙げられる。

## 【0 0 5 1】

「アシル」は、H - C ( O ) - 基、アルキル - C ( O ) - 基、アルケニル - C ( O ) - 基、アルキニル - C ( O ) - 基、シクロアルキル - C ( O ) - 基、シクロアルケニル - C ( O ) - 基またはシクロアルキニル - C ( O ) - 基を意味し、ここで、種々の基は、上記の通りである。親部分に対する結合は、カルボニルを介する。好ましいアシルは、低級アルキルを含む。適切なアシル基の非限定的な例としては、ホルミル、アセチルおよびプロパノイルが挙げられる。

30

## 【0 0 5 2】

「アロイル」は、アリール - C ( O ) - 基を意味し、ここで、アリール基は、上記の通りである。親部分に対する結合は、カルボニルを介する。適切な基の非限定的な例としては、ベンゾイルならびに 1 - ナフトイルおよび 2 - ナフトイルが挙げられる。

## 【0 0 5 3】

「アルコキシ」は、アルキル - O - 基を意味し、ここで、アルキル基は、上記の通りである。適切なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよび n - ブトキシが挙げられる。親部分に対する結合は、エーテル酸素を介する。

## 【0 0 5 4】

「アリーロキシ」は、アリール - O - 基を意味し、ここで、アリール基は、上記の通りである。適切なアリーロキシ基の非限定的な例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。親部分に対する結合は、エーテル酸素を介してである。

40

## 【0 0 5 5】

「アラルキロキシ」は、アラルキル基が、先に定義された通りである、アラルキル - O - 基を意味する。適切なアラルキロキシ基の非限定的な例としては、ベンジルオキシおよび 1 - ナフタレンメトキシもしくは 2 - ナフタレンメトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を介してである。

## 【0 0 5 6】

「アルキルチオ」は、アルキル - S - 基を意味し、ここで、アルキル基は、上記の通り

50



である。適切なアルキルチオ基の非限定的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、i - プロピルチオおよびヘプチルチオが挙げられる。親部分に対する結合は、硫黄を介してである。

【0057】

「アリールチオ」は、アリール - S - 基を意味し、ここで、アリール基は上記の通りである。適切なアリールチオ基の非限定的な例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。親部分に対する結合は、硫黄を介してである。

【0058】

「アラルキルチオ」は、アラルキル - S - 基を意味し、ここで、アラルキル基は、上記の通りである。適切なアラルキルチオ基の非限定的な例は、ベンジルチオである。親部分に対する結合は、硫黄を介してである。

10

【0059】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル - O - C(=O) - 基を意味する。適切なアルコキシカルボニル基の非限定的な例としては、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。親部分に対する結合は、カルボニルを介してである。

【0060】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール - O - C(=O) - 基を意味する。適切なアリールオキシカルボニル基の非限定的な例としては、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。親部分に対する結合は、カルボニルを介してである。

【0061】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル - O - C(=O) - 基を意味する。適切なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例は、ベンジロキシカルボニルである。親部分に対する結合は、カルボニルを介してである。

20

【0062】

「アルキルスルホニル」は、アルキル - S(=O)<sub>2</sub> - 基を意味する。アルキル基が低級アルキルである基が好ましい。親部分に対する結合は、スルホニルを介してである。

【0063】

「アリールスルホニル」は、アリール - S(=O)<sub>2</sub> - 基を意味する。親部分に対する結合は、スルホニルを介してである。

【0064】

用語「置換される」は、指定された元素上の1つ以上の水素が、指示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、既存の状況下での指定された元素の通常原子価は超えず、置換により安定な化合物を生じる。置換基および/または可変基の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および、有効な治療剤への処方に耐える程度に十分頑強である化合物を意味する。

30

【0065】

用語「必要に応じて置換された」は、特定の基、ラジカルまたは部分での任意の置換を意味する。

【0066】

本明細書中に文、スキーム、実施例および表において、不飽和価を有するあらゆるヘテロ原子が、その原子価を満たすように水素原子を有するものとみなされることがまた、注意されるべきである。

40

【0067】

化合物中の官能基が「保護される」と称される場合、これは、この基が、就職された形態にあって、化合物が反応に供される場合に、保護された部位において所望でない反応を防止することを意味する。適切な保護基は、当業者によって、ならびに、例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New Yorkのような標準的な教科書を参照して認識される。

50

## 【0068】

任意の可変基（例えば、アリール、複素環、 $R^2$  など）が、任意の構成または式 I I I 中に 1 回以上生じる場合、各存在におけるその定義は、他の存在毎にその定義が独立している。

## 【0069】

本明細書中で使用する場合、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、ならびに特定の量での特定の成分の組成物から直接的もしくは間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。

## 【0070】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書中で企図される。用語「プロドラッグ」は、本明細書中で使用する場合、被験体に投与される際に代謝プロセスまたは化学プロセスによる化学的転換を経て、式 I I I の化合物またはその塩および/もしくは溶媒和物を生じる薬物前駆体である化合物を示す。プロドラッグの議論は、T. Higuchi および V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series、および *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press に提供され、これらは共に、参考として本明細書中で援用される。

10

20

## 【0071】

「溶媒和物」は、本発明の化合物の、1 つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、種々の程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含む）を含む。特定の例において、この溶媒和物は、例えば、1 つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子中に取り込まれる場合に、単離され得る。「溶媒和物」は、固相溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール和物 (ethanolate)、メタノール和物 (methanolate) などが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が  $H_2O$  である溶媒和物である。

## 【0072】

「有効量」または「治療的有效量」は、CDK を阻害し、従って、所望の治療効果、緩和効果、阻害効果または予防効果を生じるのに有効な、本発明の化合物もしくは組成物の量を意味する。

30

## 【0073】

式 I I I の化合物は、これもまた本発明の範囲内にある塩を形成し得る。本明細書中の式 I I I の化合物に対する言及は、他に示さない限り、その塩に対する言及を含むと理解される。用語「塩」は、本明細書中で使用する場合、無機酸および/または有機酸を用いて形成された酸性塩、ならびに無機塩基および/または有機塩基を用いて形成された塩基性塩を示す。さらに、式 I I I の化合物が塩基性部分（例えば、ピリジンまたはイミダゾールであるが、これらに限定されない）および酸性部分（例えば、カルボン酸であるが、これらに限定されない）の両方を含む場合、双性イオン（「内部の塩」）が形成され得、これは、本明細書中で使用する場合の用語「塩」の範囲に含まれる。薬学的に受容可能な（すなわち、非毒性の生理学的に受容可能な）塩が好ましいが、他の塩もまた有用である。式 I I I の化合物の塩は、例えば、媒体中（例えば、塩が沈殿する媒体中、または後に凍結乾燥される水性媒体中）で、式 I I I の化合物をある量（例えば、等量）の酸または塩基と反応させることによって形成され得る。

40

## 【0074】

例示的な酸付加塩としては、以下が挙げられる：アセテート、アスコルベート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート (benzenesulfonate)、ビスルフェート、ボレエート、ブチレート、シトレート、カンフォレート、カンファスルホネート、フマレート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、ラクテート、マレエート

50

、メタンスルホネート、ナフタレンスルホネート、ニトレート、オキサレート、ホスフェート、プロピオネート、サリチレート、スクシネート、スルフェート、タータレート、チオシアネート、トルエンスルホネート（トシレートとしても公知）など。さらに、塩基性の薬学的化合物からの薬学的に有用な塩の形成に適切であると一般にみなされる酸は、例えば、以下によって考察される：S. Berge ら、Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1 - 19 ; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 - 217 ; Anderson ら、The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York ; および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. (ウェブサイト上))。これらの開示は、参考として本明細書中で援用される。

10

**【0075】**

例示的な塩基性塩としては、以下が挙げられる：アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基（例えば、有機アミン）との塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミン）、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩。塩基性の窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチル）、ジアルキルスルフェート（例えば、ジメチルスルフェート、ジエチルスルフェート、ジブチルスルフェートおよびジアミルスルフェート）、長鎖ハライド（例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、臭化ステアリル、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリル）、アラルキルハライド（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）などのような薬剤を用いて四級化され得る。

20

**【0076】**

全てのこのような酸性塩および塩基性塩は、本発明の範囲内である薬学的に受容可能な塩であることが意図され、そして全ての酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的のために、対応する化合物の遊離形態と等価であるとみなされる。

30

**【0077】**

式 I I I の化合物ならびにその塩、溶媒和物およびプロドラッグは、その互変異性体形態で（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在し得る。全てのこのような互変異性体形態は、本発明の一部として本明細書中で企図される。

**【0078】**

本発明の化合物（この化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグ、ならびにこのプロドラッグの塩および溶媒和物を含む）の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（例えば、種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るもの（エナンチオマー形態（これは、不斉炭素の非存在下でさえ存在し得る）、回転異性体形態、アトロプ異性体およびジアステレオマー形態を含む））は、本発明の範囲内であると企図され、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジル）である。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まないかもしれないか、または例えば、ラセミ化合物として混合され得るか、あるいは他の全ての立体異性体または他の選択された立体異性体と、混合され得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendations によって規定されるような、S配置またはR配置を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ラセミ化合物またはプロドラッグの塩、溶媒和物およびプロドラッグに対して等しく適用されることが意図される。

40

**【0079】**

本発明に従う化合物は、薬理学的特性を有する；特に、式 I I I の化合物は、サイクリ

50

ン依存性キナーゼ (CDK) (例えば、CDC2 (CDK1)、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7およびCDK8)のようなプロテインキナーゼのインヒビターであり得る。式IIIの新規化合物は、増殖性疾患 (例えば、癌)、自己免疫疾患、ウイルス疾患、真菌疾患、神経性疾患/神経変性疾患、喘息、炎症、抗増殖 (例えば、眼の網膜症)、神経細胞、脱毛症および心臓疾患の治療に有用であると期待される。これらの疾患および障害の多くは、前に引用した米国特許第6,413,974号に列挙され、この開示は、本明細書中に援用される。

#### 【0080】

より具体的には、式IIIの化合物は、以下が挙げられる (がこれらに限定されない) 種々の癌の処置に有用であり得る：癌腫 (膀胱、直腸、腎臓、肝臓、肺 (小細胞肺癌を含む)、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺および皮膚 (扁平上皮細胞癌を含む) の癌を含む)；リンパ系統の造血性腫瘍 (白血病、急性リンパ急性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫およびパーキットリンパ腫を含む)；骨髄系統の造血性腫瘍 (急性および慢性の骨髄性白血病、脊髄形成異常症候群、または (ro) 骨髄急性白血病を含む)；間葉系起源の腫瘍 (線維肉腫および横紋筋肉腫を含む)；中枢神経系および末梢神経系の腫瘍 (星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫を含む)；ならびに他の腫瘍 (メラノーマ、セミノーマ、テトラカルシノーマ、骨肉腫、ゼノドローマ色素 (xenoderoma pigmentosum)、角化細胞腫 (keratocanthoma)、甲状腺濾胞癌およびカポジ肉腫を含む)。

#### 【0081】

一般に、細胞増殖の調節におけるCDKの重要な役割に起因して、インヒビターは、異常な細胞増殖を特徴とする任意の疾患プロセス (例えば、良性前立腺肥大、家族性大腸線腫症、神経-線維腫症、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、子宮体腎炎、血管形成術または脈管手術後の再狭窄、肥大性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植拒絶、内毒素性ショックおよび真菌感染) の処置に有用であり得る、可逆的な抗悪性腫瘍薬剤として機能し得る。

#### 【0082】

式IIIの化合物はまた、CDK5が、タウタンパク質のリン酸化に関与するという最近の知見 (J. Biochem, (1995) 117, 741-749) により示唆されるように、アルツハイマー病の処置に有用であり得る。

#### 【0083】

式IIIの化合物は、アポトーシスを誘導または阻害し得る。アポトーシス応答は、種々のヒト疾患において異常である。式IIIの化合物は、アポトーシスのモジュレーターとして、癌 (本明細書中で上述した型が挙げられるがこれらに限定されない)、ウイルス感染 (ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、Epstein-Barrウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスが挙げられるがこれらに限定されない)、HIV感染者におけるAIDS発症の予防、自己免疫疾患 (全身性狼瘡、エリテマトーデス、自己免疫媒介性子宮体腎炎、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性糖尿病が挙げられるがこれらに限定されない)、神経変性障害 (アルツハイマー病、AIDS 40 関連痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄筋萎縮症および小脳変性が挙げられるがこれらに限定されない)、脊髄形成異常症候群、形成性貧血、心臓疾患に関連する虚血性損傷、毒素誘導性またはアルコール関連の肝臓疾患、造血性疾患 (慢性貧血および形成性貧血が挙げられるがこれらに限定されない)、筋骨格系の変性疾患 (骨粗鬆症および関節炎が挙げられるがこれらに限定されない)、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎 (rhinosinusitis)、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患および癌疼痛の処置に有用である。

#### 【0084】

式IIIの化合物は、CDKのインヒビターとして、細胞のRNAおよびDNA合成のレベルを調節し得る。従って、これらの薬剤は、ウイルス感染 (HIV、ヒトパピローマ 50

ウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、E p s t e i n - B a r r ウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスが挙げられるがこれらに限定されない)の処置に有用である。

【0085】

式ⅠⅠⅠの化合物はまた、癌の化学療法に有用であり得る。化学的予防は、転移現象の開始をブロックするか、または、すでに損傷に冒されている前悪性細胞の増殖をブロックするか、または、腫瘍再発を阻害するかのいずれかによって、侵襲性の癌の発症を阻害するものとして定義される。

【0086】

式ⅠⅠⅠの化合物はまた、腫瘍の血管形成および転移を阻害することにおいて有用であり得る。

【0087】

式ⅠⅠⅠの化合物はまた、他のプロテインキナーゼ(例えば、プロテインキナーゼC、h e r 2、r a f 1、M E K 1、M A P キナーゼ、E G F レセプター、P D G F レセプター、I G F レセプター、P 1 3 キナーゼ、w e e 1 キナーゼ、S r c、A b l)のインヒビターとしても機能し得、従って、他のプロテインキナーゼに関連する疾患の処置に有効であり得る。

【0088】

本発明の別の局面は、哺乳動物に、少なくとも1種の式ⅠⅠⅠの化合物、または、該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することによって、C D Kに関連する疾患または状態を有する哺乳動物(例えば、ヒト)を処置する方法である。

【0089】

好ましい投薬量は、1日あたり、体重1 k gあたり、約0 . 0 0 1 m g ~ 5 0 0 m g の式ⅠⅠⅠの化合物である。特に好ましい投薬量は、1日あたり、体重1 k gあたり約0 . 0 1 m g ~ 2 5 m g の式ⅠⅠⅠの化合物、または、該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【0090】

本発明の化合物はまた、1種以上の放射線療法のような抗癌処置、および/または、1種以上の抗癌剤と組み合わせて(一緒に、または、続けて投与される)有用であり得、該抗癌剤は、以下からなる群から選択される: 抗癌性腫瘍薬剤、細胞毒性薬剤(例えば、D N A 相互作用剤(例えば、シスプラチンまたはドキソルビシン)が挙げられるがこれらに限定されない); タキサン(例えば、タキソテール、タキソール); トポイソメラーゼⅠⅠインヒビター(例えば、エトポシド); トポイソメラーゼⅠⅠインヒビター(例えば、イリノテカン(すなわちC P T - 1 1)、カンプトスターまたはトポテカン); 微小管相互作用剤(例えば、パクリタキセル、ドセタキセルまたはエポシロン); ホルモン剤(例えば、タモキシフェン); チミジル酸合成インヒビター(t h y m i d i l a t e s y n t h a s e i n h i b i t o r)(例えば、5 - フルオロウラシル); 代謝拮抗剤(例えば、メトトレキセート); アルキル化剤(例えば、テモゾロミド(S c h e r i n g - P l o u g h C o p o r a t i o n, K e n i l w o r t h, N e w J e r s e y 製のT E M O D A R<sup>T M</sup>); シクロホスファミド); ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター(例えば、S A R A S A R<sup>T M</sup>(4 - [2 - [4 - [(11R) - 3, 10 - ジブロモ - 8 - クロロ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5, 6]シクロヘプタ[1, 2 - b]ピリジン - 11 - イル - ] - 1 - ピペリジニル] - 2 - オキソエチル] - 1 - ピペリジニルカルボキサミド、またはS c h e r i n g - P l o u g h C o r p o r a t i o n, K e n i l w o r t h, N e w J e r s e y 製のS C H 66336)、チピファルニブ(J a n s s e n P h a r m a c e u t i c a l 製のZ a r n e s t r a s またはR 115777)、L 778, 123(M e r c k & C o m p a n y, W h i t e h o u s e S t a t i o n, N e w J e r s e y 製のファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター)、B M S 214662(B r i s t o l - M y e r

10

20

30

40

50

s Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey 製のファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター) ; シグナル伝達系インヒビター (例えば、Iressa (Astra Zeneca Pharmaceuticals, England 製)、Tarceva (EGFR キナーゼインヒビター)、EGFR に対する抗体 (例えば、C225)、GLEEVEC<sup>TM</sup> (Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey 製の C-abl キナーゼインヒビター) ; インターフェロン (例えば、イントロン (Schering-Plough Corporation 製)、Peg-イントロン (Schering-Plough Corporation 製)) ; ホルモン併用療法 ; アロマターゼとの併用 ; ara-C、アドリアマイシン、シトキサンおよびゲムシタビン。  
【0091】

他の抗癌 (抗新生物としても公知) 剤としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない : ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ビボプロマン、トリメチレンメラミン、トリメチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスタチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フルオキシウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコピリン、オキサリプラチン (Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, France 製の ELOXATIN<sup>TM</sup>)、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド 17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルペン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィンまたはヘキサメチルメラミン。

#### 【0092】

固定用量として処方される場合、このような組合せ生成物は、本明細書中に記載される投薬量範囲内の本発明の化合物、および、その投薬範囲内の他の薬学的に活性な薬剤または処置を使用する。例えば、CDC2 インヒビターであるオロムシン (olomucine) は、アポトーシスの誘導において、公知の細胞傷害性薬剤と同時に作用することが見出されている (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897)。式 III の化合物はまた、組合せ処方が不適切である場合、公知の抗癌剤または細胞傷害性薬剤と連続投与され得る。本発明は、投与の順序に限定されない ; 式 III の化合物は、公知の抗癌剤または細胞傷害性薬剤の投与の前後のいずれかに投与され得る。例えば、サイクリン依存性キナーゼインヒビターであるフラボピリドールの細胞傷害性活性は、抗癌剤の投与の順序によって影響を受ける。Cancer Research, (1997) 57, 3375。このような技術は、当業者ならびに担当医の技術範囲内である。

#### 【0093】

従って、1つの局面において、本発明は、一定量の少なくとも1種の式 III の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および、一定量の1種以上の上記の抗癌処置および抗癌剤を含み、ここで、化合物/処置の量が、所望の治療効果を生じる。

#### 【0094】

本発明の化合物の薬理学的特性は、多数の薬理学アッセイによって確認され得る。後に記載される、例示的な薬理学的アッセイは、本発明に従う化合物およびその塩を用いて実

10

20

30

40

50

施される。

【0095】

本発明はまた、少なくとも1種の式IIIの化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および、少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物に関する。

【0096】

本発明により記載された化合物からの薬学的組成物を調製するために、不活性で薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれかであり得る。固体形態調製物としては、粉末、錠剤、分散可能な顆粒、カプセル剤(capsule)、カシェ剤(cachet)および坐剤が挙げられる。粉末および錠剤は、約5%~約95%の活性成分から構成され得る。適切な固体キャリアは当該分野において公知である(例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、糖またはラクトース)。錠剤、粉末、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与のために適切な固体投薬形態として使用され得る。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物についての製造方法の例は、A. Gennaro(編)、The Science and Practice of Pharmacy、第20版、(2000)、Lippincott Williams & Wilkins、Baltimore、MDにおいて見出され得る。

10

【0097】

液体形態の調製物としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。例として、非経口注射のための水溶液または水-プロピレングリコール溶液、あるいは経口溶液、経口懸濁液および経口乳濁液のための甘味料および乳白剤の添加が言及され得る。液体形態の調製物としてはまた、鼻腔内投与のための溶液が挙げられる。

20

【0098】

吸入用に適切なエアロゾル調製物としては、溶液および粉末形態の固体が挙げられ得、これらは薬学的に受容可能なキャリア(例えば、不活性な圧縮ガス(例えば、窒素))と組み合わせられ得る。

【0099】

また、使用の直前に、経口投与または非経口投与のいずれかのために液体形態の調製物への転換が意図される固形調製物も、含まれる。そのような液体形態としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。

30

【0100】

本発明の化合物はまた、経皮送達可能であり得る。その経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/または乳濁液の形態を取り得、そしてこの目的のために当該分野で慣用的な、マトリックス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。

【0101】

本発明の化合物はまた、皮下送達され得る。

【0102】

好ましくは、その化合物は経口的に投与される。

【0103】

好ましくは、その薬学的調製物は、単回投薬形態である。そのような形態において、その調製物は、適切な量の活性成分(例えば、所望の目的を達成するための有効量)を含有する適切な大きさの単位用量に細分される。

40

【0104】

調製物の単位用量における活性成分の量は、特定の用途に従って、約1mg~約100mgまで、好ましくは、約1mg~約50mgまで、より好ましくは約1mg~約25mgまで変化され得、または調整され得る。

【0105】

使用される実際の投薬量は、患者の要求および処置される状態の重篤度に依存して変化され得る。特定の状況のために適切な投薬量レジメンの決定は、当該分野の技術範囲内である。簡便さのために、毎日の総投薬量は分割され得、そして要求に応じてその日間に分

50

けて投与され得る。

【0106】

本発明の化合物および/またはその薬学的に受容可能な塩の投与量および投与頻度は、患者の年齢、状態および体格ならびに処置される症状の重篤度などの要因を考慮して、主治医の判断に従って、調節される。経口投与のために推奨される典型的な毎日の投薬量レジメンは、2回～4回の分割用量において、約1mg/日～約500mg/日まで、好ましくは1mg/日～200mg/日までの範囲であり得る。

【0107】

本発明の別の局面は、治療有効量の少なくとも1種の式IIIの化合物、または、該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および、薬学的に受容可能なキャリア、10  
ビヒクル、または希釈物を含むキットである。

【0108】

本発明のなお別の局面は、一定量の少なくとも1種の式IIIの化合物、または、該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、ならびに、一定量の少なくとも1種の抗癌療法および/または上に列挙される抗癌剤を含むキットであり、この2つ以上の成分の量が、所望の治療効果を生じる。

【0109】

本明細書中に開示される本発明は、以下の調製実施例および実施例により例示されるが、開示の範囲が限定されるものと解釈されるべきでない。代替的な機構的経路および類似の構造は、当業者に明らかである。 20

【0110】

NMRデータが提示される場合、<sup>1</sup>Hスペクトルは、Varian VXR-200 (200MHz, <sup>1</sup>H)、Varian Gemini-300 (300MHz)またはXL-400 (400MHz)で取得し、挿入的に示されるHertzにおけるプロトンの数、多重性、およびカップリング定数と共に、Me<sub>4</sub>Siからのppmダウンフィールド (ppm down field)として報告する。LC/MSデータが提示される場合、Applied Biosystems API-100分光計およびShimadzu SCL-10A LCカラム (Altech platinum C18, 3ミクロン、3.3mm×7mm ID; 勾配の流れ: 0分-10% CH<sub>3</sub>CN、5分-95% CH<sub>3</sub>CN、7分-95% CH<sub>3</sub>CN、7.5分-10% CH<sub>3</sub>CN、9分-停止を使用して実施した。保持時間および観察された親イオンを示す。 30

【0111】

以下の溶媒および試薬は、カッコ内の略語により言及され得る:

薄層クロマトグラフィー: TLC

ジクロロメタン: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

酢酸エチル: AcOEtまたはEtOAc

メタノール: MeOH

トリフロロアセテート: TFA

トリエチルアミン: Et<sub>3</sub>NまたはTEA

ブトキシカルボニル: n-BocまたはBoc 40

核磁気共鳴スペクトロスコピー: NMR

液体クロマトグラフィー質量分光分析: LCMS

高分解能質量分光分析: HRMS

ミリリットル: mL

ミリモル: mmol

マイクロリットル: μl

グラム: g

ミリグラム: mg

室温すなわちrt (周囲): 約25。

【実施例】

10

20

30

40

50



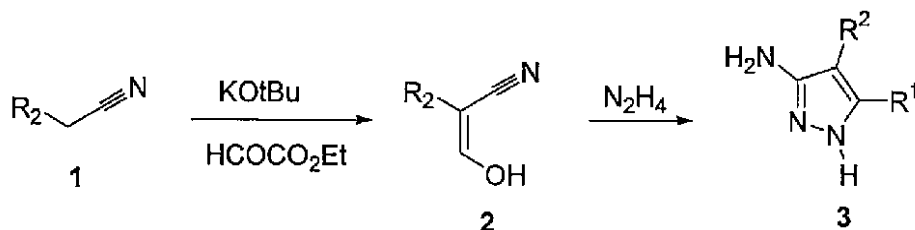
【 0 1 1 2 】

一般に、本発明において記載される化合物は、以下のスキーム 1 に記載される一般経路によって調製され得る。

(スキーム 1)

【 0 1 1 3 】

【 化 2 1 】



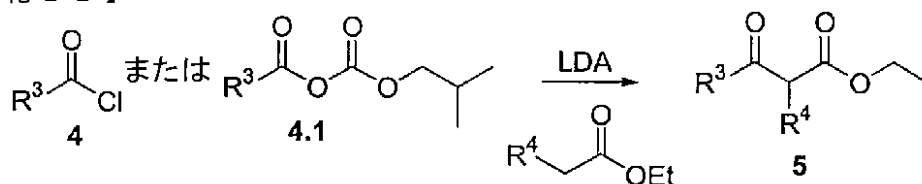
10

カリウム *t*-ブトキシドおよびギ酸エチルを用いて開始ニトリルを処理し、中間エノール 2 を生じ、これを、ヒドラジンで処理して、所望の置換 3 - アミノピラゾールを得る。3 型の化合物と、5 型の適切に官能化したケトエステルとの縮合により、スキーム 3 に示されるようなピリドン 6 を生じる。この一般経路で使用するケトエステルは、市販のものであっても、スキーム 2 に例示されるように作製してもよい。

(スキーム 2)

【 0 1 1 4 】

【 化 2 2 】



20

9 型の塩化物は、ピリドン 8 の  $POCl_3$  での処理により調製され得る。R<sup>2</sup> が H に等しい場合、この位置での置換は、求電子的ハロゲン化、アシル化、および種々の他の求電子的芳香族置換によって、9 型の化合物について可能である。

【 0 1 1 5 】

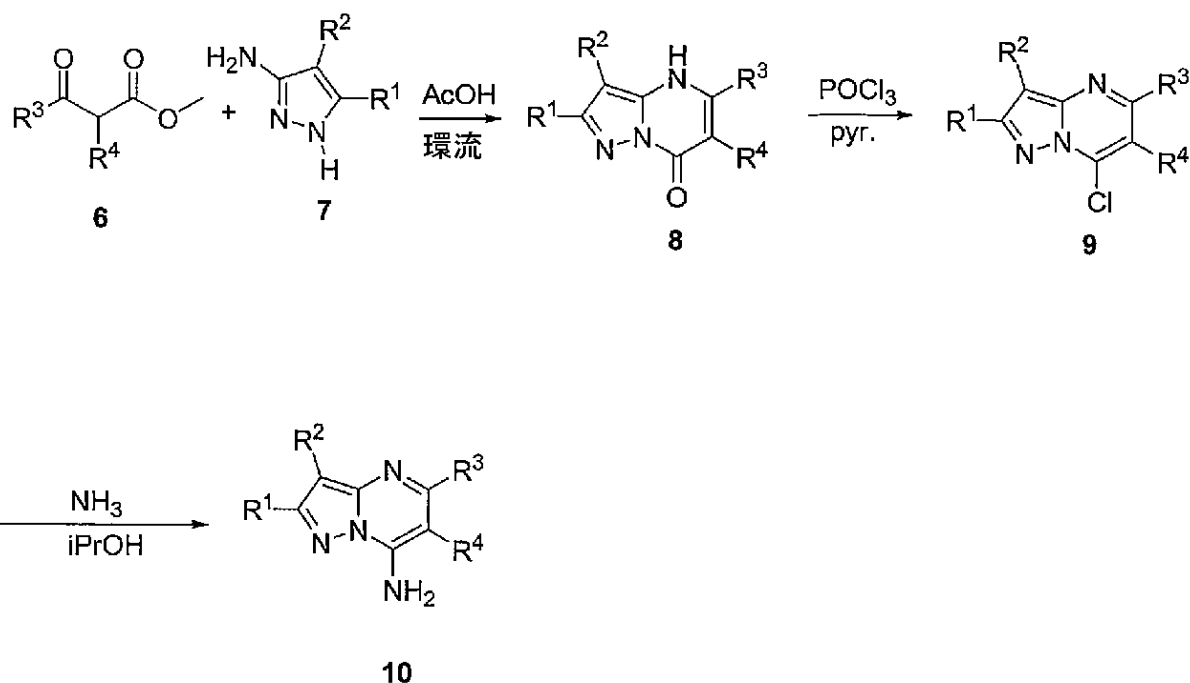
N7 - アミノ官能性の導入は、スキーム 3 に示されるように、2 - プロパノール中のアンモニアとの反応による、9 型の化合物の塩素の置換によって達成され得る。

(スキーム 3)

【 0 1 1 6 】

30

## 【化 2 3】

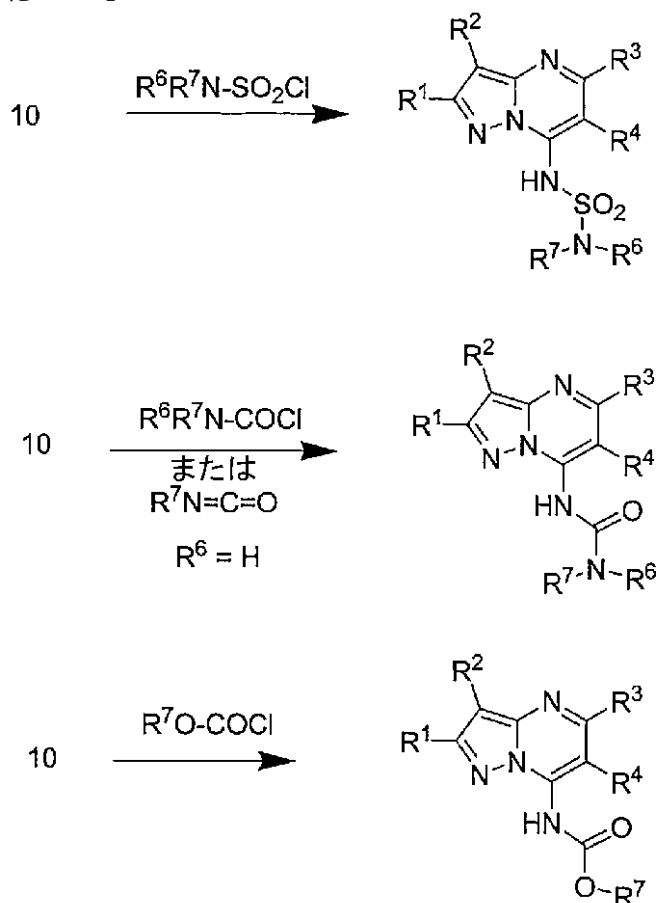


次いで、C - 7 アミノ中間体 10 を、適切な塩化スルファモイル、塩化カルバモイルまたはクロロホルメートでアシル化またはスルホニル化して、スキーム 4 に示されるように、所望の生成物を生じる。

(スキーム 4)

## 【 0 1 1 7】

## 【化 2 4】



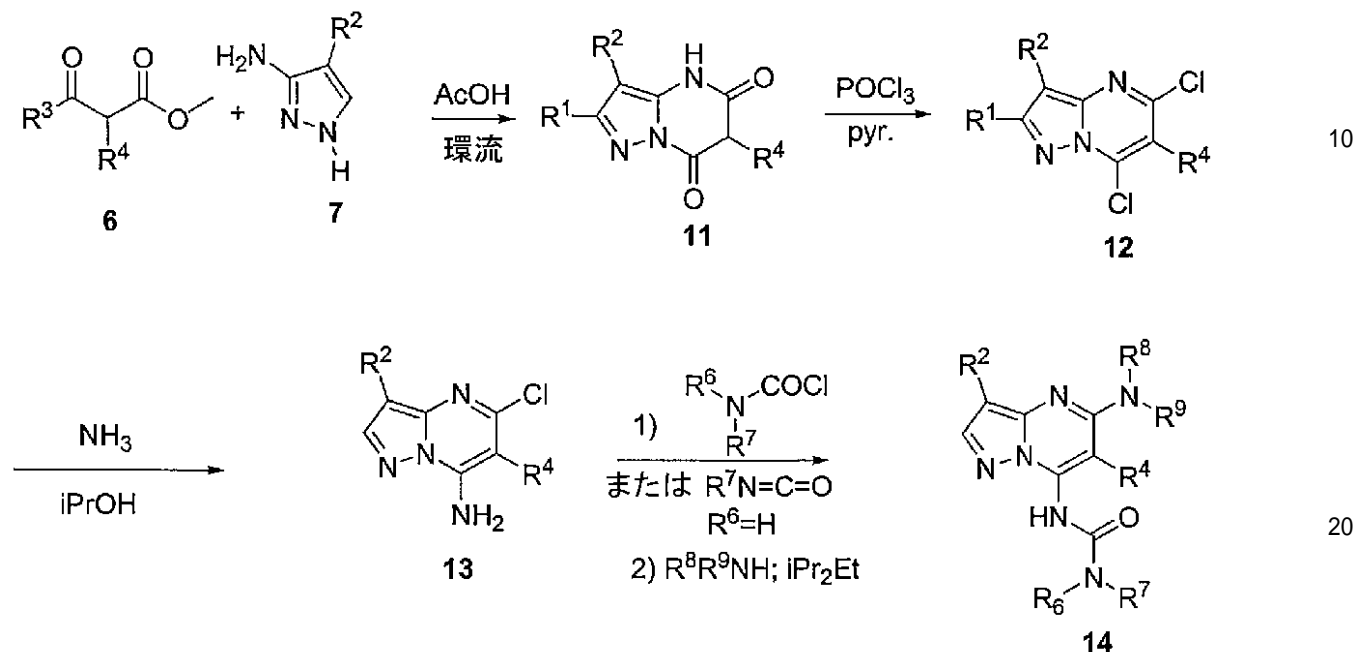
ここで、6 型の化合物において  $R^3$  が OEt である場合、12 型のジクロリドは、スキ

ーム 4 に概説されるように容易に調製され得る。7 - 塩化物の選択的な置換によって、13 型の化合物を生じ、これは、14 型の生成物または対応するスルホニイミドに容易に変換され得る。

(スキーム 5)

【0118】

【化25】

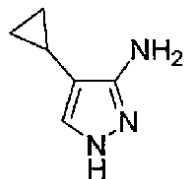


(調製実施例)

(調製実施例 1)

【0119】

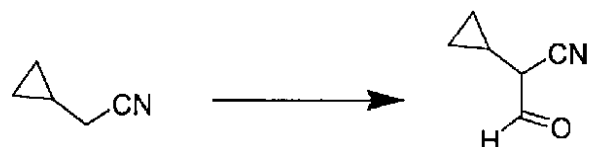
【化26】



(工程 A)

【0120】

【化27】



独国特許 DE 19834047 A 1 の 19 頁目の手順に従った。無水 THF (40 mL) 中の KOtBu (6.17 g, 0.055 mol) の溶液に、無水 THF (4 mL) 中のシクロプロピルアセトニトリル (2.0 g, 0.025 mol) およびギ酸エチル (4.07 g, 0.055 mol) の溶液を滴下して添加した。すぐに沈殿が形成した。この混合物を 12 時間撹拌した。真空下で濃縮し、残留物を Et<sub>2</sub>O (50 mL) で撹拌した。得られた残留物を、デカントし、Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) で洗浄し、真空下で残留物から Et<sub>2</sub>O を除去した。残留物を冷 H<sub>2</sub>O (20 mL) に溶解し、12 N HCl を用いて pH を 4 ~ 5 に調節した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 mL) で抽出した。有

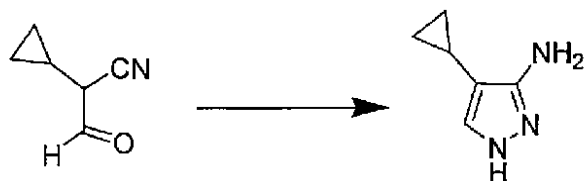
50

機層を合わせ、 $MgSO_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮して黄褐色の液体としてアルデヒドを得た。

(工程 B)

【0121】

【化28】



10

調製実施例 1、工程 A からの生成物 (2.12 g, 0.0195 mol)、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (1.95 g, 0.039 mol) および 1.8 g (0.029 mol) の氷冷  $CH_3CO_2H$  (1.8 g, 0.029 mol) を EtOH (10 mL) に溶解した。これを 6 時間還流し、真空下で濃縮した。残留物を  $CH_2Cl_2$  (150 mL) 中で攪拌し、1 N NaOH を用いて pH を 9 に調節した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮して、蠟状の橙色固体として生成物を得た。

【0122】

(調製実施例 2 ~ 3)

表 2 の第 2 列に示すニトリルで置き換える以外は、調製実施例 1 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 2 の第 3 列の化合物を調製した：

20

(表 2)

【0123】

【化29】

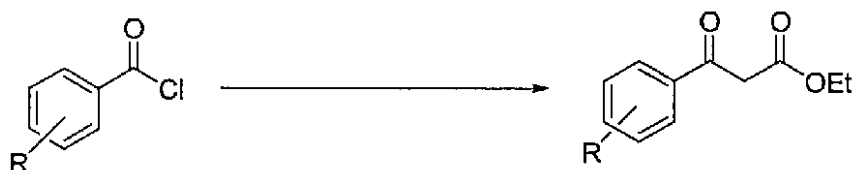
調製実施例	第2列	第3列
2		
3		

30

(調製実施例 4)

【0124】

【化30】



40

(K. O. Olsen, J. Org. Chem., (1987) 52, 4531-4536) に概説されるように反応を行なった。こうして、THF 中のジイソプロピルアミドリチウムの攪拌溶液に、-65 ~ -70 にて、新たに蒸留した酢酸エチルを滴下した。得られた溶液を 30 分間攪拌し、酸塩化物を THF 中の溶液として添加した。反応混合

50

物を - 65 ~ - 70 にて30分間攪拌し、次いで、1N HCl 溶液を添加することによって反応を終了した。得られた2相の混合物を、大気温度まで温めさせた。得られた混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、有機層を回収した。水層を EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして、真空下で濃縮して、粗製の重要なエステルを得、これをその後の縮合に使用した。

## 【0125】

(調製実施例5~10)

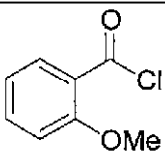
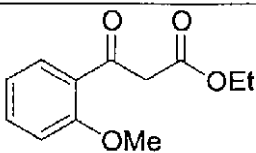
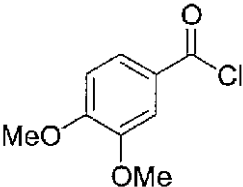
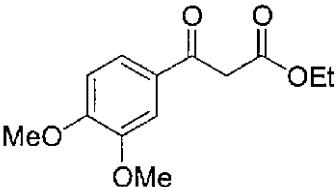
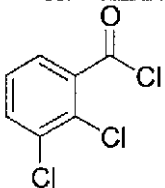
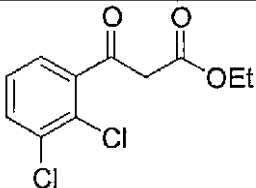
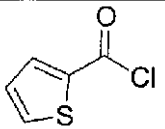
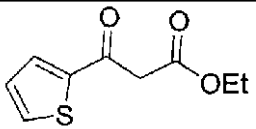
表3の第2列に示す酸クロリドで置き換えること以外は、調製実施例4に示すのと本質的に同じ手順によって、表3の8-ケトエステルを調製した：

10

(表3)

## 【0126】

## 【化31-1】

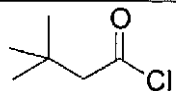
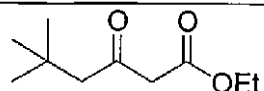
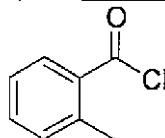
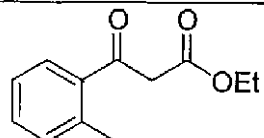
調製実施例	第2列	第3列	データ
5			収率 = 99% LCMS: MH <sup>+</sup> = 223
6			収率 = 99% LCMS: MH <sup>+</sup> = 253
7			収率 = 80% LCMS: MH <sup>+</sup> = 261
8			収率 = 93% MH <sup>+</sup> = 199

20

30

## 【0127】

## 【化31-2】

9			収率=93%
10			収率=100%

40

(調製実施例11)

## 【0128】

50

## 【化 3 2】



THF中の酸溶液に、Et<sub>3</sub>Nを添加し、その後、-20 ~ -30 にてギ酸クロロイソブチルを添加した。この混合物を-20 ~ -30 にて30分間撹拌した後、塩酸トリエチルアミンをアルゴン下で濾過し、濾液を-65 ~ -70 にてLDA-EtOAc反応混合物（方法Aに概説するように調製した）に添加した。1N HClを添加した後、反応混合物を慣用的に調製（workup）し、溶媒を蒸発させて、粗製p-ケトエステルを単離した。この粗製物質を引き続く縮合において使用した。

10

## 【0129】

（調製実施例12～13、12）

表4の第2列に示すカルボン酸で置き換える以外は、調製実施例11に示すのと本質的に同じ条件によって、表4の第3列に示す化合物を調製した：

（表4）

## 【0130】

## 【化 3 3】

調製実施例	第2列	第3列	データ
12			収率 = 99% MH <sup>+</sup> = 213
13			収率 = 70% MH <sup>+</sup> = 275
13.10			収率 = 99 MH <sup>+</sup> = 199
13.11			収率 = 99 MH <sup>+</sup> = 334
13.12			収率 = 99 MH <sup>+</sup> = 334

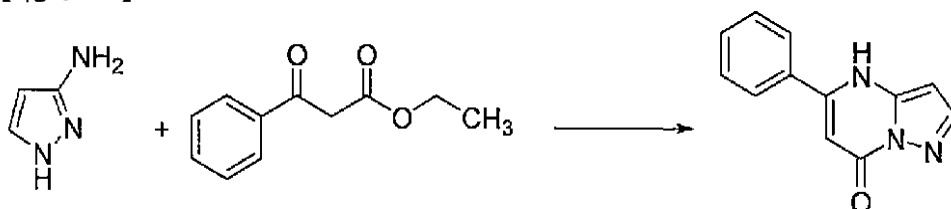
20

30

（調製実施例14）

## 【0131】

## 【化 3 4】



40

AcOH（15 mL）中の3-アミノピラゾール（2.0 g，24.07 mmol）お

50

よび酢酸ベンゾイルエチル ( 4 . 5 8 m L 、 1 . 1 当量 ) の溶液を、還流しながら 3 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。得られた個体を E t O A c で希釈し、濾過して、白色固体 ( 2 . 0 4 g , 4 0 % 収率 ) を得た。

【 0 1 3 2 】

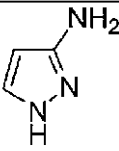
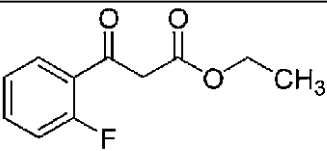
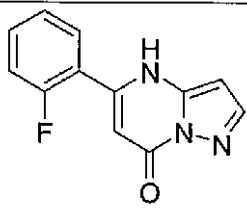
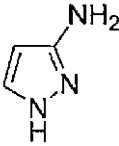
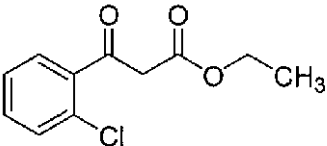
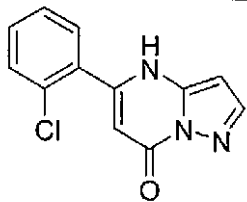
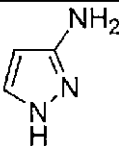
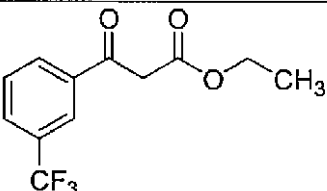
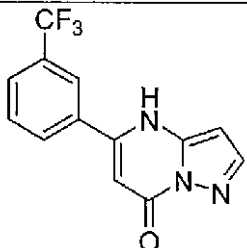
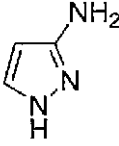
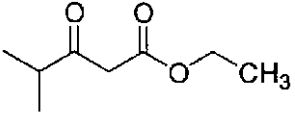
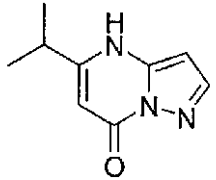
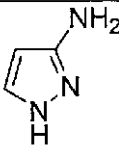
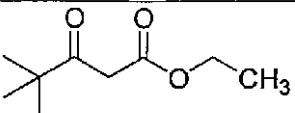
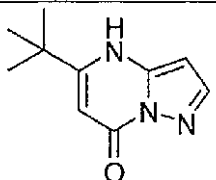
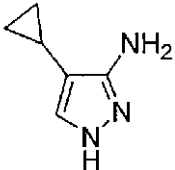
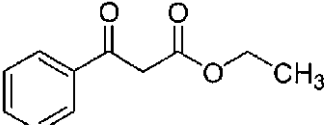
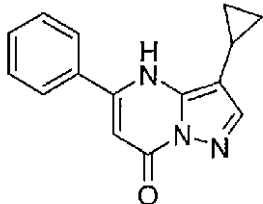
( 調製実施例 1 4 )

表 5 の第 2 列に示すアミノピラゾール、および表 5 の第 3 列に示すエステルで置き換える以外は、調製実施例 1 4 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 5 の第 4 列に示す化合物を調製した：

( 表 5 )

【 0 1 3 3 】

## 【化 3 5 - 1】

調製実施例	第2列	第3列	第4列
15			
16			
17			
18			
19			
20			

10

20

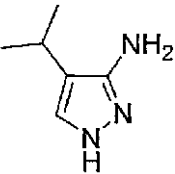
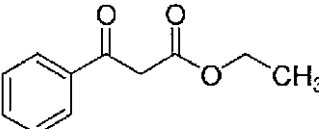
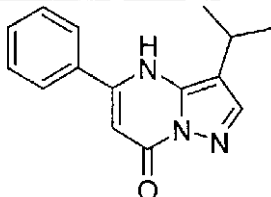
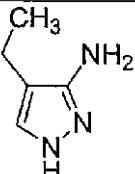
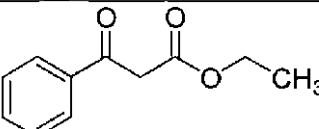
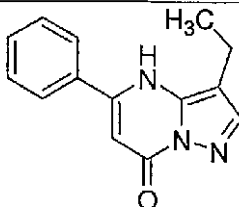
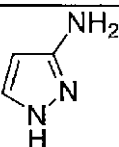
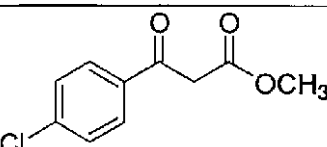
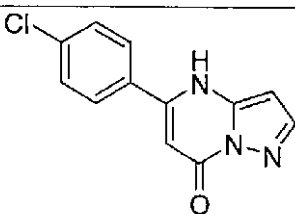
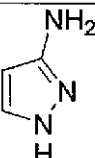
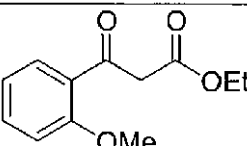
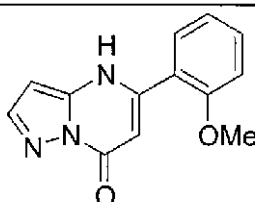
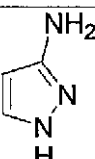
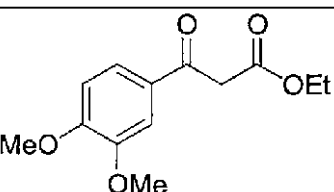
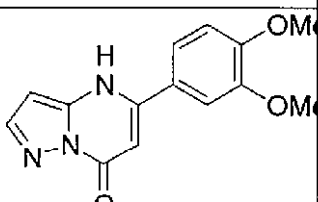
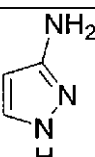
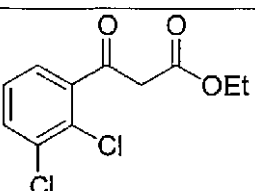
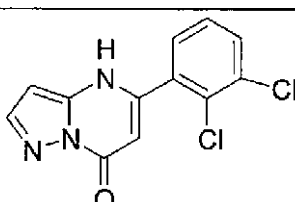
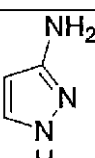
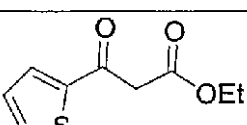
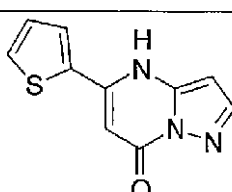
30

40

## 【 0 1 3 4 】



【化 3 5 - 2】

21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			

【 0 1 3 5 】

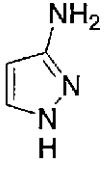
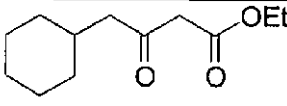
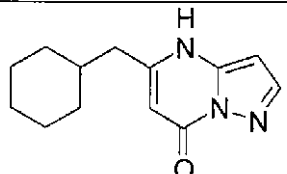
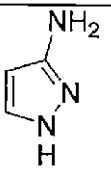
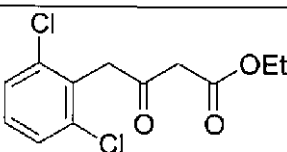
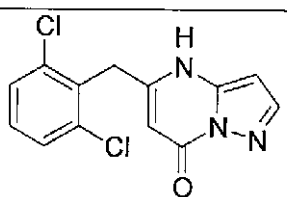
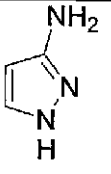
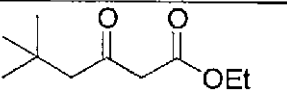
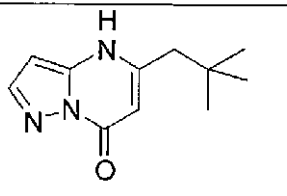
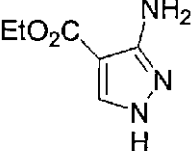
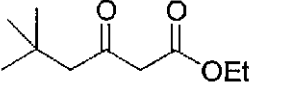
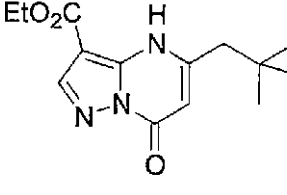
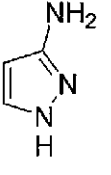
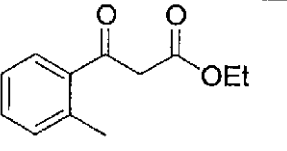
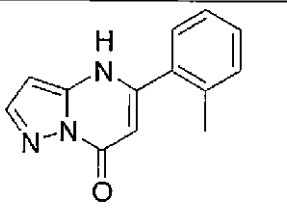
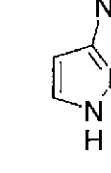
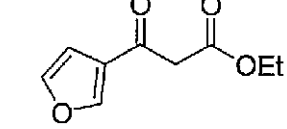
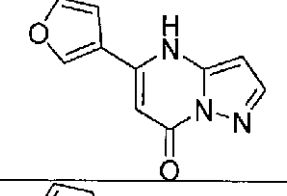
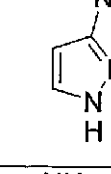
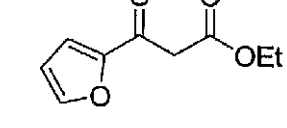
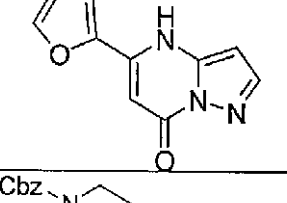
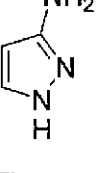
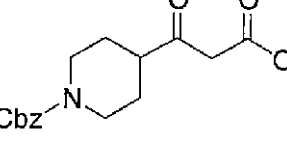
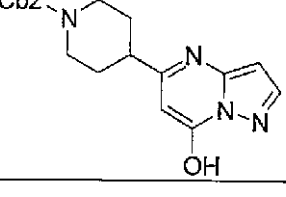
10

20

30

40

【化 3 5 - 3】

28			
29			
30			
31			
32			
32.11			
32.12			
32.13			

10

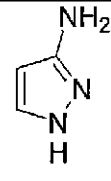
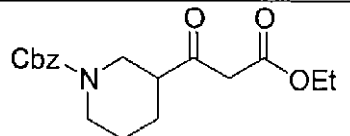
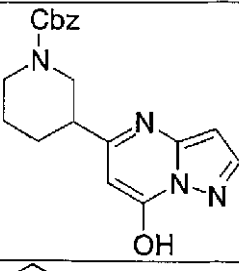
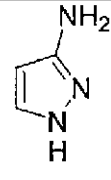
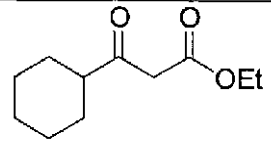
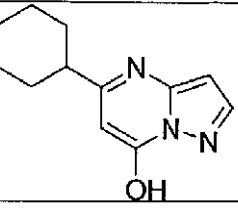
20

30

40

【 0 1 3 6 】

## 【化 3 5 - 4】

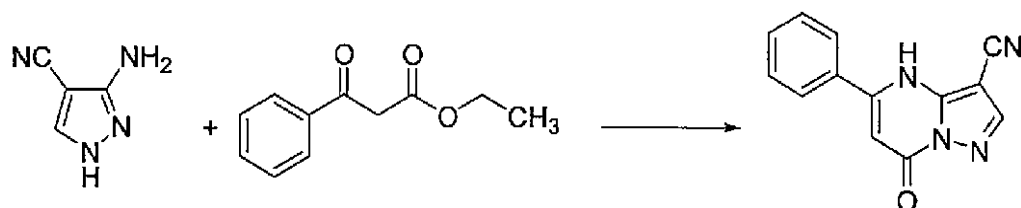
32.14			
32.15			

10

(調製実施例 3 3)

## 【0 1 3 7】

## 【化 3 6】



20

A c O H ( 5 . 0 m L ) および H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) 中のベンゾイル酢酸エチル ( 1 . 7 6 m L , 1 . 1 当量 ) および 3 - アミノ - 4 - シアノピラゾール ( 1 . 0 g , 9 . 2 5 m m o l ) を、還流しながら 7 2 時間加熱した。得られた溶液を室温まで冷却し、真空下で濃縮し、そして、E t O A c で希釈した。得られた沈殿を濾過し、E t O A c で洗浄し、そして、真空下で乾燥させた ( 0 . 4 7 g , 2 1 % 収率 ) 。

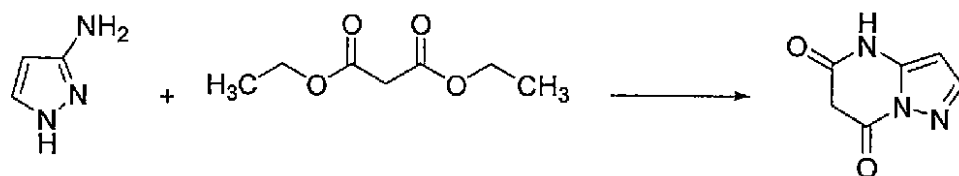
## 【0 1 3 8】

(調製実施例 3 3 . 1 0)

30

## 【0 1 3 9】

## 【化 3 7】



米国特許第 3 , 9 0 7 , 7 9 9 号の手順に従った。ナトリウム ( 2 . 3 g , 2 当量 ) を E t O H ( 1 5 0 m L ) に少しずつ添加した。ナトリウムが完全に溶解すると、3 - アミノピラゾール ( 4 . 2 g , 0 . 0 5 m o l ) およびマロン酸ジエチル ( 8 . 7 g , 1 . 1 当量 ) を添加し、得られた溶液を還流まで 3 時間加熱した。得られた懸濁物を室温まで冷却して濾過した。フィルターケーキを E t O H ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、水 ( 2 5 0 m L ) に溶解した。得られた溶液を氷浴中で冷却し、濃 H C l を用いて p H を 1 ~ 2 に調節した。得られた懸濁物を濾過し、水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体を得た ( 4 . 7 5 g , 6 3 % 収率 ) 。

40

## 【0 1 4 0】

(調製実施例 3 3 . 1 1 ~ 3 3 . 1 2)

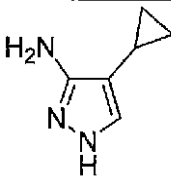
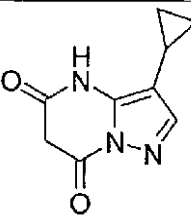
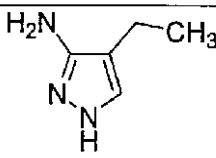
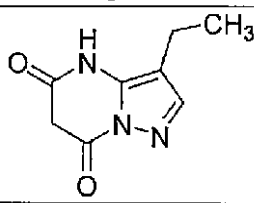
表 5 . 1 の第 2 列に示す化合物で置き換える以外は、調製実施例 3 3 . 1 0 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 5 . 1 の第 3 列に示す化合物を調製する：

(表 5 . 1)

50

【 0 1 4 1 】

【 化 3 8 】

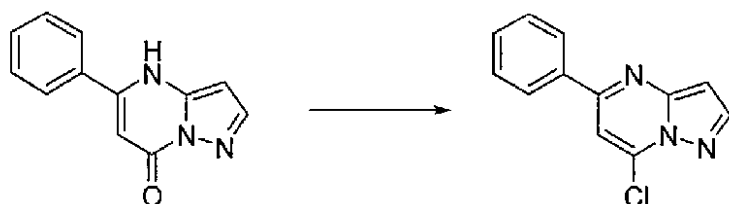
調製実施例	第2列	第3列
33.11		
33.12		

10

( 調製実施例 3 8 )

【 0 1 4 2 】

【 化 3 9 】



20

P O C l 3 ( 5 m L ) およびピリジン ( 0 . 2 5 m L ) 中の、調製実施例 1 4 で調製した化合物 ( 1 . 0 g , 4 . 7 3 m m o l ) の溶液を、室温で 3 日間攪拌した。得られたスラリーを E t <sub>2</sub> O で希釈し、濾過し、固体残渣を E t <sub>2</sub> O で洗浄した。合わせた E t <sub>2</sub> O 洗浄物を 0 °C まで冷却し、氷で処理した。激しい反応が止むと、得られた混合物を H <sub>2</sub> O で希釈し、分離し、そして、有機層を E t <sub>2</sub> O で抽出した。合わせた有機物を H <sub>2</sub> O および飽和 N a C l で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色固体を得た ( 0 . 8 6 g , 7 9 % 収率 ) 。 L C M S : M H <sup>+</sup> = 2 3 0 。

30

【 0 1 4 3 】

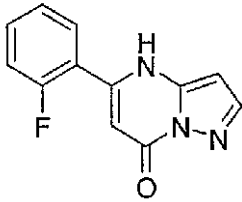
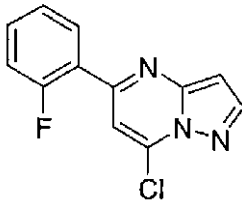
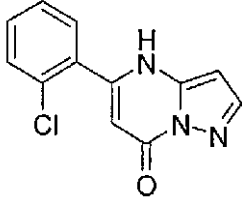
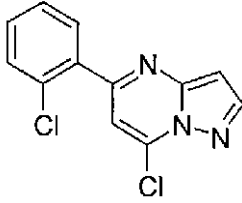
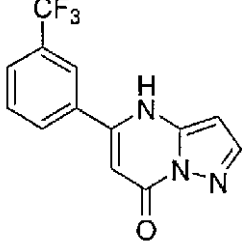
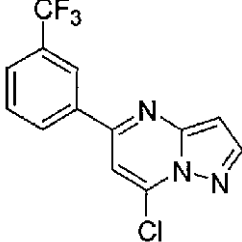
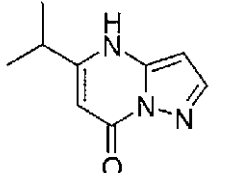
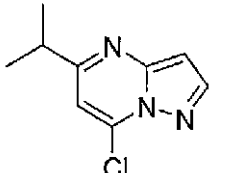
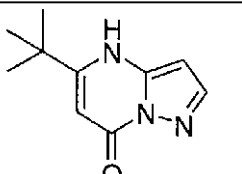
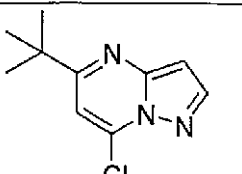
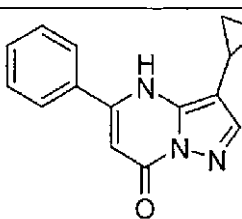
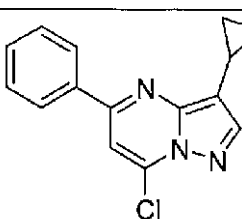
( 調製実施例 3 5 ~ 5 3 . 1 5 )

表 6 の第 2 列に示す化合物で置き換える以外は、調製実施例 3 4 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 6 の第 3 列に示す化合物を調製した：

( 表 6 )

【 0 1 4 4 】

【化 4 0 - 1】

調製実施例	第2列	第3列	データ
35			LCMS: MH <sup>+</sup> =248
36			
37			LCMS: MH <sup>+</sup> =298
38			LCMS: MH <sup>+</sup> =196
39			LCMS: MH <sup>+</sup> =210
40			

【 0 1 4 5 】

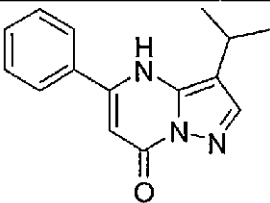
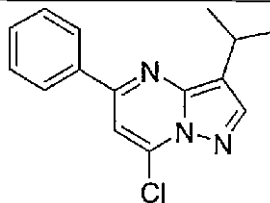
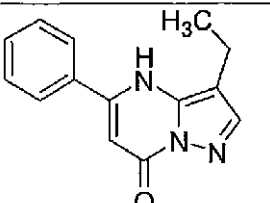
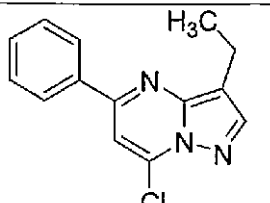
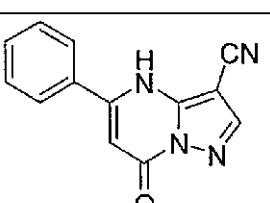
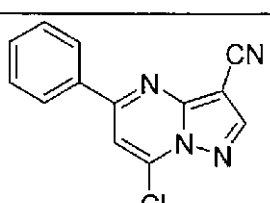
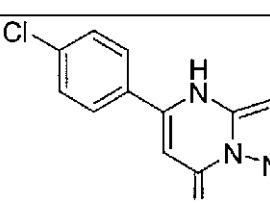
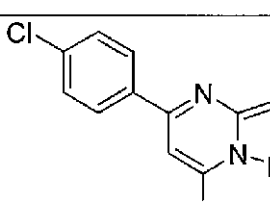
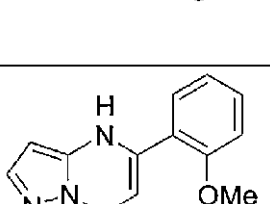
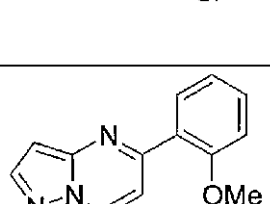
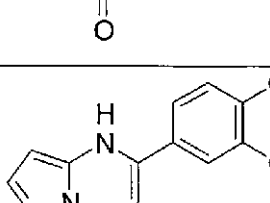
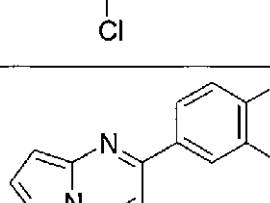
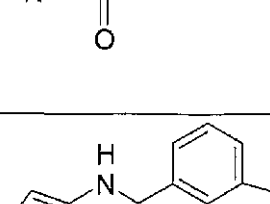
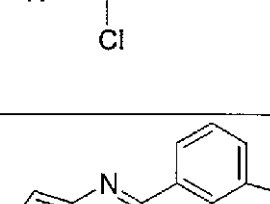
10

20

30

40

【化 4 0 - 2】

41			LCMS: MH <sup>+</sup> =272
42			
43			LCMS: MH <sup>+</sup> =255
44			
45			収率 = 65% LCMS: MH <sup>+</sup> = 260
46			収率 = 35% LCMS: MH <sup>+</sup> = 290
47			収率 = 32% LCMS: MH <sup>+</sup> = 298

10

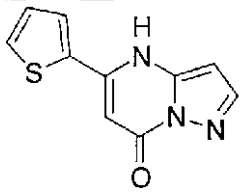
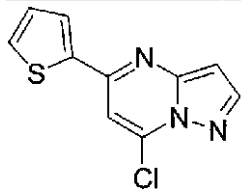
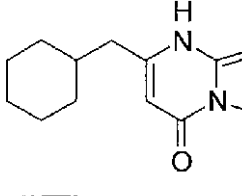
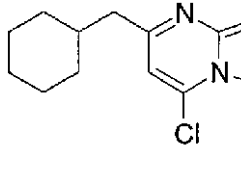
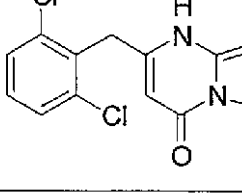
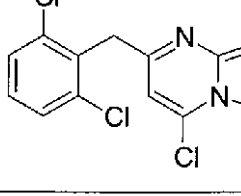
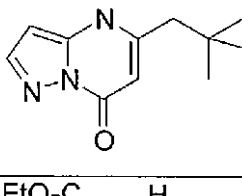
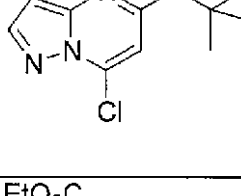
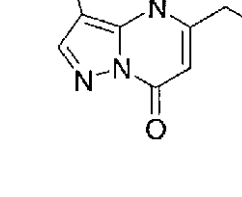
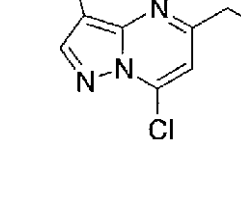
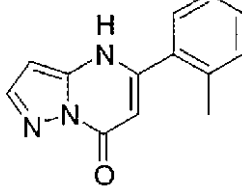
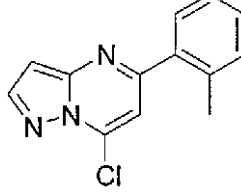
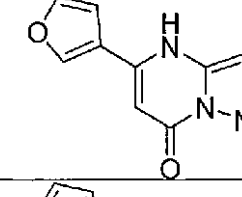
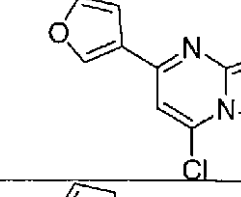
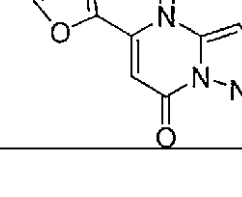
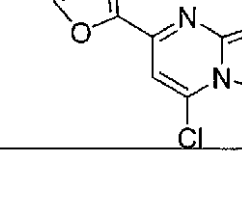
20

30

40

【 0 1 4 6 】

【化 4 0 - 3】

48			収率 = 45% LCMS: $MH^+$ = 236
49			収率 = 100% LCMS: $MH^+$ = 250
50			収率 = 88% LCMS: $MH^+$ = 314
51			収率=43% LCMS: $MH^+$ =223
52			収率=30% LCMS: $MH^+$ =295
53			収率=98% LCMS: $MH^+$ =244
53.11			
53.12			

【 0 1 4 7 】

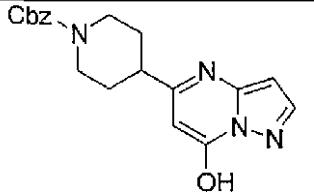
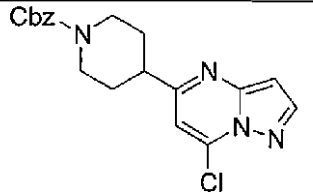
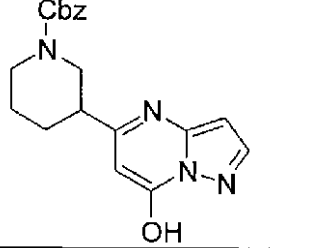
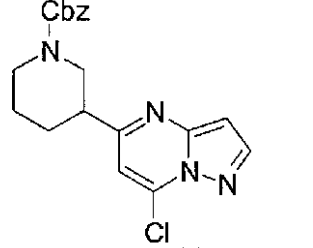
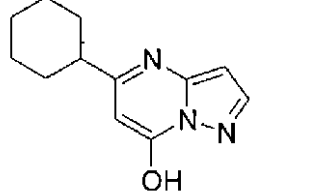
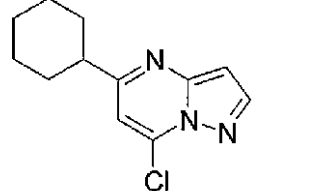
10

20

30

40

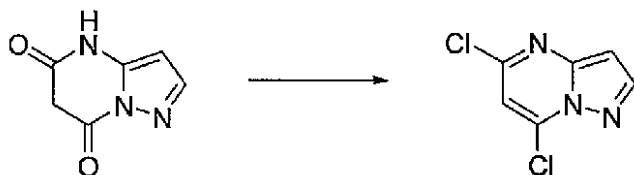
## 【化 4 0 - 4】

53.13			収率 = 96 MH <sup>+</sup> = 371
53.14			収率 = 99 MH <sup>+</sup> = 371
53.15			収率 = quant. MH <sup>+</sup> = 236

(調製実施例 53.16)

## 【0148】

## 【化 4 1】



POCl<sub>3</sub> (62 mL) を窒素下 5℃ まで冷却し、ジメチルアニリン (11.4 g, 2.8 当量) および調製実施例 33.10 で調製した化合物 (4.75 g, 0.032 mol) を添加した。反応混合物を 60℃ まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を 30℃ まで冷却し、減圧下で POCl<sub>3</sub> を蒸留した。残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) に溶解し、氷上に注いだ。15 分間攪拌した後、固体 NaHCO<sub>3</sub> で混合物の pH を 7~8 に調節した。層を分離し、有機層を H<sub>2</sub>O (3 × 200 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製生成物を溶離液として 50 : 50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ヘキサン溶液を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ジメチルアニリンを溶離した。次いで、溶離液を 75 : 25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ヘキサンに変えて、所望の生成物を溶離した (4.58 g, 77% 収率)。MS : MH<sup>+</sup> = 188。

## 【0149】

(調製実施例 53.17 ~ 53.18)

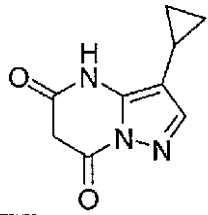
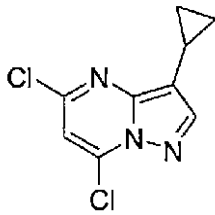
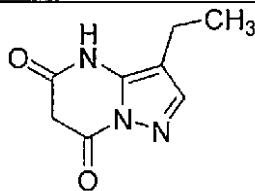
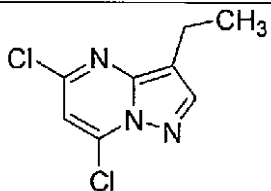
表 6.10 の第 2 列の化合物で置き換える以外は、調製実施例 53 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 6.10 の第 3 列に示す化合物を調製する：

(表 6.10)

## 【0150】



## 【化 4 2】

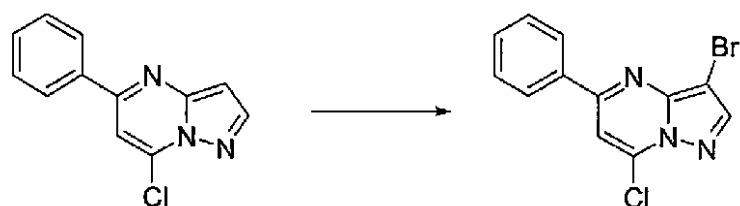
調製実施例	第2列	第3列
53.17		
53.18		

10

(調製実施例 5 4)

## 【0 1 5 1】

## 【化 4 3】



20

CH<sub>3</sub>CN (3 mL) 中の調製実施例 3 4 で調製した化合物 (0.10 g, 0.435 mmol) の溶液を、NBS (0.085 g, 1.1 当量) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、溶離液としてヘキサン中 20% の EtOAc 溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0.13 g, 100% 収率)。LCMS: MH<sup>+</sup> = 308。

## 【0 1 5 2】

30

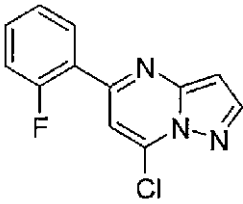
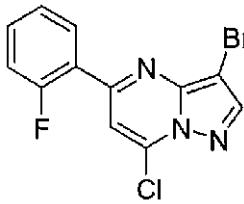
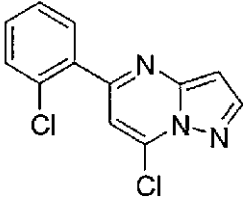
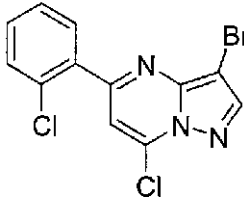
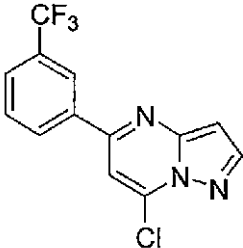
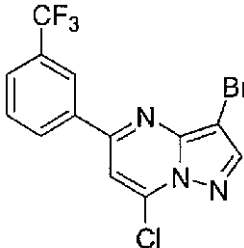
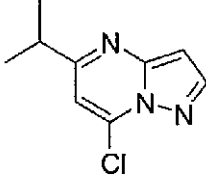
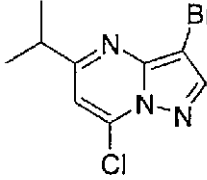
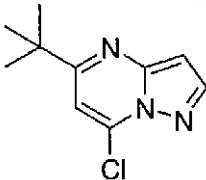
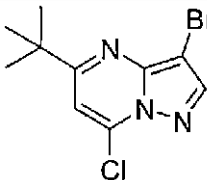
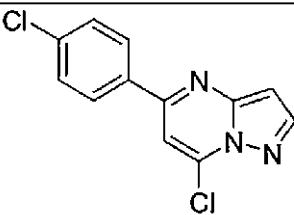
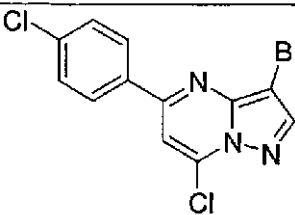
(調製実施例 5 5 ~ 6 8 . 1 5)

表 7 の第 2 列に示す化合物で置き換える以外は、調製実施例 5 4 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 7 の第 3 列に示す化合物を調製した：

(表 7)

## 【0 1 5 3】

## 【化 4 4 - 1】

調製実施例	第2列	第3列	データ
55			LCMS: $MH^+ = 326$
56			LCMS: $MH^+ = 342$
57			LCMS: $MH^+ = 376$
58			LCMS: $MH^+ = 274$
59			LCMS: $MH^+ = 288$
60			

10

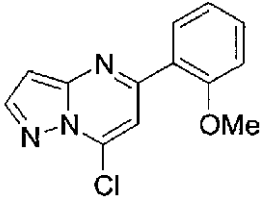
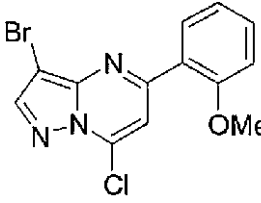
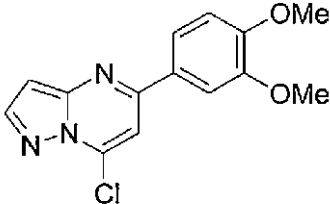
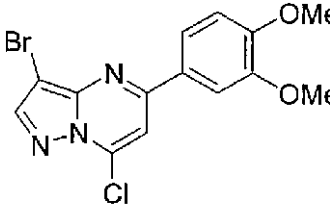
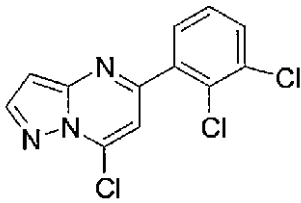
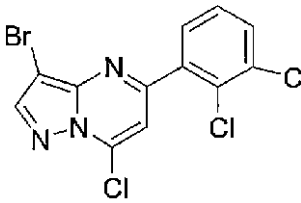
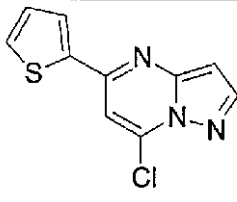
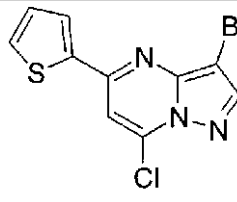
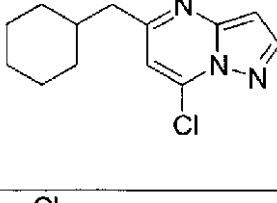
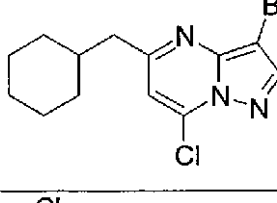
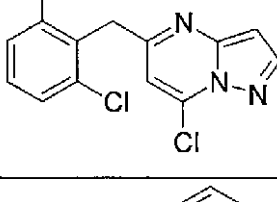
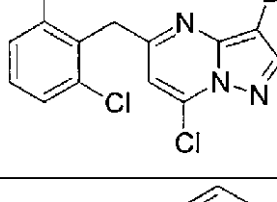
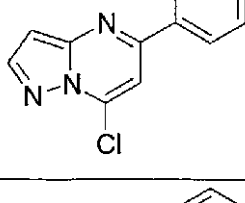
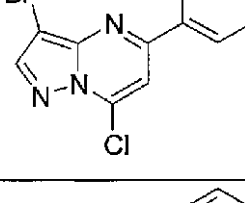
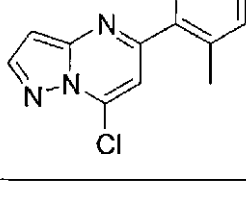
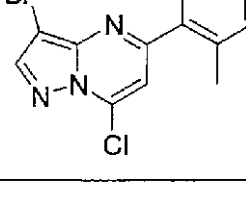
20

30

40

## 【 0 1 5 4 】

【化 4 4 - 2】

61			収率 = 75% LCMS: $MH^+$ = 338
62			収率 = 52% LCMS: $MH^+$ = 368
63			収率 = 87% LCMS: $MH^+$ = 376
64			収率 = 100% LCMS: $MH^+$ = 316
65			収率 = 92% LCMS: $MH^+$ = 330
66			収率 = 82% LCMS: $MH^+$ = 395
67			収率 = 88% LCMS: $MH^+$ = 308
68			収率 = 100% LCMS: $MH^+$ = 322

10

20

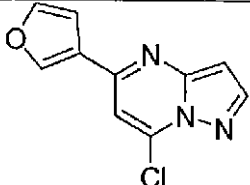
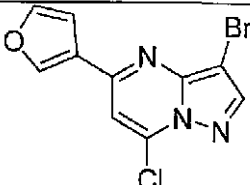
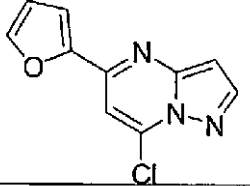
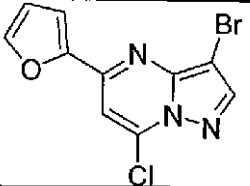
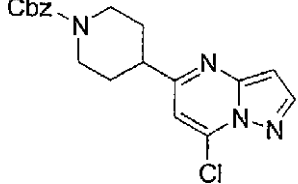
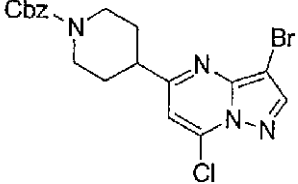
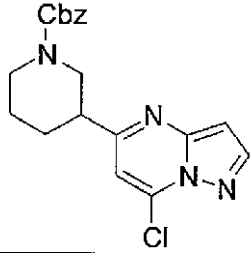
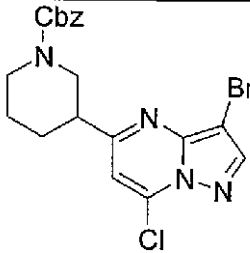
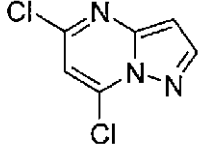
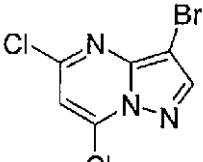
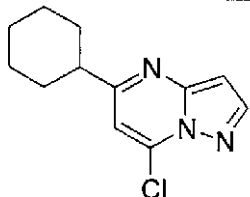
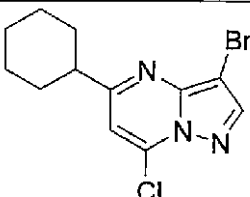
30

40

【 0 1 5 5 】

50

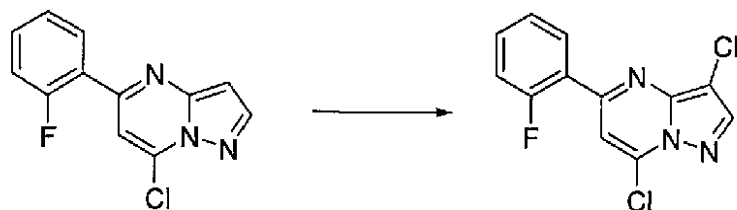
## 【化 4 4 - 3】

68.10			
68.11			
68.12			収率 = 99 MH <sup>+</sup> = 449
68.13			収率 = 95 MH <sup>+</sup> = 449
68.14			MH <sup>+</sup> = 266
68.15			収率 = quant. MH <sup>+</sup> = 314

## (調製実施例 69)

## 【0156】

## 【化 4 5】



CH<sub>3</sub>CN (15 mL) 中の調製実施例 35 で調製した化合物 (0.3 g, 1.2 mmol) の溶液を、NCS (0.18 g, 1.1 当量) で処理し、得られた溶液を環流まで 4 時間加熱した。さらに NCS (0.032 g, 0.2 当量) を添加し、得られた溶液を環流にて一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮し、残留物を溶離液としてヘキサン中の 20% EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0.28 g, 83% 収率)。LCMS: MH<sup>+</sup> = 282。

## 【0157】

10

20

30

40

50

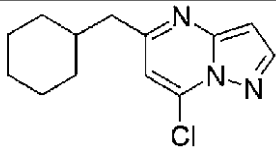
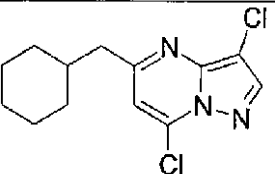
(調製実施例 70)

表 8 の第 2 列に示す化合物で置き換える以外は、調製実施例 69 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 8 の第 3 列に示す化合物を調製した：

(表 8)

【0158】

【化 46】

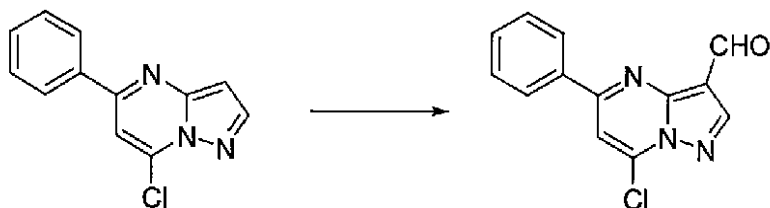
調製実施例	第2列	第3列	データ
70			収率 = 82% LCMS: $MH^+ = 286$

10

(調製実施例 71)

【0159】

【化 47】



20

DMF (6 mL) 中の調製実施例 34 からの化合物 (1.0 g, 4.35 mmol) の溶液に、 $POCl_3$  (1.24 mL, 3.05 当量) を添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、過剰量の  $POCl_3$  を、氷を添加してクエンチした。得られた溶液を 1 N NaOH で中和し、 $H_2O$  で希釈し、 $CH_2Cl_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製生成物を、溶離液として  $CH_2Cl_2$  中の 5 % MeOH 溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0.95 g, 85 % 収率)。LCMS:  $MH^+ = 258$ 。

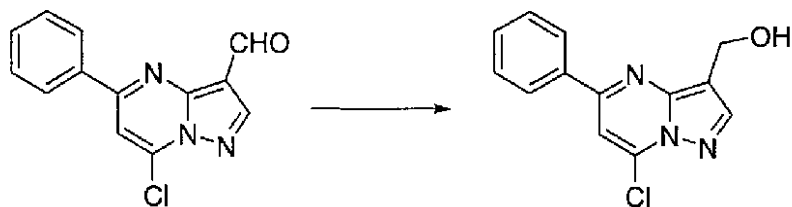
30

【0160】

(調製実施例 72)

【0161】

【化 48】



40

THF 中の調製実施例 71 の生成物 (0.25 g, 0.97 mmol) の溶液に、 $NaBH_4$  (0.041 g, 1.1 当量) を添加し、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、 $H_2O$  を添加してクエンチし、 $CH_2Cl_2$  で抽出した。合わせた有機物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、溶離液として 60 : 40 ヘキサン : EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0.17 g, 69 % 収率)。LCMS:  $MH^+ = 260$ 。

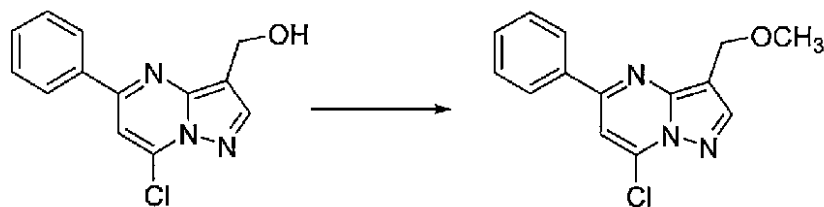
【0162】

(調製実施例 73)

【0163】

50

## 【化 4 9】



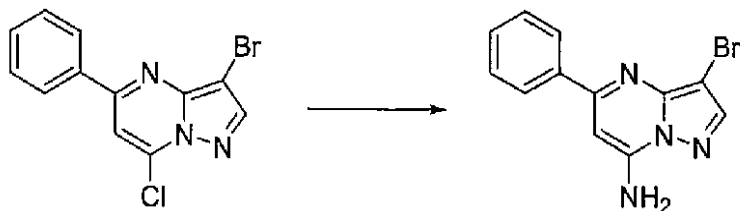
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中の調製実施例 72 で調製した化合物 (0.12 g, 0.46 mmol)、ジメチルスルフェート (0.088 mL, 2.0 当量)、50% NaOH (0.26 mL) および触媒量の Bu<sub>4</sub>NBr の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30% EtOAc 溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0.062 g, 48% 収率)。

## 【0164】

(調製実施例 74)

## 【0165】

## 【化 50】



2-プロパノール (50 mL, 100.0 mmol) および 37% NH<sub>3</sub> 水溶液 (10.0 mL) 中の調製実施例 54 で調製した化合物 (3.08 g, 10.0 mmol)、2.0 M NH<sub>3</sub> を、50 にて 1 日間、封鎖した圧力容器 (closed pressure vessel) 内で撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗製生成物を。溶離液として 3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。淡黄色固体 (2.30 g, 80%) を得た。LCMS: M<sup>+</sup> = 289。

## 【0166】

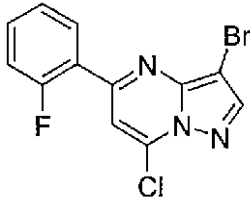
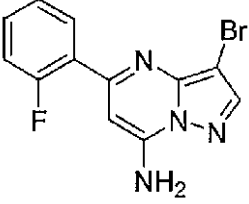
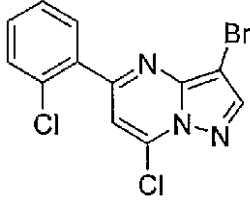
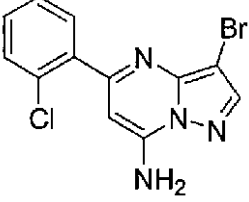
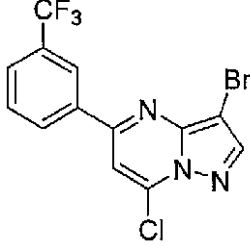
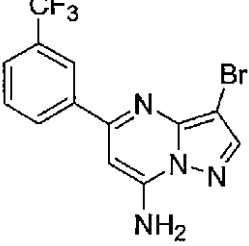
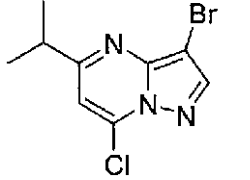
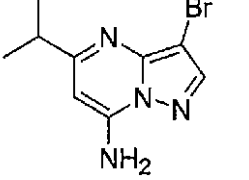
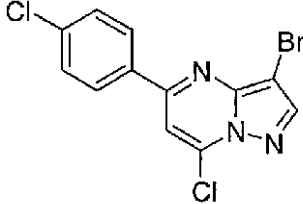
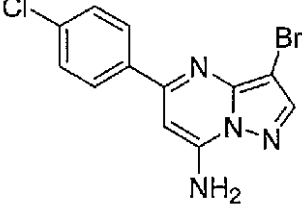
(調製実施例 75 ~ 90)

表 8.10 の第 2 列に示す化合物で置き換える以外は、調製実施例 74 に示すのと本質的に同じ手順によって、表 8.10 の第 3 列に示す化合物を調製する：

(表 8.10)

## 【0167】

【化 5 1 - 1】

調製 実施例	第2列	第3列
75		
76		
77		
78		
79		

10

20

30

【 0 1 6 8 】

【化 5 1 - 2】

80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		

10

20

30

40

【 0 1 6 9 】



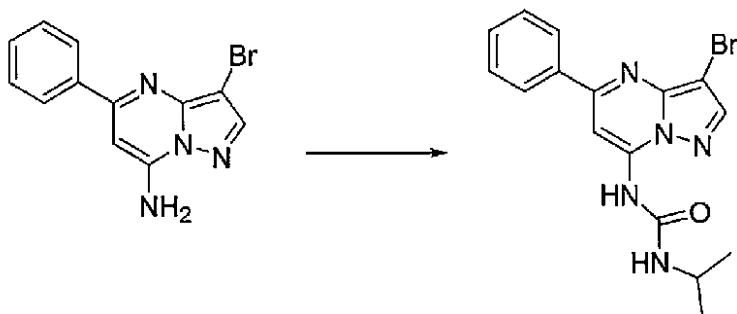
## 【化 5 1 - 3】

88		
89		
90		

( 実施例 1 )

【 0 1 7 0 】

【化 5 2】



DMF ( 2 m L ) 中の調製実施例 7 4 で調製した化合物 ( 1 5 m g , 0 . 0 5 m m o l ) の溶液に、DMA P ( 1 . 0 m g ) およびイソプロピルイソシアネート ( 3 0 μ L ) を添加した。反応混合物を 6 0 にて 2 0 時間加熱し、室温まで冷却して、Et O A c ( 2 0 m L ) と H<sub>2</sub> O ( 2 0 m L ) との間で分配した。有機層を除去し、Na<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、フィルムとして生成物を得た。フィルムを、逆層 H P L C により精製して、無色の固体として最終生成物を得た。MS : m / z = 2 8 9 . 1。

【 0 1 7 1 】

( 実施例 2 ~ 1 3 )

表 9 の第 2 列のアミンで置き換える以外は、実施例 1 に示されるのと本質的に同じ手順、および、適切なアシル化剤もしくはスルホン化剤 ( いくつかの例は、表 9 の第 3 列に特定される ) 使用することによって、本発明において開示される化合物を調製し得る ( いくつかの例は、表 9 の第 4 列に特定される )。

( 表 9 )

【 0 1 7 2 】

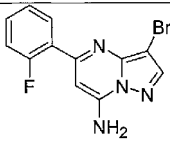
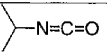
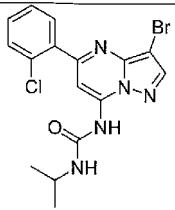
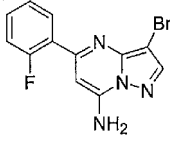
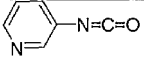
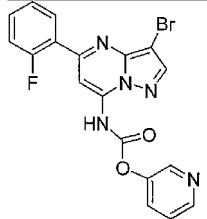
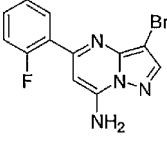
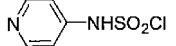
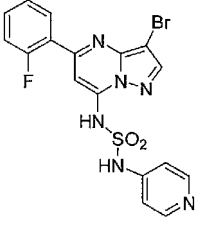
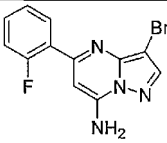
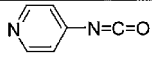
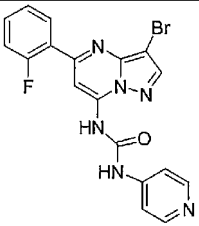
10

20

30

40

## 【化 5 3 - 1】

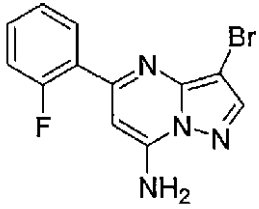
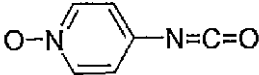
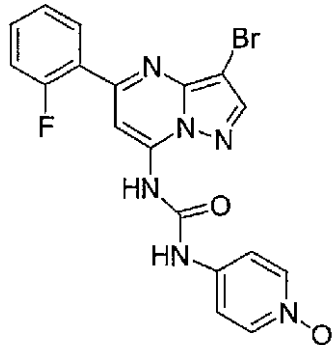
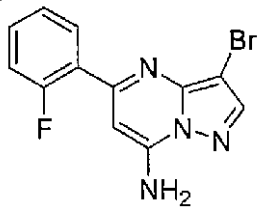
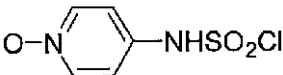
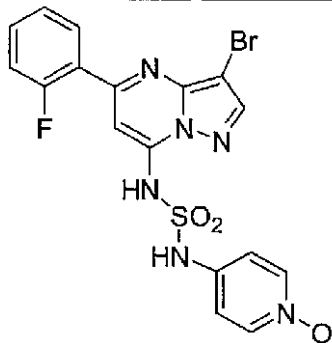
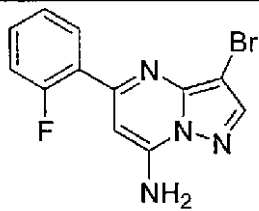
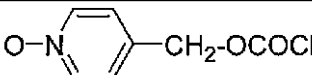
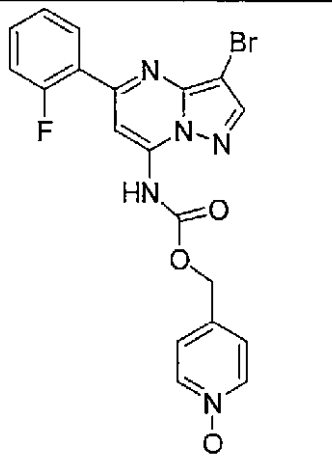
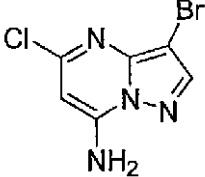
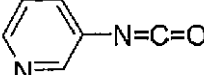
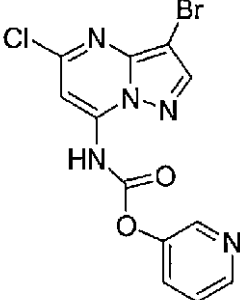
実施例	第2列	第3列	第4列
2			 ms: m/z = 323.1
3			
4			
5			

10

20

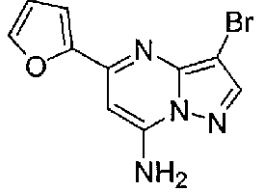
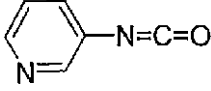
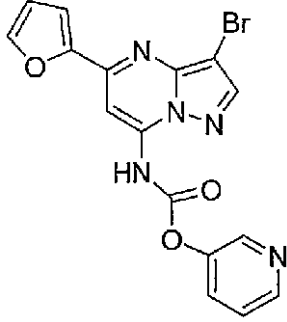
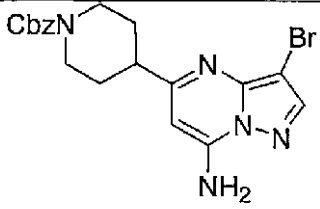
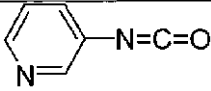
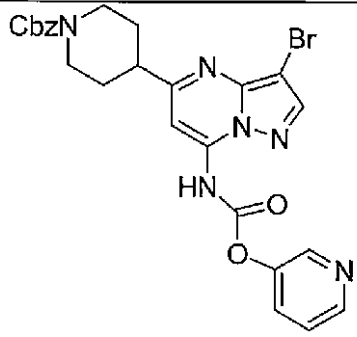
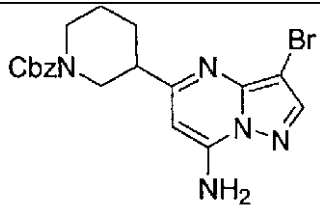
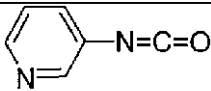
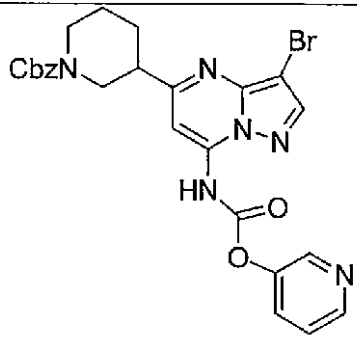
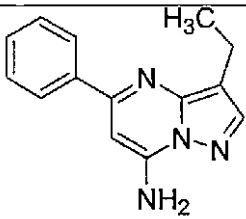
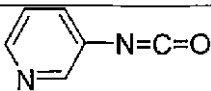
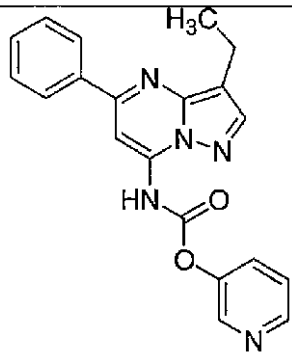
## 【 0 1 7 3 】

【化 5 3 - 2】

6				10
7				20
8				30
9				40

【 0 1 7 4 】

【化 5 3 - 3】

10			
11			
12			
13			

10

20

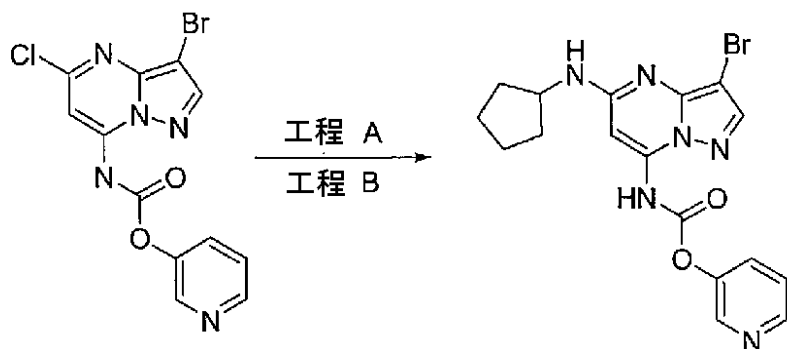
30

40

( 実施例 1 4 )

【 0 1 7 5 】

## 【化 5 4】



10

## ( 工 程 A )

ジオキサン / D I P E A ( 2 . 5 / 1 . 0 ) 中の実施例 9 で調製した化合物の溶液に、室温で、シクロペンチルアミン ( 1 . 2 当量 ) を滴下する。得られた溶液を、環流にて 16 時間で攪拌し、室温まで冷却し、減圧下で濃縮する。粗製物質を、分取薄層クロマトグラフィー ( 8 × 1 0 0 0 μ M ) により精製する。

## 【 0 1 7 6 】

## ( 工 程 B )

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の実施例 1 4、工程 A において調製した化合物の溶液に、T F A ( 5 当量 ) を滴下する。得られた溶液を室温で 1 8 時間攪拌し、減圧下で濃縮する。粗製物質を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> に溶解し、有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 × 2 m L ) およびブライン ( 1 × 2 m L ) で連続して洗浄する。有機層を乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質を、分取薄層クロマトグラフィー ( 8 × 1 0 0 0 μ M ) により精製する。

20

## 【 0 1 7 7 】

## ( 実 施 例 1 5 ~ 2 4 )

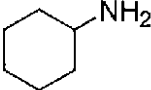
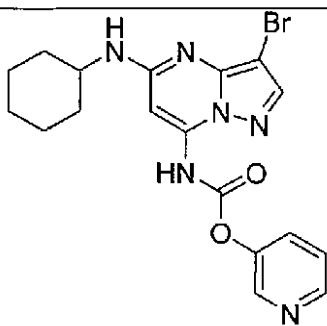
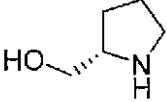
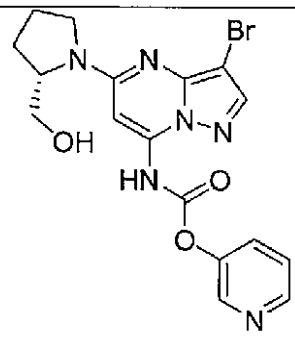
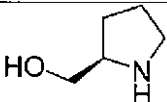
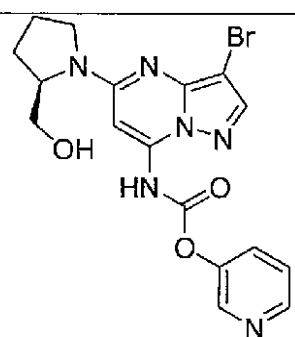
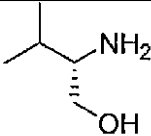
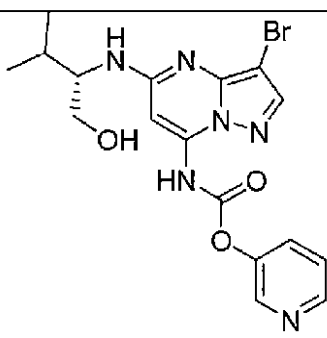
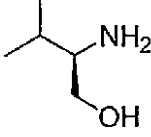
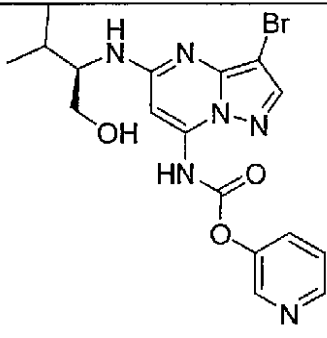
表 1 0 の第 2 列の塩化物で置き換える以外は、実施例 4 8 に示すのと本質的に同じ手順により、表 1 0 の第 3 列に示す化合物を調製する。

## ( 表 1 0 )

## 【 0 1 7 8 】

30

【化 5 5 - 1】

実施例	第2列	第4列
15		
16		
17		
18		
19		

10

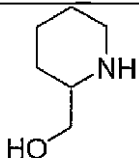
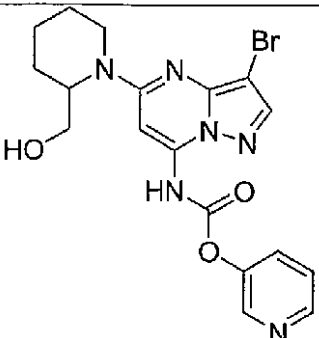
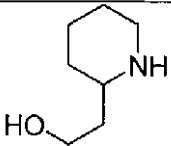
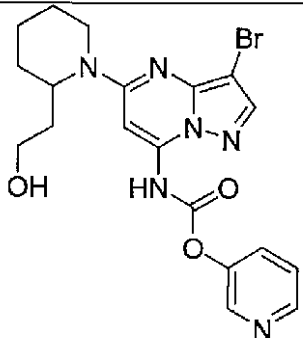
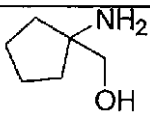
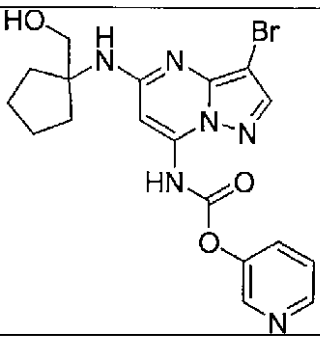
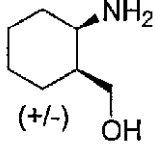
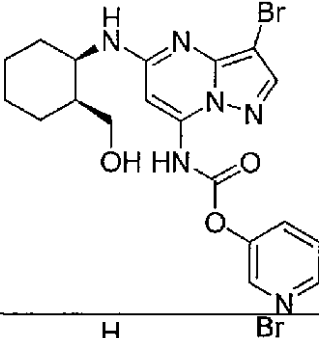
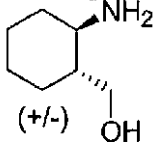
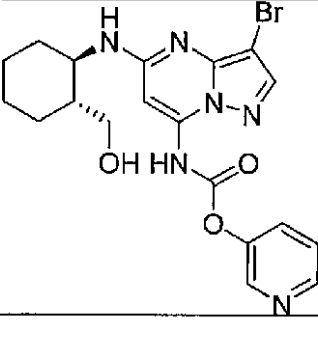
20

30

40

【 0 1 7 9 】

## 【化 5 5 - 2】

20		
21		
22		
23		
24		

## (アッセイ)

本発明において開示される化合物についてのアッセイは、当業者に公知の方法によって実施され得る。以下は、例示的なアッセイである：

## (バキュロウイルス構築物)

サイクリンEを、PCRにより、アミノ酸末端に5つのヒスチジン残基を追加し、pV 50

10

20

30

40

L 1 3 9 3 ( P h a r m i n g e n , L a J o l l a , C a l i f o r n i a ) にクローニングし、ニッケル樹脂上で精製させる。発現したタンパク質は、およそ45 kDaである。CDK2を、カルボキシ末端にヘマグルチニンエピトープタグ ( Y D V P D Y A S ) を追加し、PCRによりpVL1393中にクローニングする。発現したタンパク質は、およそ34 kDaのサイズである。

#### 【0180】

( 酵素生成物 )

サイクリンEおよびCDK2を発現する組換えバキュロウイルスを、同量の感染多重度 ( M O I = 5 ) でSF9細胞に同時に48時間、感染させる。1000 RPMで10分間遠心分離することによって、細胞を回収し、次いで、氷上でペレットを、ペレットの容積の5倍の容量の溶解緩衝液 ( 50 mM Tris ( pH 8 . 0 ) 、 150 mM NaCl 、 1 % NP40 、 1 mM DTTおよびプロテアーゼインヒビター ( Roche Diagnostics GmbH , Mannheim , Germany ) を含有する ) 中で30分間溶解する。溶解物を15000 rpmで10分間スピンドウンし、上清を保持する。5 mlのニッケルビーズ ( 1リットルのSF9細胞につき ) を溶解緩衝液 ( Qiagen GmbH , Germany ) 中で3回洗浄する。イミダゾールを、20 mMの最終濃度までバキュロウイルスの上清に添加し、次いで、ニッケルビーズと共に4 にて45分間インキュベートする。250 mMのイミダゾールを含有する溶解緩衝液を用いて、タンパク質を溶出する。溶出物を2リットルのキナーゼ緩衝液 ( 50 mM Tris ( pH 8 . 0 ) 、 1 mM DTT 、 10 mM MgCl<sub>2</sub> 、 100 μM オルトバナジン酸ナトリウムおよび20 % グリセロールを含有 ) 中で一晩透析する。酵素を、 - 70 にてアリコートで保存する。

#### 【0181】

( インビトロキナーゼアッセイ )

サイクリンE / CDK2キナーゼアッセイを、低タンパク質結合96ウェルプレート ( Corning Inc , Corning , New York ) 中で実施する。酵素を、50 mM Tris ( pH 8 . 0 ) 、 10 mM MgCl<sub>2</sub> 、 1 mM DTTおよび0 . 1 mM オルトバナジン酸ナトリウムを含有するキナーゼ緩衝液中、50 μg / mlの最終濃度まで希釈する。これらの反応において使用する基質は、ヒストンH1 ( Amersham , UK製 ) 由来のピオチン化ペプチドである。基質を氷上で溶かし、キナーゼ緩液中、2 μMに希釈する。化合物を、所望の濃度まで10 % DMSO中に希釈する。各キナーゼ反応につき、20 μlの50 μg / ml酵素溶液 ( 1 μgの酵素 ) および20 μlの2 μM基質溶液を混合し、次いで、試験のために、各ウェルにおいて10 μlの希釈化合物と合わせる。キナーゼ反応を、50 μlの2 μM ATPおよび0 . 1 μCiの33 P - ATP ( Amersham , UK製 ) を添加することにより開始する。1時間室温にて反応させる。0 . 1 % Triton X - 100 、 1 mM ATP 、 5 mM EDTAおよび5 mg / ml ストレプトアビジンコーティングSPAビーズ ( Amersham , UK製 ) を含有する停止緩衝液20 μlを、15分間添加することによって反応を停止する。次いで、SPAビーズを、Filtermate universal harvester ( Packard / PerkinElmer Life Sciences ) を使用して、96ウェルGF / Bフィルタープレート ( Packard / PerkinElmer Life Sciences ) 上に捕捉する。2 M NaClで2回、次いで、1 % リン酸を含む2 M NaClで2回、ビーズを洗浄することによって、非特異的なシグナルを排除する。次いで、TopCount 96ウェル液体シンチレーションカウンター ( Packard / PerkinElmer Life Sciences製 ) を使用して、放射活性シグナルを測定する。

#### 【0182】

( IC<sub>50</sub> の決定 )

各々二連の、8点の連続希釈の阻害化合物からの、生じた阻害データから、容量 - 応答曲線をプロットする。化合物の濃度を、%キナーゼ活性に対してプロットし、この活性は



、処理サンプルの C P M を未処理のサンプルの C P M で割ることによって算出する。I C<sub>50</sub> 値を生じるために、次いで、容量 - 応答曲線を、標準的なシグモイド曲線にフィットさせ、I C<sub>50</sub> 値を非線形回帰分析により導く。

【 0 1 8 3 】

本発明は、上に示される特定の実施形態と組み合わせて記載されているが、これらの多くの変更、改変および他のバリエーションは、当業者に明らかである。このような全ての変更、改変およびバリエーションは、本発明の精神および範囲内にあるとみなされる。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No. PCT, 03/27564		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/50 A61P35/00 C07D487/04 //(C07D487/04,239:00, 231:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 50079 A (ULIBARRI GERARD ;LONCHAMPT MARIE-ODILE (FR); THURIEAU CHRISTOPHE () 27 June 2002 (2002-06-27) page 5, line 22 -page 7, line 12; claim 1 ---	1-37
A	EP 1 199 306 A (BANYU PHARMA CO LTD) 24 April 2002 (2002-04-24) page 4, line 7 -page 8, line 30 --- -/-	1-37
<input checked="" 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. 'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 December 2003		Date of mailing of the international search report 22/12/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818, Postlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Wörth, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter	Application No
PC	03/27564

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SENDEROWICZ A M ET AL: "PRECLINICAL AND CLINICAL DEVELOPMENT OF CYCLIN-DEPENDENT KINASE MODULATORS" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, US DEPT. OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, PUBLIC HEALTH, US, vol. 92, no. 5, 1 March 2000 (2000-03-01), pages 376-387, XP001097834 ISSN: 0027-8874 figure 4 ----	1-37
A	HONMA TERUKI ET AL: "Structure-Based Generation of a New Class of Potent Cdk4 Inhibitors: New de Novo Design Strategy and Library Design" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 4615-4627, XP002220243 ISSN: 0022-2623 example 14A; table 2 ----	1-37
A	EP 0 714 898 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 5 June 1996 (1996-06-05) cited in the application claim 1 -----	1-37

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. application No.  
 :T/US 03/27564
**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
 Although claims 28-34 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter-	Application No
PCT/JP	03/27564

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250079	A	27-06-2002	FR 2818278 A1 AU 2509602 A CA 2432417 A1 EP 1345941 A1 WO 0250079 A1	21-06-2002 01-07-2002 27-06-2002 24-09-2003 27-06-2002
EP 1199306	A	24-04-2002	AU 6314900 A CA 2380389 A1 EP 1199306 A1 WO 0107411 A1 JP 2001106673 A	13-02-2001 01-02-2001 24-04-2002 01-02-2001 17-04-2001
EP 0714898	A	05-06-1996	AT 208776 T AU 680370 B2 AU 2576595 A CA 2169719 A1 DE 69523864 D1 DE 69523864 T2 DK 714898 T3 EP 0714898 A1 US 5707997 A CN 1131948 A ,B ES 2164153 T3 WO 9535298 A1 JP 3163412 B2 JP 8311068 A JP 3163413 B2 JP 8310951 A PT 714898 T	15-11-2001 24-07-1997 15-01-1996 28-12-1995 20-12-2001 13-06-2002 18-03-2002 05-06-1996 13-01-1998 25-09-1996 16-02-2002 28-12-1995 08-05-2001 26-11-1996 08-05-2001 26-11-1996 29-04-2002

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 1/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 7/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/18	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/00	
<b>A 6 1 P 13/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 13/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/08	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/10	
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00	
<b>A 6 1 P 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NI,NO,NZ,PG,P H,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM

(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 グジ, ティモシー ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 8, チャサム, レッド ロード 4 8

(72)発明者 パルク, カミル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 2 7, ガーウッド, サード アベニュー 2 0

(72)発明者 ドゥイヤー, マイケル ピー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 7 6, スコッチ プレインズ, キャサリン ストリート 2 3 5

(72)発明者 ドール, ロナルド ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 6 0, コンベント ステーション, コンコード レーン 8

(72)発明者 ギリジャヴァラバン, ビッヨール ムーピル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 4, パーシッパニー, メープルウッド ドライブ 1 0

(72)発明者 ナットソン, チャド

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 2 7, ガーウッド, シダー ストリート 1 0

(72)発明者 マックキットリック, ブライアン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 7 6, ニュー バーノン, ミルブルック ロード

(72)発明者 ディラード, ローレンス ダブリュー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 5 8, スキルマン, スプリング ヒル ロード 2 7 8

(72)発明者 トラン, ヴィン ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 7 0 8, ファウンティン バリー, ワインマスト ス

トリート 1 7 3 7 4

(72)発明者 ヘー, ゼン ミン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0 , プリンストン, ペニーロイヤル コート  
5

(72)発明者 ジェームス, レイ アンソニー

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 9 0 2 0 , ベンサレム, スターリング プレイス 3 2  
6 3

(72)発明者 パーク, ヘンスーン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6 , プレインズボロ, タマロン ドライブ 8  
9 1 0

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF04 FF05 GG02 GG04 HH01 HH02  
HH04

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA012 ZA511 ZA512 ZA591 ZA592 ZA661  
ZA662 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZA941 ZA942 ZA961  
ZA962 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC021 ZC022

4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA51 ZA59  
ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB26 ZB27 ZC02