

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7105781号
(P7105781)

(45)発行日 令和4年7月25日(2022.7.25)

(24)登録日 令和4年7月14日(2022.7.14)

(51)国際特許分類

C 07 D 487/04 (2006.01)	F I	C 07 D 487/04	1 4 4
A 61 K 31/506 (2006.01)		A 61 K 31/506	
C 07 D 498/04 (2006.01)		C 07 D 498/04	1 1 2 Q
A 61 P 35/00 (2006.01)		A 61 P 35/00	
A 61 P 35/02 (2006.01)		A 61 P 35/02	

請求項の数 31 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-534709(P2019-534709)
 (86)(22)出願日 平成29年12月22日(2017.12.22)
 (65)公表番号 特表2020-504747(P2020-504747
 A)
 (43)公表日 令和2年2月13日(2020.2.13)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2017/117950
 (87)国際公開番号 WO2018/113771
 (87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)
 審査請求日 令和2年11月25日(2020.11.25)
 (31)優先権主張番号 PCT/CN2016/111457
 (32)優先日 平成28年12月22日(2016.12.22)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 中国(CN)
 (31)優先権主張番号 PCT/CN2017/080661
 (32)優先日 平成29年4月14日(2017.4.14)
 最終頁に続く

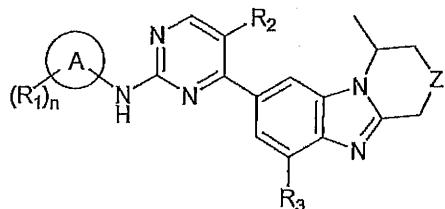
(73)特許権者 519223169
 貝達藥業股 ふん 有限公司
 B E T T A P H A R M A C E U T I C
 A L S C O . , L T D
 中華人民共和国 3111100 浙江省杭
 州市余杭經濟技術開發區興中路355號
 355 X i n g z h o n g R o a d ,
 Y u h a n g , H a n g z h o u , Z h
 e j i a n g 3111100, China
 (74)代理人 100072604
 弁理士 有我 軍一郎
 100140501
 弁理士 有我 栄一郎
 (72)発明者 王 義乾
 中華人民共和国 100176 北京市大
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体、調製方法およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

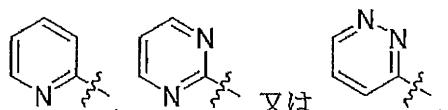
【請求項1】

式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学上許容される塩：



式 I

(式I中
環Aは、



であり、

Z は、 CH_2 、 NH 、および O からなる群から選択され、

R_1 は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - $(\text{CH}_2)_m$ - 、- $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、- $\text{NR}_{12}-\text{C}_1-\text{6アルキレン}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、およびヘテロシクリル - $\text{C}(\text{O})$ - からなる群から独立して選択され、ここでヘテロシクリル、ヘテロシクリル - $(\text{CH}_2)_m$ - または、ヘテロシクリル - $\text{C}(\text{O})$ - はそれぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1-\text{8アルキル}$ 、 $\text{C}_3-\text{8シクロアルキル}$ 、ヘテロシクリル、- $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、または- $(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$ から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換され、

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CH_3 、または CF_3 であり、

R_3 は、 F であり、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、 H 、 $\text{C}_1-\text{8アルキル}$ 、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3-\text{8シクロアルキル}$ から選択され、 $\text{C}_1-\text{8アルキル}$ 、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、ヘテロシクリル、または $\text{C}_3-\text{8シクロアルキル}$ は、それぞれ非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1-\text{8アルキル}$ 、 $\text{C}_3-\text{8シクロアルキル}$ 、またはヘテロシクリルから選択される少なくとも 1 つの置換基で置換され、

m は、0、1、2、3 または 4 であり、

n は、1 であり、

t は、0、1、2、3 または 4 である)。

【請求項 2】

Z は、 CH_2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

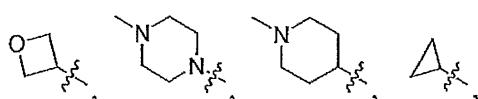
Z は、 O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 は、ヘテロシクリル - $(\text{CH}_2)_m$ - 、または $\text{C}_1-\text{8アルキル}$ 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、4 - 6員ヘテロシクリル、 $\text{C}_3-\text{6シクロアルキル}$ もしくは $(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$ で置換されたヘテロシクリル - $(\text{CH}_2)_m$ - である、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 は、5 - 6員ヘテロシクリル - CH_2 - 、または $\text{C}_1-\text{3アルキル}$ 、- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_3$ 、



- CH_2OH 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、または OH で置換された5 - 6員ヘテロシクリル - CH_2 - である、請求項 1 - 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 は、6員ヘテロシクリル - CH_2 - 、またはメチルもしくはエチルで置換された6員ヘテロシクリル - CH_2 - である、請求項 1 - 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 は、ヘテロシクリル、または $\text{C}_1-\text{8アルキル}$ 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、4 から 6 - ヘテロシクリル、 $\text{C}_3-\text{6シクロアルキル}$ 、もしくは $(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$ で置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 は、5 - 6員ヘテロシクリル、または $\text{C}_1-\text{3アルキル}$ 、- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_3$ 、

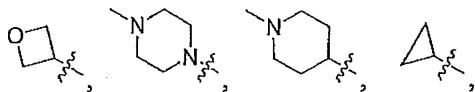
10

20

30

40

50



- C H₂ O H、- C H₂ C H₂ O H、もしくはO Hで置換された5 - 6員ヘテロシクリルである、請求項1 - 3または7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R₁は、6員ヘテロシクリル、またはメチルもしくはエチルで置換された6員ヘテロシクリルである、請求項1 - 3、7、または8のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項10】

R₁は、6員ヘテロシクリル-C(=O)-またはC₁ - 3アルキルで置換された6員ヘテロシクリル-C(=O)-である、請求項1 - 3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R₁は、メチルで置換された6員ヘテロシクリル-C(=O)-である、請求項1 - 3または10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

ヘテロシクリルは、環原子として窒素または酸素の1個または2個のヘテロ原子を含む、請求項1 - 11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

ヘテロシクリルは、環原子として窒素の1個または2個のヘテロ原子を含む、請求項1 - 11のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項14】

R₁₂およびR₁₃がそれぞれ独立してH、(C H₂)_t - O HまたはC₁ - 3アルキルである、請求項1 - 14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

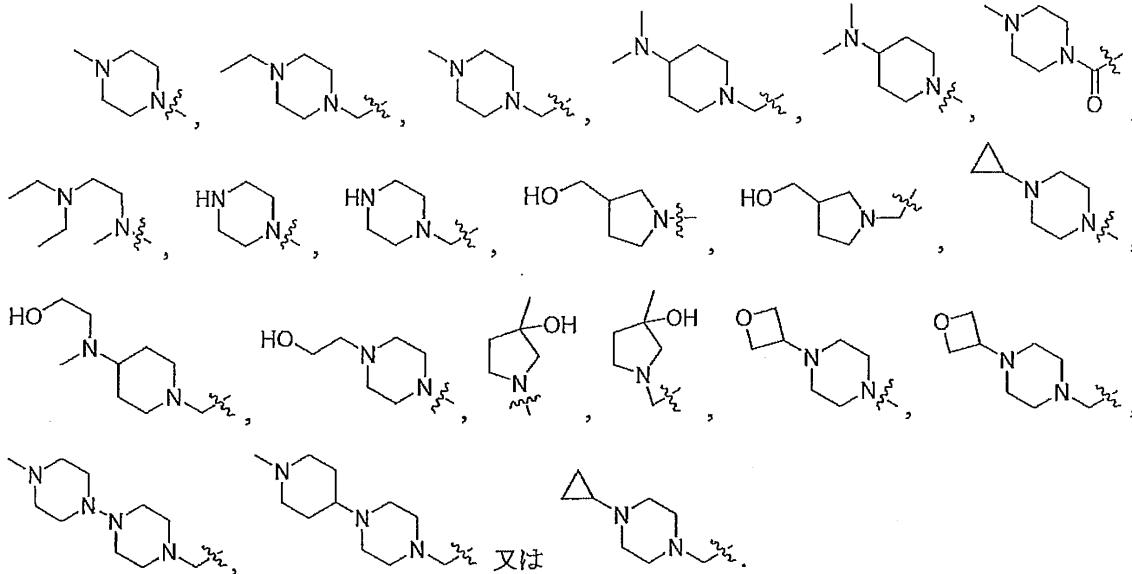
R₁₂およびR₁₃がそれぞれ独立して、O H、C H₂ C H₂ O H、メチルまたはエチルである、請求項1 - 15のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項16】

R₁₂およびR₁₃がそれぞれ独立して、O H、C H₂ C H₂ O H、メチルまたはエチルである、請求項1 - 16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R₁は、



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

mが1である、請求項 1 - 17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

tが0、1、または2である、請求項 1 - 18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R₂およびR₃は、両方ともFである、請求項 1 - 19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

化合物が、

1) 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

2) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ) [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

3) 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

4) 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

5) 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

6) N - (5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

7) N - (5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

8) N - (5 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

9) (2 - ((5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン、

10) (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン、

11) N5 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - N2 - (5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - N5 - メチルピリジン - 2 , 5 - ジアミン、

12) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 - ヘキサヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - アミン、

13) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

- 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 - ヘキサヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - アミン、

14) 5 - クロロ - N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

15) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

16) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

17) N - (5 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

18) N - (5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

19) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

20) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

21) N - (5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - アミン、

22) 6 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - アミン、

23) (1 - (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノ - ル、

24) (1 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メタノ - ル、

25) N - (5 - ((4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

26) N - (5 - ((4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

10

20

30

40

50

27) 2 - ((1 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 ,
4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[4 , 5]イミダゾ[2 , 1 - c][1 , 4]オキサジン -
7 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン -
4 - イル)(メチル)アミノ)エタン - 1 - オ - ル、
28) 1 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[4 , 5]イミダゾ[2 , 1 - c][1 , 4]オキサジン - 7 - イル)
ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オ - ル、
29) 1 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[4 , 5]イミダゾ[2 , 1 - c][1 , 4]オキサジン - 7 - イル)
ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オ - ル、
30) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[4 , 5]イミダゾ[2 , 1 - c][1 , 4]オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)
ピリミジン - 2 - アミン、
31) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[4 , 5]イミダゾ[2 , 1 - c][1 , 4]オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、
32) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)
- 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ[4 , 5]イミダゾ[1 , 2 - a]ピラジン - 7 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、
33) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[4 , 5]イミダゾ[2 , 1 - c][1 , 4]オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4' - メチル - [1 , 1' - ピピペラジン] - 4 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)
ピリミジン - 2 - アミン、
34) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[4 , 5]イミダゾ[2 , 1 - c][1 , 4]オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)
ピリミジン - 2 - アミン、
である、請求項 1 に記載の化合物。
【請求項 22】
 化合物が、化合物の(-)エナンチオマーである、請求項 1 - 2_1のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項 23】
 化合物が、化合物の(+)エナンチオマーである、請求項 1 - 2_1のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項 24】
 治療有効量の請求項 1 - 2_3のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項 25】
 該化合物が、該賦形剤に対して約 0 . 0 0 1 - 約 1 0 の範囲内の重量比である、請求項 2_4に記載の医薬組成物。
【請求項 26】
 薬剤としての使用のための、請求項 1 - 2_3のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項 27】
 薬剤としての使用のための、請求項 2_4または 2_5に記載の医薬組成物。
【請求項 28】
 薬剤が、癌の治療または予防のために使用される、請求項 2_6に記載の使用のための化合
10
20
30
40
50

物。

【請求項 29】

癌が、結腸癌、直腸癌、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、前立腺癌、膠芽腫、扁平上皮食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫、黒色腫、膵臓癌、脳腫瘍または肺癌である、請求項28に記載の使用のための化合物。

【請求項 30】

薬剤が、CDKの阻害剤として使用される、請求項26に記載の使用のための化合物。

【請求項 31】

薬剤が、CDK4および/またはCDK6の阻害剤として使用される、請求項30に記載の使用のための化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼを阻害するのに有用なベンズイミダゾール化合物に関する。より具体的には、本発明は、CDK4/6阻害剤として使用される化合物およびその医薬組成物、ならびに癌などのCDK4/6によって媒介される疾患の治療方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

サイクリン依存性キナーゼ(CDK)は、細胞周期の進行を媒介し、G1期からS期へ、およびG2期からM期への移行を調節する。CDK活性は、転写後修飾ならびにサイクリンおよびCDK阻害剤の発現によって細胞周期を通して厳密に制御されている。4つの増殖性CDKがある：主にG2からM期への移行を調節するCDK1、およびG1からS期への移行を調節するCDK2/4/6。

20

【0003】

細胞周期を介した進行は高度に調節された過程である。適切な増殖シグナルが存在しない場合、網膜芽細胞腫タンパク質(pRb)を含むポケットタンパク質のファミリーは、細胞がDNA複製期(S期)に入るのを妨げる。分裂促進因子がシグナル伝達経路を誘発し、D-サイクリンの細胞レベルが上昇すると、複製サイクルが始まる。D-サイクリンは、次にサイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK4/6)を活性化し、これはpRbをリン酸化しそして不活性化する。

30

【0004】

制御されていない細胞増殖は癌の顕著な特徴の1つであり、pRb不活性化は、腫瘍細胞が未チェックの細胞周期を通して進行することを可能にする重要な事象である。いくつかの腫瘍はpRb遺伝子自体を削除するが、大部分は機能的なpRbを維持して代わりにCDK4/6キナーゼ活性を活性化する。CDK4/6キナーゼ活性の除去は、HR+乳癌、マントル細胞リンパ腫、神経膠芽腫および扁平上皮肺癌などの多くの癌タイプにおいて完全な腫瘍増殖阻害をもたらした。さらに、正常な線維芽細胞は、CDK1の欠如が許容されないところの、CDK1による代償によってCDK4/6の欠如を克服することが示された。まとめると、この証拠は、CDK4/6の選択的阻害剤が汎CDK阻害剤よりも広い治療域を有し得ることを示唆している。

40

【0005】

直接的な抗腫瘍効果に加えて、CDK4/6阻害剤は炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経疾患および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、そしてホルモン関連疾患を治療することがわかっている。従って、治療薬として有効であるCDK4/6阻害剤を見出すために医薬化学においてかなりの努力がなされてきた。CDK1は有糸分裂進行の重要な決定因子であり、そしてそれは有糸分裂の開始を開始することができる唯一のCDKである。マウスノックアウト実験により、CDK1が哺乳動物細胞の増殖に必要であることが示されている[1]。CDK1は細胞増殖にとって重要であるため、CDK1の阻害によって引き起こされる毒性は治療レベルを達成する能力を制

50

限することになり、したがって C D K 1 の選択性を再び薬物標的 C D K 4 / 6 に保つことが必要である。

【 0 0 0 6 】

C D K 2 は C D K 1 と構造的および機能的に関連している。それは、C D K 4 および C D K 6 よりもかなり広い基質プロファイルを有し、そして細胞周期進行（例えば p 2 7 K I P 1 および R B ）、D N A 複製（例えば複製因子 A および C ）、ヒストン合成（例えば、N P A T ）、中心体複製（例えば、ヌクレオホスミン（N P M ））などの過程に関与する多数のタンパク質をリン酸化する。C D K 4 および C D K 6 とは対照的に、C D K 2 は I N K 4 タンパク質で調節されるのではなく、C D K 阻害剤の C D K 相互作用タンパク質／キナーゼ阻害タンパク質（C I P / K I P ）クラスによって調節され、その C D K 阻害剤は、C D K 2 - サイクリン複合体に結合してそれらを不活性にする [1] 。がんの治療薬として C D K 4 / 6 阻害薬をデザインする場合は、C D K 2 に対する選択性を維持するのがよい。

10

【 0 0 0 7 】

細胞周期の進行を直接促進する C D K （例えば、C D K 4 、C D K 6 、C D K 2 および C D K 1 ）に加えて、転写を調節する C D K のさらなるファミリーが同定され、それらは C D K 7 、C D K 8 および C D K 9 を含む。C D K 7 は転写の開始に寄与する R N A ポリメラーゼ I I カルボキシ末端ドメインのリン酸化において一般的な役割を果たし、C D K 9 も R N A ポリメラーゼ I I をリン酸化し、それによって転写の伸長を促進する [1] 。第一世代の C D K 阻害剤は汎 C D K 阻害剤であり、管理不能な毒性のために成功しなかった。例えば、フラボピリドールはこれまで最も広く研究されている C D K 阻害剤である。フラボピリドールは G 1 期および G 2 期で細胞周期停止を誘導することができるが、特定の状況では、おそらく C D K 7 および C D K 9 阻害の結果として転写の抑制につながる細胞毒性応答も誘導する [2] 。そのため、C D K 4 / 6 を標的とする薬をデザインする場合は C D K 7 / 9 を避ける必要がある。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

これまでに、様々な C D K 阻害剤が前臨床的および臨床的に評価されてきた。上記の証拠を考慮して、多くの研究グループが C D K 4 / 6 選択性阻害剤の発見に着手し、P a l b o c i c l i b (P D - 0 3 3 2 9 9 1) 、R i b o c i c l i b (L E E - 0 1 1) および A b e m a c i c l i b (L Y 2 8 3 5 2 1 9) がよく文書化されている。しかしながら、癌のような細胞増殖性疾患の治療に使用することができる、より強力で選択性でより安全な C D K 4 / 6 阻害剤を提供する必要性が残っている。

30

【文献】U z m a A s g h a r 、A g n i e s z k a K . W i t k i e w i c z 、N i c h o l a s C . T u r n e r 、その他。Nat Rev Drug Discov . 2 0 1 5 年、1 4 (2) : 1 3 0 - 1 4 6 に記載されている。

【 0 0 0 9 】

【文献】P r i t h v i r a j B o s e 、G a r y L S i m m o n s 、S t e v e n G r a n t 。E x p e r t O p i n I n v e s t i g D r u g s . 2 0 1 3 年、2 2 (6) : 7 2 3 - 7 3 8 。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

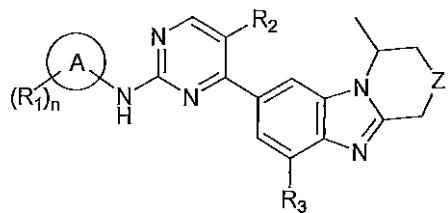
【 0 0 1 0 】

本発明は、C D K 4 / 6 阻害剤としておよび C D K 4 / 6 によって媒介される疾患の治療のために使用されるベンズイミダゾール化合物に関する。本発明の化合物は式Iのような一般構造を有する。

【 0 0 1 1 】

式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、多形体、溶媒和物、製薬上許容される塩、もしくはそのプロドラッグであって、

50



式 I

10

環 A は、アリールまたはヘテロアリールであり、

Z は、CH₂、NH、O および S からなる群から選択され、

R₁ は、水素、ハロゲン、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁-8アルキル、C₁-8アルコキシ、C₃-8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-(CH₂)_m、アリール-C₁-6アルキル-、ヘテロアリール-C₁-6アルキル-、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂-C₁-6アルキレン-NR₁₂R₁₃、およびヘテロシクリル-C(O)-からなる群から独立して選択され、ここで、C₁-8アルキル、C₁-8アルコキシ、C₃-8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-(CH₂)_m、アリール-C₁-6アルキル-、ヘテロアリール-C₁-6アルキル-、またはヘテロシクリル-C(O)-はそれぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、C₁-8アルキル、C₃-8シクロアルキル、ヘテロシクリル、-NR₁₂R₁₃、または-(CH₂)_t-OHから選択される少なくとも1つの置換基で置換され、

R₂ および R₃ は、それぞれ独立して、H、OH、CN、NO₂、NH₂、ハロゲン、C₁-8アルキル、C₁-8アルコキシ、C₃-8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択され、C₁-8アルキル、C₁-8アルコキシ、C₃-8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルは、それぞれ非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、C₁-8アルキル、C₃-8シクロアルキル、またはヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの置換基で置換され、

R₁₂ および R₁₃ は、それぞれ独立して、H、C₁-8アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₃-8シクロアルキルから選択され、C₁-8アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはC₃-8シクロアルキルは、それぞれ非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、C₁-8アルキル、C₃-8シクロアルキル、またはヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの置換基で置換され、

m は、0、1、2、3 または 4 であり、

n は、0、1、2、3 または 4 であり、

t は、0、1、2、3 または 4 である、ことを特徴とする。

【0012】

式Iのいくつかの実施の形態においては、Z は、CH₂ である。

【0013】

式Iのいくつかの実施の形態においては、Z は、O である。

30

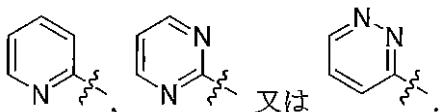
【0014】

式Iのいくつかの実施の形態においては、環 A が、1個または2個のNのヘテロ原子を含む6員ヘテロアリールであり、例えば、ピリジル、ピリミジニル、またはピリダジニルおよびそのようなものである。

【0015】

式Iの他の実施の形態においては、環 A は、

40



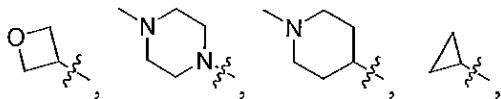
である。

【0016】

式Iのいくつかの実施の形態においては、R₁は、ヘテロシクリル-(CH₂)_m-、またはC₁-8アルキル、NR₁₂R₁₃、4-6員ヘテロシクリル、C₃-6シクロアルキルもしくは(CH₂)_t-OHで置換されたヘテロシクリル-(CH₂)_m-である。 10

【0017】

式Iの他の実施の形態においては、R₁は、5-6員ヘテロシクリル-CH₂-、またはC₁-3アルキル、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₂OH)CH₃、



-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、または-OHで置換された5-6員ヘテロシクリル-CH₂-である。 20

【0018】

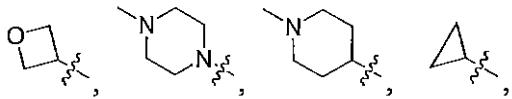
式Iの他の実施の形態においては、R₁は、6員ヘテロシクリル-CH₂-、またはメチルもしくはエチルで置換された6員ヘテロシクリル-CH₂-である。

【0019】

式Iのいくつかの実施の形態においては、R₁は、ヘテロシクリル、またはC₁-8アルキル、NR₁₂R₁₃、4から6-ヘテロシクリル、C₃-6シクロアルキル、もしくは(CH₂)_t-OHで置換されたヘテロシクリルである。

【0020】

式Iの他の実施の形態においては、R₁は、5-6員ヘテロシクリル、またはC₁-3アルキル、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₂OH)CH₃、 30



-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、もしくはOHで置換された5-6員ヘテロシクリルである。

【0021】

式Iの他の実施の形態においては、R₁は、6員ヘテロシクリル、またはメチルもしくはエチルで置換された6員ヘテロシクリルである。 40

【0022】

式Iのいくつかの実施の形態においては、R₁は、6員ヘテロシクリル-C(O)-またはC₁-3アルキルで置換された6員ヘテロシクリル-C(O)-である。

【0023】

式Iの他の実施の形態においては、R₁は、メチルで置換された6員ヘテロシクリル-C(O)-である。

【0024】

式Iのいくつかの実施の形態においては、ヘテロシクリルは、環原子として窒素または酸素の1個または2個のヘテロ原子を含む。

【0025】

式Iのいくつかの実施の形態においては、ヘテロシクリルは、環原子として窒素の1個または2個のヘテロ原子を含む。

【0026】

式Iのいくつかの実施の形態においては、R₁は、-NR₁₂-C₁-₃アルキレン-NR₁₂R₁₃である。

【0027】

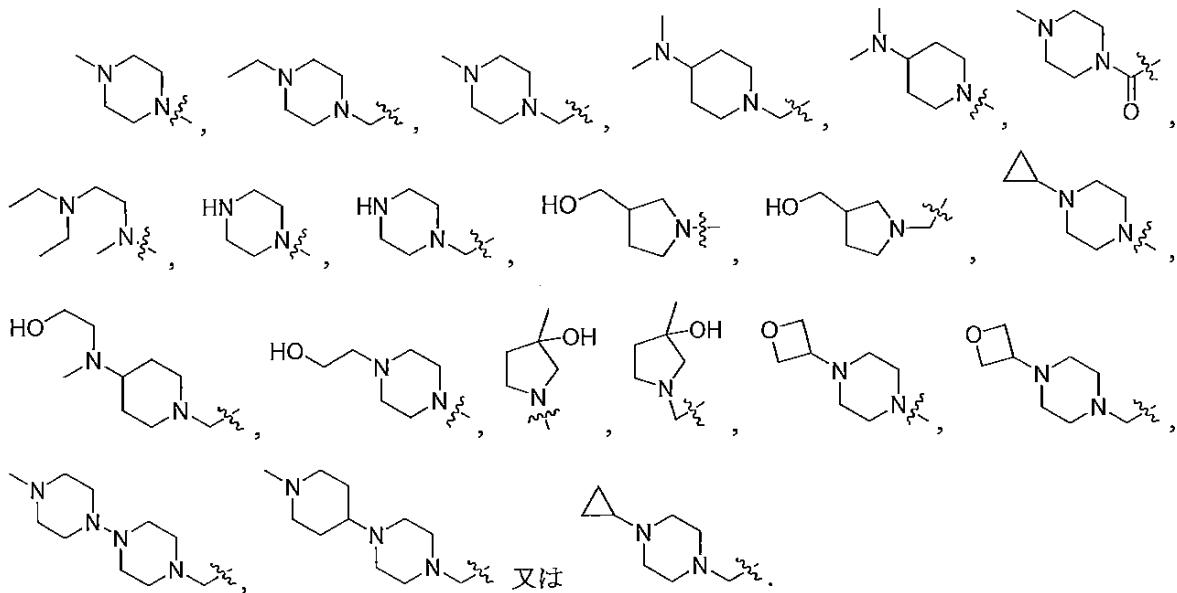
式Iのいくつかの実施の形態においては、R₁₂およびR₁₃がそれぞれ独立してH、(CH₂)_t-OHまたはC₁-₃アルキルである。

【0028】

R₁₂およびR₁₃がそれぞれ独立して、OH、CH₂CH₂OH、メチルまたはエチルであることが望ましい。

【0029】

式Iのいくつかの実施の形態においては、R₁は、



10

20

30

である。

【0030】

式Iのいくつかの実施の形態においては、mは、1である。

【0031】

式Iのいくつかの実施の形態においては、nは、1である。

【0032】

式Iのいくつかの実施の形態においては、tは、0, 1または2である。

【0033】

式Iのいくつかの実施の形態においては、R₂およびR₃は、それぞれ独立して、H、OH、ハロゲン、C₁-₆アルキル、ハロゲンで置換されたC₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、またはハロゲンで置換されたC₁-₆アルコキシである。

40

【0034】

式Iの他の実施の形態においては、R₂およびR₃は、それぞれ独立してH、OH、F、Cl、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、-OCH₃、または-OCHF₃である。

【0035】

式Iの他の実施の形態においては、R₂およびR₃は、両方ともFである。

【0036】

本発明はさらに、式Iの化合物に関するいくつかの好ましい技術的解決策を提供し、その化合物は以下の通りである。

50

【0037】

- 1) 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (5 - (4 -) メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 2) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ) [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 3) 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 4) 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (6) - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 5) 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - (5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 6) N - (5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 7) N - (5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 8) N - (5 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ) [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、
 9) (2 - ((5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル)) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン、
 10) (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル)]) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン、
 11) N 5 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - N 2 - (5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - N 5 - メチルピリジン - 2 , 5 - ジアミン、
 12) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 - ヘキサヒドロベンゾ) [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - アミン、
 13) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 - ヘキサヒドロベンゾ) [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - アミン、
 14) 5 - クロロ - N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

10

20

30

40

50

15) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

16) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

17) N - (5 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

18) N - (5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

19) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

20) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

21) N - (5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - アミン、

22) 6 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - アミン、

23) (1 - (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ) [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール、

24) (1 - (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール、

25) N - (5 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

26) N - (5 - ((4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

27) 2 - ((1 - (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) エタン - 1 - オール、

28) 1 - (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) 10
50

ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール、

29) 1 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール、

30) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

31) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

32) N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

33) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4' - メチル - [1 , 1' - ピペペラジン] - 4 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、

34) 5 - フルオロ - 4 - (9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - N - (5 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン。

【0038】

驚くべきことに、式Iの化合物の高度に精製された(-)エナンチオマーは生物学的活性において(+)エナンチオマーよりも有利である。例えば、化合物2の光学的に純粋な(-)エナンチオマー(N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - アミン)は、その(+)エナンチオマーよりも強力である。

【0039】

特に明記しない限り、本発明において「(-)」は旋光度が負の値であることを意味する。「(+)」は旋光度が正の値であることを意味する。本明細書に記載の本化合物は、化合物の(-)異性体および/または化合物の(+)異性体であり得る。

【0040】

本発明はまた、治療上有効量の式Iの化合物または治療上許容されるその塩、および薬学上許容される賦形剤を含む製剤組成物(pharmaceutical composition)を提供する。

【0041】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、上記賦形剤に対して約0.001から約10の範囲内の重量比である。

【0042】

本発明はさらに、本発明の化合物と、薬学上許容されるその塩、または薬剤の調製のための上記の医薬組成物を提供する。

【0043】

いくつかの実施形態において、その薬剤(the medicament)は、結腸癌、直腸癌、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、前立腺癌、膠芽腫、扁平上皮食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫、黒色腫、膵臓癌、脳腫瘍または肺癌などの癌の治療に使

10

20

30

40

50

用される。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、本願薬剤 (the medicament) は CDK、好ましくは CDK4 および / または CDK6 の阻害剤として使用される。

【 0 0 4 5 】

本発明は、治療有効量の本発明の化合物と、薬学上許容されるその塩、または上記の医薬組成物を、必要とする対象に投与することを含む、対象における癌の治療方法を提供する。特に、癌は、結腸癌、直腸癌、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、前立腺癌、神経膠芽細胞腫、扁平上皮食道癌 (squamous cell esophageal cancer)、脂肪肉腫、T 細胞リンパ腫、黒色腫、肺臓癌、脳腫瘍または肺癌からなる群から選択される。10

【 0 0 4 6 】

本発明はさらに、本発明の化合物と、薬学的に許容されるその塩あるいは上述の医薬組成物を治療上有効量必要とする被験体に投与することを含む、被験体における CDK、例えば CDK4 および / または CDK6 によって媒介される疾患を治療する方法またはその医薬組成物を提供する。

【 発明を実施するための形態】

【 0 0 4 7 】

上記の式で使用される一般的な化学用語は、それらの通常の意味を持つ。例えば、本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、特に明記しない限り、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。好ましいハロゲングループは、F、Cl および Br を含む。20

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用されるように、他に示さない限り、アルキルは直鎖または分枝鎖部分を有する飽和一価炭化水素基を含む。例えば、アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、3 - (2 - メチル) ブチル、2 - ペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル n - ヘキシル、2 - ヘキシル、2 - メチルペンチルなどが挙げられる。同様に、C₁ - 8 アルキルにおけるような C₁ - 8 は、その基が 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個の炭素原子を直鎖状または分枝状配置で有する群を見分けるために定義される。

【 0 0 4 9 】

アルケニルおよびアルキニル基は、直鎖または分岐鎖アルケンおよびアルキンを含む。同様に、「C₂ - 8 アルケニル」および「C₂ - 8 アルキニル」は、2、3、4、5、6、7 または 8 個の炭素原子を直鎖状または分岐状に有するアルケニルまたはアルキニル基を意味する。30

【 0 0 5 0 】

アルコキシは、前述の直鎖または分岐鎖アルキル基、すなわち、-O - アルキルから形成された酸素エーテルである。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される場合には、「a」、「an」、「the」、「少なくとも 1 つ」、および「1 つ以上」は互換的に使用される。したがって、例えば、「1 つ」の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物は、その組成物が「1 種以上の」薬学的に許容される賦形剤を含むことを意味すると解釈することができる。40

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、特に明記しない限り、炭素環原子を含有する非置換または置換の単環式または多環式環系を指す。好ましいアリールは、単環式または二環式の 6 - 10 員芳香環系である。フェニルおよびナフチルが好ましいアリールである。最も好ましいアリールはフェニルである。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、特に明記しない限り、炭素原子および N、O または S から選択される 1 - 3 個のヘテロ原子からなる非置換または置換の50

安定な 3 - 8 員单環式飽和環系を表す。ここで、窒素または硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。ヘテロシクリル基は、安定な構造の創出をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子に結合していてよい。このようなヘテロシクリル基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、オキソピペリジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロイミダゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルフィロニル、チアモルフィロニルスルホキシド、チアモルフォニルスルホン、およびテトラヒドロオキサジアゾイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 4 】

10

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、特に明記しない限り、非置換もしくは置換の安定な 5 もしくは 6 員单環式芳香環系、または非置換もしくは置換の 9 もしくは 10 員ベンゾ縮合ヘテロ芳香環系、または、炭素原子と、N、O もしくは S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とからなる二環式ヘテロ芳香環系を表し、ここで窒素または硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてよい。ヘテロアリール基は、安定な構造の創出をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子に結合していてよい。該ヘテロアリール基の例には、チエニル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイソアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾキサゾニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリルアデニニル、キノリニルまたはイソキノリニルが挙げられるが、これらに限定さない。

【 0 0 5 5 】

20

「シクロアルキル」の用語は、3 ~ 12 個の炭素原子を有する環状飽和アルキル鎖、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシリルを指す。

【 0 0 5 6 】

30

「置換された」の用語は、1 個以上の水素原子がそれぞれ独立して同一または異なる置換基で置換された群にあること (in a group) を意味する。典型的な置換基としては、ハロゲン (F、Cl、Br または I)、C₁ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 12 シクロアルキル、-OR¹、SR¹、=O、=S、-C(O)R¹、-C(S)R¹、=NR¹、-C(O)OR¹、-C(S)OR¹、-NR¹R²、-C(O)NR¹R²、シアノ、ニトロ、-S(O)₂R¹、-OS(O₂)OR¹、-OS(O)₂R¹、-OP(O)(OR¹)(OR²) が挙げられるが、これらに限定されない。ここで、R¹ および R² は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換基は、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、t-ブチルオキシ、-SC₁H₃、-SC₂H₅、ホルムアルデヒド基、-C(O)CH₃、シアノ、ニトロ、CF₃、-OCF₃、アミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、スルホニルおよびアセチルからなる群から独立して選択される。

【 0 0 5 7 】

40

置換アルキル基の例としては、2-アミノエチル、2-ヒドロキシエチル、ペンタクロロエチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、ペンタフルオロエチルおよびピペラジニルメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 8 】

置換アルコキシ基の例としては、アミノメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ジエチルアミノエトキシ、2-エトキシカルボニルエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 9 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される無毒性の塩基または酸から

50

調製された塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含む薬学的に許容される無毒の塩基から都合よく調製することができる。

【0060】

そのような無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（高価および低価のマンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を含む。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩が特に好ましい。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩には、一級、二級、および三級アミンの塩、ならびに環状アミンならびに置換アミン、例えば天然および合成置換アミンが含まれる。

【0061】

塩を形成することができる他の薬学的に許容される有機非毒性塩基としては、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N'、N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトロメタミンなどのイオン交換樹脂が挙げられる。

10

【0062】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される無毒の酸から都合よく調製することができる。そのような酸としては、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などが挙げられる。好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、ギ酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸であり、特に好ましいのはギ酸および塩酸である。式Iの化合物は医薬用途を意図しているので、それらは好ましくは実質的に純粋な形、例えば少なくとも60%の純度、より適切には少なくとも75%の純度、特に少なくとも98%の純度で提供される。（%は重量ベースでの重量）。

20

【0063】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態でも存在し得る。医学における使用のために、本発明の化合物の塩は、無毒の「薬学上許容される塩」を意味する。薬学的に許容される塩の形態には、薬学的に許容される酸性／アニオン性または塩基性／カチオン性の塩が含まれる。薬学的に許容される酸性／アニオン性塩は、一般に、塩基性窒素が無機酸または有機酸でプロトン化されている形態をとる。代表的な有機酸または無機酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸、2 - ナフタレンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸またはトリフルオロ酢酸が含まれる。薬学的に許容される塩基性／カチオン性塩は、アルミニウム、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛を含むがこれらに限定されない。

30

【0064】

本発明はその範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを含む。一般に、そのようなプロドラッグは、生体内で容易に求められる化合物に変換される本発明の化合物の機能的誘導体である。例えば、レシペントへの投与時に、本出願に係る化合物または薬学的に活性な代謝産物または残基を直接的または間接的に供給することができる、本出願の化合物の任意の薬学的に許容される塩、エステル、エステル塩または、本願の化合物の他の誘導体が例

40

50

として挙げられる。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、患者に投与したときに本願の化合物の生物学的利用能を高めることができ（例えば、経口投与化合物をより容易に血液中に吸収させることができ）もしくは親化合物の送達を容易にすることができる化合物、または、生物体または作用部位（例えば、脳またはリンパ系）によって送達される化合物である。したがって、本発明に係る治療方法において、用語「投与すること」は、具体的に開示されている化合物または具体的に開示されていなくてもよいが、その対象者への投与後に生体内で特定の化合物に変換し、様々な障害を治療することが含まれる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順は、例えば、"Design of Prodrugs", ed., H. Bundgaard, Elsevier, 1985年に記載されている。

10

【0065】

分子中の特定の位置における任意の置換基または変数の定義は、その分子の他の部分におけるその定義とは無関係であることが意図されている。本発明の化合物上の置換基および置換パターンは、化学的に安定であり、そして当技術分野において公知の技術ならびに本明細書に記載されたそれらの方法によって容易に合成され得る化合物を提供するために当業者によって選択され得る。

【0066】

本発明は、本明細書中に記載される化合物が1つ以上の非対称中心を含み得、そしてそれ故にジアステレオマーおよび光学エナンチオマーを生じ得ることを含む。本発明は、そのようなすべての可能なジアステレオマー、ならびにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割エナンチオマー、すべての可能な幾何学的エナンチオマー、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

20

【0067】

以上により、本化合物の光学的に純粋な(-)エナンチオマーが、より強力なCDK4/6阻害剤であることが発見された。本発明は、患者においてCDK4/6によって媒介される疾患を治療する方法を含み、かかる方法には、実質的にその(+)エナンチオマーを含まないが、疾患を軽減するのに十分であるが前記有害作用を引き起こすのには不十分な量の(-)エナンチオマーまたはその薬学的に許容される塩を当該患者に投与する方法が含まれる。

30

【0068】

本明細書で使用される「その(+)エナンチオマーを実質的に含まない」という用語は、組成物が、(+)エナンチオマーに対してより大きな割合またはパーセント（当該混合物の全体の量に基づくパーセント）の(-)エナンチオマーを含むことを意味する。一実施形態では、「その(+)エナンチオマーを実質的に含まない」という用語は、組成物が少なくとも60重量%の(-)エナンチオマー、および40重量%以下の(+)エナンチオマーを含むことを意味する。

【0069】

好ましい実施形態では、「その(+)エナンチオマーを実質的に含まない」という用語は、組成物が少なくとも70重量%の(-)エナンチオマー、および30重量%以下の(+)エナンチオマーを含むことを意味する。別の実施形態では、「その(+)エナンチオマーを実質的に含まない」という用語は、組成物が少なくとも80重量%の(-)エナンチオマー、および20重量%以下の(+)エナンチオマーを含むことを意味する。さらに、「その(+)エナンチオマーを実質的に含まない」という用語は、組成物が少なくとも90重量%の(-)エナンチオマー、および10重量%以下の(+)エナンチオマーを含有することを意味する。なおさらに、「その(+)エナンチオマーを実質的に含まない」という用語は、組成物が少なくとも95重量%の(-)エナンチオマー、および5重量%以下の(+)エナンチオマーを含むことを意味する。さらに、「その(+)エナンチオマーを実質的に含まない」という用語は、組成物が少なくとも99重量%の(-)エナンチオマー、および1重量%以下の(+)エナンチオマーを含有することを意味する。

40

【0070】

50

上記式Iは、特定の位置において明確な立体化学なしに示されている。本発明は、式Iの全ての立体異性体およびその薬学上許容される塩を含む。さらに、立体異性体の混合物ならびに単離された特定の立体異性体も含まれる。そのような化合物を調製するために使用される合成手順の間で、または当業者に知られているラセミ化またはエピマー化手順を使用する際に、そのような手順での生成物は立体異性体の混合物であり得る。

【0071】

式Iの化合物の互変異性体が存在するとき、本発明は、他に具体的に述べられていない限り、あらゆる可能な互変異性体およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびにそれらの混合物を含む。

【0072】

式Iの化合物およびその医薬上許容される塩が溶媒和物または多形体の形態で存在するとき、本発明は任意の可能な溶媒和物および多形体を包含する。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、溶媒が薬理学的に許容されるものであれば特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトン、あるいはその類似のものを用いることができる。

10

【0073】

「組成物」という用語は、本明細書では、特定量の特定成分を含む製品、ならびに特定成分の特定の組み合わせから直接的または間接的に調製される任意の製品を含むことを意味する。したがって、本発明の化合物を有効成分として含有する医薬組成物および本発明の化合物を調製する方法もまた本発明の一部である。さらに、化合物の結晶形のいくつかは多形体として存在してもよく、そのような多形体は本発明に含まれる。さらに、いくつかの化合物は、水（すなわち、水和物）または一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成してもよく、そのような溶媒和物もまた本発明の範囲内に含まれる。

20

【0074】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての式Iで表わされる化合物（または薬学上許容されるその塩）、薬学上許容される担体、および任意に他の治療成分または補助剤を含む。該組成物は、経口、直腸、局所、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に適した組成物を含むが、いかなる場合でも最も適した経路は、有効成分が投与される特定の患者、ならびに症状の性質および重症度に依存する。医薬組成物は、単位剤形で簡便に提供され、そして薬学の分野で周知な何らかの方法によって調製され得る。

30

【0075】

実際には、本発明の式Iで表される化合物もしくはそのプロドラッグもしくは代謝産物もしくは薬学的に許容されるその塩は、慣用の医薬配合技術に従って医薬担体と緊密に混合して活性成分として組み合わせることができる。担体は、投与に望ましい製剤の形態、例えば経口または非経口（静脈内を含む）に応じて多種多様な形態をとることができる。したがって、本発明の医薬組成物は、それぞれ所定の量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤などの経口投与に適した個別の単位として提供することができる。さらに、組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水性液体中の懸濁液として、非水性液体として、水中油型エマルジョンとして、または油中水型として提供され得る。上記の一般的な剤形に加えて、式Iで表わされる化合物または薬学上許容されるその塩はまた、制御放出手段および／または送達装置によって投与することができる。組成物は、任意の製薬方法によって調製することができる。一般に、そのような方法は、活性成分を、1つ以上の必要な成分を構成する担体と一緒にする工程を含む。一般に、組成物は、活性成分を、液体担体または微粉固体担体またはその両方と均一かつ密接に混合することによって調製される。次いで本製品を所望の提供に都合のよい形にすることができる。

40

【0076】

したがって、本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体、および式Iの化合物、立体異性体、互変異性体、多形体、溶媒和物、薬学的に許容されるその塩、またはプロドラッグを含み得る。式Iの化合物、もしくはそれらの許容される塩はまた、1つ以上の他の治療的に活性な化合物と組み合わせて医薬組成物に含まれ得る。

【0077】

50

使用される医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例には、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸などが含まれる。液体担体の例には、糖シロップ、落花生油、オリーブ油、および水などが含まれる。気体担体の例には、二酸化炭素および窒素などが含まれる。経口剤形用の組成物を調製する際には、任意の都合のよい医薬媒体を使用することができる。例えば、水、グリコール類、油類、アルコール類、着香料、保存料、着色料などを使用して、懸濁液、エリキシル剤および溶液などの経口液体製剤を形成することができる。一方、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような担体を使用して、粉末、カプセルおよび錠剤などの経口固形製剤を形成することができる。それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセル剤が好ましい経口投与単位であり、それにより固体の製薬学的担体が使用される。場合により、錠剤は標準的な水性または非水性技術により被覆することができる。

【0078】

本発明の組成物を含有する錠剤は、場合により1種以上の補助成分または補助剤と共に圧縮または成形することにより調製することができる。圧縮錠剤は、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合した、粉末または顆粒などの易流動性形態の活性成分を、適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適切な機械で成形することによって調製することができる。各錠剤は好ましくは約0.05mg - 約5gの活性成分を含み、各カシエ剤またはカプセル剤は好ましくは約0.05mg - 約5gの活性成分を含む。例えば、ヒトへの経口投与を目的とした製剤は、全組成物の約5から約95パーセントまで変動し得る適切かつ都合の良い量の担体材料と配合した、約0.5mgから約5gの活性剤を、含み得る。単位剤形は一般に、約1mgから約2gの間、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mgの活性成分を含有するであろう。

【0079】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどの適切な界面活性剤を含めることができる。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの油中混合物中で調製することができる。さらに、微生物の有害な増殖を防ぐために防腐剤を含めることができる。

【0080】

注射用途に適した本発明の医薬組成物は無菌水溶液または分散液を含む。さらに、組成物は、そのような滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末の形態であり得る。全ての場合において、最終注射形態は無菌でなければならず、そして容易な注射可能性のために効果的に流動性でなければならない。医薬組成物は製造および貯蔵の条件下で安定でなければならない、したがって、好ましくは細菌およびかびなどの微生物の汚染作用から保護されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油、およびそれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒体であり得る。

【0081】

本発明の医薬組成物は、例えばエアゾール剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、散粉剤などのような局所使用に適した形態であり得る。さらに、組成物は、経皮装置における使用に適した形態であり得る。これらの製剤は、本発明の式Iで表される化合物またはその製薬上許容される塩を用いて、慣用の加工方法により調製することができる。一例として、クリームまたは軟膏は、親水性材料と水を、約5重量%から約10重量%の化合物と混合して、所望の粘稠度を有するクリームまたは軟膏を製造するために調製される。

【0082】

本発明の医薬組成物は、直腸投与に適した形態であり得て、ここでその担体が固体である混合物が単位用量坐剤を形成することが好ましい。適切な担体としては、カカオバターお

より当該分野で一般的に使用されている他の材料が挙げられる。坐剤は、最初に組成物を軟化または溶融した担体と混合し、続いて金型中で冷却および成形することによって都合よく形成することができる。

【 0 0 8 3 】

上記の担体成分に加えて、上記の医薬製剤は、必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤（酸化防止剤を含む）などの1つ以上の追加の担体成分を含み得る。さらに、製剤を意図するレシピエントの血液と等張にするために、他のアジュバントを含めることができる。式1で表される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する組成物はまた、粉末または液体濃縮物の形態で調製することができる。

【 0 0 8 4 】

一般に、1日当たり約0.01mg/kgから約150mg/kg体重のオーダー、あるいは1日当たり患者当たり約0.5mgから約7gの投与量レベルが有用である。例えば、結腸癌、直腸癌、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、前立腺癌、神経膠芽細胞腫、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫黒色腫、脾臓癌、膠芽腫または肺癌は、1日当たり体重1キログラム当たり約0.01-50mgの化合物、あるいは二者択一的に1日当たり患者当たり約0.5mg-約3.5gの化合物の投与により、効果的に治療され得る。

10

【 0 0 8 5 】

しかしながら、上に列挙したものよりも低いまたは高い用量が必要とされ得ることが理解される。任意の特定の対象に対する具体的な用量レベルおよび治療計画は、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療を受けている特定の疾患の重症度および経過、その疾患に対する対象の素因、および治療を行っている医師の判断を含む様々な要因によって決まる。

20

【 0 0 8 6 】

これらおよび他の側面は、以下に記載された本発明の説明から明らかになるであろう。

【 実施例 】

【 0 0 8 7 】

前述の一般的な記載および以下の詳細な記載は、例示的かつ説明的なものにすぎず、特許請求される主題を限定するものではないことを理解されたい。特に明記しない限り、すべての部およびパーセントは重量基準であり、すべての温度は摂氏温度である。本明細書に記載されている化合物は、商業的供給源から得ることができ、または商業的に入手可能な出発物質および試薬を使用して下記に示されるような従来の方法によって合成することができる。

30

【 0 0 8 8 】

本実施例では、次の略語が用いられる。

A T P : アデノシン三リン酸

B o c₂O : ジ - t e r t - プチルジカーボネート

c o n - H₂S O₄ : 濃硫酸

C r k : C T 1 0 (チキン腫瘍レトロウイルス 1 0)

40

D C M : ジクロロメタン

D E A : ジエチルアミン

D E A D : ジエチルアゾジカルボキシラート

D I E A : N、N - デイソプロピルエチルアミン

D M E M : ダルベッコ改変イーグル培地

D M F : N、N - ジメチルホルムアミド

D M A : N、N - ジメチルアセトアミド

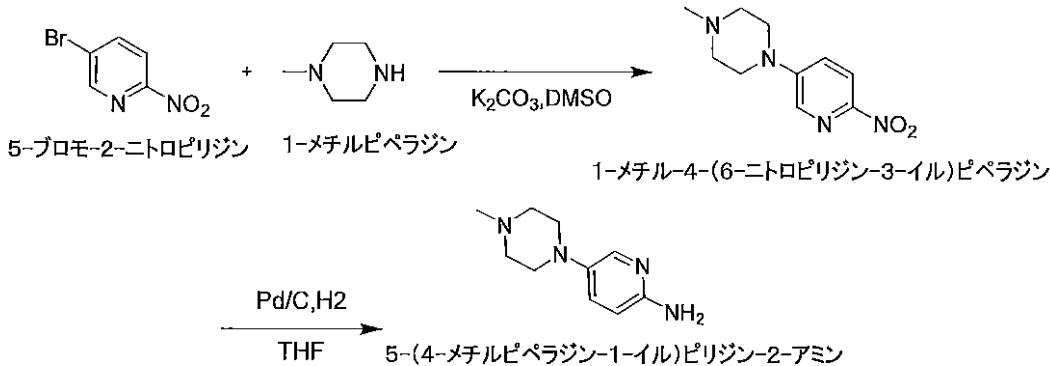
D M A P : 4 - N、N - ジメチルアミノピリジン

D M S O : ジメチルスルホキシド

D T T : D L - ジチオトレイトール

50

E A : 酢酸エチル		
E D C : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド。		
E D T A : エチレンジアミン四酢酸		
E t O H : エチルアルコール		
F B S : ウシ胎児血清		
G S R : グルタチオン - S - トランスフェラーゼ		
H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N、N、N'、N' - テトラ メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート		
H E P E S : 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - エタンスルホン酸		
H e x : n - ヘキサン	10	
h または h r : 時間		
I P A : イソプロパノール		
K O A c : 酢酸カリウム		
K T B : カリウム t e r t - ブトキシド		
M e O H : メタノール		
m i n : 分		
M s C l : 塩化メチルスルホニル		
M T S : 3 - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - カルボキシメトキ シフェニル) - 2 - (4 - スルホフェニル) - 2 H - テトラゾリウム	20	
N a B H 4 : 水素化ホウ素ナトリウム		
N a B H (O A c) 3 : ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド		
P (C y) 3 : トリシクロヘキシルホスフィン		
P d 2 (d b a) 3 : トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム		
P d (d p p f) C l 2 : [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロ ロパラジウム		
P d (O A c) 2 : 酢酸パラジウム		
P E : 石油エーテル		
P M S : フェナジンメトサルフェート		
P O C l 3 : オキシ塩化リン		
P / S : ベニシリン / ストレプトマイシン溶液	30	
R T または r t : 室温		
S D S : ドデシル硫酸ナトリウム		
S D S - P A G E : ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド電気泳動ゲル		
T B A B : テトラブチルアンモニウムプロミド		
T E A : トリエチルアミン		
T H F : テトラヒドロフラン		
T L C : 薄層クロマトグラフィー		
T o l : トルエン		
【 0 0 8 9 】		
調製例 1 : 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン (中間体 M 1)		40



【0090】

1 - メチルピペラジン (1.180 g) および K₂CO₃ (2.720 g) を DMSO (20 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン (2.010 g) の溶液に連続的に添加する。反応液を油浴中で 82 度で 15 時間攪拌する。水 (50 mL) を加え、DCM (20 mL × 8) で抽出し、併合した有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 / 1) で精製して 1.940 g の 1 - メチル - 4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジンを得た。

【0091】

水素下、室温で 2 時間、THF (25 mL) 中の 1 - メチル - 4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジン (1.940 g) の溶液に Pd / C (0.194 g) を添加する。濾液を濾取した後、濃縮し、5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン 1.480 g を得た。MS (ES⁺) : m/z = 193.1 (M + H)⁺。

【0092】

対応するピペラジン誘導体を使用して、本質的に 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン (本明細書では中間体 M1 と呼ぶ) について記載したように、次の中間体 (表 1 に示す) を調製する。

表1

中間体	化合物	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺
M2	5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン		179.1
M3	2-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール		223.1

【0093】

調製例 4 : 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) ピリジン - 3 - アミン (中間体 M4)

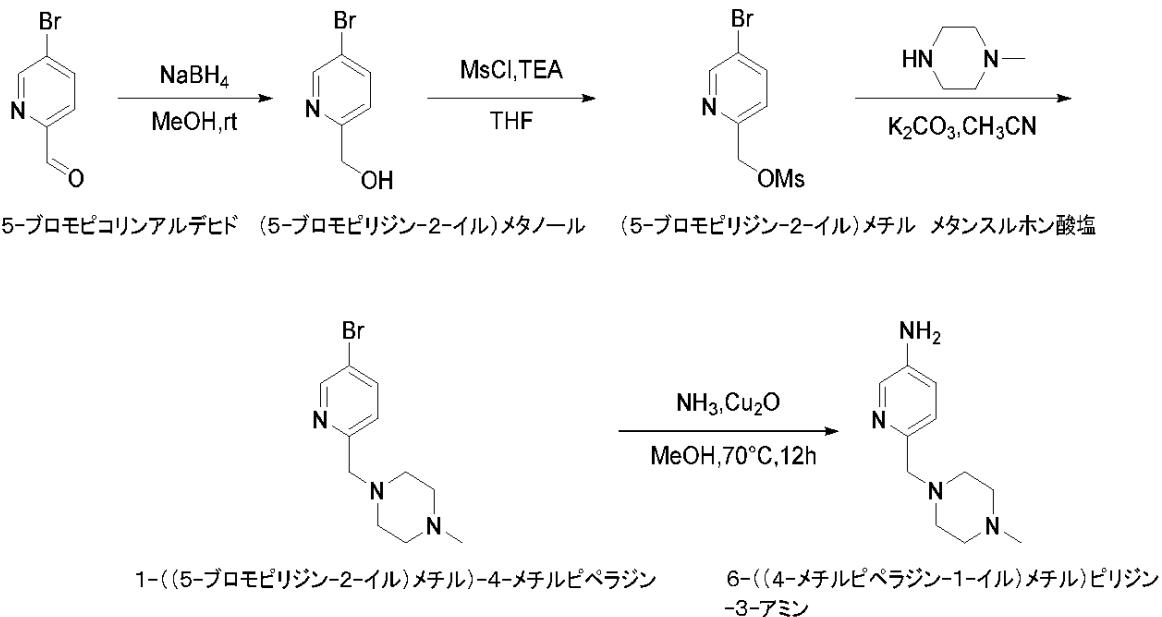
10

20

30

40

50



【0094】

氷浴中 0°で MeOH (30 mL) 中の 5 - ブロモピコリンアルデヒド (2.010 g) の溶液に NaBH4 (1.220 g) を添加し、NaBH4 の添加が完了した後、氷浴を取り外し、室温に自然に温める。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を 0°で水 (50 mL) でクエンチした。EA (50 mL × 2) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、そして無水 Na2SO4 で乾燥し、濃縮して、1.940 g の (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) メタノールを得た。

【0095】

THF (20 mL) 中の (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) メタノール (1.940 g) の溶液を氷浴中で 0°に冷却し、次いでその溶液に塩化メチルスルホニル (1.780 g) を滴下する。塩化メチルスルホニルの添加が完了した後、氷浴を取り外し、室温に自然に温める。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) でクエンチした。EA (50 mL × 2) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (50 mL) で洗浄し、そして無水 Na2SO4 で乾燥し、濃縮して 2.750 g の粗生成物 (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチルメタンスルホネートを得た。

【0096】

K2CO3 (2.870 g) および 1 - メチルピペラジン (1.560 g) をアセトニトリル (30 mL) 中の (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチルメタンスルホネート (2.750 g) の溶液に連続して加え、油浴中で 50°に加熱し、そして 2 時間にわたって反応させる。次いで、室温に冷却し、水を加え、EA (50 mL × 3) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (50 mL) で洗浄し、そして無水 Na2SO4 で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製して、2.010 g の 1 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペラジンを得た。

【0097】

-78°のアンモニア下で 100 mL の封管に MeOH (20 mL) を加え、次に溶液の容量が 30 mL に上昇するまで 1 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペラジン (1.000 g) と酸化第一銅 (0.532 g) を順に加える。外浴を取り外し、自然に室温に温めた後、70°に加熱して 12 時間反応させる。濾液を濾取し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 15 / 1) により精製して、0.730 g の 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 3 - アミンを得た。

10

20

30

40

50

ミンを得た。MS (ES⁺) : m/z = 207.2 (M + H)⁺。

【0098】

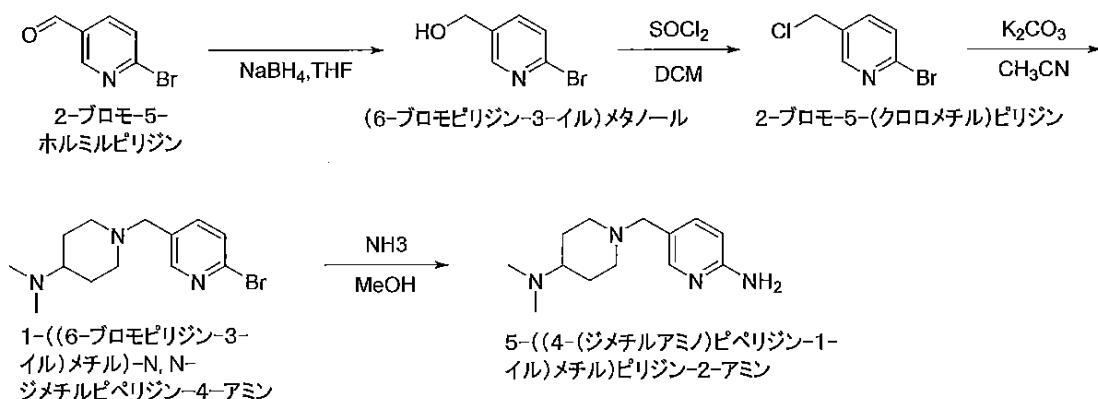
対応するピペラジン誘導体を使用して、本質的に6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-アミン(本明細書では中間体M4と呼ぶ)について記載したように、次の中間体(表2に示す)を調製する。

表2

中間体	化合物	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺
M5	5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミン		221.2
M6	5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミン		193.1

【0099】

調製例7: 5-((4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミン(中間体M7)



【0100】

氷浴中0℃でTHF(20mL)中の2-ブロモ-5-ホルミルピリジン(2.010g)の溶液にNaBH₄(1.640g)を添加し、NaBH₄の添加が完了した後、氷浴を取り外し、自然に室温まで温める。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を水(50mL)でクエンチし、EA(50mL×2)で抽出し、併合した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(P/E/EA=5/1)で精製し、(6-ブロモピリジン-3-イル)メタノール1.900gを得た。

【0101】

DCM(10mL)中の(6-ブロモピリジン-3-イル)メタノール(1.000g)の溶液を氷浴中で0℃に冷却し、塩化チオニル(1.260g)を敵か転嫁し、添加が完了した後、氷浴を取り外し、2時間攪拌しながら溶液を自然に室温に温め、次に直接濃縮して1.050gの2-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジンを得た。

【0102】

アセトニトリル(10mL)中の2-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン(0.853g)の溶液に、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(0.586g)およびK₂CO₃(1.160g)を添加する。水(30mL)を加え、EA(50mL×3)で抽

10

20

30

40

50

出し、併合した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製して 0.730 g の 1 - ((6-6) プロモピリジン - 3 - イル) メチル) - N、N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンを得た。

【0103】

- 78 のアンモニア下で 100 mL の封管に MeOH (20 mL) を加え、次に、溶液の容量が 30 mL に上がるまで 1 - ((6-プロモピリジン - 3 - イル) メチル) - N、N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン (0.35 mg) と酸化第一銅 (0.168 g) を連続して加える。外浴を外し、自然に室温に温めた後、70 に加熱して 12 時間反応させる。濾液を濾取し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製して、0.260 g の 5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミンを得た。

MS (ES⁺) : m/z = 235.2 (M + H)⁺.

【0104】

対応するピペリジン誘導体を使用して、本質的に 5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミン (本明細書では中間体 M7 と呼ぶ) について記載したように、次の中間体 (表3に示す) を調製する。

表3

中間体	化合物	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺
M8	5 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン		221.3
M9	2 - ((1 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) エタン - 1 - オール		251.2
M10	2 - ((1 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) エタン - 1 - オール		265.2

【0105】

調製例 11 : 5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン塩酸塩 (中間体 M11)

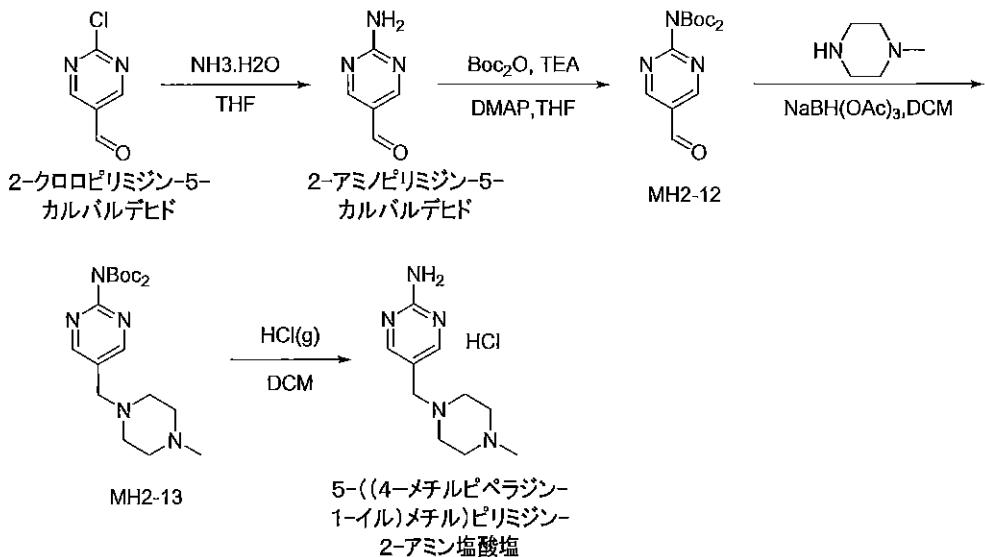
10

20

30

40

50



【0106】

THF (50 mL) 中の 2 - クロロピリミジン - 5 - カルバルデヒド (0.500 g) の溶液に、12 時間攪拌しながら、アンモニア水 (25%) (1.200 g) を添加する。水 (80 mL) を加え、DCM (80 mL × 8) で抽出し、併合した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して 0.540 g の粗生成物 2 - アミノピリミジン - 5 - カルバルデヒドを得た。

【0107】

2 - アミノピリミジン - 5 - カルバルデヒド (0.540 g) の THF (30 mL) 中溶液に Boc_2O (2.817 g)、トリエチルアミン (1.310 g) および DMAP (0.054 g) を連続して 2 時間攪拌しながら加える。水を加え、EA (50 mL × 2) で抽出し、併合した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 5 / 1) により精製して 0.514 g の化合物 MH2 - 12 を得た。

【0108】

化合物 MH2 - 12 (0.290 g) の DCM (10 mL) 溶液に、1 - メチルピペラジン (0.109 g) および無水硫酸マグネシウム (0.216 g) を 2 時間攪拌しながら加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えた後室温で 3 時間反応させる、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (20 mL × 3) で抽出し、併合した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 / 1) で精製し、0.350 g の化合物 MH2 - 13 を得た。

【0109】

DCM 中の化合物 MH2 - 13 (0.350 g) の溶液を室温で塩酸ガス下で 2 時間反応させ、反応混合物を濃縮して 5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン塩酸塩 0.210 g を得た。

$\text{MS} (\text{ES}^+)$: $m/z = 244.1 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0110】

ピペラジン誘導体の代わりに、対応するピペリジン誘導体を使用して、本質的に 5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン (本明細書では中間体 M11 と称する) 塩酸塩について記載したように、以下の中間体 (表 4 に示す) を調製する。

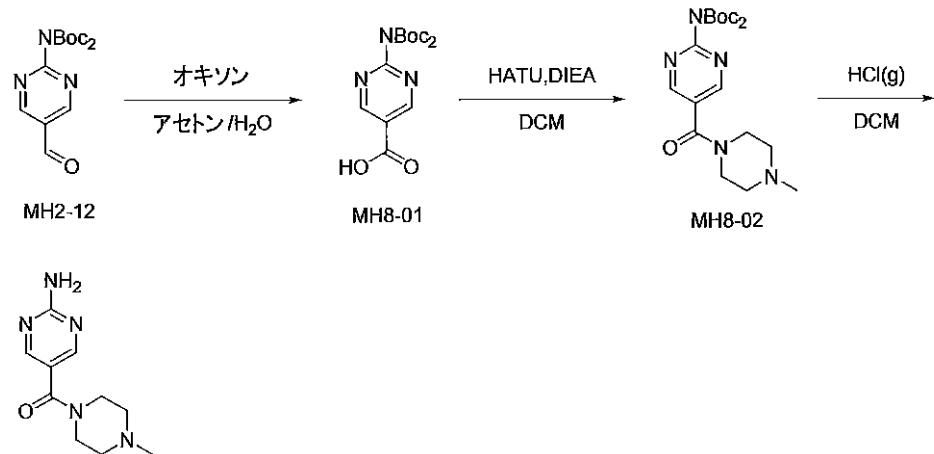
表4

中間体	化合物	構造	物理データ (MS) ($M+H$) ⁺
M12	5-((4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン		236.2

【0111】

10

調製例13：(2-アミノピリミジン-5-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(中間体M13)



【0112】

室温で2時間攪拌しながら、アセトン(10mL)および水(3mL)中の化合物MH2-12(0.315g)の混合物にオキソン(1.810g)を添加する。水(20mL)を加え、DCM(25mL×3)で抽出し、併合した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して0.290gの化合物MH8-01を得た。

30

【0113】

室温で1時間攪拌しながら、DCM(10mL)中の化合物MH8-01(0.290g)の溶液にHATU(0.488g)およびDIEA(0.221g)を連続して添加し、1-メチルピペラジン(0.105g)を室温で添加した後、溶液を2時間反応させる。水(20mL)を加え、DCM(20mL×3)で抽出し、併合した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50/1)により精製して0.250gの化合物MH8-02を得た。

40

【0114】

DCM(10mL)中の化合物MH8-02(0.150g)の溶液を室温で塩酸ガス下で2時間反応させ、水(10mL)を加え、次いでNa₂CO₃でpHを8-9に調整し、得られた水溶液を混合溶媒(DCM/MeOH=10/1)(20mL×5)で抽出した。併合した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して0.060gの(2-アミノピリミジン-5-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンを得た。

MS(ES⁺) : m/z = 223.1 (M+H)⁺。

【0115】

ピリミジン誘導体の代わりに対応するピリジン誘導体を用いて、本質的に(2-アミノピリミジン-5-イル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(本明細書では中

50

間体M13と呼ぶ)について記載したようにして以下の中間体(表5に示す)を調製する。

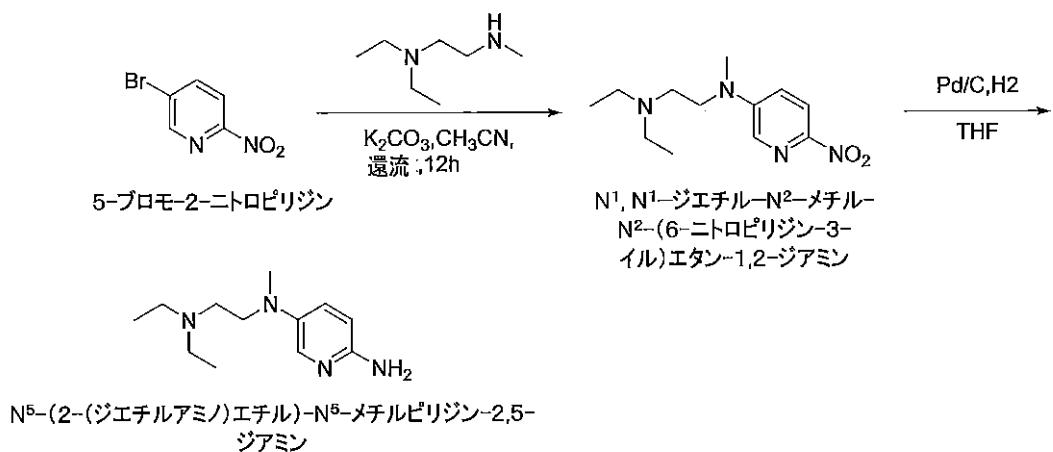
表5

中間体	化合物	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺
M14	(6-アミノピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン		221.1

10

【0116】

調製例15: N⁵-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-N⁵-メチルピリジン-2,5-ジアミン(中間体M15)



20

【0117】

アセトニトリル(10mL)中の2-ニトロ-5-ブロモピリジン(0.500g)の溶液に、N、N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン(0.305g)およびK₂CO₃(0.679g)を連続的に添加する。反応液を油浴中で82℃で15時間攪拌する。水(50mL)を加え、DCM(80mL×3)で抽出し、併合した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、0.400gの1-メチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)-ピペラジンを得た。

30

【0118】

水素ガス下、室温で2時間攪拌しながら、THF(15mL)中の1-メチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジンの溶液にPd/C(0.040g)を添加する。濾液を濾取した後、濃縮し、N⁵-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-N⁵-メチルピリジン-2,5-ジアミン0.350gを得た。MS(ES⁺): m/z = 223.2 (M+H)⁺。

40

【0119】

N、N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミンの代わりにN¹、N¹-ジエチル-N²、N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、本質的にN⁵-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-N⁵-メチルピリジン-2,5-ジアミン(本明細書では中間体M15と呼ぶ)について記載したようにして以下の中間体(表6に示す)を調製する。

50

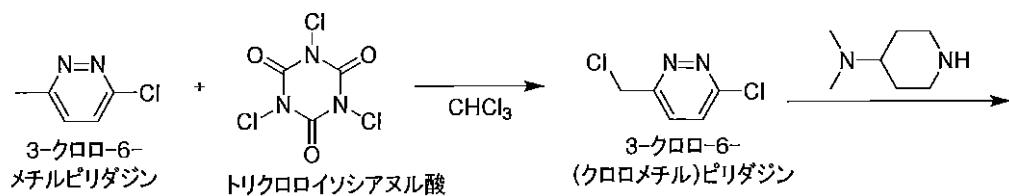
表6

中間体	化合物	構造	物理データ (MS) ($M+H$) ⁺
M16	$N^5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-N^5-メチルピリジン-2,5-ジアミン$		223.2

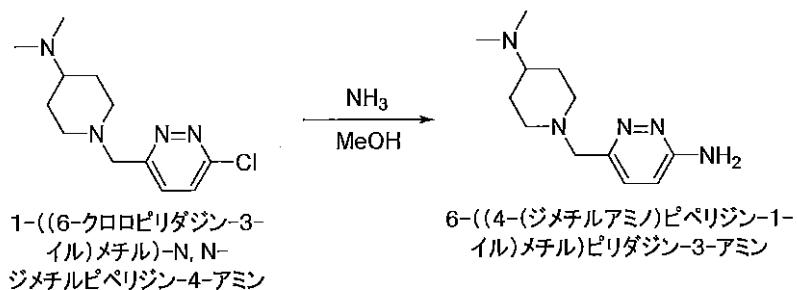
10

【0120】

調製例17：6 - ((4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリダジン - 3 - アミン（中間体M17）



20



30

【0121】

トリクロロイソシアヌル酸(0.189g)をCHCl₃(10mL)中の3-クロロ-6-メチルピリダジン(0.208g)の溶液に加え、油浴中で12時間60℃に加熱する。室温に冷却し、濾液を濾過により集め、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(P/E/E = 10/1)により精製して0.201gの3-クロロ-6-(クロロメチル)ピリダジンを得た。

【0122】

D MF(15mL)中の3-クロロ-6-(クロロメチル)ピリダジン(0.340g)の溶液にK₂CO₃(0.578g)、KI(0.070g)およびN,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(0.322g)を連続的に加える、油浴で50℃で1時間加熱する。室温に冷却し、DCM(50mL)を添加し、併合した有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、そして無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)により精製し、0.370gの1-((6-クロロピリダジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンを得た。

40

【0123】

-78℃のアンモニア下で100mLの封管にMeOH(20mL)を加え、次に、溶液の容量が30mLに上がるまで、1-((6-クロロピリダジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(0.370g)と酸化第一銅(0.532g)を続けて加える。外浴を外し、自然に室温に温めた後、70℃に加熱して12時間反応させる。濾液を濾取し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH =

50

15 / 1)により精製して、0.230 g の 6 - ((4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリダジン - 3 - アミンを得た。MS (ES⁺) : m/z = 236.2 (M + H)⁺。

【0124】

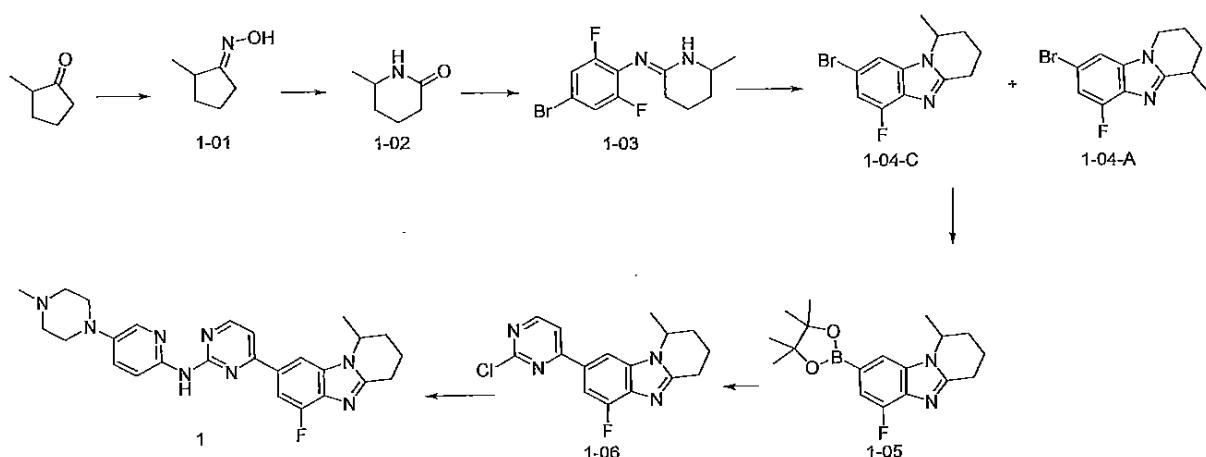
ピペリジン誘導体の代わりにピペラジン誘導体を使用して、本質的に 6 - ((4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリダジン - 3 - アミン(本明細書では中間体 M17 と称する)について記載したように、次の中間体(表7に示す)を調製する。

表7

中間体	化合物	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺
M18	6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン		194.1

【0125】

実施例1：化合物1の合成



【0126】

1. 化合物1-01

無水エタノール(70 mL)中の2-メチルシクロヘキサノン(5.200 g)、塩酸ヒドロキシリルアミン(9.200 g)およびトリエチルアミン(16.080 g)の混合物を油浴中85℃で一晩攪拌した。その後、反応液を濃縮し、残渣をEAで洗浄した。濾液を濾取した後、濃縮し、5.820 gの粗化合物1-01を得た。

【0127】

2. 化合物1-02

粗化合物1-01(5.820 g)を硫酸溶液(Con-H₂SO₄:H₂O=20 mL:5 mL)に溶解し、得られた混合物を油浴中90℃で90分間攪拌し、水(10 mL)を加えた。次いで、Na₂CO₃でpHを8-9に調整し、得られた水溶液をDCM(20 mL×5)で抽出し、併合した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して4.110 gの粗化合物1-02を得た。

【0128】

3. 化合物1-03

メチルベンゼン(40 mL)中の粗化合物1-02(4.110 g)および4-ブロモ-2,6-ジフルオロアニリン(3.780 g)の混合物にPOCl₃(4.180 g)を

10

20

30

40

50

添加し、油浴で加熱し、温度を 110^o に上げたときに T E A (2 . 7 7 0 g) を添加し、得られた混合物を 110^o で 20 分間反応させた。メチルベンゼンの一部を除去し、次いで Na₂CO₃ で pH を 8 - 9 に調整し、EA で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して 6 . 5 5 0 g の粗化合物 1 - 0 3 を得た。

【 0 1 2 9 】

4 . 化合物 1 - 0 4

D M F (6 0 m L) 中の粗化合物 1 - 0 3 (6 . 1 0 0 g) およびカリウム t e r t - プトキシド (4 . 5 2 0 g) の混合物を油浴中 100^o で 20 分間攪拌し、次いで 3 0 0 m L の EA で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (1 2 0 m L × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 1 / 5) で精製して、0 . 7 0 5 g の化合物 1 - 0 4 - A 、および 1 . 5 0 0 g の粗化合物 1 - 0 4 - C を得た。

10

【 0 1 3 0 】

5 . 化合物 1 - 0 5

D M S O (2 0 m L) 中の粗化合物 1 - 0 4 - C (0 . 9 5 7 g) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 2 9 0 g) 、トリシクロヘキシルホスфин (0 . 0 4 7 g) 、酢酸パラジウム (0 . 0 3 8 g) の混合物を油浴中 9 0^o で 1 時間窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を EA (6 0 m L) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (3 0 m L × 3) で洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して 2 . 2 9 0 g の粗化合物 1 - 0 5 を得た。

20

【 0 1 3 1 】

6 . 化合物 1 - 0 6

1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) および水 (3 m L) 中の粗化合物 1 - 0 5 (2 . 2 9 0 g) 、 2 , 4 - ジクロロピリミジン (0 . 7 5 5 g) 、 K₂CO₃ (1 . 4 0 0 g) および P d (d p p f) C l₂ - D C M (0 . 1 3 8 g) の混合物を油浴中 6 0^o で 2 時間窒素下で攪拌した。得られた混合物を EA (3 0 m L × 2) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (3 0 m L × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 1 / 1) で精製し、化合物 1 - 0 6 を 0 . 9 2 7 g 得た。

30

【 0 1 3 2 】

7 . 化合物 1

1 , 4 - ジオキサン (1 2 m L) 中の化合物 1 - 0 6 (0 . 4 0 0 g) 、中間体 M 1 (0 . 2 9 1 g) 、 Cs₂CO₃ (0 . 8 2 2 g) 、キサンホス (0 . 0 1 7 g) および P d 2 (d b a) 3 (0 . 0 2 7 g) の混合物を、油浴中 110^o で窒素ガス下で 1 時間攪拌し、引き続き、110^o で 0 . 5 時間マイクロ波下で反応させ続けた。得られた混合物に水 (1 0 m L) を加え、次いで D C M (2 0 m L × 3) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (3 0 m L × 1) で洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (D C M / MeOH = 2 0 / 1) で精製し、固体をメチル t e r t - プチルエーテル (1 0 m L) および n - ヘキサン (1 0 m L) で洗浄して、2 . 9 0 m g の化合物 1 を得た。M S (E S⁺) : m / z = 4 7 3 . 2 (M + H)⁺ 。

40

【 0 1 3 3 】

H - N M R (C D C l₃) : 8 . 4 9 8 - 8 . 5 1 1 (d , 1 H , C H) 、 8 . 3 7 3 - 8 . 3 9 6 (d , 1 H , C H) 、 8 . 1 6 7 (s , 1 H , C H) 、 8 . 0 4 0 - 8 . 0 4 7 (d , 1 H , C H) 、 7 . 9 6 3 (s , 1 H , C H) 、 7 . 6 3 1 - 7 . 6 6 0 (d , 1 H , C H) 、 7 . 3 4 6 - 7 . 6 6 0 (d d , 1 H , C H) 、 7 . 1 7 7 - 7 . 1 9 0 (d , 1 H , C H) 、 4 . 6 8 7 - 4 . 7 1 9 (m , 1 H , C H) 、 3 . 1 9 0 - 3 . 1 0 (m , 4 H , C H₂) 、 2 . 6 5 1 - 2 . 6 7 5 (m , 4 H , C H₂) 、 2 . 9 9 9 - 3 . 0 2 4 (m , 1 H , C H₂) 、 2 . 4 0 3 (s , 3 H , C H₃) 、 2 . 3 3 7 - 2 . 3 5 6 (m , 1 H , C H₂) 、 2 . 2 6 7 - 2 . 3 5 7 (m , 1 H , C H₂) 、 2 . 2

50

19 - 2 . 248 (m、1H、CH₂)、2 . 010 - 2 . 056 (m、2H、CH₂)
、1 . 602 - 1 . 618 (d、3H、CH₃)。

【0134】

実施例1-1 化合物1-06のキラル分離

異性体、例えばエナンチオマーの分離に有用な技術は当分野の技術の範囲内であり、そしてEliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. 有機化合物の立体化学、Wiley Interscience, NY, 1994年に記載されている。例えば、化合物1、2または15は、キラルカラムを使用する高速液体クロマトグラフィーによって、高い鏡像体過剰率（例えば、60%、70%、80%、90%、95%、99%またはそれ以上）に分割することができる。いくつかの実施形態において、実施例1の粗化合物1-06は、キラルカラムで直接精製されて、鏡像異性的に濃縮された化合物を提供する。

10

キラルHPLC条件：

カラム	CHIRALPAK IE
カラムサイズ	2cm *25cm
注入	0.7mL
移動相	Hex: EtOH =65:35(v/v)
流量	19mL/min
波長	UV 220nm
温度	35 °C
サンプル溶液	移動相において80mg/mL
分取HPLC装置	Prep-Gilson-HPLC
サンプル名	化合物1-06

20

【0135】

30

実施例1-2 化合物1aおよび化合物1bの合成

粗化合物1-06をキラルカラムで上記の条件下で精製して、化合物1-06-Aおよび化合物1-06-Bを得る。

【0136】

本質的にそれぞれ化合物1-06-Aおよび化合物1-06-Bを使用して実施例1の工程7について記載したようにして化合物1aおよび化合物1bを調製する。また、旋光度は、下記に示す各化合物について、ルドルフ旋光計を用いて3回測定した。

40

50

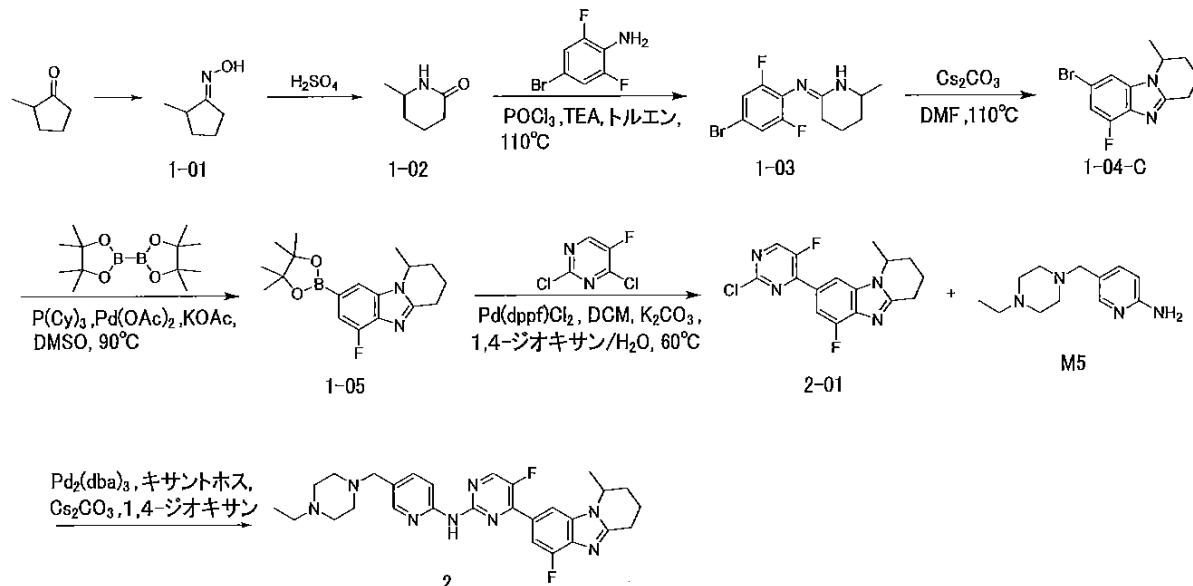
条件:

旋光管の長さ	100mm
温度	20 °C
サンプル溶液	3.0mg/mL in EtOH
サンプル名	化合物1aおよび化合物1b

10

結果:

	1 st (°)	2 nd (°)	3 rd (°)	平均 (°)
化合物1a	30.357	30.711	29.906	30.325
化合物1b	-35.430	-35.453	-35.298	-35.394

【0137】**実施例2：化合物2の合成****【0138】****1. 化合物1-01**

無水エタノール(70mL)中の2-メチルシクロヘキサノン(5.200g)、塩酸ヒドロキシリルアミン(9.200g)およびトリエチルアミン(16.080g)の混合物を油浴中85で一晩攪拌した。その後、反応液を濃縮し、残渣をEAで洗浄した。濾液を濾取した後、濃縮し、5.820gの粗化合物1-01を得た。

【0139】**2. 化合物1-02**

粗化合物1-01(5.820g)を硫酸溶液(c on - H2SO4 : H2O = 20mL : 5mL)に溶解し、得られた混合物を油浴中90で90分間攪拌し、水(10mL)を加えた。次いで、Na2CO3でpHを8-9に調整し、得られた水溶液をDCM(20mL × 5)で抽出し、併合した有機相を無水Na2SO4で乾燥し、減圧下で濃縮して4.110gの粗化合物1-02を得た。

【0140】

40

50

3. 化合物 1 - 0 3

メチルベンゼン (40 mL) 中の粗化合物 1 - 0 2 (4.110 g) および 4 - プロモ - 2, 6 - ジフルオロアニリン (3.780 g) の混合物に POCl_3 (4.180 g) を添加し、油浴で加熱し、温度を 110 $^{\circ}\text{C}$ に上げたときに TEA (2.770 g) を添加し、混合物を 110 $^{\circ}\text{C}$ で 20 分間反応させた。メチルベンゼンの一部を除去し、次いで Na_2CO_3 で pH を 8 - 9 に調整し、EA で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して 6.550 g の粗化合物 1 - 0 3 を得た。

【0141】

4. 化合物 1 - 0 4

10

D MF (60 mL) 中の粗化合物 1 - 0 3 (6.100 g) およびカリウム *tert* - ブトキシド (4.520 g) の混合物を油浴中 100 $^{\circ}\text{C}$ で 20 分間攪拌し、次いで 300 mL の EA で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (120 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 5) で精製して、0.705 g の化合物 1 - 0 4 - A、および 1.500 g の粗化合物 1 - 0 4 - C を得た。

【0142】

5. 化合物 1 - 0 5

20

D M SO (5 mL) 中の粗化合物 1 - 0 4 - C (0.200 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.270 g)、トリシクロヘキシルホスфин (0.039 g)、酢酸パラジウム (0.031 g) の混合物を湯浴中 90 $^{\circ}\text{C}$ で窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。得られた混合物を EA (50 mL) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (20 mL × 3) で洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、0.398 g の粗化合物 1 - 0 5 を得た。

【0143】

6. 化合物 2 - 0 1

1, 4 - ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) 中の粗化合物 1 - 0 5 (0.398 g)、2, 4 - ジクロロピリミジン (0.304 g)、 K_2CO_3 (0.502 g) および $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.050 g) の混合物を油浴中 60 $^{\circ}\text{C}$ で 80 分間窒素下で攪拌した。得られた混合物に水 (10 mL) を加え、次いで EA (20 mL × 2) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (20 mL × 1) で洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1) で精製して 0.165 g の化合物 2 - 0 1 を得た。

30

【0144】

7. 化合物 2

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の化合物 2 - 0 1 (0.030 g)、中間体 M5 (0.025 g)、 Cs_2CO_3 (0.067 g)、キサンホス (0.005 g) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.005 g) の混合物は、油浴中、110 $^{\circ}\text{C}$ で 3.5 時間窒素ガス下で攪拌した。得られた混合物に 20 mL の混合溶媒 (DCM / MeOH = 10 / 1) を加え、次いで濾過し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 8 / 1) により精製し、固体を 1, 4 - ジオキサン (5 mL) で洗浄し、0.024 g の化合物 2 を得た。MS (ES⁺) : m/z = 519.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0145】

H-NMR (CDCl_3) : 8.587 (s, 1H, NH)、8.448 - 8.457 (d, 1H, CH)、8.383 - 8.405 (d, 1H, CH)、8.280 - 8.286 (d, 1H, CH)、8.009 - 8.013 (d, 1H, CH)、7.804 - 7.837 (dd, 1H, CH)、7.686 - 7.714 (dd, 1H, CH)、4.681 - 4.728 (m, 1H, CH)、3.532 (s, 2H, CH_2)、3.189 - 3.256 (m, 1H, CH_2)、3.008 - 3.091 (m, 1H, CH_2)、2.654 (s, 8H, CH_2)、2.571 - 2.608 (m, 2H, CH_2)、2.22

50

6 - 2 . 2 9 9 (m、 1 H、 C H 2)、 2 . 1 1 1 - 2 . 1 5 (m、 1 H、 C H 2)、 2 . 0 1 2 - 2 . 0 5 3 (m、 2 H、 C H 2)、 1 . 5 9 6 - 1 . 6 1 2 (d、 3 H、 C H 3)、 1 . 1 7 4 - 1 . 2 1 0 (t、 3 H、 C H 3)。

【 0 1 4 6 】

実施例 2 - 1 化合物 2 - 0 1 のキラル分離

この実施形態において、実施例 2 の粗化合物 2 - 0 1 をキラルカラムで直接精製して、以下の条件下で化合物 2 - 0 1 - A および化合物 2 - 0 1 - B を得る。

キラルHPLC条件:

カラム	CHIRALPAK AD-H	10
カラムサイズ	2cm *25cm, 5 μm	
注入	1.0mL	
移動相	Hex: IPA =90:10(v/v)	
流量	20mL/min	
波長	UV 220nm	
温度	25 °C	
サンプル溶液	25.9mg/mL in EtOH:CAN=3:1	
分取HPLC装置	Prep-YMC-HPLC	20
サンプル名	化合物2-01	

【 0 1 4 7 】

実施例 2 - 2 化合物 2 a および化合物 2 b の合成

粗化合物 2 - 0 1 をキラルカラムで上記の条件下で精製して、化合物 2 - 0 1 - A および化合物 2 - 0 1 - B を得た。化合物 2 - 0 1 - A および化合物 2 - 0 1 - B をそれぞれ使用して、本質的に実施例 2 の工程 7 について記載したようにして、化合物 2 a および化合物 2 b を調製する。また、旋光度は、下記に示す各化合物について、ルドルフ旋光計を用いて 3 回測定した。

30

条件:

旋光管の長さ	100mm
温度	20 °C
サンプル溶液	DCMにおいて4.0mg/mL
サンプル名	化合物2aおよび化合物2b

40

結果:

	1 st (°)	2 nd (°)	3 rd (°)	平均 (°)
化合物2a	38.074	38.111	38.078	38.088
化合物2b	-32.070	-32.134	-31.903	-32.036

【 0 1 4 8 】

対応する中間体を用いて、本質的に実施例 2 について記載したようにして（表 8 に示す）以下の化合物を調製する。各化合物の 2 つのエナンチオマーがキラルカラム上で分離され

50

ている場合は、次に本質的に実施例 2 - 2 に記載されているようにそれらの旋光度をそれぞれ試験する。

表8

実施 例番 号	化学名	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺	イナンチオマー (旋光度)
1	4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-(4-メチルピラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		473.2	1a (+) 1b (-)
2	N-(5-((4-エチルピラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		519.3	2a (+) 2b (-)
3	5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-(4-メチルピラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		491.2	3a (+) 3b (-)
4	5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(6-((4-メチルピラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン		505.3	4a (+) 4b (-)
5	5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-((4-メチルピラジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		506.3	5a (+) 5b (-)
6	N-(5-((4-(ジメチルアミノ)ピベリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		534.3	6a (+) 6b (-)
7	N-(5-((4-(ジメチルアミノ)ピベリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		533.3	7a (+) 7b (-)
8	N-(5-(4-(ジメチルアミノ)ピベリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		519.3	8a (+) 8b (-)
9	(2-((5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)(4-メチルピラジン-1-イル)メタノン		520.2	9a (+) 9b (-)

10

20

30

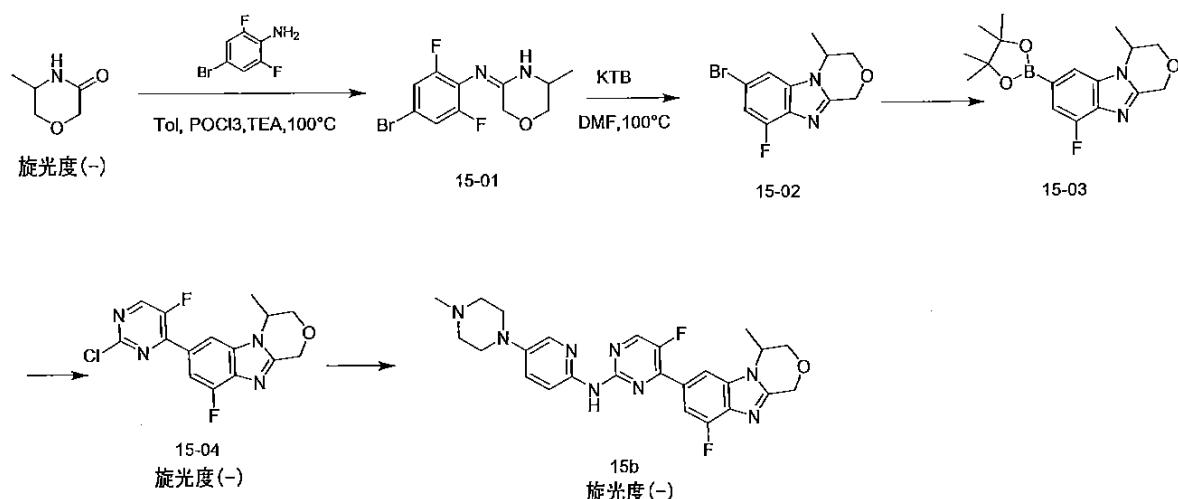
40

50

実施例番号	化学名	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺	エナンチオマー 旋光度
10	(6-((5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン		519.2	10a (+) 10b (-)
11	N5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-N2-(5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)-N5-メチルピリジン-2, 5-ジアミン		521.3	11a (+) 11b (-)
12	N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		571.3	12a (+) 12b (-)
13	N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-5-メチルピリミジン-2-アミン		517.3	13a (+) 13b (-)
14	5-クロロ-N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		535.2	14a (+) 14b (-)

【0149】

実施例15：化合物15bの合成



【0150】

1. 化合物15-01

メチルベンゼン(20mL)中の5-メチルモルホリン-3-オンの(-)エナンチオマー(0.200g)および4-ブロモ-2,6-ジフルオロアニリン(0.210g)の

10

20

30

40

50

混合物に POC₁₃ (0.510 g) を添加し、油浴中で加熱し、温度が 110 に上昇したとき TEA (0.210 g) を加え、得られた混合物を 110 で 40 分間反応させた。メチルベンゼンの一部を除去し、水 (10 mL) を加えた後に Na₂CO₃ で pH を 8 - 9 に調整し、次いで EA (20 mL × 2) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl (20 mL × 1) 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して 0.280 g の化合物 15 - 01 を得た。

【0151】

2. 化合物 15 - 02

DMF (5 mL) 中の化合物 15 - 01 (0.275 g) の混合物にカリウム tert-ブトキシド (0.482 g) を添加し、次に油浴中 70 で 30 分間攪拌した。得られた混合物を EA (20 mL × 3) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (30 mL × 4) で洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 5 / 1) により精製し、0.260 g の化合物 15 - 02 を得た。

10

【0152】

3. 化合物 15 - 03

DMSO (6 mL) 中の化合物 15 - 02 (0.260 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.320 g)、トリシクロヘキシルホスфин (0.050 g)、酢酸パラジウム (0.040 g) の混合物を油浴中、窒素雰囲気下 90 で 50 分間攪拌した。得られた混合物を EA (20 mL × 2) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して 0.258 g の化合物 15 - 03 を得た。

20

【0153】

4. 化合物 15 - 04

1,4-ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) 中の化合物 15 - 03 (0.120 g)、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (0.060 g)、K₂CO₃ (0.099 g) および Pd(dppf)Cl₂ · DCM (0.012 g) の混合物を油浴中で 60 で 1 時間窒素下で攪拌した。得られた混合物を EA (20 mL × 2) で抽出し、併合した有機相を飽和 NaCl 溶液 (20 mL × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、次いで分取 HPLC (DCM / MeOH = 30 / 1) で精製し、化合物 15 - 04 の (-) エナンチオマー 0.052 g を得た。

30

【0154】

5. 化合物 15 b

1,4-ジオキサン (2 mL) 中の化合物 15 - 04 の (-) エナンチオマー (20 mg)、中間体 M1 (0.017 g)、Cs₂CO₃ (0.056 g)、キサンホス (0.005 g) および Pd₂(dba)₃ (0.005 g) を、窒素気流下、110 で 1.5 時間マイクロ波反応させた。得られた混合物に 20 mL の混合溶媒 (DCM / MeOH = 10 / 1) を加え、濾液を濾過により回収し、次いで濃縮し、分取 HPLC (DCM / MeOH = 20 / 1) により精製し、得られた固体を n-ヘキサン (10 mL) で洗浄して 0.014 g の化合物 15 b を得た。MS (ES⁺) : m/z = 493.2 (M + H)⁺。

40

【0155】

H-NMR (CDCl₃) : 8.409 - 8.418 (d, 1H, CH)、8.211 - 8.288 (m, 2H, CH)、8.070 - 8.077 (d, 1H, CH)、8.019 - 8.023 (d, 1H, CH)、7.833 - 7.868 (m, 1H, CH)、5.118 - 5.158 (d, 1H, CH₂)、4.912 - 5.002 (d, 1H, CH₂)、4.522 - 4.584 (m, 1H, CH)、4.111 - 4.168 (m, 1H, CH₂)、4.039 - 4.075 (m, 1H, CH₂)、3.249 - 3.275 (m, 4H, CH₂)、2.724 - 2.748 (m, 4H, CH₂)、2.462 (s, 3H, CH₃)、1.662 - 1.678 (d, 3H, CH₃)。

【0156】

実施例 15 - 1 化合物 15 a および化合物 15 の合成

50

【0157】

化合物15aおよび化合物15bはエナンチオマーである。出発物質として5-メチルモルホリン-3-オンの(+)エナンチオマーを使用して、本質的に実施例15に記載の通りに化合物15aを調製する。

【0158】

他の実施形態では、粗5-メチルモルホリン-3-オンを出発材料として使用する。最終的に化合物15aおよび化合物15bを含む粗化合物15が得られるであろう。また、旋光度は、下記に示す各化合物について、ルドルフ旋光計を用いて3回測定した。

条件:

10

旋光管の長さ	100mm
温度	20 °C
サンプル	4.6mg/mL in DCM/MeOH (1:1)
サンプル名	化合物15aおよび化合物15b

結果:

20

	1 st (°)	2 nd (°)	3 rd (°)	平均 (°)
化合物15a	32.859	32.818	32.809	32.829
化合物15b	-28.979	-28.840	-28.967	-28.929

【0159】

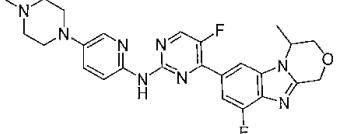
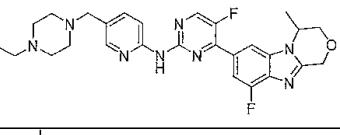
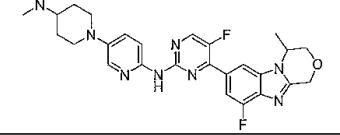
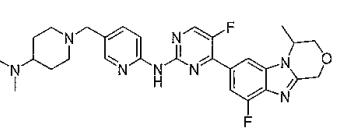
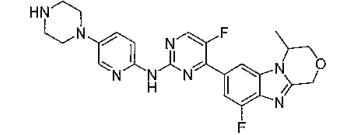
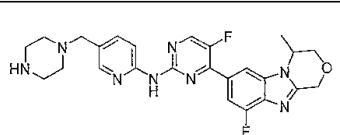
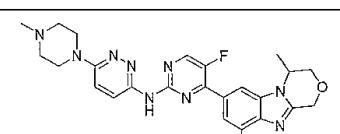
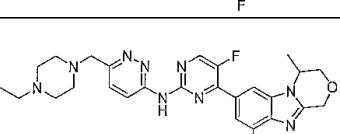
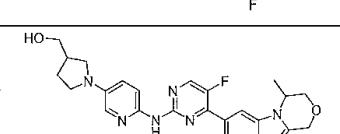
対応する中間体を使用し、出発物質として5-メチルモルホリン-3-オンの(+)および/または(-)エナンチオマーを使用して、本質的に実施例15について記載したようにして次の実施例の化合物(表9に示す)を調製する。それらの旋光度は、本質的に実施例15-1について記載したように試験した。

30

40

50

表9

実施例番号	化学名	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺	エンチオマー (旋光度)
15	5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)-N-(5-(4-メチルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		493.2	15a (+) 15b (-)
16	N-(5-((4-エチルビペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-アミン		521.3	16a (+) 16b (-)
17	N-(5-(4-(ジメチルアミノ)ピベリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-アミン		521.3	17a (+) 17b (-)
18	N-(5-((4-(ジメチルアミノ)ピベリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-アミン		535.3	18a (+) 18b (-)
19	5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)-N-(5-(ビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		479.2	19a (+) 19b (-)
20	5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)-N-(5-(ビペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		493.2	20a (+) 20b (-)
21	N-(5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(4-メチルビペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン		494.2	21a (+) 21b (-)
22	6-((4-エチルビペラジン-1-イル)メチル)-N-(5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン		522.2	22a (+) 22b (-)
23	(1-(6-((5-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール		494.2	23a (+) 23b (-)

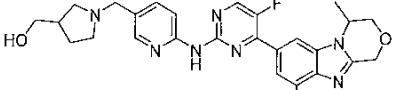
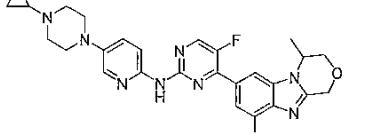
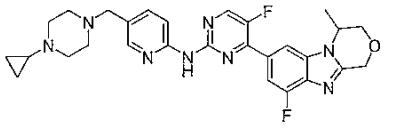
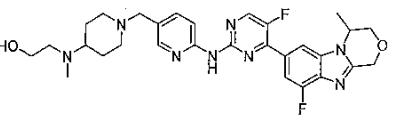
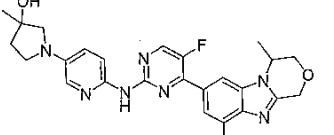
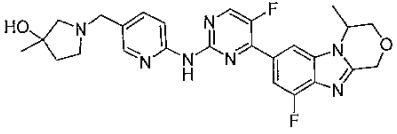
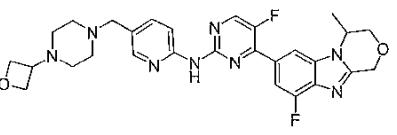
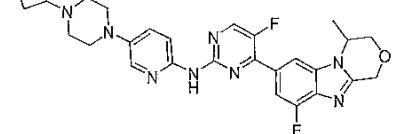
10

20

30

40

50

実施例番号	化学名	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺	エナンチオマー (旋光度)
24	(1-((6-((5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)メタノール		508.2	24a (+) 24b (-)
25	N-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-アミン		519.2	25a (+) 25b (-)
26	N-(5-((4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-アミン		533.3	26a (+) 26b (-)
27	2-((1-((6-((5-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-4-イル)(メチル)アミノ)エタン-1-オール		565.3	27a (+) 27b (-)
28	1-(6-((5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール		494.2	28a (+) 28b (-)
29	1-((6-((5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピロリジン-3-オール		508.2	29a (+) 29b (-)
30	5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)-N-(5-((4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		549.2	30a (+) 30b (-)
31	5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル)-N-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		535.2	31a (+) 31b (-)

10

20

30

40

50

実施例番号	化学名	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺	エナンチオマー (旋光度)
32	N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン-2-アミン		520.3	32a (+) 32b (-)
33	5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c] [1, 4]オキサジン-7-イル)-N-(5-((4'-メチル-1, 1'-ビペペラジン]-4-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		591.3	33a (+) 33b (-)
34	5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c] [1, 4]オキサジン-7-イル)-N-(5-((4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		590.3	34a (+) 34b (-)

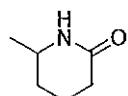
【0160】

10

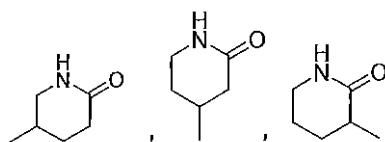
20

比較例

対応する中間体または出発物質を使用して、本質的に実施例1、2または15について記載されているように、以下の比較例を調製する。例えば、本質的に実施例2について記載したようにして、

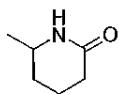


の代わりに



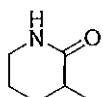
30

を用いて以下の比較例8、9および10（表10に示す）を調製し、本質的に実施例1について記載したようにして、



40

の代わりに



を用いて以下の比較例7を調製する。

50

表10

比較例番号	化学名	構造	物理データ (MS) (M+H) ⁺
1	5-フルオロ-4-(6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ[ベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-1, 1'-シクロプロパン]-8-イル)-N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		503.2
2	5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		476.2
3b	(R)-N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-フルオロ-4-イソプロピル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリミジン-2-アミン		548.3
4b	(R)-4-(4-エチル-9-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-7-イル)-N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン		534.3
5	5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		546.3
6	5-フルオロ-4-(6-フルオロ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		504.3
7	4-(6-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン		473.3
8	N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-フルオロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		519.3
9	N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-フルオロ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		519.3
10	N-(5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピリミジン-2-アミン		519.3

【0161】

上の表では、比較例3bおよび4bは本質的に実施例15に記載のとおりの合成であり、そして次に本質的に実施例15-1に記載のとおりにそれらの旋光度をそれぞれ試験する。比較例3bおよび4bは、両方とも負の旋光度を示す。

【0162】

薬理学的テスト

以下のアッセイの結果は、本明細書に例示された化合物が特異的CDK4/6阻害剤としておよび抗癌剤として有用であるという証拠を実証する。本明細書で使用されるように、「IC50」は、薬剤に対して可能な最大阻害応答の50%を生じる薬剤の濃度を指す。

10

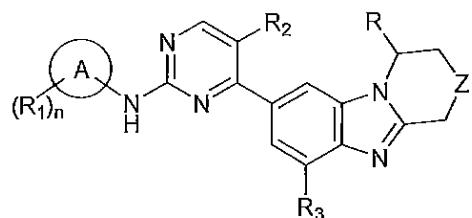
20

30

40

50

説明の便宜上、以下の一般構造を以下に示す。驚くべきことに、我々は「R」が生物学的活性、選択性および安全性に重大な影響を及ぼすことを見出した。



10

【0163】

試験1：細胞増殖アッセイによる異なる置換基の比較

試験管内増殖に対する試験化合物の効果をMTS細胞生存率アッセイにより測定した。

【0164】

細胞培養

ヒト結腸直腸癌細胞（colo-205）を培養で増殖させる（colo-205を12% FBS、1% P/S、および1% L-グルタミンを含むDMEM培地内で増殖させる）。

【0165】

MTS細胞生存率アッセイ：

1. 96ウェルプレートの1ウェルあたり 4×10^3 細胞の密度で細胞を播種し、24時間育成させる；

2. 細胞に様々な濃度の試験化合物を加える；

3. 7日間の暴露でインキュベートする；

4. 細胞増殖アッセイキット（Promega）の指示に従って試薬を調製する；

5. 最終容量 $100 \mu\text{l}$ / ウェルの無血清培地に交換する。バックグラウンドを差し引くためだけの培地でウェルのセットを準備する；

6. 各ウェルにPMSを含有する $20 \mu\text{l}$ のMTS溶液を添加する（MTSの最終濃度は 0.33 mg/mL となる）；

7. 加湿した5%CO₂雰囲気中で37℃で1-4時間インキュベートする；

8. VICTOR（商標）X5プレートリーダー（PerkinElmer）を用いて490nmで吸光度を記録する。

全ての実験点を3つのウェルに設定し、そして全ての実験を少なくとも3回繰り返した。

ソフトウェア（Graphpad prism 6）を用いて用量反応曲線からIC₅₀値を算出し、結果を表11に示す。

【0166】

表11

サンプル	IC ₅₀ (colo-205) / μM
LY2835219	0.136
実施例1	0.078
実施例2	0.053
比較例1	6.644
比較例2	8.897

20

30

40

【0167】

上記の例示化合物は、表11に示すようにこのモデルにおいて抗腫瘍活性を示し、従って、本発明の例示化合物は、Rb+腫瘍に対してより強力な体内活性を有することを実証し

50

ている。既知の化合物 LY2835219 (Abemaciclib) と比較して、本発明の化合物、例えば実施例 1 または 2 の化合物は Rb+ 腫瘍に対してより強力な阻害を有する。比較例 1 (以下、Com. EX. 1 という。R はスピロ) および比較例 2 (以下、Com. EX. 2 という。R は H) と比較して、本発明の化合物、例えば、実施例 1 または 2 の化合物 (R はメチル) は、Rb+ 腫瘍に対してはるかに強力な阻害を有する。

【0168】

上記の例示化合物はまた、R が H またはスピロではなくメチルであることがこのモデルにおいてはるかに強力な生物学的活性を有することを示している。以上の結果から、置換基の種類が Rb+ 腫瘍の抑制に大きな影響を与えることがわかる。

【0169】

試験 2：安全性試験による異なる置換基の比較

上記のようにして調製された選択化合物を、体重の変化および死亡が起こったかどうかに従って安全性をアッセイし、その手順を本明細書に記載した。試験化合物を適切なビヒクル中に調製し、経口胃管栄養法により BALB/c マウス (22 - 23 g) に投与する。体重と死亡率は、毒性の一般的な尺度とみなされる。体重減少 (% 体重変化) は、治療期間中に治療群をビヒクル対照群と比較することによって週に 2 回計算される。化合物 2 および 16 は、これらのモデルにおいて、200 mg/kg (qd) で投与された場合、ほとんど体重減少を示さない。同じ投与量で 2 週間の治療後、比較例 3b 「および比較例 4b」は、はるかに多くの体重減少を引き起こし、各群 (6 匹のマウス) において 4 匹および 5 匹のマウスが死亡してさらに高い死亡率を引き起こしあえする。

【0170】

結果を表 12 に示した。「*」は「5 % 未満の体重減少」を表す。「**」は「5 % を超え 10 % 未満の体重減少」を表す。「***」は「10 % 超 30 % 未満の体重減少」を表す。「****」は「30 % を超える減量」を表す。「+」は「死亡が発生した」ことを表す。「-」は「死亡なし」を表す。

表 12

サンプル	体重	所見
LY2835219	*	-
実施例 2b	*	-
実施例 16b	*	-
比較例 3b	***	+
比較例 4b	***	+

【0171】

驚いたことに、比較例 3b (R はイソプロピル) または比較例 4b (R はエチル) はより多くの副作用と毒性を有することがわかった。しかしながら、本発明の例示化合物、例えば化合物 2b または 16b (R はメチル) は、はるかに安全であり、従って置換基の種類が安全性に重大な影響を及ぼすことを証明している。

【0172】

試験 3：CDK キナーゼアッセイによる置換基数の影響

化合物が CDK キナーゼに対する親和性 (CDK2 / CycA2、CDK4 / CycD3、CDK6 / CycD3) を示すことを実証するために、CDK キナーゼアッセイを実施した。

【0173】

反応緩衝液を以下のように調製した：CDK2, 6 用キナーゼ塩基性緩衝液 (50 mM HEPES, pH 7.5; 0.0015% Brigi-35; 10 mM MgCl2; 2 m

10

20

30

40

50

M D T T) ; C D K 4 用キナーゼ塩基性緩衝液 (2 0 m M H E P E S , p H 7 . 5 ; 0 . 0 1 % T r i t o n X - 1 0 0 ; 1 0 m M M g C l _ 2 ; 2 m M D T T) 。停止緩衝液 (1 0 0 m M H E P E S , p H 7 . 5 ; 0 . 0 1 5 % B r i j - 3 5 ; 0 . 2 % コーティング試薬 # 3 ; 5 0 m M E D T A) 。

【 0 1 7 4 】

酵素反応プロトコール :

1) 1 0 0 % D M S O で反応中の化合物を最終所望の最高濃度の 5 0 倍に希釈する。 9 6 ウェルプレートのウェルに 1 0 0 μ L のこの化合物希釈液を移す。次に、次のウェルに 3 0 μ L から 6 0 μ L の 1 0 0 % D M S O を移して合計 1 0 の濃度になるように化合物を段階的に希釈します。同じ 9 6 ウェルプレートに化合物なしの対象および酵素なしの対象 2 つの空のウェルに 1 0 0 μ L の 1 0 0 % D M S O を添加する。プレートにソースプレートとしてマークする。

10

2) ソースプレートから 1 0 μ L の化合物を、中間プレートとして 9 0 μ L のキナーゼ緩衝液を含む新しい 9 6 ウェルプレートに移すことにより、中間プレートを調製する。

3) 9 6 ウェルの中間プレートから 3 8 4 ウェルのプレートに 5 μ L の化合物を二重に移す。

4) 3 8 4 ウェルアッセイプレートの各ウェルに 2 . 5 μ L の酵素溶液 1 0 μ L を加える。

5) 室温で 1 0 分間インキュベートする。

6) F A M 標識ペプチドと A T P をキナーゼベースバッファーに加えた 1 0 μ L の 2 . 5 \times の基質溶液を加える。以下の表 (表 1 3) としての酵素および基質に対する反応濃度を次の表に示す (表 1 3) 。

20

表13

酵素	酵素(nM)	ATP(μ M)	ペプチド	ペプチド濃度(μ M)
CDK2	10	30	P18	3
CDK4	10	280	P8	3
CDK6	15	800	P8	3

30

【 0 1 7 5 】

7) 2 8 で一定時間インキュベートする。

8) 2 5 μ L の停止緩衝液を添加して反応を停止させる。

9) キャリパーにデータを収集し、次に変換値を抑制値に変換する。

阻害率 = (最大変換) / (最大最小) \times 1 0 0 。

本明細書において、「最大」は D M S O 対照を表し、「最小」は低対照を表す。

1 0) X L F i t E X C E L アドインバージョン 4 . 3 . 1 においてパーセント阻害を使用して I C 5 0 値を得るための曲線フィッティング。使用される式は、 Y = ボトム + (トップ - ボトム) / (1 + (I C 5 0 / X) ^ H i l l S l o p e) である。 Y は抑制率 (%) である。 X は試験化合物の濃度である。

40

【 0 1 7 6 】

結果を I C 5 0 値と表して表 1 4 に示す。

50

表14

サンプル	IC ₅₀ (CDK2) / μM	IC ₅₀ (CDK4) / μM	IC ₅₀ (CDK6) / μM
LY2835219	0.039	0.002	0.022
実施例1	>0.3	0.002	0.023
実施例2	>0.3	0.002	0.031
実施例16b	>0.3	0.003	0.040
比較例5	0.040	0.003	0.017
比較例6	0.040	0.007	0.014

【0177】

上の表に示すように、メチルの数が選択性に非常に重要な影響を及ぼすことがわかる。驚くべきことに、本発明の例示化合物は、表14に示すように、上記CDK2キナーゼ阻害アッセイにおいて > 0.3 μM の IC₅₀ および上記 CDK4 / 6 キナーゼ阻害アッセイにおいて 0.040 μM の IC₅₀ を示す。本発明の化合物は CDK4 / 6 キナーゼ活性のより選択性的な阻害剤である。したがって、例示化合物（Rは1つのメチルのみを表す）が、既知化合物 LY2835219 および比較例、例えば比較例5または比較例6（Rは2個のメチルを表す）と比較して、CDK4 / 6 のより特異的な阻害剤であることが示される。

【0178】

試験4：置換基の効果

上記のように調製した選択性化合物を、本明細書に記載の生物学的手順に従ってアッセイした。結果は以下の表の通りであった。

表15

表15

サンプル	構造	IC ₅₀ (CDK4) / μM	IC ₅₀ (CDK6) / μM
実施例1		0.002	0.023
比較例7		0.057	0.110

【0179】

また、実施例2とその比較例8、9または10との直接比較結果を次の表16に示した。

「++++」は「0.2 μM未満の IC₅₀ 値」を表す。「+++」は、「0.2 μM超かつ1.0 μM未満の IC₅₀ 値」を表す。「++」は「1.0 μM超かつ2.0 μM未満の IC₅₀ 値」を表す。「+」は「2.0 μMを超える IC₅₀ 値」を表す。

表16

10

20

30

40

50

表16

サンプル	構造	$IC_{50}(\text{colo}-205) / \mu\text{M}$
実施例1		+++
比較例8		++
比較例9		++
比較例10		++

【0180】

上記の表15および16に示すように、置換基部位も生物学的活性に重要な役割を果たすことがわかる。置換基の部位変化から生じる生物学的活性への影響は非常に予想外である。

【0181】

上に示された結果に示されるように、6員複素環の「R」が生物学的活性、選択性および安全性に重大な影響を及ぼすことを知ることができる。驚くべきことに、前記6員複素環中にメチルが1つしか存在しない場合、効果は少なくとも以下のように得られるであろう。

- (1) 生物活性の向上
- (2) 選択性が良い
- (3) 低副作用。

【0182】

テスト5：光学性の影響

上記のように調製された選択化合物を、試験3(CDKキナーゼアッセイ)として記載されている生物学的手順に従ってアッセイした。結果は以下の表の通りであった。

表17

サンプル	$IC_{50}(\text{CDK4}) / \text{nM}$	$IC_{50}(\text{CDK6}) / \text{nM}$	サンプル	$IC_{50}(\text{CDK4}) / \text{nM}$	$IC_{50}(\text{CDK6}) / \text{nM}$
LY2835219	2	22			
化合物1a	3.0	121	化合物1b	1.7	23
化合物2a	4.1	108	化合物2b	1.9	22
化合物15a	6.7	230	化合物15b	1.8	23
化合物16a	17.6	>300	化合物16b	3.4	45

【0183】

10

20

30

40

50

上記の表に示されるように、CDK4/6を阻害することにおいて、化合物1b、2b、15b、16bがそれぞれ化合物1a、2a、15a、16aよりも強力であることがわかり、本化合物の(-)エナンチオマーが(+)エナンチオマーに対して有利であることが実証されている。

【0184】

場合によっては、本明細書に開示されている化合物は、1つのエナンチオマー [例えば(-)エナンチオマーまたは(+)エナンチオマー] が高いエナンチオマー過剰率で存在する場合に投与される。一例では、例えば-35.394° (c = 3.0 mg/mL, EtOH) の負の旋光度を有する化合物1bのエナンチオマーは、正の旋光度 +30.325° 回転 (c = 3.0 mg/mL, EtOH) を有するエナンチオマー (化合物1a) よりも CDK4/6 酵素に対して高い活性を有する。別の例において、例えば、-32.036° (c = 4.0 mg/mL, DCM) の負の旋光度を有する化合物2bのエナンチオマーは、+38.088° (c = 4.0 mg/mL, DCM) の正の旋光度を有するエナンチオマーよりも CDK4/6 酵素に対する活性が高い。他の例において、例えば、-28.929° (c = 4.6 mg/mL, DCM/MeOH = 1:1) の負の旋光度を有する化合物15bのエナンチオマーは、+32.829° (c = 4.6 mg/mL, DCM/MeOH = 1:1) の正の旋光度を有するエナンチオマーより CDK4/6 酵素に対して高い活性を有する。

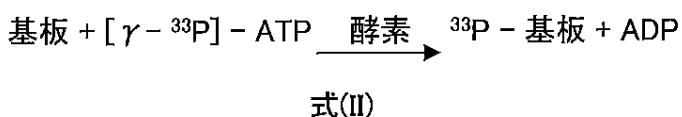
【0185】

試験6：分子レベルでのCDKキナーゼの他のサブタイプに対する阻害活性および選択性試験

本発明の代表的化合物2bを試験化合物として用い、陽性対照薬LY2835219 (Abemaciclib)と比較してCDKキナーゼ阻害活性と選択性を比較した。

【0186】

この方法のメカニズムは式(II)に示される。キナーゼは、タンパク質基質のリン酸化を触媒して、³³P標識ATP (-³³P-ATP) 上の³³Pを反応系内のタンパク質基質に標識する。反応系をP81イオン交換膜上にスポットし、膜を0.75%リン酸緩衝液で十分に洗浄した。放射性リン酸化基質は膜上に残り、キナーゼ活性は基質タンパク質放射性標識の強度を記録することによって反映された。



【0187】

データは Prism 4 ソフトウェア (Graph Pad) を用いて処理され、曲線適合式は以下の通りであった。

$Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X)^*)} \times \text{ヒルスロープ})$; ここで、Yは抑制率(%)である。Xは阻害剤の濃度の対数である。

【0188】

結果：様々なCDKキナーゼのスクリーニングを通して、代表的な化合物2、2a、および2bは、CDK1/2/7/9を阻害するために0.4 μMを超えるIC₅₀を有し、これは、CDK4/6のそれより10倍から数千倍高いことが分かった。(表18参照)

10

20

30

40

50

表18:CDKキナーゼ阻害活性

キナーゼ	IC ₅₀ (nM)			
	LY2835219	化合物2	化合物2a	化合物2b
CDK1/cyclin B	308	2350	3573	1683
CDK2/cyclin E	90	474	596	441
CDK7/cyclin H	2071	1050	2370	664
CDK9/cyclin T1	111	572	779	649

10

【0189】

結論：分子レベルでは、本発明の代表的な化合物2および化合物2bは、CDK4/6に対して強い阻害効果を示し、CDK1/2/7/9に対して弱い阻害効果を示し、化合物2および化合物2bが優れた選択性を持つCDK4/6キナーゼ阻害剤であることを示す。化合物2aは、CDK4に対して強い阻害効果、CDK6に対してわずかな阻害効果、およびCDK1/2/7/9に対して非常に弱い阻害効果を示し、化合物2aが極端な選択性を有するCDK4キナーゼ阻害剤および良好な選択性を有するCDK6キナーゼ阻害剤であることを示す。さらに、CDK1/2/9とCDK4/6との間の本発明の代表的化合物の選択性は、LY2835219(Abemaciclib)のそれよりもかなり高かった。

20

【0190】

テスト7：JeKo-1異種移植動物モデルに対する腫瘍退縮効果

JeKo-1細胞を、20%ウシ胎児血清を含む RPMI1640培地で培養した。指數関数的に増殖するJeKo-1細胞を回収し、NOD/SCIDマウスの皮下腫瘍接種に適した濃度になるようにPBSに再懸濁した。70匹の雌マウスの右側に5×10⁶個のJeKo-1細胞を皮下接種し、PBSおよびマトリゲル(1:1)に再懸濁した。平均腫瘍体積が134mm³に達したとき、マウスを腫瘍の大きさに従って無作為にグループ分けして投与した。

30

【0191】

48匹のマウスを実験群に分け、残りの22匹のマウスは実験に使用しなかった。腫瘍体積は、長径×短径²/2として計算される。試料は、溶媒対照群、試験薬代表化合物2b(10mg/kg)、試験薬代表化合物2b(25mg/kg)、試験薬代表化合物2b(50mg/kg)、試験薬代表化合物2b(100mg/kg)に分けた。各グループにマウス8匹ずつで合計6グループに分け、1日1回強制経口投与した後、19日間連続投与した。有効性は、TGIの相対的腫瘍増殖阻害率に従って評価される。

【0192】

計算式は以下の通りである：TGI(%) = (C - T) / C × 100% (CおよびTはそれぞれ溶媒対照群の平均腫瘍重量および処置群の平均腫瘍重量)。TGI(%)値が高いほど効力が優れていることを示し、TGI(%)値が低いほど効力が劣ることを示す。

40

【0193】

結果：化合物2bは優れた抗腫瘍活性を示す。

表19 JeKo-1異種移植モデルにおける代表的化合物2bの抗腫瘍有効性評価

50

表19 JeKo-1異種移植モデルにおける代表的化合物2bの抗腫瘍有効性評価

グループ	投与量 (mg/kg)	相対的腫瘍増殖抑制率 (TGI(%))	p値 ^a
溶媒対照	—	—	—
化合物2b	10	42.7	0.087
化合物2b	25	73.8	0.003
化合物2b	50	98.3	0.001
化合物2b	100	104.5	0.001

注意：

a : p 値は、処置群および溶媒対照群についての腫瘍体積の比較分析である。

【0194】

したがって、場合によっては、疾患を治療するために、高い鏡像体過剰率の負の旋光度を有する鏡像異性体を有する化合物1、2または15を対象に投与することが有益である。意外にも、化合物1b、2bまたは15bを含むがこれらに限定されない本化合物の光学的に純粋な(-)エナンチオマーは、対象においてCDK4/6によって媒介される疾患を治療するためのより強力な薬物である。

10

【0195】

本発明の多数の実施形態を説明した。しかしながら、本発明の精神および範囲から逸脱することなく様々な修正を加えることができる事が理解されよう。他の実施形態は特許請求の範囲に属する。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/4985(2006.01)	F I	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/5365(2006.01)		A 6 1 K	31/5365

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

興経済技術開発区地盛北街1号B区29号楼

(72)発明者 王 家炳

中華人民共和国 1 0 0 1 7 6 北京市大興経済技術開発区地盛北街1号B区29号楼

(72)発明者 丁 列明

中華人民共和国 3 1 1 1 0 0 浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路355号

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2016/173505 (WO , A 1)

国際公開第2016/168641 (WO , A 1)

国際公開第2012/002527 (WO , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 4 9 8 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)