

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6433974号
(P6433974)

(45) 発行日 平成30年12月5日(2018.12.5)

(24) 登録日 平成30年11月16日(2018.11.16)

(51) Int.Cl.

F 1

C 07 D 401/14	(2006.01)	C 07 D 401/14	C S P
A 61 K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506	
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00	
A 61 P 7/06	(2006.01)	A 61 P 7/06	

請求項の数 50 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-502191 (P2016-502191)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日 (2014.3.13)
 (65) 公表番号 特表2016-513661 (P2016-513661A)
 (43) 公表日 平成28年5月16日 (2016.5.16)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/026595
 (87) 國際公開番号 WO2014/151871
 (87) 國際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 審査請求日 平成29年3月1日 (2017.3.1)
 (31) 優先権主張番号 61/785,460
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 513014318
 トレロ ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ユタ 84043, リーハイ、 ダブリュー. エグゼクティブ
 パークウェイ 2975, スイート 320
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 吳 英燐
 (74) 代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

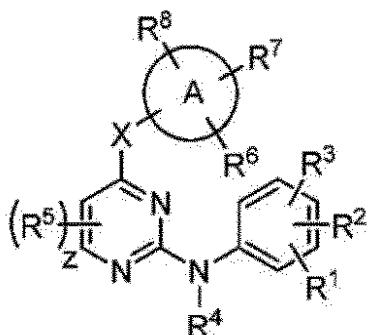
(54) 【発明の名称】 J A K 2 および A L K 2 阻害剤およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造(I) :

【化 1】



(I)

[式中 :

A は、 6員のヘテロアリール環を表し ;

X は、 - NH - 、 - O - 、 - S (O)m - 、 - CH2 - 、 - CHOH - または - C (= O) - であり ;

10

20

R¹は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、-S(O)_mC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、-OCH₂CH₂R⁹、-(CH₂)_nNR^aR^b、または-CO NR^aR^bであり；

R²は、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、-S(O)_mC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、-OCH₂CH₂R⁹、-(CH₂)_nNR^aR^b、または-CO NR^aR^bであり；

R³は、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、-S(O)_mC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、-OCH₂CH₂R⁹、-(CH₂)_nNR^aR^b、-CONR^aR^bまたは-NHCCHR^aR^bであり； 10

R⁴は、HまたはC₁-C₆アルキルであり；

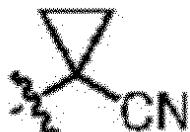
R⁵は、各出現において、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルコキシ、-CN、C₁-C₆ニトリリルアルキルまたはC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり；

R⁶およびR⁷は、各々、独立して、H、ハロ、ヒドロキシリル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルコキシ、C₁-C₆ニトリリルアルキル、C₃-C₆ニトリリルシクロアルキル、C₃-C₆ニトリリルシクロアルキルアルキルまたは-(CH₂)_nNR^aR^bであり； 20

R⁸はヘテロアリールであり；

R⁹は、-H、-F、-Cl、C₁-C₄アルキル、C₂-C₃アルケニル、C₂-C₃アルキニル、C₃-C₄シクロアルキル、-CH₂OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(O)_mCH₃、-CH₂CN、-CH₂OCH₃、-CH₂S(O)_mCH₃、-CN、-CH₂CH₃CN、-C(CH₃)₂CNまたは

【化2】



30

であり；

R^aおよびR^bは、各々、独立して、-H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキルであるか、またはR^aおよびR^bは、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒にになって、必要に応じて置換された5または6員の飽和炭素環または複素環を形成し；

mは0、1または2であり；

nは0、1、2または3であり：および

zは0、1または2であり；

但し：

XがNHであり、Aが6員の芳香族環であって、R¹、R²またはR³の1つが4-メチルピペラジン-1-イルであって、R¹、R²またはR³のもう1つがFまたはCF₃である場合、R⁵はHではないか、またはR⁶、R⁷もしくはR⁸のいずれも-CH₂CNではないかのどちらかであり；および

C₁-C₆アルコキシはヘテロシクリルで置換されていない】

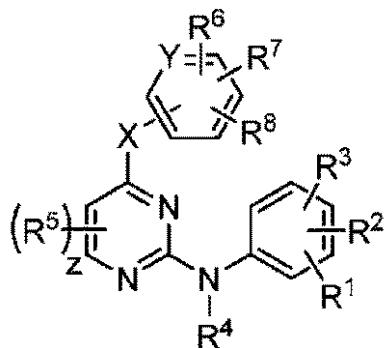
を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項2】

前記化合物が以下の構造(I I)：

40

【化3】



(II)

10

[式中：

Xは-NH-であり；

YはNであり；

R¹はHまたはC₁-C₆アルコキシであり；R²はハロまたはC₁-C₆アルコキシであり；

20

R³はC₁-C₆アルコキシまたは-(CH₂)_nNR^aR^bであり；R⁴はHであり；R⁵は、各出現において、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-CNまたはC₁-C₆ニトリリルアルキルであり；R⁶はH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ニトリリルアルキルまたはC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり、R⁷はH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ニトリリルアルキルまたはC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり；R⁸はヘテロアリールであり；および

zは0、1または2である]

30

を有する、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項3】

Xが-NH-である、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項4】

Aがピリジニル環である、請求項1または3のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項5】

R¹がHである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

40

【請求項6】

R¹がC₁-C₆アルコキシである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項7】

R¹がメトキシである、請求項6に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項8】

R²がハロである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

50

【請求項 9】

R^2 が F または C_1 である、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 10】

R^2 が C_1 - C_6 アルコキシである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 11】

R^2 がメトキシである、請求項 10 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 12】

R^3 が - (CH₂)_nNR^aR^b であって、 R^a および R^b が連結して、複素環を形成する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

10

【請求項 13】

前記複素環が、置換されたまたは非置換のピペラジニル環である、請求項 12 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 14】

前記置換されたピペラジニル環が N - 置換ピペラジニル環であって、該置換が C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 カルボキシアルキルカルボニルおよび C_1 - C_6 ヒドロキシアルキルから選択される、請求項 13 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

20

【請求項 15】

R^3 が C_1 - C_6 アルコキシである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

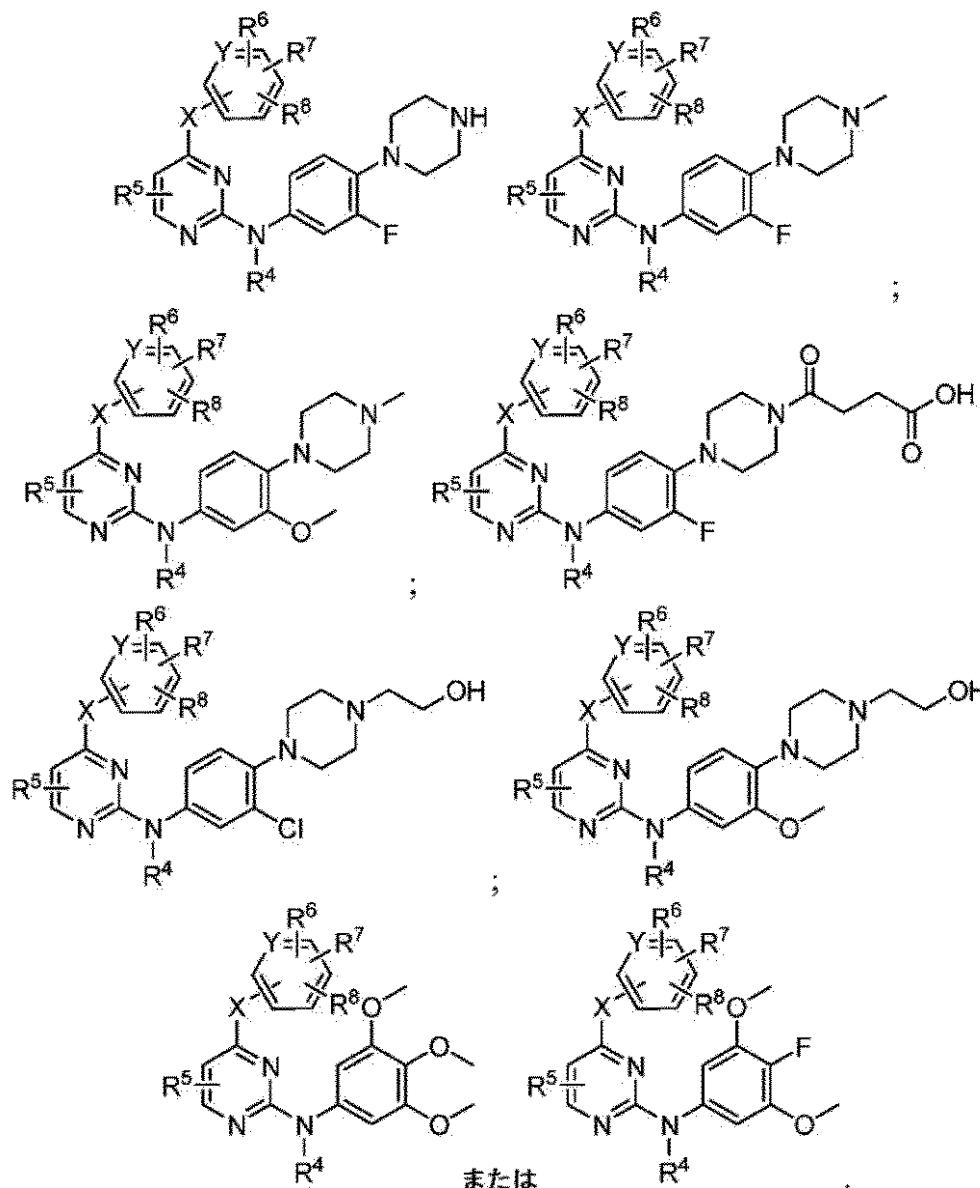
【請求項 16】

R^3 がメトキシである、請求項 15 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 17】

前記化合物が以下の構造：

【化4】



のうちの1つを有する、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項18】

R^5 がHである、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項19】

R^5 がメチルである、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項20】

R^5 がクロロまたはフルオロである、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項21】

R^5 がニトリリルである、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項22】

R^5 がメトキシである、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 2 3】

R⁶ および R⁷ の少なくとも 1 つが H である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 2 4】

R⁶ および R⁷ の少なくとも 1 つがフルオロまたはクロロである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 2 5】

R⁶ および R⁷ の少なくとも 1 つが C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。10

【請求項 2 6】

前記 C₁ - C₆ アルキルがメチルである、請求項 2 5 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 2 7】

R⁶ または R⁷ の 1 つが C₁ - C₆ ニトリリルアルキルである、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 2 8】

前記 C₁ - C₆ ニトリリルアルキルが - CH₂CN である、請求項 2 7 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。20

【請求項 2 9】

R⁶ または R⁷ の 1 つが C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキルである、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 3 0】

前記 C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキルが、
【化 5】



30

である、請求項 2 9 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 3 1】

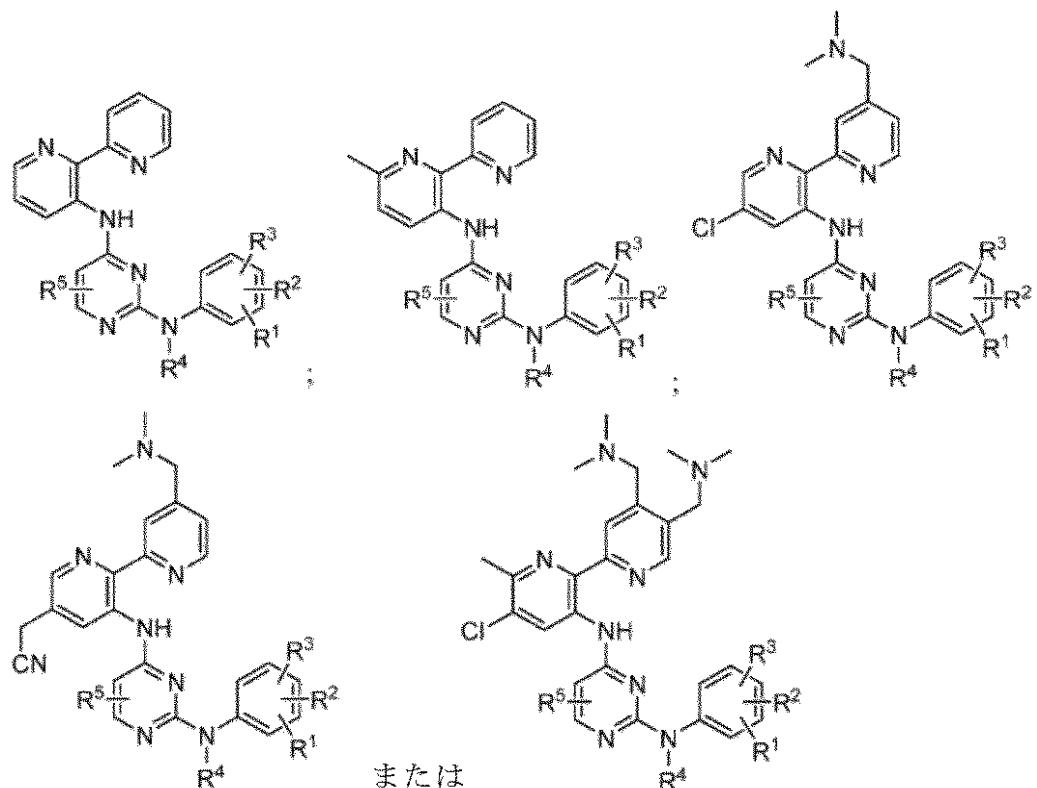
R⁸ が置換されたまたは非置換のピリジニルである、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 3 2】

前記化合物が以下の構造：

40

【化6】

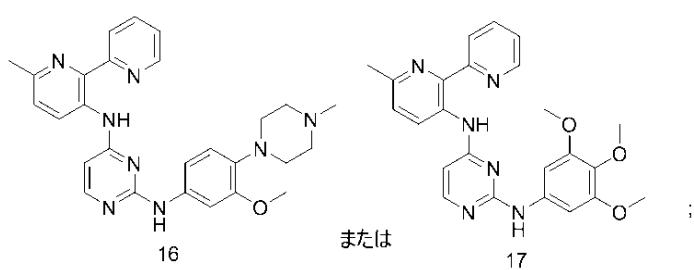
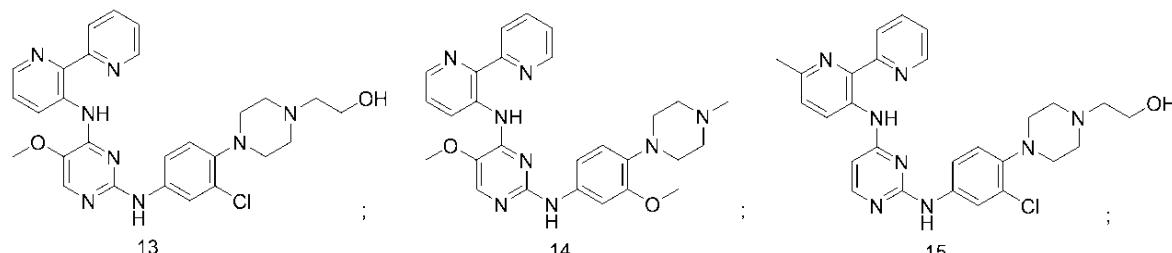
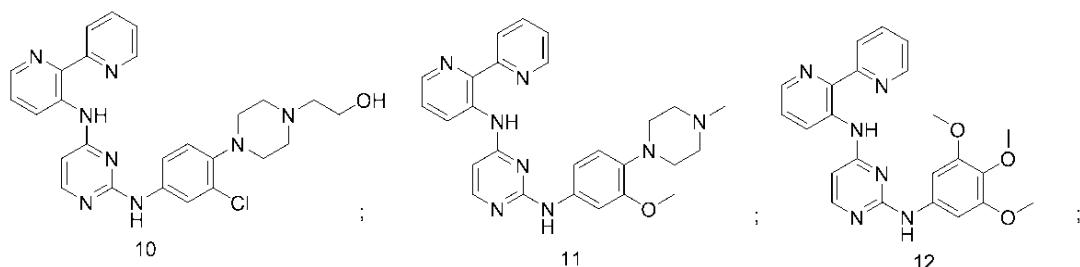


のうちの1つを有する、請求項1～16または18～22のいずれか一項に記載の化合物
、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項33】

前記化合物が

【化7】

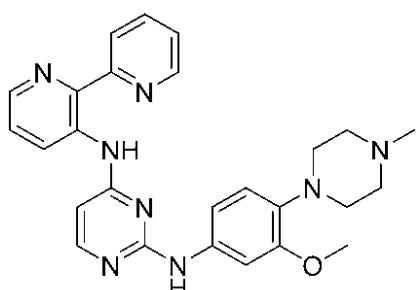


からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項3-4】

前記化合物が

【化8】

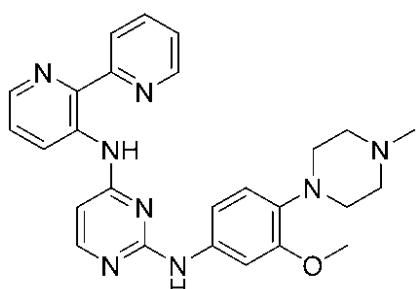


である、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容される塩。

【請求項3-5】

前記化合物が

【化9】



の薬学的に許容される酸付加塩である、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 3 6】

前記薬学的に許容される酸付加塩が塩酸塩である、請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

前記薬学的に許容される酸付加塩がフマル酸塩である、請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体、および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 9】

哺乳動物における A L K 2 キナーゼもしくは J A K 2 キナーゼ、またはその組合せを阻害するための、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体を含む医薬組成物、あるいは請求項 3 8 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 4 0】

A L K 2 キナーゼを阻害するためのものである、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

J A K 2 キナーゼを阻害するためのものである、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記阻害が癌の処置のためである、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 4 3】

前記阻害が、慢性疾患の貧血、慢性炎症の貧血、癌または進行性骨化性線維異形成症の貧血の処置のためである、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

哺乳動物における癌を処置するための、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体を含む医薬組成物、あるいは請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記癌が骨髄増殖障害、リンパ腫または固形腫瘍である、請求項 4 2 または 4 4 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 4 6】

前記骨髄増殖障害が骨髄線維症、真性赤血球増加症または本態性血小板増加症である、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記固形腫瘍が、乳房腫瘍、前立腺腫瘍または膵臓腫瘍である、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記癌が前立腺癌、卵巣癌または頭頸部癌である、請求項 4 2 または 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

癌患者に支持療法を提供するための、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、もしくは互変異性体を含む医薬組成物、あるいは請求項 3 8 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 5 0】

癌に関する貧血または疲労を処置するためのものである、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

関連出願の相互参照

本出願は、2013年3月14日に出願され米国仮特許出願第61/785,460号に基づいて、米国特許法§119(e)の下で利益を請求し、その全体は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般に、ALK2および/またはJAK2キナーゼの阻害剤としての活性を有する新規な化合物、および種々の癌の処置のためのその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

関連分野の説明

ヤヌス(*Janus*)キナーゼ(*JAK*)は、哺乳動物中に4種類(*JAK1*、*JAK2*、*JAK3*および $\text{TYK}2$)存在して、インターロイキン、インターフェロンを含む細胞外サイトカイン、ならびに多くのホルモンからの信号伝達に不可欠であるキナーゼのファミリーである(Aringer, M.ら、*Life Sci.* 1999. 64 (24) : p. 2173 - 86; Briscoe, J.ら、*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1996. 351 (1336) : p. 167 - 71; Ihle, J. N.、*Semin Immunol.* 1995. 7 (4) : p. 247 - 54; Ihle, J. N.、*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1996. 351 (1336) : p. 159 - 66; Firmbach-Kraft, I.ら、*Oncogene* 1990. 5 (9) : p. 1329 - 36; Harpur, A. G.ら、*Oncogene* 1992. 7 (7) : p. 1347 - 53; Rane, S. G. および E. P. Reddy、*Oncogene* 1994. 9 (8) : p. 2415 - 23; Wilks, A. F.、*Methods Enzymol.* 1991. 200 : p. 533 - 46)。これらの非受容体チロシンキナーゼは種々のサイトカイン受容体と結合して、STAT(シグナル伝達性転写因子)分子をホスホリル化することによって、シグナルを細胞外リガンド-受容体結合から細胞質へ変換するよう作用して、次にSTATは核に進入して、成長と増殖に関与する各種の標的遺伝子の転写を指示する(Briscoe, J.ら; Ihle, J. N. (1995); Ihle, J. N. (1996); Rawlings, J. S.、K. M. Rosier および D. A. Harrison、*J Cell Sci.* 2004. 117 (Pt 8) : p. 1281 - 3)。4種のJAKアイソフォームは、あるサイトカイン受容体と特異的に結合されて、下流遺伝子のサブセットを活性化することによって、異なるシグナルを変換する。例えばJAK2は、インターロイキン-3(Silvennoinen, O.ら、*Proc Natl Acad Sci USA*、1993. 90 (18) : p. 8429 - 33)、エリスロポエチン(Wittthuhn, B. A.ら、*Cell*、1993. 74 (2) : p. 227 - 36)、顆粒球コロニー刺激因子(Nicholson, S. E.ら、*Proc Natl Acad Sci USA*、1994. 91 (8) : p. 2985 - 8)、および成長ホルモン(Argetsinger, L. S.ら、*Cell*、1993. 74 (2) : p. 237 - 44)に特異的なサイトカイン受容体と結合する。

【0004】

酵素のJAKファミリーは、種々の血液学的および免疫学的障害に対する一連の標的となっている。JAK2は特に、増殖に関与する下流エフェクタ遺伝子のその活性化のために、腫瘍性疾患、特に白血病およびリンパ腫(Benekli, M.ら、*Blood*、2003. 101 (8) : p. 2940 - 54; Peeters, P.ら、*Blood*、1997. 90 (7) : p. 2535 - 40; Reiter, A.ら、*Cancer Res.* 2005. 65 (7) : p. 2662 - 7; Takemoto, S.ら、*Proc Natl Acad Sci USA*、1997. 94 (25) : p. 13897 - 902)ならびに固形腫瘍(Walz, C.ら、*J Biol Chem.* 2006. 281 (26) : p. 18177 - 83)、および他の骨髄増殖性疾患、例えば真性赤血球増加症(Baxter, E. J.ら、*Lancet*、2005. 365 (9464) : p. 1

10

20

30

30

40

50

054-61; James, C.ら、Nature、2005.434(7037):p.1144-8; Levine, R. L.ら、Cancer Cell、2005.7(4):p.387-97; Shannon, K.およびR. A. Van Etten、Cancer Cell、2005.7(4):p.291-3)の実現可能な標的として現在研究されている。腫瘍性および骨髄増殖性障害とのその関連性ならびに腫瘍性および骨髄増殖性障害における調節解除のため、ヒト悪性腫瘍の治療用の小分子JAK2阻害物質は大いに興味深い。

【0005】

骨形態形成タンパク質(Bone morphogenetic protein)(BMP)は、身体中の種々の器官を通じて組織構造を調整する必須の役割を果たす多面的成长因子である。BMPリガンドは、セリン/スレオニンキナーゼ受容体のトランスフォーミング成長因子ベータ(TGF- β)スーパーファミリーに属する骨形態形成タンパク質受容体(BMPR)と相互作用する(Ikushima, H.およびK. Miyazono、*Biology of Transforming Growth Factor-beta Signaling*. Curr Pharm Biotechnol、2011)。リガンドはタイプ-II受容体に結合し、これは、次いで、タイプ-I受容体を動員し、ヘテロマー複合体を形成する。複合体として、タイプ-II受容体はタイプ-I受容体をホスホリル化し、これは、タイプ-I受容体を活性化し、下流シグナリング分子のホスホリル化を可能にする。これらの受容体を活性化する下流効果は、主として、タンパク質のSMADファミリーによって行われる。SMADはホスホリル化され、シグナルを細胞膜から核まで伝達し、そこで、調節された遺伝子発現に対する転写因子として機能する(Massague, J.、J. SeoaneおよびD. Wotton、*Smad transcription factors*. Genes Dev、2005.19(23):p.2783-810)。

【0006】

慢性疾患、例えば癌および炎症を有する個体において、BMPシグナリングは構成的に活性化され、貧血に至る。この状態は、通常、慢性疾患性貧血(ACD)といい、癌患者に関連する衰弱兆候である(Cullis, J. O.、*Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status*. Br J Haematol、2011.154(3):p.289-300)。癌患者における慢性貧血は、極端な虚弱および疲労をもたらし、これは、これらの個体について不良な生活の質をもたらす。これらの患者において、2つのBMPタイプ-I受容体、ALK2(ACVR1としても公知)およびALK3を介するBMPシグナリングは、ヘプシジンと呼ばれるペプチドホルモンの肝発現を誘導する(Steinbicker, A. U.ら、*Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice*. Blood、2011.118(15):p.4224-30)。ヘプシジンは、鉄エクスポーターであるフェロポルチンの分解を促進することによって血清中の鉄レベルを低下させ、その結果、マクロファージおよび他の細胞型において蓄えられる(stored away)鉄を増大させ、鉄をヘモグロビンおよび赤血球細胞(RBC)の機能で利用できなくなる。患者による鉄摂取の補充はACDを逆行させない。なぜならば、摂取された鉄は、活性化されたBMP経路および高い血清中ヘプシジンレベルのために単に蓄えられるからである。現在、癌におけるACDは、患者の身体活動を制限することによって管理されており、血液輸血は、ほとんどの重篤の症例で用いられている。これらの患者におけるBMPシグナリングの阻害は、彼らの生活の品質において実際の差をもたらす可能性があり、結局は、彼らが療法、放射線、または手術にどのように応答するかに明確に影響を与える(Steinbicker, A. U.ら、*Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation*. Bl

10

20

30

40

50

ood, 2011.117(18): p. 4915 - 23; Coyne, D. W., Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int.*, 2011.80(3): p. 240 - 4; Theurl, I. ら, Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats. *Blood*, 2011).

【0007】

ACDにおけるその機能に加えて、BMPシグナリングは、癌細胞、特に、乳癌、前立腺癌、および骨に頻繁に転移する他の癌の成長および転移において重要な役割を果たす(10 Ye, L. , M. D. Mason および W. G. Jiang, Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. *Front Biosci* 2011.16 : p. 865 - 97)。 BMPおよびBMPRは、より低い転移の癌細胞と比べて転移性乳癌細胞において、および骨硬化性骨転移を生じる前立腺癌においても、より高度に発現される(Bobinac, D. ら, Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer. *Croat Med J*, 2005.46(3) : p. 389 - 96)。癌細胞の浸潤性および転移への効果に加えて、BMP経路は、骨微小環境に影響することも示されている。 20 BMPシグナリング経路を介する癌細胞および骨微小環境の間の交差伝達(cross - communication)は、癌細胞の骨への転移を促進する。研究は、BMPシグナリングの阻害が、前立腺癌の骨転移の前臨床モデルにおいて骨腫瘍負担および骨溶解性疾患を有意に低下させることを示している。これらの結果は、BMP阻害剤が、慢性疾患によって誘導される貧血に対するその活性に加えて、骨転移の予防に適用し得ることを示唆する。

【0008】

さらに、BMP阻害剤は、癌以外の多発性疾患適応症を処置する可能性を有する。 ACDは、関節リウマチ、全身紅斑性、慢性腎臓疾患、および多くの他の炎症疾患を含めた他の疾患に罹患する個体に影響する破壊的状態である。加えて、進行性骨化性線維異形成症(fibrodysplasia ossificans progressive)(FOP)と呼ばれる稀な子供時代の遺伝疾患は、ALK2遺伝子における突然変異を活性化することによって引き起こされることが示されている(Kaplan, F. S. ら, Investigations of activated ACVR1 / ALK2, a bone morphogenetic protein type I receptor, that causes fibrodysplasia ossificans progressiva. *Methods Enzymol*, 2010.484 : p. 357 - 73)。この疾患でのALK2における突然変異は、損傷した場合に、線維組織(筋肉、腱、靭帯など)を硬直化する。言い換えれば、この状態を持つ患者が筋肉または関節組織に対する負傷を経験すると、修復された組織は骨に変換され、関節を所定の位置で永久に動かなくなる。10代までに、これらの子供は関節の機能のほとんどを失っている。FOPの動物モデルで行われた研究は、ALK2の阻害がFOPに関連する「再発(flare - up)」を減少させ、モデルにおける修復された組織の硬直化を予防することを示唆する。BMP阻害剤(すなわち、ALK2)の医学的および商業的利点はかなり広く、癌以外の多発性適応症まで拡大される。 40

【0009】

この分野において進歩はなされたが、(JAK2 V617F を含めた) ALK2 および / または JAK2 プロテインキナーゼに媒介され、および / またはそれに関連する癌および他の状態の処置のための特異的かつ選択的阻害剤の設計に対する要望がある。本発明は、これらの必要性を満足し、他の関連する利点を提供する。 50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

- 【非特許文献1】Aringer, M.ら、*Life Sci*、1999.64(24) : p. 2173-86
- 【非特許文献2】Briscoe, J.ら、*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*、1996.351(1336) : p. 167-71
- 【非特許文献3】Ihle, J.N.、*Semin Immunol*、1995.7(4) : p. 247-54
- 【非特許文献4】Ihle, J.N.、*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*、1996.351(1336) : p. 159-66
- 【非特許文献5】Firnbach-Kraft, I.ら、*Oncogene*、1990.5(9) : p. 1329-36
- 【非特許文献6】Harpur, A.G.ら、*Oncogene*、1992.7(7) : p. 1347-53
- 【非特許文献7】Rane, S.G.およびE.P. Reddy、*Oncogene*、1994.9(8) : p. 2415-23
- 【非特許文献8】Wilks, A.F.、*Methods Enzymol*、1991.200 : p. 533-46
- 【非特許文献9】Rawlings, J.S., K.M. RosierおよびD.A. Harrison、*J Cell Sci*、2004.117(Pt 8) : p. 1281-3
- 【非特許文献10】Silvennoinen, O.ら、*Proc Natl Acad Sci USA*、1993.90(18) : p. 8429-33
- 【非特許文献11】Wittthuhn, B.A.ら、*Cell*、1993.74(2) : p. 227-36
- 【非特許文献12】Nicholson, S.E.ら、*Proc Natl Acad Sci USA*、1994.91(8) : p. 2985-8
- 【非特許文献13】Argetsinger, L.S.ら、*Cell*、1993.74(2) : p. 237-44
- 【非特許文献14】Beneke, M.ら、*Blood*、2003.101(8) : p. 2940-54
- 【非特許文献15】Peeters, P.ら、*Blood*、1997.90(7) : p. 2535-40
- 【非特許文献16】Reiter, A.ら、*Cancer Res*、2005.65(7) : p. 2662-7
- 【非特許文献17】Takemoto, S.ら、*Proc Natl Acad Sci USA*、1997.94(25) : p. 13897-902
- 【非特許文献18】Walz, C.ら、*J Biol Chem*、2006.281(26) : p. 18177-83
- 【非特許文献19】Baxter, E.J.ら、*Lancet*、2005.365(9464) : p. 1054-61
- 【非特許文献20】James, C.ら、*Nature*、2005.434(7037) : p. 1144-8
- 【非特許文献21】Levine, R.L.ら、*Cancer Cell*、2005.7(4) : p. 387-97
- 【非特許文献22】Shannon, K.およびR.A. Van Etten、*Cancer Cell*、2005.7(4) : p. 291-3
- 【非特許文献23】Ikushima, H.およびK. Miyazono、*Biology of Transforming Growth Factor-beta Sign* 50

nalin. Curr Pharm Biotechnol, 2011

【非特許文献24】Massague, J.、J. SeoaneおよびD. Wotton、Smad transcription factors. Genes Dev, 2005. 19 (23) : p. 2783 - 810

【非特許文献25】Cullis, J.O.、Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. Br J Haematol, 2011. 154 (3) : p. 289 - 300

【非特許文献26】Steinbicker, A.U.ら、Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice. Blood, 2011. 118 (15) : p. 4224 - 30

【非特許文献27】Steinbicker, A.U.ら、Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. Blood, 2011. 117 (18) : p. 4915 - 23

【非特許文献28】Coyne, D.W.、Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. Kidney Int, 2011. 80 (3) : p. 240 - 4

【非特許文献29】Theurl, I.ら、Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats. Blood, 2011

【非特許文献30】Ye, L.、M.D. MasonおよびW.G. Jiang、Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. Front Biosci 2011. 16 : p. 865 - 97

【非特許文献31】Bobinac, D.ら、Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer. Croat Med J, 2005. 46 (3) : p. 389 - 96

【非特許文献32】Kaplan, F.S.ら、Investigations of activated ACVR1/ALK2, a bone morphogenetic protein type I receptor, that causes fibrodysplasia ossificans progressiva. Methods Enzymol, 2010. 484 : p. 357 - 73

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

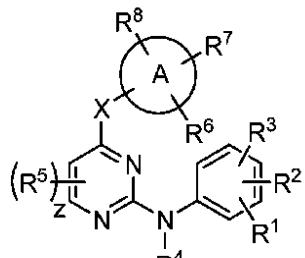
【0011】

簡単に述べれば、本発明は、ALK2および/またはJAK2キナーゼ阻害剤としての活性を有する化合物（その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容され得る塩、およびプロドラッグを含む）、および種々の癌の処置用のそのような化合物の使用に関する。

【0012】

1つの実施形態において、以下の構造(I) :

【化1】



(I)

10

[式中、X、A、z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は本明細書中に定義される通りである]

を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、互変異性体、もしくはプロドラッグが提供される。

【0013】

別の実施形態において、構造(I)を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、互変異性体もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物におけるALK2および/JAK2キナーゼを阻害するための医薬組成物の使用に関する。

20

【0014】

別の実施形態において、ALK2および/JAK2キナーゼの阻害を必要とする哺乳動物におけるALK2および/JAK2キナーゼを阻害する方法であって、該方法は、有効量の構造(I)を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、互変異性体もしくはプロドラッグを哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は癌の処置用である。他の実施形態において、本方法は貧血および/または貧血関連状態の処置である。

【0015】

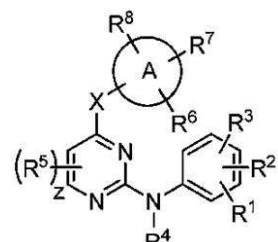
ALK2および/JAK2キナーゼ関連状態、例えば癌の処置のための構造(I)の化合物の使用も提供される。他の実施形態において、本使用は貧血および/または貧血関連状態の処置用である。

30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)以下の構造(I)：

【化101】



(I)

40

[式中：

Aは、6員の芳香族環、または5もしくは6員のヘテロアリール環を表し；

Xは、-NH-、-O-、-S(O)_m-、-CH₂-、-CHOH-または-C(=O)-であり；

50

R¹ は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、- S(O)_m C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、- OCH₂CH₂R⁹、- (CH₂)_nNR^aR^b、または - CONR^aR^b であり；

R² は、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、- S(O)_m C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、- OCH₂CH₂R⁹、- (CH₂)_nNR^aR^b、または - CONR^aR^b であり；

R³ は、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、- S(O)_m C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、- OCH₂CH₂R⁹、- (CH₂)_nNR^aR^b、- CONR^aR^b または - NHCHR^aR^b であり；

R⁴ は、H または C₁ - C₆ アルキルであり；

R⁵ は、各出現において、独立して、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルコキシ、- CN、C₁ - C₆ ニトリリルアルキルまたは C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキルであり；

R⁶ および R⁷ は、各々、独立して、H、ハロ、ヒドロキシリル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルコキシ、C₁ - C₆ ニトリリルアルキル、C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキル、C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキルアルキルまたは - (CH₂)_nNR^aR^b であり；

R⁸ は H、ハロ、ヒドロキシリル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルコキシ、C₁ - C₆ ニトリリルアルキル、C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキル、C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキルアルキル、- (CH₂)_nNR^aR^b、アリールまたはヘテロアリールであり；

R⁹ は、- H、- F、- Cl、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₃ アルケニル、C₂ - C₃ アルキニル、C₃ - C₄ シクロアルキル、- CH₂OH、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- S(O)_mCH₃、- CH₂CN、- CH₂OCH₃、- CH₂S(O)_mCH₃、- CN、- CH₂CN、- C(CH₃)₂CN または

【化102】



10

20

30

であり；

R^a および R^b は、各々、独立して、- H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキルであるか、または R^a および R^b は、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒にになって、必要に応じて置換された 5 または 6 員の飽和炭素環または複素環を形成し；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1、2 または 3 であり：および

z は 0、1 または 2 であり；

但し：

X が NH であり、A が 6 員の芳香族環であって、R¹、R² または R³ の 1 つが 4 - メチルピペラジン - 1 - イルであって、R¹、R² または R³ のもう 1 つが F または CF₃ である場合、R⁵ は H ではないか、または R⁶、R⁷ もしくは R⁸ のいずれも - CH₂CN ではないかのどちらかであり；および

[C₁ - C₆ アルコキシはヘテロシクリルで置換されていない]

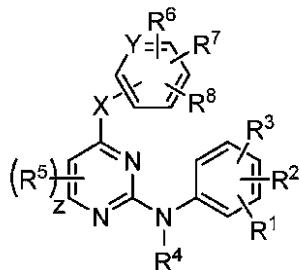
を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、互変異性体もしくはプロドラッグ。

(項目 2)

40

50

前記化合物が以下の構造(II)：
【化103】



(II)

10

[式中：Xは-NH-であり；YはNまたはCHであり；R¹はHまたはC₁-C₆アルコキシであり；R²はハロまたはC₁-C₆アルコキシであり；R³はC₁-C₆アルコキシまたは-NHCHR^aR^bであり；R⁴はHであり；R⁵は、各出現において、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-CNまたはC₁-C₆ニトリリルアルキルであり；R⁶はH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ニトリリルアルキルまたはC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり、R⁷はH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ニトリリルアルキルまたはC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり；R⁸はHまたはヘテロアリールであり；およびzは0、1または2である]を有する、項目1に記載の化合物。

20

(項目3)Xが-NH-である、項目1または2のいずれか一項に記載の化合物。(項目4)YがCHである、項目1~3のいずれか一項に記載の化合物。(項目5)YがNである、項目1~3のいずれか一項に記載の化合物。(項目6)R¹がHである、項目1~5のいずれか一項に記載の化合物。(項目7)R¹がC₁-C₆アルコキシである、項目1~5のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目8)R¹がメトキシである、項目7に記載の化合物。(項目9)R²がハロである、項目1~8のいずれか一項に記載の化合物。(項目10)R²がFまたはClである、項目9に記載の化合物。(項目11)R²がC₁-C₆アルコキシである、項目1~8のいずれか一項に記載の化合物。(項目12)R²がメトキシである、項目11に記載の化合物。

50

(項目 13)

R³ が -NHCCHR^aR^b であって、R^a および R^b が連結して、複素環を形成する、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

前記複素環が、置換されたまたは非置換のピペラジニル環である、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

前記置換されたピペリジニル環が N - 置換ピペリジニル環であって、該置換が C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ カルボキシアルキルカルボニルおよび C₁ - C₆ ヒドロキシアルキルから選択される、項目 14 に記載の化合物。

10

(項目 16)

R³ が C₁ - C₆ アルコキシである、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

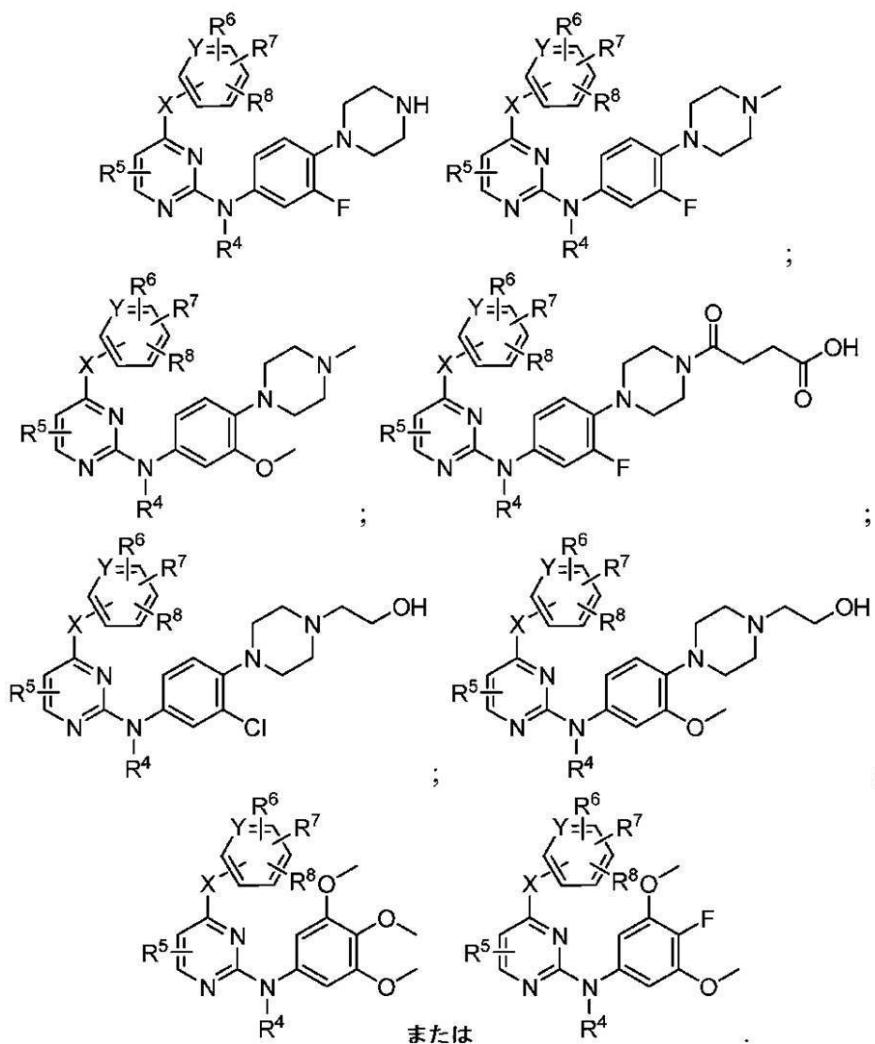
(項目 17)

R³ がメトキシである、項目 16 に記載の化合物。

(項目 18)

前記化合物が以下の構造：

【化 104】



20

30

40

のうちの 1 つを有する、項目 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 19)

R⁵ が H である、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 20)

50

R⁵ がメチルである、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 21)

R⁵ がクロロまたはフルオロである、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 22)

R⁵ がニトリリルである、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 23)

R⁵ がメトキシである、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 24)

R⁶ および R⁷ の少なくとも 1 つが H である、項目 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 25)

R⁶ および R⁷ の少なくとも 1 つがフルオロまたはクロロである、項目 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 26)

R⁶ および R⁷ の少なくとも 1 つが C₁ - C₆ アルキルである、項目 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 27)

前記 C₁ - C₆ アルキルがメチルである、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

R⁶ または R⁷ の 1 つが C₁ - C₆ ニトリリルアルキルである、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 29)

前記 C₁ - C₆ ニトリリルアルキルが -CH₂CN である、項目 28 に記載の化合物。

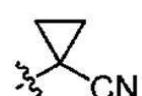
(項目 30)

R⁶ または R⁷ の 1 つが C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキルである、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 31)

前記 C₃ - C₆ ニトリリルシクロアルキルが、

【化 105】



30

である、項目 30 に記載の化合物。

(項目 32)

R⁸ が H である、項目 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 33)

R⁸ がヘテロアリールである、項目 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 34)

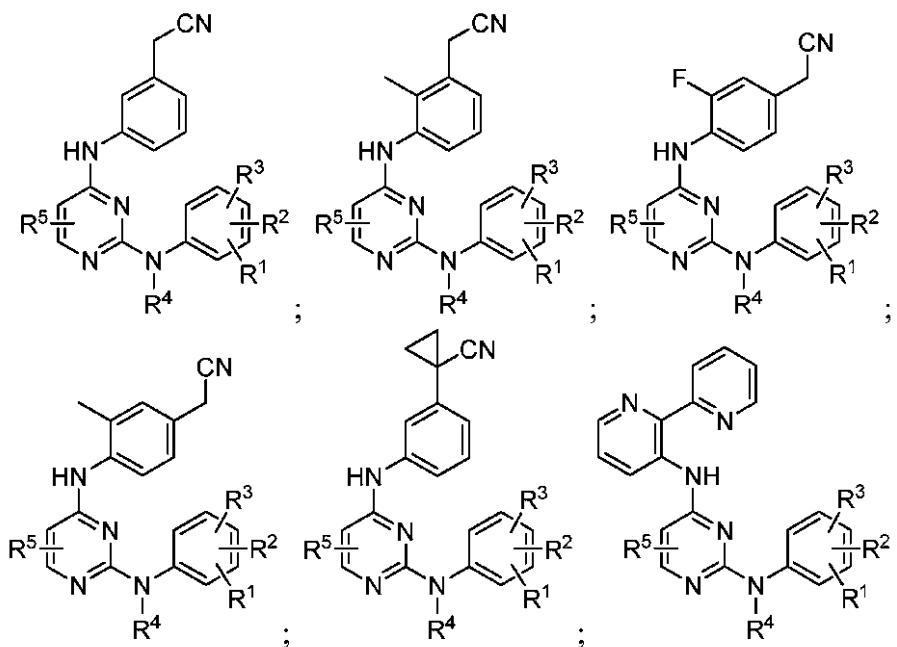
前記ヘテロアリールが置換されたまたは非置換のピリジニルである、項目 33 に記載の化合物。

40

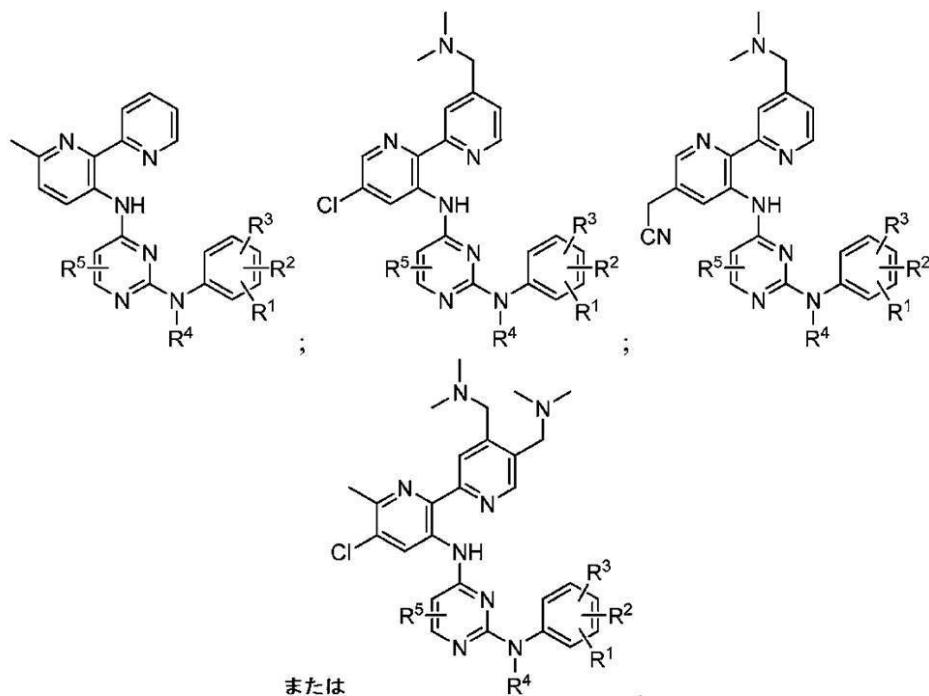
(項目 35)

前記化合物が以下の構造：

【化106】



【化107】



40

のうちの1つを有する、項目1～17または19～23のいずれか一項に記載の化合物。
(項目36)

前記化合物が表1中の化合物から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目37)

項目1～36のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

(項目38)

ALK2キナーゼもしくはJAK2キナーゼ、またはその組み合わせの阻害を必要とす

50

る哺乳動物におけるALK2キナーゼもしくはJAK2キナーゼ、またはその組合せを阻害する方法であって、該方法は、有効量の項目1～36のいずれか一項に記載の化合物または項目37に記載の組成物を該哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目49)

前記方法がALK2キナーゼを阻害するためである、項目38に記載の方法。

(項目50)

前記方法がJAK2キナーゼを阻害するためである、項目38に記載の方法。

(項目51)

前記阻害が癌の処置のためである、項目38～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

前記阻害が、慢性疾患の貧血、慢性炎症の貧血、癌または進行性骨化性線維異形成症の貧血の処置のためである、項目38～40のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目53)

癌の処置を必要とする哺乳動物における癌を処置する方法であって、該方法は、有効量の項目1～36のいずれか一項に記載の化合物または項目37に記載の組成物を該哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目54)

前記癌が骨髄増殖障害、リンパ腫または固形腫瘍である、項目41または43に記載の方法。

(項目55)

前記骨髄増殖障害が骨髄線維症、真性赤血球増加症または本態性血小板増加症である、項目42に記載の方法。

20

(項目56)

前記固形腫瘍が、乳房腫瘍、前立腺腫瘍または膵臓腫瘍である、項目42に記載の方法。

。

(項目57)

前記癌が前立腺癌、卵巣癌または頭頸部癌である、項目41または43に記載の方法。

(項目58)

支持療法を必要とする癌患者に支持療法を提供する方法であって、該方法は、有効量の項目1～36のいずれか一項に記載の化合物または項目37に記載の組成物を該患者に投与することを含む、方法。

30

(項目59)

前記方法が、癌に関連する貧血または疲労を処置するためである、項目48に記載の方法。

【0016】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な記載を参照して明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0017】

図面においては、同一の参照番号は同様な要素を特定する。図面中の要素の大きさおよび相対的位置は必ずしも縮尺通りに描かれておらず、いくつかのこれらの要素は任意に拡大され、また図面の読みやすさを改善するように位置付けられる。さらに、描かれるよう要素の特定の形状は、特定の要素の実際の形状に関する任意の情報を伝えることを意図しておらず、単に、図面において認識を容易にするために選択されたものである。

【0018】

【図1】図1は、ヘプシジン発現データを表す。

【0019】

【図2】図2は、化合物4(左側の棒線)および化合物12(右側の棒線)の濃度の関数としてのヘプシジン発現の棒グラフである。

【0020】

40

50

【図3】図3は、BMP-2の存在下および非存在下でのヘプシジン発現データを示す。

【0021】

【図4】図4は、代表的な化合物および比較化合物についてのマウスにおけるヘプシジン発現を示す棒グラフである。

【0022】

【図5】図5は、LPS-誘導マウスモデルにおけるインビボでのヘプシジン発現を示す。

【0023】

【図6】図6は、代表的な化合物についての用量応答データを表す。

【0024】

【図7】図7Aおよび7Bは、各々、比較化合物および代表的な化合物の異なる用量におけるインビボでのIL-5レベルを示す。

【0025】

【図8】図8は、薬物動態データを表す。

【0026】

【図9】図9は、時間の関数としての実例となる化合物の血漿中濃度レベルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0027】

以下の記載において、ある種の具体的な詳細事項は、本発明の種々の実施形態の徹底的な理解を供するために記載される。しかしながら、当業者であれば、本発明はこれらの詳細事項がなくても実施することができることを理解するであろう。

【0028】

文脈上他に要求されない限り、本明細書および特許請求の範囲を通じて、単語「含む（comprise）」、およびその変形、例えば「含む（comprises）」「含んでいる（comprising）」は、開放された包括的意味にて、すなわち、「含むが限定されない」として理解される。

【0029】

本明細書を通じての「1つの実施形態」「ある実施形態」への言及は、実施形態に関連して記載される特定の特色、構造または特徴が本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。かくして、本明細書中を通じて種々の箇所における語句「1つの実施形態において」または「ある実施形態において」の出現は、必ずしも、全てが同一の実施形態に言及するものではない。さらに、特定の特色、構造、または特徴は、1またはそれを超える実施形態において、任意の適切な方法にて組み合わされてよい。

【0030】

1. 定義

「アミノ」とは、-NH₂ラジカルをいう。

「シアノ」または「ニトリル」とは-CNラジカルをいう。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシリ」とは-OHラジカルをいう。

「イミノ」とは=NH置換基をいう。

「ニトロ」とは-NO₂ラジカルをいう。

「オキソ」とは=O置換基をいう。

「チオキソ」とは=S置換基をいう。

「アルキル」とは、1～12の炭素原子(C₁～C₁₂アルキル)、好ましくは1～8の炭素原子(C₁～C₈アルキル)または1～6の炭素原子(C₁～C₆アルキル)を有する、飽和したまたは不飽和の(すなわち、1またはそれを超える二重(アルケニル)および/または三重(アルキニル)結合を含有する)、かつ単結合によって分子の残りに結合する、炭素および水素原子のみからなる直鎖状または分岐鎖状炭化水素鎖ラジカル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メ

10

20

30

40

50

チルヘキシル、エテニル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ベンチニル、ヘキシニルなどをいう。1またはそれを超える炭素-炭素2重結合を含むアルキルはアルケニルである。1またはそれを超える炭素-炭素3重結合を含むアルキルはアルキニルである。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0031】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、飽和または不飽和（すなわち、1またはそれを超える二重結合および/または三重結合を含有する）である、炭素および水素のみからなり、かつ1~12の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基と連結させる直鎖状または分岐鎖状二価炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレン、エテニレン、プロペニレン、n-ブテニレン、プロピニレン、n-ブチニレンなどをいう。アルキレン鎖は、単結合または二重結合を介して分子の残りと結合し、また単結合または二重結合を介してラジカル基に結合している。アルキレン鎖と分子の残り、およびラジカル基との結合点は、鎖内の1つの炭素または任意の2つの炭素を介することができる。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アルキレン鎖は、必要に応じて置換されていてよい。

10

【0032】

「アルコキシ」とは、式-O R_a（式中、R_aが1~12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アルコキシ基は、必要に応じて置換されていてよい。

20

【0033】

「アルコキシアルキル」とは、式-R_bO R_a（式中、R_aが1~12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルであり、R_bが前記定義のアルキレンラジカルである）のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アルコキシアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0034】

「アルキルアミノ」とは、式-NH R_aまたは-N R_aR_a（式中、各R_aが、独立して、1~12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アルキルアミノ基は、必要に応じて置換されていてよい。

30

【0035】

「アルキルアミノアルキル」とは、式-R_bNH R_aまたは-N R_aR_a（式中、各R_aが、独立して、1~12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルであり、R_bが前記定義のアルキレンラジカルである）のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アルキルアミノアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0036】

「アルキルスルホン」とは、式-S(=O)2 R_a（式中、R_aが1~12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルであり、R_bが前記定義のアルキレンラジカルである）のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アルキルスルホン基は、必要に応じて置換されていてよい。

40

【0037】

「ヒドロキシアルキル」とは、1またはそれを超えるヒドロキシル基によって置換された1~12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ヒドロキシルアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0038】

「チオアルキル」とは、式-SR_a（式中、R_aが1~12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べ

50

られていない限り、チオアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0039】

「アリール」とは、水素、6～18の炭素原子および少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系ラジカルをいう。本発明の目的では、アリールラジカルは、縮合された、または架橋された環系を含んでよい、単環、二環、三環または四環の環系であってよい。アリールラジカルには、限定されるものではないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、ブレイシアデン、ピレン、およびトリフェニレンに由来するアリールラジカルが挙げられる。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、用語「アリール」または接頭辞「アル-」(例えば「アラルキル」)は、必要に応じて置換されるアリールラジカルを含むことを意図する。10

【0040】

「アラルキル」とは、式-R_b-R_c(式中、R_bが前記定義のアルキレン鎖であり、R_cが1またはそれを超える前記定義のアリールラジカルである)のラジカル、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アラルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0041】

「シクロアルキル」または「炭素環」とは、3～15の炭素原子、好ましくは3～10の炭素原子を有する、縮合または架橋環系を含んでよく、かつ飽和または不飽和であって、単結合によって分子の残りに結合する、炭素および水素原子のみからなる安定な非芳香族単環または多環炭化水素ラジカルをいう。単環ラジカルには、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。多環ラジカルには、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、シクロアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。20

【0042】

「シクロアルキルアルキル」とは、式-R_bR_d(式中、R_bが前記定義のアルキレン鎖であり、R_dが前記定義のシクロアルキルラジカルである)のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、シクロアルキルアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。30

【0043】

「シクロアルコキシ」とは、式-O R_a(式中、R_aが前記定義のシクロアルキルラジカルである)のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、シクロアルコキシ基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0044】

「シクロアルコキシアルキル」とは、式-R_bO R_a(式中、R_aが前記定義のシクロアルキルラジカルであり、R_bが1～12の炭素原子を含有する前記定義のアルキルラジカルである)のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、シクロアルコキシアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。40

【0045】

「縮合した」とは、本発明の化合物において既存の環構造に縮合した、本明細書中に記載される任意の環構造をいう。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合されたヘテロシクリル環または縮合されたヘテロアリール環の一部となる既存の環構造上の任意の炭素原子が窒素原子で置き換えられていてよい。

【0046】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、プロモ、クロロ、フルオロまたはヨードをいう。

【0047】

「ハロアルキル」とは、前記定義の1またはそれを超えるハロラジカルによって置換さ50

れる前記定義のアルキルラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1,2-ジブロモエチルなどをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ハロアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0048】

「ヘテロシクリル」または「複素環」とは、2~12の炭素原子、ならびに(and from)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1~6のヘテロ原子からなる安定な3~18員の非芳香族環ラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合または架橋環系を含んでよい、単環、二環、三環または四環の環系であってよく；ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてよく；窒素原子は、必要に応じて第四級化されていてよく；ヘテロシクリルラジカルは部分的にまたは十分飽和されていてよい。そのようなヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されるものではないが、ジオキソラニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ヘテロシクリル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0049】

「N-ヘテロシクリル」とは、少なくとも1つの窒素を含有し、ヘテロシクリルラジカルの分子の残りへの結合点がヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する、前記定義のヘテロシクリルラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、N-ヘテロシクリル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0050】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、R_bが前記定義のアルキル鎖であって、R_eが前記定義のヘテロシクリル基である式-R_bR_eの基をいい、もしヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルであれば、該ヘテロシクリルは窒素原子においてアルキル基に結合されていてよい。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ヘテロシクリルアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0051】

「ヘテロアリール」とは、水素原子、1~13の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1~6のヘテロ原子、ならびに少なくとも1つの芳香族環を含む、5~14員の環系ラジカルをいう。本発明の目的では、ヘテロアリールラジカルは、縮合または架橋環系を含んでよい、単環、二環、三環または四環の環系であってよく；ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてよく；窒素原子は、必要に応じて第四級化されていてよい。例としては、限定されるものではないが、アゼビニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル

、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ヘテロアリール基は、必要に応じて置換されていてよい。

10

【0052】

「N-ヘテロアリール」とは、少なくとも1つの窒素を含有し、ヘテロアリールラジカルの分子の残りへの結合点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する、前記定義のヘテロアリールラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、N-ヘテロアリール基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0053】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式-R_bR_f（式中、R_bが前記定義のアルキレン鎖であり、R_fが前記定義のヘテロアリールラジカルである）のラジカルをいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ヘテロアリールアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

20

【0054】

「ニトリリルアルキル」は、1またはそれを超える-C≡N置換を含む前記定義のアルキルである。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ニトリリルアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0055】

「ニトリリルシクロアルキル」は、1またはそれを超える-C≡N置換を含む前記定義のシクロアルキルである。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ニトリリルシクロアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

30

【0056】

「ニトリリルシクロアルキルアルキル」とは、式-R_bR_d（式中、R_bが前記定義のアルキレン鎖であり、R_dが前記定義のニトリリルシクロアルキルラジカルである）の基をいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、ニトリリルシクロアルキルアルキル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0057】

「アミノ酸エステル」とは、酸基の代わりにエステル基を有するアミノ酸をいう。明細書中において他が具体的に述べられていない限り、アミノ酸エステル基は、必要に応じて置換されていてよい。

【0058】

本明細書中で用いる用語「置換された」は、任意の前記基（すなわち、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルキルスルホン、ヒドロキシルアルキル、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-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、N-ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ニトリリルアルキル、ニトリリルシクロアルキル、ニトリリルシクロアルキルアルキルおよび/またはアミノ酸エステル）であって、少なくとも1つの水素原子が、限定されるものではないが：F、Cl、Br、およびIなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、およびエステル基などの基中の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基中の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルア

40

50

ミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-オキシド、イミド、およびエナミンなどの基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基などの基中のケイ素原子；および種々の他の基中の他のヘテロ原子などの非水素原子に対する結合によって置き換えられているものを意味する。「置換された」は、任意の前記基であって、1またはそれを超える水素原子がカルボニル、カルボキシル、およびエステル基中の酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基中の窒素などのヘテロ原子に対する高次結合（例えば、二重結合または三重結合）によって置き換えられているものも意味する。例えば、「置換された」には、任意の前記基であって、1またはそれを超える水素原子が $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、および $-SO_2NR_gR_h$ によって置き換えられているものが挙げられる。
「置換された」は、任意の前記基であって、1またはそれを超える水素原子が、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ によって置き換えられているものも意味する。上記において、 R_g および R_h は同一または異なって、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-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、N-ヘテロアリールおよび/またはヘテロアリールアルキルである。「置換された」は、さらに、任意の前記基であって、1またはそれを超える水素原子が、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-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、N-ヘテロアリールおよび/またはヘテロアリールアルキル基への結合によって置き換えられているものを意味する。加えて、上記の置換基の各々もまた、必要に応じて1またはそれを超える前記置換基で置換されていてもよい。

【0059】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、または溶媒分解によって、本発明の生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を示すことを意味する。かくして、用語「プロドラッグ」とは、薬学的に許容され得る本発明の化合物の代謝前駆体をいう。プロドラッグは、それを必要とする対象に投与される場合には不活性であってよいが、本発明の活性な化合物にインビポにて変換される。プロドラッグは、典型的には、インビポにて迅速に変換されて、例えば、血液中での加水分解によって本発明の親化合物を生じる。プロドラッグ化合物は、しばしば、溶解性、組織適合性、または哺乳動物生物における遅延された放出の利点を提供する（Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) 参照）。プロドラッグの議論は、Higuchi, T. ら、A.C.S. Symposium Series, Vol. 14、およびBioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供される。

【0060】

用語「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与される場合に、インビポにて本発明の活性な化合物を放出する、任意の共有結合された担体を含むことも意味する。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物に存在する官能基を、常套的操作によって、またはインビポにて、修飾が切断されて本発明の親化合物となるように修飾することによって調製することができる。プロドラッグは、本発明の化合物のプロドラッグを哺乳動物対象に投与する場合、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が切断されて遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基を形成する任意の基に結合さ

れた本発明の化合物を含む。プロドラッグの例としては、限定されるものではないが、本発明の化合物におけるアミン官能基のアルコールまたはアミド誘導体の酢酸、ギ酸、および安息香酸誘導体が挙げられる。

【0061】

本明細書中に開示された発明は、異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられた1またはそれを超える原子を有することによって同位体標識された構造(I)の全ての薬学的に許容され得る化合物を含むことも意味する。開示された化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン(phosphorous)、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³Iおよび¹²⁵Iが各々挙げられる。これらの放射性標識化合物は、例えば、作用の部位もしくは様式、または薬理学的に重要な作用の部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性を決定し、または測定するのを助けるのに有用であり得る。構造(I)のある種の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み込むものは、薬物および/または基質組織分布(substrate tissue distribution)の研究で有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、³H、および炭素¹⁴、すなわち、¹⁴Cは、組み込むが容易であることおよび検出が容易である手段であることを鑑みると、この目的で特に有用である。

【0062】

ジューテリウム、すなわち、²Hなどのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、増大したインビボ半減期または低下した投薬(dosage)要件に由来するある種の治療的利点を供することができ、よって、いくつかの状況においては好ましくあり得る。

【0063】

¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nなどの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体の専有を調べるための陽電子放射断層撮影法(PET)研究において有用であり得る。構造(I)の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の慣用的な技術によって、または従前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いる以下に記載される調製例および実施例に記載されたものに類似のプロセスによって調製することができる。

【0064】

本明細書中に開示された発明は、開示された化合物のインビボ代謝産物を含むことも意味する。そのような産物は、例えば、主として、酵素プロセスによる、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などに由来し得る。従って、本発明は、哺乳動物に本発明の化合物をその代謝産物を得るために十分な時間の間投与することを含むプロセスによって生じた化合物を含む。そのような産物は、典型的には、ラット、マウス、モルモット、サルなどの動物に、またはヒトに、検出可能な用量で本発明の放射性標識化合物を投与し、代謝が起こるのに十分な時間を可能とし、その変換産物を尿、血液または他の生物学的試料から単離することによって同定される。

【0065】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度の純度に単離すること、および有効な治療剤に製剤化することを切り抜けるのに十分に頑強である化合物を示すことを意味する。

【0066】

「哺乳動物」は、ヒト、ならびに実験室動物および家庭のペット(例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ)などの家畜動物、および野生動物などの非家畜動物の両方を含む。

【0067】

「任意選択」または「必要に応じて」は、引き続いて記載される状況の事象が起こってもよく、または起こらなくてもよいこと、および該記載は、上記事象または状況が起こる場合、またはそれが起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換

20

30

40

50

されるアリール」は、アリールラジカルが置換されていてもよく、該記載が置換されたアリールラジカルおよび置換を有しないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。

【0068】

「薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤」は、限定されるものではないが、ヒトまたは家畜動物での使用が許容可能な米国食品医薬品局によって承認されている、任意の補助剤、担体、賦形剤、滑剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素／着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、または乳化剤を含む。

【0069】

「薬学的に許容され得る塩」は、酸および塩基付加塩の両方を含む。

10

【0070】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他に望ましくないのでなく、かつ無機酸、例えは限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、および有機酸、例えは限定されるものではないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、10-カンファースルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カブリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバチン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアノ酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などで形成される塩をいう。

20

【0071】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他に望ましくないのでない塩をいう。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に付加することから調製される。無機塩基に由来する塩には、限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられる。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。有機塩基に由来する塩には、限定されるものではないが、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に生じる置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、およびアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デカノール(d e a n o l)、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシリルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩基性イオン交換樹脂の塩が挙げられる。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、コリンおよびカフェインである。

40

【0072】

しばしば、結晶化は、本発明の化合物の溶媒和物を生じる。本明細書中で用いる場合、用語「溶媒和物」とは、1またはそれを超える溶媒分子と共に1またはそれを超える本發

50

明の化合物の分子を含む凝集体をいう。溶媒は水であってよく、その場合、溶媒和物は水和物であってよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってよい。かくして、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、ヘミ水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物など、ならびに対応する溶媒和形態を含む水和物として存在してよい。本発明の化合物は真の溶媒和物であってよく、他方、他の場合においては、本発明の化合物は、単に、偶発的な水を保有してよく、または水と何らかの偶発的な溶媒の混合物であってよい。

【0073】

「医薬組成物」とは、本発明の化合物、および生物学的に活性な化合物の哺乳動物、例えば、ヒトへの送達用の当該分野で一般的に許容された媒体の製剤をいう。そのような媒体は、そのための全ての薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む。

10

【0074】

「有効量」または「治療上有効量」とは、哺乳動物、好ましくはヒトに投与する場合、哺乳動物、好ましくは、ヒトにおける癌の、以下に定義される処置を行うのに十分である本発明の化合物の量をいう。「治療上有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、処置すべき哺乳動物の状態およびその重症度、投与手段、および年齢に依存して変化するであろうが、当業者自身の知識および本開示を考慮して当業者によって常套的に決定することができる。

【0075】

本明細書中で用いる場合、「処置している」または「処置」は、目的の疾患または状態を有する哺乳動物、好ましくは、ヒトにおいて目的の疾患または状態の処置をカバーし：

20

(i) 特に、哺乳動物が状態の素因があるが、未だそれを有すると診断されていない場合に、哺乳動物において疾患または状態が起こるのを予防し；

(ii) 疾患または状態を阻害し、すなわち、その発生を阻止し；

(iii) 疾患または状態を軽減し、すなわち、該疾患または状態の後退を引き起こし；

(iv) 疾患または状態に由来する兆候を軽減し、すなわち、根底にある疾患または状態に取り組むことなく、痛みを軽減する；

ことを含む。本明細書中で用いる場合、用語「疾患」および「状態」は、相互交換可能に用いてよく、または特定の病気または状態が既知の原因を有さず（そのため病因が未だ作用していない（worked out））、従って、それが未だ疾患として認識されていないが、望ましくない状態および兆候としてのみ認識されており、多かれ少なかれ兆候の具体的なセットが臨床医によって同定されている点で異なっていてもよい。

30

【0076】

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容され得る塩もしくは互変異性体は、1またはそれを超える不斉中心を含有してよく、かくして、絶対立体化学の点で、(R)-もしくは(S)-として、または、アミノ酸については(D)-もしくは(L)-として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体の形態をもたらすことができる。本発明は、全てのそのような可能な異性体、ならびにそれらのラセミおよび、光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な(+)および(-)、(R)-および(S)-、または(D)-および(L)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができるか、または慣用的な技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶を用いて分割することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための慣用的な技術には、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いるラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が含まれる。本明細書中に記載される化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有し、かつ別の記載がない限り、当該化合物がEおよびZの両方の幾何異性体を含むことを意図する。同様に、全ての互変異性形態もまた含まれることが意図される。

40

【0077】

「立体異性体」とは、相互交換可能ではない、異なる三次元構造を有するが同一の結合

50

によって結合された同一原子から構成される化合物をいう。本発明では、種々の立体異性体およびその混合物が考えられ、分子が相互に重ね合わすことができない鏡像である2つの立体異性体をいう、「エナンチオマー」を含む。

【0078】

「互変異性体」とは、分子の1つの原子から同一分子の別の原子へのプロトンシフト、例えば、プロトンシフトを介するケトンのエノールへの変換をいう。本発明は、任意の前記化合物の互変異性体も含む。

【0079】

「化学治療剤」は、癌細胞の成長を根絶し、停止させ、または遅らせる化学物質である。

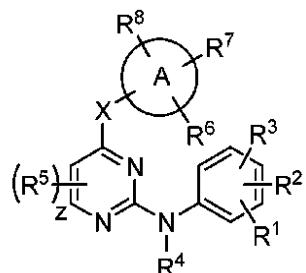
10

【0080】

I I . 化合物

先に述べたように、本発明の1つの実施形態において、ALK2および/JAK2キナーゼ阻害剤としての活性を有する化合物であって、以下の構造(I)：

【化2-1】



(I)

[式中：

Aは6員の芳香族環、または5もしくは6員のヘテロアリール環を表し；

Xは-NH-、-O-、-S(O)_m-、-CH₂-、-CHOH-または-C(=O)-であり；

R¹はH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、-S(O)_mC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、-OCH₂CH₂R⁹、-(CH₂)_nNR^aR^b、または-CO NR^aR^bであり；

R²はハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、-S(O)_mC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、-OCH₂CH₂R⁹、-(CH₂)_nNR^aR^b、または-CO NR^aR^bであり；

R³はハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、-S(O)_mC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、-OCH₂CH₂R⁹、-(CH₂)_nNR^aR^b、-CO NR^aR^bまたは-NHC(H)R^aR^bであり；

R⁴はHまたはC₁-C₆アルキルであり；

R⁵は、各出現において、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルコキシ、-CN、C₁-C₆ニトリリルアルキルまたはC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり；

R⁶およびR⁷は、各々、独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルコキシ、C₁-C₆ニトリリルアルキル、C₃-C₆ニトリリルシクロアルキル、C₃-C₆ニトリリルシクロアルキルアルキルまたは-(CH₂)_nNR^aR^bであり；

R⁸はH、ハロ、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルコキシ、C₁-C₆ニトリリルアルキル、C₃-C₆ニトリリルシクロア

20

30

40

50

ルキル、 $C_3 - C_6$ ニトリリルシクロアルキルアルキル、 $- (CH_2)_n NR^a R^b$ 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^9 は $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_2 - C_3$ アルキニル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_mCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_mCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CH_3CN$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ または

【化2-2】



であり；

10

R^a および R^b は、各々、独立して、 $-H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルであるか、または R^a および R^b は、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒にになって、必要に応じて置換された 5 または 6 員の飽和炭素環または複素環を形成し；

m は 0、1 または 2 であり；および

n は 0、1、2 または 3 である】

を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、互変異性体もしくはプロドラッグが提供される。

【0081】

化合物(I)のある実施形態において、 X が NH であって、 R^1 、 R^2 または R^3 の 1 つが 4 - メチルピペラジン - 1 - イルであって、 R^1 、 R^2 または R^3 のもう 1 つが F である場合、 R^5 は H ではなく、または R^6 および R^7 のいずれも $-CH_2CN$ ではない。

20

【0082】

化合物(I)の他の実施形態において、

X が NH であり、 A が 6 員の芳香族環であって、 R^1 、 R^2 または R^3 の 1 つが 4 - メチルピペラジン - 1 - イルであって、 R^1 、 R^2 または R^3 のもう 1 つが F または CF_3 である場合、 R^5 は H ではないか、または R^6 、 R^7 もしくは R^8 のいずれも $-CH_2CN$ ではないかのどちらかであり；および

$C_1 - C_6$ アルコキシはヘテロシクリルで置換されていない。

【0083】

30

なおさらなる実施形態において、 z は 1 であって、 R^5 は H 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルコキシまたは $-CN$ である。

【0084】

この点に関し、1 またはそれを超える上記の条件(proviso)を含む実施形態は、PCT公開番号WO 2008/106635に開示された具体的な化合物を含まないと理解される。

【0085】

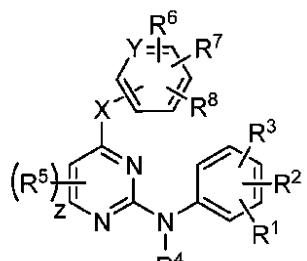
化合物(I)の他の実施形態において、 R^8 は、ピリジル、ピロリルおよびチアゾリルから選択されるヘテロアリールである。

【0086】

40

上記のある他の実施形態において、化合物は以下の構造(II)：

【化3】



(II)

10

[式中：

Xは-NH-であり；

YはNまたはCHであり；

R¹はHまたはC₁-C₆アルコキシであり；R²はハロまたはC₁-C₆アルコキシであり；R³はC₁-C₆アルコキシまたは-NHCHR^aR^bであり；R⁴はHであり；R⁵は、各出現において、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-CNまたはC₁-C₆ニトリリルアルキルであり；

20

R⁶およびR⁷は、各々、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ニトリリルアルキル、C₁-C₆ニトリリルシクロアルキルであり；R⁸はHまたはヘテロアリールであり；および

zは0、1または2である]

を有する。

【0087】

構造(I)の化合物のいくつかの実施形態において、R⁶はH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ニトリリルアルキル、C₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり、R⁷はH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ニトリリルアルキルまたはC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルである。

30

【0088】

構造(I)の化合物のいくつかの他の実施形態において、R⁵はH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシまたは-CNである。これらの実施形態のいくつかにおいて、zは0である。

【0089】

ある実施形態において、R⁸はピリジニル、ピロリルおよびチアゾリルから選択されるヘテロアリールである。

【0090】

上記の他の実施形態において、Xは-NH-である。より多くの実施形態において、YはCHである。いくつかのより多くの実施形態において、YはNである。

40

【0091】

構造(I)または(II)の上記の化合物のなお他の実施形態において、R¹はHである。いくつかの異なる実施形態において、R¹はC₁-C₆アルコキシである。他の実施形態において、R¹はメトキシである。

【0092】

いくつかの他の実施形態において、R¹およびR²は、各々、C₁-C₆アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態において、R¹およびR²は、各々、メトキシである。

【0093】

いくつかの他の実施形態において、R¹、R²およびR³は、各々、C₁-C₆アルコ

50

キシである。例えば、いくつかの実施形態において、R¹、R²およびR³は、各々、メトキシである。

【0094】

構造(I)または(II)の上記の化合物のいずれかのさらに他の実施形態において、R²はハロである。例えば、いくつかの実施形態において、R²はFまたはClである。他の実施形態において、R²はC₁-C₆アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態において、R²はメトキシである。

【0095】

構造(I)または(II)の上記の化合物のより多くの実施形態において、R³は-NHCHR^aR^bであって、R^aおよびR^bは連結して、複素環を形成する。いくつかの実施形態において、複素環は置換されたまたは非置換のピペラジニル環である。例えば、いくつかの実施形態において、置換されたピペリジニル環はN-置換ピペリジニル環であり、置換基はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆カルボキシアルキルカルボニルおよびC₁-C₆ヒドロキシアルキルから選択される。ある実施形態において、R³が非置換のピペラジン-1-イルである化合物は排除される。

10

【0096】

より多くの実施形態において、R³は-NHCHR^aR^bであって、R^aおよびR^bは連結して、複素環を形成し、1またはそれを超えるR¹およびR²はC₁-C₆アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態において、R³はピペラジニルであり、R¹はC₁-C₆アルコキシ、例えば、メトキシである。ある実施形態において、ピペラジニルはN-メチルピペラジニルである。上記のさらなる実施形態において、R²はHである。

20

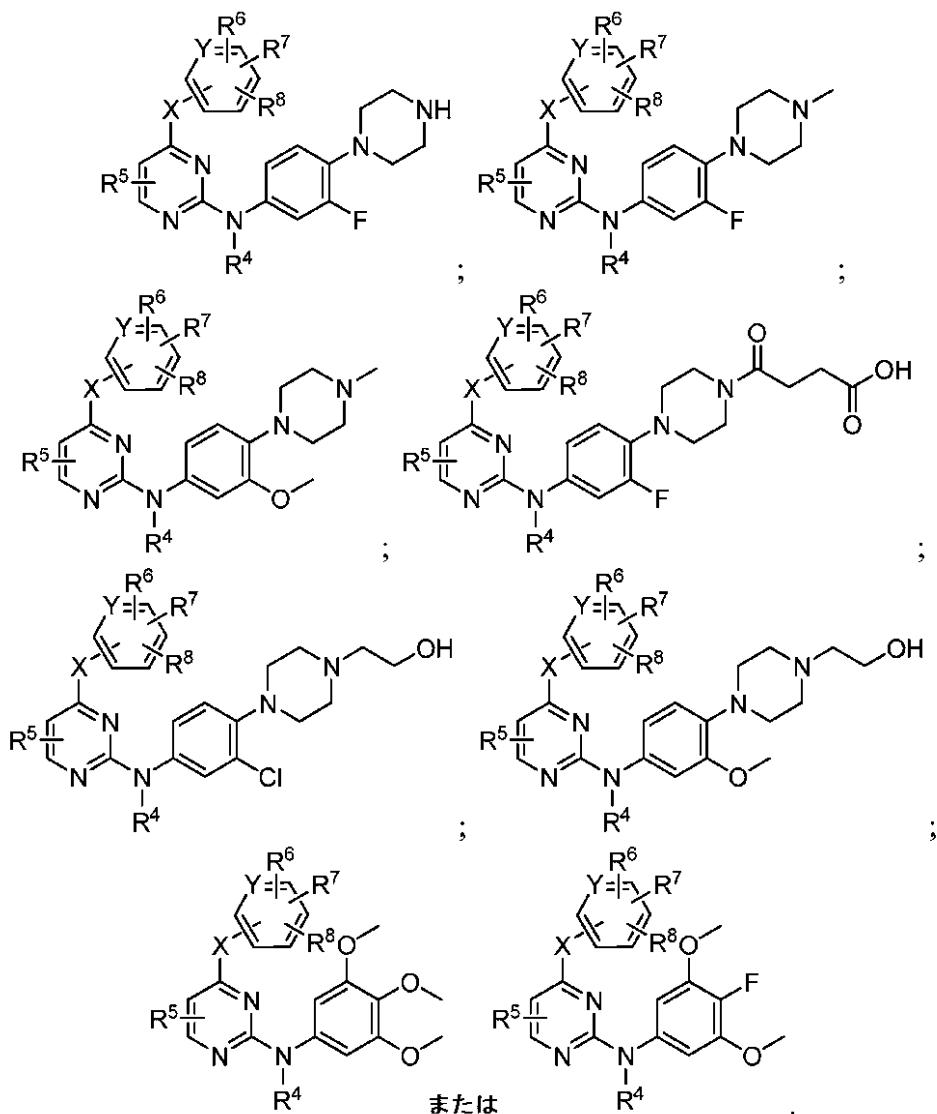
【0097】

構造(I)または(II)の上記の化合物のいずれかのさらに他の実施形態において、R³はC₁-C₆アルコキシである。例えば、いくつかの実施形態において、R³はメトキシである。

【0098】

上記の化合物のいずれかの他の実施形態において、化合物は以下の構造のうちの1つを有する：

【化4】



【0099】

上記のある実施形態において、R⁵はHである。他の実施形態において、R⁵はメチルである。より多くの実施形態において、R⁵はクロロまたはフルオロである。なおより多くの実施形態において、R⁵はニトリリルである。他の態様において、R⁵はメトキシである。

【0100】

構造(I)または(II)の上記の化合物のなお他の実施形態において、R⁶およびR⁷の少なくとも1つはHである。

【0101】

構造(I)または(II)の上記の化合物のいずれかのより多くの実施形態において、R⁶またはR⁷の少なくとも1つはフルオロまたはクロロである。

【0102】

構造(I)または(II)の上記の化合物のいずれかの他の実施形態において、R⁶またはR⁷の少なくとも1つはC₁-C₆アルキルである。例えば、いくつかの実施形態において、C₁-C₆アルキルはメチルである。

【0103】

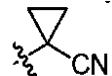
構造(I)または(II)の上記の化合物のさらにより多くの他の実施形態において、R⁶またはR⁷の一方はC₁-C₆ニトリリルアルキルである。例えば、いくつかの実施形態において、C₁-C₆ニトリリルアルキルは-C₂H₅CNである。いくつかのこれら

の実施形態において、R³はピペラジニルである。さらなる実施形態において、R²はハロ、例えばクロロまたはフルオロであり、R¹はHである。さらに他のこれらの実施形態において、R³はピペラジニルであり、R²はC₁-C₆アルコキシ、例えばメトキシであり、R¹はHである。

【0104】

構造(I)または(II)の上記の化合物のなお他の実施形態において、R⁶またはR⁷はC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルである。例えば、ある実施形態において、C₃-C₆ニトリリルシクロアルキルは、

【化5】



10

である。

【0105】

いくつかの他の実施形態において、Aはフェニルであり、R⁶はC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり、R²はC₁-C₆アルコキシである。上記のもののさらなる実施形態において、R³はピペラジニルであり、R¹はHである。

【0106】

いくつかの他の実施形態において、Aはフェニルであり、R⁶はC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり、R²はハロ、例えばフルオロまたはクロロである。上記のもののさらなる実施形態において、R³はピペラジニルであり、R¹はHである。

20

【0107】

いくつかの他の実施形態において、Aはフェニルであり、R⁶はC₃-C₆ニトリリルシクロアルキルであり、R²はC₁-C₆アルコキシ、例えばメトキシである。上記のもののさらなる実施形態において、R³およびR¹は、各々、C₁-C₆アルコキシ、例えばメトキシである。

【0108】

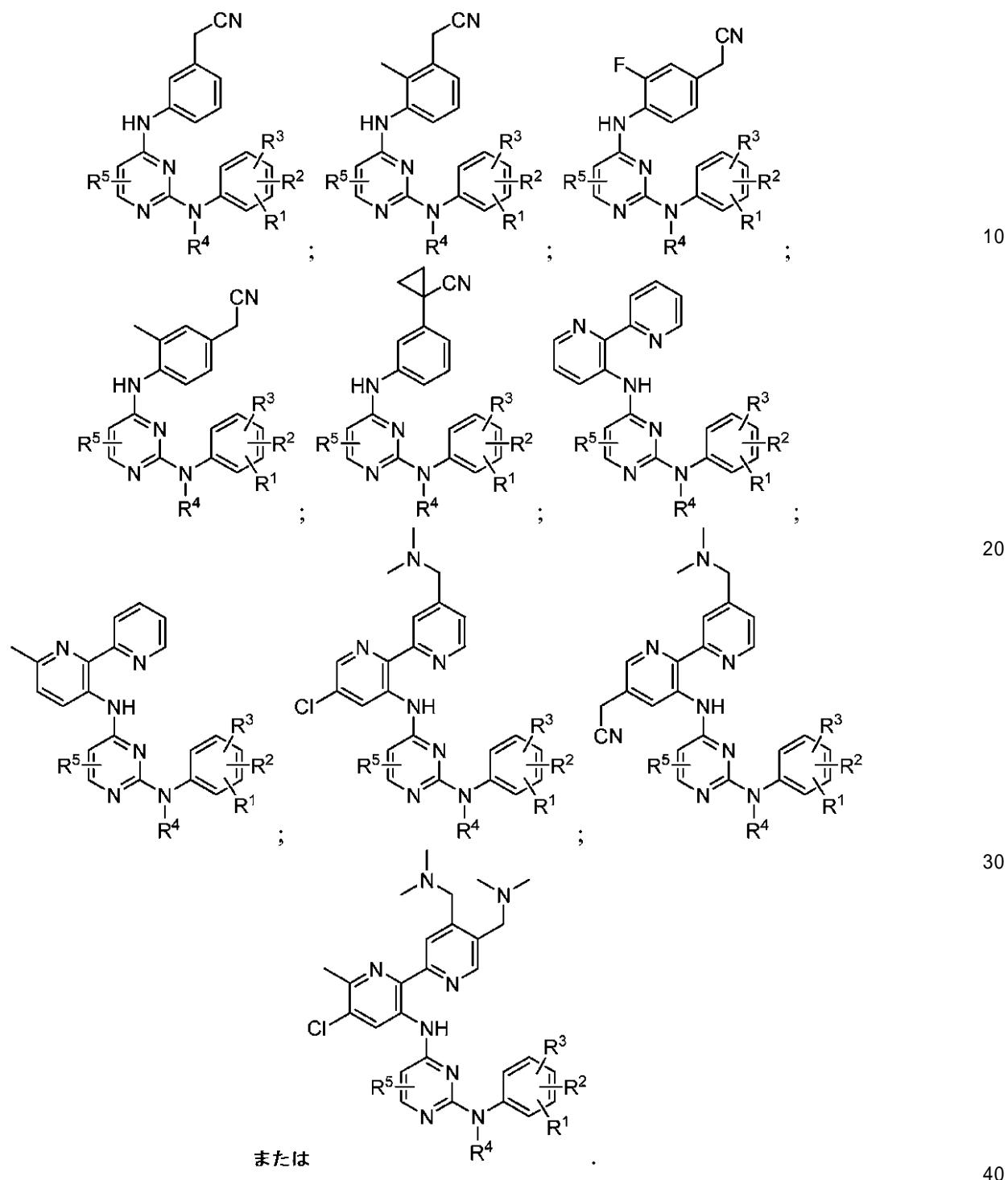
いくつかの実施形態において、R⁸はHである。他の実施形態において、R⁸はヘテロアリールである。例えば、いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは置換された、または非置換のピリジニルである。いくつかのこれらの実施形態において、Aはヘテロアリール、例えばピリジニルである。なお他の実施形態において、Aはピリジニルであり、R⁸はピリジニルであり、1またはそれを超える、例えば、各々のR¹、R²またはR³はC₁-C₆アルコキシ、例えばメトキシである。

30

【0109】

上記のものの種々の実施形態において、化合物は以下の構造のうちの1つを有する：

【化6】

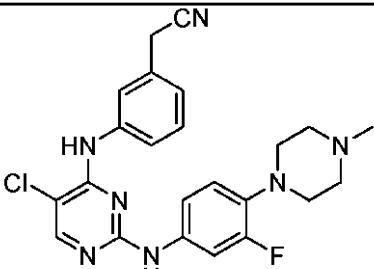
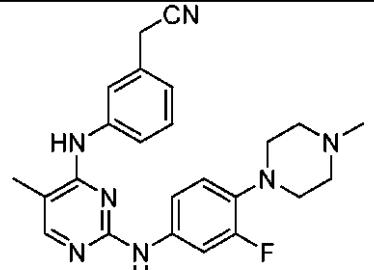
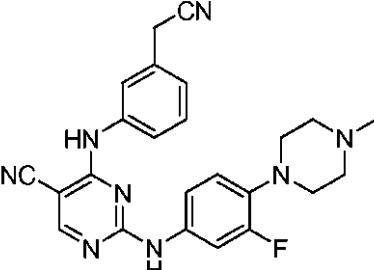
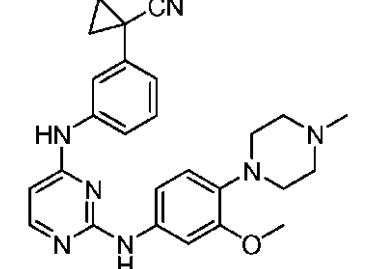
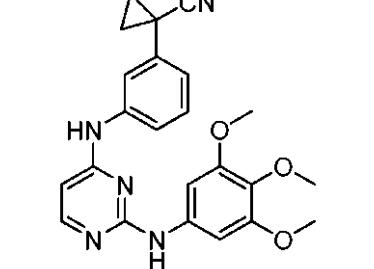


【0110】

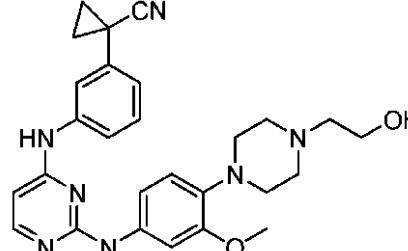
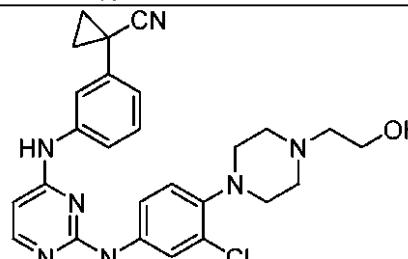
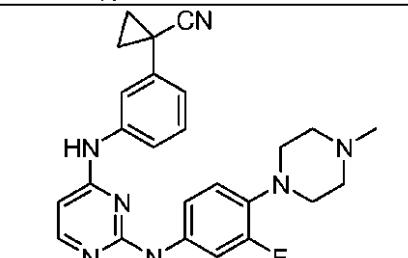
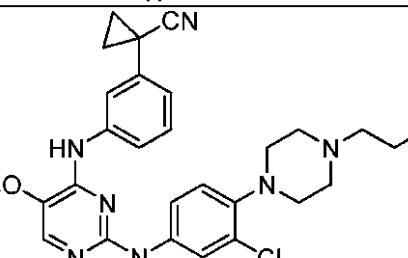
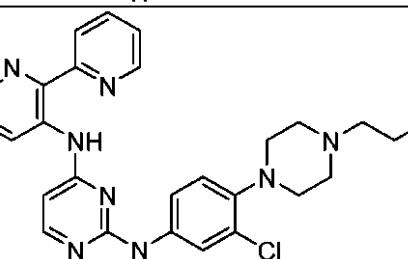
他のある実施形態において、化合物は表1中の化合物から選択される。

【表 1 - 1】

表 1
例示的な化合物

番号	構造	活性*	
		JAK2	ALK2
1		+	+
2		+	+
3		+	+
4		+++	++
5		+++	+

【表 1 - 2】

6		N/D	N/D	
7		+++	++	
8		+++	++	
9		++	+	
10		++	++	

10

20

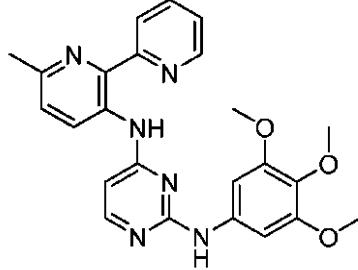
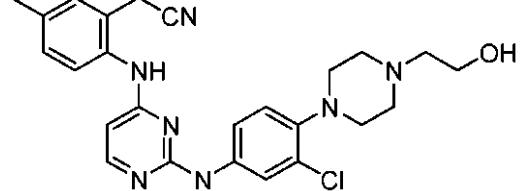
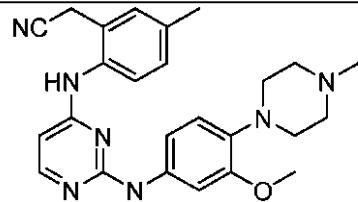
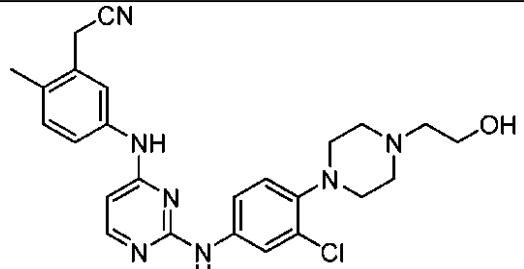
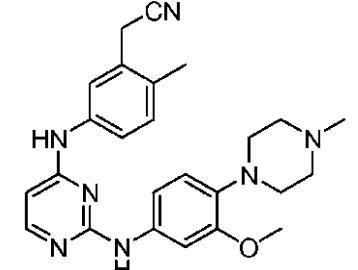
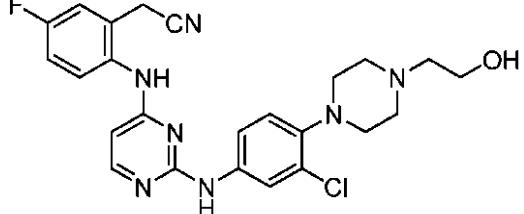
30

40

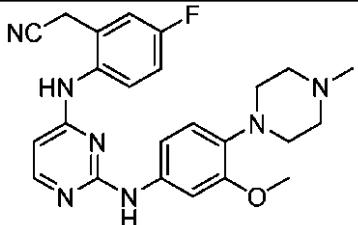
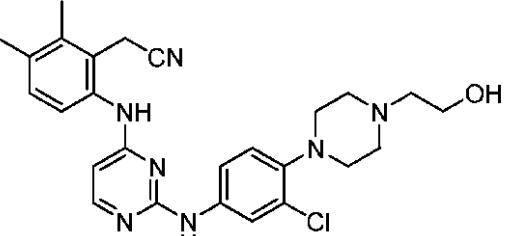
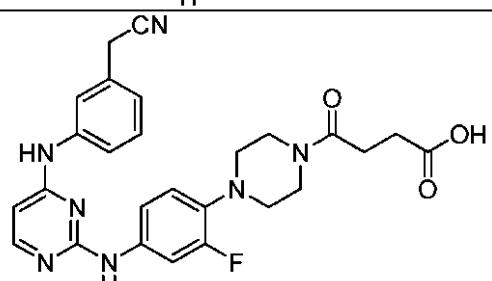
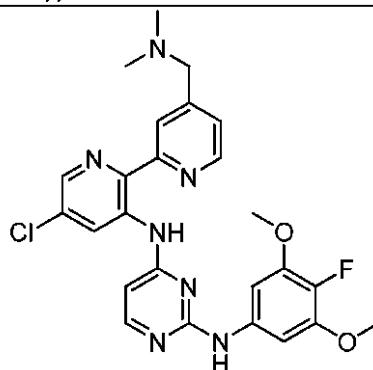
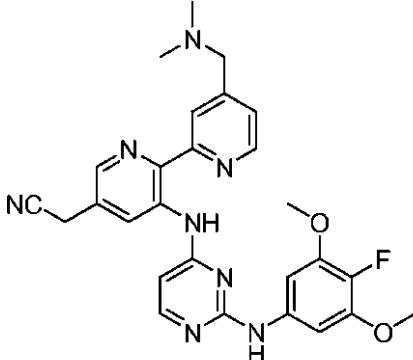
【表 1 - 3】

11		+	+++	
12		+	+++	10
13		+	+	20
14		++	+	30
15		+	++	
16		+	++	40

【表 1 - 4】

17		+	++	
18		++	++	10
19		++	++	20
20		+++	++	
21		+++	++	30
22		++	++	40

【表 1 - 5】

23		N/D	N/D	
24		N/D	N/D	10
25		N/D	N/D	20
26		N/D	N/D	30
27		N/D	N/D	40

【表 1 - 6】

28		N/D	N/D
----	--	-----	-----

10

*nMで表したIC₅₀、ここで、+は1,000nMよりも大きく；++は1,000nM～10nMであり；および+++は10nM未満である。

【0111】

前記した構造(I)の化合物の任意の実施形態、および前記した構造(I)および(II)の化合物において本明細書中に記載された任意の具体的な置換基(例えば、R¹～R⁹)は、独立して、他の実施形態および/または構造(I)および(II)の化合物の置換基と組み合わせて、具体的には前記で記載されていない発明の実施形態を形成することができる。加えて、置換基のリストが特定の実施形態および/または請求項における任意の特定のR基について挙げられている場合、各個々の置換基は特定の実施形態および/または請求項から削除してよく、置換基の残りのリストは本発明の範囲内にあると考えられるのは理解される。本明細書中においては、描かれた式の置換基および/または変数の組合せは、そのような寄与の結果、安定な化合物がもたらされる場合にのみ許容され得るの

20

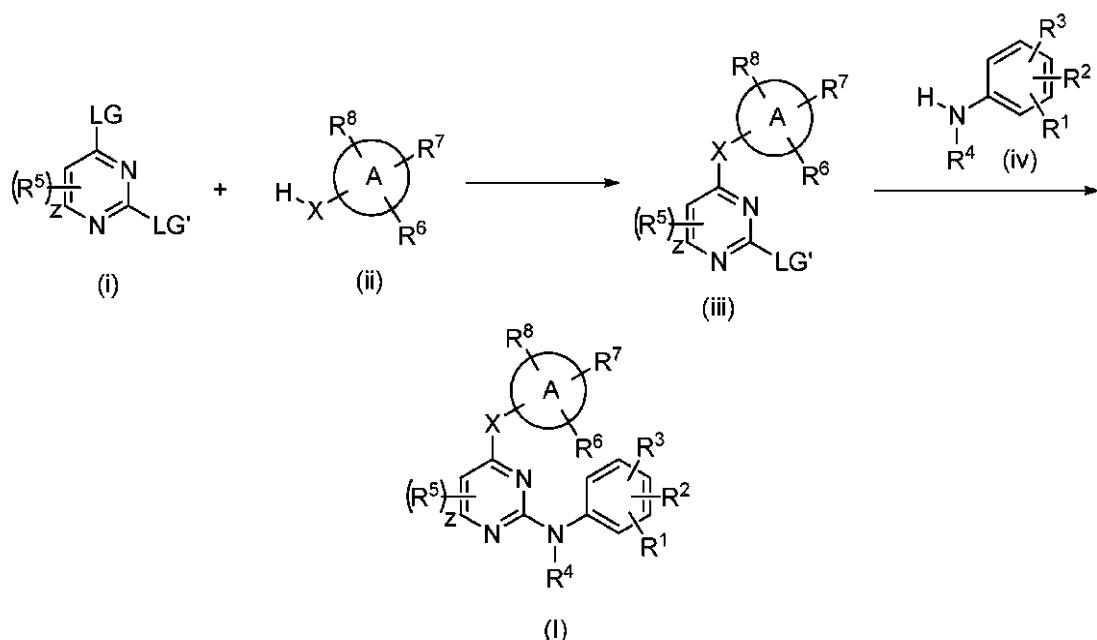
【0112】

本発明の化合物は、以下の実施例に具体的に記載される方法を含めた、当該分野で公知の任意の数の方法に従って調製することができる。以下の一般的反応スキームIは、本発明の化合物、すなわち、構造(I)の化合物(式中、R¹～R⁸、AおよびXが前記定義の通りであって、LGおよびLG'が、独立して、脱離基である)の製造方法を示す。

30

【化7】

一般的反応スキームI



40

50

【0113】

一般的反応スキームIを参照し、構造(i)、(ii)および(iv)の化合物は、(例えば、実施例において例示したような)当該分野で公知の方法に従って調製することができるか、または商業的源から購入することができる。適当な条件下(例えば、塩基の存在下)での(i)と(ii)との反応の結果、構造(iii)の化合物が得られる。適当な条件下(例えば、塩基の存在下)での(iii)と(iv)とのさらなる反応により、構造(I)の化合物が生じる。

【0114】

当業者であれば、同様な方法によって、または当業者に公知の他の方法を組み合わせることによって、これらの化合物を製造することができると理解される。また、当業者であれば、以下に記載する同様な方法にて、適切な出発成分を用い、必要であれば、合成のパラメータを変更することによって、以下に具体的に示されない構造(I)の他の化合物を製造することができるであろうと理解される。一般に、出発成分は、供給源、例えばSigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCIおよびFluorochem USAなどから得ることができますか、または当業者に公知の供給源(例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版(Wiley, December 2000)参照)に従って合成することができるか、または本発明に記載されるように調製することができる。

10

20

【0115】

当業者は、一般的反応スキームI(ならびに他の変更)に示された工程の順番は構造(I)の化合物に到達するように作成できることを認識するであろう。また、本明細書中に記載されたプロセスにおいて、中間体化合物の官能基は適当な保護基によって保護される必要があり得ることも当業者に認識されるであろう。そのような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシについての適当な保護基には、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル(例えば、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル)、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノについての適当な保護基には、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトについての適当な保護基には、-C(O)-R"(式中、R"がアルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、p-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。カルボン酸についての適当な保護基には、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルが挙げられる。当業者に公知であって、本明細書中に記載される標準技術に従い、保護基を付加し、または除去することができる。保護基の使用は、Green, T.W.およびP.G.M.Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis(1999)、第3版、Wileyに詳細に記載されている。当業者が認識する場合、保護基はまた、Wang樹脂、Rink樹脂または塩化2-クロロトリチル樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。

30

【0116】

40

当業者は、本発明の化合物のそのような保護された誘導体は、それ自体、薬理学的活性を保有しない可能性があるが、それらは哺乳動物に投与し、その後、身体内で代謝されて、薬理学的に活性である本発明の化合物を形成することができることを認識するであろう。そのような誘導体は、従って、「プロドラッグ」として記載され得る。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0117】

さらに、遊離塩基または酸形態で存在する本発明の全ての化合物を、当業者に公知な方法によって、適切な無機もしくは有機塩基または無機もしくは有機酸での処理によって、それらの薬学的に許容され得る塩に変換することができる。本発明の化合物の塩を、標準的な技術によって、それらの遊離塩基または酸形態に変換することができる。

50

【0118】

I I I . 組成物および投与

他の実施形態において、本発明は、構造(I)または(II)の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容され得る塩、互変異性体もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物に向けられる。

【0119】

投与の目的では、本発明の化合物は、原化学物質(raw chemical)として投与してよく、または医薬組成物として製剤化してよい。本発明の医薬組成物は、構造(I)の化合物および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む。構造(I)の化合物は、目的の特定の疾患または状態を処置するのに効果的な量、すなわち、種々の癌を処置するのに十分であって、好ましくは、患者に対する許容可能な毒性の量にて、組成物に存在する。構造(I)の化合物のJAK2および/またはALK2キナーゼ活性は、例えば、以下の実施例に記載されるように当業者によって決定され得る。適切な濃度および投薬量は、当業者によって容易に決定され得る。

10

【0120】

純粋な形態、または適当な医薬組成物中での、本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容され得る塩の投与は、同様な利用性を供する(serving)ための薬剤の投与の任意の許容様式を介して行うことができる。本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を適切な薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせることによって調製することができ、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、軟膏、液剤、坐薬、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフィア剤、およびエアロゾル剤などの固体、半固体、液体またはガス形態の製剤に製剤化してよい。そのような医薬組成物を投与する典型的な経路には、限定されるものではないが、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、頬、直腸、膣、および鼻内が挙げられる。本明細書中で用いる場合、用語「非経口」は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内(internal)注射または注入技術を含む。本発明の医薬組成物は、その中に含有される活性成分が、組成物の患者への投与に際して生物学的に利用可能とするように製剤化される。対象または患者に投与されるであろう組成物は、1またはそれを超える投薬単位の形態をとり、ここで、例えば、錠剤は単一の投薬単位であってよく、エアロゾル形態の本発明の化合物の容器は、複数の投薬単位を保持してよい。そのような投薬形態を調製する実際の方法は公知であり、または当業者に明らかである; 例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)参照。投与されるべき組成物は、いずれにせよ、本発明の教示に従って、目的の疾患または状態の処置のために、治療上有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含有するであろう。

20

【0121】

本発明の医薬組成物は、固体または液体の形態であってよい。1つの態様において、組成物が、例えば、錠剤または粉末形態であるように、担体は粒状である。担体は液体であってよく、組成物は、例えば、経口シロップ、注射可能な液体またはエアロゾル剤であり、これは、例えば、吸入投与で有用である。

30

【0122】

経口投与が意図される場合、医薬組成物は、好ましくは、固体または液体形態のいずれかであり、ここに、半固体、半液体、懸濁液およびゲル形態が、固体または液体のいずれかとして、本明細書中で考えられる形態内に含まれる。

40

【0123】

経口投与のための固体組成物の場合、医薬組成物は、粉末剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、チューアンガム剤、ウエハー剤などの形態に製剤化してよい。そのような固体組成物は、典型的には、1またはそれを超える不活性な希釈剤または食用担体を含有するであろう。加えて、以下の1またはそれを超えるものを作成させてよい:カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、結晶セルロース、トラガカントガムまたはゼラチ

50

ンなどの結合剤；澱粉、ラクトースまたはデキストリンなどの賦形剤、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル(Primogel)、トウモロコシ澱粉などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステロテックス(Sterotex)などの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの滑剤；スクロースまたはサッカリンのような甘味剤；ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味剤などの香味剤；および着色剤。

【0124】

医薬組成物がカプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤の形態である場合、それは、前記タイプの物質に加えて、ポリエチレングリコールまたは油などの液体担体を含有してよい。

【0125】

医薬組成物は液体、例えば、エリキシル、シロップ、溶液、エマルジョン、懸濁液の形態であってよい。液体は、2つの例として、経口投与のため、または注射による送達のためにあり得る。経口投与が意図される場合、好ましい組成物は、本発明の化合物に加えて、1またはそれを超える甘味剤、保存剤、色素／着色剤および香味増強剤を含有する。注射によって投与されることが意図される組成物においては、1またはそれを超える界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、緩衝液、安定化剤および等張剤が含まれてよい。

【0126】

本発明の液体医薬組成物は、それらが溶液、懸濁液または他の同様な形態であるか否かを問わず、1またはそれを超える以下の補助剤を含んでよい：注射用水、食塩水、好ましくは生理食塩水、リングル液、等張塩化ナトリウムなどの滅菌希釈剤、溶媒または懸濁化媒体として働き得る合成モノグリセライドまたはジグリセライド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒などの不揮発性油；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの等張性調整作用因子。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチックで作られた、アンプル、使い捨てシリンジまたは多用量バイアルに封入することができる。生理食塩水は好ましい補助剤である。注射可能な医薬組成物は、好ましくは、滅菌されている。

【0127】

非経口または経口のいずれかの投与が意図された本発明の液体医薬組成物は、適切な投薬量が得られるような量の本発明の化合物を含有すべきである。

【0128】

本発明の医薬組成物は、局所投与が意図されていてよく、その場合、担体は、適切には、溶液、エマルジョン、軟膏またはゲル基剤を含んでよい。基剤は、例えば、1またはそれを超える以下のものを含んでよい：ペテロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉛油、水およびアルコールなどの希釈剤、ならびに乳化剤および安定化剤。増粘剤は、局所投与用の医薬組成物に存在してよい。経皮投与が意図される場合、組成物は、経皮パッチまたはイオントフォレーシスデバイスを含んでよい。

【0129】

本発明の医薬組成物は、直腸で融解し薬物を放出するであろう、例えば、坐薬の形態にて、直腸投与が意図されてよい。直腸投与のための組成物は、適切な非刺激性賦形剤として油性基剤を含有してよい。そのような基剤には、限定されるものではないが、ラノリン、カカオバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0130】

本発明の医薬組成物は、固体または液体投薬単位の物理的形態を変更する種々の物質を含んでよい。例えば、組成物は、活性成分の周りにコーティングシェルを形成する物質を含んでよい。コーティングシェルを形成する物質は、典型的には、不活性であって、例えば、糖、シェラック、および他の腸溶コーティング剤から選択することができる。あるいは、活性成分はゼラチンカプセルに包まれてよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 1 】

固体または液体形態である本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に結合し、それにより化合物の送達を助ける薬剤を含んでよい。この能力において作用し得る適切な薬剤には、モノクローナルまたはポリクローナル抗体、タンパク質またはリポソームが挙げられる。

【 0 1 3 2 】

本発明の医薬組成物は、エアロゾル剤として投与することができる投薬単位からなり得る。用語エアロゾルは、コロイド性質の系から、圧縮されたパッケージからなる系までの範囲の種々の系を示すのに用いられる。送達は、液化または圧縮ガスによって、または活性成分を分注する適切なポンプ系によるものであってよい。本発明の化合物のエアロゾル剤は、活性成分を送達するために、单一相、二相、三相系にて送達されてよい。エアロゾル剤の送達には、一緒になって、キットも形成し得る、必要な容器、活性化剤、バルブ、サブ容器などが挙げられる。当業者であれば、過度の実験無くして、好ましいエアロゾル剤を決定することができる。

10

【 0 1 3 3 】

本発明の医薬組成物は、製薬業界で周知の方法によって調製することができる。例えば、注射によって投与されることが意図された医薬組成物は、本発明の化合物を滅菌蒸留水と組み合わせて、溶液を形成することによって調製することができる。界面活性剤を加えて、均質の溶液または懸濁液の形成を容易とすることができる。界面活性剤は、水性送達系において化合物の溶解または均質な懸濁を容易とするように、本発明の化合物と非共有結合相互作用する化合物である。

20

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容され得る塩は、使用される特定の化合物の活性；化合物の代謝安定性および作用の長さ；患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事；投与様式および時間；排出の速度；薬物の組合せ；特別な障害または状態の重篤度；および治療を受ける対象を含めた種々の要因に依存して変化するであろう、治療上有効量にて投与される。

【 0 1 3 5 】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る誘導体はまた、1またはそれを超える他の治療剤の投与と同時に、それに先立ち、またはその後に、投与してもよい。そのような組合せ療法は、本発明の化合物および1またはそれを超える追加の活性剤を含有する単一の医薬投与製剤(dosage formulation)の投与、ならびに本発明の化合物および各活性剤(それ自身の別々の医薬投与製剤)の投与を含む。例えば、本発明の化合物および他の活性剤は、錠剤もしくはカプセル剤、または別々の経口投与製剤にて投与される各薬剤などの単一の経口投薬組成物にて一緒に患者に投与することができる。別々の投与製剤が用いられる場合、本発明の化合物および1またはそれを超える追加の活性剤を、実質的に同時に、すなわち、共に、または別々の交互の時間に、すなわち、順次に投与することができ；組合せ療法は、全てのこれらのレジメンを含むと理解される。

30

【 0 1 3 6 】

本発明の方法で用いられる任意の化合物について、治療上有効量もしくは用量は、最初に、細胞培養アッセイから見積もることができる。次いで、投薬を動物モデルでの使用のために製剤化して、細胞培養で決定される通りのIC₅₀を含む循環濃度範囲を達成することができる(すなわち、プロテインキナーゼ活性の最大半減阻害を達成する試験化合物の濃度)。次いで、そのような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。

40

【 0 1 3 7 】

本明細書中に記載された化合物の毒性および治療効能は、細胞培養または実験動物における標準医薬手法によって、例えば、主題の化合物についてのIC₅₀およびLD₅₀(その両方は、本明細書中において他の箇所で議論する)を決定することによって決定することができる。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトで

50

用いるための投薬量の範囲を製剤化するのに用いることができる。投薬量は、使用される投薬形態および利用される投与の経路に依存して変化し得る。正確な製剤化、投与の経路および投薬量は患者の状態に鑑みて個々の医師が選択することができる（例えば、GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS、第3章、第9版、Hardman, J. およびLimbard, L. 編、McGraw-Hill、New York City、1996、p. 46 参照）。

【0138】

投薬量および間隔は、個々に調整して、キナーゼ調節効果を維持するのに十分な活性種の血漿中レベルを提供することができる。これらの血漿中レベルは、最小有効濃度（M E C）という。M E Cは、各化合物について変化するであろうが、インビトロデータから見積もることができ、例えば、キナーゼの50～90%阻害を達成するのに必要な濃度は、本明細書中に記載されたアッセイを用いて確認することができる。M E Cを達成するに必要な投薬量は、個々の特徴および投与の経路に依存するであろう。HPLCアッセイまたはバイオアッセイを用いて、血漿中濃度を決定することができる。

【0139】

投薬間隔は、M E C値を用いて決定することもできる。化合物は、時間の10～90%、好ましくは、30～90%の間、最も好ましくは50～90%の間にについて、M E Cを超える血漿中レベルを維持するレジメンを用いて投与すべきである。

【0140】

現在、本発明の化合物の治療上有効量は、1日当たりおよそ2.5mg/m²～1500mg/m²の範囲とすることができる。追加の実例量は、0.2～1000mg/qid、2～500mg/qid、および20～250mg/qidの範囲である。

【0141】

局所投与または選択的摂取の場合には、薬物の有効な局所濃度は血漿中濃度に関係しない可能性があり、当該分野で公知な他の手法を使用して、正しい投薬量および間隔を決定することができる。

【0142】

投与される組成物の量は、勿論、処置される対象、苦痛の重篤度、投与様式、処方医師の判断などに依存するであろう。

【0143】

組成物は、所望であれば、活性成分を含有する1またはそれを超える単位投薬形態を含有することができる、FDA承認キットなどのパックまたはディスペンサーデバイス中に存在させることができる。パックは、例えば、プリスター・パックなどの金属またはプラスチックホイルを含むことができる。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための指示書を付属させることができる。パックまたはディスペンサーには、医薬の製造、使用または販売を規制する政府当局によって規定された形態の容器に関する通知（該通知が組成物の形態、またはヒトもしくは動物投与の形態の当局による承認を反映するものである）を付属させることもできる。そのような通知は、例えば、処方薬物についての米国食品医薬品局による表示承認のもの、または承認された製品添付文書（product insert）のものであってよい。混和性医薬担体中で製剤化された本発明の化合物を含む組成物を調製し、適切な容器に入れ、示された状態の処置について表示することができる。ラベルに示された適当な状態は、腫瘍の処置、血管形成の阻害、線維症、糖尿病などの処置を含み得る。

【0144】

I V . 処置方法

種々の他の実施形態において、本発明は、ALK2キナーゼもしくはJAK2キナーゼ、またはその組合せの阻害を必要とする哺乳動物における、ALK2キナーゼもしくはJAK2キナーゼ、またはその組合せを阻害する方法であって、該方法は、有効量の任意の上記の化合物（すなわち、構造（I）または（II）の化合物）、または該化合物を含む

10

20

30

40

50

請求項の医薬組成物を哺乳動物に投与する方法に向けられる。

【0145】

ある実施形態において、該方法は、ALK2キナーゼを阻害するためである。他の実施形態において、該方法はJAK2キナーゼを阻害するためである。

【0146】

さらにより多くの実施形態において、阻害は癌の処置のためである。より多くの実施形態において、阻害は、慢性疾患の貧血、慢性炎症の貧血、癌または進行性骨化性線維異形成症の貧血の処置のためである。

【0147】

別の実施形態において、本開示は、癌の処置を必要とする哺乳動物における癌を処置する方法であって、該方法は、有効量の任意の上記の化合物（すなわち、構造(I)または(II)の化合物）、または該化合物を含む請求項の医薬組成物を哺乳動物に投与する方法に向けられる。10

【0148】

上記の方法のある実施形態において、癌は骨髄増殖障害、リンパ腫または固形腫瘍である。例えば、いくつかの実施形態において、骨髄増殖障害は骨髄線維症、真性赤血球増加症または本態性血小板増加症である。

【0149】

他の実施形態において、固形腫瘍は乳房腫瘍、前立腺腫瘍または脾臓腫瘍である。

【0150】

さらにより多くの実施形態において、癌は前立腺癌、卵巣癌または頭頸部癌である。20

【0151】

本発明は、以下に記載する構造(I)または(II)の化合物の投与による種々の他の癌の処置も提供する。

【0152】

有利には、本化合物は、癌の兆候を処置し、軽減する方法において用途が見出される。従って、いくつかの実施形態において、支持療法を必要とする癌患者（すなわち、癌を有すると診断されたヒト対象などの対象）に対して支持療法を提供する方法であって、該方法は、有効量の任意の上記の化合物（すなわち、構造(I)または(II)の化合物）、または該化合物を含む請求項の医薬組成物を患者に投与することを含む方法。例えば、いくつかの実施形態において、該方法は癌に関連する貧血および疲労を処置するためである。30

【0153】

先に述べたように、本発明の化合物および組成物は、ALK2および/またはJAK2プロテインキナーゼによって媒介される広い範囲の疾患および状態において用途が見出されるであろう。そのような疾患には、例として、限定されるものではないが、癌、例えば血液学的癌（例えば、急性骨髓性白血病(AML)および慢性骨髓性白血病(CML)）、肺癌、NSCLC（非小細胞肺癌）、燕麦細胞癌、骨癌、脾臓癌、皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、結直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、結腸癌、乳癌、婦人科腫瘍（例えば、子宮肉腫、卵管癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の癌腫、陰嚢の癌腫または外陰の癌腫）、ホジキン病、肝細胞癌、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌（例えば、甲状腺、脾臓、副甲状腺または副腎の癌）、柔軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、精巣癌、前立腺癌（特に、ホルモン抵抗性）、慢性または急性白血病、幼年時代の固形腫瘍、過好酸球増加症、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌（例えば、腎臓細胞癌腫、腎孟の癌腫）、小児科悪性疾患、中枢神経系の新生物（例えば、一次CNSリンパ腫、脊椎軸腫瘍、髄芽細胞腫、脳幹膠腫または下垂体腺癌）、バレット食道（前悪性症候群）、新生物皮膚疾患、乾癬、菌状息肉腫、および良性前立腺肥大など、糖尿病関連疾患、例えば糖尿病性網膜障害、網膜虚血症、および網膜血管新生など、肝硬変、血管形成、心血管系疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、免疫学的疾患、例えば自己免疫疾患、および腎臓疾患を含むことができる。40

【0154】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、血液学的悪性疾患などの癌を処置する方法で用いることができる。例えば、いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、急性骨髓性白血病（AML）を処置する方法で用いることができる。他の方法は、膀胱癌の処置、または前立腺癌の処置を含む。

【0155】

本発明の化合物（すなわち、構造（I）の化合物）を、1またはそれを超える他の化学療法剤と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物の投薬量は、任意の薬物間反応について調整することができる。1つの実施形態において、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、細胞周期阻害剤、酵素、CAMPTOSAR（イリノテカン）などのトポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節物質、抗ホルモン、MMP-2、MMP-9、COX-2阻害剤などの血管新生阻害剤、抗アンドロゲン、白金配位化合物（シスプラチニンなど）、ヒドロキシ尿素などの置換尿素；メチルヒドラジン誘導体、例えば、プロカルバジン；副腎皮質抑制剤、例えば、ミトタン、アミノグルテチミド、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲスチン（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン）、エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベストロール）などのホルモン及びホルモン拮抗薬、タモキシフェンなどの抗エストロゲン剤、アンドロゲン、例えば、プロピオニ酸テストステロン、並びにアナストロゾール、AROMASIN（エキセメスタン）などのアロマターゼ阻害剤からなる群から選択される。

【0156】

上記方法を組み合わせて実施することができるアルキル化剤の例としては、限定されるものではないが、単独の、またはleukovorinと更に組み合わせられたフルオロウラシル（5-FU）；UFT、カペシタビン、ゲムシタビン、シタラビンなどの他のピリミジン類似体、スルホン酸アルキル、例えば、（慢性顆粒球性白血病の治療に使用される）ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾデパ、カルボコン、メツレデパ及びウレデパ；エチレンイミン及びメチルメラミン、例えば、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロールメラミン；およびナイトロジエンマスター、例えば、（慢性リンパ性白血病、原発性マクログロブリン血症及び非ホジキンリンパ腫の治療に使用される）クロランブシリル、（ホジキン病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌、ウィルムス腫瘍および横紋筋肉腫の処置に使用される）シクロホスファミド、（原発性血小板血症、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病及び卵巣癌の処置に使用される）エストラムスチン、イホスファミド、ノブエンブリチン（novembrichin）、プレドニムスチンおよびウラシルマスター、並びに（軟部組織肉腫の処置に使用される）トリアジン、例えばダカルバジンが挙げられる。

【0157】

上記方法を組み合わせて実施することができる代謝拮抗物質化学療法剤の例としては、限定されるものではないが、葉酸類似体、例えば、（急性リンパ球性白血病、じゅう毛癌、菌状息肉腫（fungiodes）、乳癌、頭頸部癌及び骨原性肉腫の治療に使用される）メトトレキサート、およびブテロブテリン、ならびに急性顆粒球性、急性リンパ性および慢性顆粒球性白血病の処置において用途が見出されるメルカプトプリン、チオグアニンなどのプリン類似体が挙げられる。

【0158】

上記方法を組み合わせて実施することができる天然物系化学療法剤の例としては、限定されるものではないが、ビンカアルカロイド、例えば、（乳癌及び精巣癌の処置に使用される）ビンプラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシン；エピポドフィロトキシン、例えば、両方が精巣癌およびカポシ肉腫の処置で有用であるエトポシドおよびテニポシド；抗生素質化学療法剤、例えば、（胃癌、頭部癌、結腸癌、乳癌、膀胱癌および膵臓癌の処置に使用される）ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、（皮膚癌、食道癌及び尿生殖路癌の処置に使用される）ダクチノマイシン、テモゾロマイ

10

20

30

40

50

ド、プリカマイシン、ブレオマイシン、ならびに L-アスパラギナーゼなどの酵素化学療法剤が挙げられる。

【 0 1 5 9 】

有用なCOX-II阻害剤の例としては、Viioxex、CELEBREX（セレコキシブ）、バルデコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブおよびCox-189が挙げられる。

【 0 1 6 0 】

有用なマトリックスメタプロテイナーゼ阻害剤の例は、(1996年10月24日に公開された)WO 96/33172、(1996年3月7日に公開された)WO 96/27583、(1997年7月8日に出願された)欧州特許出願第97304971.1号、(1999年10月29日に出願された)欧州特許出願第99308617.2号、(1998年2月26日に公開された)WO 98/07697、(1998年6月29日に公開された)WO 98/03516、(1998年8月13日に公開された)WO 98/34918、(1998年8月13日に公開された)WO 98/34915、(1998年8月6日に公開された)WO 98/33768、(1998年7月16日に公開された)WO 98/30566、(1994年7月13日に公開された)欧州特許第606,046号、(1999年7月28日に公開された)欧州特許第931,788号、(1990年3月31日に公開された)WO 90/05719、(1999年10月21日に公開された)WO 99/52910、(1999年10月21日に公開された)WO 99/29667、(1998年7月21日に出願された)PCT国際出願第PCT/IB98/01113号、(1999年3月25日に出願された)欧州特許出願第99302232.1号、(1999年6月3日に出願された)英国特許出願第9912961.1号、(1999年6月26日に発行された)米国特許第5,863,949号、(1999年1月19日に発行された)米国特許第5,861,510号、および(1997年6月25日に公開された)欧州特許第780,386号に記載されており、それらの全てを参照によりその全体を本明細書に援用する。好ましいMMP-2およびMMP-9阻害剤は、MMP-1を阻害する活性をほとんどまたは全く有しないものである。より好ましいのは、他のマトリックスメタプロテイナーゼ(すなわち、MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、およびMMP-13)に対してMMP-2および/またはMMP-9を選択的に阻害するものである。

【 0 1 6 1 】

本発明で有用なMMP阻害剤のいくつかの具体的な例はA G - 3 3 4 0、R O - 3 2 - 3 5 5 5、R S - 1 3 - 0 8 3 0、および：3 - [[4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンゼンスルホニル] - (1 - ヒドロキシカルバモイル - シクロペンチル) - アミノ] - プロピオン酸；3 - エキソ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - 8 - オキサ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸ヒドロキシアミド；(2 R , 3 R) 1 - [4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンゼンスルホニル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロキシアミド；4 - [4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸ヒドロキシアミド；3 - [[4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンゼンスルホニル] - (1 - ヒドロキシカルバモイル - シクロブチル) - アミノ] - プロピオン酸；4 - [4 - (4 - クロロ - フェノキシ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸ヒドロキシアミド；(R) 3 - [4 - (4 - クロロ - フェノキシ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - テトラヒドロ - ピラン - 3 - カルボン酸ヒドロキシアミド；(2 R , 3 R) 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルベンジルオキシ) - ベンゼンスルホニル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロキシアミド；3 - [[(4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンゼンスルホニル] - (1 - ヒドロキシカルバモイル - 1 - メチル - エチル) - ア

ミノ] - プロピオン酸 ; 3 - [[4 - (4 - フルオロ - フエノキシ) - ベンゼンスルホニル] - (4 - ヒドロキシカルバモイル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミノ] - プロピオン酸 ; 3 - エキソ - 3 - [4 - (4 - クロロ - フエノキシ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - 8 - オキサ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸ヒドロキシアミド ; 3 - エンド - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フエノキシ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - 8 - オキサ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸ヒドロキシアミド ; および (R) 3 - [4 - (4 - フルオロ - フエノキシ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - テトラヒドロ - フラン - 3 - カルボン酸ヒドロキシアミド ; ならびにこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩および溶媒和物から選択される化合物である。

【 0 1 6 2 】

10

他の抗血管形成剤、他のCOX - II阻害剤および他のMMP阻害剤を本発明で用いることもできる。

【 0 1 6 3 】

本発明の化合物は、EGFR抗体、EGF抗体、EGFR阻害剤である分子などのEGFR(上皮成長因子受容体)応答を阻害することができる薬剤；VEGF(血管内皮成長因子)阻害剤；HERCEPTIN(Genentech, Inc., South San Francisco, CA)などのerbB2受容体に結合する有機分子、抗体などのerbB2受容体阻害剤など、他のシグナル伝達阻害剤と一緒に使用することもできる。EGFR阻害剤は、例えば、(1995年7月27日に公開された)WO 95/19970、(1998年4月9日に公開された)WO 98/14451、(1998年1月22日に公開された)WO 98/02434、および(1998年5月5日に発行された)米国特許第5,747,498号に記載されており、そのような物質を、本明細書中に記載の通り本発明で用いることができる。

20

【 0 1 6 4 】

EGFR阻害剤には、限定されるものではないが、モノクローナル抗体C225および抗EGFR 22Mab(Imclone Systems, Inc., New York, NY)、化合物ZD-1839(AstraZeneca)、BIBX-1382(Boehringer Ingelheim)、MDX-447(Medarex Inc., Annandale, NJ)およびOLX-103(Merck & Co., Whitehouse Station, NJ)、およびEGF融合毒素(Seragen Inc., Hopkinton, MA)が挙げられる。

30

【 0 1 6 5 】

これらおよび他のEGFR阻害剤を本発明で用いることができる。VEGF阻害剤、例えば、SU-5416およびSU-6668(Sugen Inc., South San Francisco, CA)を、本発明の化合物と組み合わせることもできる。VEGF阻害剤は、例えば、(2001年8月23日に公開された)WO 01/60814A3、(1999年5月20日に公開された)WO 99/24440、(1999年5月3日に出願された)PCT国際出願PCT/IB99/00797、(1995年8月17日に公開された)WO 95/21613、(1999年12月2日に公開された)WO 99/61422、(1998年11月10日に発行された)米国特許第5,834,504号、WO 01/60814、(1998年11月12日に公開された)WO 98/50356、(1999年3月16日に発行された)米国特許第5,883,113号、(1999年3月23日に発行された)米国特許第5,886,020号、(1998年8月11日に発行された)米国特許第5,792,783号、(1999年3月4日に公開された)WO 99/10349、(1997年9月12日に公開された)WO 97/32856、(1997年6月26日に公開された)WO 97/22596、(1998年12月3日に公開された)WO 98/02438、(1999年4月8日に公開された)WO 99/16755、および(1998年1月22日に公開された)WO 98/02437に記載されており、それらの全てを参照によりその全体を本明細書に援用する。本

40

50

発明で有用ないくつかの具体的なVEGF阻害剤のいくつかの例は、IM862(Cytaran Inc., Kirkland, WA); Genentech, Inc.の抗VEGFモノクローナル抗体; およびアンギオザイム、Ribozymeからの合成リボザイム(Boulder, CO)およびカイロン(Chiron)(Emeryville, CA)である。これらおよび他のVEGF阻害剤は、本明細書中に記載されているように、本発明で用いることができる。GW-282974(Glaxo Wellcome plc)、およびモノクローナル抗体AR-209(Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, TX)および2B-1(Chiron)などのpErBB2受容体阻害剤、例えば、全てを参照によりその全体を本明細書に援用する、(1998年1月22日に公開された)WO 98/02434、(1999年7月15日に公開された)WO 99/35146、(1999年7月15日に公開された)WO 99/35132、(1998年1月22日に公開された)WO 98/02437、(1997年4月17日に公開された)WO 97/13760、(1995年7月27日に公開された)WO 95/19970、(1996年12月24日に発行された)米国特許第5,587,458号、および(1999年3月2日に発行された)米国特許第5,877,305号に示されたものを、さらに、本発明の化合物と組み合わせることができる。本発明で有用なerBB2受容体阻害剤は、参照によりその全体を本明細書に援用する、(2001年9月4日に発行された)米国特許第6,284,764号にも記載されている。前記したPCT出願、米国特許、および米国仮出願に記載されたerBB2受容体阻害剤化合物および物質、ならびにerBB2受容体を阻害する他の化合物および物質を、本発明に従って、本発明の化合物と共に用いることができる。10
20

【0166】

本発明の化合物は、CTLA4(細胞傷害性リンパ球抗原4)抗体などの抗腫瘍免疫応答を増強可能な薬剤、およびCTLA4をブロック可能な他の薬剤、ならびに他のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、例えば、米国特許第6,258,824号B1の「背景」の項で引用された参考文献に記載されているファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤などの抗増殖薬を含めて、ただしこれらだけに限定されない、癌の処置に有用である他の薬剤と一緒に使用することもできる。

【0167】

前記した方法は、放射線療法と組み合わせて行うこともでき、ここに、放射線療法と組み合わせる本発明の化合物の量は、前記疾患を処置するのに有効なものである。30

【0168】

放射線療法を施す技術は当分野で公知であり、これらの技術を、本明細書に記載の併用療法に使用することができる。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載のとおりに決定することができる。

【0169】

以下の実施例は、説明を目的とするために提供するものであり、限定する目的ではない。。

【実施例】

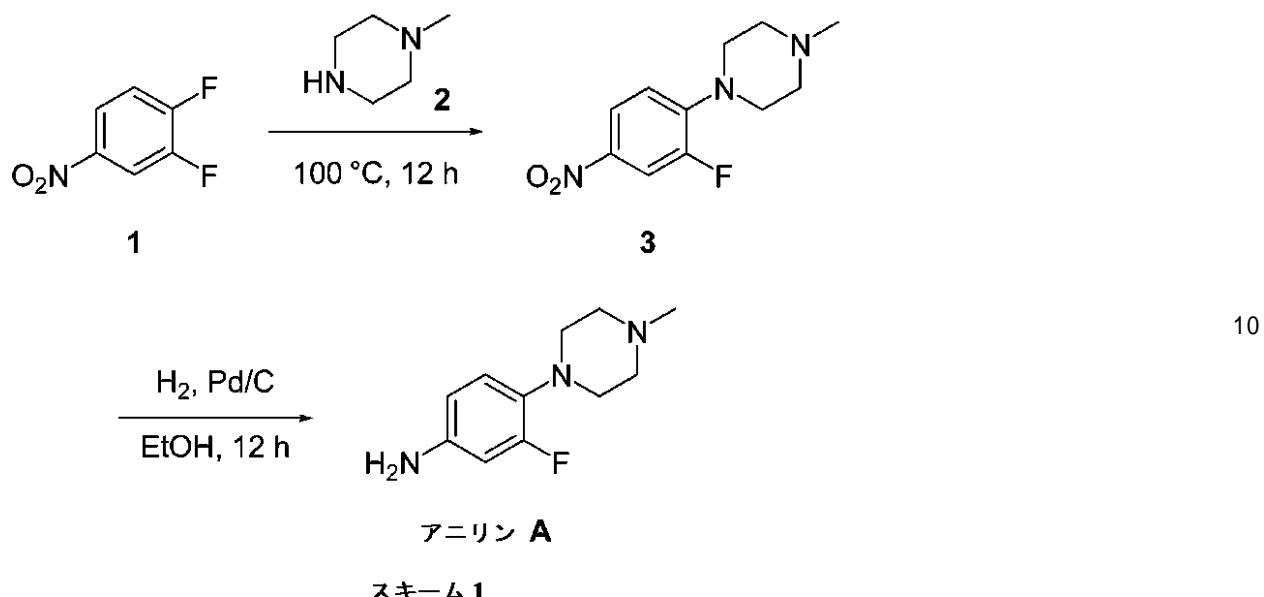
【0170】

実施例1

化合物の合成

2-(4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール(アニリンA)の調製40

【化8】



【0171】

スキーム1化合物1(5.0 g、31.4 mmol)およびスキーム1化合物2(70 mL、628.0 mmol)の混合物をシールされた管中にて12時間で100まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(5×100 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、スキーム1化合物3(3.0 g、62%収率)が黄色固体として得られ、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.09 - 7.71 (m, 2H), 6.90 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 4H), 2.73 - 2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 240.15.

【0172】

Pd/C(10%、200 mg)をエタノール(10 mL)中のスキーム1化合物3(1.0 g、4.18 mmol)に加え、得られた混合物をH₂雰囲気(バルーン圧)下で12時間攪拌した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物をセライトのパッドを通過させ、固体をEtOAc(30 mL)で洗浄した。濾液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、アニリンA(600 mg、69%収率)を茶色半固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 6.75 (dd, J = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 6.50 - 6.21 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.81 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.19 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 210.13.

【0173】

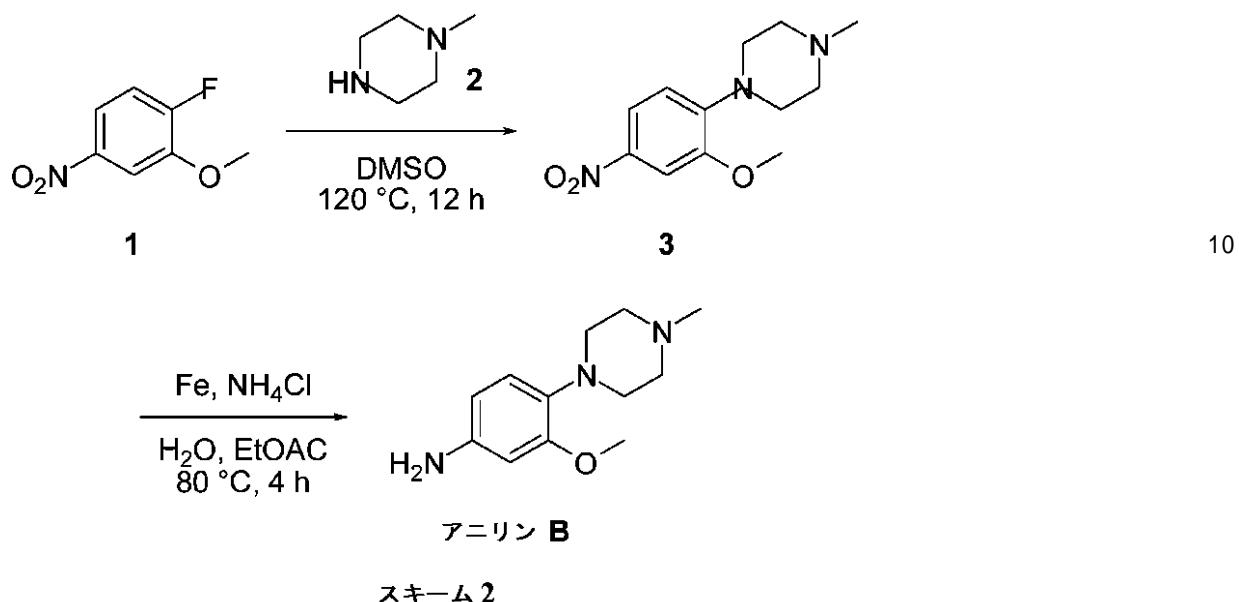
3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(アニリンB)の調製

20

30

40

【化9】



【0174】

乾燥したDMSO(5mL)中のスキーム2化合物1(2.00g、11.68mmol)およびスキーム2化合物2(1.17g、11.68mmol)の混合物を12時間で120まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(5×50mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、スキーム2化合物3(2.00g、69%収率)が茶色固体として得られ、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.87(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H), 7.71(d, J = 2.5Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.26(d, J = 4.9Hz, 4H), 2.61(t, J = 4.9Hz, 4H), 2.37(s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 252.13.

【0175】

EtOAc/H₂O(20mL、1/1)中の粗製スキーム2化合物3(1.00g、3.98mmol)、Fe(0.89g、15.93mmol)およびNH₄Cl(2.70g、39.80mmol)の混合物を4時間で80まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物をセライトのパッドに通し、固体をEtOAc(50mL)で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、残渣が得られ、これを(80/20まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH 99/1で溶出させる)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、Aniline B(0.70g、79%収率)を茶色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 6.60(dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 6.21(d, J = 2.3Hz, 1H), 6.06(m, 1H), 4.71(s, 2H), 3.67(d, J = 2.0Hz, 3H), 2.78(s, 4H), 2.46-2.33(m, 4H), 2.19(d, J = 2.1Hz, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 222.16.

【0176】

10

20

30

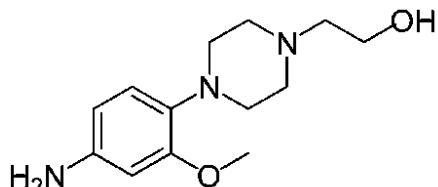
40

40

50

2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノール (アニリン C) の調製

【化 1 0】



10

アニリン C

【0177】

第一の工程における 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノールを用い、アニリン B と同様にして、表題の化合物を合成した。アニリン C は、茶色固体として得た (5 . 0 g 、 2 工程にわたって 34 % 収率) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) :

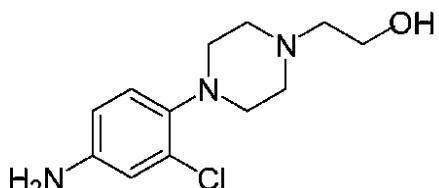
6 . 60 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 22 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 07 (dd , J = 8 . 3 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 73 (s , 3 H) , 3 . 68 (s , 3 H) , 3 . 53 (d , J = 27 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 84 (s , 4 H) , 2 . 54 (s , 6 H) . MS [ESI , MH⁺] = 252 . 17 .

20

【0178】

2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノール (アニリン D) の調製

【化 1 1】



30

アニリン D

【0179】

第一の工程における 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンおよび 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノールを用い、アニリン B と同様にして、表題の化合物を合成した。アニリン D が茶色固体として得られた (1 . 5 g 、 2 工程にわたって 51 % 収率) 。

40

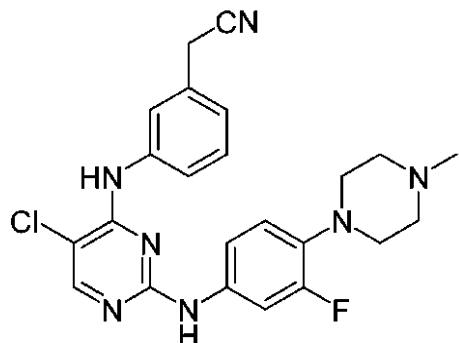
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 6 . 91 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 65 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 51 (dd , J = 8 . 6 , 2 . 5 Hz , 1 H) , 5 . 34 (s , 1 H) , 5 . 18 (s , 2 H) , 3 . 78 (d , J = 5 . 0 Hz , 2 H) , 3 . 52 (s , 2 H) , 3 . 15 (d , J = 46 . 2 Hz , 10 H) . MS [ESI , MH⁺] = 256 . 12 .

【0180】

2 - (3 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アセトニトリル (化合物 1) の調製

50

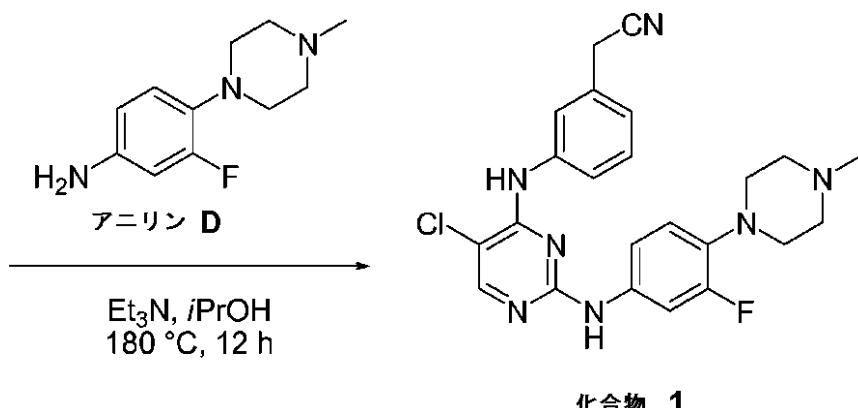
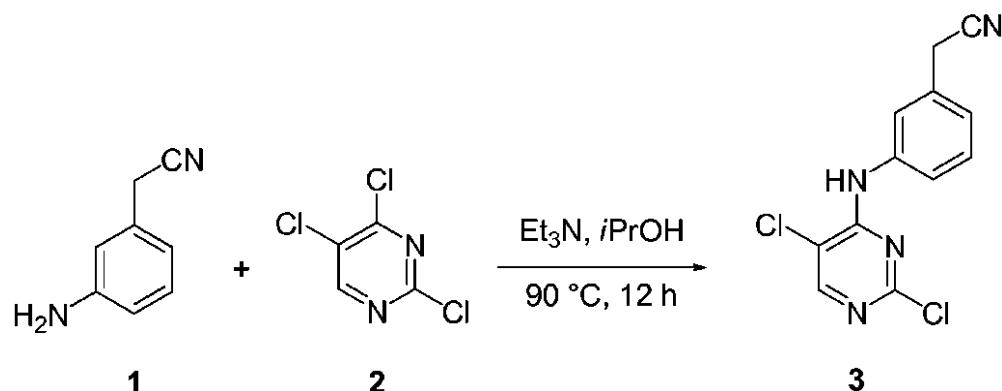
【化12】



【0181】

スキーム3に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。

【化13】



化合物 1

スキーム 3

【0182】

i Pr OH (4 mL) 中のスキーム3化合物1 (100 mg, 0.55 mmol) およびスキーム3化合物2 (76 mg, 0.57 mmol) の混合物に Et₃N (0.16 mL) を加え、得られた混合物を12時間で90まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム3化合物3 (91 mg, 59%収率)を得た。

【0183】

i Pr OH (5 mL) 中のスキーム3化合物3 (50 mg, 0.179 mmol) およ

40

50

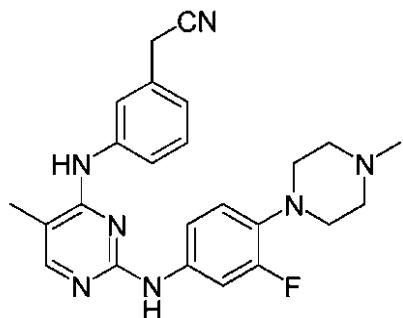
びアニリン A (4.9 mg、0.234 mmol) の混合物に Et₃N (0.5 mL) を加え、得られた混合物をシールされた管中にて12時間で90まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物1 (6.3 mg、77%収率)を得た。MS [ESI, (M - CH₃ + H)⁺] = 438.16.

【0184】

2-(3-((2-((3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトニトリル(化合物2)の調製

【化14】

10



【0185】

20

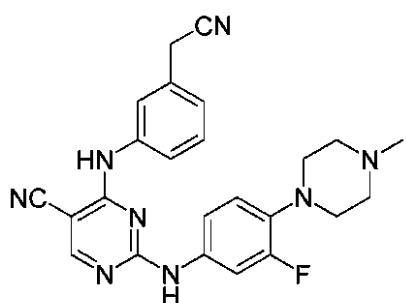
第一のカップリング工程において、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジンを用い、化合物1と同様に、表題の化合物を合成した。化合物2は白色固体として得られた(1.8 mg、2工程にわたって5%収率)。MS [ESI, (M - CH₃ + H)⁺] = 418.29.

【0186】

4-((3-(シアノメチル)フェニル)アミノ)-2-((3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物3)の調製

【化15】

30



【0187】

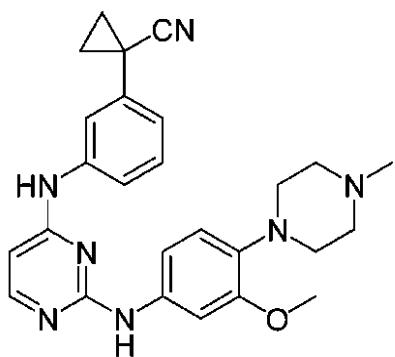
最初のカップリング工程において、2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボニトリルを用い、この工程のための温度を室温まで低下させ、化合物1と同様に、表題の化合物を合成した。化合物3は白色固体として得られた(4.7 mg、2工程にわたって39%収率)。MS [ESI, (M - CH₃ + H)⁺] = 429.21.

【0188】

1-((3-((2-((3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル(化合物4)の調製

40

【化 1 6】

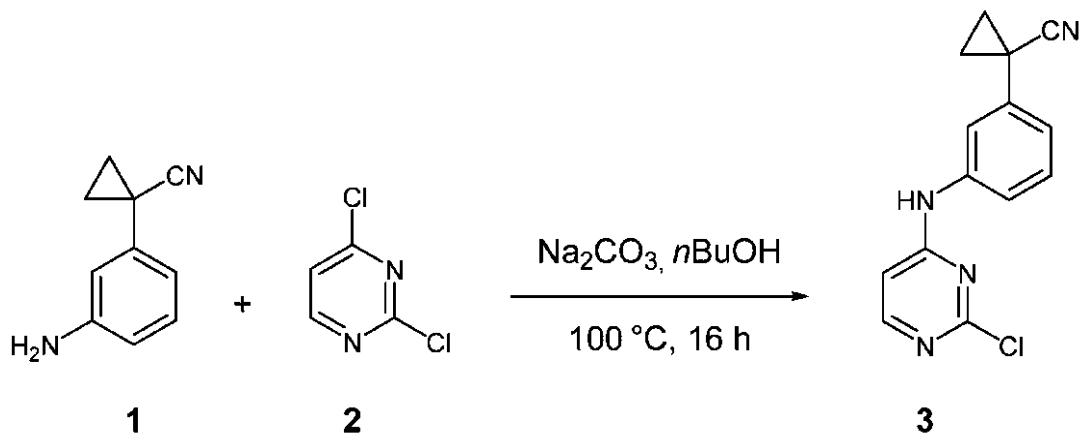


10

【 0 1 8 9 】

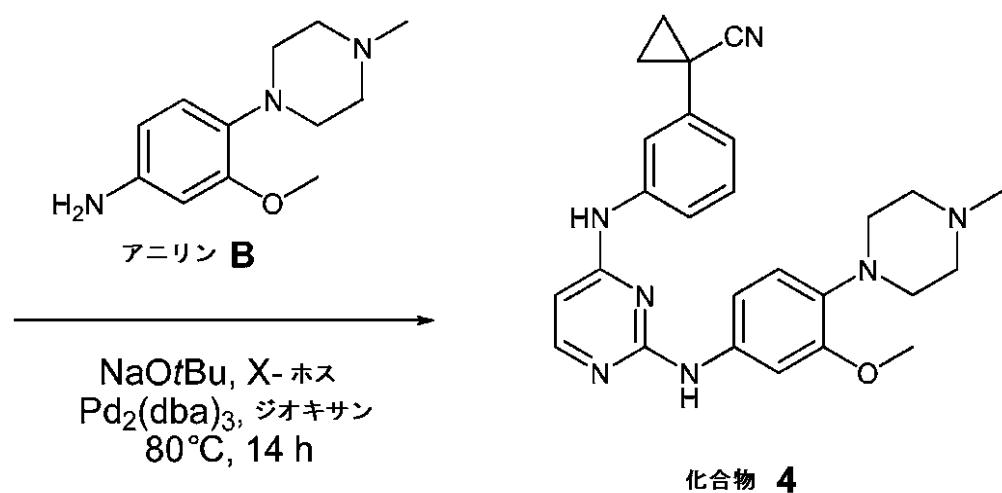
表題の化合物は、スキーム 4 に示される手法に従って合成した。1-(3-アミノフェニル)シクロプロパンカルボニトリル(スキーム 4 化合物 1)の調製は、スキーム 5において以下に記載される。

【化 1 7】



20

【化 1 8】



40

スキーム 4

【 0 1 9 0 】

nBuOH (5 mL) 中のスキーム 4 化合物 1 (400 mg, 2.53 mmol)、ス

キーム4化合物2(450mg、3.03mmol)およびNa₂CO₃(536mg、5.06mmol)の混合物をシールされた管中にて16時間で100まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これをEt₂Oおよびn-ペンタンの組合せ(20mL、1/4)で粉碎して、スキーム4化合物3(300mg、44%収率)を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：10.15(s, 1H), 8.19(m, 1H), 7.78-7.47(m, 2H), 7.49-7.23(m, 1H), 7.14-6.92(m, 1H), 6.77(m, 1H), 1.79(d, J=5.0Hz, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 271.05.

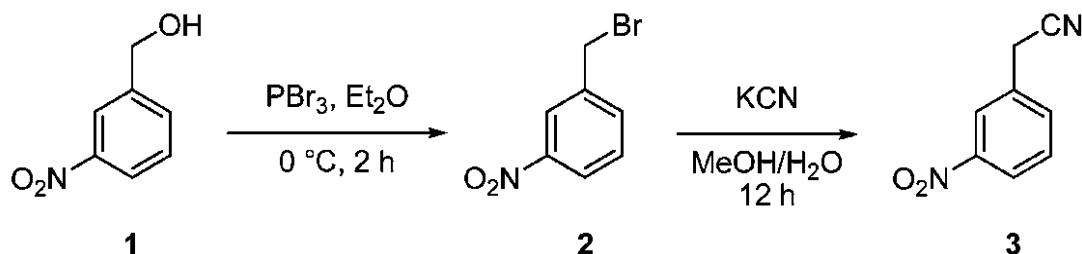
【0191】

スキーム4化合物3(150mg、0.55mmol)およびアニリンB(200mg、0.83mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、窒素雰囲気下で、t-BuONa(160mg、1.66mmol)、X-ホス(64mg、0.11mmol)およびPd₂(dba)₃(50mg、0.05mmol、5モル%)を加えた。反応混合物を80にて14時間攪拌した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、混合物を水(10mL)で急冷し、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次いで、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを分取用HPLCによって精製して、化合物4(70mg、28%収率)を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：8.07(d, J=5.7Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.40-7.27(m, 2H), 7.16(d, J=2.4Hz, 1H), 7.06(m, 1H), 6.98(m, 1H), 6.94-6.86(m, 2H), 6.58(s, 1H), 6.13(d, J=5.8Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.07(s, 4H), 2.63(s, 4H), 2.36(s, 3H), 1.72(d, J=5.0Hz, 2H), 1.38(d, J=5.1Hz, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 456.20.

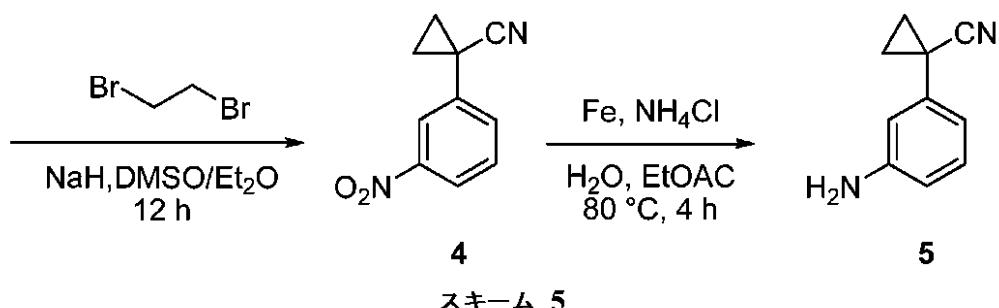
【0192】

1-(3-アミノフェニル)シクロプロパンカルボニトリル(スキーム4化合物1)を、スキーム5に示されたように合成した。

【化19】



【化20】



10

【0193】

Et_2O (500 mL) 中のスキーム 5 化合物 1 (55.0 g、359.4 mmol) の冷(0)溶液に、 PBr_3 (38.9 g、270.7 mmol) を滴下し、反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、 Et_2O (2×200 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、スキーム 5 化合物 2 (55.0 g、71% 収率) を灰色がかった固体として得られ、これをさらに精製することなく用いた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.27 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.17 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H). MS [ESI, MH^+] = 215.96.

【0194】

MeOH / 水 (250 mL、4/1) 中のスキーム 5 化合物 2 (55.0 g、254.6 mmol) の溶液に KCN (21.5 g、331.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、 EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを (40/60まで徐々に增加させる石油エーテル / EtOAc 100/0で溶出する) シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 5 化合物 3 (38.0 g、91% 収率) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.31 - 8.12 (m, 2 H), 7.78 - 7.69 (m, 1 H), 7.68 - 7.51 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H). MS [ESI, MH^+] = 163.05.

【0195】

DMSO / Et_2O (60 mL、1/2) 中のスキーム 5 化合物 3 (20.00 g、123.0 mmol) および 1,2-ジブロモエタン (23.08 g、123.0 mmol) の混合物を、 DMSO (20 mL) 中の NaH (5.41 g、271.4 mmol) の溶液に滴下し、得られた混合物を室温にて 1 時間攪拌した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を iPrOH (20 mL)、続いて、水 (20 mL) で急冷し、 EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを (80/20まで徐々に増加させる石油エーテル / EtOAc 100/0で溶出する) シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 5 化合物 4 (13.0 g、56% 収率) を灰色がかった白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.22 - 8.13 (m, 1 H), 8.05 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 1.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 1.54 - 1.50 (m, 2 H). MS [ESI, MH^+] = 189.

40

30

50

. 0 4 .

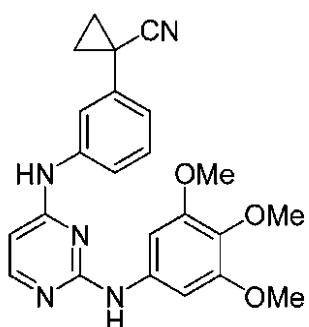
【 0 1 9 6 】

E t O A c / H₂O (6 0 m L、 1 / 1) 中のスキーム 5 化合物 4 (1 0 . 0 g、 5 2 . 6 mmol) 、 Z n ダスト (1 3 . 7 g、 2 1 0 . 5 mmol) および N H₄ C l (2 8 . 1 g、 5 2 6 . 3 mmol) の混合物を 4 時間で 8 0 ℃ まで加熱した。 T L C が、出発物質が完全に消費されたのを示した後、反応混合物をセライトのパッドを通して、固体物を E t O A c (2 0 0 m L) で洗浄した。濾液を蒸発させて、残渣が得られ、これを (7 0 / 3 0 まで徐々に増加させる石油エーテル / E t O A c 1 0 0 / 0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッショクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 5 化合物 5 (6 . 0 g、 7 1 % 収率) を茶色液体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) : 6 . 9 9 (t, J = 7 . 8 H z, 1 H), 6 . 5 7 (t, J = 2 . 1 H z, 1 H), 6 . 4 7 (dd, J = 8 . 0, 2 . 1 H z, 1 H), 6 . 3 9 - 6 . 3 4 (m, 1 H), 5 . 2 1 (s, 2 H), 1 . 6 6 (m, 2 H), 1 . 3 6 (q, J = 4 . 7 H z, 2 H) . M S [E S I, M H⁺] = 1 5 9 . 0 9 .

【 0 1 9 7 】

1 - (3 - (2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) シクロプロパンカルボニトリル (化合物 5) の調製

【 化 2 1 】



10

20

【 0 1 9 8 】

30

最終のカップリング工程において、3 , 4 , 5 - トリメトキシアニリンを用い、化合物 4 と同様に、表題の化合物を合成した。

【 0 1 9 9 】

スキーム 4 化合物 3 (1 2 0 m g、 0 . 4 4 0 m m o l) および 3 , 4 , 5 - トリメトキシアニリン (1 2 2 m g、 0 . 6 6 0 m m o l) を無水ジオキサン (1 0 m L) に溶解させた。この混合物に、窒素雰囲気下で、t - B u O N a (1 2 6 m g、 1 . 3 2 0 m m o l) 、 X - ホス (5 0 m g、 0 . 0 8 8 m m o l) および P d₂ (d b a)₃ (4 0 m g、 0 . 0 4 4 m m o l 、 1 0 モル %) を加えた。反応混合物を 8 0 ℃ にて 1 4 時間攪拌した。T L C が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、混合物を水 (1 0 m L) で急冷し、酢酸エチル (3 0 m L) で抽出した。有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ 上で乾燥し、次いで、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを分取用 H P L C によって精製して、化合物 5 (1 2 0 m g、 6 6 % 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃) : 8 . 0 9 (d, J = 5 . 7 H z, 1 H), 7 . 5 0 (s, 1 H), 7 . 4 4 - 7 . 2 8 (m, 2 H), 7 . 0 3 - 6 . 8 8 (m, 2 H), 6 . 8 5 (s, 2 H), 6 . 5 6 (s, 1 H), 6 . 1 5 (d, J = 5 . 7 H z, 1 H), 3 . 8 2 (d, J = 7 . 9 H z, 9 H), 1 . 7 4 (d, J = 5 . 1 H z, 2 H), 1 . 3 9 (d, J = 5 . 0 H z, 2 H) . M S [E S I, M H⁺] = 4 1 8 . 1 5 .

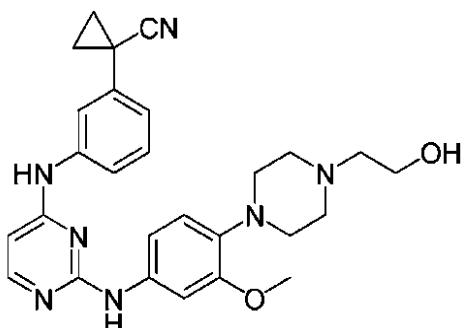
40

【 0 2 0 0 】

50

1 - (3 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシリルエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メトキシフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) シクロプロパンカルボニトリル (化合物 6) の調製

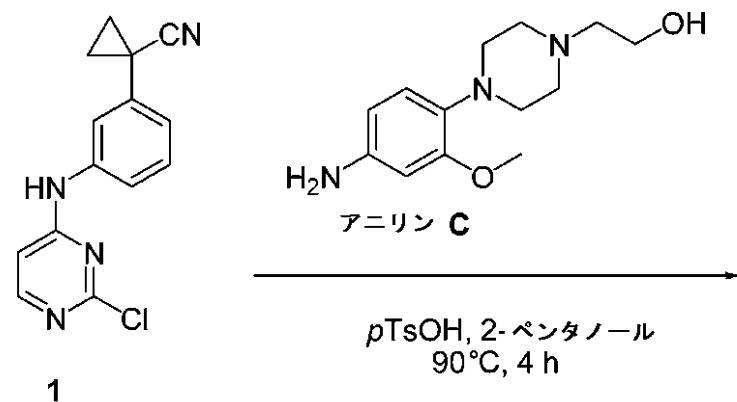
【化 2 2】



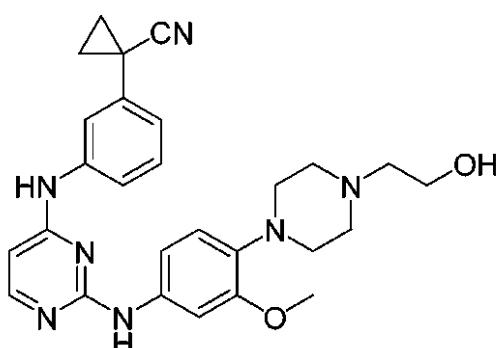
【0201】

スキーム 6 に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。

【化 2 3】



1



化合物 6

スキーム 6

【0202】

2 - ペンタノール (4.0 mL) 中のスキーム 6 化合物 1 (2.0 g, 7.38 mmol) 、アニリン C (2.2 g, 8.56 mmol) および p T s O H (1.2 g, 7.38 mmol) の混合物を 4 時間で 90 ℃ まで加熱した。 TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (2.0 mL) で希釈し、 N a H C O 3 水溶液 (pH 8) で中和し、 E t O A c (2 × 5.0 mL) で抽出した。有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、 (9.0 / 1.0) まで徐々に増加させる C H

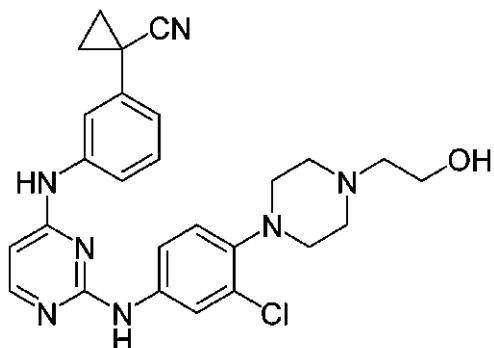
50

$\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / 100 / 0$ で溶出する) 中性アルミナ上のフラッショクロマトグラフィーによって精製して、化合物 6 (1.3 g、36% 収率) を灰色がかった白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.94 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.32 - 7.19 (m, 3 H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 2.91 (s, 4 H), 2.46 (s, 4 H), 1.70 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 1.42 (d, J = 4.7 Hz, 2 H). MS [ESI, MH⁺] = 486.25.

【0203】

1 - (3 - ((2 - ((3 - クロロ - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボニトリル (化合物 7) の調製

【化24】



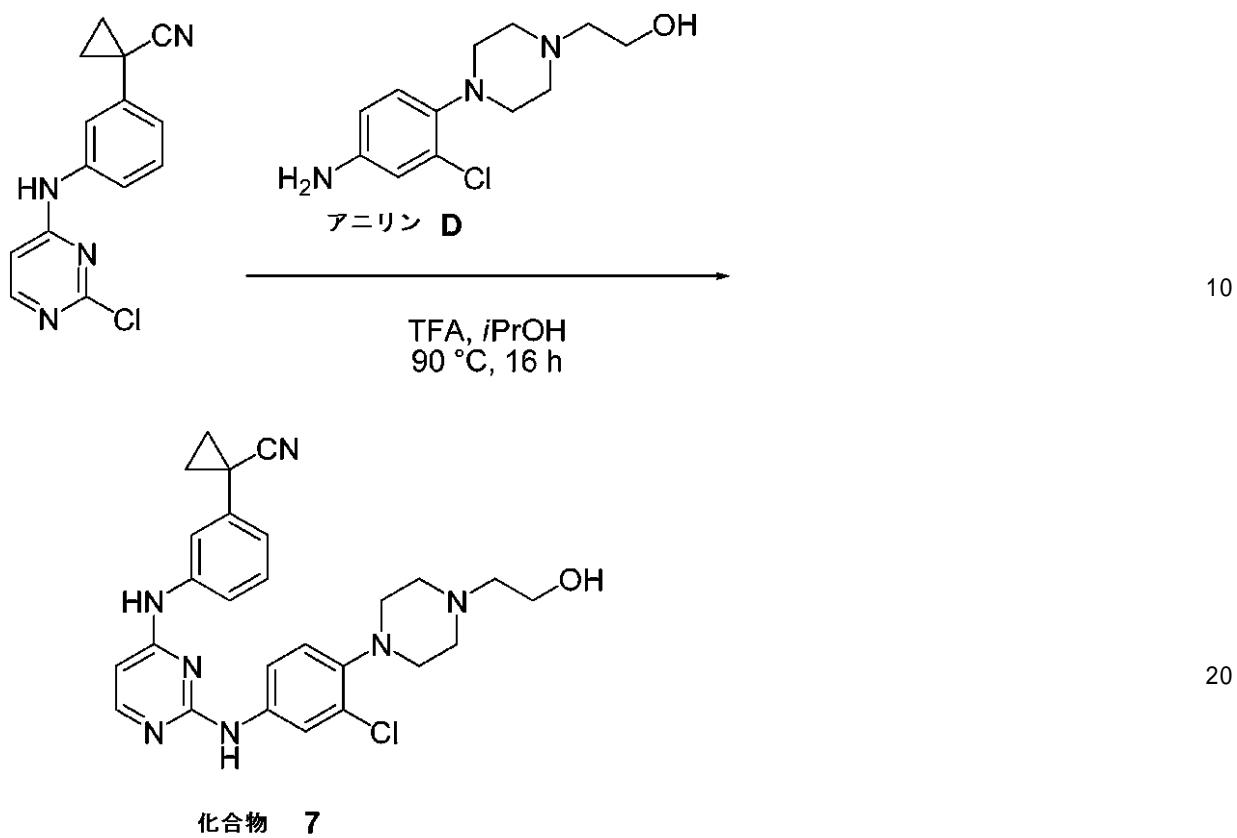
20

【0204】

スキーム 7 に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。

30

【化25】



スキーム 7

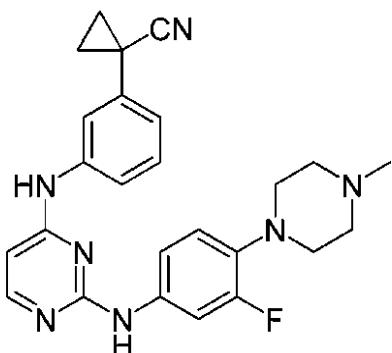
【0205】

i Pr OH (10 mL) 中のスキーム 7 化合物 1 (50.0 mg、0.185 mmol)、アニリン D (47.3 mg、0.185 mmol) および TFA (0.5 mL) の混合物を 16 時間で 90 ℃まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣が得られ、これを分取用 HPLC によって精製して、化合物 7 (7.6 mg、22% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 8.31 (s, 2H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.28 (m, 6H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 2H) ppm. MS [ESI, MH⁺] = 490.2.

【0206】

1-(3-((2-((3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル (化合物 8) の調製

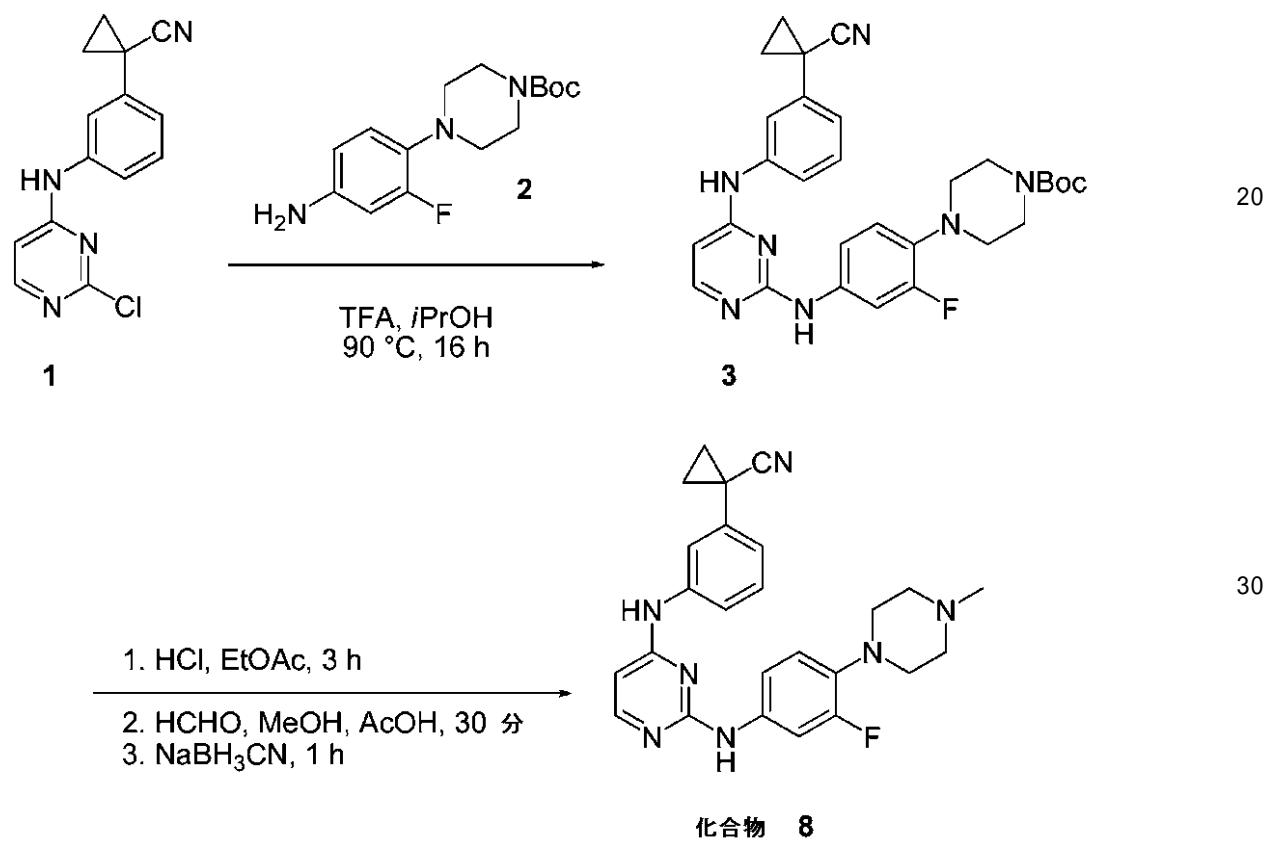
【化26】



【0207】

スキーム8に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。

【化27】



スキーム 8

【0208】

i Pr OH (10 mL) 中のスキーム8化合物1 (50.0 mg, 0.185 mmol)、スキーム8化合物2 (54.6 mg, 0.185 mmol) およびTFA (0.5 mL) の混合物を16時間で90まで加熱した。LCMSが、反応が完了したことを示した後、溶媒を減圧下で除去して、粗製スキーム8化合物3 (100 mg) が得られ、これをさらに精製することなく用いた。MS [ESI, MH⁺] = 530.0.

【0209】

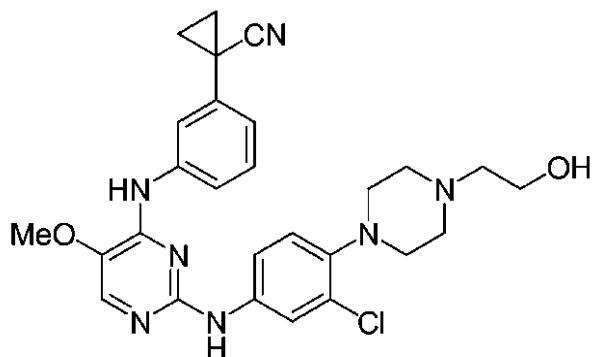
EtOAc (5 mL) 中のスキーム8化合物3 (100.0 mg, 0.19 mmol) の溶液に、EtOAc (10%, 5 mL) 中のHClを加え、混合物を室温で3時間攪拌した。LCMSが、反応が完了したことを示した後、溶媒を蒸発させ、残渣をMeOH (5 mL) に溶解させ、HCHO (5.7 mg, 0.19 mmol) およびAcOH (0.50

0.5 mL) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、その時点の後、NaBH₃CN(15.7 mg、0.25 mmol)を加え、混合を室温にて1時間継続した。LCMSが、反応が完了したことを示した後、溶媒を蒸発させて、残渣が得られ、これを分取用HPLCによって精製して、化合物8(7.9 mg、18%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm: 8.30(s, 2H), 7.95(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.57(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.34(t, 1H), 7.24(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.98(m, 2H), 6.23(d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.30(m, 8H), 2.87(s, 3H), 1.68 - 1.64(m, 2H), 1.43 - 1.39(m, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 444.2.

【0210】

1-(3-(2-(3-クロロ-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル(化合物9)の調製

【化28】



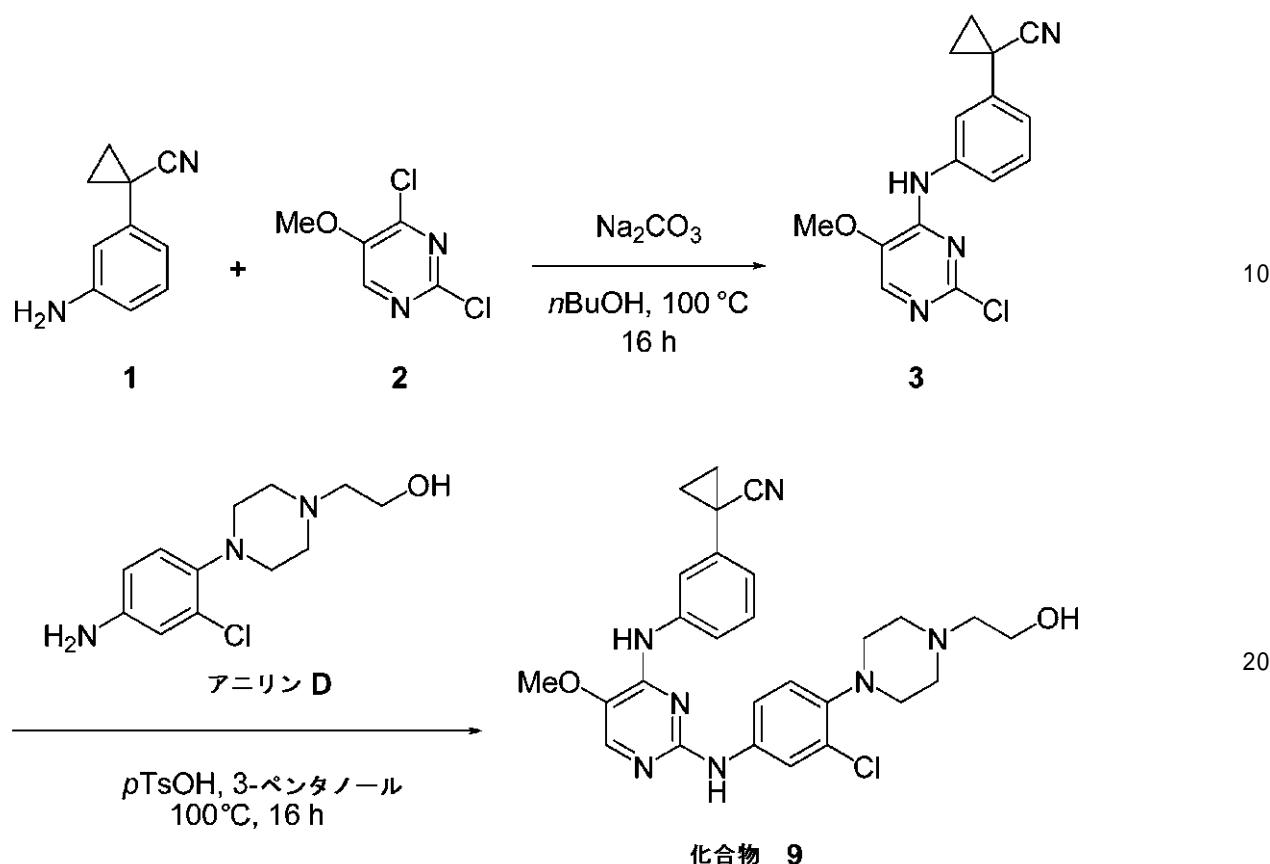
20

【0211】

スキーム9に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。

30

【化29】



【0212】

nBuOH (10 mL) 中のスキーム 9 化合物 1 (400 mg、2.53 mmol)、スキーム 9 化合物 2 (678 mg、3.79 mmol) および Na₂CO₃ (804 mg、7.59 mmol) の混合物をシールされた管中にて 16 時間で 100 °C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(60 / 40 まで徐々に増加させる石油エーテル / EtOAc 100 / 0 で溶出させる) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 9 化合物 3 (180 mg、27% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.93 (s, 6H). MS [ESI, MH⁺] = 301.05.

【0213】

3-ペンタノール (10 mL) 中のスキーム 9 化合物 3 (180 mg、0.59 mmol)、アニリン D (183 mg、0.72 mmol) および pTsOH (100 mg、0.50 mmol) を混合し、100 °C で 16 h 反応させた。

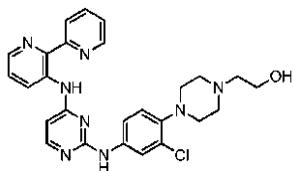
. 59 mmol) の混合物を 16 時間で 100 °C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10 まで徐々に増加させる CH₂Cl₂ / MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 9 (100 mg、32% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) :

8.96 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 7.54 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.05 - 6.97 (m, 2 H), 4.41 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 2.56 (s, 4 H), 2.44 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.72 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 1.58 - 1.30 (m, 2 H). MS [ESI, MH⁺] = 520.12.

【0214】

2-(4-(4-(2,2'-ビピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール (化合物 10) の調製 20

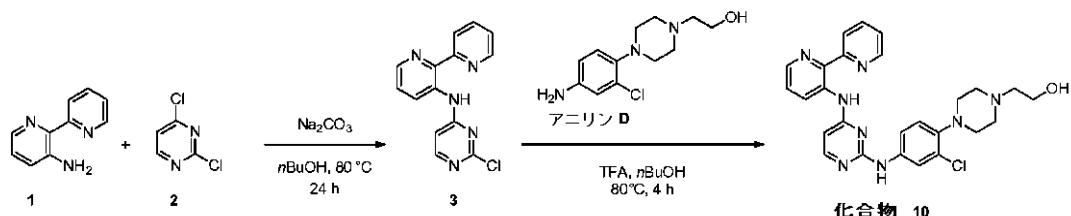
【化30】



【0215】

スキーム 10 に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。2,2'-ビピリジン-3-アミン (スキーム 10 化合物 1) の調製は、スキーム 11 において後に記載する。 30

【化31】



スキーム 10

40

【0216】

nBuOH (5 mL) 中のスキーム 10 化合物 1 (400 mg、2.33 mmol)、スキーム 10 化合物 2 (410 mg、2.80 mmol) および Na₂CO₃ (500 mg、4.68 mmol) の混合物を、シールされた管中にて 24 時間で 80 °C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(80/20 まで徐々に増加させる CH₂Cl₂ / MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 10 化合物 3 (320 mg、48% 収率) を灰色がかかった固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13 50

. 1 . 6 (s , 1 H) , 8 . 8 6 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 8 2 - 8 . 7 6 (m , 1 H) , 8 . 5 3 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 4 8 - 8 . 4 0 (m , 1 H) , 8 . 2 9 (d , J = 5 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 0 7 (m , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 1 3 (d , J = 5 . 9 Hz , 1 H) .
MS [E S I , M H ⁺] = 2 8 4 . 0 7 .

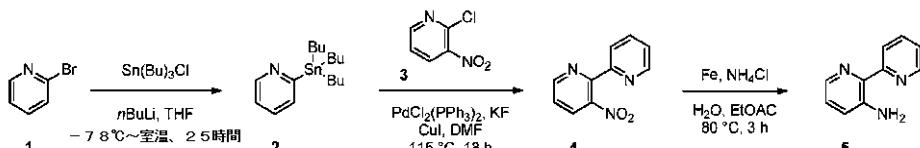
【 0 2 1 7 】

n Bu O H (5 mL) 中のスキーム 1 0 化合物 3 (1 5 0 mg 、 0 . 5 3 mmol) 、 アニリン D (1 4 8 mg 、 0 . 5 8 mmol) および T F A (2 mL) の混合物を 4 時間で 8 0 まで加熱した。 T L C が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (2 0 mL) で希釈し、 N a H C O ₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、 E t O A c (2 × 2 0 mL) で抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(9 0 / 1 0 まで徐々に増加させる C H ₂ C l ₂ / M e O H = 1 0 0 / 0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 1 0 (5 0 mg 、 1 9 % 収率) を灰色がかった白色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 MHz , D M S O - d ₆) : 1 2 . 8 8 (s , 1 H) , 9 . 3 9 (s , 1 H) , 9 . 1 4 (s , 1 H) , 8 . 8 8 - 8 . 7 3 (m , 1 H) , 8 . 5 8 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 3 7 (d d , J = 4 . 4 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 8 . 1 5 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 0 9 - 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 3 8 (m , 3 H) , 7 . 1 1 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 6 . 5 0 (d , J = 5 . 7 Hz , 1 H) , 5 . 7 6 (s , 1 H) , 4 . 4 3 (t , J = 5 . 3 Hz , 1 H) , 3 . 5 3 (d , J = 6 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 9 3 (s , 4 H) , 2 . 5 8 (s , 4 H) , 2 . 4 7 (d , J = 9 . 4 Hz , 2 H) . MS [E S I , M H ⁺] = 5 0 3 . 1 0 .

【 0 2 1 8 】

2 , 2 ' - ビピリジン - 3 - アミン (スキーム 1 0 化合物 1) は、スキーム 1 1 に示されたように合成した。

【 化 3 2 】



スキーム 11

【 0 2 1 9 】

n B u L i (ヘキサン中 1 . 6 M 、 7 . 9 mL 、 1 2 . 7 mmol) を、乾燥した T H F (2 0 mL) 中のスキーム 1 1 化合物 1 (2 . 0 0 g 、 1 2 . 7 mmol) の冷 (- 7 8) 溶液に加えた。 3 0 分間の攪拌に続いて、塩化トリブチルスズ (4 . 1 4 g 、 1 2 . 7 mmol) を滴下し、得られた溶液を - 7 8 で 1 時間攪拌し、その時点の後、それを室温まで温め、さらに 1 時間攪拌した。 T L C が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を N H ₄ C l 水溶液 (2 0 mL) で急冷し、 E t ₂ O (5 0 mL) で抽出し、次いで、 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(8 0 / 2 0 まで徐々に増加させる石油エーテル / E t O A c 1 0 0 / 0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 1 1 化合物 2 (3 . 2 0 g 、 6 8 % 収率) を茶色液体として得た。¹ H N M R (4 0 0 MHz , C D C l ₃) : 8 . 7 3 (d , J = 4 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 1 6 (m , 1 H) .

- 7.04 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.7 Hz, 6H),
 , 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.18 - 1.08
 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 9H). MS [E
 S I, MH⁺] = 370.12.

【0220】

乾燥したDMF (20 mL) 中のスキーム 11 化合物 2 (1.56 g, 4.23 mmol)¹⁰、スキーム 11 化合物 3 (600 mg, 3.84 mmol)¹ および CuI (7.3 mg, 0.038 mmol)¹ の攪拌した脱気溶液に、PdCl₂(PPh₃)₃ (27 mg, 0.04 mmol)¹ を加え、得られた混合物をシールされた管中にて 18 時間で 115 まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を室温まで冷却し、1N の KF 水溶液 (6 mL) で急冷し、30 分間攪拌した。固体物をセライトのパッド上の濾過によって除去し、Et₂O (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、残渣が得られ、これを、(50/50 まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッショクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 11 化合物 4 (400 mg, 52% 収率) を茶色固体として得た。¹
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.84 (m, 1H), 8.70 - 8.52 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 1H). MS [ESI, MH⁺] = 202.06.

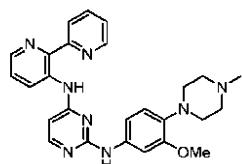
【0221】²⁰

スキーム 11 化合物 4 (400 mg, 1.99 mmol)、Fe (445 mg, 7.96 mmol)¹ および NH₄Cl (1.06 mg, 19.90 mmol)¹ を EtOAc / 水 (20 mL, 1/1) に溶解し、80 にて 3 時間攪拌した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。固体物を EtOAc (20 mL) で洗浄し、濾液を濃縮して、残渣が得られ、これを、(0/100 まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッショクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 11 化合物 5 (260 mg, 77% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.15 (m, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 172.08.

【0222】

N⁴-(2,2'-ビピリジン-3-イル)-N²-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン (化合物 11) の調製

【化33】



【0223】

最終のカップリング工程において、3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンを用い、化合物 10 と同様にして、表題の化合物を合成した。

【0224】

nBuOH (5 mL) 中のスキーム 10 化合物 3 (150 mg, 0.543 mmol)¹、アニリン B (160 mg, 0.630 mmol)¹ および TFA (1.5 mL) 中の混合物を 12 時間で 80 まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示し

10

20

30

40

50

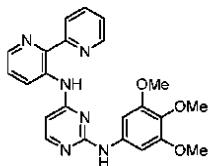
た後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、NaHCO₃(pH 8)で中和し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH 100/0で溶出する)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物11(60mg、24%収率)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.87 (s, 1H), 9.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 470.25.

【0225】

N⁴-(2,2'-ビピリジン-3-イル)-N²-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物12)の調製

【化34】

20



【0226】

最終のカップリング工程において、3,4,5-トリメトキシアニリンを用い、化合物10と同様にして、表題の化合物を合成した。

【0227】

30

nBuOEt(5mL)中のスキーム10化合物3(150mg、0.53mmol)、3,4,5-トリメトキシアニリン(116mg、0.630mmol)およびTFA(1mL)の混合物を4時間で80まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(pH 8)で中和し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH 100/0で溶出する)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物12(50mg、22%収率)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.91 (s, 1H), 9.25 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 8.79 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.63 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 430.18.

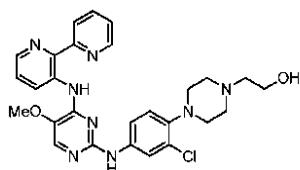
【0228】

2-(4-(4-(2,2'-ビピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール(

50

化合物 13 の調製。

【化 3 5】

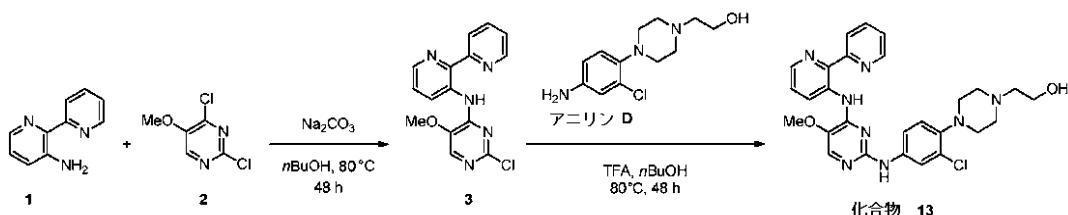


【0229】

スキーム 12 に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。

10

【化 3 6】



スキーム 12

【0230】

20

nBuOH (5 mL) 中のスキーム 12 化合物 1 (400 mg, 2.33 mmol)、スキーム 12 化合物 2 (502 mg, 2.80 mmol) および Na₂CO₃ (493 mg, 4.66 mmol) の混合物をシールされた管中にて 48 時間で 80 ℃まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(80/20まで徐々に増加させる CH₂Cl₂/MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 12 化合物 3 (200 mg, 27% 収率) を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 13.95 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 314.08.

30

【0231】

nBuOH (5 mL) 中のスキーム 12 化合物 3 (200 mg, 0.63 mmol)、アニリン D (178 mg, 0.70 mmol) および TFA (2 mL) の混合物を 48 時間で 80 ℃まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させる CH₂Cl₂/MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 13 (100 mg, 30% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 13.48 (s, 1H), 9.48 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 - 8.65 (m, 1H), 8.70 - 8.48 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (t,

40

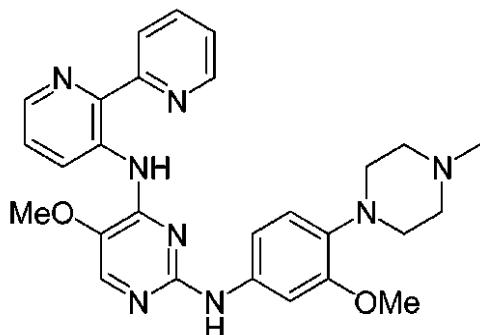
50

$J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (d,
 $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 4H
), 2.56 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 4H), 2.45 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 533.21.

【0232】

N^4 -([2,2'-ビピリジン]-3-イル)-5-メトキシ-N²-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物14)の調製

【化37】



10

【0233】

20

最終のカップリング工程において、アニリンBを用い、化合物13と同様にして、表題の化合物を合成した。

【0234】

nBuOEt (5 mL)中のスキーム12化合物3 (130 mg, 0.41 mmol)、アニリンB (125 mg, 0.49 mmol)およびTFA (1.5 mL)の混合物を12時間で80まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたのを示した後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(pH 8)で中和し、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH = 100/0で溶出する)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物14 (40 mg、20%収率)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.45 (s, 1H), 9.61 - 9.47 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.22 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 499.13.

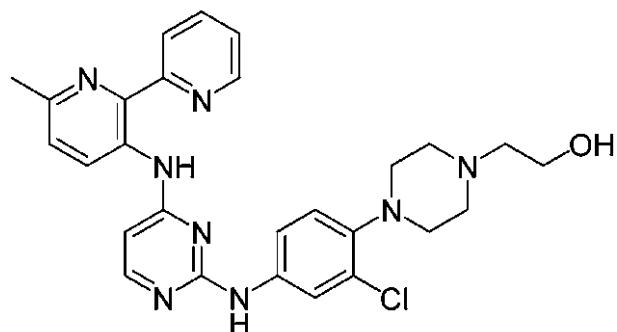
30

【0235】

40

2-(4-(2-クロロ-4-(4-(6-メチル-2,2'-ビピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール(化合物15)の調製

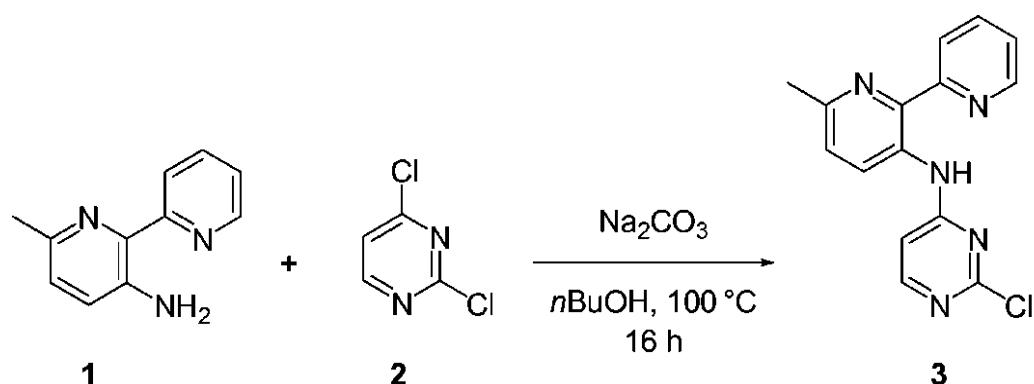
【化38】



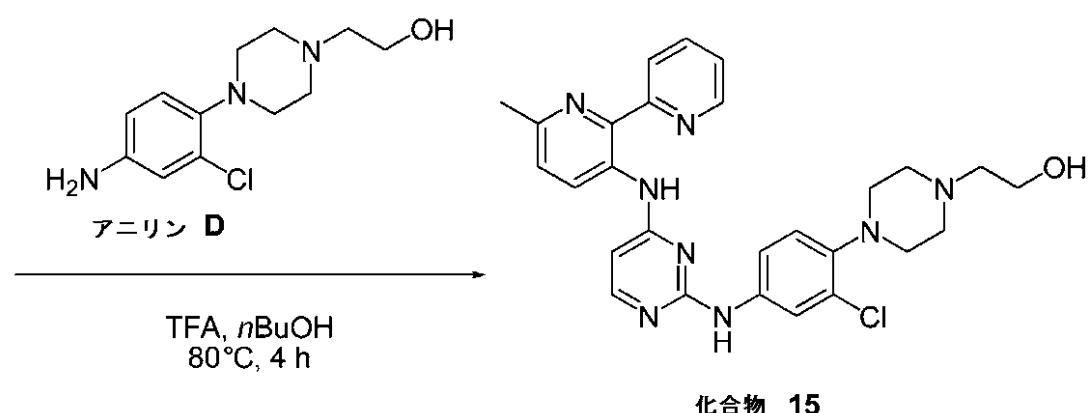
【0236】

スキーム13に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。6 - メチル - 2 , 2' - ピピリジン - 3 - アミン（スキーム13化合物1）の調製は以下に記載される。

【化39】



【化40】



スキーム 13

【0237】

n BuOH (10 mL) 中のスキーム13化合物1 (400 mg、2.18 mmol) 、スキーム13化合物2 (488 mg、3.27 mmol) およびNa₂CO₃ (462 mg、4.36 mmol) の混合物をシールされた管中にて16時間で100 °Cまで加熱

50

した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(60/40まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム13化合物3(230mg、35%収率)を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：

12.88(s, 1H), 8.75(m, 1H), 8.69(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.49(m, 1H), 8.24(d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.40(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07(d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.54(s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 298.08.

【0238】

nBuOH(5mL)中のスキーム13化合物3(200mg、0.67mmol)、アニリンD(188mg、0.74mmol)およびTFA(2mL)の混合物を4時間で80まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(pH8)で中和し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH 100/0で溶出する)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物15(50mg、15%収率)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：

12.62(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.97(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77(d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.55(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11(d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51(m, 2H), 7.32(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45(d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.54(d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93(s, 4H), 2.56(d, J = 16.1 Hz, 7H), 2.46(t, J = 9.0 Hz, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 517.08

【0239】

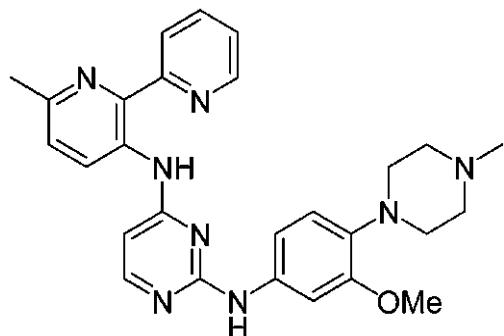
第二の工程において、2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジンを用い、スキーム11化合物5と同様にして、6-メチル-2,2'-ビピリジン-3-アミン(スキーム13化合物1)を合成し、茶色固体として単離した(700mg、スキーム11化合物2からの2工程にわたって32%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：

8.76 - 8.66(m, 1H), 8.65 - 8.55(m, 1H), 8.44(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.40(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.92(m, 1H), 7.92 - 7.86(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.35 - 7.27(m, 1H), 7.11(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 7.01(d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.38(s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 186.09.

【0240】

N²-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N⁴-(6-メチル-2,2'-ビピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物16)の調製

【化41】



10

【0241】

最終のカップリング工程において、アニリンBを用い、化合物15と同様にして、表題の化合物を合成した。

【0242】

nBuOEt (5 mL)中のスキーム13化合物3 (90 mg, 0.30 mmol)、アニリンB (114 mg, 0.45 mmol)およびTFA (1 mL)の混合物を12時間で80まで加熱した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(pH 8)で中和し、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH 100/0で溶出する)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物16 (35 mg, 24%収率)を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.72 - 8.63 (m, 1 H), 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.96 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.15 (s, 4 H), 2.93 (s, 4 H), 2.56 (d, J = 8.0 Hz, 6 H). MS [ESI, M⁺] = 482.01.

20

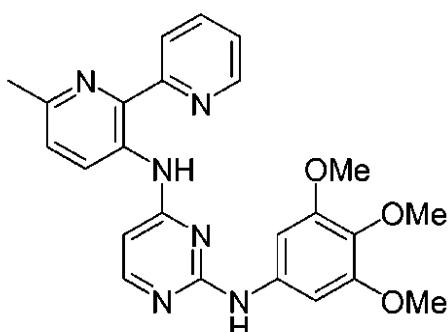
30

40

【0243】

N⁴-(6-メチル-2,2'-ビピリジン-3-イル)-N²-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物17)の調製

【化42】



【0244】

最終のカップリング工程において、3,4,5-トリメトキシアニリンを用い、化合物15と同様にして、表題の化合物を合成した。

【0245】

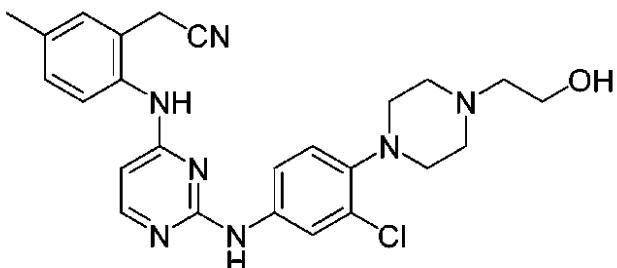
50

n BuOH (5 mL) 中のスキーム 13 化合物 3 (90 mg、0.30 mmol)、3,4,5-トリメトキシアニリン (55 mg、0.30 mmol) および TFA (1 mL) の混合物を 6 時間で 80°C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10 まで徐々に増加させる CH₂Cl₂/MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 17 (24 mg、19% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 12.67 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.81 - 8.68 (m, 1 H), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.07 - 7.98 (m, 1 H), 7.58 - 7.44 (m, 1 H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (s, 2 H), 6.44 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.71 (s, 6 H), 3.63 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H). MS [ESI, MH⁺] = 445.12.

【0246】

2-(2-(2-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-5-メチルフェニル)アセトニトリル (化合物 18) の調製

【化43】

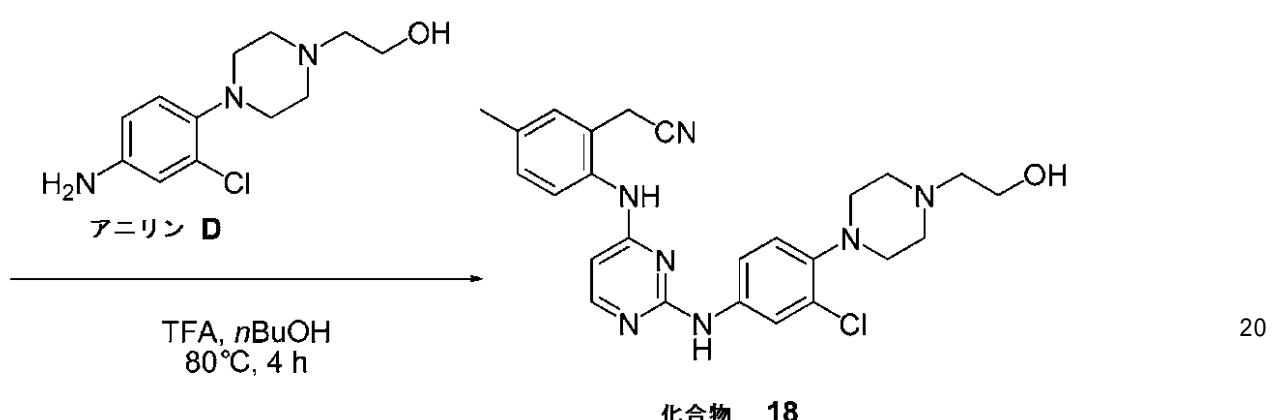
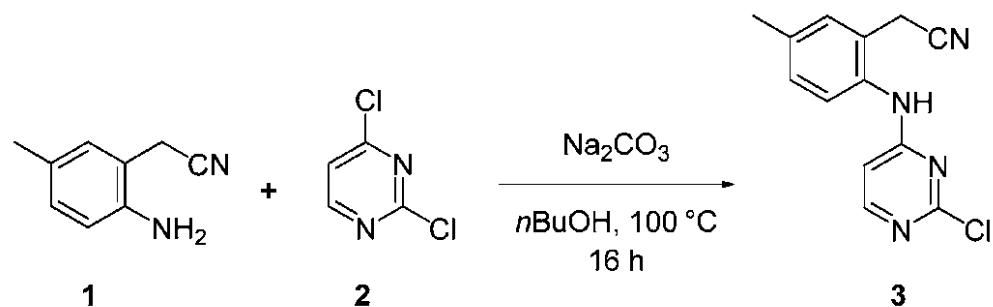


30

【0247】

スキーム 14 に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。2-(2-アミノ-5-メチルフェニル)アセトニトリル (スキーム 14 化合物 1) の調製は以下のスキーム 15 に記載される。

【化44】



スキーム・14

【0248】

*n*BuOH (10 mL) 中のスキーム 14 化合物 1 (420 mg、2.87 mmol) 、スキーム 14 化合物 2 (640 mg、4.31 mmol) および Na_2CO_3 (608 mg、5.74 mmol) の混合物をシールされた管中にて 48 時間で 100 まで加熱した。 TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、 EtOAc (2×20 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(60/40 まで徐々に増加させる石油エーテル/ EtOAc 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 14 化合物 3 (200 mg、27% 収率) を茶色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 9.62 (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.00 (m, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H)。MS [ESI, MH^+] = 259.07。

30

【0249】

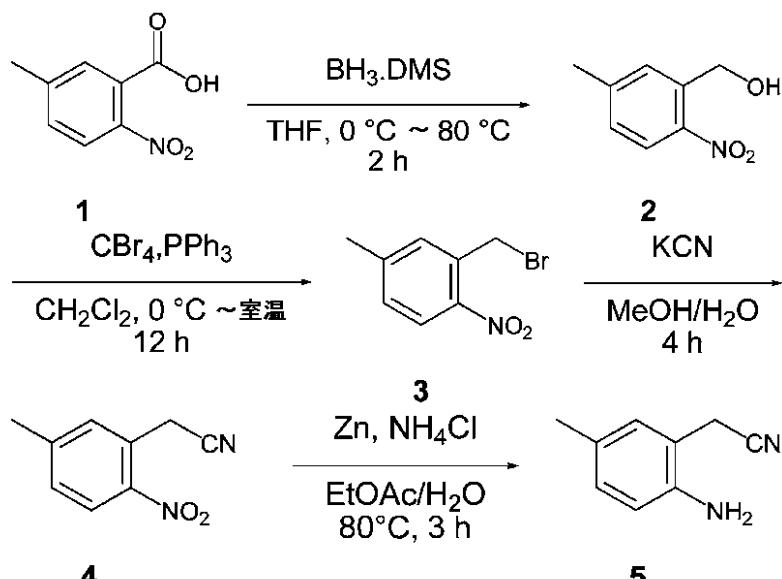
*n*BuOH (8 mL) 中のスキーム 14 化合物 3 (180 mg、0.69 mmol) 、アニリン D (195 mg、0.76 mmol) および TFA (2 mL) の混合物を 6 時間で 80 まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、 NaHCO_3 水溶液 (pH 8) で中和し、 EtOAc (2×20 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、分取用 HPLC によって精製して、化合物 18 (50 mg、15% 収率) を灰色がかった白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 9.07 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 (d, $J = 50$

= 8.4 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H),
= 8.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H),
= 4.44 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 478.10.

【0250】

2-(2-アミノ-5-メチルフェニル)アセトニトリル(スキーム14化合物1)をスキーム15に示されるように合成した。

【化45】



スキーム-15

【0251】

乾燥したTHF(20mL)中のスキーム15化合物1(5.0g、27.6mmol)の冷(0)搅拌溶液に、BH₃·DMS(THF中1M、110mL、110.0mmol)を滴下し、反応混合物を80にて2時間搅拌した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(30/70まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム15化合物2(3.5g、76%収率)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：7.97(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.14(m, 1H), 5.53(s, 1H), 4.81(s, 2H), 2.43(s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 168.06.

【0252】

乾燥したCH₂Cl₂(10mL)中のスキーム15化合物2(1.0g、5.98mmol)の冷(0)搅拌溶液に、PPh₃(2.5g、9.76mmol)およびCBr₄(3.2g、9.76mmol)を加え、反応混合物を室温にて12時間搅拌した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣が得られ、これを、(60/40まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム16化合物3(900mg、69%収率)を茶色液体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：7.99(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.14(m, 1H), 5.53(s, 1H), 4.81(s, 2H), 2.43(s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 168.06.

10

20

30

40

50

H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 8 3 (s , 2 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) . MS [E S I , M H +] = 2 2 9 . 9 8 .

【 0 2 5 3 】

M e O H / 水 (8 m L 、 3 / 1) 中のスキーム 1 5 化合物 3 (9 0 0 m g 、 3 . 9 m m o l) の溶液に K C N (3 3 0 m g 、 5 . 1 m m o l) を加え、反応混合物を室温にて 4 時間攪拌した。 T L C が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、 E t O A c (3 0 m L) で抽出した。有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、 (4 0 / 6 0 まで徐々に増加させる石油エーテル / E t O A c 1 0 0 / 0 で溶出する) シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 1 5 化合物 4 (3 5 0 m g 、 5 1 % 収率) を灰色がかった白色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) :

8 . 1 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 4 . 2 1 (s , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) . MS [E S I , M H +] = 1 7 7 . 0 6 .

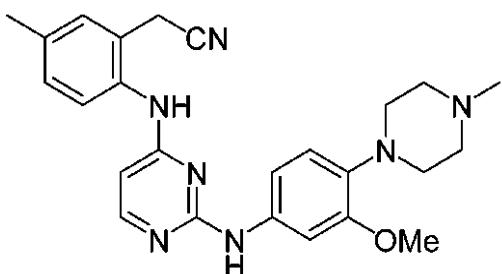
【 0 2 5 4 】

E t O A c / H 2 O (1 0 m L 、 1 / 1) 中のスキーム 1 5 化合物 4 (3 5 0 m g 、 1 . 9 8 m m o l) 、 Z n ダスト (2 9 7 m g 、 4 . 5 4 m m o l) および N H 4 C l (6 0 7 g 、 1 1 . 3 6 m m o l) の混合物を 3 時間で 8 0 °C まで加熱した。 T L C が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物をセライトのパッドを通して、固体物を E t O A c で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、残渣が得られ、これを、 (6 0 / 4 0 まで徐々に増加させる石油エーテル / E t O A c 1 0 0 / 0 で溶出する) シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 1 5 化合物 5 (2 2 0 m g 、 7 6 % 収率) を茶色液体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 6 . 9 1 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 4 (d d , J = 8 . 1 , 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 5 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 9 3 (s , 2 H) , 3 . 7 3 (s , 2 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) . MS [E S I , M H +] = 1 4 7 . 0 9 .

【 0 2 5 5 】

2 - (2 - (2 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 5 - メチルフェニル) アセトニトリル (化合物 1 9) の調製

【 化 4 6 】



40

【 0 2 5 6 】

最終のカップリング工程において、アニリン B を用い、化合物 1 8 と同様にして、表題の化合物を合成した。

【 0 2 5 7 】

n B u O H (5 m L) 中のスキーム 1 4 化合物 3 (1 7 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l) 、アニリン B (1 2 5 m g 、 0 . 7 8 m m o l) および T F A (1 m L) の混合物を 3 時間で 8 0 °C まで加熱した。 T L C が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、 N a H C O 3 水溶液 (p H 8) で中和し、 E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出した。有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣

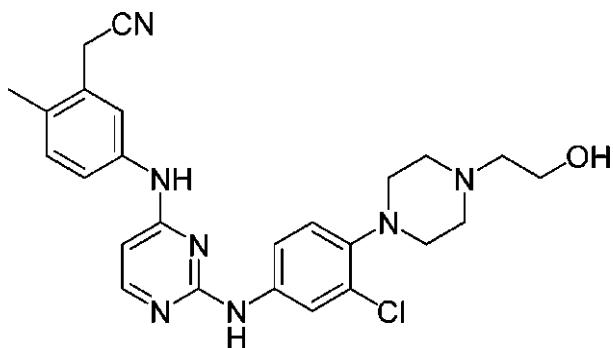
50

が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH 100/0で溶出する)中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物19(25mg、9%収率)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 444.12.

【0258】

2-(2-(2-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-5-メチルフェニル)アセトニトリル(化合物20)の調製

【化47】



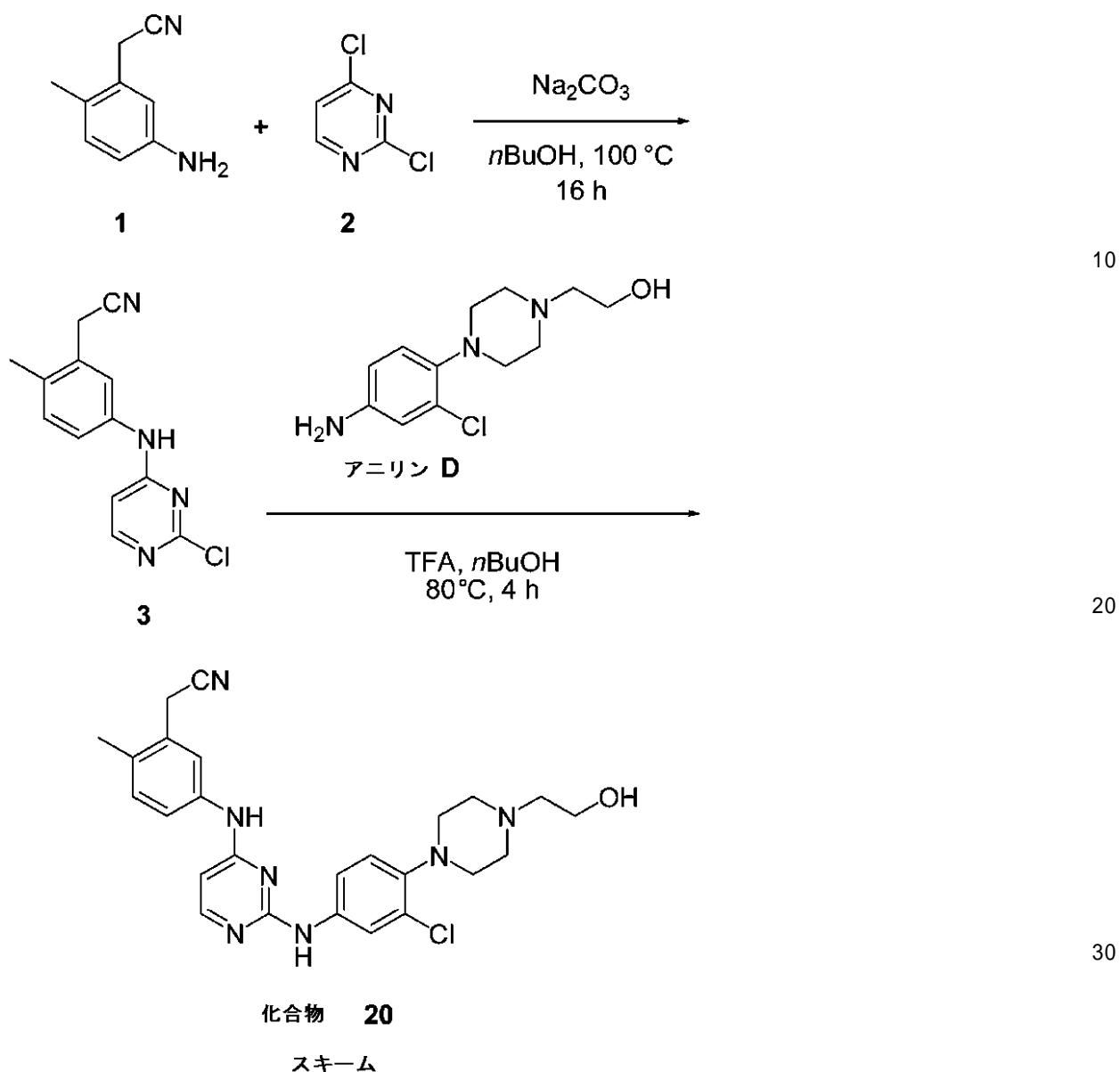
20

【0259】

スキーム16に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)アセトニトリル(スキーム16化合物1)の調製は以下に記載される。

30

【化48】



【0260】

nBuOH (5 mL) 中のスキーム 16 化合物 1 (700 mg、4.79 mmol)、スキーム 16 化合物 2 (851 mg、5.75 mmol) および Na₂CO₃ (952 mg、8.98 mmol) の混合物をシールされた管中にて 48 時間で 80 °C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、40 濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(70/30 まで徐々に増加させる石油エーテル / EtOAc 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 16 化合物 3 (350 mg、47% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) :

10.06 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H),
7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.9 Hz, 1H),
4.01 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).
MS [ESI, MH⁺] = 259.07.

【0261】

n BuOH (10 mL) 中のスキーム 16 化合物 3 (200 mg、0.77 mmol)、アニリン D (237 mg、0.93 mmol) および TFA (2 mL) の混合物を 4 時間で 80°C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10 まで徐々に増加させる CH₂Cl₂/MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 20 (66 mg、18% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.42 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 478.12.

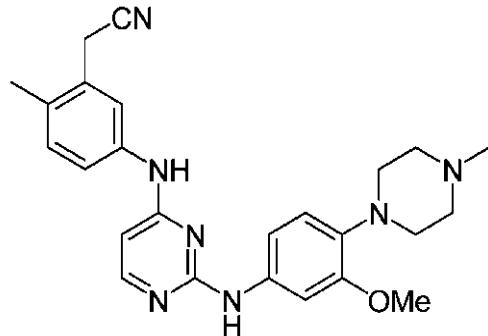
【0262】

第一の工程において、2-メチル-5-ニトロ安息香酸を用い、スキーム 15 化合物と同様にして、2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)アセトニトリル (スキーム 16 化合物 1) を合成し、茶色の固体として単離した (700 mg、4 工程にわたって 25% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 147.05.

【0263】

2-(5-(2-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)アセトニトリル (化合物 21) の調製

【化49】



【0264】

最終のカップリング工程において、アニリン B を用い、化合物 20 と同様にして、表題の化合物を合成した。

【0265】

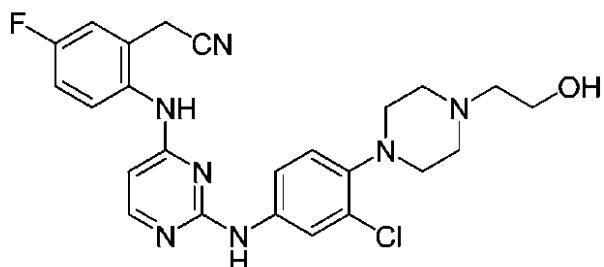
n BuOH (5 mL) 中のスキーム 15 化合物 3 (150 mg、0.58 mmol)、アニリン B (160 mg、0.63 mmol) および TFA (1 mL) の混合物を 4 時間で 80°C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (50

$2 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90 / 10まで徐々に増加させる CH_2Cl_2 / MeOH 100 / 0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 21 (20 mg、8 % 収率) を灰色がかった白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.05 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.21 - 7.15 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J = 8.5, 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.10 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 3.09 (s, 4 H), 2.66 (s, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H). MS [ESI, MH^+] = 444.12. 10

【0266】

2 - (2 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 5 - フルオロフェニルアセトニトリル (化合物 22) の調製

【化50】

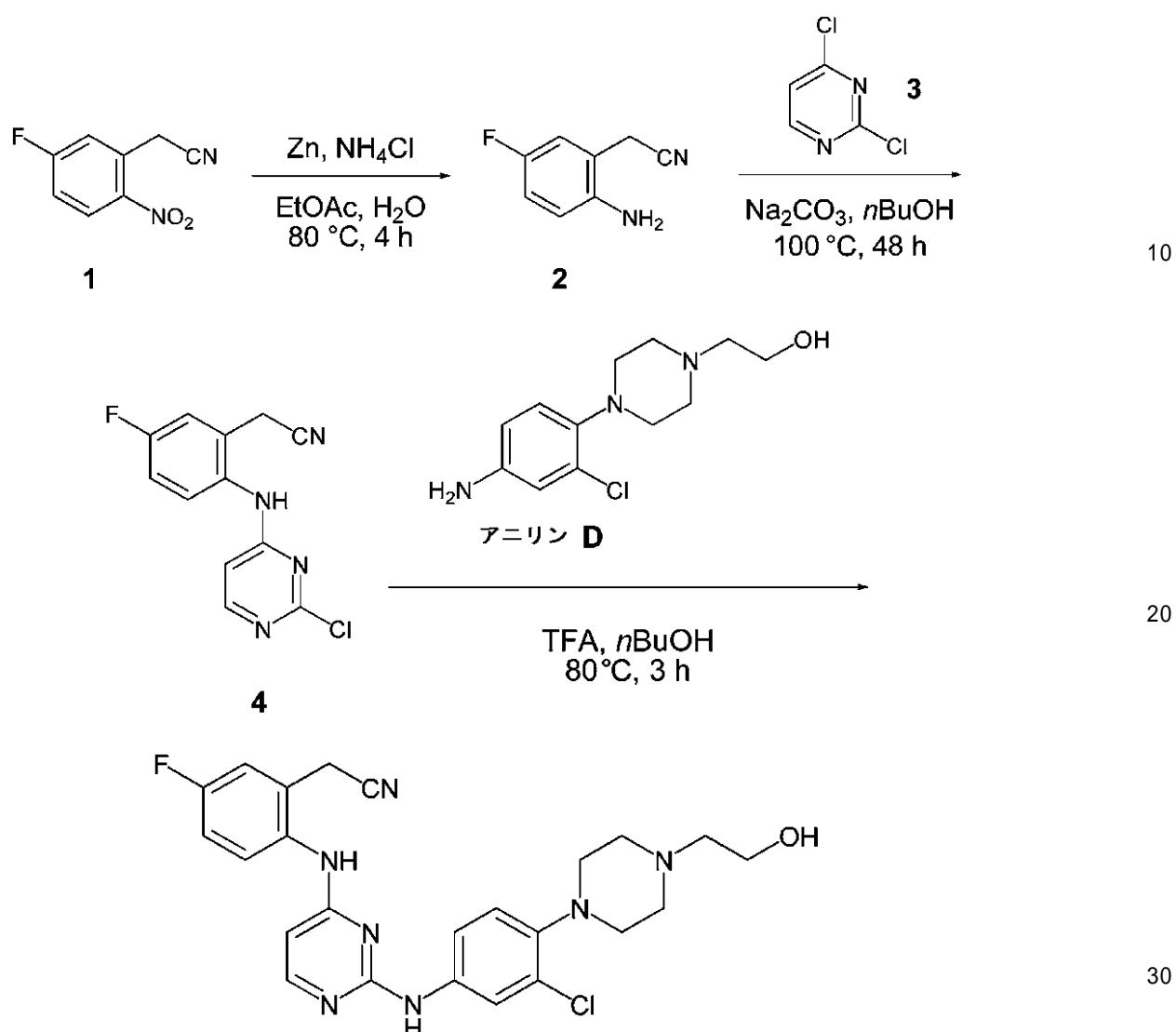


20

【0267】

スキーム 17 に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。

【化 5 1】



化合物 22

スキーム -17

【0268】

E t O A c / H₂O (20 mL、1/1) 中のスキーム 17 化合物 1 (0.80 g、4.45 mmol)、Zn ダスト (1.12 g、17.77 mmol) および NH₄Cl (2.40 g、44.5 mmol) の混合物を 4 時間で 80 °C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物をセライトのパッドを通して、固体を E t O A c で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣が得られ、これを、(60/40まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 17 化合物 2 (0.50 g、72% 収率) を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.00 - 6.86 (m, 2H), 6.68 (m Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.79 (s, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 151.02.

【0269】

n BuOH (5 mL) 中のスキーム 17 化合物 2 (500 mg、3.34 mmol)、スキーム 17 化合物 3 (740 mg、5.00 mmol) および Na₂CO₃ (708 mg、6.68 mmol) の混合物をシールされた管中にて 48 時間で 100 °C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(50/50 まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0 で溶出する) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 17 化合物 4 (280 mg、32% 収率) を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 6.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 263.04.

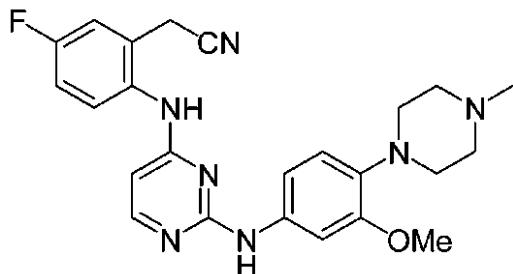
【0270】

n BuOH (5 mL) 中のスキーム 17 化合物 4 (200 mg、0.76 mmol)、アニリン D (213 mg、0.85 mmol) および TFA (2 mL) の混合物を 3 時間で 80 °C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10 まで徐々に増加させる CH₂Cl₂/MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 22 (45 mg、12% 収率) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 482.03.

【0271】

2-(5-フルオロ-2-(2-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アセトニトリル (化合物 23) の調製

【化 52】



【0272】

最終のカップリング工程において、アニリン B を用い、化合物 22 と同様にして、表題の化合物を合成した。

【0273】

10

20

30

40

50

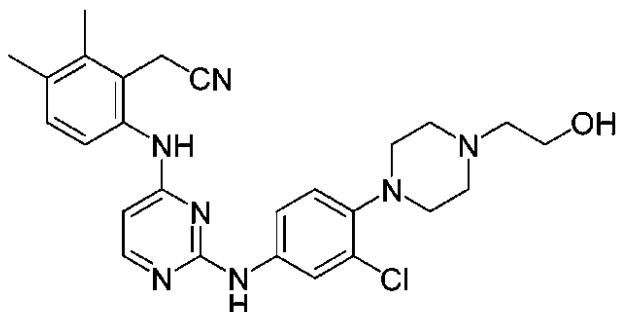
n BuOH (5 mL) 中のスキーム 17 化合物 4 (200 mg、0.76 mmol)、アニリン B (229 mg、0.91 mmol) および TFA (2 mL) の混合物を 3 時間で 80°C まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させる CH₂Cl₂/MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 23 (60 mg、17% 収率) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.40 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 448.02.

【0274】

2-(6-(2-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジメチルフェニル)アセトニトリル (化合物 24) の調製

【化 5 3】

20

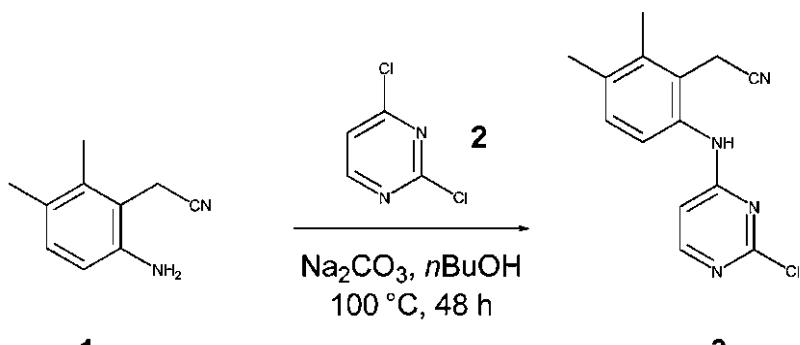


30

【0275】

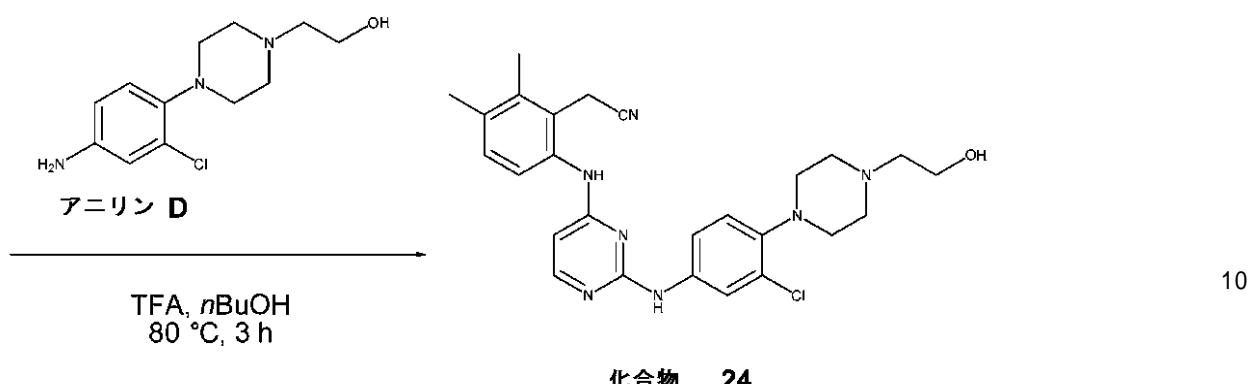
スキーム 18 に示される手法に従い、表題の化合物を合成した。2-(6-アミノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトニトリル (スキーム 18 化合物 1) の調製はスキーム 19において以下に記載される。

【化 5 4】



40

【化55】



スキーム 18

【0276】

n BuOH (10 mL) 中のスキーム 18 化合物 1 (500 mg、3.12 mmol)、スキーム 18 化合物 2 (925 mg、6.25 mmol) および Na₂CO₃ (662 mg、6.25 mmol) の混合物をシールされた管中にて 16 時間で 100 まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(50/50 まで徐々に増加させる石油エーテル / EtOAc 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッショクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 18 化合物 3 (200 mg、24% 収率) を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 273.01.

20

30

【0277】

n BuOH (5 mL) 中のスキーム 18 化合物 3 (150 mg、0.55 mmol)、アニリン D (168 mg、0.66 mmol) および TFA (1 mL) を 3 時間で 80 まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (pH 8) で中和し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10 まで徐々に増加させる CH₂Cl₂ / MeOH 100/0 で溶出する) 中性アルミナ上のフラッショクロマトグラフィーによって精製して、化合物 24 (25 mg、9% 収率) を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.64 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 492.10.

40

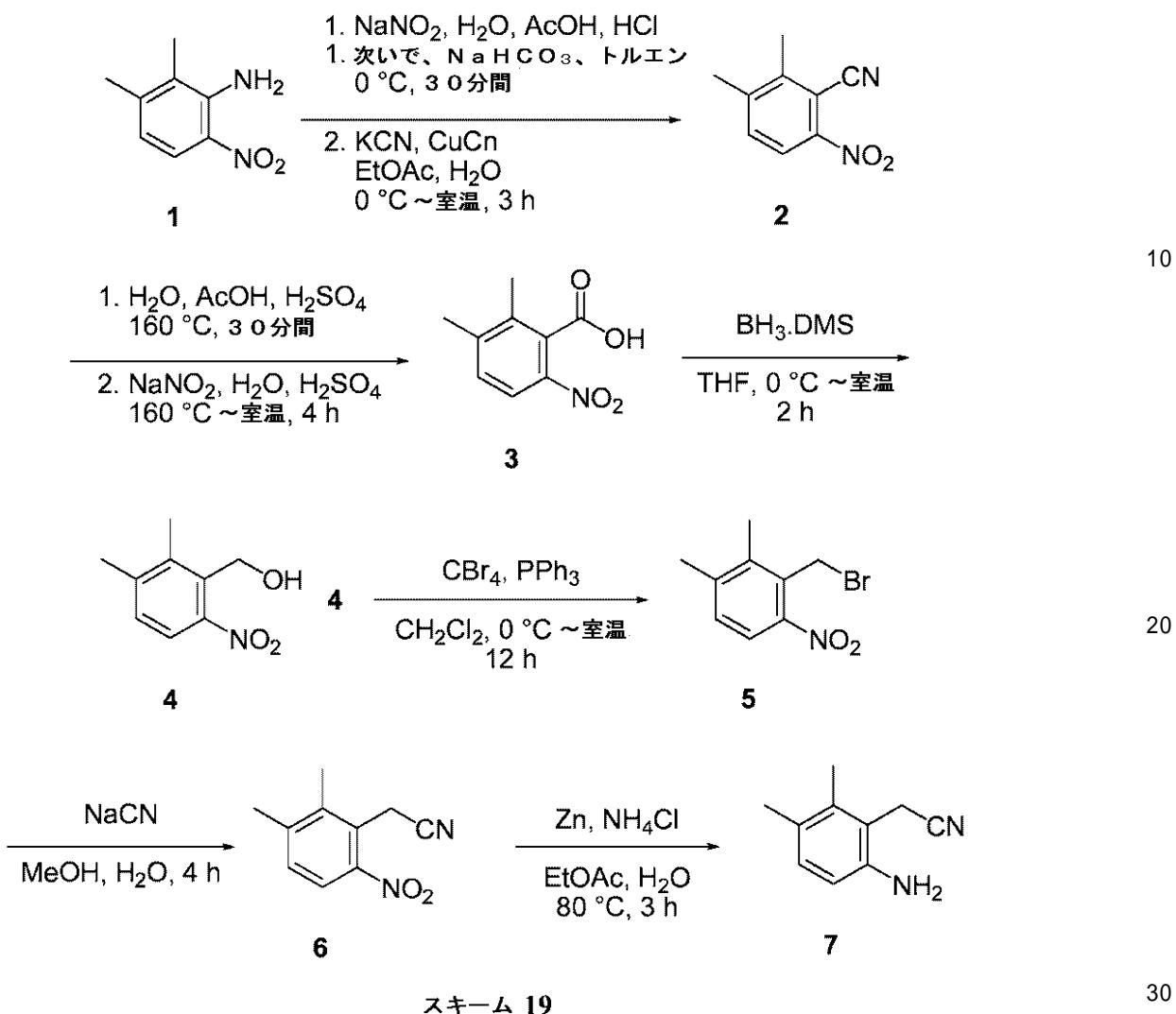
【0278】

2-(6-アミノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトニトリル (スキーム 18 化合物

50

1) は、スキーム 19 に示されるように合成した。

【化 5 6】



【0279】

水(30mL)中のNaNO₂(4.98g、72.28mmol)を、AcOH(25mL)および6N HCl(30mL)中のスキーム19化合物1(10.00g、60.24mmol)の溶液に滴下し、続いて、NaHCO₃(30.00g、35.71mmol)およびトルエン(25mL)を滴下し、得られた混合物を0にて30分間攪拌した。次いで、この溶液を、0のEtOAc(50mL)および水(70mL)中のKCN(31.30g、481.90mmol)およびCuCN(11.79g、132.50mmol)の攪拌混合物に加え、反応混合物を3時間にわたってゆっくりと室温まで温めた。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物をEtOAc(60mL)で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、次いで、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(60/40まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム19化合物2(6.60g、62%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.15(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76(d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43(s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 177.06.

【0280】

水(60mL)、AcOH(60mL)およびH₂SO₄(60mL)中のスキーム1

9化合物2(6.60g、37.5mmol)の溶液を160にて6時間攪拌した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、(Na₂SO₄)上で乾燥し、濃縮して、残渣が得られ、これを25%H₂SO₄水溶液に溶解させ、160まで加熱した。水(30mL)中のNaNO₂(3.98g、56.7mmol)をこの溶液に滴下し、これを4時間にわたって室温まで放冷した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、(Na₂SO₄)上で乾燥し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(90/10まで徐々に増加させるCH₂Cl₂/MeOH 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム19化合物3(3.00g、55%収率)を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.67 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS [ESI, (M-H)⁻] = 194.07.

【0281】

乾燥したTHF(30mL)中のスキーム19化合物3(3.0g、15.38mmol)の冷(0)攪拌溶液にBH₃·DMS(THF中2M、30.7mL、61.53mmol)を滴下し、反応混合物を80にて2時間攪拌した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、残渣が得られ、これを(30/70まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム19化合物4(2.5g、89%収率%)を灰色がかかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 182.05.

【0282】

乾燥したCH₂Cl₂(25mL)中のスキーム19化合物4(2.5g、13.81mmol)の冷(0)攪拌溶液にPPh₃(7.2g、27.62mmol)およびCB₄(9.2g、27.62mmol)を加え、反応混合物を室温にて12時間攪拌した。TLCが出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣が得られ、これを、(60/40まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム19化合物5(2.3g、67%収率)を茶色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 243.96.

【0283】

MeOH(20mL)および水(6mL)中のスキーム19化合物5(2.30g、9.23mmol)の溶液にNaCN(0.59g、12.00mmol)を加え、反応混合物を室温にて4時間攪拌した。TLCが、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(30mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣が得られ、これを、(40/60まで徐々に増加させる石油エーテル/EtOAc 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム19化合物6(1.10g、650%

4 % 収率) を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) : 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.43 (d, J = 1.9 Hz, 6H). MS [ESI, MH⁺] = 191.08.

【0284】

E t O A c / H₂O (20 mL、1/1) 中のスキーム 19 化合物 6 (1.10 g、5.78 mmol)、Zn ダスト (1.51 g、23.15 mmol) および NH₄C l (3.09 g、57.8 mmol) の混合物を 3 時間で 80 ℃まで加熱した。TLC が、出発物質が完全に消費されたことを示した後、反応混合物をセライトのパッドを通し、固体を E t O A c で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、残渣が得られ、これを、(60/40まで徐々に増加させる石油エーテル/E t O A c 100/0で溶出する)シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、スキーム 19 化合物 7 (0.60 mg、65% 収率) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, D M S O - d₆) : 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 161.10.

【0285】

構造 (I) (または構造 (II)) の他の化合物は、前記したのと類似の方法で調製される。

【0286】

実施例 2

化合物の試験

【0287】

化合物の阻害効果を測定するための生化学アッセイを Drug Discovery and Development Services at Life Technologies (Madison, WI) によって行った。JAK2 キナーゼアッセイは、Z' - LYTE (登録商標) 技術を用いて行い、他方、ALK2 阻害は、Lanthascreen (登録商標) 結合アッセイを用いて試験した。結果は前記表 1 に示す。

【0288】

本発明の例示化合物で処理した HEPG2 細胞のヘプシジン発現を試験した。結果は図 1 ~ 3 に示す。文献: In PNAS vol 103 no 27 10289 - 10293 は、HepG2 細胞において、BMP2 は 100 ng / μL において IL-6、BMP4、および BMP9 より高くヘプシジンを誘導することを示す。BMP2 および BMP4 は ALK2、ALK3 および ALK6 に結合する。ベースラインヘプシジン発現を行う化合物の能力を観察するために、HEPG2 (肝細胞癌腫) 細胞を化合物で 6 時間処理し、次いで、(- アクチンのレベルに対して正規化された) リアルタイム RT - PCR によってヘプシジン発現についてアッセイした。ヘプシジン発現は用量依存的に降下した。ヘプシジン発現は、化合物 12 の 3 μM 濃度において 90 % 阻害された。第二のアプローチでは、BMP2 によって誘導されるヘプシジン発現を阻害する化合物の能力を評価した。BMP2 は、ALK2 に結合し、それを活性化することによってヘプシジン発現を誘導する。HEPG2 細胞を、100 ng / μL において、化合物、次いで、BMP2 で処理した。BMP2 添加は、ヘプシジンを 20 倍超増加させた。対照的に、化合物 7 で処理した細胞は、0.3 μM において処理した場合に、誘導において 50 % 減少を生じた。図 3 に示されるように、BMP2 シグナリングをブロックする能力は用量依存的である。

【0289】

化合物 4 および 12 で処置したマウスにおけるヘプシジン発現を、化合物 A で処理したマウスにおけるヘプシジン発現と比較した。この実験において、マウスは単一用量の試験化合物を経口処置した。6 時間後に、肝臓を安樂死させた動物から取り出し、RNA を抽

10

20

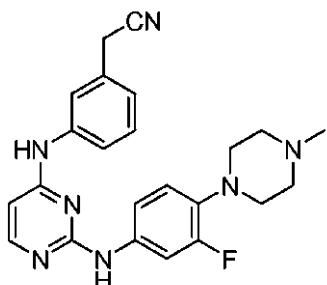
30

40

50

出した。ヘプシジン mRNA レベルは、前記したように、リアルタイム RT - PCR によって決定した。図 4 で分かるように、化合物 4 および 12 は、ヘプシジンの発現を、試験した用量 (250 mg / kg) において化合物 A よりも大きな程度を阻害する。

【化 57】



化合物 A

10

【0290】

前記研究と同様に、化合物 4 および 12 を LPS - 誘導マウスモデルにおいて評価した。LPS は、通常、貧血と関連する (with associated anemia) サイトカイン駆動免疫応答を誘導するために動物研究で用いられる。この実験においては、化合物 4 または 12 を、250 mg / kg の単一用量として経口投与し、続いて、1 mg / kg の LPS を腹腔内投与した。6 時間後、ヘプシジン発現を前記したように、RT - PCR によって分析した。結果を図 5 に示す。

20

【0291】

250 mg / kg 未満の用量レベルにおける化合物 4 および 12 のインビボ活性を決定するために、マウスを、75、150 または 300 mg / kg の単一用量の試験化合物で処置した。再度、肝臓ヘプシジンレベルを前記したように測定した。図 6 は、化合物 4 および 12 についてマウスモデルにおける用量応答研究の結果を示す。

【0292】

ヘプシジンレベルの降下に加え、これらの化合物はまた、インビボにてサイトカインレベルの調節において有望な活性を示している。LPS を再度用いて、サイトカイン応答を誘導し、試験化合物を評価して、誘導されたサイトカイン応答が、化合物 4 または 12 での処置によって逆行または予防できるかを決定した。いくつかのサイトカインをこの研究に含め、図 7 では、化合物 4 および 12 および化合物 A による (例としての) IL / 5 サイトカインの調節を比較する。IV および PO 投与の両方を用い、化合物番号 4 について、薬物動態プロフィールも行った。結果を表 2 においてまとめる。データは、化合物番号 4 の塩形態を用いることによって、生物学的利用性を増加させることができることを示す。化合物 4 の薬物動態特性は、雌ラットにおいて測定した。図 8 は、I.V. および経口服用されたラットの両方についての所与の時点における血漿中レベル (グラフは 3 つの平均を示す)、および経口服用された化合物の薬物動態パラメータを示す。データは化合物 4 の血漿中の濃度レベルが 24 時間後においてさえ高いままであることを示す。

30

40

【表2】

表2. 化合物番号4の薬物動態プロフィール

パラメータ —	t _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC 0-inf	F
単位	(時間)	(時間)	(ng/mL)	(ng/mL*h)	(%IV)
IV	9.2	0.0	996.2	1377.2	100.0
遊離塩基	6.5	2.0	118.4	852.5	15.4
HCl	7.7	1.0	66.7	422.8	10.0
H ₂ SO ₄	9.2	1.0	53.8	538.3	17.8
酒石酸	10.4	0.3	18.5	370.9	26.1
メシル酸塩	9.7	< 0.1	64.0	481.8	13.8
酢酸塩	5.8	0.5	176.8	1200.1	24.7
マレイン酸 塩	8.5	8.0	34.2	484.8	12.1
ショウ酸塩	7.3	0.5	81.9	721.2	17.3
クエン酸塩	6.8	0.5	93.4	801.5	22.4

【0293】

化合物12の薬物動態特性を雌ラットにおいて定量した。図9は、IVおよび経口服用されたラットの両方についての所与の時点における血漿中レベル（グラフは、3つの平均を示す）、および経口服用された化合物の薬物動態パラメータを示す。化合物12の化合物レベルは、経口用量において24時間においてさえ血漿中で高いままであった。化合物12の経口生物学的利用性は、95%において例外的に良好である。

【0294】

前記した種々の実施形態を組み合わせて、さらなる実施形態を提供することができる。本明細書中において言及された、および／または出願データシートにおいて挙げられた全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、非米国特許、非米国特許出願、および非特許刊行物は、ここに引用して、それらの全体が援用される。実施形態の局面は、必要であれば、種々の特許、出願および公開の概念を使用して、なおさらなる実施形態を提供するように変更することができる。

【0295】

これらおよび他の改変を、前記した明細書に照らして実施形態に対して行うことができる。一般に、以下の特許請求の範囲において、用いる用語は、明細書および特許請求の範囲に開示された具体的な実施形態に特許請求の範囲を限定するものと解釈されるべきではなく、そのような特許請求の範囲が権利を有する同等物の全範囲を伴って、全ての可能な実施形態を含むと解釈されるべきである。従って、特許請求の範囲は本開示によって限定されない。

【図1】

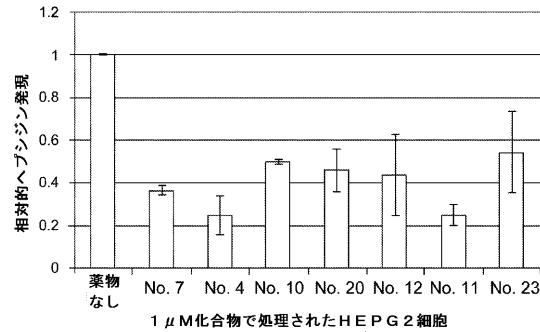


FIG. 1

【図3】

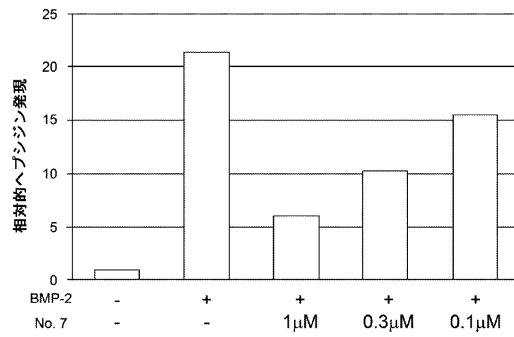


FIG. 3

【図2】

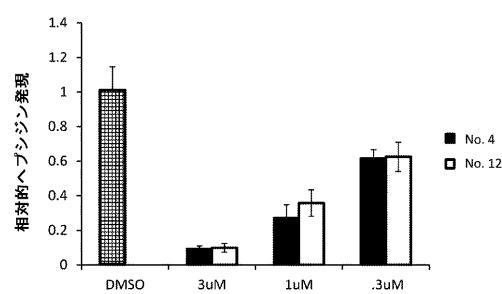


FIG. 2

【図4】

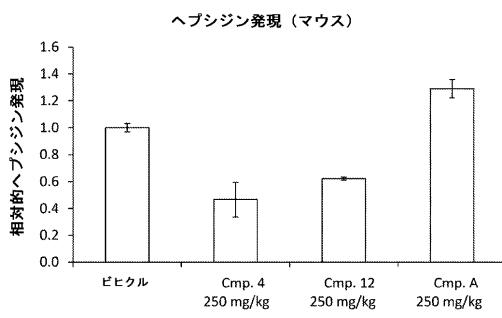


FIG. 4

【図5】

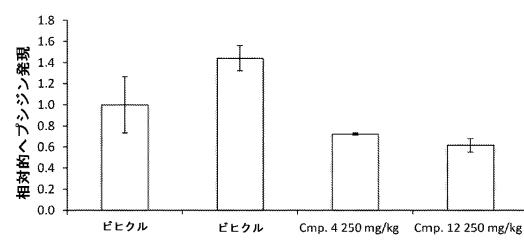


FIG. 5

【図6】

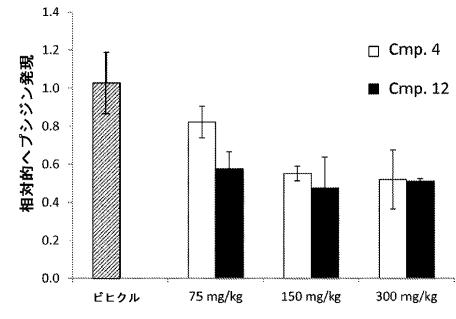


FIG. 6

【図7】

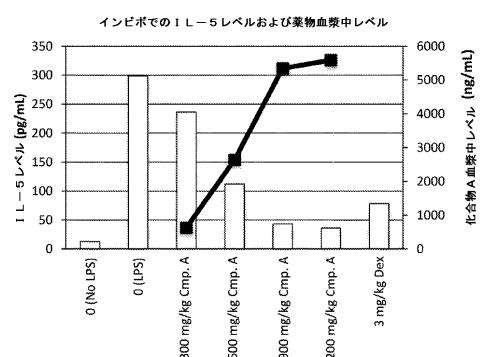


FIG. 7A

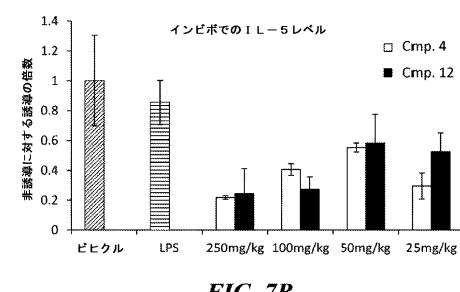


FIG. 7B

【図8】

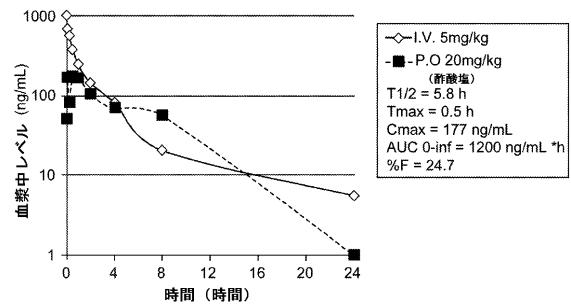


FIG. 8

【図9】

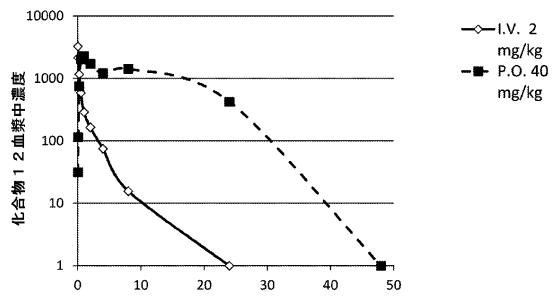


FIG. 9

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 7/00 (2006.01) A 6 1 P 7/00

(74)代理人 100156155
 弁理士 水原 正弘
 (72)発明者 モラール , アレクシス
 アメリカ合衆国 ユタ 84105 , ソルトレイク シティ , イー . エマーソン アベニュー
 - 875
 (72)発明者 ワーナー , スティーブン エル .
 アメリカ合衆国 ユタ 84094 , サンディ , ホーリーリッジ ロード 1237
 (72)発明者 フリン , ゲイリー エー .
 アメリカ合衆国 アリゾナ 85704 , オロ バレー , エヌ . クリフ ピュー プレイス
 9750
 (72)発明者 バンカヤラパティー , ハリプラサド
 アメリカ合衆国 ユタ 84020 , ドレーパー , サウス シュガー ベリー ロード 11
 558
 (72)発明者 ベアス , デイビッド ジェイ .
 アメリカ合衆国 ユタ 84004 , アルパイン , イー . チャップマン コート 1287

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2010-520222 (JP, A)
 特表2011-530517 (JP, A)
 特表2011-526299 (JP, A)
 特表2007-505858 (JP, A)
 特表2006-518386 (JP, A)
 特表2005-516046 (JP, A)
 特表2005-505535 (JP, A)
 特表2003-532635 (JP, A)
 国際公開第2009/080638 (WO, A1)
 国際公開第2004/046118 (WO, A1)
 国際公開第97/019065 (WO, A1)
 Breslin, Henry J. et. al , Design, Synthesis, and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitory Activity for a Novel Series of 2,4,8,22-Tetraazatetracyclo[14.3.1.13,7.19,13]-docosane-1(20),3(22),4,6,9(21),10,12,16,18-nonaene Macrocycles , Journal of Medicinal Chemistry , 2012年, 55(1), 449-464
 Buchanan, John L. et. al , Discovery of 2,4-bis-arylamino-1,3-pyrimidines as insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) inhibitors , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2011年, 21(8), 2394-2399
 Choi, Ha-Soon et. al , Design and synthesis of 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as focal adhesion kinase inhibitors. Part 1 , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2006年, 16(8), 2173-2176
 CAS Registry No.794466-29-8、CAS Registry No.698998-35-5 , DATABASE REGISTRY [ONLINE] , 2004年 , [検索日 : 2018年1月18日]Retrieved from: STN

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D 401 / 14
 A 61 K 31 / 506

A 6 1 P 7 / 0 0

A 6 1 P 7 / 0 6

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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