

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-519678

(P2012-519678A)

(43) 公表日 平成24年8月30日 (2012. 8. 30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 1 4 O	4 C O 5 O
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 7 2
A 6 1 P 31/04 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 89 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-552507 (P2011-552507)
 (86) (22) 出願日 平成22年3月4日 (2010. 3. 4)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年10月17日 (2011. 10. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2010/000394
 (87) 国際公開番号 W02010/100431
 (87) 国際公開日 平成22年9月10日 (2010. 9. 10)
 (31) 優先権主張番号 0903759. 9
 (32) 優先日 平成21年3月4日 (2009. 3. 4)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 61/162, 032
 (32) 優先日 平成21年3月20日 (2009. 3. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510169572
 メディカル リサーチ カウンシル テク
 ノロジー
 イギリス国 ロンドン ダブリューシー 1
 エイチ 9エルティー, タヴィストック
 スクウェア 7-12, リントン ハ
 ウス
 (74) 代理人 100107984
 弁理士 廣田 雅紀
 (72) 発明者 マクアイヴァー エドワード ジャイルズ
 イギリス国 エヌダブリュー7 1エイデ
 ィー ロンドン ミルヒル パートンホー
 ルレーン1-3 メディカルリサーチカウ
 ンシル

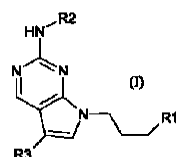
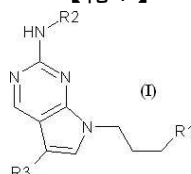
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤として使用されるピロロピリミジン

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステル

【化1】



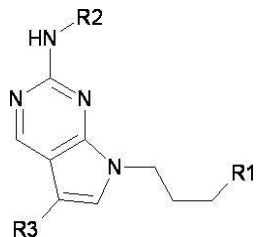
[式中、 R^1 は -NR⁷(CO)R¹¹ であり； R^2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール - C₃ - 6 - ヘテロシクロアルキル又は縮合ヘテロアリール - C₃ - 6 - ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは置換されていてもよく；各 R^7 は、水素、C₁ - 6 - アルキル及び C₃ - 7 - シクロアルキルから選択され、ここで、前記 C₁ - 6 - アルキルは、1又は2以上のハロゲンによって置換されていてもよく；各 R^{11} は、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 7 - シクロアルキル、C₁ - 6 - アルキル - C₃ - 7 - シクロアルキル、C₄ - 7 - ヘテ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステル

【化 1】



10

(I)

[式中、

R^1 は $-NR^7(CO)R^{11}$ であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール- C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル又は縮合ヘテロアリール- C_{3-6} -ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル及び基 A から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記 C_{1-6} -アルキル基が、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル及び基 A から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、前記ヘテロアリール基は、1 又は 2 以上の R^{10} 基によって置換されていてもよく；且つ、各 C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル及び A から選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよく、酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基を含有していてもよく、

20

R^3 は、H、ハロゲン、シアノ又は C_{1-6} -アルキルであり、

A は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^7(CO)R^6$ 、 $-NR^7(CO)NR^4R^5$ 、 $-NR^7COOR^7$ 、 $-NR^7(SO_2)R^6$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NR^7(SO_2)NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 COR^6 及び $-SO_2CH_3$ から選択され、

各 R^4 及び R^5 は、水素、 C_{3-7} -シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} -アルキル及び酸素、硫黄、窒素及びカルボニル(化合物)から選択される 1 又は 2 以上の基をさらに含有していてもよく、且つ 1 又は 2 以上の R^{10} 基によって置換されていてもよい C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル環から独立に選択され、ここで、前記 C_{1-6} -アルキルは、酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基をさらに含有していてもよく、且つ 1 又は 2 以上の R^{10} 基によって置換されていてもよい、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^7(CO)R^6$ 、 $-NR^7COOR^6$ 、 $-NR^7(SO_2)R^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-SO_2R^6$ 及び C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル環から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、或いは

30

R^4 及び R^5 は、それらが結合した N と一緒になって、酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基をさらに含有していてもよい C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記 C_{3-6} -ヘテロシクロアルキル環は、飽和又は不飽和であってよく、且つ NR^8R^9 及び R^{10} から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよく、各 R^6 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{4-7} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれぞれは、ハロゲン、 R^{10} 及び $-NR^8R^9$ から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、

40

各 R^7 は、水素、 C_{1-6} -アルキル及び C_{3-7} -シクロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} -アルキルは、1 又は 2 以上のハロゲンによって置換されていてもよく、

50

R⁸ 及び R⁹ のそれぞれは、水素及び C₁ - 6 - アルキルから独立に選択され、前記 C₁ - 6 - アルキル基は、1 又は 2 以上のハロゲンによって置換されていてもよく、或いは R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合した N と一緒になって、酸素及び硫黄から選択される 1 又は 2 以上のヘテロ原子をさらに含有していてもよい C₄ - 6 - ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記 C₄ - 6 - ヘテロシクロアルキル環は、1 又は 2 以上の R¹⁰ 基によって置換されていてもよく、且つ

各 R¹⁰ は、1 又は 2 以上のハロゲンによって置換されていてもよい C₃ - 7 - シクロアルキル及び C₁ - 6 - アルキルから選択され、R¹⁰ が C₁ - 6 - アルキルであり、2 以上の R¹⁰ 基が同じ炭素原子に結合している場合、前記 R¹⁰ 基は連結してスピロアルキル基を形成してよく、且つ

各 R¹¹ は、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 7 - シクロアルキル、C₁ - 6 - アルキル - C₃ - 7 - シクロアルキル、C₄ - 7 - ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれぞれは、A から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよい】。

【請求項 2】

R¹ が、NHCO - C₁ - 6 - アルキル、NHCO - C₃ - 7 - シクロアルキル、NHCO - C₁ - 6 - アルキル - C₃ - 7 - シクロアルキル、NHCO - ヘテロアリール、NHCO - C₄ - 7 - ヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が NHCO - C₃ - 7 - シクロアルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、NHCO - シクロブチル、NHCO - チエニル、NHCO - シクロペンチル、NHCO - ピラジニル、NHCOCH₂ - シクロプロピル、NHCO - sec - ブチル、NHCO - テトラヒドロフラニル、NHCO - チアゾリル、NHCO - シクロプロピル、NHCO - イソプロピル、NHCO - シクロヘキシル、NHCOCH₂ - シクロペンチル及び NHCO - n - プロピルから選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、NHCO - シクロブチル及び NHCO - シクロペンチル、NHCO - シクロヘキシル及び NHCO - チエン - 2 - イルから選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² がアリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれは、アリール、ヘテロアリール、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 6 - ヘテロシクロアルキル及び基 A から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、前記 C₁ - 6 - アルキル基が、アリール、ヘテロアリール、C₃ - 6 - ヘテロシクロアルキル基及び基 A から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、前記ヘテロアリール基は、1 又は 2 以上の R¹⁰ 基によって置換されていてもよく；且つ、前記 C₃ - 6 - ヘテロシクロアルキル基は、酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基を含有していてもよく、1 又は 2 以上のアルキル又は A 基によって置換されていてもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R² がアリール又はヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、ハロ、置換されていてもよい C₃ - 7 - ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C₁ - 6 - アルキル、ヘテロアリール、C₁ - 6 - アルキル - C₃ - 7 - ヘテロシクロアルキル、CN、NHCO - C₃ - 7 - ヘテロシクロアルキル、CO - C₃ - 7 - ヘテロシクロアルキル及び NHCO - C₁ - 6 - アルキルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、前記 C₃ - 7 - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C₁ - 6 - アルキル又は A 基によって置換されていてもよく、且つ前記 C₁ - 6 - アルキルは、1 又は 2 以上のハロ又は NR⁴ R⁵ 基によって置換されていてもよい、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

R^2 が、フェニル、ピリジン - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、インダゾール - 5 - イル、インダゾール - 6 - イル、キノリニル、キノキサリニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル及びテトラヒドロイソキノリニルから選択され、そのそれぞれが置換されていてもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、

(i) ハロ、置換されていてもよい C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリール、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、 CN 、 $NHCO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル、 $CO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル又は $NHCO - C_{1-6}$ - アルキル [ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル、 CN 、 OH 、アルコキシ、ハロアルキル、 COR^6 基によって置換されていてもよく、且つ前記 C_{1-6} - アルキルは、1 又は 2 以上のハロ又は NR^4R^5 基によって置換されていてもよい]

によって置換されていてもよいフェニル、

(ii) C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル [ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル基によってさらに置換されていてもよい] によって置換されていてもよいピリジニル、

(iii) C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル又は C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル [ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル基によってさらに置換されていてもよい] によって置換されているピラゾリル、

(iv) C_{1-6} - アルキルによって置換されていてもよいインダゾリル、

(v) キノリニル、

(vi) キノキサリニル、

(vii) ピラゾロピリジニル、

(viii) イミダゾピリジニル、及び

(ix) テトラヒドロイソキノリニル

から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が、

(i) F 、 N - モルホリニル、 N - メチルピペラジニル、 $CH_2 - NMe_2$ 、 CH_2 - ピロリジニル、オキサゾリル、 CN 、 CF_3 、 $NHCO -$ ピロリジニル、 $CO -$ モルホリニル、 $NHCOMe$ 、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、4 - メトキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル、モルホリン - 4 - イル - メチル、4 - シアノ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル - メチル又は 1 - (2 - フルオロエチル) - ピペリジン - 4 - イルによって置換されていてもよいフェニル、

(ii) モルホリニル又は 4 - メチル - ペルヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イルによって置換されていてもよいピリジニル、

(iii) Me 、 Et 、 CH_2CH_2 - モルホリニル又は 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルによって置換されていてもよいピラゾリル、及び

(iv) Me によって置換されていてもよいインダゾリル

から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、

ピリジン - 3 - イル、6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル、6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル、1 - Me - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - Me - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - Me - 1 H - インダゾール - 6 - イル、3

- フルオロフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - シアノフェニル、3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル、3 - アセチルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノメチルフェニル、4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル、3 - ピロリジン - 1 - イル - メチルフェニル、4 - (モルホリン - 4 - イル) - フェニル、4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル、3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、3 - (ピロリジン - 1 - イル - カルボキシアミノ) - フェニル、4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、1H - インダゾール - 5 - イル、3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェニル)、4 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェニル)、キノキサリン - 6 - イル、キノリン - 6 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 b] ピリジン - 5 - イル、1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル - メチルフェニル、(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル、6 - (4 - メチル - ペルヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル - メチル - フェニル、2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル、4 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (4 - シアノ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル及び4 - (1 - (2 - フルオロエチル) - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルから選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

10

20

【請求項 1 2】

R³ が、H、ハロ及びCNから選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3】

R⁷ が、H及びC₁ - 6 - アルキルから選択され、より好ましくはHである、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 4】

以下から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物。

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [1] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3] ;

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [4] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [5] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [6] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [7] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [8] ;

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ] - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [9] ;

チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [10] ;

30

40

50

チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (3 - シアノ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [1 1] ;

チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [1 2] ;

チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [1 3] ;

ピロリジン - 1 - カルボン酸 [3 - (7 - { 3 - [(チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - フェニル] - アミド [1 4] ;

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [1 5] ;

シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [1 6] ;

ピラジン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [1 7] ;

2 - シクロプロピル - N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アセトアミド [1 8] ;

3 - メチル - N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - ブチルアミド [1 9] ;

テトラヒドロ - フラン - 3 - カルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2 0] ;

チアゾール - 5 - カルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2 1] ;

シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2 2] ;

N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - イソブチルアミド [2 3] ;

シクロヘキサンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2 4] ;

2 - シクロペンチル - N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アセトアミド [2 5] ;

N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - ブチルアミド [2 6] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2 7] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2 8] ;

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [2 9] ;

10

20

30

40

50

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル
アミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3 0]
;

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピ
リジン - 3 - イルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル)
- アミド [3 1] ;

シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2
, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3 2] ;

シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニルアミノ) - ピロ
ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3 3] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3 4] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジ
ン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - ア
ミド [3 5] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3 6] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3 7] ;

チオフエン - 2 - カルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ
) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3 8] ;

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェ
ニルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [3
9] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4 0] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェ
ニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4
1] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (4 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェ
ニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4
2] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 -
d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4 3] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリ
ジン - 5 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } -
アミド [4 4] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミ
ノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4 5] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (キノキサリン - 6 - イルアミノ) - ピロロ [2 ,
3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4 6] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ
) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4 7] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4 8] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミ
ノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [4 9] ;

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (キノリン - 6 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 -
d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [5 0] ;

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [1 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル
}-プロピル)-アミド[51];

シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニルアミ
ノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド[52];

シクロブタンカルボン酸{3-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イ
ソキノリン-7-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピ
ル}-アミド[53];

シクロブタンカルボン酸{3-[2-(4-オキサゾール-5-イル-フェニルアミノ)
-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド[54];

シクロブタンカルボン酸(3-{2-[6-(4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼ
ピン-1-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7
-イル}-プロピル)-アミド[55];

シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フ
ェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド[
56];

シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-ピペリジン
-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロ
ピル)-アミド[57];

シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-
4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピ
ル)-アミド[58];

シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-シアノ-1-メチル-ピペリジン-4
-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル
)-アミド[59]及び;

シクロブタンカルボン酸[3-(2-{4-[1-(2-フルオロ-エチル)-ピペリジ
ン-4-イル]-フェニルアミノ}-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-プ
ロピル]-アミド[60]

【請求項15】

請求項1~14のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は
添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項16】

医療において使用するための、請求項1~14のいずれかに記載の化合物。

【請求項17】

がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障(POAG)、過形成、関節リウマチ、
乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、子宮内膜症、慢性炎症及びアル
ツハイマー病から選択される障害を治療又は予防するのに使用するための、請求項1~1
4のいずれかに記載の化合物。

【請求項18】

がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障(POAG)、過形成、関節リウマチ、
乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、子宮内膜症、慢性炎症及びアル
ツハイマー病から選択される障害を治療又は予防するための薬剤の調製における、請求項
1~14のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項19】

任意の異常なキナーゼ活性によって引き起こされる、それに関連する、又はそれを伴う
障害であって、前記キナーゼがTBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、
VEGFR、IKKイプシロン及びそれらの組合せから選択される障害の予防又は治療
のための薬剤の調製における、請求項1~14のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項20】

哺乳動物に、治療有効量の請求項1~14のいずれかに記載の化合物を投与するステッ
プを含む、TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEGFR、及び

10

20

30

40

50

IKKイブシロンから選択されるキナーゼの阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法。

【請求項 2 1】

TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEG-FR及びIKKイブシロンから選択される1又は2以上のキナーゼを阻害することができるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける、請求項1～14のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 2 2】

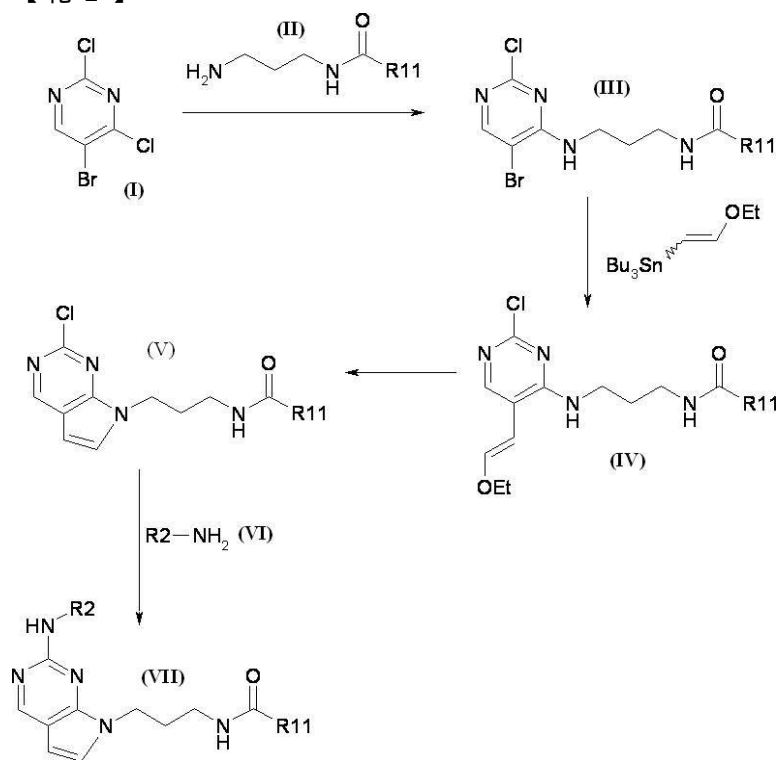
(i) 5-プロモ-2,4-ジクロロピリミジン(I)を式IIのアミンと反応させて、式IIIの化合物を得るステップ、

(ii) 前記式IIIの化合物をエトキシビニルスズと反応させて、式IVの化合物を得るステップ、

(iii) 前記式IVの化合物を環化して、式Vの化合物を形成するステップ、及び

(iv) 前記式Vの化合物を式VIのアミンと反応させて、式VIIの化合物を得るステップを含む、式VIIの化合物を調製するための方法

【化 2】



[式中、R¹及びR²は、請求項1において定義されている通りである]。

【請求項 2 3】

請求項1～14のいずれかに記載の化合物及びさらなる治療剤を含む組合せ。

【請求項 2 4】

第二の治療剤をさらに含む、請求項15に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1又は2以上のキナーゼを阻害することができるピロロピリミジン化合物に関する。該化合物は、がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障(P O A G, Primary open Angle Glaucoma)、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症(art herosclerosis)、網膜症、変形性関節症、子宮内膜症、慢性炎症、及び/又はアルツハ

イマー（Alzheimers）病等の神経変性疾患を含む様々な障害の治療における用途が見出されている。

【背景技術】

【0002】

ピロロピリミジン及びそのアナログは、例えば、（認知機能障害の治療のためのプロリントランスポーター阻害剤（国際公開第07/024789号パンフレット）；がんの治療のためのタンパク質キナーゼ阻害剤（国際公開第05/080393号パンフレット）及び（国際公開第07/140222号パンフレット）等、活性成分として既に記載されている。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第07/024789号パンフレット

【特許文献2】国際公開第05/080393号パンフレット

【特許文献3】国際公開第07/140222号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的の1つは、特定のキナーゼに対して高度の活性及び／又は特異性を表し、したがって、薬物候補として、又はさらなる誘導体化及びキナーゼ阻害の研究のための出発点として役立つ化合物を提供することである。

20

【0005】

本発明のさらなる目的は、がん、敗血性ショック、炎症性疾患、原発性開放隅角緑内障（POAG）及び／又はアルツハイマー病を治療するための薬物候補としての潜在的使用のための化合物を提供することである。

【0006】

さらなる目的は、下記キナーゼ：TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEGFR及び／又はIKKイプシロンの1又は2以上に対する有意な阻害効果を表す化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

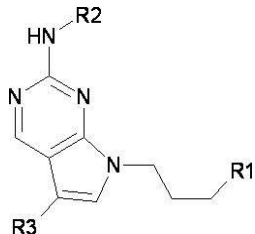
30

【0007】

本発明の第一の態様は、式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステル

【0008】

【化1】



40

（I）

【0009】

[式中、

R¹ は -NR⁷(CO)R¹¹ であり、

R² は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール-C₃-₆-ヘテロシクロアルキル又は縮合ヘテロアリール-C₃-₆-ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、アリール、ヘテロアリール、C₁-₆-アルキル、C₃-₆-ヘテロシクロアルキル及び基Aから選択される1又は2以上の置換基（substitutents）によって置換されていてもよく

50

、ここで、前記 C_{1-6} - アルキル基が、今度は、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-6} - ヘテロシクロアルキル及び基 A から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、前記ヘテロアリール基は、1 又は 2 以上の R^{10} 基によって置換されていてもよく；且つ、各 C_{3-6} - ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル及び A から選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよく、酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基を含有していてもよく、 R^3 は、H、ハロゲン、シアノ又は C_{1-6} - アルキルであり、A は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^7(CO)R^6$ 、 $-NR^7(CO)NR^4R^5$ 、 $-NR^7COOR^7$ 、 $-NR^7(SO_2)R^6$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NR^7(SO_2)NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 COR^6 及び $-SO_2CH_3$ から選択され

、各 R^4 及び R^5 は、水素、 C_{3-7} - シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} - アルキル及び酸素、硫黄、窒素及びカルボニル（化合物）から選択される 1 又は 2 以上の基をさらに含有していてもよく、且つ 1 又は 2 以上の R^{10} 基によって置換されていてもよい C_{3-6} - ヘテロシクロアルキル環から独立に選択され、ここで、前記 C_{1-6} - アルキルは、酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基をさらに含有していてもよく、且つ 1 又は 2 以上の R^{10} 基によって置換されていてもよい、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^7(CO)R^6$ 、 $-NR^7COOR^6$ 、 $-NR^7(SO_2)R^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 OR^{10} 、 $-SO_2R^6$ 及び C_{3-6} - ヘテロシクロアルキル環から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、或いは

R^4 及び R^5 は、それらが結合した N と一緒になって、酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基をさらに含有していてもよい C_{3-6} - ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記 C_{3-6} - ヘテロシクロアルキル環は、飽和又は不飽和であってよく、且つ NR^8R^9 及び R^{10} から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよく、

各 R^6 は、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれぞれは、ハロゲン、 R^{10} 及び $-NR^8R^9$ から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、

各 R^7 は、水素、 C_{1-6} - アルキル及び C_{3-7} - シクロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} - アルキルは、1 又は 2 以上のハロゲンによって置換されていてもよく、

R^8 及び R^9 のそれぞれは、水素及び C_{1-6} - アルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-6} - アルキル基は、1 又は 2 以上のハロゲンによって置換されていてもよく、或いは

R^8 及び R^9 は、それらが結合した N と一緒になって、酸素及び硫黄から選択される 1 又は 2 以上のヘテロ原子をさらに含有していてもよい C_{4-6} - ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記 C_{4-6} - ヘテロシクロアルキル環は、1 又は 2 以上の R^{10} 基によって置換されていてもよく、且つ

各 R^{10} は、1 又は 2 以上のハロゲンによって置換されていてもよい C_{3-7} - シクロアルキル及び C_{1-6} - アルキルから選択され、ここで、 R^{10} が C_{1-6} - アルキルであり、2 以上の R^{10} 基が同じ炭素原子に結合している場合、前記 R^{10} 基は連結してスピロアルキル基を形成してよく、且つ

各 R^{11} は、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれぞれは、A から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよい]

に関する。

10

20

30

40

50

【0010】

以下の実施例の項において実証されるように、本発明の代表的化合物をそれらのキナーゼ阻害活性について試験すると、TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEG-FR及び/又はIKKイプシロンに対して有意な効能を示した。したがって、これらの化合物は、これらのキナーゼの1又は2以上の活性を阻害することが有益である疾患又は障害の治療における用途を有する。

【0011】

本発明の第二の態様は、少なくとも1の上述した通りの化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は添加剤とを含む医薬組成物に関する。

【0012】

本発明の第三の態様は、医療において使用するための、上述した通りの化合物に関する。

10

【0013】

本発明の第四の態様は、がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障(POAG)、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、子宮内膜症、慢性炎症及びアルツハイマー病から選択される障害を治療するための、上述した通りの化合物に関する。

【0014】

本発明の第五の態様は、がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障(POAG)、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、子宮内膜症、慢性炎症及びアルツハイマー病から選択される障害を治療又は予防するための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。

20

【0015】

本発明の第六の態様は、何らかの異常なキナーゼ活性によって引き起こされる、それに関連する、又はそれを伴う障害であって、該キナーゼがTBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEG-FR、IKKイプシロン及びそれらの組合せから選択される障害の予防又は治療のための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。

【0016】

本発明の第七の態様は、哺乳動物に、治療有効量の上述した通りの化合物を投与するステップを含む、TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEG-FR及びIKKイプシロンから選択されるキナーゼの阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法に関する。

30

【0017】

本発明の第八の態様は、TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEG-FR及びIKKイプシロンから選択される1又は2以上のキナーゼを阻害することができるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける、上述した通りの化合物の使用に関する。

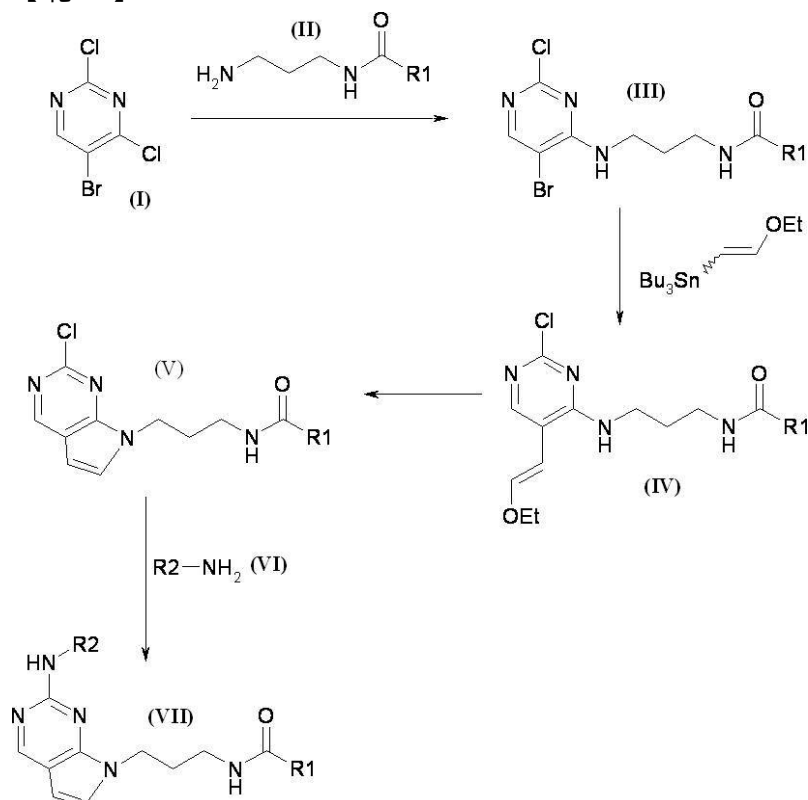
【0018】

本発明の第九の態様は、
(i) 5-プロモ-2,4-ジクロロピリミジン(I)を式IIのアミンと反応させて、式IIIの化合物を得るステップと、
(ii) 前記式IIIの化合物をエトキシビニルスズと反応させて、式IVの化合物を得るステップと、
(iii) 前記式IVの化合物を環化して、式Vの化合物を形成するステップと、
(iv) 前記式Vの化合物を式VIのアミンと反応させて、式VIIの化合物を得るステップとを含む、式VIIの化合物を調製するための方法

40

【0019】

【化 2】



10

20

【 0 0 2 0 】

[式中、 R^1 及び R^2 は、上記で定義した通りである]
に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 1 】

「アルキル」は、本明細書において、直鎖状又は分岐状アルキルラジカル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルとして定義される。

30

【 0 0 2 2 】

「シクロアルキル」は、本明細書において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル等の単環式アルキル環として定義される。

【 0 0 2 3 】

「ハロゲン」は、本明細書において、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードとして定義される。

【 0 0 2 4 】

本明細書において使用される場合、用語「アリール」は、 C_{6-12} 芳香族基を指し、これは、ベンゾ縮合した、例えばフェニル又はナフチルであってよい。

【 0 0 2 5 】

40

「ヘテロアリール」は、本明細書において、酸素、窒素又は硫黄等の（同じであっても異なってもよい）1又は2以上のヘテロ原子を含む単環式又は二環式 C_{2-12} 芳香族環として定義される。適切なヘテロアリール基の例は、チエニル、フラニル、ピロリル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル等、及びベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル等のそのベンゾ誘導体；又は、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等、及びキノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル等のそのベンゾ誘導体を含む。

【 0 0 2 6 】

50

「ヘテロシクロアルキル」は、環中で1若しくは2以上の-(CO)-基によって中断されていてもよく、且つ/又は環中に1若しくは2以上の二重結合を含有していてもよい、窒素、酸素及び硫黄から選択される1又は2以上のヘテロ原子を含有する環式脂肪族基を指す。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は、C₃-7-ヘテロシクロアルキル、より好ましくはC₃-6-ヘテロシクロアルキルである。代替として、ヘテロシクロアルキル基は、C₄-7-ヘテロシクロアルキル、より好ましくはC₄-6-ヘテロシクロアルキルである。

【0027】

上記で述べた通り、式Iの化合物について、R¹はNR⁷(CO)R¹¹である。

【0028】

1つの好ましい実施形態において、R¹は、NHCO-C₁-6-アルキル、NHCO-C₃-7-シクロアルキル、NHCO-C₁-6-アルキル-C₃-7-シクロアルキル、NHCO-ヘテロアリール、NHCO-C₃-6-ヘテロシクロアルキルから選択される。

10

【0029】

より好ましい実施形態において、R¹はNHCO-C₃-7-シクロアルキルである。

【0030】

1つの好ましい実施形態において、R¹は、NHCO-シクロブチル、NHCO-シクロペンチル、NHCO-シクロヘキシル及びNHCO-チエニルから選択される。

20

【0031】

1つの好ましい実施形態において、R¹は、NHCO-シクロブチル、NHCO-チエニル(より好ましくは、NHCO-チエン-2-イル)、NHCO-シクロペンチル、NHCO-ピラジニル、NHCOCH₂-シクロプロピル、NHCO-sec-ブチル、NHCO-テトラヒドロフラン(より好ましくは、NHCO-テトラヒドロフラン-2-イル)、NHCO-チアゾリル(より好ましくは、NHCO-チアゾール-5-イル)、NHCO-シクロプロピル、NHCO-イソプロピル、NHCO-シクロヘキシル、NHCOCH₂-シクロペンチル及びNHCO-n-プロピルから選択される。

【0032】

R²は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール-C₃-6-ヘテロシクロアルキル又は縮合ヘテロアリール-C₃-6-ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、アリール、ヘテロアリール、C₁-6-アルキル、C₃-6-ヘテロシクロアルキル及び基Aから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記C₁-6-アルキル基が、今度は、アリール、ヘテロアリール、C₃-6-ヘテロシクロアルキル及び基Aから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、前記ヘテロアリール基は、1又は2以上のR¹⁰基によって置換されていてもよく；且つ、前記C₃-6-ヘテロシクロアルキル基は、アルキル及びAから選択される1又は2以上の基によって置換されていてもよく、酸素、硫黄、窒素及びCOから選択される1又は2以上の基を含有していてもよい。好ましくは、C₃-6-ヘテロシクロアルキル基は、1又は2以上のアルキル又はCOR⁶基によって置換されていてもよい。

30

【0033】

1つの好ましい実施形態において、R²はアリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれは、アリール、ヘテロアリール、C₁-6-アルキル、C₃-6-ヘテロシクロアルキル及び基Aから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記C₁-6-アルキル基が、今度は、アリール、ヘテロアリール、C₃-6-ヘテロシクロアルキル及び基Aから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、前記ヘテロアリール基は、1又は2以上のR¹⁰基によって置換されていてもよく；且つ、前記C₃-6-ヘテロシクロアルキル基は、酸素、硫黄、窒素及びCOから選択される1又は2以上の基を含有していてもよく、1又は2以上のアルキル又はA基によって置換されていてもよい。

40

【0034】

50

より好ましい実施形態において、 R^2 はアリーール又はヘテロアリーールから選択され、そのそれぞれは、ハロ、置換されていてもよい C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリーール、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、 CN 、 $NHCO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル、 $CO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル及び $NHCO - C_{1-6}$ - アルキルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル又は A 基によって置換されていてもよく、且つ前記 C_{1-6} - アルキルは、1 又は 2 以上のハロ又は $NR^4 R^5$ 基によって置換されていてもよい。

【0035】

1 つの好ましい実施形態において、 R^2 は、フェニル、ピリジン - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、インダゾール - 5 - イル、インダゾール - 6 - イル、キノリニル、キノキサリニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル及びテトラヒドロイソキノリニルから選択され、そのそれぞれは置換されていてもよい。好ましくは、 R^2 は、フェニル、ピリジン - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、インダゾール - 5 - イル及びインダゾール - 6 - イルから選択される。

【0036】

1 つの特に好ましい実施形態において、 R^2 は、

(i) ハロ、置換されていてもよい C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリーール、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、 CN 、 $NHCO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル、 $CO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル又は $NHCO - C_{1-6}$ - アルキル [ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル、 CN 、 OH 、アルコキシ、ハロアルキル、 COR^6 基によって置換されていてもよく、且つ前記 C_{1-6} - アルキルは、1 又は 2 以上のハロ又は $NR^4 R^5$ 基によって置換されていてもよい] によって置換されていてもよいフェニル、

(ii) C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル [ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル基によってさらに置換されていてもよい] によって置換されていてもよいピリジニル、

(iii) C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル又は C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル [ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル基によってさらに置換されていてもよい] によって置換されているピラゾリル、

(iv) C_{1-6} - アルキルによって置換されていてもよいインダゾリル、

(v) キノリニル、

(vi) キノキサリニル、

(vii) ピラゾロピリジニル、

(viii) イミダゾピリジニル、及び

(ix) テトラヒドロイソキノリニル

から選択される。

【0037】

1 つの特に好ましい実施形態において、 R^2 は、

(i) ハロ、置換されていてもよい C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリーール、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - ヘテロシクロアルキル、 CN 、 $NHCO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル、 $CO - C_{3-7}$ - ヘテロシクロアルキル又は $NHCO - C_{1-6}$ - アルキル [ここで、前記 C_{3-7} - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C_{1-6} - アルキル又は COR^6 基によって置換されていてもよく、且つ前記 C_{1-6} - アルキルは、1 又は 2 以上のハロ又は $NR^4 R^5$ 基によって置換されていてもよい]

によって置換されていてもよいフェニル、

(ii) $C_3 - 7$ - ヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいピリジニル、
 (iii) $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ - アルキル - $C_3 - 7$ - ヘテロシクロアルキル又は
 $C_3 - 7$ - ヘテロシクロアルキルによって置換されているピラゾリル、
 (iv) $C_1 - 6$ - アルキルによって置換されていてもよいインダゾリル
 から選択される。

【0038】

1つの好ましい実施形態において、 R^2 は、

(i) F、N - モルホリニル、N - メチルピペラジニル、 $CH_2 - NMe_2$ 、 CH_2 - ピ
 ロリジニル、オキサゾリル、CN、 CF_3 、 $NHCO$ - ピロリジニル、 CO - モルホリニ
 ル、 $NHCOMe$ 、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - 10
 イル、4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4
 - イル、4 - メトキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル、モルホリン - 4 - イル - メチ
 ル、4 - シアノ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル - メチル又は
 1 - (2 - フルオロエチル) - ピペリジン - 4 - イルによって置換されていてもよいフェ
 ニル、
 (ii) モルホリニル又は4 - メチル - ペルヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イルによっ
 て置換されていてもよいピリジニル、
 (iii) Me、Et、 CH_2CH_2 - モルホリニル又は1 - イソプロピル - ピペリジン -
 4 - イルによって置換されていてもよいピラゾリル、
 (iv) Meによって置換されていてもよいインダゾリル 20
 から選択される。

【0039】

1つの好ましい実施形態において、 R^2 は、

(i) F、N - モルホリニル、N - メチルピペラジニル、 $CH_2 - NMe_2$ 、 CH_2 - ピ
 ロリジニル、オキサゾリル、CN、 CF_3 、 $NHCO$ - ピロリジニル、 CO - モルホリニ
 ル、 $NHCOMe$ 、2 - オキソピロリジン - 1 - イルによって置換されていてもよいフェ
 ニル、
 (ii) モルホリニルによって置換されていてもよいピリジニル、
 (iii) Me又は CH_2CH_2 - モルホリニルによって置換されていてもよいピラゾリル 30
 、
 (iv) Meによって置換されていてもよいインダゾリル
 から選択される。

【0040】

1つの特に好ましい実施形態において、 R^2 は、ピリジン - 3 - イル、6 - (モルホリ
 ン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル及び6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピ
 リジン - 3 - イルから選択される。

【0041】

別の好ましい実施形態において、 R^2 は、1 - Me - 1H - ピラゾール - 4 - イル及び
 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルから選択され
 る。 40

【0042】

別の好ましい実施形態において、 R^2 は、1 - Me - 1H - インダゾール - 5 - イル及
 び1 - Me - 1H - インダゾール - 6 - イルから選択される。

【0043】

1つの好ましい実施形態において、 R^2 は、ピリジン - 3 - イル、6 - (モルホリン -
 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル、6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリジン
 - 3 - イル、1 - Me - 1H - ピラゾール - 4 - イル、1 - (2 - モルホリン - 4 - イル
 - エチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル、1 - Me - 1H - インダゾール - 5 - イル、
 1 - Me - 1H - インダゾール - 6 - イル、3 - フルオロフェニル、3 - トリフルオロメ
 チルフェニル、3 - シアノフェニル、3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル、3 - アセ 50

チルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノメチルフェニル、4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル、3 - ピロリジン - 1 - イル - メチルフェニル、4 - (モルホリン - 4 - イル) - フェニル、4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル、3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、3 - (ピロリジン - 1 - イル - カルボキシアミノ) - フェニル、4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、1 H - インダゾール - 5 - イル、3 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェニル)、4 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェニル)、キノキサリン - 6 - イル、キノリン - 6 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 b] ピリジン - 5 - イル、1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル - メチルフェニル、(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、6 - (4 - メチル - ペルヒドロ - 1 , 4 - ジアゼピン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル - メチル - フェニル、2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル、4 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル、4 - (4 - シアノ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル及び 4 - (1 - (2 - フルオロエチル) - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルから選択される。

10

【 0 0 4 4 】

別の好ましい実施形態において、 R^2 は、3 - フルオロフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - シアノフェニル、3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル、3 - アセチルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノメチルフェニル、4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル、3 - ピロリジン - 1 - イル - メチルフェニル、4 - (モルホリン - 4 - イル) - フェニル、4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル、3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル及び 3 - (ピロリジン - 1 - イル - カルボキシアミノ) - フェニルから選択される。

20

【 0 0 4 5 】

好ましい実施形態において、 R^3 は、H、ハロ及び CN から選択される。より好ましくは、 R^3 は、H、Cl、Br 及び CN から選択される。

30

【 0 0 4 6 】

好ましい実施形態において、 R^7 は H 及び C_{1-6} - アルキルから選択される。より好ましくは、 R^7 は H である。

40

【 0 0 4 7 】

1 つの非常に好ましい実施形態において、本発明の化合物は下記から選択される。
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [1] ;
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2] ;
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [3] ;
 シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [4] ;
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [5] ;
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [6] ;
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [7] ;
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ

50

-) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [8] ;
 シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1
 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プ
 ロピル) - アミド [9] ;
 チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2
 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [10] ;
 チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (3 - シアノ - フェニルアミノ) - ピロロ [2
 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [11] ;
 チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 ,
 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [12] ;
 チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ)
 - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [13] ;
 ピロリジン - 1 - カルボン酸 [3 - (7 - { 3 - [(チオフェン - 2 - カルボニル) - ア
 ミノ] - プロピル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - フェ
 ニル] - アミド [14] ;
 シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル
 アミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [15]
 ;
 シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イ
 ルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [16
] ;
 ピラジン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イ
 ルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [17
] ;
 2 - シクロプロピル - N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イ
 ルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アセトアミド
 [18] ;
 3 - メチル - N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ
) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - ブチルアミド [19]
 ;
 テトラヒドロ - フラン - 3 - カルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリ
 ジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } -
 アミド [20] ;
 チアゾール - 5 - カルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 -
 イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [2
 1] ;
 シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イ
 ルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [22
] ;
 N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2
 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - イソブチルアミド [23] ;
 シクロヘキサンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イ
 ルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド [24
] ;
 2 - シクロペンチル - N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イ
 ルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アセトアミド
 [25] ;
 N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2
 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - ブチルアミド [26] ;
 シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 ,

- 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [27] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニルアミノ) - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [28] ;
- シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェ
ニルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [29] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル
アミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [30] ;
- シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピ
リジン - 3 - イルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル)
- アミド [31] ;
- シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2
, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [32] ;
- シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニルアミノ) - ピロ
ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [33] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [34] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジ
ン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - ア
ミド [35] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [36] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [37] ;
- チオフェン - 2 - カルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ
) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [38] ;
- シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェ
ニルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド [39] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [40] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェ
ニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [41] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (4 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル - フェ
ニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [42] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 -
d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [43] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリ
ジン - 5 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } -
アミド [44] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミ
ノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [45] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (キノキサリン - 6 - イルアミノ) - ピロロ [2 ,
3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [46] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ
) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド [47] ;
- シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) -

ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル}-アミド[48];
 シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル}-アミド[49];
 シクロブタンカルボン酸{3-[2-(キノリン-6-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル}-アミド[50];
 シクロブタンカルボン酸(3-{2-[1-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド[51];
 シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル}-アミド[52];
 シクロブタンカルボン酸{3-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル}-アミド[53];
 シクロブタンカルボン酸{3-[2-(4-オキサゾール-5-イル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル}-アミド[54];
 シクロブタンカルボン酸(3-{2-[6-(4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド[55];
 シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド[56];
 シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド[57];
 シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド[58];
 シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-シアノ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド[59]及び;
 シクロブタンカルボン酸[3-(2-{4-[1-(2-フルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニルアミノ}-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-プロピル]-アミド[60]。

【0048】

本発明の1つの非常に好ましい実施形態において、化合物は、TBK1に対する10 μ M以下のIC₅₀値を有する。より好ましくは、IC₅₀値は1 μ M~10 μ Mであり、一層より好ましくは100 nM~1 μ Mであり、さらに一層好ましくは100 nM未満である。

【0049】

1つのとりわけ好ましい実施形態において、本発明の化合物は、上記で説明した通りの化合物[1]~[8]、[10]、[15]、[16]、[20]、[27]、[28]、[30]、[33]~[36]、[39]~[54]及び[56]~[60]から選択される。

【0050】

本発明のさらなる態様は、医療において使用するための、上述した通りの化合物に関する。

【0051】

治療用途

本発明の別の態様は、がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障(POAG)、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、子宮内膜

10

20

30

40

50

症、慢性炎症、及びアルツハイマー病を含む神経変性疾患から選択される障害を治療するのに使用するための、上述した通りの化合物に関する。

【0052】

別の態様は、がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障（POAG）、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、子宮内膜症、慢性炎症、及びアルツハイマー病を含む神経変性疾患から選択される障害を治療又は予防するための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。

【0053】

好ましくは、化合物は、TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEGF-FR及びIKKイプシロンから選択されるキナーゼを阻害するのに十分な量で投与される。

10

【0054】

また別の態様は、何らかの異常なキナーゼ活性によって引き起こされ、それに関連し、又はそれを伴い、該キナーゼがTBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEGF-FR、IKKイプシロン及びそれらの組合せから選択される障害の予防又は治療のための薬剤の調製における、本発明の化合物の使用に関する。

【0055】

好ましくは、キナーゼは、TBK1、MARK3、YES1、VEGF-FR及びIKKイプシロン、並びにそれらの組合せから選択される。

【0056】

より好ましくは、キナーゼは、TBK1、IKKイプシロン及びMARK3から選択される。

20

【0057】

一層より好ましくは、キナーゼはTBK1である。

【0058】

好ましくは、障害は、がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障（POAG）を含む目の疾患、過形成、関節リウマチ、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、線維症、子宮内膜症、慢性炎症、及びアルツハイマー病を含む神経変性疾患から選択される。

【0059】

自然免疫系において、TBK1は、トール様受容体4（TLR4，Toll-like receptor 4）のLPS認識(engagement)又はTLR3の二本鎖RNA（二本鎖RNAウイルス由来）認識に応答して活性化される。TBK1はまた、炎症促進性サイトカインTNF及びIL-1に応答して活性化される。一旦活性化されたTBK1は、インターフェロン調節因子3（IRF3，interferon-regulatory factor 3）、インターフェロンベータの産生をトリガーする転写因子、並びにインターロイキン-8（IL-8，interleukin-8）及びRANTESのようなケモカインをリン酸化及び活性化する。これらの物質は、細菌及びウイルスによる感染に対する宿主防衛を媒介する上で中心的な役割を果たす。インターフェロンベータ又はIRF3も発現しないマウスは、LPS誘発性敗血性ショックに耐性がある。これらの所見は、TBK1を阻害する薬物が、敗血性ショックの治療/予防、及び/又は炎症性疾患の治療への有効性を有し得ることを示唆している。

30

40

【0060】

TBK1はまた、低酸素状態に応答して活性化され、VEGF及びIL-1等の血管新生促進因子の産生を刺激する。TBK1の発現は、VEGFの発現における増加と同様に、低酸素状態の24時間後、2.5～3倍に増す。低酸素状態が誘発したVEGF発現の増加は、TBK1のsiRNA「ノックダウン」によって消失させることができる。TBK1 mRNA及びタンパク質のレベルは、悪性結腸及び乳がん細胞において上昇する（Korherr et al (2006) PNAS 103, 4240-4245及びその中の参考文献を参照）。TBK1はまた、Rab5エフェクター複合体によって補充及び活性化され、がん細胞において、慢性的Rab5活性化を介するこの経路の構成的関与は、アポトーシスプログラ

50

ムの開始を制限する (Chien et al (2006) Cell 127, 157-170及びその中の参考文献)。これらの理由により、T B K 1を阻害する薬物は、がんの治療への有効性を有し得る。

【 0 0 6 1 】

1つの好ましい実施形態において、本発明の化合物は、原発性開放隅角緑内障 (P O A G) の治療において有用である。

【 0 0 6 2 】

原発性開放隅角緑内障 (P O A G) は、世界中で3500万の人々が患っている不可逆的失明の主要原因である。該疾患は遺伝的に異質であり、タンパク質オプチニューリン (O P T N , optineurin) における突然変異は、正常眼圧緑内障 (N T G , Normal Tension Glaucoma) 又は低眼圧緑内障 (L T G , Low Tension Glaucoma) と呼ばれる正常眼圧に
10
関連する P O A G の形態に関連する (Rezaie, T., Child, A., Hitchings, R., Brice, G., Miller, L., Coca-Prados, M., Heon, E., Krupin, T., Ritch, R., Kreutzer, D., C
rick, R.P. and Sarfarazi, M. (2002) Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. Science 295, 1077-1079, Sarfarazi, M. and Rezaie, T. (2003) Optineurin in primary open angle glaucoma. Ophthalmol Clin North Am 16, 529-541)。常染色体優性成人発症緑内障の54家族の研究において、17%が O P T N における4つの配列変異の1つを有しており、最も蔓延しているのは O P T N [E 5 0 K] 変異体であった。O P T N におけるこの突然変異がいかにして P O A G を引き起こし得るのかは不明である。しかしながら、腫瘍壊死因子 (T N F , tumour necrosis factor) は、P O A G 及び L T G 対象の視神経頭における損傷の重症度を増加させる
20
ことが報告されている (Tezel, G. and Wax, M.B. (2000) Increased production of tumour necrosis factor-alpha by glial cells exposed to stimulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells.

J Neurosci 20, 8693-8700, Yuan, L. and Neufeld, A.H. (2000) Tumor necrosis factor-alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. Glia 32, 42-50)。その上、T N F (Schwamborn, K., Weil, R., Courtois, G., Whiteside, S.T. and Israel, A. (2000) Phorbol esters and cytokines regulate the expression of the NEMO-related protein, a molecule involved in a NF-kappa B-independent pathway. J Biol Chem 275, 22780-22789) への
30
暴露は、オプチニューリンのデノボ発現を誘発する。これらの観察は、いくつかの形態の P O A G が、このサイトカインに対する異常応答によって引き起こされ得ることを示唆している (11. Morton, S., Hesson, L., Pegg, M. and Cohen, P. (2008) Enhanced binding of TBK1 by an optineurin mutant that causes a familial form of primary open angle glaucoma. FEBS Letters 582, 997-1002)。したがって、本明細書において記載されている化合物は、P O A G 及び / 又はオプチニューリン活性に関連する疾患を治療する上での使用を見出すことができる。

【 0 0 6 3 】

本発明の別の態様は、T B K 1、E R K 8、C D K 2、M A R K 3、Y E S 1、V E G - F R 及び I K K イプシロンに關係する疾患又は障害を治療する方法に関する。本発明のこの態様による方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の以上に記載した通りの本
40
発明の化合物を、それ自体で、又は、より好ましくは、例えば、以後詳述するように薬学的に許容される担体と混合された医薬組成物の一部としてのいずれかで投与することによって実現される。

【 0 0 6 4 】

本発明のまた別の態様は、哺乳動物に、治療有効量の本発明による化合物を投与するステップを含む、T B K 1、E R K 8、C D K 2、M A R K 3、Y E S 1、V E G - F R 及び I K K イプシロンから選択されるキナーゼの阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法に関する。

【 0 0 6 5 】

好ましくは、病状は、T B K 1、M A R K 3 又は I K K イプシロン、より好ましくは T

10

20

30

40

50

B K 1 又は I K K イブシロン、一層より好ましくは T B K 1 の阻害によって軽減される。

【 0 0 6 6 】

好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【 0 0 6 7 】

用語「方法」は、化学、薬理学、生物学、生化学及び医学技術分野の実務家に公知であるか、又は該実務家によって公知の様式、手段、技術及び手順から容易に開発されるかのいずれかである様式、手段、技術及び手順を含むがこれらに限定されない、所与の作業を遂行するための様式、手段、技術及び手順を指す。

【 0 0 6 8 】

用語「投与すること」は、本明細書において使用される場合、化合物が、直接的に；すなわち、キナーゼ自体と相互作用することによって、又は間接的に；すなわち、キナーゼの触媒活性が依存している別の分子と相互作用することによって、キナーゼの酵素活性に影響を及ぼし得るような様式で、本発明の化合物と標的キナーゼとを結びつけるための方法を指す。本明細書において使用される場合、投与は、インビトロ、すなわち試験管内、又はインビボ、すなわち生体の細胞若しくは組織内のいずれかで遂行され得る。

10

【 0 0 6 9 】

本明細書において、用語「治療すること」は、疾患若しくは障害の進行を、抑止し、実質的に阻害し、遅らせ、若しくは逆行させること、疾患若しくは障害の臨床症状を実質的に寛解させること、又は疾患若しくは障害の臨床症状の出現を実質的に予防することを含む。

20

【 0 0 7 0 】

本明細書において、用語「予防すること」は、生物が障害又は疾患を獲得することを最初の段階で阻止するための方法を指す。

【 0 0 7 1 】

用語「治療有効量」は、治療されている疾患又は障害の症状の 1 又は 2 以上をある程度緩和するであろう、投与される化合物の量を指す。

【 0 0 7 2 】

本発明において使用されるいかなる化合物についても、本明細書において治療有効用量とも称される治療有効量は、細胞培養アッセイから最初に推定され得る。例えば、動物モデルにおいて、細胞培養において決定された通りの IC_{50} 又は IC_{100} を含む循環濃度範囲を達成するように用量を処方することができる。そのような情報を使用して、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。初期投薬量は、インビボデータから推定することもできる。これらの初期ガイドラインを使用して、当業者はヒトにおける有効投薬量を決定することができる。

30

【 0 0 7 3 】

その上、本明細書において記載されている化合物の毒性及び治療有効性は、細胞培養又は実験動物における標準的な薬学的手順によって、例えば LD_{50} 及び ED_{50} を決定することによって決定され得る。毒性効果と治療効果との用量比は、治療指数であり、 LD_{50} と ED_{50} との比として表現できる。高い治療指数を呈する化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイ及び動物研究から取得されるデータは、ヒトにおける使用のための毒性でない投薬量範囲を処方するのに使用され得る。そのような化合物の投薬量は、好ましくは、毒性がほとんど又はまったくない ED_{50} を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。正確な処方、投与経路及び投薬量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択され得る（例えば、Fingl et al, 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, chapter 1, page 1を参照）。

40

【 0 0 7 4 】

投薬量及び間隔は、治療効果を維持するのに十分な活性化合物の血漿中レベルを提供するために、個々に調整され得る。経口投与のための通常の患者投薬量は、約 50 ~ 2000 mg / kg / 日、一般に約 100 ~ 1000 mg / kg / 日、好ましくは約 150 ~ 7

50

00mg/kg/日、最も好ましくは約250～500mg/kg/日の範囲である。好ましくは、治療有効血清中レベルは、複数回用量を毎日投与することによって達成される。局所投与又は選択的取込みの場合、薬物の有効局所濃度は血漿中濃度と関係ないことがある。当業者であれば、必要以上の実験をすることなく治療有効局所投薬量を最適化することができよう。

【0075】

本明細書において使用される場合、「キナーゼに関係する疾患又は障害」は、本明細書において定義される通りの不適切なキナーゼ活性又はキナーゼの過活性を特徴とする疾患又は障害を指す。不適切な活性は、(i)あるキナーゼを通常は発現しない細胞における前記キナーゼ発現、(ii)望ましくない細胞増殖、分化及び/若しくは成長につながるキナーゼ発現の増加、又は(iii)細胞増殖、分化及び/若しくは成長における望ましくない低減につながるキナーゼ発現の減少のいずれかを指す。キナーゼの過活性は、特定のキナーゼをコードする遺伝子の増幅、又は細胞増殖、分化及び/若しくは成長障害と相関し得るレベルのキナーゼ活性の産生(すなわち、キナーゼのレベルが増加するにつれて、細胞障害の1又は2以上の症状の重症度が増加する)のいずれかを指す。過活性は、リガンド結合を司るキナーゼ断片の欠失等の突然変異の結果としての、リガンド非依存性又は構成的活性化の結果でもあり得る。

10

【0076】

予防、治療及び/又は研究するのに本明細書において記載されている化合物が有用となり得る好ましい疾患又は障害は、細胞増殖性障害、とりわけ、乳頭腫、プラストグリオーマ(blastoglioma)、カボジ肉腫、黒色腫、肺がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮細胞癌、星状膠細胞腫、頭部がん、頸部がん、皮膚がん、肝がん、膀胱がん、乳がん、肺がん、子宮がん、前立腺がん、精巣癌、結腸直腸がん、甲状腺がん、膵がん、胃がん、肝細胞癌、白血病、リンパ腫、ホジキン病及びパーキンソン病等のがんであるがこれらに限定されない。

20

【0077】

予防、治療及び/又は研究するのに本明細書において記載されている化合物が有用となり得る別の状態は、敗血性ショックである。

【0078】

予防、治療及び/又は研究するのに本明細書において記載されている化合物が有用となり得る別の状態は、炎症性疾患である。

30

【0079】

P. Cohen et alは、TBK1が、原発性開放隅角緑内障(POAG)の形態を引き起こすオプチニューリンの突然変異型と増強された様式で結合しているのを観察した(11. Morton, S., Hesson, L., Pegg, M. and Cohen, P. (2008) Enhanced binding of TBK1 by an optineurin mutant that causes a familial form of primary open angle glaucoma. FEBS Letters 582, 997-1002)。したがって、本明細書において記載されている化合物は、POAG及び/又はオプチニューリン活性に関連する疾患を治療する上での使用を見出すことができる。

40

【0080】

さらなる態様は、POAG及び/又はOPTNの突然変異型とのTBK1結合を阻害し若しくは低減させることが望ましいと思われる疾患を治療するための薬剤の製造のための、OPTNの突然変異型とのTBK1の結合を阻害することができる化合物の使用に関する。1つのそのような変異体は、OPTN(E50K)変異体である。適切な化合物は、本明細書において同定される化合物を含み得る。

【0081】

さらなる態様において、対象に、POAGに関連するTBK1とOPTNの突然変異型との間の相互作用を阻害することができる有効量の化合物を投与するステップを含む、POAGに罹患している患者を治療する方法が提供される。適切な化合物は、式Iによる化合物を含む。

50

【 0 0 8 2 】

さらなる態様において、対象に、有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む、異常な細胞増殖に関連する疾患に罹患している患者を治療する方法が提供される。

【 0 0 8 3 】

さらなる態様において、対象に、有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む、敗血性ショックに罹患している患者を治療する方法が提供される。

【 0 0 8 4 】

故に、本発明は、T B K 1 及び / 又は I K K イプシロンを阻害することが望ましい疾患の治療用の薬剤の製造のための、本明細書において定義される通りの化合物の使用をさらに提供する。そのような疾患は、結腸及び乳がん、敗血性ショック並びに / 又は P O A G を含む。若干数の論文 (Perry et al (J Exp Med 199, 1651-1658, 2004) compared the role of TBK1 in interferon responses induced by a number of stimuli. TBK-/- mice were deficient in their ability to up regulate IFN beta production、McWhirter et al (PNAS 101, 233 238, 2004) Demonstrate that induction of type I interferon and related genes depends on TBK1. They also show that IKKepsilon and TBK1 directly phosphorylate serine residues that are critical for IRF3 activation、Hemmi et al (J Exp Med 199, 1641-1650, 2004) indicate that TBK1 and IKK are essential for the activation of IFN beta and IFN inducible genes) が、T B K 1 及び I K K イプシロンは、炎症促進性サイトカインの誘導に影響を及ぼすことなく、インターフェロン及びインターフェロン誘導遺伝子の発現を変調すると記載している。これは、本明細書において開示されている化合物が、敗血性ショック又はウイルス感染を治療 / 予防する上での用途を見出すことができることを示している。インターフェロンベータ又は I R F 3 も発現しないマウスはリポ多糖誘発性敗血性ショックに耐性があるため、T B K 1 の阻害剤は同様の効果を有すると予測すべきである。

【 0 0 8 5 】

医薬組成物 (COMPOSITIONS)

本発明による使用のために、本明細書において記載されている化合物、又はその生理学的に許容される塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体は、化合物、又はその生理学的に許容される塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体を、1 又は 2 以上の薬学的に許容される担体、したがって並びに場合により他の治療及び / 又は予防成分と一緒に含む医薬製剤として提示され得る。担体 (複数可) は、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で許容されるものでなくてはならない。医薬組成物は、ヒト又はヒトにおける動物用法、及び獣医学のためのものであってよい。

【 0 0 8 6 】

本明細書において記載されている医薬組成物の種々の異なる形態に適するそのような添加剤の例は、"Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Wellerにおいて見ることができる。

【 0 0 8 7 】

治療的使用に許容される担体又は希釈剤は薬学技術分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)において記載されている。

【 0 0 8 8 】

適切な担体の例は、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール等を含む。適切な希釈剤の例は、エタノール、グリセロール及び水を含む。

【 0 0 8 9 】

医薬担体、添加剤又は希釈剤の選択は、意図されている投与経路及び標準的な医薬実務に関連して選択され得る。医薬組成物は、担体、添加剤又は希釈剤として、又はそれに加えて、任意の適切な結合剤 (複数可)、滑沢剤 (複数可)、懸濁化剤 (複数可)、コーティング剤 (複数可)、可溶化剤 (複数可)、緩衝剤 (複数可)、香味剤 (複数可)、表面

活性剤（複数可）、増粘剤（複数可）、保存剤（複数可）（酸化防止剤を含む）等、及び製剤を意図されているレシピエントの血液と等張にすることを目的として含まれる物質を含み得る。

【0090】

適切な結合剤の例は、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水ラクトース、易流動性ラクトース、ベータ-ラクトース等の天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム等の天然及び合成ガム、カルボキシメチルセルロース並びにポリエチレングリコールを含む。

【0091】

適切な滑沢剤の例は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を含む。

10

【0092】

保存剤、安定剤、染料、さらには香味剤が医薬組成物中に提供され得る。保存剤の例は、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルを含む。酸化防止剤及び懸濁化剤を使用してもよい。

【0093】

医薬製剤は、経口、局所（真皮、口腔及び舌下を含む）、直腸又は非経口（皮下、皮内、筋肉内及び静脈内を含む）、例えば吸入による経鼻及び経肺投与に適するものを含む。製剤は、適切な場合には、好都合なことに不連続投薬単位で提示されてよく、薬学技術分野において周知である方法のいずれかによって調製できる。いずれの方法も、活性化合物を液体担体若しくは微粉化した固体担体又は両方と混在させるステップと、次いで、必要ならば、生成物を望ましい製剤に成形するステップとを含む。

20

【0094】

担体が固体である経口投与に適する医薬製剤は、最も好ましくは、それぞれ所定量の活性化合物を含有するボラス剤、カプセル剤又は錠剤等の単位用量製剤として提示される。錠剤は、場合により1又は2以上の副成分を用い、圧縮又は成形によって作製できる。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤（lubricant）、不活性賦形剤、滑沢剤（lubricating agent）、表面活性剤又は分散剤と混合されていてもよい粉末又は顆粒等の易流動性形態の活性化合物を適切なマシン内で圧縮することによって調製できる。成形錠剤は、活性化合物を不活性液体賦形剤とともに成形することによって作製できる。錠剤は、コーティングされていてもよく、コーティングされていないならば、切込み線が入れられていてもよい。カプセル剤は、活性化合物を、単独で又は1若しくは2以上の副成分と混和してのいずれかでカプセル殻に充填し、次いでそれらを通常の様式で密封することによって調製できる。カシェ剤はカプセル剤に類似しており、ここでは、任意の副成分（複数可）と一緒になった活性化合物がラisper外皮内に密封される。活性化合物を、例えば投与前に水に懸濁させるか又は食品に振りかけることができる分散性顆粒剤として製剤化してもよい。顆粒剤は、例えば小袋内に包装されていてよい。担体が液体である経口投与に適する製剤は、水性若しくは非水性の液体中の液剤若しくは懸濁剤として、又は水中油型液体乳剤として提示され得る。

30

【0095】

経口投与用の製剤は、制御放出剤形、例えば、活性化合物が適切な放出制御マトリックス中で製剤化されている、又は適切な放出制御フィルムでコーティングされている錠剤を含む。そのような製剤は、予防的使用に特に好都合となり得る。

40

【0096】

担体が固体である直腸投与に適する医薬製剤は、最も好ましくは単位用量坐剤として提示される。適切な担体は、ココアバター及び当技術分野において一般に使用される他の材料を含む。坐剤は、好都合なことに、活性化合物と軟化又は融解された担体（複数可）との混和、続いて低温化及び鑄型内での成形によって形成され得る。

【0097】

非経口投与に適する医薬製剤は、水性又は油性媒体中の活性化合物の滅菌液剤又は懸濁

50

剤を含む。

【0098】

注射用調製物は、ボラス注射又は持続注入に適応し得る。そのような調製物は、好都合なことに、製剤の導入後から使用が必要になるまで密封されている単位用量又は複数回用量容器内で提示される。代替として、活性化化合物は、滅菌バイロジェンフリー水等の適切な媒体を用いて使用前に構成される粉末形態であってよい。

【0099】

活性化化合物は、筋肉内注射によって、又は植え込みによって、例えば皮下に若しくは筋肉内に投与され得る、長時間作用型デポー調製物として製剤化されてもよい。デポー調製物は、例えば、適切なポリマー材料若しくは疎水性材料、又はイオン交換樹脂を含み得る。そのような長時間作用型製剤は、予防的使用に特に好都合である。

10

【0100】

口腔を介する経肺投与に適する製剤は、活性化化合物を含有し且つ望ましくは0.5~7ミクロンの範囲内の直径を有する粒子が、レシピエントの気管支樹中を送達されるようなものが提示される。

【0101】

1つの可能性として、そのような製剤は、好都合なことに、吸入デバイスにおける使用のための、例えば適宜ゼラチン製の貫通可能なカプセル中で、又は、活性化化合物、適切な液体若しくはガス状噴射剤、及び場合により界面活性剤及び/若しくは固体賦形剤等の他の成分を含む自己噴射式製剤としてのいずれかで提示され得る、細かく破砕された粉末の形態である。適切な液体噴射剤はプロパン及びクロロフルオロカーボンを含み、適切なガス状噴射剤は二酸化炭素を含む。活性化化合物が液剤又は懸濁剤の液滴の形態で分注される場合、自己噴射式製剤を用いてもよい。

20

【0102】

そのような自己噴射式製剤は、当技術分野において公知の製剤に類似しており、確立した手順によって調製できる。適宜、製剤は、望ましい噴射特性を有する手動操作式又は自動機能式弁のいずれかが備わっている容器内で提示され、有利なことに、弁は、その各操作時に、固定体積、例えば25~100マイクロリットルを送達する定量型のものである。

【0103】

さらなる可能性として、活性化化合物は、加速気流又は超音波攪拌を用いて吸入用の微細液滴ミストを産生するアトマイザー又はネブライザーにおいて使用するための液剤又は懸濁剤の形態であってよい。

30

【0104】

経鼻投与に適する製剤は、経肺投与について上述したものと概して同様の調製物を含む。分注される際、そのような製剤は、望ましくは鼻腔における滞留を可能にするために10~200ミクロンの範囲内の粒径を有するべきであり、これは、必要に応じて、適切な粒子サイズの粉末の使用又は適切な弁の選択によって達成され得る。他の適切な製剤は、鼻に接近して保持した容器から鼻孔を経由する急速吸入による投与のための、20~500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末剤、及び水性又は油性の液剤又は懸濁剤中0.2~5% w/vの活性化化合物を含む点鼻剤を含む。

40

【0105】

薬学的に許容される担体は、当業者に周知であり、0.1M、好ましくは0.05Mのリン酸緩衝液又は0.8%の生理食塩水を含むがこれらに限定されない。加えて、そのような薬学的に許容される担体は、水性又は非水性の溶液、懸濁液又は乳液であってよい。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、及びオレイン酸エチル等の注射用有機エステルである。水性担体としては、水、アルコール性/水性の溶液、生理食塩水及び緩衝培地を含む乳液、又は懸濁液を含む。非経口媒体は、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液又は固定油を含む。保存剤及び他の添加物、例えば抗菌剤、酸

50

化防止剤、キレート剤、不活性ガス等が存在してもよい。

【0106】

局所製剤に適する製剤は、例えばゲル剤、クリーム剤又は軟膏剤として提供され得る。そのような調製物は、例えば、創傷若しくは潰瘍の表面に直接塗布されるか、又は治療される領域にそれを覆って適用され得る絆創膏、ガーゼ、メッシュ等の適切な支持体上に担持されるかのいずれかで、創傷又は潰瘍に適用され得る。

【0107】

治療される部位、例えば創傷又は潰瘍に直接スプレーするか又は撒き散らすことができる液体又は粉末製剤も提供され得る。代替として、絆創膏、ガーゼ、メッシュ等の担体に製剤をスプレーするか又は撒き散らし、次いで、治療される部位に適用してもよい。

10

【0108】

本発明のさらなる態様によれば、活性化合物（複数可）を、例えば混和によって担体と混在させるステップを含む、上述した通りの医薬又は獣医学組成物の調製のための過程が提供される。

【0109】

概して、製剤は、活性剤を液体担体若しくは微粉化した固体担体又は両方と均一且つ密接に混在させ、次いで、必要ならば、生成物を成形することによって調製される。本発明は、一般式（I）の化合物を薬学的に又は獣医学的に許容される担体又は媒体と併合又は混在させるステップを含む、医薬組成物を調製する方法にまで及ぶ。

20

【0110】

塩 / エステル

本発明の化合物は、塩又はエステル、特に薬学的に及び獣医学的に許容される塩又はエステルとして存在し得る。

【0111】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、その適切な酸付加塩又は塩基塩を含む。適切な薬学的塩についての総説は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)において見ることができる。塩は、例えば、無機強酸〔鉱酸、例えば、塩酸塩、臭化水素酸及びヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸サルフェート、ビスルフェート、ヘミサルフェート、チオシアネート、ペルサルフェート、並びにスルホン酸等〕と；有機強カルボン酸〔酢酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている1～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸等〕と；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸と；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸と；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸と；安息香酸と；或いは、有機スルホン酸〔メタン - 又は p - トルエンスルホン酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている（C₁ - C₄） - アルキル - 又はアリール - スルホン酸等〕と形成される。薬学的に又は獣医学的に許容されない塩であっても、中間体として価値のあるものとなり得る。

30

【0112】

好ましい塩は、例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、パントテン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、シュウ酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、フマル酸塩、ニコチン酸塩、パルモ酸塩（palmoate）、ペクチン酸塩（pectinate）、3 - フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩（propionate）、酒石酸塩、ラクチン酸塩、ピボル酸塩（pivolate）、カンファール酸、ウンデカン酸塩及びコハク酸塩；メタンスルホネート、エタンスルホネート、2 - ヒドロキシエタンスルホネート、カンファールスルホネート、2 - ナフタレンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p - クロロベンゼンスルホネート及び p - トルエンスルホネート等の有機スルホン酸；並びに、塩酸塩、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、サルフェート、ビスルフェート、ヘミ

40

50

サルフェート、チオシアネート、ペルサルフェート、リン酸及びスルホン酸等の無機酸を含む。

【0113】

エステルは、エステル化される官能基に応じて、有機酸又はアルコール／水酸化物のいずれかを使用して形成される。有機酸は、カルボン酸〔酢酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている1～12個の炭素原子のアルカンカルボン酸等〕を；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸と；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸と；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸と；安息香酸と；或いは、有機スルホン酸〔メタン-又はp-トルエンスルホン酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている(C₁-C₄)-アルキル-又はアリール-スルホン酸等〕とともに含む。適切な水酸化物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム等の無機水酸化物を含む。アルコールは、置換されていない若しくは例えばハロゲンによって置換されていてもよい1～12個の炭素原子のアルカンアルコールを含む。

10

【0114】

鏡像異性体／互変異性体

先に論じた本発明の全ての態様において、本発明は、適切な場合、本発明の化合物の全ての鏡像異性体、ジアステレオ異性体及び互変異性体を含む。当業者であれば、光学的性质（1又は2以上のキラル炭素原子）又は互変異性特性を保有する化合物を認識するであろう。対応する鏡像異性体及び／又は互変異性体は、当技術分野において公知の方法によって単離／調製できる。

20

【0115】

鏡像異性体は、そのキラル中心の絶対配置によって特徴づけられ、the R- and S-sequencing rules of Cahn, Ingold and Prelogによって記載されている。そのような慣習は、当技術分野においては周知である（例えば、'Advanced Organic Chemistry', 3rd edition, ed. March, J., John Wiley and Sons, New York, 1985を参照）。

【0116】

キラル中心を含有する本発明の化合物は、ラセミ混合物として使用され得、鏡像異性的に富化された混合物、つまり該ラセミ混合物を、周知の技術を使用して分離することができ、個々の鏡像異性体を単独で使用する事ができる。

30

【0117】

立体及び幾何異性体

本発明の化合物のいくつかは、立体異性体及び／又は幾何異性体として存在し得、例えば、該化合物は、1又は2以上の不斉及び／又は幾何中心を保有し得るため、2以上の立体異性及び／又は幾何形態で存在し得る。本発明は、それらの阻害剤の個々の立体異性体及び幾何異性体全て、並びにそれらの混合物の使用を企図している。請求項において使用される用語は、これらの形態が（必ずしも同程度までとは限らないが）適切な機能的活性を保持する限り、前記形態を包含する。

40

【0118】

本発明は、作用物質又は薬学的に許容されるその塩の全ての適切な同位体変化物も含む。本発明の作用物質又は薬学的に許容されるその塩の同位体変化物は、少なくとも1個の原子が、同じ原子数を有するが自然界において通常みられる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられているものとして定義される。作用物質及び薬学的に許容されるその塩に組み込まれ得る同位体の例は、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Cl等の、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体を含む。作用物質及び薬学的に許容されるその塩のある特定の同位体変化物、例えば、³H又は¹⁴C等の放射性同位体が組み込まれている変化物は、薬物及び／又は基質組織分布研究において有用である。トリチウム化、すなわち³H、及び炭素-14、すなわち¹⁴C同位体は、それらの調製の

50

容易さ及び検出性によって特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H 等の同位体による置換は、より優れた代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増大又は必要投薬量の低減を生じさせることができ、それ故、いくつかの状況においては好ましいことがある。例えば、本発明は、任意の水素原子が重水素原子によって置き換えられた一般式 (I) の化合物を含む。本発明の作用物質及び本発明の薬学的に許容されるその塩の同位体変化物は、概して、適切な試薬の適切な同位体変化物を使用し、従来の手順によって調製され得る。

【0119】

プロドラッグ

本発明は、プロドラッグ形態の本発明の化合物、すなわち、一般式 (I) による活性親薬物をインビボで放出する共有結合化合物をさらに含む。そのようなプロドラッグは、概して、ヒト又は哺乳類対象への投与時に修飾を入れ替えられるように 1 又は 2 以上の適切な基が修飾された本発明の化合物である。入れ替え (reversion) は通常、そのような対象において自然に存在する酵素によって実施されるが、入れ替えをインビボで実施するために、そのようなプロドラッグと一緒に第二の作用物質を投与することが可能である。そのような修飾の例は、エステル (例えば、上述したもののいずれか) を含み、ここで、入れ替えはエステラーゼ等によって行われ得る。他のそのようなシステムは、当業者には周知であろう。

【0120】

溶媒和物

本発明は、本発明の化合物の溶媒和物形態も含む。請求項において使用される用語は、これらの形態を包含する。

【0121】

多形

本発明は、その種々の結晶形態、多形形態及び (無) 水和形態である本発明の化合物にさらに関する。そのような化合物の合成的調製において使用される精製及び又は溶媒からの単離の方法をわずかに変更することにより、化学化合物がそのような形態のいずれかで単離され得ることは、製薬業界内で十分に確立されている。

【0122】

投与

本発明の医薬組成物は、直腸、経鼻、気管支内、局所 (口腔及び舌下を含む)、腔内又は非経口 (皮下、筋肉内、静脈内、動脈内及び皮内を含む)、腹腔内又は髄腔内投与に適応し得る。好ましくは、製剤は、経口投与される製剤である。製剤は、好都合なことに、単位剤形で、すなわち、単位用量、又は単位用量の複数若しくはサブユニットを含有する不連続部分の形態で提示され得る。例として、製剤は、錠剤及び持続放出カプセル剤の形態であってよく、薬学技術分野において周知である任意の方法によって調製され得る。

【0123】

本発明における経口投与用の製剤は、それぞれ所定量の活性剤を含有するカプセル剤、ジェル剤 (gellules)、点滴剤、カシェ剤、丸剤又は錠剤等の不連続単位として；散剤又は顆粒剤として；水性液体又は非水性液体中の活性剤の液剤、乳剤又は懸濁剤として；或いは、水中油型液体乳剤又は油中水型液体乳剤として；或いはボーラス剤等として提示され得る。好ましくは、これらの組成物は、1 用量当たり 1 ~ 250 mg、より好ましくは 10 ~ 100 mg の活性成分を含有する。

【0124】

経口投与用の組成物 (例えば錠剤及びカプセル剤) では、用語「許容される担体」は、一般的な添加剤、例えば結合剤、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン (ポビドン)、メチルセルロース、エチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース及びデンプン等の媒体；充填剤及び担体、例えば、コーンスターチ、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、第二リン酸

10

20

30

40

50

カルシウム、塩化ナトリウム及びアルギン酸；並びに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム及び他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸グリセロールステアリン酸、シリコーン流体、タルクワックス、油及びコロイド状シリカ等の滑沢剤を含む。ペパーミント、冬緑油、サクランボ香味剤等の香味剤を使用してもよい。容易に識別可能な剤形を作製するために、着色剤を添加することが望ましい場合がある。錠剤は、当技術分野において周知の方法によってコーティングしてもよい。

【0125】

錠剤は、場合により1又は2以上の副成分を用い、圧縮又は成形によって作製できる。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性賦形剤、保存剤、表面活性剤又は分散剤と混合されていてもよい粉末又は顆粒等の易流動性形態の活性化合物を適切なマシン内で圧縮することによって調製できる。成形錠剤は、不活性液体賦形剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切なマシン内で成形することによって作製できる。錠剤は、コーティングされていても切込み線が入れられていてもよく、活性剤の緩徐又は制御放出を提供するように製剤化され得る。

10

【0126】

経口投与に適する他の製剤は、香味付けされた基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性剤を含むロゼンジ剤；ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア等の不活性基剤中に活性剤を含むパステル剤；並びに、適切な液体担体中に活性剤を含む洗口剤を含む。

20

【0127】

他の投与形態は、静脈内、動脈内、髄腔内、皮下、皮内、腹腔内又は筋肉内に注射され得、滅菌溶液又は滅菌可能な溶液から調製できる、液剤又は乳剤を含む。注射用形態は、典型的には、1用量当たり10～1000mg、好ましくは10～250mgの活性成分を含有する。

【0128】

本発明の医薬組成物は、坐剤、ベッサリー、懸濁剤、乳剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、スプレー剤、液剤又は撒布剤の形態であってもよい。

【0129】

経皮投与の代替手段は、皮膚パッチ剤の使用によるものである。例えば、活性成分を、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性乳剤からなるクリーム剤に組み込んでよい。活性成分を、1～10重量%の濃度で、必要となり得るような安定剤及び保存剤と一緒に白色ワックス又は白色軟パラフィン基剤からなる軟膏剤に組み込んでよい。

30

【0130】

投薬量

当業者であれば、対象に投与する本組成物の1つの適切な用量を、必要以上の実験をすることなく簡単に決定することができるであろう。典型的には、医師は、個々の患者に最も適するであろう実際の投薬量を決定し、該投薬量は、用いられる特定化合物の活性、該化合物の代謝安定性及び作用長さ、年齢、体重、全般的健康、性別、食習慣、投与モード及び投与時期、排泄率、薬物組合せ、特定の状態の重症度、並びに療法を受けている個体を含む様々な要因によって決まることになる。本明細書において開示されている投薬量は、平均的事例の例示である。当然ながら、より高い又は低い投薬量範囲がふさわしい個々の場合があり得、それらは本発明の範囲内である。

40

【0131】

本発明に従って、有効量の一般式(I)の化合物を投与して、特定の状態又は疾患に関与するキナーゼを阻害することができる。当然ながら、この投薬量は、化合物の投与の種類によってさらに修正されることになる。例えば、急性療法のための「有効量」を達成するためには、一般式(I)の化合物の非経口投与が好ましい。水若しくは生理食塩水中5%デキストロース中の化合物、又は適切な添加剤を加えた同様の製剤の静脈内注入が最も有効であるが、筋肉内ボラス注射も有用である。典型的には、非経口用量は、血漿中の薬物濃度を、キナーゼを阻害するのに有効な濃度に維持するための様式で、約0.01～

50

約 100 mg / kg、好ましくは 0.1 ~ 20 mg / kg となる。化合物は、約 0.4 ~ 約 400 mg / kg / 日の総日用量を達成するレベルで、1 日 1 ~ 4 回投与され得る。治療上有効である発明化合物の正確な量及びそのような化合物を投与するのに最適な経路は、作用物質の血中レベルを、治療効果を有するために必要とされる濃度と比較することにより、当業者によって容易に決定される。

【0132】

本発明の化合物を、本明細書において開示されている治療指標の 1 又は 2 以上を達成するために薬物濃度が十分であるような様式で、患者に経口投与してもよい。典型的には、化合物を含有する医薬組成物は、約 0.1 ~ 約 50 mg / kg の経口用量で、患者の状態に合致する様式にて投与される。好ましくは、経口用量は約 0.5 ~ 約 20 mg / kg であろう。

10

【0133】

本発明の化合物を本発明に従って投与する場合、許容されない毒物学的効果は予測されない。本発明の化合物は、良好なバイオアベイラビリティを有し得、所与の薬理学的作用を有するために必要とされる化合物濃度を決定するための数種の生物学的アッセイの 1 つにおいて試験され得る。

【0134】

組合せ

特に好ましい実施形態において、1 又は 2 以上の本発明の化合物は、1 又は 2 以上の他の活性剤、例えば、市場に流通している既存の薬物と組み合わせて投与される。そのような事例では、本発明の化合物は、1 又は 2 以上の他の活性剤と連続的に、同時に又は順次に投与され得る。

20

【0135】

概して、薬物は組み合わせて使用するとより有効である。特に、主要な毒性、作用機序及び耐性機序（複数可）の重複を回避するために、併用療法が望ましい。さらに、ほとんどの薬物を、その最大忍容用量で、そのような用量の時間間隔を最小にして投与することが望ましい場合もある。化学療法薬物を組み合わせることの主要な利点は、生化学的相互作用により相加作用又は考えられる相乗作用を促進し得ること、また耐性の発生を減少させ得ることである。

【0136】

30

有益な組合せは、特定の障害の治療において価値があることが公知の又は疑われる作用物質を用い、試験化合物の阻害活性を研究することによって示唆され得る。この手順を使用して、作用物質の投与順序、すなわち、送達の前か、同時か、後かを決定することもできる。そのようなスケジューリングは、本明細書において同定される全ての活性剤の特色となり得る。

【0137】

アッセイ

本発明のさらなる態様は、TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEGFR 及び IKK イブシロンから選択される 1 又は 2 以上のキナーゼを阻害することができるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける、上述した通りの化合物の使用に関する。

40

【0138】

好ましくは、アッセイは競合的結合アッセイである。

【0139】

より好ましくは、競合的結合アッセイは、本発明の化合物を、TBK1、ERK8、CDK2、MARK3、YES1、VEGFR 及び IKK イブシロンから選択されるキナーゼ、及び候補化合物と接触させること、並びに、本発明による化合物とキナーゼとの相互作用におけるいかなる変化も検出することを含む。

【0140】

好ましくは、候補化合物は、本発明の化合物の従来の SAR 修飾によって生成される。

50

【 0 1 4 1 】

本明細書において使用される場合、用語「従来のSAR修飾」は、化学誘導体化を利用して所与の化合物を変化させるための、当技術分野において公知である標準的な方法を指す。

【 0 1 4 2 】

故に、一態様において、同定された化合物は、他の化合物の開発のためのモデル（例えばテンプレート）として作用し得る。そのような試験において用いられる化合物は、溶液中で遊離している、固体支持体に付着している、細胞表面上にある、又は細胞内に位置しているものであってよい。活性の消失、又は化合物と試験される作用物質との間における結合複合体の形成を測定することができる。

10

【 0 1 4 3 】

本発明のアッセイはスクリーニングであってよく、これによって若干数の作用物質を試験する。一態様において、本発明のアッセイ方法はハイスループットスクリーニングである。

【 0 1 4 4 】

本発明は、中和抗体が、化合物と結合するための試験化合物と特異的に競合する化合物と結合することができる、競合的薬物スクリーニングアッセイの使用も企図している。

【 0 1 4 5 】

スクリーニングのための別の技術は、物質に対する適切な結合親和性を有する作用物質のハイスループットスクリーニング（HTS, high throughput screening）を提供し、国際公開第84/03564号パンフレットにおいて詳細に記述されている方法に基づく。

20

【 0 1 4 6 】

本発明のアッセイ方法は、試験化合物の小規模及び大規模スクリーニングの両方、並びに定量的アッセイに適することが予測される。

【 0 1 4 7 】

好ましくは、競合的結合アッセイは、本発明の化合物をキナーゼと、前記キナーゼの公知の基質の存在下で接触させること、及び、前記キナーゼと前記公知の基質との相互作用におけるいかなる変化も検出することを含む。

【 0 1 4 8 】

本発明のさらなる態様は、
(i) リガンドをキナーゼと、前記キナーゼの公知の基質の存在下で接触させるステップと、
(ii) 前記キナーゼと前記公知の基質との相互作用におけるいかなる変化も検出するステップとを含み、
ここで、前記リガンドは本発明の化合物である、
キナーゼとのリガンドの結合を検出する方法を提供する。

30

【 0 1 4 9 】

本発明の一態様は、
(a) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、
(b) リガンド結合ドメインに結合することができる1又は2以上のリガンドを同定するステップと、
(c) ある分量の前記1又は2以上のリガンドを調製するステップとを含む過程に関する。

40

【 0 1 5 0 】

本発明の別の態様は、
(a) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、
(b) リガンド結合ドメインに結合することができる1又は2以上のリガンドを同定するステップと、
(c) 前記1又は2以上のリガンドを含む医薬組成物を調製するステップと

50

を含む過程を提供する。

【0151】

本発明の別の態様は、

- (a) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、
 - (b) リガンド結合ドメインに結合することができる1又は2以上のリガンドを同定するステップと、
 - (c) リガンド結合ドメインに結合することができる前記1又は2以上のリガンドを修飾するステップと、
 - (d) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、
 - (e) 前記1又は2以上のリガンドを含む医薬組成物の場合により調製するステップと
- を含む過程を提供する。

10

【0152】

本発明は、以上に記載した方法によって同定されるリガンドにも関する。

【0153】

本発明のまた別の態様は、以上に記載した方法によって同定されるリガンドを含む医薬組成物に関する。

【0154】

本発明の別の態様は、がん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障(POAG)を含む目の疾患、過形成、関節リウマチ、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、線維症、子宮内膜症及び慢性炎症から選択される1又は2以上の障害の治療において使用するための医薬組成物の調製における、以上に記載した方法によって同定されるリガンドの使用に関する。

20

【0155】

上記の方法を使用して、1又は2以上のキナーゼの阻害剤として有用なリガンドをスクリーニングすることができる。

【0156】

一般式(I)の化合物は、研究室のツールとして及び治療剤としての両方で有用である。研究室において、本発明のある特定の化合物は、公知の又は新たに発見されたキナーゼが、病状の定着又は進行中に、決定的な又は少なくとも有意な生化学的機能に寄与するのを確認する、一般に「ターゲットバリデーション」と称される過程において有用である。

30

【0157】

合成

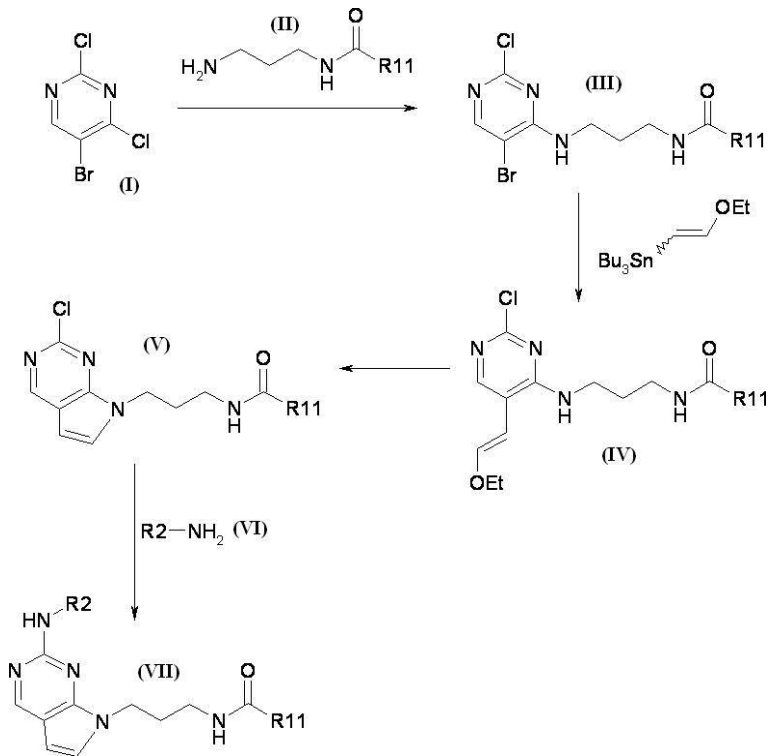
本発明のさらなる態様は、

- (i) 5 - プロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジン(I)を式IIのアミンと反応させて、式IIIの化合物を得るステップと、
 - (ii) 前記式IIIの化合物をエトキシビニルスズと反応させて、式IVの化合物を得るステップと、
 - (iii) 前記式IVの化合物を環化して、式Vの化合物を形成するステップと、
 - (iv) 前記式Vの化合物を式VIのアミンと反応させて、式VIIの化合物を得るステップと
- を含む、式VIIの化合物を調製するための過程

40

【0158】

【化 3】



10

20

【 0 1 5 9 】

[式中、 R^{11} 及び R^{12} は、上記で定義した通りである]
に関する。

【 0 1 6 0 】

スキーム 1 は、式 I を有する化合物の、式 VII を有する化合物 [式中、 R^{11} 及び R^{12} は、上記で定義した通りである] への変換を例証するものである。式 (II) の化合物及び式 (VI) の化合物は、市販されているか、文献において公知であるか、又は標準的な化学的手順に準拠することにより、当業者によって容易に入手可能である。

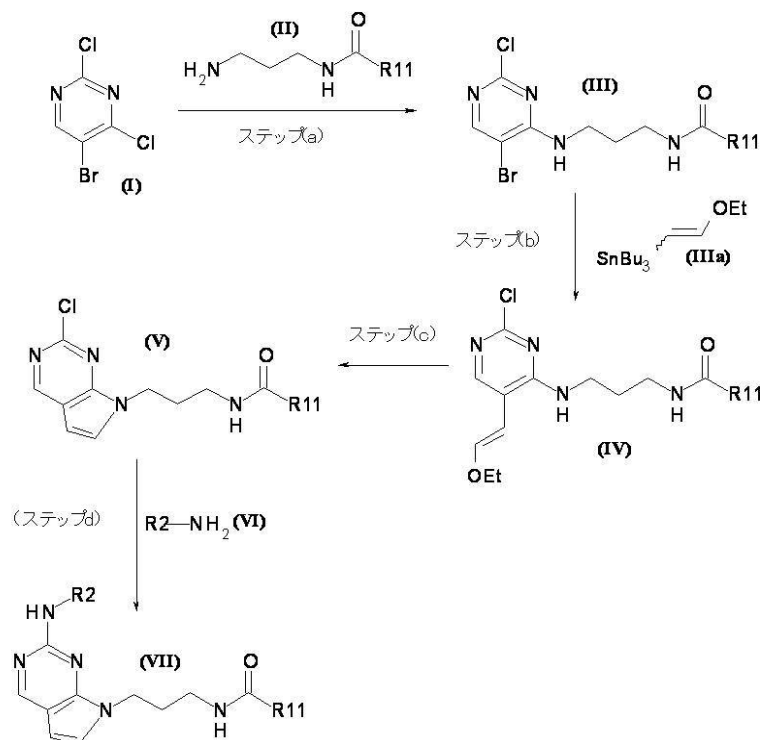
30

【 0 1 6 1 】

スキーム 1

【 0 1 6 2 】

【化 4】



10

20

【 0 1 6 3 】

ステップ (a)

このステップは、好ましくは適切な溶媒（イソプロパノール又はジオキサン等）中、好ましくは有機塩基（トリエチルアミン等）の存在下、好ましくは0～80 の範囲内の温度で、最大24時間の反応時間にわたる、式（III）を有する化合物を得るための、式（I）のアミノ基による式（I）中のクロリドの置換を伴う。

好ましい条件：1当量の式（I）、1.2当量の式（II）、5当量のトリエチルアミン、ジオキサン中室温で6時間。

30

【 0 1 6 4 】

(ステップ (b)

このステップは、式（IV）を有する5-（2-エトキシビニル）ピリミジンを得るための、式（IIIa）を有するエトキシビニルスタンナンと式（III）を有する5-プロモピリミジンとのクロスカップリングを伴う。反応は、好ましくは適切な溶媒（例えばトルエン）中、好ましくは適切なパラジウム触媒（例えばPd（PPh₃）₄）の存在下、好ましくは溶媒の還流温度を最大とする温度で、不活性雰囲気（例えば窒素又はアルゴン）下にて行われる。

好ましい条件：1当量の式（III）、1.2当量の式（IIIa）、0.05当量のPd（PPh₃）₄、トルエン中還流温度で18時間。

40

【 0 1 6 5 】

ステップ (c)

このステップは、式（V）を有する化合物を得るための、式（IV）を有する化合物の分子内環化を伴う。反応は、好ましくは、ブレンステッド酸（氷酢酸等）の存在下、適切な溶媒中、好ましくは最大で溶媒の還流温度に加熱して為される。この反応には、氷酢酸が溶媒として使用され得る。

好ましい条件：式（IV）を氷酢酸中で1時間加熱還流する。

【 0 1 6 6 】

ステップ (d)

このステップは、好ましくは、パラジウム源（例えばPd（OAc）₂又はPd₂（dba）₃）、適切なリガンド（例えばビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチル

50

キサンテン) 及び適切な塩基 (例えば Cs_2CO_3 又はナトリウム *tert*-ブトキシド) の存在下、好ましくは適切な溶媒 (例えばジオキサン) 中での、式 (VII) を有する化合物を得るための、式 (V) を有する 2-クロロ-ピロロピリミジン誘導体と式 (VI) を有するアミンとの反応を伴う。反応は、好ましくは、溶媒の還流温度前後で、不活性雰囲気下にて行われる。

好ましい方法: 1 当量の式 (V)、1.3 当量のアミン (VI)、0.05 当量の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、0.08 当量のビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン、2.8 当量のナトリウム *tert*-ブトキシド、ジオキサン中 105 °C で 2 時間。

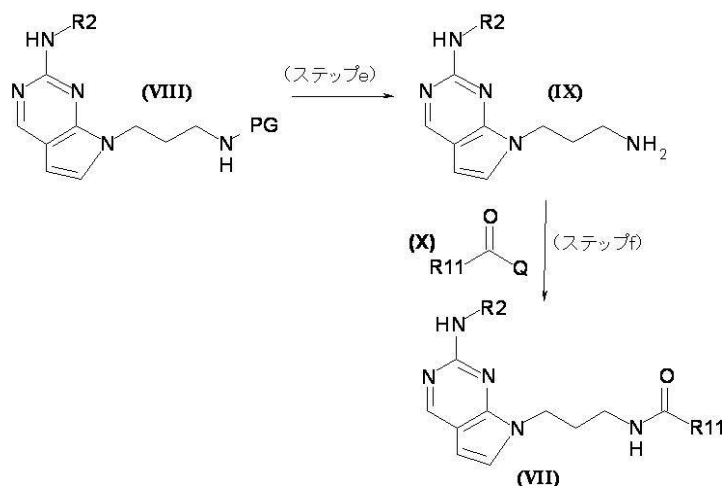
【0167】

スキーム 2

10

【0168】

【化 5】



20

【0169】

代替として、式 (VII) の化合物は、スキーム 2 に従って調製でき、式中、PG は保護基 (ベンジルオキシカルボニル等であるがこれに限定されない) を表し、Q は、ハロゲン等の脱離基又は -OH 基を指し、R11 及び R2 は先に定義した通りである。

【0170】

30

ステップ (e)

式 (IX) の化合物は、水素化条件下、好ましくは適切な触媒 (10%パラジウム炭素等) の存在下で、式 (VIII) を有する化合物 (式中、PG はベンジルオキシカルボニルである) から調製できる。水素源は、水素ガスであってよく、又は水素源へと転換される試薬 (transfer hydrogenation reagent) (ギ酸アンモニウム等) を使用してインサイチュで生成され得る。

好ましい条件:

式 (VIII) を、酢酸エチル/エタノール中、10%Pd/C の存在下、水素雰囲気下にて、室温で 18 時間撹拌する。

【0171】

40

ステップ (f)

式 (VII) を有する化合物は、式 (IX) を式 (X) と反応させることによって調製できる。当業者には、式 (X) がカルボン酸であるこの種の転換を行う多くの方法があることが理解されよう。例えば、OH 基は、混合無水物の形態で、又は DCC 若しくは HATU 等の多くのカップリング試薬の 1 つを使用して、インサイチュで活性化され得る。

好ましい条件:

1.2 当量の式 (X) のカルボン酸を、1.3 当量のトリエチルアミンの存在下、DMF 中、室温で 15 分間、1.3 当量のクロロギ酸イソブチルで処理した。次いで、1 当量の式 (IX) を添加し、室温で 3 時間撹拌を続けた。

【0172】

50

下記の非限定的な例を利用して、本発明についてさらに記述する。

[実施例]

【 0 1 7 3 】

材料及び方法

キナーゼの供給源及び精製

全てのタンパク質キナーゼは、別段の指示がない限り、ヒト由来のコードされた完全長タンパク質とした。タンパク質キナーゼを、大腸菌 (*Escherichia Coli*) においてグルタチオン S - トランスフェラーゼ (G S T , glutathione S-transferase) 融合タンパク質として、又は昆虫 S f 2 1 細胞においてヘキサヒスチジン (H i s 6 , hexahistidine) タグタンパク質としてのいずれかで発現させた。G S T 融合タンパク質をグルタチオン - セファロースにおける親和性クロマトグラフィーによって、H i s 6 タグタンパク質をニッケル / ニトリロアセテート - アガロースにおける親和性クロマトグラフィーによって精製した。本明細書において使用されるタンパク質キナーゼのいくつかを発現するための手順は、先に詳述されている (Davies, S. P., Reddy, H., Caivano, M. and Cohen, P. (2000) Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J* 351, 95-105、Bain, J., McLauchlan, H., Elliott, M. and Cohen, P. (2003) The specificities of protein kinase inhibitors: an update. *Biochem J* 371, 199-204)。下記の項は、これまでに報告されていないタンパク質キナーゼを発現し精製するために合成される D N A ベクター及び使用される手順について概説するものである。

【 0 1 7 4 】

大腸菌における発現

下記のタンパク質を大腸菌において発現させた： - C H K 2 [5 ~ 5 4 3]、サイクリン依存性タンパク質キナーゼ 2 (C D K 2 , cyclin-dependent protein kinase 2)、M A P キナーゼ相互作用キナーゼ 2 (M N K 2 , MAP kinase-interacting kinase 2)、細胞外シグナル調節キナーゼ 1 (E R K 1 , extra-cellular signal-regulated kinase 1)。

【 0 1 7 5 】

S f 2 1 細胞における発現

下記のキナーゼを S f 2 1 細胞において発現させた：オーロラ B 及びオーロラ C、細胞外シグナル調節キナーゼ 8 (E R K 8 , extra-cellular signal-regulated kinase 8)、微小管親和性調節キナーゼ 3 (M A R K 3 , microtubule affinity regulating kinase 3)、タンパク質キナーゼ B [1 1 8 ~ 4 8 0] [S 4 7 3 D]、タンパク質キナーゼ B (P K B , protein kinase B [1 2 0 ~ 4 8 1] [S 4 7 4 D]、3 - ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ - 1 [5 2 ~ 5 5 6] (P D K 1 , phosphoinositide-dependent protein kinase-1 [5 2 - 5 5 6]、I K K、T B K 1、

【 0 1 7 6 】

タンパク質キナーゼの活性化

オーロラ B 及びオーロラ C の活性型を産生するために、昆虫 S f 2 1 細胞をタンパク質ホスファターゼ阻害剤オカダ酸 (5 0 n M) とともに 1 時間インキュベートした。J N K アイソフォームを、M K K 4 及び M K K 7、p 3 8 M A P キナーゼを加えた M N K 2 ; P K B、P D K 1 を加えた P K B、並びに M K K 1 を加えた E R K 1 で活性化させた。C D K 2 を活性化させるために、サイクリン A 2 及び C D K 2 を発現している細菌ペレットと一緒に混合し、溶解させ、グルタチオンセファロースにおいて精製した。PreScission プロテアーゼを用いる開裂によって G S T タグを除去し、C D K 2 - サイクリン A 2 複合体を S P - セファロース上でのクロマトグラフィーによって精製した。次いで、これを C A K 1 / C D K 7 で活性化し、続いてニッケル - ニトリロアセテートアガロース上でのクロマトグラフィーにより C A K 1 / C D K 7 を除去し、その C 末端 H i s 6 タグによってこのカラムに結合させる。他のタンパク質キナーゼは全て、発現した際に活性で

あった。

【0177】

タンパク質キナーゼアッセイ

全てのアッセイ (25.5 μ l) を室温 (21) で行い、使用される条件下における時間及び酵素濃度に対して線形とした。アッセイは、Multidrop Micro試薬分注器 (Thermo Electron Corporation社製、Waltham, MA 02454, USA) を96ウェルフォーマットで使用して30分間実施した。アッセイにおける酢酸マグネシウムの濃度は10 mMとし、各酵素についてATPのKm以下とするために、[- 33P] ATP (800 cpm / pmol) を指示通りに5、20又は50 μ Mで使用した。5 μ MのATPでアッセイしたタンパク質キナーゼは、ERK1、ERK8、PKB、MARK3、オーロラCであった。20 μ MのATPでアッセイしたタンパク質キナーゼは、JNK1、PDK1、CHK1、CHK2、CDK2及びオーロラBであった。50 μ MのATPでアッセイしたタンパク質キナーゼは、MNK2、IKKイブシロン及びTBK1であった。

10

【0178】

アッセイは、Mg ATPを用いて開始し、5 μ lの0.5 Mオルトリン酸の添加によって停止し、unifilterハーベスター (PerkinElmer社製、Boston, MA 02118, USA) を使用してP81フィルタープレート上にスポットした。10の異なる濃度で各化合物のアッセイを行った後、阻害剤のIC50値を決定した。

【0179】

ERK1及びERK8は、いずれもミエリン塩基性タンパク質 (MBP, myelin basic protein、0.33 mg / ml) に対してアッセイした。MARK3はペプチドKKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR (300 μ M) に対して、MNK2はeIF4Eタンパク質 (0.5 mg / ml) に対してアッセイした。PKBは、ペプチドGRPRTSSFAEGKK (30 μ M) に対してアッセイした。TBK1は、(AKPKGKNDYHLQTCCGSLAYRRR) (300 μ M) に対してアッセイした。他のタンパク質キナーゼに使用される基質は、先に記載されている (Davies, S. P., Reddy, H., Caivano, M. and Cohen, P. (2000) Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. Biochem J 351, 95-105; Bain, J., McLauchlan, H., Elliott, M. and Cohen, P. (2003) The specificities of protein kinase inhibitors: an update. Biochem J 371, 199-204)。

20

【0180】

別段の規定がない限り、酵素は、50 mMのトリス / HCl pH 7.5、0.1 mMのEGTA、1 mg / mlのBSA、0.1 % (v / v) の2-メルカプトエタノール中で希釈し、50 mMのトリス / HCl pH 7.5、0.1 mMのEGTA、0.1 % (v / v) の2-メルカプトエタノール中でアッセイした。

30

【0181】

化合物合成のための一般的手順

クロマトグラフィー

分取高圧液体クロマトグラフィーは、Agilent社製の装置を使用して行った。該装置は、クロマトグラフィー (カラム: 30 \times 100 mm (10 μ m) のC-18 Phenomenex社製Geminiカラム、流速50 ml / 分、又は21.2 \times 100 mm (5 μ m) のC-18 Phenomenex社製Geminiカラム流速、20 ml / 分のいずれか) が、直列につながれた多波長UV検出器 (G1365B、Agilent社製) 及びMM-ES+APCI質量分析計 (G-1956A、Agilent社製) によってモニターされ、適正基準が満たされれば、自動画分収集器 (G1364B、Agilent社製) によって試料が収集されるように構成されている。収集は、UV若しくは質量分析の任意の組合せによってトリガーされ得、又は時間に基づいてよい。分離過程のための典型的な条件は、下記の通りである。勾配は、10分間にわたって実行する (開始時の勾配: 10 %メタノール及び90 %水、終了時の勾配: 100 %メタノール及び0 %水; 緩衝液として、0.1 %トリフルオロ酢酸を水に添加する (低pH緩衝液)、又は重炭酸アンモニウム (10 mmol / l) 及び35 %水酸化アンモニウム (1.6 ml / l) を水に添加する (高pH緩衝) のいずれか。当業者には、例えば、開始時又は終了時の溶媒

40

50

組成を変更すること、溶媒又は緩衝液を修正すること、実行時間を変更すること、或いは流速を変更することにより、各特定化合物について条件を修正することが必要な又は望ましい場合があることが理解されよう。

【0182】

フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲルクロマトグラフィーを指し、SP4 MPLCシステム（Biotage社製）、プレパックシリカゲルカートリッジ（Biotage社供給）を使用して、又は従来のガラスカラムクロマトグラフィーを使用して行われる。

【0183】

分析方法

¹H核磁気共鳴（NMR, Nuclear magnetic resonance）分光法は、別段の規定がない限り、ECX400質量分析計（JEOL社製）を使用し、規定溶媒中、室温前後で行った。いずれの場合も、NMRデータは推定構造に合致していた。特徴的な化学シフト（ δ ）は、主要なピークの呼称を表す従来の略号：例えば、s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；dd、二重項の二重項；br、広域を使用して、パーツパーミリオンで得る。質量スペクトルは、MM-ES+APCI質量分析計（G-1956A, Agilent社製）を使用して記録した。薄層クロマトグラフィー（TLC, thin layer chromatography）が使用された場合、それは、シリカゲルMK6F 60 プレートを使用するシリカゲルTLCを指し、 R_f は、TLCプレート上で化合物が移動した距離を、溶媒が移動した距離で割ったものである。

10

20

【0184】

化合物調製

出発材料の調製について記載されていない場合、これらは市販されているか、文献において公知であるか、又は標準的手順を使用して当業者によって容易に入手可能である。化合物が前の実施例又は中間体と同様にして調製されたと述べられている場合、当業者には、反応時間、試薬の当量数及び温度は特定の反応ごとに修正され得ること、並びに異なるワークアップ又は精製技術を用いることが必要な又は望ましい場合があることが理解されよう。反応がマイクロ波照射を使用して行われる場合、使用されるマイクロ波は、Biotage社によって供給されるInitiator 60である。実際に供給される出力は、一定温度を維持するために、反応経過中に変動する。

30

【0185】

略号

DCM = ジクロロメタン

DMF = N, N - ジメチルホルムアミド

THF = テトラヒドロフラン

MeOH = メタノール

TFA = トリフルオロ酢酸

Xantphos = 4, 5 - ビス（ジフェニルホスフィノ）- 9, 9 - ジメチルキサンテン

HATU = N, N, N', N' - テトラメチル - O - （7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

40

EDCI = 1, 3 - プロパンジアミン - N3 - （エチルカルボンイミドイル）- N1, N1 - ジメチル塩酸塩

DCC = 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド

Pd₂（dba）₃ = トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）

TEA = トリエチルアミン

rm = 反応混合物

rt = 室温

AcOH = 酢酸

IPA = イソプロパノール

DIEA = N, N - ジイソプロピルエチルアミン

50

T B S M S C l = T e r t - ブチルジメチルシリルクロリド

M e C N = アセトニトリル

N H 3 = アンモニア

E t O H = エタノール

E t O A c = 酢酸エチル

N C S = N - クロロコハク酸イミド

L C M S = 質量分析指向性高圧液体クロマトグラフィー

U V = 紫外線

S C X = 強カチオン交換

【 0 1 8 6 】

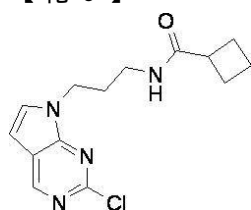
10

中間体 1

シクロブタンカルボン酸 [3 - (2 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イ
ル) - プロピル] - アミド

【 0 1 8 7 】

【 化 6 】



20

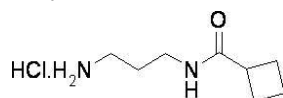
【 0 1 8 8 】

ステップ 1

シクロブタンカルボン酸 (3 - アミノ - プロピル) - アミド塩酸塩

【 0 1 8 9 】

【 化 7 】



【 0 1 9 0 】

30

0 の CH_2Cl_2 (5 0 m L) 中の (3 - アミノ - プロピル) - カルバミン酸 t e r
t - ブチルエステル (2 . 0 0 g 、 1 1 . 5 m m o l) の溶液を、トリエチルアミン (4
. 0 m L 、 2 8 . 8 m m o l) で処理し、次いでシクロブタンカルボニルクロリド (1 .
5 7 m L 、 1 3 . 7 7 m m o l) で滴下処理した。0 で 1 時間後、反応物を室温に加温
させ、6 時間攪拌した。次いで、これを水 (1 0 0 m L) 及びブライン (1 0 0 m L) で
洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、真空濃縮して粗生成物を得、これを 4 M の塩化水素ジ
オキサン溶液 (3 0 m L) に再溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒の真空濃縮により、
生成物を粘性油 (2 . 5 5 g) として得た。 ^1H (4 0 0 M H z , d_6 - D M S O) 8 .
0 3 (s , b r , 2 H) 、 7 . 9 3 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 0 8 (q , J =
6 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 9 9 (五重線 , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 2 . 7 2 (q , J =
6 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 1 2 ~ 1 . 6 3 (m , 8 H) 。

40

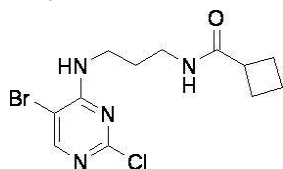
【 0 1 9 1 】

ステップ 2

シクロブタンカルボン酸 [3 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ
) - プロピル] - アミド

【 0 1 9 2 】

【化 8】



【0193】

ジオキサン (50 mL) 中のシクロブタンカルボン酸 (3 - アミノ - プロピル) - アミド塩酸塩 (2.55 g、13.23 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (9.22 mL、66.2 mmol)、続いて 2, 4 - ジクロロ - 5 - プロモピリミジン (2.51 g、11.03 mmol) を添加し、反応物を室温で 6 時間撹拌した。ジオキサンを真空除去し、残留物を水 (40 mL) と EtOAc (40 mL) とに分配した。水層を EtOAc (2 × 30 mL) で再抽出し、合わせた有機抽出物を水 (70 mL) 及びブライン (70 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。Biotage 社製 SP4 を使用するフラッシュクロマトグラフィー (40 ~ 60 % 石油エーテル - EtOAc 勾配) による精製により、生成物を白色固体 (2.71 g、71 %) として得た。 ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) 8.23 (s, 1H)、7.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、7.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、3.33 (q, J = 6.4 Hz, 2H)、3.05 (q, J = 6.4 Hz, 2H)、2.96 (五重線, J = 8.2 Hz, 1H)、2.16 ~ 1.59 (m, 8H); m/z (ES + API)⁺: 347 / 349 / 351 [M + H]⁺。

10

20

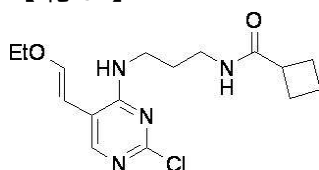
【0194】

ステップ 3

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - クロロ - 5 - ((E) - 2 - エトキシ - ビニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピル } - アミド

【0195】

【化 9】



30

【0196】

トルエン (20 mL) 中の (Z) - 1 - エトキシ - 2 - (トリブチルスタンニル) エタン (1.62 g、4.49 mmol) 及びシクロブタンカルボン酸 [3 - (5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - プロピル] - アミド (1.30 g、3.74 mmol) の溶液を、10 分間脱気し、次いで Pd(PPh₃)₄ (216 mg、0.19 mmol) を添加した。混合物を排気し、窒素で再充填 (3 サイクル) し、次いで 18 時間加熱還流した。シリカ上へ直接の真空濃縮及び Biotage 社製 SP4 を使用するフラッシュクロマトグラフィー (40 ~ 60 % 石油エーテル - EtOAc 1 : 1 勾配) による精製により、生成物を淡黄色固体 (582 mg、46 %) として得た。 ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、6.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、6.14 (s, br, 1H)、6.01 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、5.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H)、3.53 (q, J = 6.0 Hz, 2H)、3.30 (q, J = 6.4 Hz, 2H)、3.07 (二重五重線, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H)、2.34 ~ 1.83 (m, 8H)、1.36 (t, J = 6.5 Hz, 3H); m/z (ES + API)⁺: 339 / 341 [M + H]⁺。

40

【0197】

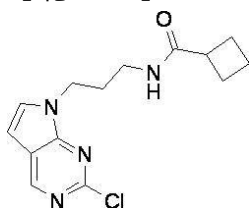
ステップ 4

50

シクロブタンカルボン酸 [3 - (2 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イ
 ル) - プロピル] - アミド

【 0 1 9 8 】

【 化 1 0 】



10

【 0 1 9 9 】

氷酢酸 (6 m L) 中の、ステップ 3 において記載したシクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - クロロ - 5 - ((E) - 2 - エトキシ - ビニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピル } - アミド (2 6 6 m g 、 0 . 7 8 m m o l) の溶液を、1 時間攪拌還流した。次いで、酢酸を真空除去し、残留物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 0 m L) と CH_2Cl_2 (1 0 m L) とに分配した。水層を CH_2Cl_2 (2 × 5 m L) 及び EtOAc (5 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4) 、真空濃縮し、Biotage社製 SP4 を使用するフラッシュクロマトグラフィー (SP4 - 1 2 M - 石油エーテル - EtOAc 、 1 : 1 勾配) によって精製して、生成物 (1 3 1 m g 、 5 7 %) を無色固体として得た。 ^1H (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 8 3 (s , 1 H) 、 7 . 2 9 (d , $J = 3 . 7$ H z , 1 H) 、 6 . 6 2 (d , $J = 3 . 7$ H z , 1 H) 、 6 . 4 5 (s , b r , 1 H) 、 4 . 3 0 (d d , $J = 6 . 4$, 6 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 1 2 (q , $J = 6 . 0$ H z , 2 H) 、 3 . 1 0 (五重線 , $J = 8 . 7$ H z , 1 H) 、 2 . 3 8 ~ 1 . 8 8 (m , 8 H) ; m/z (E S + A P C I) $^+$: 2 9 3 / 2 9 5 [M + H] $^+$ 。

20

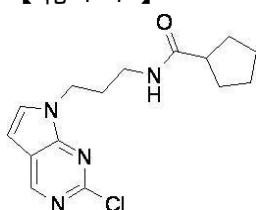
【 0 2 0 0 】

中間体 2

シクロペンタンカルボン酸 [3 - (2 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イ
 ル) - プロピル] - アミド

【 0 2 0 1 】

【 化 1 1 】



30

【 0 2 0 2 】

ステップ 1 においてシクロペンタンカルボニルクロリドを使用したことを除き、中間体 1 と同様にして調製した。生成物を白色固体として単離した。 ^1H (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 8 3 (s , 1 H) 、 7 . 2 8 (d , $J = 3 . 2$ H z , 1 H) 、 6 . 6 2 (d , $J = 3 . 7$ H z , 1 H) 、 6 . 5 4 (s , b r , 1 H) 、 4 . 3 0 (見かけ t , $J = 6 . 4$ H z , 2 H) 、 3 . 1 2 (q , $J = 6 . 4$ H z , 2 H) 、 2 . 6 4 (五重線 , $J = 8 . 2$ H z , 1 H) 、 2 . 0 4 ~ 1 . 6 0 (m , 1 0 H) ; m/z (E S + A P C I) $^+$: 3 0 7 / 3 0 9 [M + H] $^+$ 。

40

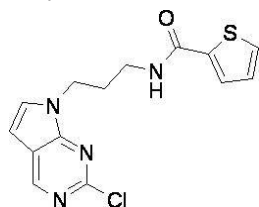
【 0 2 0 3 】

中間体 3

チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - (2 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イ
 ル) - プロピル] - アミド

【 0 2 0 4 】

【化 1 2】



【 0 2 0 5】

ステップ 1 においてチオフエン - 2 - カルボニルクロリドを使用したことを除き、中間体 1 と同様にして調製した。生成物を白色固体として単離した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.98 ~ 2.15 (m, 2H)、3.27 (m, 2H)、4.31 ~ 4.40 (m, 2H)、6.63 (d, $J = 3.66$ Hz, 1H)、7.13 (dd, $J = 5.04$, 3.66 Hz, 1H)、7.20 ~ 7.28 (m, 1H)、7.40 (br. s, 1H)、7.51 (dd, $J = 5.04$, 0.92 Hz, 1H)、7.73 ~ 7.81 (m, 1H)、8.83 (s, 1H); m/z (ES + APCI) $^+$: 321 / 323 [$M + H$] $^+$ 。

10

【 0 2 0 6】

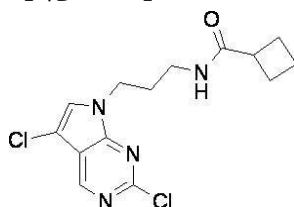
中間体 4

シクロブタンカルボン酸 [3 - (2 , 5 - ジクロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - プロピル] - アミド

20

【 0 2 0 7】

【化 1 3】



【 0 2 0 8】

室温の THF (1 . 5 mL) 中の中間体 1 (56 mg、0 . 19 mmol) の溶液を、NCS (28 mg、0 . 21 mmol) で処理し、室温で 18 時間攪拌した。混合物をシリカ上で直接真空濃縮し、Biotage社製 SP4 を使用するフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル 沸点 40 ~ 60 / EtOAc 勾配) による精製により、生成物を白色固体 (60 mg、96%) として得た。 ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、6.32 (s, br, 1H)、4.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)、3.11 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H)、3.06 (二重五重線, $J = 8.7$, 0.9 Hz, 1H)、2.32 ~ 1.83 (m, 8H); m/z (ES + APCI) $^+$: 327 / 329 / 331 [$M + H$] $^+$ 。

30

【 0 2 0 9】

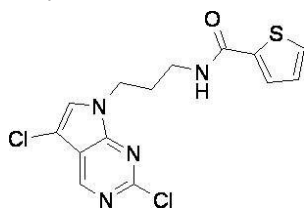
中間体 5

チオフエン - 2 - カルボン酸 [3 - (2 , 5 - ジクロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - プロピル] - アミド

40

【 0 2 1 0】

【化 1 4】



50

【 0 2 1 1 】

中間体 3 (5 0 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l) から中間体 4 と同様にして調製し、生成物をクリーム色の固体 (4 5 m g 、 8 1 %) として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 2 . 0 1 (m , 2 H) 、 3 . 1 5 ~ 3 . 2 2 (m , 2 H) 、 4 . 2 2 (t , J = 6 . 8 7 H z , 2 H) 、 7 . 1 0 (d d , J = 5 . 0 , 3 . 6 6 H z , 1 H) 、 7 . 6 6 (d d , J = 3 . 7 , 1 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 7 1 (d d , J = 5 . 0 , 0 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 9 7 (s , 1 H) 、 8 . 4 6 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 9 1 (s , 1 H) 。

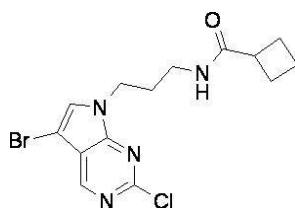
【 0 2 1 2 】

中間体 6

シクロブタンカルボン酸 [3 - (5 - プロモ - 2 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - プロピル] - アミド

【 0 2 1 3 】

【 化 1 5 】



10

20

【 0 2 1 4 】

室温の THF (1 m L) 中の中間体 1 (5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) の溶液を、NBS (1 . 1 当量、 0 . 1 9 m m o l 、 3 3 m g) で処理し、1 . 5 時間撹拌した。混合物をシリカ上で直接真空濃縮し、Biotage社製SP4を使用するフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル 沸点 4 0 ~ 6 0 / E t O A c 勾配) によって精製して、生成物を白色固体 (6 0 m g 、 9 4 %) として得た。 ^1H (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 7 2 (s , 1 H) 、 7 . 3 0 (s , 1 H) 、 6 . 3 1 (s , b r , 1 H) 、 4 . 2 4 (d d , J = 6 . 4 , 6 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 1 2 (q , J = 6 . 4 H z , 2 H) 、 3 . 0 6 (五重線 , J = 8 . 7 H z , 1 H) 、 2 . 3 2 ~ 1 . 8 0 (m , 8 H) ; m / z (E S + A P C I) : 3 7 1 / 3 7 3 / 3 7 5 [M + H] ⁺ 。

30

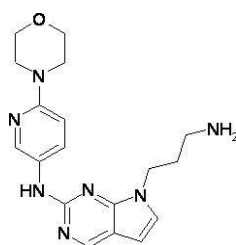
【 0 2 1 5 】

中間体 7

[7 - (3 - アミノ - プロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン

【 0 2 1 6 】

【 化 1 6 】



40

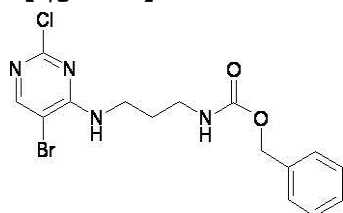
【 0 2 1 7 】

ステップ 1

[3 - (5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - プロピル] - カルバミン酸ベンジルエステル

【 0 2 1 8 】

【化 17】



【0219】

イソプロピルアルコール (40 mL) 中の (3 - アミノ - プロピル) - カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩 (10.7 g、43.7 mmol) の溶液を、イソプロピルアルコール (160 mL) 中の DIPEA (30.5 mL、0.18 mol) 及び 2, 4 - ジクロロ - 5 - プロモピリミジン (10 g、43.9 mmol) の攪拌溶液に氷冷しながら添加した。反応物を室温に加温させ、次いで 60 で 18 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物を水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) とに分配した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。粗材料を、Biotage 社製 SP4 におけるフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 6 % メタノールの勾配溶離) によって精製して、所望生成物をクリーム色の固体 (17.3 g、99 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.63 ~ 1.72 (m, 2H)、2.99 ~ 3.07 (m, 2H)、3.33 ~ 3.40 (m, 2H)、5.01 (br. s, 2H)、7.27 ~ 7.39 (m, 6H)、7.70 (br. s, 1H)、8.24 (s, 1H); m/z (ES + APCI)⁺: 399.0 [M + H]⁺。

10

20

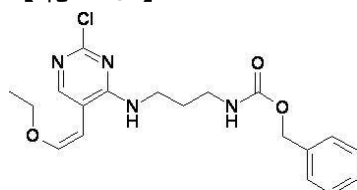
【0220】

ステップ 2

{ 3 - [2 - クロロ - 5 - ((Z) - 2 - エトキシ - ビニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピル } - カルバミン酸ベンジルエステル

【0221】

【化 18】



30

【0222】

トルエン (120 mL) 中のトリブチル - ((Z) - 2 - エトキシ - ビニル) - スタンナン (9.79 g、27.1 mmol) 及び [3 - (5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - プロピル] - カルバミン酸ベンジルエステル (ステップ 1)、(9 g、22.6 mmol) の溶液を 10 分間脱気し、次いで Pd(PPh₃)₄ (1.3 g、1.13 mmol) を添加した。混合物を排気し、窒素で再充填 (3 サイクル) し、次いで 18 時間加熱還流した。シリカ上へ直接の真空濃縮及び Biotage 社製 SP4 におけるフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 15 ~ 80 % 酢酸エチルの勾配溶離) による精製により、所望生成物を黄色油 (5.37 g、61 %) として得た。NMR は約 10 % の不純物を示し、さらに精製することなく次のステップにおいて使用する。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.62 ~ 1.72 (m, 2H)、3.00 ~ 3.07 (m, 2H)、3.28 ~ 3.36 (m, 2H)、4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、5.01 (br. m, 2H)、5.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、6.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.26 ~ 7.41 (m, 7H)、8.33 (s, 1H)。m/z (ES + APCI)⁺: 391 [M + H]⁺。

40

【0223】

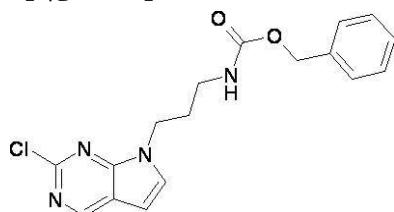
ステップ 3

50

[3 - (2 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - プロピル] - カルバミン酸ベンジルエステル

【 0 2 2 4 】

【 化 1 9 】



10

【 0 2 2 5 】

氷酢酸 (6 0 m L) 中の { 3 - [2 - クロロ - 5 - ((Z) - 2 - エトキシ - ビニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピル } - カルバミン酸ベンジルエステル (5 . 3 7 g 、 1 3 . 5 m m o l) 溶液を、1 時間攪拌還流した。次いで、酢酸を真空除去し、残留物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (4 0 m L) と D C M (8 0 m L) とに分配した。水層を D C M (5 0 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4) 、真空濃縮し、1 2 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配) で溶離する Biotage 社製 SP4 におけるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、所望生成物を黄色油 (2 . 9 5 g 、 6 2 %) として得た。NMR は約 8 % の不純物を示し、さらに精製することなく次のステップにおいて使用する。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 2 . 0 3 ~ 2 . 1 0 (m , 2 H) 、 3 . 1 3 ~ 3 . 2 1 (m , 2 H) 、 4 . 3 1 ~ 4 . 3 6 (m , 2 H) 、 5 . 1 3 (s , 2 H) 、 5 . 3 8 (b r . s , 1 H) 、 6 . 6 3 (d , $J = 3 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 3 2 ~ 7 . 4 1 (m , 6 H) 、 8 . 8 2 ~ 8 . 8 6 (m , 1 H) 。 m/z (E S + A P C I) $^+$: 3 4 5 [M + H] $^+$ 。

20

【 0 2 2 6 】

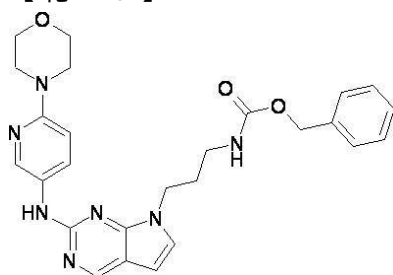
ステップ 4

{ 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - カルバミン酸ベンジルエステル

【 0 2 2 7 】

【 化 2 0 】

30



【 0 2 2 8 】

[3 - (2 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - プロピル] - カルバミン酸ベンジルエステル (1 . 1 3 g 、 3 . 2 8 m m o l) 、 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミン (7 0 4 m g 、 3 . 9 3 m m o l) 、 酢酸パラジウム (I I) (4 4 m g 、 0 . 0 1 2 m m o l) 、 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル (1 6 3 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 及び炭酸セシウム (3 . 1 9 g 、 9 . 8 2 m m o l) をジオキサン (2 5 m L) と合わせ、密封し、次いで窒素ガスでパージした。反応混合物を 1 0 0 $^\circ\text{C}$ で 6 時間加熱した。混合物を排気し、次いで、分取 L C M S (高 p H 緩衝液) によって精製して、所望生成物を薄褐色固体 (1 . 0 5 g 、 6 6 %) として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) δ 1 . 8 8 ~ 1 . 9 7 (m , 2 H) 、 2 . 9 4 ~ 3 . 0 3 (m , 2 H) 、 3 . 3 0 ~ 3 . 3 4 (m , 4 H) 、 3 . 6 6 ~ 3 . 7 3 (m , 4 H) 、 4 . 0 8 ~ 4 . 1 5 (m , 2 H) 、 4 . 9 9 (s , 2 H) 、 6 . 4 0 (d , $J = 3 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) 、 6 . 8 2 (d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$,

40

50

1 H)、7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1 H)、7.27 ~ 7.40 (m, 6 H)、8.07 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1 H)、8.58 (d, J = 2.7 Hz, 1 H)、8.63 (s, 1 H)、9.20 (br. s, 1 H)。m/z (ES + APCI)⁺: 488 [M + H]⁺。

【0229】

ステップ5

[7 - (3 - アミノ - プロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン

エタノール (25 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) 中の、ステップ4において記載した通りの {3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル} - カルバミン酸ベンジルエステル (0.5 g、1.03 mmol) の溶液に、10%パラジウム炭素 (50 mg) を添加し、反応物を水素雰囲気下で18時間攪拌し、これにより部分反応物を得た。混合物をCeliteに通して濾過し、さらなる酢酸エチル (200 mL) で洗浄し、濾液を蒸発させ、次いでエタノール/酢酸エチル (2.5 : 1) に再溶解し、新鮮な10%パラジウム炭素 (50 mg) を添加し、反応物を水素雰囲気下でさらに18時間攪拌した。混合物を再度Celiteに通して濾過し、酢酸エチル (200 mL) で洗浄し、濾液を蒸発乾固させた。粗生成物を、シリカに予め吸着させ、次いで、DCM中0~5%の(メタノール中0.1%アンモニア)の勾配のプレバックシリカカートリッジ (10 g) に通して溶離することによって精製して、オフホワイトの固体 (230 mg、63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.79 ~ 1.87 (m, 2 H)、2.43 ~ 2.48 (m, 2 H)、3.27 ~ 3.53 (m, 6 H)、3.69 ~ 3.73 (m, 4 H)、4.14 ~ 4.19 (m, 2 H)、6.40 (d, J = 3.7 Hz, 1 H)、6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)、7.23 (d, J = 3.7 Hz, 1 H)、8.05 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1 H)、8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1 H)、8.63 (s, 1 H)、9.19 (br. s, 1 H)。m/z (ES + APCI)⁺: 354 [M + H]⁺。

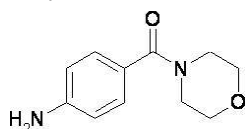
【0230】

中間体8

(4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

【0231】

【化21】



【0232】

ステップ1

DMF (5 mL) 中のモルホリン (73 μl、0.84 mmol) の溶液に、4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 安息香酸 (300 mg、1.27 mmol)、HATU (510 mg、1.35 mmol) 及びDIPEA (0.88 mL、5.06 mmol) を添加した。反応混合物を蒸発させ、次いでDCM (10 mL) で希釈し、水 (20 mL) で分配し、層を分離した。水層をさらなるDCM (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を、希釈HCl、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて黄色油を得、これをさらに精製することなくステップ2において使用した。

【0233】

ステップ2

ステップ1において記載した通りの [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル (180 mg、0.59 mmol) 及び4 Mの塩化水素ジオキサン溶液 (3 x mL) を合わせ、室温で3時間攪拌した。揮発性化合物

を蒸発させ、水を残留物に添加し(20 mL)、飽和NaHCO₃でpHを8に調整した。次いで、得られた混合物をDCM(3×20 mL)で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で蒸発させて、所望生成物を黄色油(159 mg、91%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) H ppm 3.46~3.49(m, 4H)、3.55~3.59(m, 4H)、5.54(br.s, 2H)、6.54(d, J=8.2 Hz, 2H)、7.12(d, J=8.2 Hz, 2H); m/z(ES+APCI)⁺: 207[M+H]⁺。

【0234】

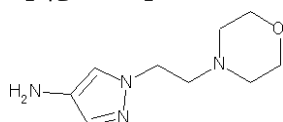
中間体9

1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミン

10

【0235】

【化22】



【0236】

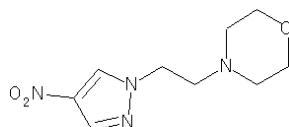
ステップ1

4-[2-(4-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-モルホリン

【0237】

【化23】

20



【0238】

N-(2-クロロエチル)モルホリンHCl塩(2.1 g、11.06 mmol)を、EtOH(20 mL)中の4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.0 g、8.85 mmol)及びKOH(1.24 g、22.12 mmol)の攪拌混合物に小分けにして添加した。混合物を2時間加熱還流し、室温に冷却させた。EtOAc及び水で希釈後、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、50:1のDCM-MeOHで溶離するシリカゲル(100 g)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、橙色油(987 mg、49%)を提供した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) H ppm 2.30~2.49(m, 4H)、2.73(t, J=6.2 Hz, 2H)、3.42~3.61(m, 4H)、4.30(t, J=6.2 Hz, 2H)、8.26(s, 1H)、8.88(s, 1H); m/z(ES+APCI)⁺: 227[M+H]⁺。

30

【0239】

ステップ2

1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルアミン

EtOH(30 mL)中の4-[2-(4-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-モルホリン(964 mg、4.35 mmol)及び10%Pd/C(117 mg)の混合物を、水素バルーン下、室温で終夜攪拌した。混合物をCeliteに通して濾過し、濾液を濃縮して、赤色油(775 mg、91%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) H ppm 2.30~2.44(m, 4H)、2.61(t, J=6.6 Hz, 2H)、3.47~3.59(m, 4H)、3.84(br.s, 2H)、4.02(t, J=6.6 Hz, 2H)、6.88(s, 1H)、7.05(s, 1H); m/z(ES+APCI)⁺: 197[M+H]⁺。

40

【0240】

中間体10

1-メチル-4-(5-ニトロピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン

50

【 0 2 4 1 】

【 化 2 4 】



【 0 2 4 2 】

アセトニトリル (4 0 m L) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (2 g 、 1 2 . 6 m m o l) の攪拌溶液に、 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン (1 . 5 7 m L 、 1 2 . 6 m m o l) を添加し、続いて D I P E A (2 . 2 0 m L 、 1 2 . 6 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮乾固させた。残留物を E t O A c で希釈し、飽和炭酸ナトリウム (水溶液) で洗浄した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮して、生成物を黄色 / 橙色固体 (2 . 8 2 g 、 9 5 %) として生じさせた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) H p p m 2 . 0 8 ~ 2 . 3 0 (m , 2 H) 、 2 . 4 4 (s , 3 H) 、 2 . 6 5 (b r . s , 2 H) 、 2 . 7 8 (b r . s , 2 H) 、 3 . 6 5 ~ 3 . 8 5 (m , 2 H) 、 3 . 9 7 (b r . s , 2 H) 、 6 . 4 8 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) 、 8 . 2 1 (d d , J = 9 . 6 2 , 2 . 8 H z , 1 H) 、 9 . 0 5 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) ; m / z (E S + A P C I) ⁺ : 2 3 7 [M + H] ⁺。

10

【 0 2 4 3 】

20

中間体 1 1

6 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン

【 0 2 4 4 】

【 化 2 5 】



【 0 2 4 5 】

30

丸底フラスコに、エタノール (5 0 m L) 中の 1 - メチル - 4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン (2 . 8 2 g) 及び 1 0 % パラジウム炭素 (2 8 2 m g) を添加し、混合物を水素雰囲気下室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を celite に通して濾過した。濾液を濃縮して、生成物を暗紫色油 (2 . 4 g 、 9 8 % 収率) として生じさせた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) H p p m 1 . 7 9 (d t , J = 1 1 . 7 , 6 . 1 H z , 2 H) 、 2 . 1 9 (s , 3 H) 、 2 . 3 0 ~ 2 . 4 2 (m , 2 H) 、 2 . 4 2 ~ 2 . 5 3 (m , 2 H) 、 3 . 3 9 (t , J = 6 . 2 H z , 2 H) 、 3 . 4 7 ~ 3 . 5 9 (m , 2 H) 、 4 . 3 1 (b r . s , 2 H) 、 6 . 3 3 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) 、 6 . 8 3 (d d , J = 8 . 9 , 3 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 4 8 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) ; m / z (E S + A P C I) ⁺ : 2 0 7 [M + H] ⁺。

40

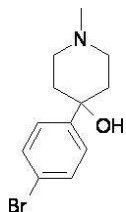
【 0 2 4 6 】

中間体 1 2

4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール

【 0 2 4 7 】

【化 2 6】



【 0 2 4 8】

磁気攪拌器、温度計及び添加漏斗を備えた三口丸底フラスコに、マグネシウム切削屑（2.10 g、0.087 mol）及びジエチルエーテル（20 mL）を投入した。1, 4 - ジプロモベンゼン（20 g、0.085 mol）を無水ジエチルエーテル（180 mL）に溶解し、添加漏斗に入れた。数 mL のこの溶液を反応混合物に添加し、続いて、反応を開始するために、ヨードエタン（65 μ l、0.00081 mol）及び数粒のヨウ素を添加した。ホットエアガンによって局部加熱を行い、反応物が還流を維持できるようになったら、1, 4 - ジプロモベンゼン溶液の残りを滴下添加した。添加完了後、次いで混合物を30分間加熱還流した。混合物を室温に冷却させた後、THF（200 mL）中の1 - メチルピペリジン - 4 - オン（10.4 mL、0.0848 mol）の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌させた。次いで、混合物を飽和塩化アンモニウムの溶液（水溶液）に注ぎ入れた。混合物を濃縮した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）を使用して残留物を塩基性化した。次いで、DCMを使用して混合物を抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮して、粗黄色固体を生じさせた。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー（DCM / 0.2 MのNH₃を含むMeOH勾配）による精製により、生成物を淡黄色固体（5.26 g、23%）として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 1.50 (d, J = 11.0 Hz, 2H)、1.85 (m, 2H)、2.15 (s, 3H)、2.21 ~ 2.38 (m, 2H)、2.42 ~ 2.58 (m, 2H)、4.86 (s, 1H)、7.39 (m, 2H)、7.45 (m, 2H) ; m/z (ES + APCI)⁺ : 271 / 273 [M + H]⁺。

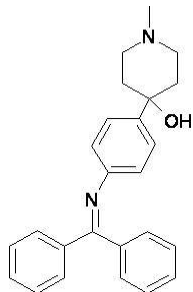
【 0 2 4 9】

中間体 13

4 - [4 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - フェニル] - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - オール

【 0 2 5 0】

【化 2 7】



【 0 2 5 1】

ジオキサン（60 mL）中の、4 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール（2 g、7.4 mmol）、ベンゾフェノンイミン（1.49 mL、8.88 mmol）、炭酸セシウム（7.24 g、22.2 mmol）、キサントホス（343 mg、0.592 mmol）及びPd₂(dba)₃（407 mg、0.444 mmol）の混合物を、丸底フラスコに入れた。混合物を脱気し、窒素雰囲気下に置き、100 °Cで終夜攪拌及び加熱した。反応混合物を室温に冷却させた。混合物をSiO₂のプラグに通して濾過し、MeOH及びDCMで洗浄し、濾液を濃縮して、粗赤色固体を生じさせた。DCMを残留物に添加し、不溶物を濾過によって除去した。濾液を蒸発させて、赤色 / 橙

色固体を得た。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー（DCM / 0.2 MのNH₃を含むMeOH勾配）による精製により、生成物を橙色固体（2.18 g、80%）として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）H ppm 1.76（d, J = 12.4 Hz, 2H）、2.26（br. s, 2H）、2.45（br. s, 3H）、2.65（d, J = 12.4 Hz, 2H）、2.87（br. s, 2H）、6.67 ~ 6.72（m, 2H）、7.07 ~ 7.13（m, 2H）、7.22 ~ 7.32（m, 8H）、7.72（d, J = 6.87 Hz, 2H）；m/z（ES + APCI）⁺ : 371 [M + H]⁺。

【0252】

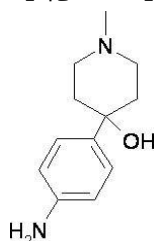
中間体 14

10

4 - (4 - アミノフェニル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール

【0253】

【化28】



20

【0254】

メタノール（80 mL）中の、4 - [4 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - フェニル] - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - オール（2.18 g、5.89 mmol）、酢酸ナトリウム（1.16 g、14.1 mmol）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（736 mg、10.6 mmol）の混合物を、室温で45分間撹拌した。混合物を濃縮し、DCM及び0.1 MのNaOH（水溶液）で希釈した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮して、粗橙色固体を生じさせた。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー（DCM / 0.2 MのNH₃を含むMeOH勾配）による精製により、生成物を淡黄色固体（558 mg、46%）として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO - d₆）H ppm 1.48（d, J = 11.5 Hz, 2H）、1.78（m, 2H）、2.14（s, 3H）、2.20 ~ 2.34（m, 2H）、2.39 ~ 2.54（m, 2H）、4.35（s, 1H）、4.81（s, 2H）、6.45（d, J = 8.7 Hz, 2H）、7.06（d, J = 8.7 Hz, 2H）；m/z（ES + APCI）⁺ : 207 [M + H]⁺。

30

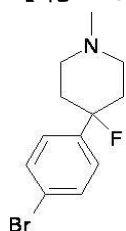
【0255】

中間体 15

4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン

【0256】

【化29】



40

【0257】

ステップ 1

4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール（4.08 g、15.1 mmol）を無水DCM（125 mL）に溶解し、-78℃に冷却した。DAST（7.98 mL、60.4 mmol）を反応混合物に添加し、これを-78℃で6時間撹拌した。混合物を室温に加温させ、次いで室温で終夜撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリ

50

ウム（水溶液）及びDCMで希釈した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー（DCM / 0.2 MのNH₃を含むMeOH勾配）によって精製して粗生成物（3.79 g）を得、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0258】

ステップ2

tert - ブタノール（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に、AD-mix（11.5 g）を室温で添加した。混合物を0℃に冷却し、ステップ1の生成物（3.79 g）を反応混合物に添加し、これを0℃で24時間撹拌した。固体亜硫酸ナトリウム（11.5 g）を反応混合物に添加し、次いでこれを室温で30分間撹拌した。混合物をDCM（450 mL）及び水（400 mL）で希釈した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物をDCMで希釈し、不溶物を濾過によって除去した。次いで、濾液を蒸発させた。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー（DCM / 0.2 MのNH₃を含むMeOH勾配）による精製により、表題化合物を淡黄色固体（2.27 g、60%）として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.72 ~ 1.89 (m, 2H)、1.93 ~ 2.12 (m, 2H)、2.14 ~ 2.24 (m, 5H)、2.66 (d, J = 10.5 Hz, 2H)、7.25 ~ 7.45 (m, 2H)、7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H); m/z (ES + APCI)⁺: 273 / 275 [M + H]⁺。

10

20

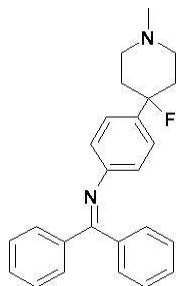
【0259】

中間体16

ベンズヒドリリデン - [4 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミン

【0260】

【化30】



30

【0261】

ジオキサン（70 mL）中の、4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン（2.27 g、8.34 mmol）、ベンゾフェノンイミン（1.68 mL、10 mmol）、炭酸セシウム（8.16 g、25 mmol）、キサントホス（386 mg、0.667 mmol）及びPd₂(dba)₃（459 mg、0.50 mmol）の混合物を、丸底フラスコに入れた。混合物を脱気し、窒素雰囲気下に置き、100℃で終夜撹拌及び加熱した。反応混合物を室温に冷却させた。混合物をSiO₂のプラグに通して濾過し、MeOH及びDCMで洗浄し、濾液を濃縮した。DCMを残留物に添加し、不溶物を濾過によって除去した。濾液を蒸発させて、粗赤色固体を得た。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー（DCM / 0.2 MのNH₃を含むMeOH勾配）による精製により、所望生成物（2.83 g、91%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.68 ~ 1.84 (m, 2H)、1.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、1.99 (br. s, 1H)、2.06 ~ 2.33 (m, 5H)、2.62 (d, J = 10.5 Hz, 2H)、6.66 (d, J = 6.9 Hz, 2H)、6.95 ~ 7.23 (m, 4H)、7.29 (br. s, 3H)、7.32 ~ 7.57 (m, 3H)、7.60 (d, J = 7.33 Hz, 2H); m/z (ES + APCI)⁺: 373 [M + H]⁺。

40

50

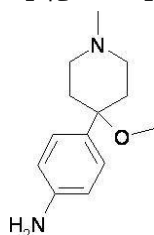
【 0 2 6 2 】

中間体 1 7

4 - (4 - メトキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アニリン

【 0 2 6 3 】

【 化 3 1 】



10

【 0 2 6 4 】

メタノール (1 2 5 m L) 中の、ベンズヒドリリデン - [4 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミン (2 . 8 3 g 、 7 . 6 1 m m o l) 、酢酸ナトリウム (1 . 5 g 、 1 8 . 3 m m o l) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (9 5 2 m g 、 1 3 . 7 m m o l) の混合物を、室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮した。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー (D C M / 0 . 2 M の NH_3 を含む Me O H 勾配) による精製により、黄色固体 (6 0 0 m g 、 3 8 %) を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ 1 . 8 7 ~ 2 . 1 7 (m , 4 H) 、 2 . 4 2 (s , 3 H) 、 2 . 5 8 (t , $J = 1 1 . 5$ H z , 2 H) 、 2 . 7 9 ~ 3 . 0 5 (m , 5 H) 、 4 . 0 0 (b r . s , 2 H) 、 6 . 7 (d d , $J = 8 . 5$, 2 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 1 4 (d d , $J = 8 . 4 7$, 2 . 0 6 H z , 2 H) ; m/z (E S + A P C I) $^+$: 2 2 1 [M + H] $^+$ 。

20

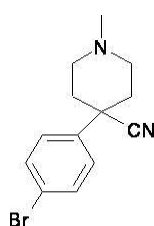
【 0 2 6 5 】

中間体 1 8

4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボニトリル

【 0 2 6 6 】

【 化 3 2 】



30

【 0 2 6 7 】

水素化ナトリウム、油中 6 0 % 分散 (2 . 8 7 g 、 7 1 . 8 m m o l) を、無水ジメチルホルムアミド (1 0 0 m L) 中のメクロレタミン塩酸塩 (3 . 8 8 g 、 2 0 . 2 m m o l) 及び 4 - ブロモフェニルアセトニトリル (3 . 5 2 g 、 1 8 m m o l) の溶液に小分けにして添加した。混合物を 6 0 で 1 時間加熱し、次いで室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を氷 / 水に注ぎ入れ、E t O A c ($\times 3$) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮して、粗赤色固体を生じさせた。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー (D C M / 0 . 2 M の NH_3 を含む Me O H 勾配) による精製により、所望生成物 (4 . 5 3 g 、 9 0 %) を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) δ 1 . 9 0 ~ 2 . 1 2 (m , 4 H) 、 2 . 1 2 ~ 2 . 3 9 (m , 5 H) 、 2 . 8 6 (d , $J = 1 2 . 4$ H z , 2 H) 、 7 . 4 7 (d , $J = 8 . 7$ H z , 2 H) 、 7 . 6 0 (d , $J = 8 . 7$ H z , 2 H) 。

40

【 0 2 6 8 】

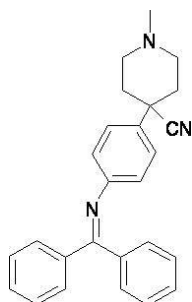
中間体 1 9

4 - [4 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - フェニル] - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニトリル

50

【 0 2 6 9 】

【 化 3 3 】



10

【 0 2 7 0 】

ジオキサン (1 0 0 m L) 中の、4 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボニトリル (4 . 5 3 g 、 1 6 . 2 m m o l) 、ベンゾフェノンイミン (3 . 2 6 m L 、 1 9 . 4 m m o l) 、炭酸セシウム (1 5 . 8 g 、 4 8 . 5 m m o l) 、キサントホス (7 4 9 m g 、 1 . 2 9 m m o l) 及び $Pd_2(dba)_3$ (8 8 8 m g 、 0 . 9 7 0 m m o l) の混合物を、丸底フラスコに入れた。混合物を脱気し、窒素雰囲気下に置き、1 0 0 で終夜撹拌及び加熱した。反応混合物を室温に冷却させた。混合物を SiO_2 のプラグに通して濾過し、MeOH及びDCMで洗浄し、濾液を濃縮した。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー (DCM / 0 . 2 M の NH_3 を含む MeOH 勾配) による精製により、所望生成物 (1 . 5 3 g 、 2 5 %) を得た。 1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) δ 1 . 6 6 ~ 1 . 9 2 (m , 2 H) 、 1 . 9 2 ~ 2 . 0 6 (m , 2 H) 、 2 . 0 6 ~ 2 . 3 4 (m , 5 H) 、 2 . 8 1 (d , J = 1 1 . 9 Hz , 2 H) 、 6 . 7 2 (d , J = 7 . 3 Hz , 2 H) 、 6 . 9 2 ~ 7 . 1 9 (m , 2 H) 、 7 . 1 9 ~ 7 . 3 6 (m , 5 H) 、 7 . 3 6 ~ 7 . 6 6 (m , 5 H) ; m/z (ES + APCI) $^+$: 3 8 0 [M + H] $^+$ 。

20

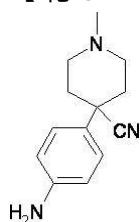
【 0 2 7 1 】

中間体 2 0

4 - (4 - アミノフェニル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボニトリル

【 0 2 7 2 】

【 化 3 4 】



30

【 0 2 7 3 】

メタノール (7 5 m L) 中の、4 - [4 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - フェニル] - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 . 5 3 g 、 4 . 0 3 m m o l) 、酢酸ナトリウム (7 9 4 m g 、 9 . 6 8 m m o l) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (5 0 4 m g 、 7 . 2 6 m m o l) の混合物を、室温で終夜撹拌した。溶媒除去、続いてBiotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー (DCM / 0 . 2 M の NH_3 を含む MeOH 勾配) による精製により、所望生成物を橙色 / 褐色油 (7 7 1 m g 、 8 9 %) として得た。 1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) δ 1 . 7 6 ~ 1 . 9 3 (m , 2 H) 、 1 . 9 3 ~ 2 . 1 0 (m , 2 H) 、 2 . 1 0 ~ 2 . 3 4 (m , 5 H) 、 2 . 8 3 (d , J = 1 1 . 9 Hz , 2 H) 、 5 . 1 2 (b r . s , 2 H) 、 6 . 5 4 (d , J = 6 . 9 Hz , 2 H) 、 7 . 0 8 (d , J = 8 . 7 Hz , 2 H) ; m/z (ES + APCI) $^+$: 2 1 6 [M + H] $^+$ 。

40

【 0 2 7 4 】

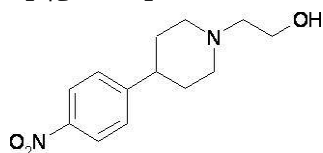
中間体 2 1

50

2 - [4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノール

【 0 2 7 5 】

【 化 3 5 】



【 0 2 7 6 】

乾燥アセトニトリル (2 5 m L) 中の 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペリジン (2 g 、 9 . 7 0 m m o l) 及び無水炭酸カリウム (2 . 0 1 g 、 1 4 . 5 m m o l) の攪拌溶液に、2 - ブロモエタノール (6 8 7 μ l 、 9 . 7 0 m m o l) を添加した。次いで、反応混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。混合物を E t O A c 及び水で希釈した。有機層を乾燥させ、濃縮した。Biotage 社製 SP4 を使用するカラムクロマトグラフィー (D C M / 0 . 2 M の N H ₃ を含む M e O H 勾配) による精製により、生成物を淡黄色 / 橙色油 (1 . 2 9 g 、 5 3 % 収率) として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) H p p m 1 . 5 8 ~ 1 . 8 1 (m , 4 H) 、 2 . 0 5 (m , 2 H) 、 2 . 4 0 (t , J = 6 . 4 1 H z , 2 H) 、 2 . 5 2 ~ 2 . 7 0 (m , 1 H) 、 2 . 9 7 (d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) 、 3 . 4 1 ~ 3 . 5 7 (m , 2 H) 、 4 . 4 0 (t , J = 5 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 5 4 (m , 2 H) 、 8 . 1 5 (m , 2 H) ; m / z (E S + A P C I) ⁺ : 2 5 1 [M + H] ⁺。

10

20

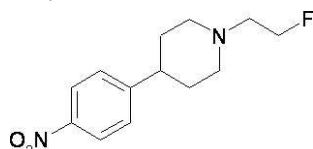
【 0 2 7 7 】

中間体 2 2

1 - (2 - フルオロ - エチル) - 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン

【 0 2 7 8 】

【 化 3 6 】



【 0 2 7 9 】

無水 D C M (2 0 m L) 中の 2 - [4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノール (6 4 0 m g 、 2 . 5 6 m m o l) の攪拌溶液に、D A S T (8 1 1 μ l 、 6 . 1 4 m m o l) を少量ずつ滴下添加した。反応物を室温で終夜攪拌させた。混合物を D C M 及び 2 N の N a O H (水溶液) で希釈した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮した。Biotage 社製 SP4 を使用するカラムクロマトグラフィー (D C M / 0 . 2 M の N H ₃ を含む M e O H 勾配) による精製により、生成物を褐色 / 橙色油 (2 0 0 m g 、 3 1 % 収率) として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) H p p m 1 . 6 0 ~ 1 . 8 7 (m , 4 H) 、 2 . 1 1 (m , 2 H) 、 2 . 5 5 ~ 2 . 7 2 (m , 3 H) 、 3 . 0 0 (d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) 、 4 . 4 8 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) 、 4 . 6 0 (t , J = 5 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 5 5 (m , J = 8 . 7 H z , 2 H) 、 8 . 1 5 (m , 2 H) ; m / z (E S + A P C I) ⁺ : 2 5 3 [M + H] ⁺。

30

40

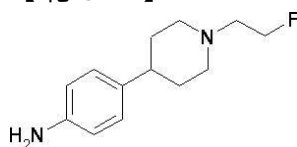
【 0 2 8 0 】

中間体 2 3

4 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - フェニルアミン

【 0 2 8 1 】

【 化 3 7 】



50

【0282】

丸底フラスコに、エタノール（7 mL）中の1-（2-フルオロ-エチル）-4-（4-ニトロ-フェニル）-ピペリジン（200 mg）及び10%パラジウム炭素（20 mg）を添加し、混合物を水素雰囲気下室温で18時間撹拌した。反応混合物をceliteに通して濾過し、EtOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を橙色油として生じさせた。Biotage社製SP4を使用するカラムクロマトグラフィー（DCM/0.2 MのNH₃を含むMeOH勾配）による精製により、所望生成物を橙色固体（106 mg、60%収率）として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.47~1.73（m, 4H）、1.99~2.16（m, 2H）、2.21~2.30（m, 1H）、2.51~2.69（m, 2H）、2.90~3.03（m, 2H）、4.44~4.50（m, 1H）、4.56~4.62（m, 1H）、4.79~4.86（m, 2H）、6.5（m, 2H）、6.86（m, J = 8.7 Hz, 2H）；m/z（ESI）⁺：223 [M+H]⁺。

10

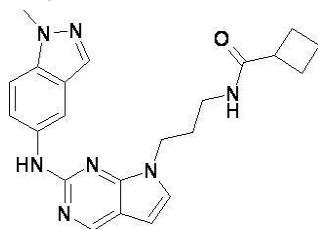
【0283】

[実施例1]

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【0284】

【化38】



20

【0285】

中間体1（50 mg、0.17 mmol）、1-メチル-1H-インダゾール-5-イルアミン（30 mg、0.21 mmol）、Pd₂（dba）₃（9.4 mg、0.01 mmol）、キサントホス（8 mg、0.014 mmol）及びナトリウムtert-ブトキシド（66 mg、0.51 mmol）を、ジオキサン（1.5 mL）と合わせ、密封し、次いで窒素ガスでパージした。反応混合物を90℃で18時間加熱し、蒸発させ、DCM中0~10%メタノールで溶離するシリカプラグに通して精製した。粗生成物を分取LCMS（低pH緩衝液）によってさらに精製した。次いで、得られたTFA塩を、9：1 DCM：メタノールの1 gのIsolute-NH₂カートリッジに通して溶離して、遊離塩基を白色固体（29 mg、43%）として遊離させた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.63~1.84（m, 2H）、1.86~1.98（m, 4H）、2.00~2.13（m, 2H）、2.83~2.95（m, 1H）、3.01~3.10（m, 2H）、4.01（s, 3H）、4.11~4.20（m, 2H）、6.43（d, J = 3.2 Hz, 1H）、7.28（d, J = 3.7 Hz, 1H）、7.54（d, J = 8.7 Hz, 1H）、7.64~7.72（m, 2H）、7.97（s, 1H）、8.43（d, J = 1.4 Hz, 1H）、8.68（s, 1H）、9.41（br. s, 1H）。m/z（ESI）⁺：404 [M+H]⁺。

30

40

【0286】

[実施例2-9]

実施例2~9は、実施例1と同様にして調製した（一般構造を以下に、続いて表にまとめた実施例を示す）。

【0287】

【化 3 9】



【 0 2 8 8 】

【表 1】

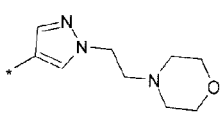
実施例	R基	名称	m/z (ES+AP CI) ⁺	HPLC 保持時間 (分) *
2		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(1-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-6-イルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	404	4.47
3		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	435	3.88
4		シクロブタンカルボン酸{3-[2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	448	3.07
5		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(4-ジメチルアミノメチル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	362 [M-NMe ₂] ⁺	2.90
6		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	433	3.18
7		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-オキサゾール-5-イル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	417	4.62
8		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	354	3.37

10

20

30

40

9		シクロブタンカルボン酸(3-{2-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミノ]-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド	453	2.75
---	---	--	-----	------

*HPLCカラム:21.2×100mm(5 μ m) C-18 Phenomenex社製Gemini;流速:20ml/分;実行時間:9分;開始時の勾配:10%メタノール及び90%水、終了時の勾配:100%メタノール及び0%水;緩衝液として:0.1%トリフルオロ酢酸を水に添加する。

10

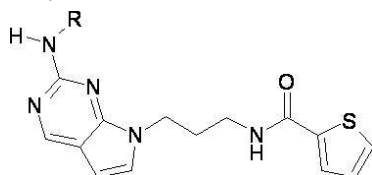
【0289】

[実施例10-14]

実施例10~14は、中間体3及び適切なアミンから実施例1と同様にして調製した(一般構造を以下に、続いて表にまとめた実施例を示す)。

【0290】

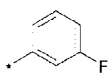
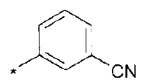

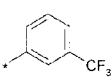
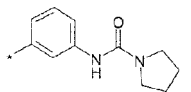
【化40】



20

【0291】

【表2】

実施例	R基	名称	m/z (ES+A PCI) ⁺
10		チオフエン-2-カルボン酸{3-[2-(3-フルオロ-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	396
11		チオフエン-2-カルボン酸{3-[2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	403
12		チオフエン-2-カルボン酸{3-[2-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	379
13		チオフエン-2-カルボン酸{3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	446
14		ピロリジン-1-カルボン酸[3-(7-{3-[(チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニル]-アミド	490

30

40

【0292】

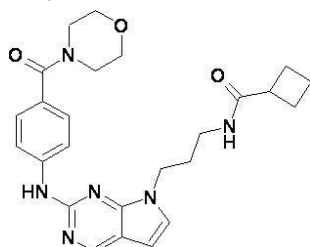
[実施例15]

シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド

【0293】

50

【化 4 1】



【 0 2 9 4】

中間体 1 (236 mg、0.81 mmol)、中間体 8 (200 mg、0.97 mmol)、Pd₂(dba)₃ (26 mg、0.028 mmol)、キサントホス (22 mg、0.038 mmol) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド (135 mg、2.42 mmol) を、ジオキサン (6 mL) と合わせ、密封し、次いで窒素ガスでパージし、反応混合物を 90 で 18 時間加熱した。混合物を蒸発させ、DCM 中 0 ~ 10 % メタノールで溶離するシリカプラグに通して精製した。分取 LCMS (高 pH 緩衝液) によるさらなる精製により、所望生成物を白色固体 (113 mg、36 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 ~ 1.75 (m, 1H)、1.77 ~ 2.00 (m, 5H)、2.02 ~ 2.13 (m, 2H)、2.90 ~ 2.99 (m, 1H)、3.01 ~ 3.08 (m, 2H)、3.48 ~ 3.56 (m, 4H)、3.57 ~ 3.66 (m, 4H)、4.12 ~ 4.20 (m, 2H)、6.46 (d, J = 3.7 Hz, 1H)、7.31 ~ 7.41 (m, 3H)、7.72 (br. s, 1H)、7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、8.72 (s, 1H)、9.71 (br. s, 1H)。m/z (ES + APCI)⁺: 463.3 [M + H]⁺。

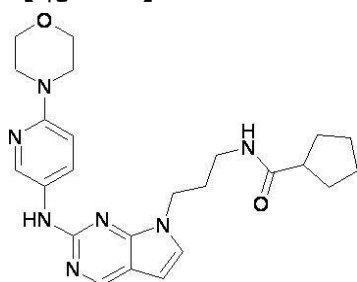
【 0 2 9 5】

[実施例 16]

シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 2 9 6】

【化 4 2】



【 0 2 9 7】

室温の DMF (0.5 mL) 中のシクロペンタンカルボン酸 (18 µL、0.17 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (26 µL、0.18 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル (24 µL、0.18 mmol) で処理し、15 分間撹拌した。DMF (1 mL) 中の中間体 7 (50 mg、0.14 mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、水 (15 mL) で分配し、分離した。水層を DCM (2 × 10 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。粗生成物を分取 LCMS (高 pH 緩衝液) によって精製して、所望生成物をクリーム色の固体 (35 mg、55 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 ~ 1.49 (m, 2H)、1.51 ~ 1.63 (m, 4H)、1.63 ~ 1.72 (m, 2H)、1.86 ~ 1.94 (m, 2H)、2.42 ~ 2.51 (m, 1H)、2.97 ~ 3.04 (m, 2H)、3.31 ~ 3.35 (m, 4H)、3.69 ~ 3.73 (m, 4H)、4.08 ~ 4.13 (m,

2 H)、6.41 (d, J = 3.7 Hz, 1 H)、6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)、7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1 H)、7.77 ~ 7.82 (m, 1 H)、8.05 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1 H)、8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1 H)、8.63 (s, 1 H)、9.21 (br. s, 1 H)。m/z (ES + APCI)⁺: 450 [M + H]⁺

【0298】

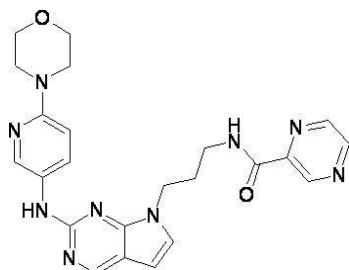
[実施例 17]

ピラジン - 2 - カルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【0299】

10

【化 4 3】



【0300】

室温の DMF (0.5 mL) 中のピラジン - 2 - カルボン酸 (21 mg、0.17 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (26 μ l、0.18 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル (24 μ l、0.18 mmol) で処理し、15 分間撹拌した。DMF (1 mL) 中の中間体 7 (50 mg、0.14 mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、分取 LCMS (高 pH 緩衝液) によって精製して、所望生成物を黄色固体 (41 mg、63%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 2.03 ~ 2.15 (m, 2 H)、3.26 ~ 3.34 (m, 6 H)、3.67 ~ 3.74 (m, 4 H)、4.11 ~ 4.22 (m, 2 H)、6.41 (d, J = 3.7 Hz, 1 H)、6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)、7.31 (d, J = 3.7 Hz, 1 H)、8.03 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1 H)、8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、8.62 (s, 1 H)、8.67 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1 H)、8.84 (d, J = 2.7 Hz, 1 H)、9.02 ~ 9.07 (m, 1 H)、9.14 (d, J = 1.4 Hz, 1 H)、9.18 (br. s, 1 H)。m/z (ES + APCI)⁺: 460.2 [M + H]⁺

20

30

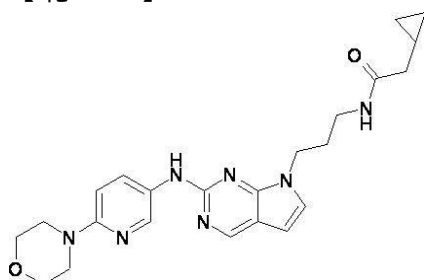
【0301】

[実施例 18]

2 - シクロプロピル - N - { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アセトアミド

【0302】

【化 4 4】



40

【0303】

室温の DMF (0.5 mL) 中のシクロプロピル酢酸 (17 mg、0.17 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (26 μ l、0.18 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル

50

(24 μ l、0.18 mmol)で処理し、さらに15分間撹拌した。DMF (1 mL) 中の中間体7 (50 mg、0.14 mmol)の溶液を添加し、混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、次いで分取LCMS (低pH緩衝液)によって精製した。得られたギ酸塩を、9:1 DCM:メタノールの0.5 gのIsolute-NH₂カートリッジに通して溶離して、遊離塩基を白色固体 (17 mg、27%)として遊離させた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.04~0.09 (m, 2H)、0.36~0.42 (m, 2H)、0.86~0.97 (m, 1H)、1.87~1.97 (m, 4H)、2.99~3.06 (m, 2H)、3.32~3.35 (m, 4H)、3.69~3.73 (m, 4H)、4.09~4.14 (m, 2H)、6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H)、7.75~7.80 (m, 1H)、8.03 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H)、8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.63 (s, 1H)、9.21 (br. s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 436 [M+H]⁺。

10

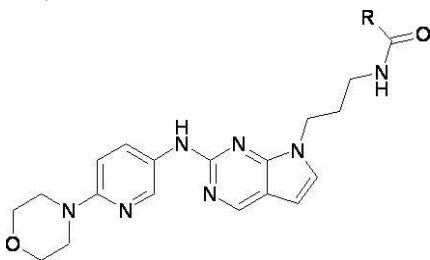
【0304】

[実施例19-22]

実施例19~22は、実施例18と同様にして調製した (一般構造を以下に、続いて表にまとめた実施例を示す)。

【0305】

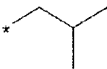



【化45】



20

【0306】

【表 3】

実施例	R基	名称	m/z (ES+APCI) +	HPLC 保持時間 (分)
19		3-メチル-N-{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-ブチルアミド	438	2.23 ^a
20		テトラヒドロ-フラン-3-カルボン酸{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	452	1.88 ^a
21		チアゾール-5-カルボン酸{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	465	1.34 ^b
22		シクロプロパンカルボン酸{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	422	1.40 ^b

^aHPLCカラム:4.6×50mm(5 μm) C-18 Phenomenex社製Gemini-NX;流速:2ml/分;実行時間:4.6分;溶媒A:水中0.1%ギ酸、溶媒B:メタノール;勾配-10~100%B;勾配時間:3.5分。

^bHPLCカラム:4.6×50mm(5 μm) C-18 Xbridge;流速:3ml/分;実行時間:3.2分;溶媒A:水中0.1%水酸化アンモニウム、溶媒B:アセトニトリル;勾配-10~100%B;勾配時間:2.35分。

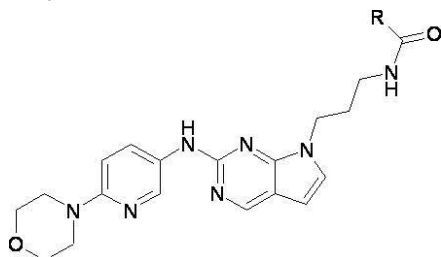
【0307】

[実施例23 - 26]

実施例23~26は、実施例18と同様にして調製した(一般構造を以下に、続いて表にまとめた実施例を示す)。

【0308】

【化46】



【0309】

10



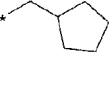
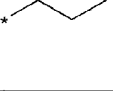
20

30

40

50

【表 4】

実施例	R基	名称	m/z (ES+A PCI) ⁺	HPLC 保 持時間 (分)
23		<i>N</i> -{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-イソブチルアミド	424	2.03 ^a
24		シクロヘキサンカルボン酸{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	464	2.51 ^a
25		2-シクロペンチル- <i>N</i> -{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アセトアミド	464	2.55 ^a
26		<i>N</i> -{3-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-ブチルアミド	424	3.17 ^b

^aHPLCカラム:4.6×50mm(5 μm) C-18 Phenomenex社製Gcmini-NX;流速:2ml/分;実行時間:4.6分;溶媒A:水中0.1%ギ酸、溶媒B:メタノール;勾配-10~100%B;勾配時間:3.5分。

^bHPLCカラム:4.6×50mm(5 μm) C-18 Phenomenex社製Gemini-NX;流速:2ml/分;実行時間:4.6分;溶媒A:水中0.1%水酸化アンモニウム、溶媒B:メタノール;勾配-10~100%B;勾配時間:3.5分。

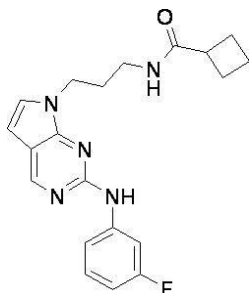
【0310】

[実施例 27]

シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-フルオロ-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド

【0311】

【化 47】



【0312】

4 mL のChromacol社製チューブに、中間体 1 (33 mg、0.11 mmol)、Pd₂(dba)₃ (5 mg、0.0056 mmol)、キサントホス (5 mg、0.009 mmol) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド (30 mg、0.31 mmol) を投入

した。3-フルオロアニリン(16mg、0.15mmol)及びジオキサン(2mL)を添加し、溶液を窒素で2分間バージし、次いで105℃で2時間加熱した。混合物を冷却し、シリカのショートパッド(CH₂Cl₂-MeOH、9:1で溶離)に通して濾過し、濾液を真空濃縮した。分取LCMSによる精製により、生成物を淡黄色固体として得た。¹H(400MHz, d₆-DMSO)9.72(s, 1H)、8.74(s, 1H)、7.90(dt, J=12.8, 2.3Hz, 1H)、7.68(t, J=5.5Hz, 1H)、7.60(dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H)、7.36(d, J=3.2Hz, 1H)、7.29(q, J=8.2Hz, 1H)、6.70(td, J=8.2, 1.8Hz, 1H)、6.48(d, J=3.7Hz, 1H)、4.15(t, J=6.9Hz, 2H)、3.03(q, J=6.4Hz, 2H)、2.93(五重線, J=7.8Hz, 1H)、2.12~1.69(m, 8H); m/z(ES+APCI)⁺: 368([M+H]⁺。

【0313】

[実施例28-31]

実施例28~31は、中間体1及び適切なアミンから実施例27と同様にして調製した。

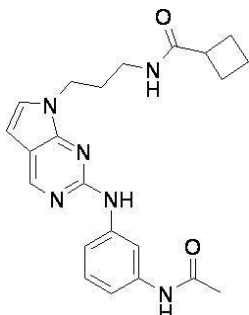
【0314】

[実施例28]

シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-アセチルアミノ-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド

【0315】

【化48】



【0316】

淡黄色固体; ¹H(400MHz, d₆-DMSO)9.89(s, 1H)、9.58(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.40(s, 1H)、7.65(t, J=5.5Hz, 1H)、7.38~7.36(m, 2H)、7.19(t, J=8.2Hz, 1H)、7.05(d, br, J=8.7Hz, 1H)、6.49(d, J=3.7Hz, 1H)、4.22(t, J=6.9Hz, 2H)、3.03(q, J=6.9Hz, 2H)、2.90(五重線, J=8.7Hz, 1H)、2.05(s, 3H)、2.04~1.68(m, 8H); m/z(ES+APCI)⁺: 407([M+H]⁺。

【0317】

[実施例29]

シクロブタンカルボン酸(3-{2-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド

【0318】

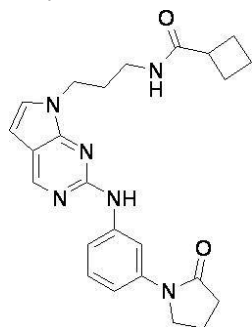
10

20

30

40

【化 4 9】



10

【0319】

オフホワイトの固体； ^1H (400 MHz, MeOD) 8.64 (s, 1H)、8.56 (s, br, 1H)、7.43 (d, br, $J = 6.9$ Hz, 1H)、7.36 (t, br, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.18 (d, br, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、6.51 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、4.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、4.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、3.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、2.91 (五重線, $J = 8.2$ Hz, 1H)、2.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、2.30 ~ 1.78 (m, 12H)； m/z (ES + APCI) $^+$ ：433 [M + H] $^+$ 。

20

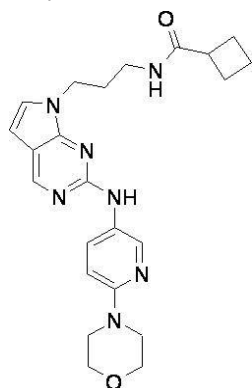
【0320】

[実施例 30]

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【0321】

【化 5 0】



30

【0322】

淡黄色固体； ^1H (400 MHz, MeOD) 8.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.04 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H)、7.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、6.47 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、4.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、3.86 (dd, $J = 5.0, 4.6$ Hz, 4H)、3.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H)、3.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、2.95 (五重線, $J = 8.2$ Hz, 1H)、2.29 ~ 1.77 (m, 8H)； m/z (ES + APCI) $^+$ ：436 [M + H] $^+$ 。

40

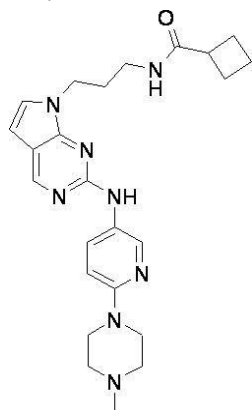
【0323】

[実施例 31]

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド

【0324】

【化 5 1】



10

【 0 3 2 5 】

淡黄色固体； ^1H (400 MHz, MeOD) 8.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.01 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H)、7.15 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、6.47 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、4.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、3.54 ~ 3.51 (m, 4H)、3.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、2.94 (五重線, $J = 8.2$ Hz, 1H)、2.66 ~ 2.62 (m, 4H)、2.39 (s, 3H)、2.33 ~ 1.77 (m, 8H)； m/z (ESI) $^+$: 449 ($[M+H]^+$)。 20

【 0 3 2 6 】

[実施例 3 2、実施例 3 3]

実施例 3 2、実施例 3 3 は、中間体 2 及び適切なアミンから実施例 2 7 と同様にして調製した。

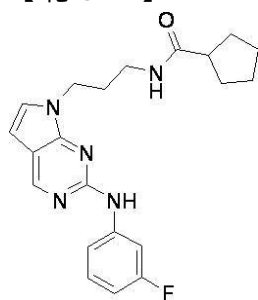
【 0 3 2 7 】

[実施例 3 2]

シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 3 2 8 】

【化 5 2】



30

【 0 3 2 9 】

淡黄色固体； ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 9.74 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、7.90 (dt, $J = 12.8, 2.3$ Hz, 1H)、7.80 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H)、7.56 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H)、7.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、7.29 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H)、6.70 (td, $J = 8.2, 2.8$ Hz, 1H)、6.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、4.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、3.03 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H)、2.49 (五重線, $J = 7.3$ Hz, 1H)、1.94 (五重線, $J = 6.9$ Hz, 2H)、1.70 ~ 1.44 (m, 8H)； m/z (ESI) $^+$: 382 ($[M+H]^+$)。 40

【 0 3 3 0 】

[実施例 3 3]

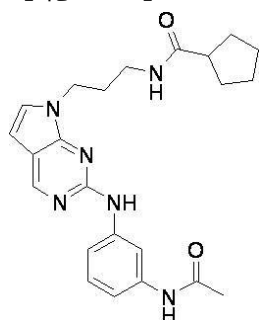
シクロペンタンカルボン酸 { 3 - [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニルアミノ) - ピロ

50

ロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド

【 0 3 3 1 】

【 化 5 3 】



10

【 0 3 3 2 】

淡黄色固体； ^1H (4 0 0 MHz , d_6 - DMSO) 9 . 8 7 (s , 1 H) 、 9 . 5 1 (s , 1 H) 、 8 . 7 0 (s , 1 H) 、 8 . 4 2 (t , $J = 2 . 2$ Hz , 1 H) 、 7 . 7 5 (t , $J = 5 . 5$ Hz , 1 H) 、 7 . 3 8 (dd , $J = 7 . 3$, 1 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 3 4 (d , $J = 3 . 7$ Hz , 1 H) 、 7 . 1 7 (t , $J = 7 . 8$ Hz , 1 H) 、 7 . 0 4 (d , br , $J = 9 . 2$ Hz , 1 H) 、 6 . 7 4 (d , $J = 3 . 7$ Hz , 1 H) 、 4 . 2 3 (t , $J = 7 . 3$ Hz , 2 H) 、 3 . 0 4 (q , $J = 6 . 4$ Hz , 2 H) 、 2 . 4 6 (五重線 , $J = 7 . 8$ Hz , 1 H) 、 2 . 0 5 (s , 3 H) 、 1 . 9 0 (五重線 , $J = 6 . 9$ Hz , 2 H) 、 1 . 6 7 ~ 1 . 4 2 (m , 8 H) ; m/z (ES + APCI) $^+$: 4 2 1 [M + H] $^+$ 。

20

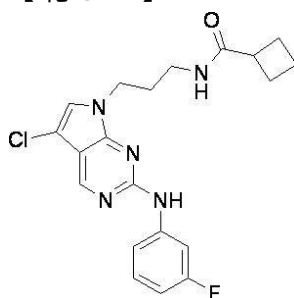
【 0 3 3 3 】

[実施例 3 4]

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド

【 0 3 3 4 】

【 化 5 4 】



30

【 0 3 3 5 】

中間体 4 及び 3 - フルオロアニリンから実施例 2 7 と同様にして調製して、淡黄色固体を得た。 ^1H (4 0 0 MHz , MeOD) 8 . 6 4 (s , 1 H) 、 7 . 8 6 (dt , $J = 1 2 . 4$, 1 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 4 3 (ddd , $J = 8 . 2$, 1 . 8 , 0 . 9 Hz , 1 H) 、 7 . 3 0 (qd , $J = 8 . 2$, 1 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 2 7 (s , 1 H) 、 6 . 7 2 (tdd , $J = 8 . 2$, 2 . 3 , 0 . 9 Hz , 1 H) 、 4 . 2 5 (t , $J = 6 . 9$ Hz , 2 H) 、 3 . 1 9 (t , $J = 6 . 9$ Hz , 2 H) 、 3 . 0 0 (五重線 , $J = 8 . 7$ Hz , 1 H) 、 2 . 2 3 ~ 1 . 7 7 (m , 1 0 H) ; m/z (ES + APCI) $^+$: 4 0 2 / 4 0 4 [M + H] $^+$ 。

40

【 0 3 3 6 】

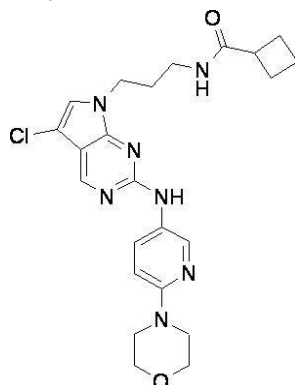
[実施例 3 5]

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル } - アミド

【 0 3 3 7 】

50

【化 5 5】



10

【 0 3 3 8 】

中間体 4 及び 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミンから実施例 2 7 と同様にして調製して、オフホワイトの固体を得た。 ^1H (400 MHz, MeOD) 8.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.01 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H)、7.20 (s, 1H)、6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、4.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、3.87 ~ 3.84 (m, 4H)、3.47 ~ 3.43 (m, 4H)、3.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、2.96 (五重線, $J = 8.7$ Hz, 1H)、2.23 ~ 1.77 (m, 10H); m/z (ESI) $^+$: 470 / 472 [M + H] $^+$ 。

20

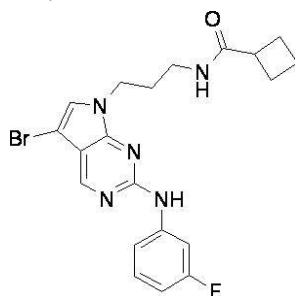
【 0 3 3 9 】

[実施例 3 6]

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 3 4 0 】

【化 5 6】



30

【 0 3 4 1 】

中間体 6 及び 3 - フルオロアニリンから実施例 2 7 と同様にして調製して、生成物を淡黄色固体として得た。 ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 9.89 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、7.88 (dt, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H)、7.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.57 (dddd, $J = 7.3, 1.8, 0.9$ Hz, 1H)、7.30 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H)、6.73 (td, $J = 9.2, 2.8, 0.9$ Hz, 1H)、4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)、3.03 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H)、2.92 (五重線, $J = 8.7$ Hz, 1H)、2.11 ~ 1.65 (m, 8H); m/z (ESI) $^+$: 446 / 448 [M + H] $^+$ 。

40

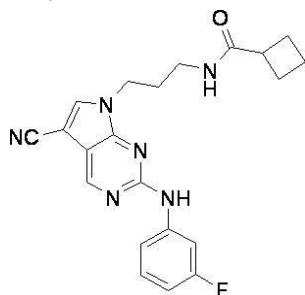
【 0 3 4 2 】

[実施例 3 7]

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [5 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 3 4 3 】

【化 5 7】



【 0 3 4 4 】

10

DMF (0 . 5 m L) 中のプロミド実施例 3 6 (1 5 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) の溶液を、 Pd_2dba_3 (1 . 5 m g 、 0 . 0 0 1 7 m m o l) 、 $dppf$ (2 m g 、 0 . 0 0 3 4 m m o l) 及び $Zn(CN)_2$ (3 9 m g 、 0 . 3 4 m m o l) で処理し、1 分間脱気し、次いで、1 8 0 で 3 0 分間マイクロ波加熱しながら撹拌した。Celite のショートパッドに通す濾過、真空濃縮、及び分取 L C M S による精製により、真空蒸発後に T F A 塩を得た。残留物を CH_2Cl_2 - MeOH、9 : 1 に溶解し、 CH_2Cl_2 - MeOH、9 : 1 で溶離する 5 0 0 m g のアミノプロピルカートリッジに通過させて、遊離塩基 (7 m g 、 5 3 %) を無色固体として遊離させた。 1H (4 0 0 M H z , d_6 - DMSO) 1 0 . 0 3 (s , 1 H) 、 8 . 9 4 (s , 1 H) 、 8 . 3 3 (s , 1 H) 、 7 . 8 5 (d t , J = 1 2 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 6 8 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 5 8 (d d d , J = 8 . 2 , 1 . 8 , 0 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 3 2 , (q , J = 8 . 2 H z , 1 H) 、 6 . 7 6 (t d d , J = 8 . 9 , 2 . 8 , 0 . 9 H z , 1 H) 、 4 . 2 0 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H) 、 3 . 0 4 (q , J = 6 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 9 2 (五重線 , J = 8 . 7 H z , 1 H) 、 2 . 1 0 ~ 1 . 6 8 (m , 8 H) ; m/z (E S + A P C I) $^+$: 3 9 3 [M + H] $^+$ 。

20

【 0 3 4 5 】

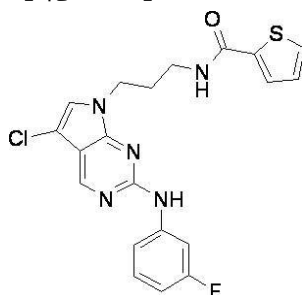
[実施例 3 8]

チオフエン - 2 - カルボン酸 { 3 - [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 3 4 6 】

30

【化 5 8】



【 0 3 4 7 】

40

中間体 5 及び 3 - フルオロアニリンから実施例 2 7 と同様にして調製して、白色固体を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) 1H p p m 2 . 0 3 (2 H , m) 、 3 . 2 1 (2 H , q , J = 6 . 4 1 H z) 、 4 . 1 7 (2 H , t , J = 6 . 8 7 H z) 、 6 . 6 2 ~ 6 . 6 9 (1 H , m) 、 7 . 0 8 (1 H , d d , J = 5 . 0 4 , 3 . 6 6 H z) 、 7 . 1 6 ~ 7 . 2 4 (1 H , m) 、 7 . 5 3 ~ 7 . 5 5 (1 H , m) 、 7 . 5 6 (1 H , s) 、 7 . 6 6 (1 H , d d , J = 3 . 8 9 , 1 . 1 4 H z) 、 7 . 6 9 (1 H , d d , J = 5 . 0 4 , 1 . 3 7 H z) 、 7 . 8 1 (1 H , d t , J = 1 2 . 4 8 , 2 . 2 3 H z) 、 8 . 5 0 (1 H , t , J = 5 . 7 2 H z) 、 8 . 7 0 (1 H , s) 、 9 . 8 4 (1 H , s) ; m/z (E S + A P C I) $^+$: 4 3 0 / 4 3 2 [M + H] $^+$ 。

50

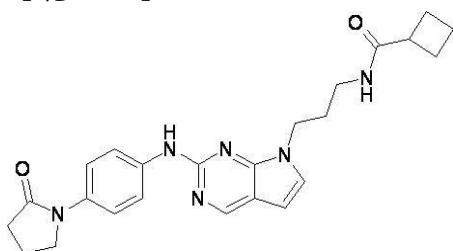
【 0 3 4 8 】

[実施例 3 9]

シクロブタンカルボン酸 (3 - { 2 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピル) - アミド

【 0 3 4 9 】

【 化 5 9 】



10

【 0 3 5 0 】

ジオキサン (1 . 5 m L) 中の、中間体 1 (4 0 m g 、 0 . 1 3 7 m m o l) 、 1 - (4 - アミノ - フェニル) - ピロリジン - 2 - オン (2 9 m g 、 0 . 1 6 4 m m o l) 、 キサントホス (6 . 3 m g 、 0 . 0 1 1 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (7 . 5 m g 、 0 . 0 0 8 m m o l) 及びナトリウム *tert* - ブトキシド (3 9 m g 、 0 . 4 1 0 m m o l) を、密封したChromacol社製チューブに投入した。内容物を脱気し、窒素雰囲気下に置いた。混合物を撹拌し、100℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固させた。残留物を 5 : 1 DCM : MeOH に溶解し、シリカゲルのプラグに通過させ、濃縮乾固させた。残留物を DMSO (1 m L) に溶解し、分取 HPLC (低 pH 緩衝液) によって精製して、生成物 (2 1 m g 、 3 5 %) を提供した。 1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ 1 . 6 6 ~ 1 . 7 5 (m , 1 H) 1 . 7 9 ~ 1 . 9 9 (m , 5 H) 2 . 0 1 ~ 2 . 1 2 (m , 4 H) 2 . 4 4 ~ 2 . 4 8 (m , 2 H) 2 . 9 0 ~ 2 . 9 5 (m , 1 H) 2 . 9 9 ~ 3 . 0 6 (m , 2 H) 3 . 7 9 ~ 3 . 8 4 (m , 2 H) 4 . 1 4 (t , J = 6 . 8 7 H z , 2 H) 6 . 4 3 (d , J = 3 . 2 1 H z , 1 H) 7 . 2 8 (d , J = 3 . 6 6 H z , 1 H) 7 . 5 3 ~ 7 . 5 7 (m , 2 H) 7 . 7 0 (t , J = 5 . 7 2 H z , 1 H) 7 . 8 3 ~ 7 . 8 7 (m , 2 H) 8 . 6 7 (s , 1 H) 9 . 4 2 (s , 1 H) ; m / z (ES + APCI) $^+$: 4 3 3 [M + H] $^+$ 。

20

30

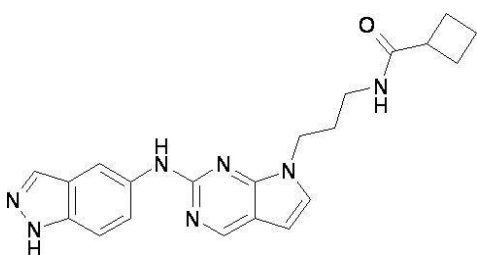
【 0 3 5 1 】

[実施例 4 0]

シクロブタンカルボン酸 { 3 - [2 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 3 5 2 】

【 化 6 0 】



40

【 0 3 5 3 】

n - ブタノール (1 m L) 中の、中間体 1 (4 0 m g 、 0 . 1 3 7 m m o l) 、 1 H - インダゾール - 5 - イルアミン (4 4 m g 、 0 . 3 3 1 m m o l) 及び氷酢酸 (7 8 μ L 、 1 . 3 7 m m o l) の混合物を、密封したマイクロ波反応器バイアルに投入した。反応混合物を、Biotage社製 I-60 マイクロ波反応器内、150℃で40分間照射した。混合物を濃縮し、残留物を DMSO (1 m L) に溶解し、分取 HPLC (高 pH 緩衝液) によって精製して、生成物 (8 . 5 m g 、 1 6 %) を提供した。 1H NMR (4 0 0 M H z ,

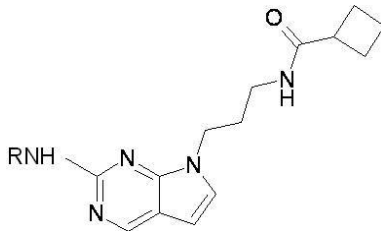
50

DMSO- d_6) H ppm 1.64 ~ 1.73 (m, 1H) 1.75 ~ 1.83 (m, 1H) 1.87 ~ 1.99 (m, 4H) 2.00 ~ 2.12 (m, 2H) 2.85 ~ 2.92 (m, 1H) 3.06 (q, $J = 6.56$ Hz, 2H) 4.16 (t, $J = 6.87$ Hz, 2H) 6.43 (d, $J = 3.66$ Hz, 1H) 7.28 (d, $J = 3.66$ Hz, 1H) 7.45 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H) 7.63 (dd, $J = 9.16, 1.83$ Hz, 1H) 7.67 ~ 7.73 (m, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.43 (d, $J = 1.37$ Hz, 1H) 8.68 (s, 1H) 9.39 (s, 1H); m/z (ESI) $^+$: 390 $[M + H]^+$ 。

【0354】

[実施例 41 - 53]

【化 61】

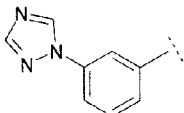
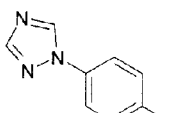
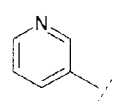
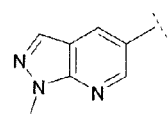
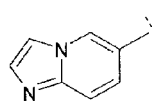
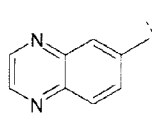
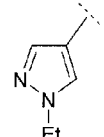
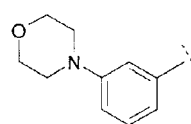


【0355】

下記の表にまとめた実施例は、中間体 1 及び適切なアミンから実施例 40 と同様にして合成した。

【0356】

【表 5】

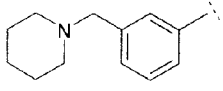
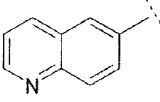
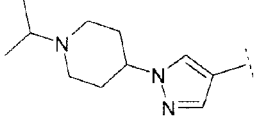
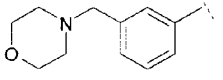
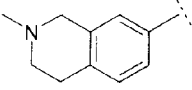
実施例	R	名称	m/z (ES+APCI) ⁺	HPLC 保持時間 (分) *
41		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	417	1.56
42		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド ^c	417	1.51
43		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	351	1.42
44		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド ^{**}	405	1.46
45		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	390	1.42
46		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(キノキサリン-6-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	402	1.51
47		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	368	1.43
48		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピ	435	1.70

10

20

30

40

		リミジン-7-イル]-プロピル}-アミド		
49		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	447	1.99
50		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(キノリン-6-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	401	1.58
51		シクロブタンカルボン酸{3-[2-[1-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	465	1.59
52		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	449	1.62
53		シクロブタンカルボン酸{3-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド	419	1.66

*HPLCカラム:4.6×50mm(5μm) C-18 Xbridge;流速:3ml/分;実行時間:3.2分;溶媒A:水中0.1%水酸化アンモニウム 溶媒B:アセトニトリル;勾配-10~100%B;勾配時間:2.35分。

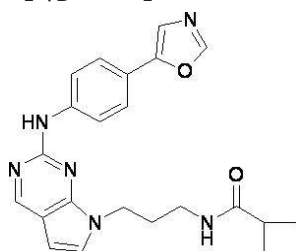
【0357】

【実施例54】

シクロブタンカルボン酸{3-[2-(4-オキサゾール-5-イル-フェニルアミノ)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル}-アミド

【0358】

【化62】



【0359】

シクロブタンカルボン酸[3-(2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-プロピル]-アミド(40mg、0.137mmol)、4-オキサゾール-5

10

20

30

40

50

-イル-フェニルアミン(26.3mg、0.164mmol)、Pd₂(dba)₃(7.5mg、0.008mmol)、キサントホス(6.3mg、0.011mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(39.4mg、0.410mmol)を、密封したchromacol社製チューブ中でジオキサン(1.5mL)と合わせ、脱気し、次いで窒素ガスでパージした。反応混合物を100℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却させ、濃縮し、DCM/メタノールで溶離するシリカプラグに通して精製した。残留物を質量トリガー分取HPLC(低pH緩衝液)によって精製した。精製した材料をアミノプロピルカートリッジに通過させて、生成物を白色固体(19mg、34%)として生じさせた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.63~1.88(m, 2H) 1.93(t, J=6.6Hz, 4H) 1.99~2.15(m, 2H) 2.93(t, J=8.5Hz, 1H) 3.05(q, J=6.0Hz, 2H) 4.17(t, J=6.18Hz, 2H) 6.42~6.47(m, 1H) 7.33(dd, J=3.6, 1.8Hz, 1H) 7.51(s, 1H) 7.56~7.75(m, 3H) 7.99(d, J=7.3Hz, 2H) 8.37(d, J=1.8Hz, 1H) 8.72(d, J=1.8Hz, 1H) 9.67(s, 1H); m/z(ES+APCI)⁺: 417[M+H]⁺。

10

【0360】

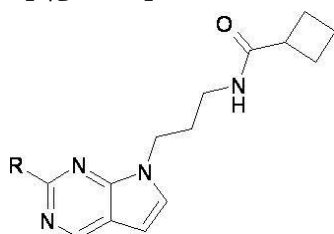
[実施例55-60]

実施例55~60は、中間体1及び適切なアミンから実施例54と同様にして調製した(一般構造を以下に、続いて表にまとめた実施例を示す)。

20

【0361】

【化63】



【0362】

30

【表 6】

実施例	R ² 基	名称	m/z (ES+APCI) +	HPLC 保持時間 (分) *
55		シクロブタンカルボン酸(3-{2-[6-(4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド	463	1.46
56		シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド	447	1.76
57		シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド	463	1.39
58		シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド	477	1.64
59		シクロブタンカルボン酸(3-{2-[4-(4-シアノ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-プロピル)-アミド	472	1.63
60		シクロブタンカルボン酸[3-(2-{4-[1-(2-フルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニルアミノ}-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-プロピル]-アミド	479	1.80

*HPLCカラム:4.6×50mm(5 μm) C-18 Xbridge;流速:3ml/分;実行時間:3.2分;溶媒A:水中0.1%水酸化アンモニウム 溶媒B:アセトニトリル;勾配-10~100%B;勾配時間:2.35分。

10

20

30

40

【0363】

結果

以下に例示する全ての化合物は、TBK1に対して10 μM以上のIC₅₀値を有する。表2は、各化合物についての効能スコアを示す(*** = TBK1 IC₅₀ 100 nM未満; ** = TBK1 IC₅₀ 100 nM ~ 1 μM; * = TBK1 IC₅₀ 1 μM ~ 10 μM)。

【0364】

【表 7】

表1:本発明による選択化合物

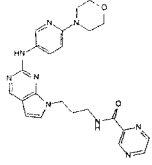
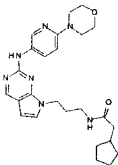
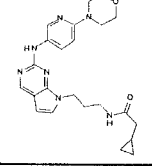
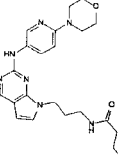
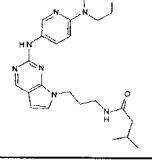
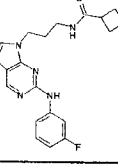
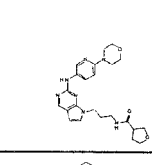
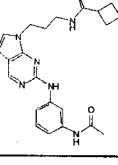
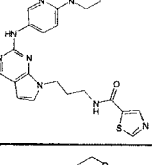
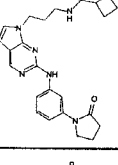
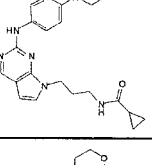
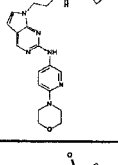
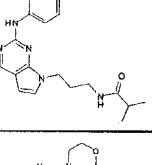
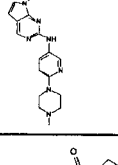
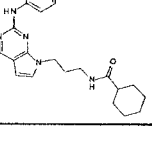
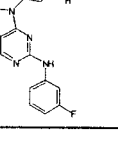
	実施例5		実施例13
	実施例6		実施例14
	実施例7		実施例15
	実施例8		実施例16
	実施例17		実施例25
	実施例18		実施例26
	実施例19		実施例27
	実施例20		実施例28

10

20

30

40

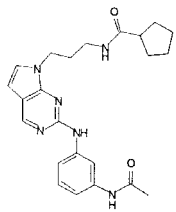
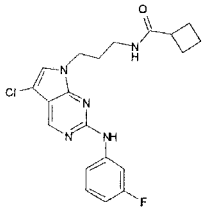
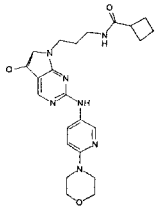
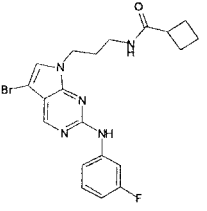
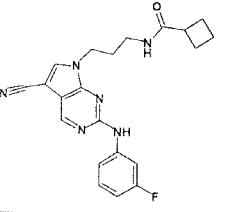
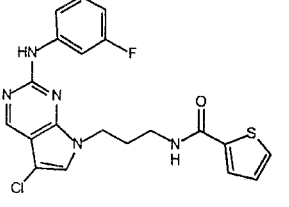
	实施例17		实施例25
	实施例18		实施例26
	实施例19		实施例27
	实施例20		实施例28
	实施例21		实施例29
	实施例22		实施例30
	实施例23		实施例31
	实施例24		实施例32

10

20

30

40

	实施例33
	实施例34
	实施例35
	实施例36
	实施例37
	实施例38

10

20

30

40

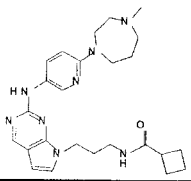
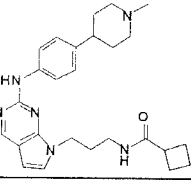
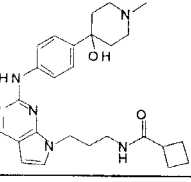
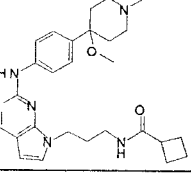
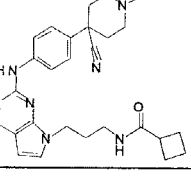
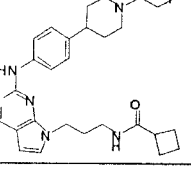
構造	実施例	構造	実施例
	実施例 39		実施例 47
	実施例 40		実施例 48
	実施例 41		実施例 49
	実施例 42		実施例 50
	実施例 43		実施例 51
	実施例 44		実施例 52
	実施例 45		実施例 53
	実施例 46		実施例 54

10

20

30

40

構造	実施例
	実施例 55
	実施例 56
	実施例 57
	実施例 58
	実施例 59
	実施例 60

10

20

30

40

【表 8】

表2:本発明の選択化合物の効能スコア

*** = TBK1 IC₅₀ <100nM** = TBK1 IC₅₀ 100nM~1 μ M* = TBK1 IC₅₀ 1 μ M~10 μ M

実施例1	***
実施例2	***
実施例3	***
実施例4	***
実施例5	***
実施例6	***
実施例7	***
実施例8	***
実施例9	**
実施例10	***
実施例11	**
実施例12	**
実施例13	*
実施例14	**
実施例15	***
実施例16	***
実施例17	**
実施例18	**
実施例19	**
実施例20	***
実施例21	**
実施例22	**
実施例23	*
実施例24	**

10

20

30

40

実施例25	**
実施例26	**
実施例27	***
実施例28	***
実施例29	**
実施例30	***
実施例31	**
実施例32	**
実施例33	***
実施例34	***
実施例35	***
実施例36	***
実施例37	**
実施例38	**

10

20

実施例39	***
実施例40	***
実施例41	***
実施例42	***
実施例43	***
実施例44	***
実施例45	***
実施例46	***
実施例47	***
実施例48	***
実施例49	***
実施例50	***
実施例51	***
実施例52	***
実施例53	***
実施例54	***

30

40

実施例55	**
実施例56	***
実施例57	***
実施例58	***
実施例59	***
実施例60	***

10

【 0 3 6 6 】

(参考文献)

20

1. Rezaie, T., Child, A., Hitchings, R., Brice, G., Miller, L., Coca-Prados, M., Heon, E., Krupin, T., Ritch, R., Kreutzer, D., Crick, R.P. and Sarfarazi, M. (2002) Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 295, 1077-1079
2. Sarfarazi, M. and Rezaie, T. (2003) Optineurin in primary open angle glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 16, 529-541
3. Tezel, G. and Wax, M.B. (2000) Increased production of tumour necrosis factor -alpha by glial cells exposed to stimulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci* 20, 8693-8700
4. Yuan, L. and Neufeld, A.H. (2000) Tumor necrosis factor-alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia* 32, 42-50
5. Perry et al (*J Exp Med* 199, 1651-1658, 2004) compared the role of TBK1 in interferon responses induced by a number of stimuli. TBK^{-/-} mice were deficient in their ability to up regulate IFN beta production
6. McWhirter et al (*PNAS* 101, 233 238, 2004) Demonstrate that induction of type I interferon and related genes depends on TBK1. They also show that IKKepsilon and TBK1 directly phosphorylate serine residues that are critical for IRF3 activation
7. Hemmi et al (*J Exp Med* 199, 1641-1650, 2004) indicate that TBK1 and IKK are essential for the activation of IFN beta and IFN inducible genes
8. Davies, S. P., Reddy, H., Caivano, M. and Cohen, P. (2000) Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J* 351, 95-105
9. Bain, J., McLauchlan, H., Elliott, M. and Cohen, P. (2003) The specificities of protein kinase inhibitors: an update. *Biochem J* 371, 199-204
10. Schwamborn, K., Weil, R., Courtois, G., Whiteside, S.T. and Israel, A. (2000) Phorbol esters and cytokines regulate the expression of the NEMO-related protein, a molecule involved in a NF-kappa B-independent pathway. *J Biol Chem* 275, 22

30

40

50

780-22789

11. 11. Morton, S., Hesson, L., Pegg, M. and Cohen, P. (2008) Enhanced binding of TBK1 by an optineurin mutant that causes a familial form of primary open angle glaucoma. FEBS Letters 582, 997-1002

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/000394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D487/04	A61K31/519	A61P19/00
A61P27/06	A61P29/00	A61P35/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/140222 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BRAIN CHRISTOPHER THOMAS) 6 December 2007 (2007-12-06) cited in the application claims 1,43	1-22
A	WO 2005/080393 A1 (IRM LLC [US]; CHOI HA-SOON [US]; WANG ZHICHENG [US]; GRAY NATHANAEEL SC) 1 September 2005 (2005-09-01) cited in the application Compounds Ia claims 1,8	1-24
A	EP 0 795 556 A1 (PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]) 17 September 1997 (1997-09-17) claims 1,6	1-22
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 May 2010		Date of mailing of the international search report 17/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/000394

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/107760 A1 (IRM LLC [US]; HONG JIYONG [US]; GRAY NATHANAEL S [US]; SCHULTZ PETER []) 17 November 2005 (2005-11-17) page 26, paragraph 2; claim 1; example 58 -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2010/000394

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007140222 A2	06-12-2007	AR 061124 A1	06-08-2008
		AU 2007267645 A1	06-12-2007
		CA 2652044 A1	06-12-2007
		CL 15042007 A1	09-05-2008
		CN 101594871 A	02-12-2009
		CR 10433 A	15-01-2009
		EA 200802332 A1	30-06-2009
		EC SP088910 A	30-12-2008
		EP 2029145 A2	04-03-2009
		JP 2009538341 T	05-11-2009
		KR 20090014219 A	06-02-2009
		SM AP200800069 A	23-12-2008
		US 2009318441 A1	24-12-2009
		UY 30369 A1	02-01-2008
		ZA 200809382 A	27-01-2010
WO 2005080393 A1	01-09-2005	AU 2005214352 A1	01-09-2005
		BR PI0507668 A	17-07-2007
		CA 2553785 A1	01-09-2005
		CN 1918158 A	21-02-2007
		EP 1713806 A1	25-10-2006
		JP 2007522241 T	09-08-2007
		US 2007225306 A1	27-09-2007
EP 0795556	A1	17-09-1997 JP 9323995 A	16-12-1997
WO 2005107760	A1	17-11-2005 NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
	A 6 1 P 29/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ハフ ジョアン

イギリス国 エヌダブリュー 7 1 エイディー ロンドン ミルヒル パートンホールレーン 1 - 3 メディカルリサーチカウンシル

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE03 FF01 GG04 HH03 HH04

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA33 ZA45

ZA81 ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZB35

【要約の続き】

ロシクロアルキル、アリアル及びヘテロアリアルから独立に選択され、そのそれぞれは置換されていてもよい] に関する。本発明のさらなる態様は、それを含む医薬組成物、並びにがん、敗血性ショック、原発性開放隅角緑内障 (P O A G)、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、変形性関節症、子宮内膜症、慢性炎症及びアルツハイマー病から選択される障害を治療又は予防するための方法に関する。本発明の別の態様は、何らかの異常なキナーゼ活性によって引き起こされる、それに関連する、又はそれを伴う障害であって、該キナーゼが T B K 1、E R K 8、C D K 2、M A R K 3、Y E S 1、V E G - F R、I K K イブシロン及びそれらの組合せから選択される障害の予防又は治療のための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。