

(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2008-506761

(P2008-506761A)

(43) 公表日 平成20年3月6日(2008.3.6)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 275/02 (2006.01)	C07D 275/02	4C033
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	111
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12	CSP
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 141 頁) 最終頁に続く

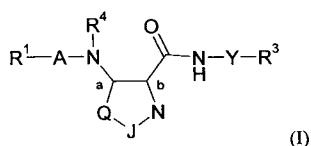
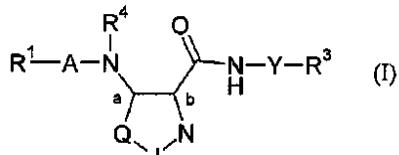
(21) 出願番号	特願2007-522032 (P2007-522032)	(71) 出願人	504162110 アステックス、セラピューティックス、リ ミテッド A S T E X T H E R A P E U T I C S L I M I T E D
(86) (22) 出願日	平成17年7月22日 (2005.7.22)		
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月22日 (2007.3.22)		
(86) 國際出願番号	PCT/GB2005/002888		
(87) 國際公開番号	W02006/008545		
(87) 國際公開日	平成18年1月26日 (2006.1.26)		
(31) 優先権主張番号	0416373.9	(74) 代理人	100075812 弁理士 吉武 賢次
(32) 優先日	平成16年7月22日 (2004.7.22)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(33) 優先権主張国	英國 (GB)	(74) 代理人	100094640 弁理士 紺野 昭男
(31) 優先権主張番号	0501310.7		
(32) 優先日	平成17年1月22日 (2005.1.22)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プロテインキナーゼ阻害剤としてのチアゾールおよびイソチアゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または症状の予防または治療に用いるための化合物を提供する。この化合物は式(I)：



((I) およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物)

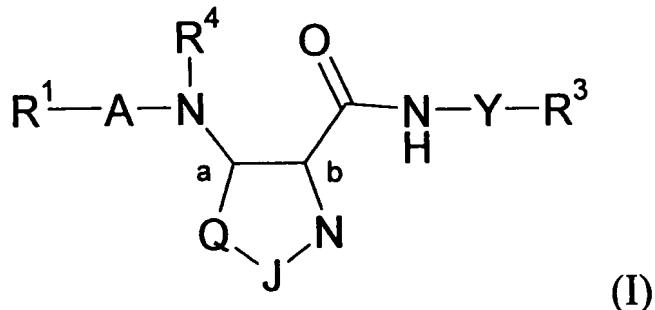
[式中、Aは結合、C=O、NR^g (C=O)またはO (C=O)であり、ここで、R^gは水素、または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄ヒドロカルビルであり；Yは結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；QはSまたはCR²であり；JはSまたはCHであり；ただし、QとJの一方はSであり、QとJの他方はSでなく；QがSであるとき、環炭素原

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または症状の予防または治療に用いるための、下記式(Ⅰ)の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物：

【化1】



[式中、

Aは、結合、C = O、NR^g (C = O)またはO (C = O)であり、ここで、R^gは水素、または必要に応じてヒドロキシもしくはC_{1～4}アルコキシにより置換されていてよいC_{1～4}ヒドロカルビルであり；

Yは、結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

Qは、SまたはCR²であり；

Jは、SまたはCHであり；ただし、QとJの一方はSであり、QとJの他方はSでない；

QがSであるとき、環の炭素原子「a」と「b」の間に二重結合が存在し、環の窒素NとJの間に二重結合が存在し；かつ、JがSであるとき、Qと環炭素原子「a」の間に二重結合が存在し、環窒素Nと環炭素原子「b」の間に二重結合が存在し；

R¹は、水素；3～12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または、必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C_{1～4}ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C_{1～4}ヒドロカルビルアミノ、および3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてよいC_{1～8}ヒドロカルビル基であり、ここで、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基により置き換えられていてよく；

R²は、水素；ハロゲン；C_{1～4}アルコキシ（例えば、メトキシ）；または、必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシリルもしくはC_{1～4}アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよいC_{1～4}ヒドロカルビル基であり；

R³は、水素、ならびに3～12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

R⁴は、水素；または、必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシリルもしくはC_{1～4}アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよいC_{1～4}ヒドロカルビル基である]。

【請求項 2】

下記式(Ⅰb)を有する、請求項1に記載の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物：

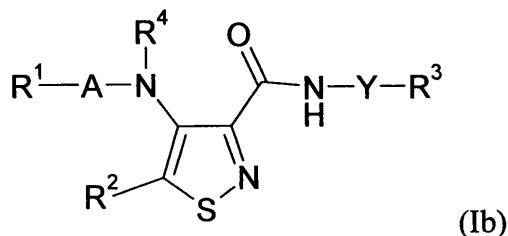
10

20

30

40

【化2】



[式中、

10

Aは、結合、 $C = O$ 、 NR^g ($C = O$) または O ($C = O$) であり、ここで、 R^g は水素、または必要に応じてヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビルであり；

Yは、結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R^1 は、水素；3～12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または、必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、および3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂ から選択される原子または基により置き換えられてもよい；

20

R^2 は、水素；ハロゲン； C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）；または必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシリルもしくは C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基であり；

R^3 は、水素、ならびに3～12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

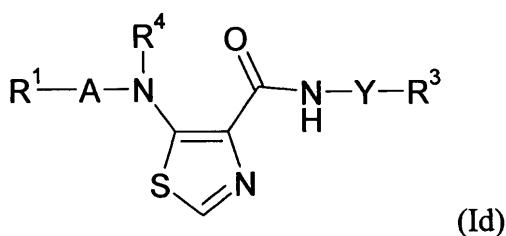
R^4 は、水素、または必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシリルもしくは C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である]。

30

【請求項3】

下記式(I d)を有する、請求項1に記載の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物：

【化3】



40

[式中、

Aは結合、 $C = O$ 、 NR^g ($C = O$) または O ($C = O$) であり、ここで、 R^g は水素、または必要に応じてヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビルであり；

Yは結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R^1 は水素；3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基；または必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、および3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてよい C_{1-8}

50

ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基により置き換えられていてもよく；

R³は水素、3～12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

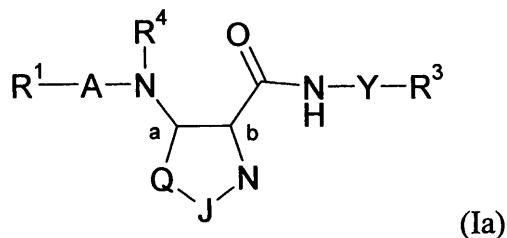
R⁴は水素、または必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはC_{1～4}アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてもよいC_{1～4}ヒドロカルビル基である]。

【請求項4】

下記式(Ia)の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物：

【化4】

10



[式中、

Aは、結合、C=O、NR^g（C=O）またはO（C=O）であり、ここで、R^gは水素、または必要に応じてヒドロキシもしくはC_{1～4}アルコキシにより置換されていてもよいC_{1～4}ヒドロカルビルであり；

20

Yは、結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

Qは、SまたはCR²であり；

Jは、SまたはCHであり；ただし、QとJの一方はSであり、QとJの他方はSでない；

QがSであるとき、環の炭素原子「a」と「b」の間に二重結合が存在し、環の窒素NとJの間に二重結合が存在し；かつ、JがSであるとき、Qと環炭素原子「a」の間に二重結合が存在し、環窒素Nと環炭素原子「b」の間の二重結合が存在し；

R¹は、(i)3～12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または(ii)3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基により置換されたC_{1～4}ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C_{1～4}ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C_{1～4}ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基によりさらに置換されていてもよく、ここで、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置き換えられていてもよく；

30

R²は、水素；ハロゲン；C_{1～4}アルコキシ；または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC_{1～4}アルコキシにより置換されていてもよいC_{1～4}ヒドロカルビル基であり；

R³は、3～12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

40

R⁴は、水素；または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC_{1～4}アルコキシにより置換されていてもよいC_{1～4}ヒドロカルビル基であり；

ただし、

(A)部分Q-Jを含む環がチアゾール環であり、Aが結合であり、R⁴が水素であり、R¹がシクロヘキシルであり、Yが結合であり、かつ、R³がメトキシ置換ジベンゾフラン基である化合物；および

(B)部分Q-Jを含む環がチアゾール環であり、Aが結合であり、R⁴が水素であり、R¹が4-ピリジルメチルまたは5-キノリニルであり、かつ、Y-R³が3,4-ジクロロフェニル、4-フェノキシフェニル、4-ビフェニル、4-シクロヘキシルフェニルおよび3-イソキノリニルから選択される化合物

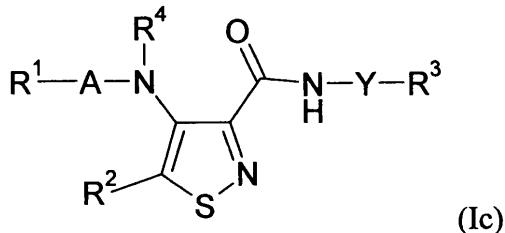
50

は除く]。

【請求項 5】

下記式(Ic)を有する、請求項4に記載の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化5】



10

[式中、

Aは、結合、C=O、NR^g(C=O)またはO(C=O)であり、ここで、R^gは水素、または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビルであり；

Yは、結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R¹は、(i)3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または(ii)3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基により置換されたC₁~₄ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁~₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁~₄ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基によりさらに置換されていてもよく、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置き換えられてもよく；

R²は、水素；ハロゲン；C₁~₄アルコキシ；または、必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビル基であり；

R³は、3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

R⁴は、水素；または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビル基である]。

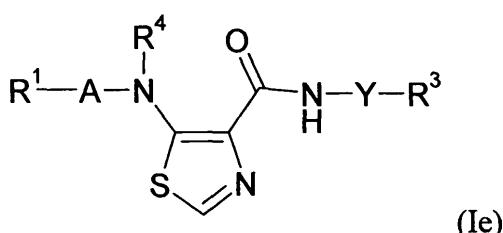
20

30

【請求項 6】

下記式(Ie)を有する、請求項4に記載の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化6】



40

[式中、

Aは、結合、C=O、NR^g(C=O)またはO(C=O)であり、ここで、R^gは水素または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビルであり；

Yは、結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R¹は、(i)3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または(ii)3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基により置換されたC₁~₄ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁~₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁~₄ヒドロカル

50

ビルアミノから選択される 1 以上の置換基のよりさらに置換されていてもよく、このヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO および SO₂ から選択される原子または基により置き換えられていてもよく；

R³ は、3～12 環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

R⁴ は、水素；または、必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくは C_{1～4} アルコキシにより置換されていてもよい C_{1～4} ヒドロカルビル基であり；

ただし、

(A) A が結合であり、R⁴ が水素であり、R¹ がシクロヘキシリルであり、Y が結合であり、かつ、R³ がメトキシ置換ジベンゾフラン基である、化合物；および

(B) A が結合であり、R⁴ が水素であり、R¹ が 4 - ピリジルメチルまたは 5 - キノリニルであり、かつ、Y - R³ が 3, 4 - デクロロフェニル、4 - フェノキシフェニル、4 - ビフェニル、4 - シクロヘキシリルフェニルおよび 3 - イソキノリルから選択される、化合物

は除く】。

【請求項 7】

A が、C = O である、請求項 4～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁴ が、水素または C_{1～3} アルキル、より好ましくは水素またはメチル、最も好ましくは水素である、請求項 4～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁸ が、水素、または C_{1～3} アルキル、より好ましくは水素またはメチルであり、最も好ましくは、水素に記載の化合物である、請求項 4～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R² が、水素またはメチルであり、最も好ましくは、水素である、請求項 4～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R¹ が、3～12 環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基である、請求項 4～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹ が、3～12 環員を有する炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1～4} ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C_{1～4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ - またはジ - C_{1～4} ヒドロカルビルアミノから選択される 1 以上の置換基のよりさらに置換されていてもよく、かつ、このヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO および SO₂ から選択される原子または基により置き換えられていてもよい、請求項 4～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

炭素環式環または複素環式環が、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ - またはジ - C^{1～4} ヒドロカルビルアミノ、3～12 環員を有する炭素環式基および複素環式基、R^a - R^b 基から選択される 1 以上の置換基 R^{1～0} により必要に応じて置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基であり、

ここで、R^a は、結合、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、X¹C(X²)X¹、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c または NR^cSO₂ であり、R^b は、水素、3～12 環員を有する炭素環式基および複素環式基、ならびに必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ - またはジ - C_{1～4} ヒドロカルビルアミノ、3～12 環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1～8} ヒドロカルビル基から選択され、この C_{1～8} ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は必要に応じて O、S、SO、SO₂

10

20

30

40

50

、 N R^c 、 $\text{X}^1 \text{C}(\text{X}^2)$ 、 $\text{C}(\text{X}^2) \text{X}^1$ または $\text{X}^1 \text{C}(\text{X}^2) \text{X}^1$ により置き換えられてもよく；

R^c は水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され；かつ

X^1 は O 、 S または N R^c であり、 X^2 は $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ または $=\text{N R}^c$ である、請求項 1 1 または 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記置換基が、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、基 $\text{R}^a - \text{R}^b$ からなる R^{10a} 基から選択され、

ここで、 R^a は、結合、 O 、 CO 、 $\text{X}^3 \text{C}(\text{X}^4)$ 、 $\text{C}(\text{X}^4) \text{X}^3$ 、 $\text{X}^3 \text{C}(\text{X}^4)$ X^3 、 S 、 SO 、または SO_2 であり、 R^b は、水素、ならびに必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシおよび 3 ~ 6 環員を有する単環式非芳香族炭素環式基または複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され；ここで、この C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は必要に応じて、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{X}^3 \text{C}(\text{X}^4)$ 、 $\text{C}(\text{X}^4) \text{X}^3$ または $\text{X}^3 \text{C}(\text{X}^4) \text{X}^3$ (X^3 は O または S であり、 X^4 は $=\text{O}$ または $=\text{S}$ である) により置き換えられていてもよい、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

炭素環式基および複素環式基が、置換および非置換フェニル基である、請求項 1 3 または 1 4 に記載の化合物。

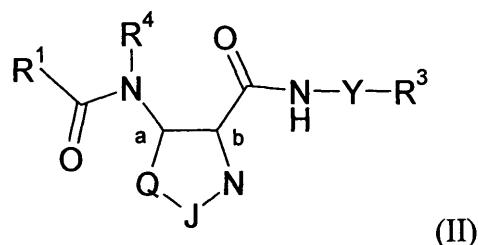
【請求項 1 6】

A が、 $\text{C}=\text{O}$ であり、かつ、 $\text{R}^1 - \text{A}$ が表 1 に示される基から選択される基のいずれかである、請求項 4 ~ 1 5 いずれかの請求項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

下記式 (II) を有する、請求項 4 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、 N -オキシドおよび溶媒和物：

【化 7】

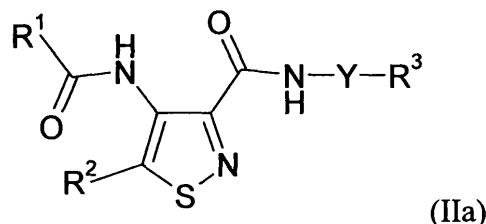


[式中、 Q および J は本明細書で定義される通りであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Y は各々独立に請求項 4 ~ 1 6 のいずれか一項で定義される R^1 、 R^2 、 R^3 および Y から選択される]。

【請求項 1 8】

下記式 (IIa) を有する、請求項 1 7 に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、 N -オキシドおよび溶媒和物：

【化 8】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Y は各々独立に請求項 1 7 で定義される R^1 、 R^2 、 R^3 および Y から選択される]。

【請求項 1 9】

10

20

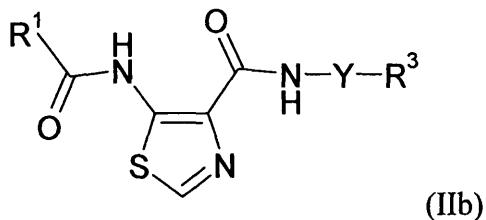
30

40

50

式(IIb)を有する、請求項17に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化9】



10

[式中、R¹、R³およびYは各々独立に請求項17で定義されるR¹、R³およびYから選択される]。

【請求項20】

R¹が、

(i) フッ素；塩素；ヒドロキシ；O、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員および6員の飽和複素環式基（これらの複素環式基は必要に応じて1以上のC₁～₄アルキル基により置換されていてもよい）；C₁～₄ヒドロカルビルオキシ；およびC₁～₄ヒドロカルビル[ここで、これらのC₁～₄ヒドロカルビルおよびC₁～₄ヒドロカルビルオキシ基は必要に応じて、ヒドロキシ、フッ素、C₁～₂アルコキシ、アミノ、モノおよびジ-C₁～₄アルキルアミノ、フェニル、ハロフェニル、3～7環員（より好ましくは、4、5もしくは6環員、例えば、5もしくは6環員）を有する飽和炭素環式または5もしくは6環員からなり、かつ、O、SおよびNから選択される2個までのヘテロ原子を含む飽和複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい]；または2，3-ジヒドロ-ベンゾ[1，4]ジオキシンから選択される1以上の置換基（例えば、1、2または3個）により必要に応じて置換されていてもよいフェニル；または

(ii) O、SおよびNから選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む单環式ヘテロアリール基；またはO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子を含む二環式ヘテロアリール基[この单環式および二環式ヘテロアリール基は各々、必要に応じて、フッ素；塩素；C₁～₃ヒドロカルビルオキシ；および必要に応じて、ヒドロキシ、フッ素、メトキシまたはO、SおよびNから選択される2個までのヘテロ原子を含む5員または6員の飽和炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよいC₁～₃ヒドロカルビルから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい]；または

(iii) 3～6環員を有する置換または非置換シクロアルキル基；または

(iv) フッ素；ヒドロキシ；C₁～₄ヒドロカルビルオキシ；アミノ；モノ-またはジ-C₁～₄ヒドロカルビルアミノ；および3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基（ここで、このヒドロカルビル基の炭素原子の1つは必要に応じて、O、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置換されていてもよい）から選択される1以上の置換基により必要に応じて置換されていてもよいC₁～₄ヒドロカルビル基である、請求項17～19のいずれか一項に記載の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物。

【請求項21】

R¹が、非置換フェニル、2-フルオロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、2-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-フェニル、3-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル、2-フルオロ-3-メトキシフェニル、2-フルオロ-5-メトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニル、2-フルオロ-6-メトキシフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニルおよび5-フルオロ-2-メトキシフェニルから選択される、請求項20に記載の化合物。

20

30

40

50

【請求項 2 2】

R^1 が、2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-メトキシフェニルおよび2,6-ジクロロフェニルから選択される、請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^1 が、2,6-ジフルオロフェニルである、請求項22に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^1 が、2,6-ジクロロフェニルである、請求項23に記載の化合物。

【請求項 2 5】

10

R^3 が、非芳香族基であり、例えば、複素環式基である場合、請求項4～24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^3 が、シクロアルキル、オキサ-シクロアルキル、アザ-シクロアルキル、ジアザ-シクロアルキル、ジオキサ-シクロアルキルおよびアザ-オキサ-シクロアルキル基から選択され、各々非置換型であるか、または請求項13～25のいずれか一項で定義されたような置換基 R^{10} または R^{10a} により置換されている、請求項25に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^3 が非置換または置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラン、モルホリン、テトラヒドロフラン、ピペリジンおよびピロリジン基から選択される、請求項26に記載の化合物。

【請求項 2 8】

20

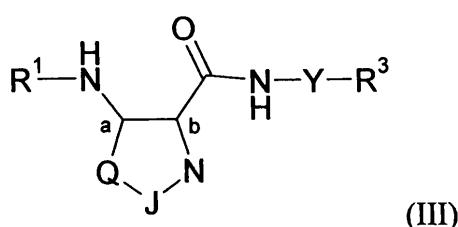
R^3 が本明細書の表2で示される基から選択される、請求項4～27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

下記式(III)の請求項4に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化10】

30



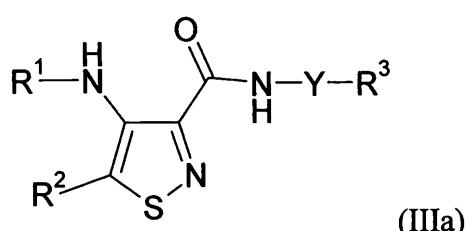
(式中、Q、J、環炭素原子「a」および「b」、 R^1 、 R^3 およびYは、請求項4～28のいずれか一項で定義される通りである)。

【請求項 3 0】

下記式(IIIa)を有する、請求項29に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物。

【化11】

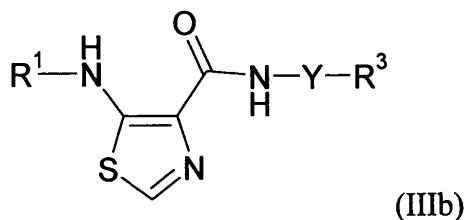
40



【請求項 3 1】

下記式(IIIb)を有する、請求項29に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物。

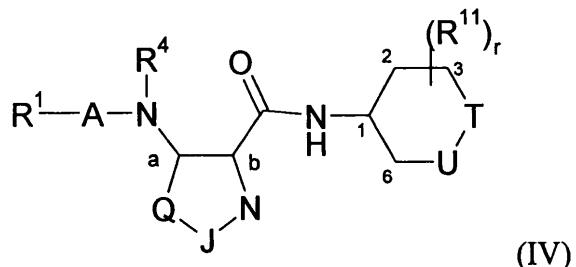
【化12】



【請求項32】

下記式(IV)を有する、請求項4に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：10

【化13】



[式中、A、J、Q、R¹およびR⁴は請求項1～31のいずれか一項に記載で定義される通りであり；20

1番と2番の炭素の間に任意の第二の結合が存在してもよく；

UおよびTの一方はCH₂、CHR^{1～3}、CR^{1～1}R^{1～3}、NR^{1～4}、N(O)R^{1～5}、OおよびS(O)_tから選択され；かつ、UおよびTの他方はNR^{1～4}、O、CH₂、CHR^{1～1}、C(R^{1～1})₂、およびC=Oから選択され；rは0、1、2、3または4であり；tは0、1または2であり；

R^{1～1}は水素、ハロゲン(特定のフッ素)、C_{1～3}アルキル(例えば、メチル)およびC_{1～3}アルコキシ(例えば、メトキシ)から選択され；

R^{1～3}は水素、NHR^{1～4}、NOH、NOR^{1～4}およびR^a-R^bから選択され；30

R^{1～4}は水素およびR^d-R^bから選択され；

R^dは結合、CO、C(X²)X¹、SO₂およびSO₂NR^cから選択され；

R^a、R^bおよびR^cは上記で定義される通りであり；かつ

R^{1～5}は必要に応じてヒドロキシ、C_{1～2}アルコキシ、ハロゲンまたは単環式5員もしくは6員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよいC_{1～4}飽和ヒドロカルビルから選択され、ただし、UおよびTは同時にOではあり得ない]。

【請求項33】

UおよびTの一方はCH₂、CHR^{1～3}、CR^{1～1}R^{1～3}、NR^{1～4}、N(O)R^{1～5}、OおよびS(O)_tから選択され；かつ、UおよびTの他方はNR^{1～4}、O、CH₂、CHR^{1～1}、C(R^{1～1})₂、およびC=Oから選択され；rは0、1、2、3または4であり；tは0、1または2であり；40

R^{1～1}は水素およびC_{1～3}アルキルから選択され；

R^{1～3}は水素およびR^a-R^bから選択され；

R^{1～4}は水素およびR^d-R^bから選択され；

R^dはCO、C(X²)X¹、SO₂およびSO₂NR^cから選択され；

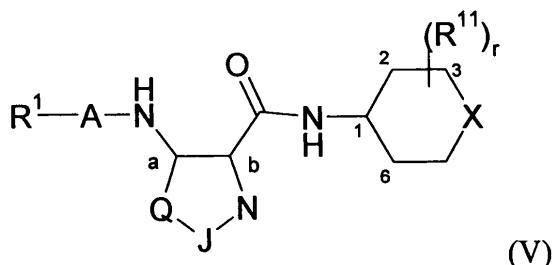
R^a、R^bおよびR^cは上記で定義される通りであり；かつ

R^{1～5}は必要に応じてヒドロキシ、C_{1～2}アルコキシ、ハロゲンまたは単環式5員もしくは6員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよいC_{1～4}飽和ヒドロカルビルから選択される、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

下記式(V)を有する、請求項32または33に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化14】



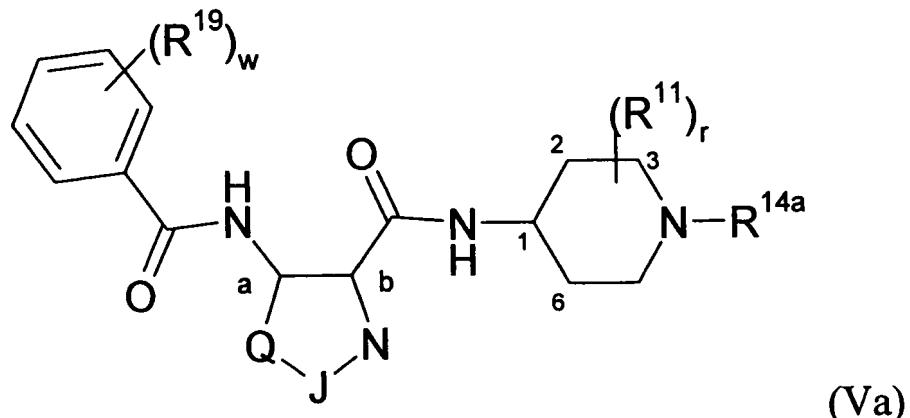
10

[式中、Q、J、環炭素「a」と「b」、R¹、R¹¹および「r」は本明細書で定義される通りであり、XはCH-OMEおよび本明細書で定義される基NR¹⁻⁴から選択される]。

【請求項35】

下記式(Va)を有する、請求項34に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化15】



20

30

[式中、

R¹⁻⁴^aは、水素、必要に応じて、フルオロ(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル)、シクロプロピルメチル、フェニル-C₁₋₂アルキル(例えば、ベンジル)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(例えば、エトキシカルボニルおよびt-ブチルオキシカルボニル)、フェニル-C₁₋₂アルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、C₁₋₂-アルコキシ-C₁₋₂アルキル(例えば、メトキシメチルおよびメトキシエチル)、ならびにC₁₋₄アルキルスルホニル(例えば、メタノスルホニル)により置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから選択され、ここで、これらのフェニル部分は、存在する場合、必要に応じて、フッ素、塩素、必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、および必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく；

wは0、1、2または3であり；

R²は水素またはメチル、最も好ましくは、水素であり；

R¹¹およびrは上記で定義される通りであり；かつ

R¹⁹はフッ素；塩素；必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ；および必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから選択される]。

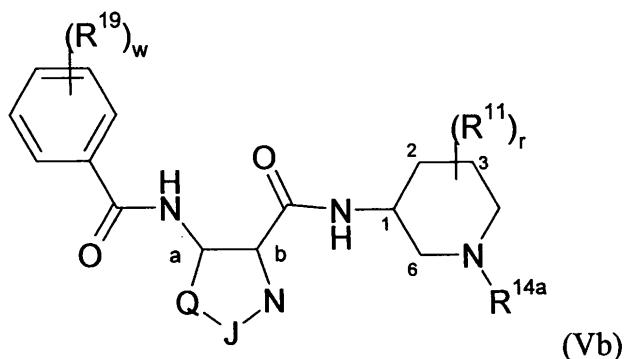
【請求項36】

40

50

下記式(Vb)を有する、請求項32に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化16】



10

[式中、

R^{1-4} は、水素、必要に応じてフルオロ（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチルおよび $2,2,2$ -トリフルオロエチル）、シクロプロピルメチル、フェニル- C_{1-2} アルキル（例えば、ベンジル）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニルおよびt-ブチルオキシカルボニル）、フェニル- C_{1-2} アルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-2} アルキル（例えば、メトキシメチルおよびメトキシエチル）、および C_{1-4} アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、これらのフェニル部分は、存在する場合、必要に応じて、フッ素、塩素、必要に応じてフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、および必要に応じてフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく；

wは0、1、2または3であり；

R^2 は水素またはメチル、最も好ましくは、水素であり；

R^{1-1} およびrは上記で定義される通りであり；かつ

R^{1-9} はフッ素；塩素；必要に応じてフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ；および必要に応じてフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから選択される]。

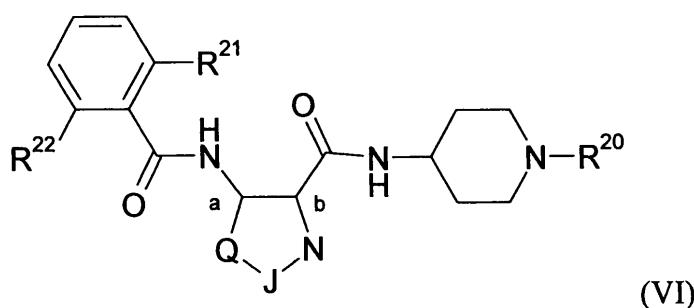
20

30

【請求項37】

下記式(VI)を有する、請求項35に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

【化17】



40

[式中、 R^{2-0} は水素およびメチルから選択され；

R^{2-1} はフッ素および塩素から選択され；かつ

R^{2-2} はフッ素、塩素およびメトキシから選択されるか；または

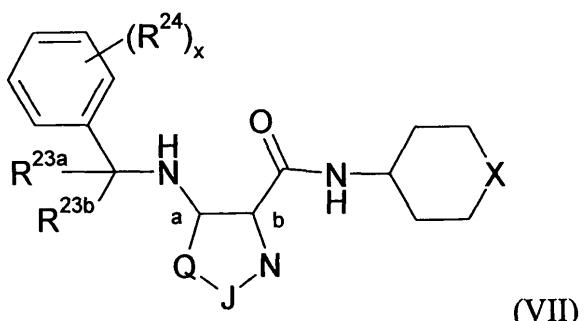
R^{2-1} および R^{2-2} の一方は水素であり、他方は塩素、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよびベンジルオキシから選択される]。

50

【請求項 3 8】

下記式 (VII) を有する、請求項 3 4 に記載の化合物、ならびにその塩、互変異性体、N - オキシドおよび溶媒和物：

【化 1 8】



10

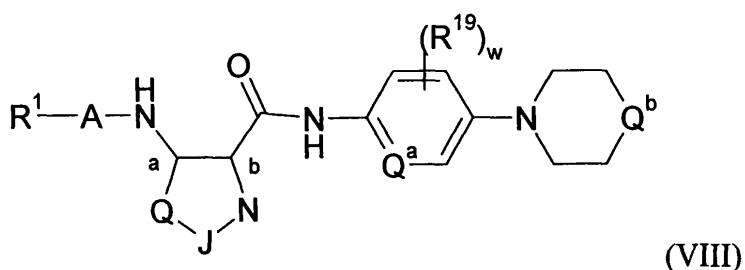
[式中、Q、JおよびXは本明細書で定義される通りであり、xは0、1、2または3であり、R^{23a}およびR^{23b}は各々独立に水素、メチルおよびフッ素から選択され、かつ、R²⁴はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、塩素およびフッ素から選択される]。

【請求項 3 9】

下記式 (VIII) を有する、請求項 4 に記載の化合物およびそれに從属するいずれかの請求項に記載の化合物：

20

【化 1 9】



30

[式中、R¹、A、Q、J、R¹⁹、およびwは上記で定義される通りであり、Q^aはN、CHまたはCR¹⁹であり、Q^bはO、NH、N-(C₁-₄アルキル)およびN-C(O)-O(C₁-₄アルキル)から選択される]。

【請求項 4 0】

Q^aが、Nである、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

Q^aが、CHである、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

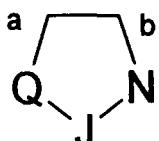
Q^bが、O、NH、N-Me および N-booc がある、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 4 3】

部分：

【化 2 0】

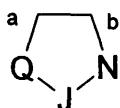


が、イソチアゾール基である、請求項 3 2 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

50

部分：
【化21】



が、チアゾール基である、請求項32～42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項45】

下記から選択される化合物、ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物：

4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド；

5 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - ベンジルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2, 6 - ジクロロ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2 - エトキシ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸フェニルアミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシリ) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド；

5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸フェニルアミド；

5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イル - アミド；

5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 2 - イル) - アミド;

5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド;

5 - (2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド;

4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド;

4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド;

4 - ベンゾイルアミノ - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド;

4 - (シクロヘキサン - カルボニル - アミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド;

4 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド;

5 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド; および

5 - ベンゾイルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド。

【請求項 4 6】

塩、溶媒和物または互変異性体の形態である、請求項 4 ~ 4 5 のいずれか一項で定義される化合物。

【請求項 4 7】

塩の形態である、請求項 4 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

塩が第四級アンモニウム塩以外のものである、請求項 4 または請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

医薬に用いるための、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

請求項 4 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学上許容される担体とを含んでなる、組成物。

【請求項 5 1】

サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または症状の予防または治療のための方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項で定義される化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 5 2】

サイクリン依存性キナーゼを阻害する方法であって、そのキナーゼと、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載のキナーゼ阻害化合物を接触させることを含む、方法。

【請求項 5 3】

請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物を用いて、サイクリン依存性キナーゼの活性を阻害することによって、細胞プロセス（例えば、細胞分裂）を調整する方法。

【請求項 5 4】

哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から生じる疾患または症状を治療するための方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物を、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法。

【請求項 5 5】

哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から生じる疾患または症状を治療するための方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物を、CDK 活性 (CDK1 または CDK2 活性) を阻害するのに有効な量で投与

10

20

30

40

50

することを含む、方法。

【請求項 5 6】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 が介在する病態または症状の予防または治療用薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 7】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 が介在する病態または症状の予防または治療のための方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 5 8】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 を阻害する方法であって、そのキナーゼと、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載のキナーゼ阻害化合物を接触させることを含む、方法。 10

【請求項 5 9】

請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物を用いて、グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 の活性を阻害することによって、細胞プロセス（例えば、細胞分裂）を調整する方法。

【請求項 6 0】

哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から生じる疾病または症状を治療するための方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物を、グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 活性を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法。 20

【請求項 6 1】

病態または症状が、癌などの増殖性疾患、ならびにウイルス感染、自己免疫疾患および神経変性疾患などの症状から選択される、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の使用のための組成物、使用、または方法。

【請求項 6 2】

哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から生じる疾病または症状の罹患率の緩和もしくは軽減するための方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物を、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法。

【請求項 6 3】

サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 が介在する病態または症状の罹患率の緩和もしくは軽減するための方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。 30

【請求項 6 4】

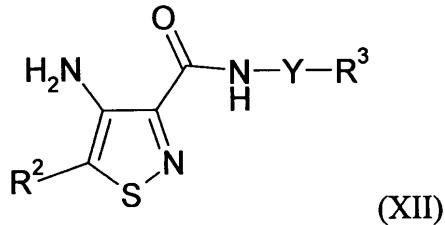
病態または症状が、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および非小細胞性肺癌から選択される癌である、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか一項で定義された使用のための組成物、使用、または方法。

【請求項 6 5】

請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物の製造方法であって、

(i) 式 R¹ - C O₂ H のカルボン酸またはその活性化誘導体を、式 (XII) :

【化 2 2】



（式中、Y、R¹、R² および R³ は請求項 1 ~ 6 4 のいずれか一項で定義される通りである）

10

20

30

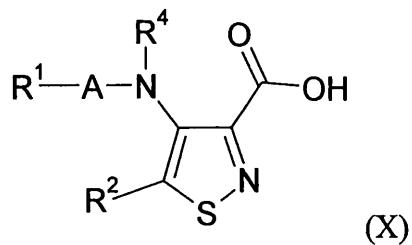
40

50

のアミノ - チアゾールと反応させるか ; または

(ii) 式 (X):

【化 2 3】



10

の化合物 (またはその活性化誘導体) を式 $R^3 - Y - NH_2$ (式中、 X 、 R^2 および R^3 は請求項 1 ~ 64 のいずれか一項で定義されるとおりである) の化合物と反応させることを含んでなる、方法。

【請求項 6 6】

抗真菌剤として用いるための、請求項 1 ~ 48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 7】

サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または症状の診断して治療する方法であって、

20

(i) 患者に対して、その患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状がサイクリン依存性キナーゼに対する活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうか判定するスクリーニングを行い、かつ、 (ii) その患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状にそのような感受性があることが示された場合に、その後、その患者に請求項 1 ~ 48 のいずれか一項に記載の化合物を投与する

ことを含んでなる、方法。

【請求項 6 8】

スクリーニングされ、かつ、サイクリン依存性キナーゼに対する活性を有する化合物による治療に感受性がある疾病または症状に罹患している、または罹患するリスクがあるものと判定された患者の病態または症状の治療または予防用の薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 48 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) およびグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 (GSK - 3) の活性を阻害または調整するイソチアゾールおよびチアゾール化合物、サイクリン依存性キナーゼおよびグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 が介在する病態または症状の治療または予防におけるこれら化合物の使用、ならびにサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 阻害活性または調整活性を有する新規な化合物に関する。また、これらの化合物を含有する医薬組成物および新規な化学中間体も提供される。

40

【発明の背景】

【0 0 0 2】

タンパク質キナーゼは、細胞内の多様なシグナル伝達プロセスの制御に関与する、構造的に関連した大きな酵素ファミリーを構成する (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA)。これらのキナーゼは、それらがリン酸化する基質 (例えは、タンパク質チロシン、タンパク質セリン / トレオニン、脂質など) によりファミリーに分類される。これらのキナーゼファミリーの各々に一般的に対応する配列モチーフが同定されている (例えは、Hanks, S. K., Hunter, T., *FASEBJ.*, 9:576-596 (1995); Knighton, et al., *Science*, 253:407-414 (1991);

50

Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994))。

【0003】

タンパク質キナーゼは、それらの調節機構により特徴付けることができる。これらの機構には、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるトランスリン酸化、タンパク質・タンパク質相互作用、タンパク質・脂質相互作用、およびタンパク質・ポリヌクレオチド相互作用がある。個々のタンパク質キナーゼは、1を超える機構により調節され得る。

【0004】

キナーゼは、限定されるものではないが、リン酸基を標的タンパク質に付加することにより、増殖、分化、アポトーシス、運動性、転写、翻訳および他のシグナル伝達プロセスをはじめとする多くの異なる細胞プロセスを調節する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質の生物機能を調整または調節することができる分子のオン／オフスイッチとしての働きをする。標的タンパク質のリン酸化は、種々の細胞外シグナル（ホルモン、神経伝達物質、増殖および分化因子など）、細胞周期事象、環境ストレスまたは栄養ストレスなどに応答して起こる。適切なタンパク質キナーゼは、シグナル伝達経路において、例えば、代謝性酵素、調節タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャネルもしくはポンプ、または転写因子を（直接または間接的に）活性化または不活性化する働きをする。タンパク質リン酸化の制御欠陥による細胞内シグナル伝達の不全が、例えば、炎症、癌、アレルギー／喘息、免疫系の疾病および症状、中枢神経系の疾病および症状、ならびに脈管形成をはじめとする多くの疾病に関連づけられている。

10

20

30

40

【0005】

真核細胞分裂のプロセスは、G1、S、G2およびMと呼ばれる一連の連続する段階に大別することができる。細胞周期の種々の段階の適正な進行は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）として知られているタンパク質ファミリーおよびサイクリンと呼ばれるそれらの同族タンパク質パートナーの多様なセットの空間的・時間的調節に決定的に依存していることが示されている。CDKは、配列依存的に種々のポリペプチドのリン酸化において基質としてATPを利用することができるcdcc2（CDK1としても知られている）相同セリン-トレオニンキナーゼタンパク質である。サイクリンは、特定のCDKパートナータンパク質への結合およびそれに対する選択性の規定に使用される「サイクリンボックス」と呼ばれる約100アミノ酸を含む相同領域によって特徴付けられるタンパク質ファミリーである。

【0006】

細胞周期を通じて種々のCDKおよびサイクリンの発現レベル、分解率および活性化レベルが調整されることで、CDKが酵素的に活性である一連のCDK／サイクリン複合体の循環形成がもたらされる。これらの複合体の形成により、個々の細胞周期チェックポイントを介する経路が制御され、それにより細胞分裂のプロセスが継続し得る。ある細胞周期チェックポイントで必須の生化学的基準を満足しない、すなわち、必要とするCDK／サイクリン複合体を形成することができないと、細胞周期の停止および／または細胞アポトーシスがもたらされることがある。癌において見られる異常な細胞増殖は、多くの場合、適正な細胞周期制御の欠如に起因し得る。従って、CDK酵素活性の阻害により、異常に分裂する細胞が、それらの分裂の停止および／または死滅を生じ得る手段が提供される。CDK、およびCDK複合体、ならびに細胞周期に介在するそれらの重要な役割の多様性により、定義された生化学的根拠に基づいて選択される広範囲の可能性ある治療標的が提供される。

【0007】

細胞周期のG1期からS期への進行は、D型およびE型サイクリンのメンバーとの会合を介して、主としてCDK2、CDK3、CDK4およびCDK6により調節される。G1限界点においてG1期からS期への移行にはCDK2／サイクリンE複合体が重要であることから、D型サイクリンは、G1限界点を超えるのに役立つと思われる。続いて、S期を経てG2期へ入るには、CDK2／サイクリンA複合体が必要であると思われる。有

50

糸分裂と、それを引き起こすG2期からM期への移行はどちらも、CDK1とA型およびB型サイクリンの複合体により調製される。

【0008】

G1期では、網膜芽細胞腫タンパク質(Rb)およびp130のような関連のポケットタンパク質がCDK(2、4、および6)/サイクリン複合体の基質となる。G1からの進行は、1つには、CDK(4/6)/サイクリン-D複合体によるRbおよびp130の高リン酸化、および従って不活性化により助長される。Rbおよびp130の高リン酸化により、E2Fなどの転写因子の放出、および従って、G1からの進行、さらにはS期に入るため必要なサイクリンE遺伝子などの遺伝子の発現が起こる。サイクリンEの発現により、Rbのさらなるリン酸化を介してE2Fレベルを増幅または維持するCDK2/サイクリンE複合体の形成が促進される。また、このCDK2/サイクリンE複合体は、ヒストン生合成に関連づけられているNPATなどの、DNA複製に必要な他のタンパク質もリン酸化する。また、G1の進行およびG1/S移行は、CDK2/サイクリンE経路に送り込まれるマイトジエン刺激Myc経路を介しても調節される。また、CDK2は、p21レベルのp53調節を介して、p53が介在するDNA損傷応答経路にも接続される。p21は、CDK2/サイクリンEのタンパク質阻害剤であり、従って、G1/S移行を遮断または遅延することができる。従って、CDK2/サイクリンE複合体は、Rb、Mycおよびp53経路からの生化学的刺激がある程度統合される点を表す可能性がある。従って、CDK2および/またはCDK2/サイクリンE複合体は、異常に分裂する細胞において細胞周期を停止させる、または細胞周期の制御を回復させるべく設計される治療の良い標的となる。

10

20

20

【0009】

細胞周期におけるCDK3の厳密な役割は明らかになっていない。同族サイクリンパートナーはまだ同定されていないが、優勢なネガティブ型のCDK3がG1における細胞を遅延させ、このことは、CDK3がG1/S移行を調節する役割を有することを示唆している。

【0010】

CDK4/サイクリンD-INK4タンパク質-Rbファミリー調節機構の特定の成分が腫瘍抑制因子または前癌遺伝子として働くという証拠があり、その突然変異は極めて頻繁に(>90%)起こることから、「RB経路」の摂動が癌細胞の形成に関与している可能性があることが示唆される。PBの欠損およびp16^{INK4a}機能を不活性化する突然変異は多くの腫瘍種で見られる。突然変異、欠失、もしくは後成的サイレンシングによるRBもしくはp16^{INK4a}の不活性化、またはサイクリンD1もしくはCdk4の過剰発現をもたらす互いに相容れない事象は、腫瘍監視におけるこのシグナル伝達経路の作動に遺伝的証拠となる。

30

【0011】

INK4aおよびRBの機能欠損、ならびにD1またはCdk4の過剰発現が見られる癌としては、網膜芽細胞腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肉腫、神経膠腫、膵臓癌、頭部癌、頸部癌、乳癌、およびマントル細胞リンパ腫、特に、小細胞肺、非小細胞肺、膵臓癌、乳癌、多形性膠芽腫、T細胞ALLおよびマントル細胞リンパ腫が挙げられる。

40

【0012】

ほとんどのCDKが細胞周期の調節に関連づけられているが、CDKファミリーの特定のメンバーが、他の生化学的プロセスに関与している証拠がある。これは、適正な神経発達に必要であり、かつ、Tau、NUDE-1、シナプシン1、DARPP32およびMuunc18/シンタキシン1A複合体などのいくつかの神経タンパク質のリン酸化にも関連づけられているCDK5によって例示される。神経CDK5は、通常、p35/p39タンパク質への結合により活性化される。しかしながら、CDK5活性は、p35の末端切断型であるp25の結合により脱調節され得る。p35からp25への変換および続いているCDK5活性の脱調節は、虚血、興奮毒性および-アミロイドペプチドにより誘導することができる。その結果、p25は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の病因に

50

関連づけられており、従って、これらの疾患に対する治療標的として注目される。

【0013】

C D K 7 は、 c d c 2 C A K 活性を有し、かつ、サイクリン H に結合する核タンパク質である。C D K 7 は、 R N A ポリメラーゼ I I C 末端ドメイン (C T D) 活性を有する T F I I H 転写複合体の成分として同定されている。これは、 T a t が介在する生化学経路を介した H I V - 1 転写の調節と関連づけられている。C D K 8 はサイクリン C と結合し、 R N A ポリメラーゼ I I の C T D のリン酸化に関連付けられている。同様に、 C D K 9 / サイクリン - T 1 複合体 (P - T E F b 複合体) は、 R N A ポリメラーゼ I I の伸張制御に関連付けられている。また、 P T E F - b は、サイクリン T 1 との相互作用を介したウイルス性トランス活性化因子 T a t による H I V - 1 ゲノムの転写の活性化に必要とされる。従って、 C D K 7 、 C D K 8 、 C D K 9 および P - T E F b 複合体は、抗ウイルス治療の可能性のある標的となる。

10

【0014】

分子レベルで、 C D K / サイクリン複合体活性の介在には、一連の促進および阻害的リン酸化または脱リン酸化の事象が必要である。C D K のリン酸化は、 C D K 活性化キナーゼ群 (C A K) および / または w e e 1 、 M y t 1 および M i k 1 などのキナーゼによって行われる。脱リン酸化は、 c d c 2 5 (a および c) 、 p p 2 a または K A P などのホスファターゼによって行われる。

【0015】

C D K / サイクリン複合体活性は、さらに、 K i p / C i p ファミリーまたは I N K ファミリーという、内因性の細胞タンパク性阻害剤の 2 つのファミリーにより調節され得る。I N K タンパク質は、 C D K 4 および C D K 6 と特異的に結合する。 p 1 6 ^{i n k} 4 (M T S 1 としても知られている) は、多数の原発性癌において突然変異または欠失されている、可能性のある腫瘍抑制遺伝子である。 K i p / C i p ファミリーは、 p 2 1 ^{c i p} 1 , W a f 1 、 p 2 7 ^{K i p} 1 および p 5 7 ^{K i p} 2 などのタンパク質を含む。上記したように、 p 2 1 は p 5 3 により誘導され、 C D K 2 / サイクリン (E / A) および C D K 4 / サイクリン (D 1 / D 2 / D 3) 複合体を不活性化することができる。乳癌、結腸癌および前立腺癌においては、典型的に低いレベルの p 2 7 発現が見られている。逆に、 固形癌におけるサイクリン E の過剰発現は、患者の予後の悪さと相関があることが示されている。サイクリン D 1 の過剰発現は、食道癌、乳癌、扁平上皮癌および非小細胞性肺癌と関連付けられている。

20

【0016】

増殖細胞において細胞周期を統括および駆動する上での C D K およびそれらの関連タンパク質の中核的役割については上記で概要を述べた。C D K が重要な役割を果たす生化学的経路のいくつかについても記載してきた。従って、全般的に C D K または特定の C D K を標的とした治療薬を用いた、癌などの増殖性疾患の治療に向けた単剤療法の開発は、極めて望ましい可能性がある。C D K 阻害剤は、とりわけウイルス感染、自己免疫疾患および神経変性疾患などの他の症状を治療するのにも使用できると考えられる。また、 C D K 標的治療も、既存または新しい治療薬との併用療法に用いた場合に、上記の疾病的治療において臨床的利益をもたらし得る。C D K 標的抗癌療法は、 D N A と直接相互作用せず、従って、二次腫瘍の発達の危険性を軽減するはずであることから、現行の多くの抗腫瘍剤に優る利点を持つ可能性がある。

30

【0017】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 (G S K 3) は、ヒトにおいて偏在発現する 2 つのイソ型 (G S K 3 ^a と G S K 3 ^b) として生じるセリン - トレオニンキナーゼである。G S K 3 は胚発達、タンパク質合成、細胞増殖、細胞分化、微小管動力学、細胞運動および細胞アポトーシスに役割を有するとされている。このような G S K 3 は糖尿病、癌、アルツハイマー病、卒中、癲癇、運動神経性疾患および / または頭部外傷などの病態の進行に関連づけられている。系統発生的に G S K 3 はサイクリン依存性キナーゼ (C D K) に最も近い。

40

50

【0018】

GSK3により認識されるコンセンサスペプチド基質配列は(Ser/Thr)-X-X-(pSer/pThr)であり、ここで、Xは任意のアミノ酸であり((n+1)、(n+2)、(n+3)番)、pSerおよびpThrはそれぞれホスホ-セリンおよびホスホ-トレオニンである(n+4)。GSK3は最初のセリン、または(n)番のトレオニンをリン酸化する。(n+4)番のホスホ-セリン、またはホスホ-トレオニンは、最大基質ターンオーバーを得るためにGSK3をプライミングするのに必要であると思われる。GSK3のSer21におけるリン酸化、またはGSK3のSer9におけるリン酸化は、GSK3の阻害をもたらす。突然変異誘発およびペプチド競合研究は、GSK3のリン酸化されたN末端が、自己阻害機構を介してホスホ-ペプチド基質(S/TXXXpS/pT)と競合し得るというモデルを導いた。また、GSK3およびGSKがそれぞれチロシン279および216のリン酸化により敏感に認識され得るということを示唆するデータもある。これらの残基のPhosphoへの突然変異により、in vivoキナーゼ活性の低下が起こった。GSK3のX線結晶構造はGSK3の活性化および調節のあらゆる局面に光を当てる助けとなった。

10

【0019】

GSK3は哺乳類インスリン応答応答経路の一部をなし、グリコーゲンシンターゼをリン酸化することで、これを不活性化することができる。GSK3の阻害によるグリコーゲンシンターゼ活性のアップレギュレーションおよびそれによるグリコーゲン合成はII型、すなわち、身体の組織がインスリン刺激に耐性となる状態である非インスリン依存性糖尿病(NIDDM)に対処する、可能性ある手段であると考えられてきた。肝組織、脂肪組織または筋肉組織における細胞のインスリン応答は、細胞外インスリン受容体に結合するインスリンにより誘発される。これがリン酸化をもたらし、次に、インスリン受容体基質(IRIS)タンパク質の原形質膜への動員が起こる。これらのIRISタンパク質がさらにリン酸化されれば、原形質膜へのホスホイノシチド-3キナーゼ(PINK)の動員が始まり、そこでは、第二のメッセンジャーであるホスファチジルイノシチル3,4,5-3リン酸(PIP3)の放出が可能である。これは3-ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ1(PDK1)とタンパク質キナーゼB(PKBまたはAkt)の膜への同時局在を助け、そこで、PDK1はPKBを活性化する。PKBはリン酸化され、それによってそれぞれSer9またはSer21のリン酸化によりGSK3および/またはGSKを阻害することができる。このGSK3の阻害は、次に、グリコーゲンシンターゼ活性のアップレギュレーションを誘発する。従って、GSK3を阻害することができる治療薬は、インスリン刺激に対して見られるものと同様の細胞応答を誘導し得る可能性がある。GSK3のさらなるin vivo基質として、真核生物タンパク質合成開始因子2B(eIF2B)がある。eIF2Bはリン酸化によって不活性化され、従って、タンパク質の合成を抑制することができる。従って、例えば、「ラパマイシンの哺乳類標的」(mammalian target of rapamycin)タンパク質(mTOR)の不活性化によるGSK3の阻害はタンパク質合成をアップレギュレートすることができる。最後に、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ1(MAPKAP-K1またはRSK)などのキナーゼによるGSK3のリン酸化によるマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路を介したGSK3活性の調節の証拠がいくつかある。これらのデータは、GSK3活性が有糸分裂促進刺激、インスリン刺激および/またはアミノ酸刺激によって調整され得ることを示唆する。

20

30

40

【0020】

また、GSK3が脊椎動物Wntシグナル伝達経路の重要な成分であることも示されている。この生化学経路は、正常な胚発達に重要であり、正常組織における細胞増殖を調節することが示されている。GSK3はWnt刺激に応答して阻害されるようになる。これにより、アキシン、腺腫様多発結腸ポリープ(APC)遺伝子産物および-Cdk4/Cdk6などのGSK3基質の脱リン酸化をもたらし得る。Wnt経路の調節の異常は多くの癌に関連している。APCおよび/または-Cdk4/Cdk6の突然変異は結腸直腸癌および他の腫瘍

50

癌に共通している。また、 - カテニンは細胞接着に重要であることも示されている。従って、 G S K 3 もまたある程度まで細胞接着プロセスを調整し得る。すでに記載した生化学経路とは別に、サイクリン - D 1 のリン酸化を介した細胞分裂の調節、 c - J u n 、 C C A A T / エンハンサー結合タンパク質 (C / E B P) 、 c - M y c などの転写因子および / または活性化 T 細胞の核因子 (N F A T c) 、熱ショック因子 - 1 (H S F - 1) および c - A M P 応答エレメント結合タンパク質 (C R E B) などの他の基質のリン酸化に G S K 3 を関連づけるデータもある。また、 G S K 3 は、組織特異的ではあるが、細胞アポトーシスの調節にも役割を果たしていると思われる。プロアポトーシス機構を介した細胞アポトーシスの調整における G S K 3 の役割は、神経アポトーシスが起こり得る医学的状態に特に関連がある可能性がある。これらの例としては、頭部外傷、卒中、癲癇、アルツハイマー病、および運動神経性疾患、進行性の核上麻痺、皮質基底核変性症、およびピック病がある。 *in vitro*においては、 G S K 3 は微小管関連タンパク質 T a u を高リン酸化することができる事が示されている。 T a u の高リン酸化はその微小管との正常な結合を妨害し、細胞内 T a u 微細線維の形成もたらし得る。これらの微細線維の進行的な蓄積は、ついには神経の機能不全および変性をもたらすと考えられている。従って、 G S K 3 の阻害による T a u リン酸化の阻害は、神経変性作用を制限し、かつ / または防ぐ手段となり得る。

10

【 0 0 2 1 】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)

細胞周期の進行はサイクリン、サイクリン依存性キナーゼ (C D K) 、および負の細胞周期レギュレーターである C D K 阻害剤 (C D K i) の作用の組合せによって調節される。 p 2 7 K I P 1 は細胞周期調節の鍵となる C D K i であり、 G 1 / S 移行にはその分解が必要とされる。増殖中のリンパ球では p 2 7 K I P 1 の発現が見られないにもかかわらず、いくつかの急速進行性 B 細胞リンパ腫は、変則的な p 2 7 K I P 1 染色を示すことが報告されている。この種のリンパ腫では異常に高い p 2 7 K I P 1 発現が見られた。これらの知見が臨床上適切であるかどうかの分析では、単变量解析と多变量解析の双方で、この種の腫瘍における高レベルの p 2 7 K I P 1 発現が予後の悪さのマーカーとなることが示された。これらの結果は、臨床的意味の悪いびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) において異常な p 2 7 K I P 1 発現が見られることを示し、このことはこの変則的な p 2 7 K I P 1 タンパク質が他の細胞周期レギュレータータンパク質との相互作用を介して非機能性となり得ることを示唆している (Br. J. Cancer. 1999 Jul;80(9): 1427-34) 。 p 2 7 K I P 1 はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫で異常な発現を示し、悪い臨床結果と関連している。 Saez A, Sanchez E, Sanchez-Beato M, Cruz MA, Chacon I, Munoz E , Camacho FI, Martinez-Montero JC, Mollejo M, Garcia JF, Piris MA. Department of Pathology, Virgen de la Salud Hospital, Toledo, Span.

20

【 0 0 2 2 】

慢性リンパ性白血病

B 細胞慢性リンパ性白血病 (C L L) は西半球で最も多い白血病であり、毎年およそ 1 0 , 0 0 0 の新たな症例が診断されている (Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. Ca. Cancer. J. Clin. 47:5, (1997))。他の形態の白血病に比べ、 C L L の予後は全体的に良好であり、最も進行した病期の患者でも 3 年生存率は中間的な値である。

30

【 0 0 2 3 】

従来用いられているアルキル化剤に基づく療法に比べ、症候性 C L L 患者に対する初期療法としてフルダラビンを付加するとより高い完全奏功率 (3 % に対して 2 7 %) と無進行生存期間をもたらした。治療後に完全臨床奏功率を得ることは C L L における生存率を向上させる第一段階であるが、大多数の患者は完全緩解が得られないか、またはフルダラビンに応答することができない。さらに、フルダラビンで治療した総ての C L L 患者がやがて再発に至り、その単剤としての役割は全く対期的なものとなる (Rai KR, Peterson B, Elias L, Shepherd L, Hines J, Nelson D, Cheson B, Kolitz J, Schiffer CA: A rand

40

50

omized comparison of fludarabine and chlorambucil for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia, A CALGB SWOG, CTG/NCI-C and ECOG Inter-Group Study. B100d 88:141a, 1996 (abstr 552, suppl 1))。従って、この疾患の治療法にさらなる進展が実現されるとすれば、フルダラビンの細胞傷害性を補足し、内在性のCLL薬剤耐性因子によって誘導される耐性を排除する新規な作用機序を有する新規薬剤を同定することが必要である。

【0024】

最も包括的に研究されている、CLL患者の不十分な治療応答と生存率の悪さの一様な推定因子は、点突然変異または染色体17p13の欠失を特徴とするような異常なp53機能である。実際、異常なp53機能を有するCLL患者に関する複数の単一施設症例系統においてアルキル化剤またはプリン類似体のいずれかによる療法に対する応答は実証されたことがない。CLLにおけるp53突然変異に関連する薬剤耐性を克服する能力を有する治療薬を導入することは、この疾患の治療に大きな進展をもたらす可能性がある。

10

【0025】

サイクリン依存性キナーゼの阻害剤であるフラボピリドールおよびCYC-202は、*in vitro*においてB細胞慢性リンパ性白血病(B-CLL)由来の悪性細胞のアポトーシスを誘導する。

【0026】

フラボピリドール暴露はカスパー3活性の刺激、ならびにB-CLLにおいて過剰発現される、細胞周期の負のレギュレーター-p27(kip1)のカスパー3依存性切断をもたらす(B100d. 1998 Nov 15;92(10):3804-16 Flavopiridol induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells via activation of caspase-3 without evidence of bcl-2 modulation or dependence on functional p53. Byrd JC, Shinn C, Waselenko JK, Fuchs EJ, Lehman TA, Nguyen PL, Flinn IW, Diehl LF, Sausville E, Grever MR)。

20

【0027】

先行技術

DuPontのWO02/34721は、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤としてのある種のインデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンを開示している。

30

Bristol Myers SquibbのWO01/81348は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤としての5-チオ-、スルフィニル-およびスルホニルピラゾロ[3,4-b]-ピリジンの使用を記載している。

【0028】

これもまたBristol Myers SquibbのWO00/62778は、ある種のタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤を開示している。

【0029】

CyclacelのWO01/72745A1は、2-置換4-ヘテロアリール-ピリミジンおよびそれらの製造方法、それらを含有する医薬組成物、ならびにサイクリン依存性キナーゼ(CDK)の阻害剤としてのそれらの使用、およびゆえに癌、白血病、乾癬などの増殖性疾患の治療におけるそれらの使用を記載している。

40

【0030】

AgouronのWO99/21845は、CDK1、CDK2、CDK4、およびCDK6などのサイクリン依存性キナーゼ(CDK)を阻害するための4-アミノチアゾール誘導体を記載している。この発明はまた、そのような化合物を含有する医薬組成物の治療的使用または予防的使用、ならびにそのような化合物の有効量を投与することによる悪性腫瘍および他の疾患の治療方法にも向けられる。

【0031】

AgouronのWO01/53274は、CDKキナーゼ阻害剤としての、N含有複素環式基と結合したアミド置換ベンゼン環を含み得るある種の化合物を開示している。

WO01/98290(Pharmacia & Upjohn)は、タンパク質キナーゼ阻害剤としての

50

、ある種の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフェン誘導体を開示している。

【0032】

AgouronのWO01/53268およびWO01/02369は、サイクリン依存性キナーゼまたはチロシンキナーゼなどのタンパク質キナーゼの阻害により細胞増殖を媒介する、または阻害する化合物を開示している。

【0033】

WO00/39108、WO00/59902、US6,020,357、WO99/32454、WO98/28269およびWO02/00651(総てDuPont)は、トリプシン様セリンプロテアーゼ酵素の阻害剤である複素環式化合物、特に、因子Xおよびトロンビンを記載している。これらの化合物は、抗凝固薬として、または血栓塞栓性障害の予防のために有用であると述べられている。
10

【0034】

US2002/0091116(Zhu et al.)、WO01/19798およびWO01/64642は各々、因子Xaの阻害剤としての多様な複素環式化合物群を開示している。
。

US6,127,382、WO01/70668、WO00/68191、WO00/06169、WO97/48672、WO97/19052およびWO97/19062(総てAllergan)の各々は、癌をはじめとする種々の過増殖性疾患の治療に用いるためのレチノイド様活性を有する化合物を記載している。
20

【0035】

WO02/070510(Bayer)は、心血管疾患の措置に用いるためのアミノ-ジカルボン酸化合物種を記載している。

【0036】

WO97/03071(Knoll AG)は、中枢神経系障害の治療に用いるためのヘテロシリル-カルボキサミド誘導体種が開示されている。

【0037】

WO97/40017(Novo Nordisk)は、タンパク質チロシンホスファターゼの調整剤である化合物を記載している。

【0038】

WO01/58869(Bristol Myers Squibb)は、とりわけ種々の疾病を治療するために使用することができるカンナビノイド受容体を開示している。意図される主要な使用は呼吸器系疾患の治療であるが、癌の治療も言及されている。
30

【0039】

WO2004/039795(Fujisawa)は、アポリポタンパク質B分泌の阻害剤としての1-置換ピラゾール基を含有するアミドを開示している。これらの化合物は、高脂血症などの症状の治療に有用であると述べられている。

【0040】

WO2004/000318(Cellular Genomics)は、キナーゼ調整剤としての種々のアミノ置換型单環を開示している。

【0041】

WO03/031440(Schering)は、CXC-ケモカインアンタゴニストとしてのマレイミド化合物種を開示している。
40

【0042】

US5,502,068(Synphar)は、抗癌剤としてのシクロプロピルピロロインドール-オリゴペプチド化合物を開示している。

【0043】

WO03/040147(Pharmacia & Upjohn)は、アザニ環式置換ヘテロアリール化合物およびそれらの治療上の使用を開示している。

【0044】

10

20

30

40

50

WO 0 3 / 0 1 4 1 3 7 (CV Therapeutics) は、アデノシン受容体アンタゴニスト種を開示している。

【0 0 4 5】

WO 0 2 / 0 8 3 6 2 4 (Schering) は、CXC-ケモカイン受容体リガンドとしての置換シクロブテン-1,2-ジオンを開示している。

【0 0 4 6】

WO 0 2 / 0 6 4 5 8 6 (Vertex) は、アミノ置換複素環がERK2阻害剤であることを開示している。

【0 0 4 7】

WO 0 2 / 2 2 6 0 1、WO 0 2 / 2 2 6 0 3、WO 0 2 / 2 2 6 0 5 およびWO 0 2 / 2 2 6 0 8 (各々Vertex) は、タンパク質キナーゼ阻害剤としてのピラゾール化合物を開示している。 10

【0 0 4 8】

WO 0 1 / 3 2 6 2 6 (SmithKline Beecham) は、5HT受容体活性を有するイソキノリンおよびキナゾリン化合物を開示している。

【0 0 4 9】

WO 9 8 / 0 8 8 4 5 (Novartis) は、除草活性を有するチアトリアジンを開示している。

【0 0 5 0】

WO 2 0 0 4 / 0 8 7 1 3 8 (Sucampo AG & Fujisawa) は、血管透過亢進疾患の治療用の2-アシルアミノチアゾール化合物種を開示している。 20

【0 0 5 1】

WO 2 0 0 4 / 0 6 7 5 2 1 (Fujisawa) は、筋浮腫などのVAP-1関連疾患の治療用のチアゾール化合物種を開示している。

【0 0 5 2】

WO 0 3 / 0 6 2 3 9 2 (Ceretek) は、EDG受容体に関連する症状を治療する方法を開示している。

【0 0 5 3】

JP 2 0 0 0 / 8 6 6 4 1 (Kyorin) は、置換ベンゾチアゾール化合物種を開示している。 30

【0 0 5 4】

WO 0 3 / 0 2 4 4 4 8 (Methylgene) は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としての、トリアジン化合物種を開示している。

【0 0 5 5】

WO 0 2 / 0 9 4 7 9 1、WO 0 1 / 7 0 6 7 1 およびWO 0 2 / 0 7 0 4 8 3 (各々DuPont) は、無脊椎害虫駆除剤としての複素環式ジアミドを開示している。

【0 0 5 6】

WO 9 9 / 4 6 2 4 4 (Novo Nordisk) は、PTP1Bなどのタンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤としての複素環式アミド種を開示している。

【0 0 5 7】

WO 0 2 / 0 0 6 4 9 (AstraZeneca) は、オーロラキナーゼ阻害剤としての置換キナゾリン誘導体を開示している。 40

【0 0 5 8】

WO 0 1 / 5 2 8 4 7、WO 0 2 / 0 5 3 1 5 6、WO 0 2 / 0 5 3 1 5 8、WO 0 2 / 0 7 7 2 5、WO 0 2 / 0 8 2 1 0、WO 0 2 / 0 5 3 1 6 1 (各々Alteon) は、種々の治療用のチアゾール、イミダゾールおよびオキサゾール化合物を開示している。

【0 0 5 9】

WO 0 2 / 0 8 8 1 1 9 (Genesoft) は、抗生剤としてのチエニル化合物種を開示している。

【0 0 6 0】

10

20

30

40

50

WO 2004 / 012736 (Genesoft) は、抗感染活性を有するビアリール化合物を開示している。

【0061】

WO 2002 / 066470、WO 2004 / 007458、WO 02 / 068406 および WO 2004 / 007481 (各々 Amgen) は、癌および脈管形成介在性疾患の治療に用いるための置換アルキルアミン誘導体を開示している。

【0062】

WO 2004 / 089415 および WO 2004 / 089416 (双方とも Novo Nordisk) は、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型阻害剤を含む組合せ療法を開示している。

10

【0063】

US 2004 / 0082629 (Nippon Soda) は、殺虫剤としてのアミノチアゾール化合物種を開示している。

【発明の概要】

【0064】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼ阻害または調整活性を有し、キナーゼが介在する病態または症状の予防または治療に有用であると考えられる化合物を提供する。

【0065】

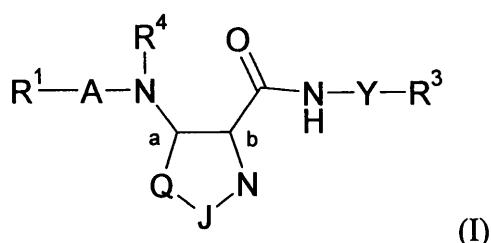
よって、例えば、本発明の化合物は癌の罹患率の緩和または軽減に有用であると考えられる。

20

【0066】

よって、第 1 の態様において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または症状の予防または治療に用いるための、式 (I) :

【化 1】



30

[式中、

A は、結合、C = O、N R^g (C = O) または O (C = O) であり、ここで、R^g は水素、または必要に応じてヒドロキシもしくは C₁ ~ 4 アルコキシにより置換されていてよい C₁ ~ 4 ヒドロカルビルであり；

Y は、結合、または炭素原子 1、2 もしくは 3 個の長さのアルキレン鎖であり；

Q は S または C R² であり；

J は S または C H であり；ただし、Q と J の一方は S であり、Q と J の他方は S でない；

Q が S であるとき、環の炭素原子「a」と「b」の間に二重結合が存在し、環の窒素 N と J の間に二重結合が存在し；また、J が S であるとき、Q と環炭素原子「a」の間に二重結合が存在し、環窒素 N と環炭素原子「b」の間に二重結合が存在し；

40

R¹ は水素；3 ~ 12 環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C₁ ~ 4 ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ - またはジ - C₁ ~ 4 ヒドロカルビルアミノ、および 3 ~ 12 環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されていてよい C₁ ~ 8 ヒドロカルビル基であり、ここで、このヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂ から選択される原子または基により置き換えられていてもよく；

R² は、水素；ハロゲン；C₁ ~ 4 アルコキシ（例えば、メトキシ）；または必要に応

50

じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはC₁~C₄アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてもよいC₁~C₄ヒドロカルビル基であり；

R³は、水素、ならびに3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

R⁴は、水素；または必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはC₁~C₄アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてもよいC₁~C₄ヒドロカルビル基である】

を有する化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物を提供する。

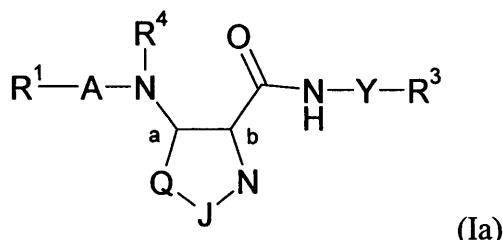
【発明の具体的説明】

【0067】

10

もう1つの態様において、本発明は、式(Ia)：

【化2】



20

[式中、

Aは結合、C=O、NR^g（C=O）またはO（C=O）であり、ここで、R^gは水素、または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁~C₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁~C₄ヒドロカルビルであり；

Yは結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

QはSまたはCR²であり；

JはSまたはCHであり；ただし、QとJの一方はSであり、QとJの他方はSでない；

QがSであるとき、環炭素「a」と「b」の間に二重結合が存在し、環窒素NとJの間に二重結合が存在し；また、JがSであるとき、Qと環炭素原子「a」の間に二重結合存在し、環窒素Nと環炭素原子「b」の間の二重結合が存在し；

R¹は、(i)3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または(ii)3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基により置換されたC₁~C₄ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C₁~C₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁~C₄ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基によりさらに置換されていてもよく、ここで、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置き換えられていてもよく；

R²は水素；ハロゲン；C₁~C₄アルコキシ；または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~C₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁~C₄ヒドロカルビル基であり；

R³は3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

R⁴は水素、または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~C₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁~C₄ヒドロカルビル基であり；

ただし、

(A)部分Q-Jを含む環がチアゾール環であり、Aが結合であり、R⁴が水素であり、R¹がシクロヘキシルであり、Yが結合であり、かつ、R³がメトキシ置換ジベンゾフラン基である化合物；および

(B)部分Q-Jを含む環がチアゾール環であり、Aが結合であり、R⁴が水素であり、R¹が4-ピリジルメチルまたは5-キノリニルであり、かつ、Y-R³が3,4-ジ

30

40

50

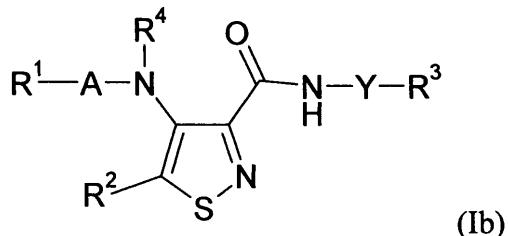
クロロフェニル、4-フェノキシフェニル、4-ビフェニル、4-シクロヘキシリルフェニルおよび3-イソキノリニルから選択される化合物
は除く】

の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物を提供する。

【0068】

一実施形態では、本発明は、サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または症状の予防または治療に用いるための、式(Ib)：

【化3】



[式中、

Aは結合、C = O、NR^g (C = O) またはO (C = O) であり、ここで、R^gは水素、または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁₋₄アルコキシにより置換されていてよいC₁₋₄ヒドロカルビルであり；

Yは結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R¹は水素；3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C₁₋₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、および3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてよいC₁₋₈ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基により置き換えられていてよく；

R²は水素；ハロゲン；C₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ）；または必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはC₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよいC₁₋₄ヒドロカルビル基であり；

R³は水素、ならびに3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

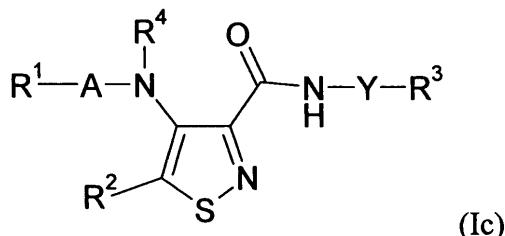
R⁴は水素、または必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはC₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよいC₁₋₄ヒドロカルビル基である】

を有する化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物を提供する。

【0069】

もう1つの実施形態において、本発明は、式(Ic)：

【化4】



[式中、

Aは結合、C = O、NR^g (C = O) またはO (C = O) であり、ここで、R^gは水素

10

20

30

40

50

、または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビルであり；

Yは結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R¹は、(i)3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または(ii)3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基により置換されたC₁~₄ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁~₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁~₄ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基によりさらに置換されていてよく、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置き換えられていてよく；

R²は水素；ハロゲン；C₁~₄アルコキシ；または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビル基であり；

R³は3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

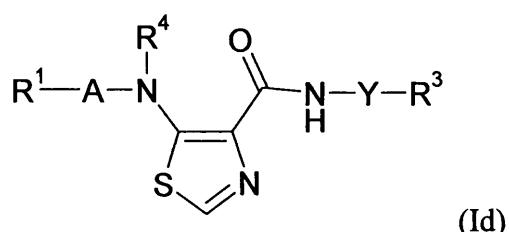
R⁴は水素、または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビル基である]

の化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物を提供する。

【0070】

さらなる実施形態において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または症状の予防または治療に用いるための、式(Id)：

【化5】



[式中、

Aは結合、C=O、NR^g(C=O)またはO(C=O)であり、ここで、R^gは水素、または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビルであり；

Yは結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R¹は水素；3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基；または必要に応じて、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁~₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁~₄ヒドロカルビルアミノ、および3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてよいC₁~₈ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基により置き換えられていてよく；

R³は水素、3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

R⁴は水素、または必要に応じてハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルもしくはC₁~₄アルコキシ(例えば、メトキシ)により置換されていてよいC₁~₄ヒドロカルビル基である]

を有する化合物、およびその塩、互変異性体、N-オキシドまたは溶媒和物を提供する。

【0071】

もう1つの実施形態では、本発明は、式(Ie)：

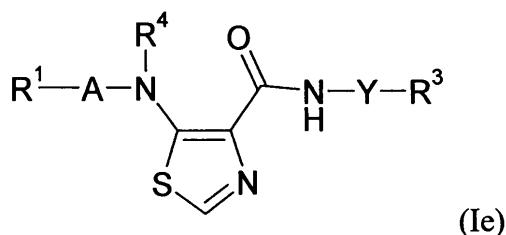
10

20

30

40

【化6】



[式中、

10

Aは結合、C = O、NR^g (C = O)またはO (C = O)であり、ここで、R^gは水素または必要に応じてヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁~₄ヒドロカルビルであり；

Yは結合、または炭素原子1、2もしくは3個の長さのアルキレン鎖であり；

R¹は、(i)3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または(ii)3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基により置換されたC₁~₄ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン（例えは、フッ素）、ヒドロキシ、C₁~₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁~₄ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基のよりさらに置換されていてもよく、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置き換えられてもよく；

R³は3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；かつ

R⁴は水素、または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁~₄ヒドロカルビル基であり；

ただし、

(A) Aが結合であり、R⁴が水素であり、R¹がシクロヘキシリルであり、Yが結合であり、かつ、R³がメトキシ置換ジベンゾフラン基である化合物；および

(B) Aが結合であり、R⁴が水素であり、R¹が4-ピリジルメチルまたは5-キノリニルであり、かつ、Y-R³が3,4-ジクロロフェニル、4-フェノキシフェニル、4-ビフェニル、4-シクロヘキシリルフェニルおよび3-イソキノリルから選択される化合物

は除く】

の化合物その塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物を提供する。

【0072】

以下の任意選択条件の1以上（組合せは問わない）を、本明細書で定義される式(I)~(Ie)およびそのサブグループに当てはめることができる：

【0073】

(a-i) Aが結合であり、かつ、Y-R³がアルキル、シクロアルキル、必要に応じて置換されていてもよいフェニルまたは必要に応じて置換されていてもよいフェニルアルキルであるとき、R¹は置換または非置換ジヒドロナフタレン、ジヒドロクロマン、ジヒドロチオクロマン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロベンズフラニル基以外のものである。

【0074】

(a-ii) R¹-A-NR⁴-およびR³は各々、3位と4位に結合している窒素原子を有するマレイミドを含有する部分以外のものである。

【0075】

(a-iii) R¹は、プリンヌクレオシド基を含有する部分以外のものである。

【0076】

(a-iv) R¹-A-NR⁴-およびR³は各々、3位と4位に結合している窒素原子を有するシクロブテン-1,2-ジオン基を含有する部分以外のものである。

20

30

40

50

【0077】

(a - v) R³ は、4 - 一置換(monosubstituted)もしくは4, 5 - 二置換 2 - ピリジルもしくは2 - ピリミジニル基、または5 - 一置換または5, 6 - 二置換 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イルもしくは3 - ピリダジニル基を含有する部分以外のものである。

【0078】

(a - v i) R¹ - A - N R⁴ - および R³ は各々、置換または非置換ピリジン、ジアジンまたはトリアジン基と結合している置換または非置換ピラゾール - 3 - イルアミン基を含有する部分以外のものである。

【0079】

(a - v i i) A が C = O であり、かつ、Y - R³ がアルキル、シクロアルキル、必要に応じて置換されていてもよいフェニルまたは必要に応じて置換されていてもよいフェニルアルキル基であるとき、R¹ は、置換または非置換テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロクロマニルまたはテトラヒドロチオクロマニル基以外のものである。

【0080】

(a - v i i i) R³ が H であり、かつ、A が結合であるとき、R¹ は、ビス - アリール、ビス - ヘテロアリールまたはアリールヘテロアリール基を含有する部分以外のものである。

【0081】

(a - i x) R³ は、1, 2, 8, 8 a - テトラヒドロ - 7 - メチル - シクロプロパ [c] ピロ口 [3, 2, e] インドール - 4 - (5H) - オン基を含有する部分以外のものである。

【0082】

(a - x) Y が結合であり、R³ が水素であり、A が CO であり、かつ、R¹ が置換フェニル基であるとき、そのフェニル基上の置換基は、基 CH₂ - P(O) R^x R^y (ここで、R^x および R^y は各々アルコキシ基およびフェニル基から選択される) 以外のものである。

【0083】

(b - i) R³ は、架橋アザビシクロ基以外のものである。

【0084】

(b - i i) A が結合であるとき、R³ は、オルト位に結合している置換または非置換カルバモイルまたはチオカルバモイル基を有する非置換または置換フェニル基を含有する部分以外のものである。

【0085】

(b - i i i) A が結合であるとき、R³ は、置換または非置換ピペリジンまたはピペラジン環が各々結合しているイソキノリン基またはキノキサリン基を含有する部分以外のものである。

【0086】

(b - i v) A が結合であり、R¹ がアルキル基であるとき、R³ は、チアトリアジン基を含有する部分以外のものである。

【0087】

(b - v) R¹ または R³ が、S (=O)₂ 環員を有する複素環式環が炭素環式環と縮合している部分を含むとき、該炭素環式環は、置換または非置換ベンゼン環以外のものである。

【0088】

(b - v i) A が結合であるとき、R¹ は、各々そこに結合しているシアノ、ならびに置換または非置換アミノ、アミノアルキル、アミジン、グアニジン、およびカルバモイル基から選択される置換基を有するアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはピペリジニルアルキル基以外のものである。

【0089】

10

20

30

40

50

(b - v i i) Aが結合であり、かつ、R¹が非芳香族基であるとき、R³は、5, 6-縮合二環式ヘテロアリール基に直接結合している6員の単環式アリール基またはヘテロアリール基以外のものである。

【0090】

(c - i) Aが結合であるとき、R¹は、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはピペリジニルアルキル基以外のものである。

【0091】

(c - i i) R¹-A-NR⁴-がアミノまたはアルキルアミノ基であり、かつ、Yが結合であるとき、R³は、置換基の1つがシアノおよびフルオロアルキルから選択される二置換チアゾリル基以外のものである。 10

【0092】

(c - i i i) AがCOであり、かつ、Y-R³が(i)フタラジン、イソキノリン、キナゾリン、ベンズイソキサゾールおよびインダゾールから選択される二環式ヘテロアリール基(これらの二環式ヘテロアリール基は各々、アミノ置換基を有する)または(ii)メトキシ、塩素、フッ素、アミノ、アミノメチル、アミジノおよびCONH₂から選択される1以上の置換基により置換されたフェニルまたはピリジル基であるとき、R¹は、1以上の置換基を有し、その1つが必要に応じて置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたはイミダゾール基から選択される、フェニル、ピリジルまたはピリミジニル以外のものである。

【0093】

(c - i v) AがCOであり、かつ、Y-R³が(i)フタラジン、イソキノリン、キナゾリン、ベンズイソキサゾールおよびインダゾールから選択される二環式ヘテロアリール基(これらの二環式ヘテロアリール基は各々、アミノ置換基を有する)、または(ii)メトキシ、塩素、フッ素、アミノ、アミノメチル、アミジノおよびCONH₂から選択される1以上の置換基のより置換されたフェニル基またはピリジル基であるとき、R¹は、必要に応じて置換されていてもよいフェニル、ピリジルもしくはイミダゾール基、またはイソプロピル基から選択される置換基を有するピペリジン以外のものである。 20

【0094】

(c - v) AがCOであり、かつ、Y-R³が(i)アミノ置換基を有する二環式ヘテロアリール基、または(ii)必要に応じて置換されていてもよいフェニルまたはピリジル基であるとき、R¹は、1以上の置換基を有し、その1つが必要に応じて置換されていてもよいフェニル、ピリジルもしくはイミダゾール基、またはイソプロピル基から選択される、フェニル、ピリジル、ピリミジニルまたはピペリジン以外のものである。 30

【0095】

(c - v i) 部分Q-Jを含有する環がチアゾールであり、かつ、AがC=OまたはOC=Oであるとき、Y-R³は、(i)2-アミノベンズイミダゾール基、または(ii)必要に応じて保護されていてもよいアミノ基、-N=CH₂、2-チアゾリン、2-イミダゾリンおよびC(=NH)R^k(ここで、R^kは水素、アルキル、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはNH-NH₂である)から選択される部分からなるか、またはその部分wを末端に持つ置換基を有するフェニル基以外のものである。 40

【0096】

(c - v i i) AがC=Oであるとき、R¹は、テトラゾール基以外、または複素環式基の架橋炭素原子を介してA基と結合し、かつ、その架橋炭素原子の他に、1個までのCH環員と、S、O、NおよびNHから選択される2または3個のヘテロ原子環員と、C-OH、O=S=O、C-SH、C=O、およびS=Oから選択される1環員とを含む、5員の不飽和または芳香族複素環式基以外のものである。

【0097】

(c - v i i i) Aが結合であるとき、R¹は、非置換または置換キナゾリン基を含有する部分以外のものである。

(c - i x) R¹は、置換トリアジン基からなる部分、または置換トリアジン基を含有

10

20

30

40

50

する部分以外のものである。

【0098】

(c-x)Y-R³は、オルト-アミノフェニル基以外のものである。

【0099】

(c-xi)R¹は、置換または非置換ベンゾチアゾール基からなる部分、または置換または非置換ベンゾチアゾール基を含有する部分以外のものである。

【0100】

(c-xi i)この化合物は、部分Q-Jを含有する環がチアゾール環であり、Aが結合であり、R⁴が水素であり、R¹がシクロヘキシルであり、Yが結合であり、かつ、R³がメトキシ-置換ジベンゾフラン基であるもの以外のものである。

10

【0101】

(c-xi i i)AがCOであり、かつ、R¹が(i)フタラジン、イソキノリン、キナゾリン、ベンズイソキサゾールおよびインダゾールから選択される二環式ヘテロアリール基(これらの二環式ヘテロアリール基は各々、アミノ置換基を有する)、または(ii)メトキシ、塩素、フッ素、アミノ、アミノメチル、アミジノおよびCONH₂から選択される1以上の置換基により置換されたフェニルまたはピリジル基であるとき、Y-R³は、1以上の置換基を有し、その1つが必要に応じて置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたはイミダゾール基から選択されるフェニル、ピリジルまたはピリミジニル以外のものである。

20

【0102】

(c-xi v)AがCOであり、かつ、R¹が(i)フタラジン、イソキノリン、キナゾリン、ベンズイソキサゾールおよびインダゾールから選択される二環式ヘテロアリール基(これらの二環式ヘテロアリール基は各々、アミノ置換基を有する)、または(ii)メトキシ、塩素、フッ素、アミノ、アミノメチル、アミジノおよびCONH₂から選択される1以上の置換基により置換されたフェニルまたはピリジル基であるとき、Y-R³は、必要に応じて置換されていてもよいフェニル、ピリジルもしくはイミダゾール基、またはイソプロピル基から選択される置換基を有するピペリジン以外のものである。

20

【0103】

(c-xv)AがCOであり、かつ、R¹が(i)アミノ置換基を有する二環式ヘテロアリール基、または(ii)必要に応じて置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基であるとき、Y-R³は、1以上の置換基を有し、その1つが必要に応じて置換されていてもよいフェニル、ピリジルもしくはイミダゾール基、またはイソプロピル基から選択されるフェニル、ピリジル、ピリミジニルまたはピペリジン以外のものである。

30

【0104】

(c-xvi)R¹が置換または非置換チオフェン基を含むとき、Y-R³は、N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子環員を含有する置換5員ヘテロアリール環以外のものである。

【0105】

(c-xvi i)部分Q-Jを含有する環がチアゾール環であり、Aが結合であり、R⁴が水素であり、かつ、R¹が4-ピリジルメチルまたは5-キノリニルであるとき、Y-R³は、3,4-ジクロロフェニル、4-フェノキシフェニル、4-ビフェニル、4-シクロヘキシルフェニルおよび3-イソキノリル以外のものである。

40

【0106】

条件(a-iii)においてプリンヌクレオシド基とは、それに結合している单糖基(例えば、ペントースまたはヘキソース)または单糖基の誘導体、例えば、デオキシ单糖基または置換单糖基を有する置換および非置換プリン基を意味する。

【0107】

条件(b-i)において架橋アザシクロ基とは、ビシクロアルカンの炭素原子の1つが窒素原子により置換されている、ビシクロアルカン架橋環系を意味する。架橋環系では、二環が3個以上の原子を共有する(例えば、Advanced Organic Chemistry, Jerry Marc

50

h, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992参照)。

【0108】

上記式(I)～(Ie)における条件(a-i)～(a-x)、(b-i)～(b-vi)、(c-i)～(c-xvii)は、下記のような先行技術の文書の開示に当てはまる。

【数1】

(a-i)	US 2003/0166932, US 6,127,382, US 6,093,838	
(a-ii)	WO 03/031440	
(a-iii)	WO 03/014137	10
(a-iv)	WO 02/083624	
(a-v)	WO 02/064586	
(a-vi)	WO 02/22608, WO 02/22605, WO 02/22603 & WO 02/22601	
(a-vii)	WO 97/48672, WO 97/19052	
(a-viii)	WO 00/06169	
(a-ix)	US 5,502,068	
(a-x)	JP 07188269	20
(b-i)	WO 03/040147	
(b-ii)	WO 01/70671	
(b-iii)	WO 01/32626	
(b-iv)	WO 98/08845	
(b-v)	WO 00/59902	
(b-vi)	US 6,020,357, WO 99/32454 & WO 98/28269	
(b-vii)	WO 2004/012736	30
(c-i)	US 6,020,357, WO 99/32454 & WO 98/28269	
(c-ii)	US 2004/0082629	
(c-iii)	WO 02/00651	
(c-iv)	WO 02/00651	
(c-v)	WO 02/00651	
(c-vi)	WO 2004/087138 & WO 2004/067521	
(c-vii)	WO 99/46244	40
(c-viii)	WO 02/00649	
(c-ix)	WO 03/024448	

(c-x)	WO 03/024448	
(c-xi)	JP 2000/086641	
(c-xii)	WO 2004/89415 & WO 2004/89416	
(c-xiii)	WO 02/00651	
(c-xiv)	WO 02/00651	
(c-xv)	WO 02/00651	10
(c-xvi)	WO 02/088119	
(c-xvii)	WO 02/066470 & WO 2004/007481 & WO 2004/007458 & WO 02/068406	

【 0 1 0 9 】

本発明はまた、次のものも提供する：

- ・医薬に用いるための本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物。

20

【 0 1 1 0 】

- ・サイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5）が介在する病態または症状の予防または治療に用いるための、本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物。

20

- ・サイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5）が介在する病態または症状の予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物の使用。

30

【 0 1 1 1 】

- ・哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から生じる疾病または症状の罹患率を緩和または軽減するための方法であって、その哺乳類に本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物を、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で投与することを含む方法。

- ・サイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5）またはグリコーゲンシルターゼキナーゼ-3が介在する病態または症状の罹患率を緩和または軽減するための方法であって、それを必要とする被験体に本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物を投与することを含む方法。

40

【 0 1 1 2 】

- ・サイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5）が介在する病態または症状の予防または治療のための方法であって、それを必要とする被験体に本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合

50

物を投与することを含む方法。

・哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から生じる疾病または症状を治療するための方法であって、その哺乳類に本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物を、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で投与することを含む方法。

【0113】

・哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から生じる疾病または症状を治療するための方法であって、その哺乳類に本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物を、サイクリン依存性キナーゼ(例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5)を阻害するのに有効な量で投与することを含む方法。

・サイクリン依存性キナーゼ(例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5)を阻害する方法であって、そのキナーゼを本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループのキナーゼ阻害化合物と接触させることを含む方法。

【0114】

・本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物を用い、サイクリン依存性キナーゼ(例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5)の活性を阻害することにより、細胞プロセス(例えば、細胞分裂)を調整する方法。

【0115】

本発明の化合物はまた、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK3)の阻害剤でもあると考えられ、よって、本発明はまた、キナーゼがグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3である場合の、本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループのキナーゼ阻害剤または調整剤に関する方法および使用も提供する。

【0116】

さらなる態様において、本発明は、次のものを提供する：

・本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物と薬学上許容される担体とを含んでなる医薬組成物。

【0117】

・本明細書で開示されている病態または症状のいずれか1つの予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物の使用。

・本明細書で開示されている病態または症状のいずれか1つの治療または予防のための方法であって、患者(例えば、それを必要とする患者)に、本明細書で定義される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VII)および(VIII)ならびにそのサブグループの化合物(例えば、治療上有効な量)を投与すること

10

20

30

40

50

を含む方法。

【0118】

・本明細書で開示されている病態または症状の罹患率を緩和または軽減するための方法であって、患者（例えば、それを必要とする患者）に、本明細書で定義される式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（II）、（IIa）、（IIb）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VII）および（VII）ならびにそのサブグループの化合物（例えば、治療上有効な量）を投与することを含む方法。

・サイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5）が介在する病態または症状の診断および治療のための方法であって、（i）患者を、その患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状がサイクリン依存性キナーゼに対する活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうか判定すべくスクリーニングすること、および（ii）その患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状にそのような感受性があることが示された場合に、その後、その患者に、本明細書で定義される式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（II）、（IIa）、（IIb）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VII）および（VIII）ならびにそのサブグループの化合物を投与することを含む方法。

【0119】

・スクリーニングされ、かつ、サイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK1またはCDK2またはCDK4またはCDK5）に対する活性を有する化合物による治療に感受性がある疾病または症状に罹患している、または罹患するリスクがあるものと判定された患者の病態または症状の治療または予防用の薬剤の製造のための、本明細書で定義される式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（II）、（IIa）、（IIb）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VII）および（VIII）ならびにそのサブグループの化合物の使用。

【0120】

一般選択肢および定義

次の一般選択肢および定義は、特に断りのない限り、部分T、Q、Y、R^g、R¹～R⁴およびそのいずれかの部分定義。サブグループまたは実施形態にも当てはまる。

【0121】

本節では、本願の他の総ての節と同様に、特に断りのない限り、式（I）の化合物という場合には、式（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（II）、（IIa）、（IIb）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VII）または（VIII）の各々も指すものと理解される。

【0122】

さらに、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（II）、（IIa）、（IIb）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VII）または（VIII）の化合物という場合には、本明細書で定義される他の総てのサブグループも含む。「サブグループ」とは、本明細書で定義される総ての参照、例、および特定の化合物を含む。

【0123】

さらに、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（II）、（IIa）、（IIb）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VII）または（VIII）およびそのサブグループの化合物という場合には、下記に記載するような、そのイオン形態、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体および保護形態、より詳しくは、その塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、より好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物を含む。

【0124】

10

20

30

40

50

便宜のため、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)または(VIII)およびそのサブグループの化合物は、本明細書では「本発明の化合物」とも呼ぶことがある。

【0125】

本明細書において「炭素環式」基および「複素環式」基とは、特に断りのない限り、芳香族環系と非芳香族環系の双方を含む。従って、例えば、「炭素環式基および複素環式基」とは、その範囲内に、芳香族、非芳香族、不飽和、部分飽和および完全飽和炭素環系および複素環系を含む。一般に、このような基は単環式または二環式であってよく、例えば、3～12環員、より一般的には5～10環員を含み得る。単環式基の例としては、3、4、5、6、7および8環員、より一般的には3～7環員、好ましくは5または6環員を含む基がある。二環式基の例としては、8、9、10、11および12環員、より通常には9または10環員を有するものがある。

10

【0126】

炭素環式基または複素環式基は5～12環員、より一般的には5～10環員を有するアリール基またはヘテロアリール基であり得る。本明細書において「アリール」とは、芳香性を有する炭素環式基を意味し、本明細書において「ヘテロアリール」とは、芳香性を有する複素環式基を表す。「アリール」および「ヘテロアリール」とは、1以上の環が非芳香族であるが、少なくとも1つの環が芳香族である、多環式（例えば、二環式）環系を包含する。このような多環式系では、この基には芳香環が結合していてもよいし、または非芳香環が結合していてもよい。アリール基またはヘテロアリール基は、単環式基または二環式基であってよく、非置換型であっても、1以上の置換基、例えば、本明細書で定義される1以上のR^{1～0}基で置換されていてもよい。

20

【0127】

「非芳香基」とは、芳香性を持たない不飽和環系、部分飽和および完全飽和炭素環式環系および複素環式環系を包含する。「不飽和」および「部分飽和」とは、環構造が2価以上の結合を共有する原子を含む環を意味し、すなわち、その環は少なくとも1つの多重結合、例えば、C=C、C-CまたはN=C結合を含む。「完全飽和」とは、環原子間に多重結合がない環を意味する。飽和炭素環式基としては、以下で定義するようなシクロアルキル基が挙げられる。部分飽和炭素環式基としては、以下で定義するようなシクロアルケニル基、例えば、シクロペンテニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルが挙げられる。シクロアルケニル基のwさらなる例としては、シクロヘキセニルがある。

30

【0128】

ヘテロアリール基の例としては、5～12環員、より一般的には5～10環員を含む単環式基および二環式基が挙げられる。ヘテロアリール基は、例えば、5員または6員単環式環であるか、または縮合5員環および6員環または2つの縮合6員環から形成された二環式構造、あるいはさらなる例としては、2つの縮合5員環であり得る。各環は、一般に窒素、硫黄および酸素から選択される約4個までのヘテロ原子を含んでいてもよい。一般に、ヘテロアリール環は、4個までのヘテロ原子、より一般には3個までのヘテロ原子、より一般的には2個まで、例えば、1個のヘテロ原子を含む。一実施形態では、このヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含む。このヘテロアリール環の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性であってもよいし、あるいはインドールまたはピロール窒素の場合のように実質的に非塩基性であってもよい。一般に、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、環のアミノ基置換基を含めて5個未満である。

40

【0129】

5員ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾール基が挙げられる。

50

【0130】

6員ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンが挙げられる。

【0131】

二環式ヘテロアリール基としては、例えば、次のものから選択される基であり得る：

a) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したベンゼン環；

b) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリジン環；

c) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリミジン環；

d) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピロール環；

e) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピラゾール環；

f) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピラジン環；

g) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイミダゾール環；

h) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したオキサゾール環；

i) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソキサゾール環；

;

j) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチアゾール環；

k) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソチアゾール環；

;

l) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチオフェン環；

;

m) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したフラン環；

n) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロヘキシリル環；および

o) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロペンチル環。

【0132】

二環式ヘテロアリール基の1つのサブグループは、上記の基a)～e)およびg)～o)からなる。

【0133】

別の5員環と縮合した5員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、限定されるものではないが、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ[2,1-b]チアゾール）およびイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ[1,2-a]イミダゾール）が挙げられる。

【0134】

5員環と縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、限定されるものではないが、ベンズフラン、ベンズチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、イソベンズオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、イソベンズフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン）、トリアゾロピリミジン（例えば、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン）、ベンゾジオキソールおよびピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン）基が挙げられる。

【0135】

2つの縮合6員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、限定されるものではないが、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンズオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジンおよびブテリジン基が挙げられる。

【0136】

芳香環と非芳香環を含む多環式アリール基およびヘテロアリール基の例としては、テト

10

20

30

40

50

ラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチエン、ジヒドロベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン、ベンゾ[1,3]ジオキソール、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリンおよびインダン基が挙げられる。

【0137】

炭素環式アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチル基が挙げられる。

【0138】

非芳香族複素環式基の例としては、3~12環員を有する、一般には4~12環員、より一般的には5~10環員を有する非置換または置換(1以上の基R^{1~0}による)複素環式基がある。このような基は例えば単環式または二環式であってよく、一般に、通常は窒素、酸素および硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子環員(より一般的には1、2、3または4個のヘテロ原子環員)を有する。

10

【0139】

硫黄が存在する場合、隣接する原子および基の性質が許容する限り、それは-S-、-S(O)-または-S(O)₂-として存在してもよい。

【0140】

これらの複素環式基(heterocyclic group)は、例えば、環状エーテル部分(例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンの場合)、環状チオエーテル部分(例えば、テトラヒドロチオフェンおよびジチアンの場合)、環状アミン部分(例えば、ピロリジンの場合)、環状アミド部分(例えば、ピロリドンの場合)、環状チオアミド、環状尿素部分(例えば、イミダゾリジン-2-オンの場合)、環状チオエステル、環状エステル部分(例えば、ブチロラクトンの場合)、環状スルホン(例えば、スルホランおよびスルホレンの場合)、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびそれらの組合せ(例えば、モルホリンおよびチオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド)を含み得る。

20

【0141】

単環式非芳香族複素環式基の例としては、5員、6員および7員の单環式複素環式基が挙げられる。特定の例としては、モルホリン、ピペリジン(例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、ピロリジン(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル)、ピロリドン、ピラン(2H-ピランまたは4H-ピラン)、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、およびN-アルキルピペラジン(N-メチルピペラジンなど)が挙げられる。さらなる例としては、チオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド(特に、チオモルホリン)が挙げられる。なおさらなる例としては、アゼチジン、ピペリドン、ピペラゾン、およびN-アルキルピペリジン(N-メチルピペリジンなど)が挙げられる。

30

【0142】

非芳香族複素環式基の1つの好ましいサブセットは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンS,S-ジオキシド、ピペラジン、N-アルキルピペラジン、およびN-アルキルピペリジンなどの飽和基からなる。

40

【0143】

非芳香族炭素環式基の例としては、シクロヘキシリおよびシクロペンチルなどのシクロアルカン基；シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルなどのシクロアルケニル基；ならびにシクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエン、テトラヒドロナフテニルおよびデカリニルが挙げられる。

【0144】

好ましい非芳香族炭素環式基は单環式環であり、最も好ましくは、飽和单環式環である

50

。典型例は3員、4員、5員および6員の飽和炭素環式環、例えば、必要に応じて置換されてもよいシクロペンチルおよびシクロヘキシリ環がある。

【0145】

非芳香族炭素環式基(carboyclic groups)基の1つのサブセットとしては、非置換または置換(1以上の基 $R^{1\sim 0}$ による)単環式基、特に、飽和単環式基、例えば、シクロアルキル基が含まれる。このようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリおよびシクロヘプチル；より一般には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリ、特にシクロヘキシリが挙げられる。

10

【0146】

非芳香族環式基のさらなる例には、ビシクロアルカンおよびアザビシクロアルカンなどの架橋環系が含まれるが、このような架橋環系は一般にあまり好ましくない。「架橋環系」とは、2環が3個以上の原子を共有する環系を意味する(例えば、Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992参照)。架橋環系の例としては、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.1]オクタンおよびアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンが挙げられる。架橋環系の特定の例としては、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル基がある。

20

【0147】

本明細書において炭素環式基および複素環式基に関して、この炭素環式環または複素環式環は、特に断りのない限り、非置換型であってもよいし、またはハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C^{1\sim 4}$ ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基、 R^a-R^b 基から選択される1以上の置換基 $R^{1\sim 0}$ により置換されていてもよく、ここで、 R^a は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、NR^c、 SO_2NR^c または NR^cSO_2 であり、 R^b は、水素、3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基、ならびに必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。 $C_{1\sim 8}$ ヒドロカルビル基から選択され、この $C_{1\sim 8}$ ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は必要に応じてO、S、SO、 SO_2 、NR^c、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ により置換されていてもよく； R^c は水素および $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビルから選択され；かつ X^1 はO、SまたはNR^cであり、 X^2 は=O、=Sまたは=NR^cである。

30

【0148】

置換基 $R^{1\sim 0}$ が炭素環式基または複素環式基を含んでなるか、または含む場合、該炭素環式基または複素環式基は非置換型であってもよいし、またはそれ自体、1以上のさらなる置換基 $R^{1\sim 0}$ で置換されていてもよい。式(I)の化合物の1つのサブグループでは、このようなさらなる置換基 $R^{1\sim 0}$ は炭素環式基または複素環式基を含んでよく、これらは一般にそれ自体さらに置換されていない。式(I)の化合物のもう1つのサブグループでは、該さらなる置換基は炭素環式基または複素環式基を含まず、それ以外で、上記の $R^{1\sim 0}$ の定義において挙げた基から選択される。

40

【0149】

置換基 $R^{1\sim 0}$ は、それらが20個を超えない非水素原子、例えば、15個を超えない非水素原子、例えば、12個、または11個、または10個、または9個、または8個、または7個、または6個、または5個を超えない非水素原子を含むように選択すればよい。

【0150】

これらの炭素環式基および複素環式基が隣接する環原子上に1対の置換基を有する場合

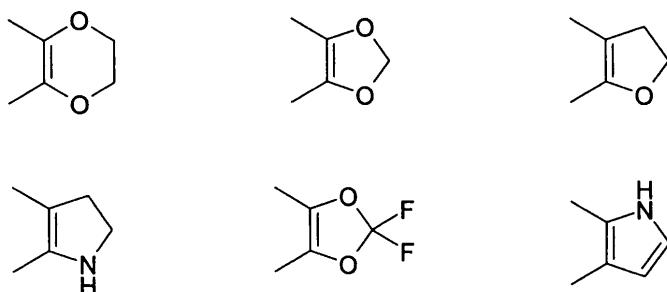
50

、その2つの置換基は環式基を形成するように連結されていてもよい。従って、2つの隣接する基R^{1~0}は、それらが結合している炭素原子またはヘテロ原子と一緒にになって、5員ヘテロアリール環または5員もしくは6員非芳香族炭素環式基もしくは複素環式環を形成していてもよく、ここで、このヘテロアリール基および複素環式基は、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子環員を含む。例えば、環の隣接する炭素原子上の隣接する1対の置換基は、1以上のヘテロ原子および必要に応じて置換されていてもよいアルキレン基を介して連結して、縮合オキサ-、ジオキサ-、アザ-、ジアザ-またはオキサ-アザ-シクロアルキル基を形成していてもよい。

【0151】

このような連結置換基の例としては、下記のものが挙げられる：

【化7】



10

20

【0152】

ハロゲン置換基の例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。フッ素および塩素が特に好ましい。

上記式(I)で表され、また、以下で使用される化合物の定義において、「ヒドロカルビル」とは、特に断りのない限り、総てが炭素の主鎖を有する脂肪族基、脂環式基および芳香基を含む一般用語であり、炭素原子と水素原子からなる。

【0153】

本明細書で定義されるような特定の場合では、炭素主鎖を形成している1以上の炭素原子は明示された原子または原子の基で置換されていてもよい。

【0154】

ヒドロカルビル基の例としては、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、炭素環式アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ならびに炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基が挙げられる。このような基は非置換型であっても、または記載されている場合には、本明細書で定義されるように1以上の置換基で置換されていてもよい。以下で示す例および選択肢は、特に断りのない限り、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)の化合物に対する置換基の種々の定義において言及される、ヒドロカルビル置換基またはヒドロカルビル含有置換基の各々に当たる。

【0155】

好ましい非芳香族ヒドロカルビル基は、アルキル基およびシクロアルキル基などの飽和基である。

【0156】

一般に、例えば、ヒドロカルビル基は、特に断りのない限り、8個までの炭素原子を有することができる。1~8個の炭素原子を有するヒドロカルビル基のサブセット内で、特定の例としては、C_{1~4}ヒドロカルビル基(例えば、C_{1~3}ヒドロカルビル基またはC_{1~2}ヒドロカルビル基)のようなC_{1~6}ヒドロカルビル基があり、具体例としては、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇およびC₈ヒドロカルビル基から選択される個々の値または値の組合せである。

【0157】

30

40

50

「アルキル」は、直鎖および分岐鎖の双方のアルキル基を含む。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチルおよびn-ヘキシルおよびその異性体が挙げられる。1~8個の炭素原子を有するアルキル基のサブセット内で、特定の例としては、C_{1~4}アルキル基（例えば、C_{1~3}アルキル基またはC_{1~2}アルキル基）などのC_{1~6}アルキル基が挙げられる。

【0158】

シクロアルキル基の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサンおよびシクロヘプタンから得られるものがある。シクロアルキル基のサブセット内で、シクロアルキル基は、3~8個までの炭素原子を有し、特定の例としては、C_{3~6}シクロアルキル基が挙げられる。

10

【0159】

アルケニル基の例としては、限定されるものではないが、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソプロペニル、ブテニル、ブタ-1,4-ジエニル、ペンテニルおよびヘキセニルが挙げられる。アルケニル基のサブセット内で、アルケニル基は2~8個の炭素原子を有し、特定の例としては、C_{2~4}アルケニル基などのC_{2~6}アルケニル基が挙げられる。

【0160】

シクロアルケニル基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。シクロアルケニル基のサブセット内で、シクロアルケニル基は、3~8個の炭素原子を有し、特定の例としては、C_{3~6}シクロアルケニル基が挙げられる。

20

【0161】

アルキニル基の例としては、限定されるものではないが、エチニルおよび2-プロピニル（プロパルギル）基が挙げられる。アルキニル基のサブセット内で、アルキニル基は2~8個の炭素原子を有し、特定の例としては、C_{2~4}アルキニル基などのC_{2~6}アルキニル基が挙げられる。

【0162】

炭素環式アリール基の例としては、置換および非置換フェニルが挙げられる。

30

【0163】

シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基の例としては、フェネチル、ベンジル、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルメチルおよびシクロペンテニルメチル基が挙げられる。

【0164】

存在する場合、そして、記載されている場合には、ヒドロカルビル基は、必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、カルボキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-C_{1~4}ヒドロカルビルアミノならびに3~12（一般に3~10、より一般的には5~10）環員を有する単環もしくは二環炭素環式基および複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい。好ましい置換基としては、フッ素などのハロゲンが挙げられる。従って、例えば、置換ヒドロカルビル基は、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルなどの部分フッ素化または過フッ素化基であり得る。一実施形態では、好ましい置換基としては、3~7環員、より一般的には2、4、5または6環員を有する単環炭素環式基および複素環式基が挙げられる。

40

【0165】

記載されている場合、ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は、そのヒドロカルビル基の少なくとも1つの炭素原子がそのままである限り、必要に応じて、O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹またはX¹C(X²)X¹（またはそのサブセット）（式中、X¹およびX²は、上記で定義した通り）により置き換えられていてもよい。例えば、ヒドロカルビル基の1個、2個、3個または4個の炭素原子は、列挙し

50

た原子または基のうちの 1 つにより置換されていてもよく、置き換わる原子または基は同一であっても異なっていてもよい。一般に、置換される直鎖または主鎖炭素原子の数は、それらに置き換わる基の直鎖または主鎖原子の数と一致する。ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子が上記で定義した置換原子または基により置換されている基の例としては、エーテルおよびチオエーテル（C が O または S により置換）、アミド、エステル、チオアミドおよびチオエステル（C - C が X¹ C (X²) または C (X²) X¹ により置換）、スルホンおよびスルホキシド（C が SO または SO₂ により置換）、アミン（C が NR^c により置換）が挙げられる。さらなる例としては、尿素、カーボネート、尾よいカルバメート（C - C - C が X¹ C (X²) X¹ により置換）が挙げられる。

【0166】

10

アミノ基が 2 個のヒドロカルビル置換基を有する場合、これらは、それらが結合している窒素原子と一緒に、かつ、必要に応じて窒素、硫黄または酸素などの別のヘテロ原子と一緒に、連結して 4 ~ 7 環員、より一般的には 4 ~ 7 員環の環構造を形成してもよい。

【0167】

本明細書において「アザ - シクロアルキル」とは、炭素環員の 1 つが窒素原子により置換されているシクロアルキル基を意味する。よって、アザ - シクロアルキル基の例としては、ピペリジンおよびピロリジンが挙げられる。本明細書において「オキサ - シクロアルキル」とは、炭素環員の 1 つが酸素原子により置換されているシクロアルキル基を意味する。よって、オキサ - シクロアルキル基の例としては、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランが挙げられる。同様に、「ジアザ - シクロアルキル」、「ジオキサ - シクロアルキル」および「アザ - オキサ - シクロアルキル」とは、それぞれ、2 個の炭素環員が窒素原子 2 個、または窒素原子 1 個と酸素原子 1 個により置換されているシクロアルキル基を意味する。

20

【0168】

本明細書において定義「R^a - R^b」には、炭素環部分または複素環部分に存在する置換基に関してか、または式(I)の化合物上の他の位置に存在する他の置換基に関して、とりわけ、R^a が、結合、O、CO、OC(O)、SC(O)、NR^cC(O)、OC(S)、SC(S)、NR^cC(S)、OC(NR^c)、SC(NR^c)、NR^cC(NR^c)、C(O)O、C(O)S、C(O)NR^c、C(S)O、C(S)S、C(S)NR^c、C(NR^c)O、C(NR^c)S、C(NR^c)NR^c、OC(O)O、SC(O)O、NR^cC(S)O、OC(NR^c)O、SC(NR^c)O、NR^cC(NR^c)O、OC(O)S、SC(O)S、NR^cC(O)S、OC(S)S、SC(S)S、NR^cC(S)S、OC(NR^c)S、SC(NR^c)S、NR^cC(NR^c)S、OC(O)NR^c、SC(O)NR^c、NR^cC(S)NR^c、OC(NR^c)NR^c、SC(NR^c)NR^c、NR^cC(NR^c)NR^c、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c および NR^cO₂ (ここで、R^c は上記で定義した通り) から選択される化合物が含まれる。

30

【0169】

40

部分 R^b は水素であってもよいし、あるいは 3 ~ 12 (一般に 3 ~ 10、より一般的には 5 ~ 10) 環員を有する炭素環式基および複素環式基、ならびに上記で定義されたような、必要に応じて置換されていてもよい C_{1 - 8} ヒドロカルビル基から選択される基であってもよい。ヒドロカルビル、炭素環式基および複素環式基の例は上記で示した通りである。

【0170】

50

R^a が O であり、R^b が C_{1 - 8} ヒドロカルビル基である場合、R^a および R^b は一緒になってヒドロカルビルオキシ基を形成する。好ましいヒドロカルビルオキシ基としては、アルコキシ（例えば、C_{1 - 6} アルコキシ、より一般的にはエトキシおよびメトキシ、特にメトキシなどの C_{1 - 4} アルコキシ）、シクロアルコキシ（例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシリルオキシなどの

$C_{3\sim6}$ シクロアルコキシ) およびシクロアルキルアルコキシ(例えば、シクロプロピルメトキシなどの $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルコキシ) といった飽和ヒドロカルビルオキシが挙げられる。

【0171】

これらのヒドロカルビルオキシ基は、本明細書で定義される種々の置換基で置換されていてもよい。例えば、アルコキシ基は、ハロゲン(例えば、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシの場合)、ヒドロキシ(例えば、ヒドロキシエトキシの場合)、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ(例えば、メトキシエトキシの場合)、ヒドロキシ- $C_{1\sim2}$ アルキル(ヒドロキシエトキシエトキシの場合)または環式基(例えば、上記で定義したシクロアルキル基または非芳香族複素環式基)により置換されていてもよい。置換基として非芳香族複素環式基を有するアルコキシ基の例は、その複素環式基がモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、 $C_{1\sim4}$ アルキル-ピペラジン、 $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル-ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランなどの飽和環状アミンであり、そのアルコキシ基が $C_{1\sim4}$ アルコキシ基、より一般にはメトキシ、エトキシまたは n -プロポキシなどの $C_{1\sim3}$ アルコキシ基であるものがある。特定の例としては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよびピペラジンなどの单環式基により置換されたアルコキシ基、ならびに N -ベンジル、 $N-C_{1\sim4}$ アシルおよび $N-C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニルなどのその N -置換誘導体、例えば、ピロリジノエトキシ、ピペリジノエトキシおよびピペラジノエトキシが挙げられる。

10

【0172】

R^a が結合であり、 R^b が $C_{1\sim8}$ ヒドロカルビル基である場合、ヒドロカルビル基 R^a-R^b の例は上記で定義した通りである。ヒドロカルビル基はシクロアルキルおよびアルキルなどの飽和基であってもよく、このような基の特定の例としては、メチル、エチルおよびシクロプロピルが挙げられる。ヒドロカルビル(例えば、アルキル)基は上記で定義した種々の基および原子により置換されていてもよい。置換アルキル基の例としては、フッ素および塩素などの1以上のハロゲン原子により置換されたアルキル基(特定の例としては、プロモエチル、クロロエチルおよびトリフルオロメチルが挙げられる)、またはヒドロキシにより置換されたアルキル基(例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル)、 $C_{1\sim8}$ アシルオキシにより置換されたアルキル基(例えば、アセトキシメチルおよびベンジルオキシメチル)、アミノおよびモノ-およびジアルキルアミノで置換されたアルキル基(例えば、アミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチルおよびtert-ブチルアミノメチル)、アルコキシにより置換されたアルキル基(例えば、メトキシエチルの場合では、メトキシなどの $C_{1\sim2}$ アルコキシ)、ならびに上記で定義したシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および非芳香族複素環式基などの環式基で置換されたアルキル基が挙げられる。

20

【0173】

環式基により置換されたアルキル基の特定の例としては、その環式基が、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、 $C_{1\sim4}$ -アルキル-ピペラジン、 $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル-ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランなどの飽和環状アミンであり、そのアルキル基が $C_{1\sim4}$ アルキル基、より一般にはメチル、エチルまたは n -プロピルなどの $C_{1\sim3}$ アルキル基であるものがある。環式基により置換されたアルキル基の具体例としては、ピロリジノメチル、ピロリジノプロピル、モルホリノメチル、モルホリノエチル、モルホリノプロピル、ピペリジニルメチル、ピペラジノメチルおよび上記で定義したその N -置換形態が挙げられる。

30

【0174】

アリール基またはヘテロアリール基により置換されたアルキル基の特定の例としては、ベンジルおよびピリジルメチル基が挙げられる。

40

【0175】

R^a が SO_2NR^c であるとき、 R^b は例えば水素または必要に応じて置換されていてもよい $C_{1\sim8}$ ヒドロカルビル基、または炭素環式基もしくは複素環式基であってよい。

50

R^a が SO_2NR^c である場合の $R^a - R^b$ の例としては、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニルおよびジ- C_{1-4} アルキルアミノスルホニル基、およびピペラジン、モルホリン、ピロリジン、または必要に応じてN-置換されたピペラジン（N-メチルピペラジンなど）といった環状アミノ基から形成されたスルホニアミドが挙げられる。

【0176】

R^a が SO_2 である場合の $R^a - R^b$ 基の例としては、アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニルおよびアリールスルホニル基、特に単環式アリールおよびヘテロアリールスルホニル基が挙げられる。特定の例としては、メチルスルホニル、フェニルスルホニルおよびトルエンスルホニルが挙げられる。

10

【0177】

R^a が NR^c である場合、 R^b は例えば、水素または必要に応じて置換されていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基、または炭素環式基または複素環式基であってよい。 R^a が NR^c である場合の $R^a - R^b$ 基の例としては、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ）、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノおよびジエチルアミノ）ならびにシクロアルキルアミノ（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノおよびシクロヘキシリルアミノ）が挙げられる。

【0178】

Y、A、 R^g 、 $R^1 \sim R^4$ および R^{1-0} の特定の実施形態および選択肢

20

A

式(I)において、Aは結合、 $C = O$ 、 NR^g ($C = O$)または O ($C = O$)である。従って、イソチアゾールまたはチアゾール環の4位に結合している部分 $R^1 - A - NR^4$ は、アミン $R^1 - NR^4$ 、アミド $R^1 - C(=O)NR^4$ 、尿素 $R^1 - NR^gC(=O)NR^4$ またはカルバメート $R^1 - OC(=O)NR^4$ の形を採り得る。

【0179】

本発明の1つの好ましい化合物群では、Aは $C = O$ であり、従って、基 $R^1 - A - NR^4$ はアミド $R^1 - C(=O)NR^4$ の形を採る。

本発明の別の化合物群では、Aは結合であり、従って、基 $R^1 - A - NR^4$ はアミン $R^1 - NR^4$ の形を採る。

30

【0180】

本発明のさらなる化合物群では、Aは NR^g ($C = O$)であり、従って、基 $R^1 - A - NR^4$ は尿素の形を採る。この化合物群では、 R^g は一般に水素またはメチルである。一実施形態では、 R^g は水素である。もう1つの実施形態では、 R^g はメチルである。

【0181】

R^4

R^4 は水素、または必要に応じてハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシリルもしくは C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である。

このヒドロカルビル基上の任意の置換基の数は、一般に、その置換基の性質によって異なる。例えば、置換基がハロゲンである場合には、1～3個のハロゲン原子、好ましくは2個または3個のハロゲン原子が存在し得る。置換基がヒドロキシリル基またはアルコキシ基である場合には、一般に、このような置換基は1個だけ存在する。

R^4 は好ましくは水素または C_{1-3} アルキル、より好ましくは水素またはメチル、最も好ましくは水素である。

【0182】

R^g

R^g は水素、または必要に応じてヒドロキシリルもしくは C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）により置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である。

R^g がヒドロキシリルまたは C_{1-4} アルコキシにより置換された C_{1-4} ヒドロカルビ

40

50

ルである場合、一般に、このような置換基は1個だけ存在する。

好ましくは、R^gは水素、またはC₁~₃アルキル、より好ましくは水素またはメチルであり、最も好ましくは、R^gは水素である。

【0183】

R²

R²は水素、ハロゲン、C₁~₄アルコキシ、または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシルもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁~₄ヒドロカルビル基である。

R²がハロゲンである場合、好ましくは、それは塩素およびフッ素から選択され、より好ましくは、それはフッ素である。 10

R²がC₁~₄アルコキシである場合、それは例えばC₁~₃アルコキシ、より好ましくはC₁~₂アルコキシ、最も好ましくはメトキシであり得る。

【0184】

R²が必要に応じて置換されていてもよいC₁~₄ヒドロカルビル基である場合、このヒドロカルビル基は好ましくはC₁~₃ヒドロカルビル基、より好ましくはC₁~₂ヒドロカルビル基、例えば必要に応じて置換されていてもよいメチル基である。必要に応じて置換されていてもよいヒドロカルビル基の任意の置換基は好ましくは、フッ素、ヒドロキシルおよびメトキシから選択される。

【0185】

このヒドロカルビル基上の任意の置換基の数は、一般に、その置換基の性質によって異なる。例えば、置換基がハロゲンである場合には、1~3個のハロゲン原子、好ましくは2個または3個のハロゲン原子が存在し得る。置換基がヒドロキシルまたはメトキシである場合には、一般に、このような置換基は1個だけ存在する。 20

【0186】

R²を含有するこれらのヒドロカルビル基は、好ましくは、飽和ヒドロカルビル基である。飽和ヒドロカルビル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルおよびシクロプロピルが挙げられる。

【0187】

一実施形態では、R²は水素、ハロゲン、C₁~₄アルコキシ、または必要に応じてハロゲン、ヒドロキシルもしくはC₁~₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁~₄ヒドロカルビル基である。 30

もう1つの実施形態では、R²は水素、フッ素、塩素、メトキシ、または必要に応じてフッ素、ヒドロキシルもしくはメトキシにより置換されていてもよいC₁~₃ヒドロカルビル基である。

好みしい実施形態では、R²は水素またはメチル、最も好ましくは水素である。

【0188】

R¹

式(I)、(Ib)および(Id)では、R¹は水素、3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基、または必要に応じて、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁~₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C₁~₄ヒドロカルビルアミノ、および3~12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁~₈ヒドロカルビル基であり、ここで、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基により置換されていてもよい。炭素環式基または複素環式基およびヒドロカルビル基の例ならびにこのような基の一般選択肢は、上記の「一般選択肢および定義」の節に示されており、また、下記にも示す。 40

【0189】

C₁~₈ヒドロカルビル基R¹は、必要に応じて、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁~₄ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁~₄ヒドロカルビルアミノ、および3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される1

10

20

30

40

50

以上の置換基により置換されていてもよく、ここで、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基により置換されていてもよい。このヒドロカルビル基の特定の置換基としては、ヒドロキシ、塩素、フッ素（例えば、トリフルオロメチル）、メトキシ、エトキシ、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノが挙げられ、好ましい置換基としてはヒドロキシおよびフッ素である。

【0190】

式(Ia)、(Ic)および(Ie)では、R¹は、(i)3～12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または(ii)3～12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基により置換されたC_{1～4}ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C_{1～4}ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C_{1～4}ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基によりさらに置換されていてもよく、ここで、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置換されていてもよい。

10

【0191】

一実施形態では、R¹は(i)3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基である。

もう1つの実施形態では、R¹は(ii)3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基により置換されたC_{1～4}ヒドロカルビル基であり、このヒドロカルビル基は必要に応じて、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C_{1～4}ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C_{1～4}ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基によりさらに置換されていてもよく、ここで、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置換されていてもよい。

20

【0192】

炭素環式基または複素環式基により置換されたC_{1～4}ヒドロカルビル基の特定の例としては、必要に応じてフェニル基またはピリジル基により置換されていてもよいC_{1～2}アルキル基、例えば、必要に応じて置換されていてもよいベンジル、フェニルエチル（例えば、1-フェニルエチル）またはピリジル-メチル基である。1つの好ましい基としては、必要に応じて置換されていてもよいベンジル基がある。

30

【0193】

次に示す炭素環式基および複素環式基の選択肢、定義および例は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VII)および(VIII)ならびに式(Ia)、(Ic)および(Ie)のR¹基のサブグループ(i)および(ii)などのそのサブグループの各々にそれぞれ当てはまる。

40

【0194】

炭素環式基または複素環式基およびヒドロカルビル基の例ならびにこのような基の一般選択肢は、上記の「一般選択肢および定義」の節に示されており、また、下記にも示す。

40

【0195】

一実施形態では、この炭素環式基または複素環式基はアリール基またはヘテロアリール基である。

【0196】

このアリールおよびヘテロアリール基は、一般に単環式または二環式であり、好ましくは単環式である。

【0197】

この炭素環式基または複素環式基がヘテロアリール基である場合、特定のヘテロアリール基としては、O、SおよびNから選択される3個までのヘテロ原子環員を含む単環式ヘテロアリール基、ならびにO、SおよびNから選択される2個までのヘテロ原子環員を含

50

む二環式ヘテロアリール基（両環とも芳香族である）が挙げられる。

【0198】

このような基の例としては、フラニル（例えば、2-フラニルまたは3-フラニル）、インドリル（例えば、3-インドリル、6-インドリル）、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル（例えば、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール-5-イル）、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル（例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）、オキサゾリル（例えば）、イソキサゾリル（例えば、イソキサゾール-4-イル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、キノリニル（例えば、2-キノリニル）、ピロリル（例えば、3-ピロリル）、イミダゾリルならびにチエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）が挙げられる。
10

【0199】

ヘテロアリール基の1つのサブグループは、フラニル（例えば、2-フラニルまたは3-フラニル）、インドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、キノリニル、ピロリル、イミダゾリルおよびチエニルからなる。

【0200】

ヘテロアリール基の特定のサブセットには、2-フラニル、3-フラニル、ピロリル、イミダゾリルおよびチエニルが含まれる。

【0201】

好みしいアリール基としては、フェニル基である。
20

さらに好みしい基としては、ベンジル基がある。

【0202】

炭素環式基または複素環式基（ANR⁴に直接結合しているものであれ、ヒドロカルビル基を介して結合しているものであれ）は、1以上の置換基が上記で定義されているようなR^{1~0}基から選択可能な非置換または置換カルボキシル基または複素環式基であり得る。一実施形態では、炭素環式基(carbocyclci)または複素環式基上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、基R^a-R^bからなるR^{1~0}^a基から選択することができ、ここで、R^aは、結合、O、CO、X³C(X⁴)、C(X⁴)X³、X³C(X⁴)X³、S、SO、またはSO₂であり、R^bは、水素、ならびに必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシおよび3~6環員を有する単環式非芳香族炭素環式基または複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC_{1~8}ヒドロカルビル基から選択され；ここで、このC_{1~8}ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は必要に応じて、O、S、SO、SO₂、X³C(X⁴)、C(X⁴)X³またはX³C(X⁴)X³(X³はOまたはSであり、X⁴は=Oまたは=Sである)により置換されていてもよい。
30

【0203】

これらの炭素環式基および複素環式基が隣接する環原子上に1対の置換基を有する場合、その2つの置換基は環式基を形成するように連結されていてもよい。従って、2つの隣接する基R^{1~0}は、それらが結合している炭素原子またはヘテロ原子と一緒にになって、5員ヘテロアリール環または5員もしくは6員非芳香族炭素環式基もしくは複素環式環を形成していてもよく、ここで、このヘテロアリール基および複素環式基は、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子環員を含む。特に、これら2つの隣接する基R^{1~0}は、それらが結合している炭素原子またはヘテロ原子と一緒にになって、N、OおよびSから選択される3個まで、特に2個のヘテロ原子環員を含む、6員非芳香族複素環式環を形成していてもよい。より詳しくは、この2つの隣接する基R^{1~0}は、ジオキサン、例えば、[1,4ジオキサン]など、NまたはOから選択される2個のヘテロ原子環員を含む、6員非芳香族複素環式環を形成してもよい。一実施形態では、炭素環式基または複素環式基は、環式基を形成するよう、例えば、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシンを形成するように連結された隣接する環原子上の1対の置換基を有する炭素環式基、例えば、フェニルである。
40
50

【0204】

もう1つの実施形態では、2つの隣接する基 $R^{1\sim 0}$ は、環式基を形成するように連結されていない。

【0205】

より詳しくは、炭素環式基または複素環式基上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、基 $R^a - R^b$ から選択することができ、ここで、 R^a は結合またはOであり、 R^b は水素、ならびに必要に応じて、ヒドロキシリ、ハロゲン（好ましくは、フッ素）ならびに5員および6員飽和炭素環式基および複素環式基（例えば、非置換ピペリジン、ピロリジノ、モルホリノ、ピペラジノおよびN-メチルピペラジノなど、O、SおよびNから選択される2個までのヘテロ原子を含む基）から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビル基である。10

【0206】

炭素環式基または複素環式基は2個以上の置換基により置換されていてもよい。従って、例えば、1または2または3または4個の置換基が存在し得る。一実施形態では、炭素環式基または複素環式基が6員環（例えば、フェニル環などの炭素環式環）である場合、1、2または3個の置換基が存在してもよく、これらはその環の2位、3位、4位または6位に存在し得る。例を挙げれば、フェニル基は2-一置換、3-一置換、2,6-二置換、2,3-二置換、2,4-二置換、2,5-二置換、2,3,6-三置換または2,4,6-三置換されていてもよい。より詳しくは、フェニル基は、フッ素、塩素および $R^a - R^b$ （ここで、 R^a はOであり、 R^b は $C_{1\sim 4}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である）から選択される置換基で、2位において一置換、または2位と6位において二置換されていてもよい。一実施形態では、フッ素が好ましい置換基である。もう1つの実施形態では、好ましい置換基はフッ素、塩素およびメトキシから選択される。20

【0207】

R^1 に関して、非芳香族基の特定の例としては、非置換または置換（1以上の基 $R^{1\sim 0}$ による）単環式シクロアルキル基が挙げられる。このようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリおよびシクロヘプチル；より一般には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリ、特に、シクロヘキシリが挙げられる。30

【0208】

非芳香族基のさらなる例としては、非置換または置換（1以上の基 $R^{1\sim 0}$ による）型の、3~12環員、一般には4~12環員、より一般的には5~10環員を有する複素環式基が挙げられる。このような基は例えば単環式または二環式であってよく、一般に、窒素、酸素および硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子環員（より一般的には1、2、3または4個のヘテロ原子環員）を一般に有する。

【0209】

硫黄が存在する場合、隣接する原子および基の性質が許容する限り、それは-S-、-S(O)-または-S(O)₂-として存在してもよい。

【0210】

これらの複素環式基(heterocyclic group)は、例えば、環状エーテル部分（例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンの場合）、環状チオエーテル部分（例えば、テトラヒドロチオフェンおよびジチアンの場合）、環状アミン部分（例えば、ピロリジンの場合）、環状アミド部分（例えば、ピロリドンの場合）、環状エステル部分（例えば、ブチロラクトンの場合）、環状チオアミドおよびチオエステル、環状スルホン（例えば、スルホランおよびスルホレンの場合）、環状スルホキシド、環状スルホニアミドおよびそれらの組合せ（例えば、モルホリンおよびチオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド）を含み得る。40

【0211】

R^1 に関して、単環式非芳香族複素環式基の例としては、モルホリン、ピペリジン（例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル

10

20

30

40

50

)、ピロリジン(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル)、ピロリドン、ピラン(2H-ピランまたは4H-ピラン)、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、テトラヒドロチオピラン(例えば、4-テトラヒドロチオピラン)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、N-アルキルピペラジン(N-メチルピペラジンなど)、チオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド(特に、チオモルホリン)、ならびにN-アルキルピペリジン(N-メチルピペリジンなど)といった5員、6員および7員単環式複素環式基が挙げられる。

10

【0212】

一般に、好ましい非芳香族複素環式基としては、ピロリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンS,S-ジオキシド、ピペラジン、N-アルキルピペラジン、およびN-アルキルピペリジンが挙げられる。

【0213】

非芳香族複素環式基の1つのサブグループとしては、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンS,S-ジオキシド、ピペラジン、N-アルキルピペラジン、およびN-アルキルピペリジンを含む。

【0214】

R^1 が炭素環式基または複素環式基により置換された $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビル基である場合、この置換ヒドロカルビル基は一般に飽和 $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビル基であり、好ましくは炭素原子3個までの長さ、例えば炭素原子1個または2個の長さである。特定の例としては、アルキレン基 CH_2 および CH_2CH_2 が挙げられる。さらなる特定の例としては、基 $CH-CH_3$ がある。この置換ヒドロカルビル基が $C_{2\sim 4}$ ヒドロカルビル基である場合、炭素原子およびその関連の水素原子の1つは、例えば部分 SO_2CH_2 の場合のように、スルホニル基により置換されていてもよい。

20

【0215】

あるいは、この炭素環式基は本明細書で定義されるアリール基またはヘテロアリール基、特に、必要に応じて置換されていてもよいフェニル基(その任意の置換基は本明細書で定義される $R^{1\sim 0}$ 基から選択される)であり得る。

30

【0216】

ヒドロカルビル基は直鎖または分枝鎖アルキル基であり得る。直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピルおよびブチル基から誘導された基が挙げられる。

【0217】

分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチルおよび2,2-ジメチルプロピル基から誘導された基が挙げられる。

【0218】

$C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビル基は、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビルオキシ、アミノ、およびモノ-またはジ- $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビルアミノから選択される1以上の置換基によりさらに置換されていてもよく、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は必要に応じて、O、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基により置換されていてもよい。ヒドロカルビル基の特定の置換基としては、ヒドロキシ、塩素、フッ素(例えば、トリフルオロメチルの場合)、メトキシ、エトキシ、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノが挙げられ、好ましい置換基はヒドロキシおよびフッ素である。さらなる実施形態において、 $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビル基はシアノ基によりさらに置換されていてもよい。

40

【0219】

一実施形態では、 R^1 は基 $R^{1\sim a}- (V)_n-$ であり、ここで、
nは0または1であり；

50

V は CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 CH_2CH_2 および SO_2CH_2 (例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 および SO_2CH_2) から選択され ; かつ

R^1 ^a は

フェニル ;

N、O および S から選択される 4 個までのヘテロ原子環員を有する 5 員ヘテロアリール環 ;

1 または 2 個の窒素環員を含む 6 員ヘテロアリール環 ;

N、O、S および SO_2 から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含む 5 員または 6 員の飽和非芳香族複素環式環 ;

C_{3-6} シクロアルキル基 ; インドール ; およびキノリン
から選択される炭素環式基または複素環式基であり ;

ここで、この炭素環式基および複素環式基 R^1 ^a の各々は、必要に応じて、N、O、S および SO_2 から選択される 2 個までのヘテロ原子環員を含む 5 員または 6 員の飽和非芳香族炭素環式基および複素環式基 ; ヒドロキシ ; アミノ ; オキソ ; モノ - C_{1-4} アルキルアミノ ; ジ - C_{1-4} アルキルアミノ ; フッ素 ; 塩素 ; ニトロ ; C_{1-4} アルキル - (O) _q - (ここで、q は 0 または 1 であり、 C_{1-4} アルキル部分は必要に応じて、フッ素、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、または N、O、S および SO_2 から選択される 2 個までのヘテロ原子環員を含む 5 員もしくは 6 員の飽和非芳香族炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい) ; フェニルおよび C_{1-2} - アルキレンジオキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい。

【0220】

A が $\text{C} = \text{O}$ である場合、特定の基 $R^1 - \text{CO}$ は、下表 1 に示されている基である。

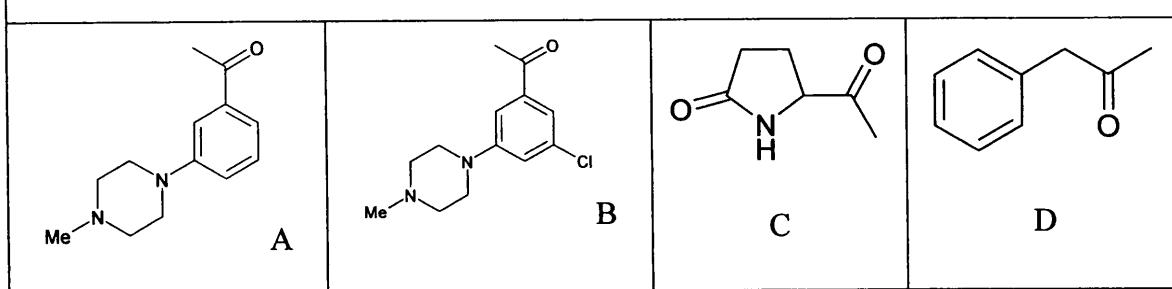
【0221】

表 1 では、イソチアゾール - 4 - アミノ基の窒素原子に対する基の結合点は、カルボニル基から伸びている末端一重結合により表される。従って、例えば、表の D 基はフェニルアセチル基であり、表の I 基は 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル基である。

【0222】

【表 1 A】

表 1 基 $R^1 - \text{CO}$ の例



【0223】

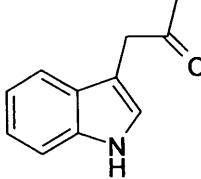
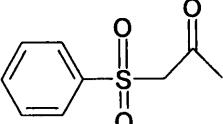
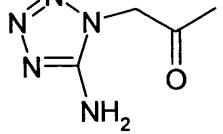
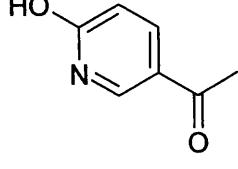
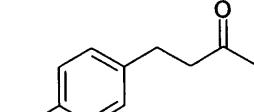
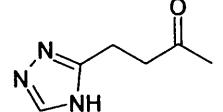
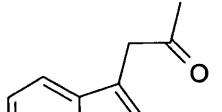
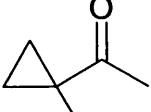
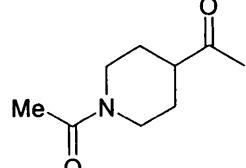
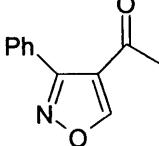
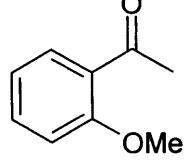
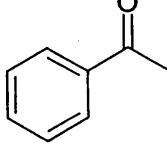
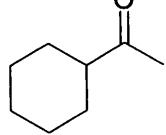
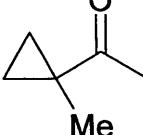
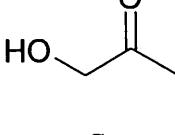
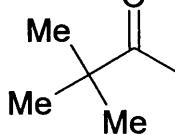
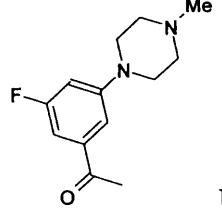
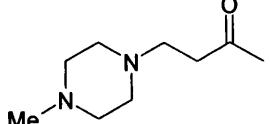
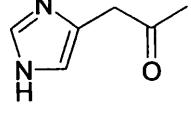
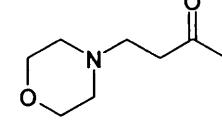
10

20

30

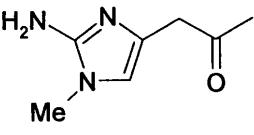
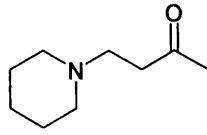
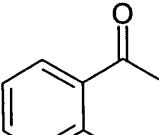
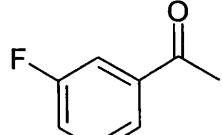
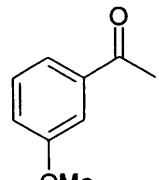
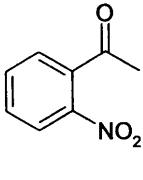
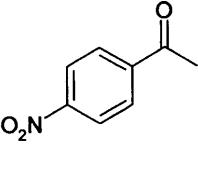
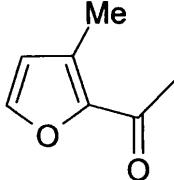
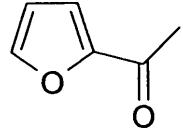
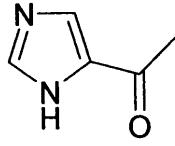
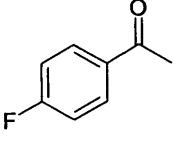
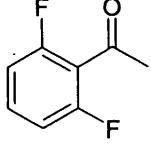
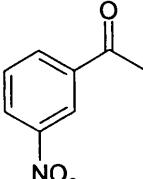
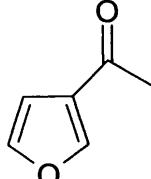
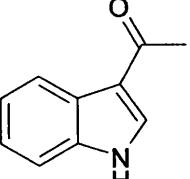
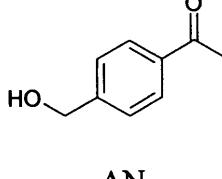
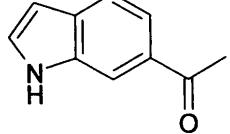
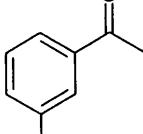
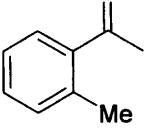
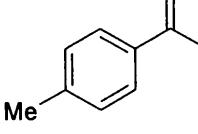
40

【表 1 B】

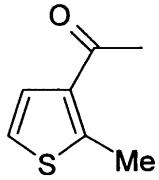
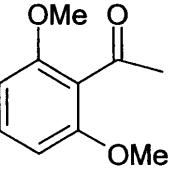
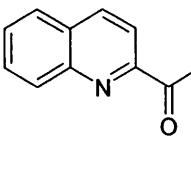
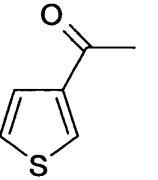
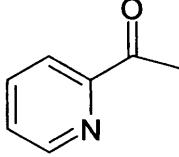
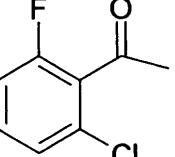
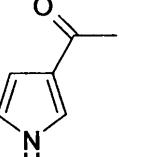
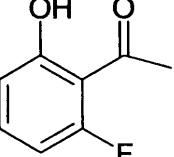
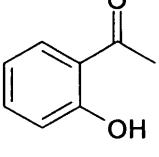
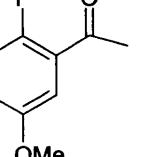
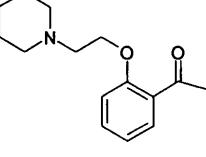
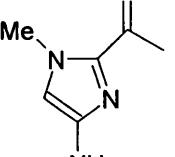
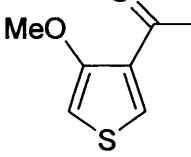
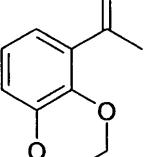
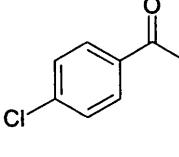
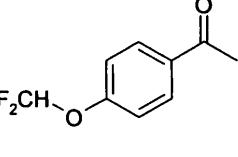
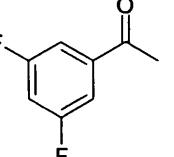
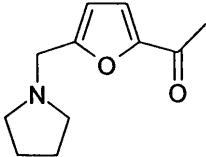
【0 2 2 4】

【表 1 C】

				10
				
				20
				30
				40

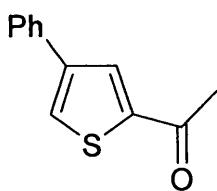
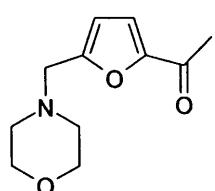
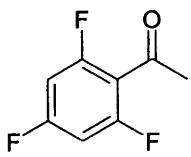
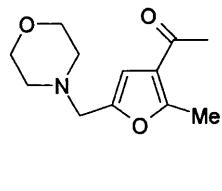
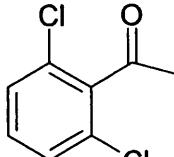
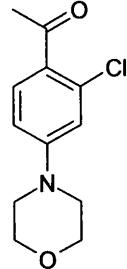
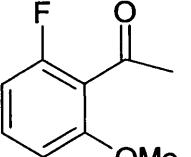
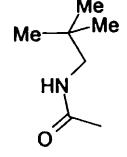
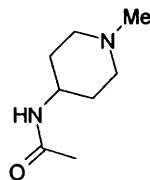
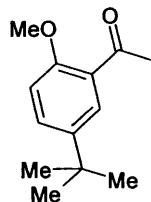
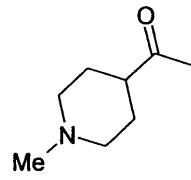
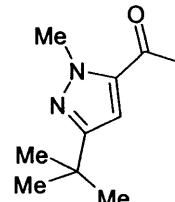
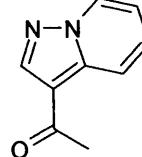
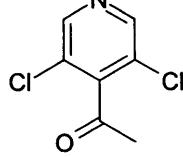
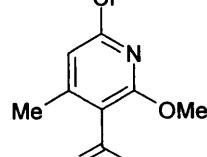
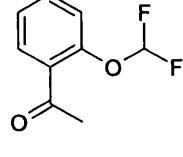
【0 2 2 5】

【表 1 D】

			
AS	AT	AU	AV
			
AW	AX	AY	AZ
			
BA	BB	BC	BD
			
BE	BF	BG	BH
			
BI	BJ	BK	BL

【0 2 2 6】

【表1E】

 BM	 BN	 BO	 BP
 BQ	 BR	 BS	 BT
 BU	 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 BAA	 BAB

【0 2 2 7】

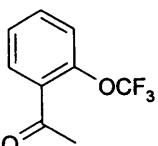
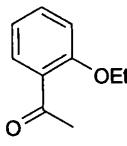
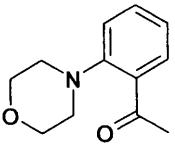
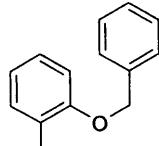
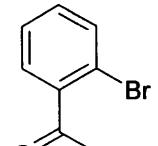
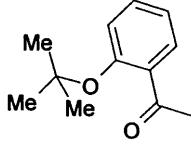
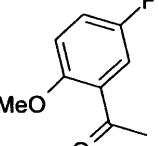
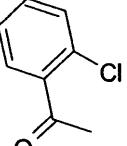
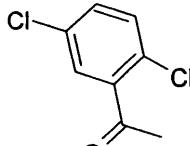
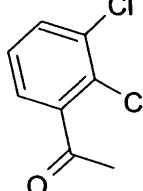
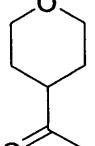
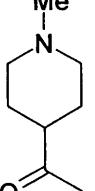
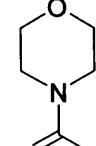
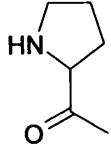
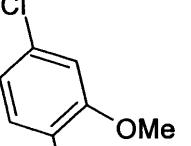
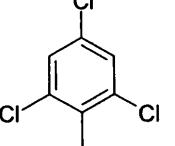
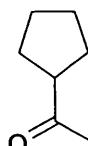
10

20

30

40

【表 1 F】

 BAC	 BAD	 BAE	 BAF
 BAG	 BAH	 BAI	 BAJ
 BAK	 BAL	 BAM	 BAN
 BAO	 BAP	 BAQ	 BAR
 BAS			

【0228】

基の1つのサブセットは、基A～B A Lからなる。

【0229】

基のもう1つのサブセットは、基A～B A Qからなる。

10

20

30

40

50

【0230】

基 R¹ - C O - の 1 つの特に好ましいサブセットは、 A J、 B Q および B S、特に、 A J および B Q、さらに特には B Q からなる。

【0231】

さらなる基のサブセットは、基 P、 A J、 B Q、 B A R、 B A S および B A D からなる。

A が C = O であり、 R¹ がその 4 位に置換基を有するフェニル環である場合、この 4 位の置換基は、好ましくは、そのオルト位に基 S O₂ N H₂ または S O₂ M e を有するフェニル基以外のものである。

【0232】

A が結合である場合、 R¹ は、 A が C = O である化合物に関して表 1 で示されている R¹ 基のいずれであってもよい。しかしながら、 A が結合である場合の特定の R¹ 基は、非置換ベンジル、 2,6 - ジクロロベンジル、 2 - メトキシベンジルなどの必要に応じて置換されていてもよいベンジル基、および 1 - (フェニル) - エチルなどの必要に応じて置換されていてもよい 1 - フェニルエチル基である。A が結合である場合の特定の R¹ 基の例は、表 1 a に示されている。

【0233】

表 1 a では、イソチアゾール - 4 - アミノ基の窒素原子に対する基の結合点は、アスタリスクで表示されている末端一重結合により表される。

【0234】

【表 1 a】

表 1 a A が結合である場合の R ¹ 基の例			
BAT	BAU	BAV	BAW
BAX	BAY		

【0235】

1 つの一般的な実施形態では、 R¹ は、置換または非置換テトラヒドロキノリン、クロマン、クロメン、チオクロマン、チオクロメン、ジヒドロ - ナフタレンまたはテトラヒドロナフタレン基以外のものあり得る。より詳しくは、 R¹ は、その芳香環によって部分 A - N R⁴ - と連結された、置換または非置換テトラヒドロキノリン、クロマン、クロメン、チオクロマン、チオクロメン、ジヒドロ - ナフタレンまたはテトラヒドロナフタレン基以外ものあり得る。

【0236】

別の一般的な実施形態では、 R¹ が置換または非置換フェニル基である場合、部分 Y - R³ は、水素、非置換 C_{1 - 10} アルキル、非置換 C_{5 - 10} シクロアルキル、非置換フェニル、非置換 C_{1 - 10} アルキルフェニルまたは非置換フェニル - C_{1 - 10} アルキル

10

20

30

40

50

以外のものであり得る。

【0237】

基 $R^1 - A - NR^4$ - に関して、 R^1 が必要に応じて置換されてもよいヒドロカルビル基であり、そのヒドロカルビル基が置換または非置換アルケン基を含んでなるか、または含む場合、アルケン基の炭素-炭素二重結合が A 基と直接結合していないことが好ましい。

【0238】

また、基 $R^1 - A - NR^4$ - に関して、 R^1 が必要に応じて置換されてもよいヒドロカルビル基である場合、そのヒドロカルビル基はアルケン基以外のものであり得る。

【0239】

別の一般的な実施形態では、Y が結合であり、 R^3 が水素であり、A が CO であり、 R^1 が置換フェニル基である場合、そのフェニル基上の各置換基は、基 $CH_2 - P(O)R^x R^y$ (ここで、 R^x および R^y は各々アルコキシ基およびフェニル基から選択される) 以外のものであり得る。

【0240】

$\frac{Y}{\text{式(I)}}$

式(I)の化合物では、Y は結合、または炭素原子 1、2 もしくは 3 個の長さのアルキレン鎖である。

「アルキレン」とは、その通常の意味を有し、2 倍の飽和非環式炭化水素鎖を意味する。この炭化水素鎖は分枝型であっても非分枝型であってもよい。アルキレン鎖が分枝型である場合、1 以上のメチル基側鎖を含んでもよい。アルキレン基の例としては、 $-CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ 、 $CH(CH_3) -$ 、 $-C(CH_3)_2 -$ 、 $-CH_2 - CH(CH_3) -$ 、 $-CH_2 - C(CH_3)_2 -$ および $-CH(CH_3) - CH(CH_3) -$ が挙げられる。

【0241】

一実施形態では、Y は結合である。

もう 1 つの実施形態では、Y はアルキレン鎖である。

Y がアルキレン鎖である場合、非分枝型であることが好ましく、より詳しくは、1 または 2 個の炭素原子、好ましくは、1 個の炭素原子を含む。よって、好ましい Y 基は $-CH_2 -$ および $-CH_2 - CH_2 -$ であり、最も好ましい基は $(CH_2) -$ である。

【0242】

Y が分枝鎖である場合、2 本を超えないメチル側鎖を有していることが好ましい。例えば、それは 1 本のメチル側鎖を有していてもよい。一実施形態では、Y は基 $-CH(Me) -$ である。

化合物の 1 つのサブグループでは、Y は結合、 CH_2 、 $CH_2 CH_2$ または $CH_2 CH(CH_3)$ である。

【0243】

$\frac{R^3}{R^3}$

R^3 基は水素ならびに 3 ~ 12 環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択される。

化合物の 1 つのサブグループでは、Y は結合であり、 R^3 は水素である。

化合物のもう 1 つのサブグループでは、Y は上記で定義されているようなアルキレン鎖であり、 R^3 は水素である。

化合物の別のサブグループでは、Y は結合またはアルキレン鎖(例えば、基 $-(CH_2) -$) であり、 R^3 は炭素環式基または複素環式基である。

化合物のさらなるサブグループでは、Y は結合であり、 R^3 は炭素環式基または複素環式基である。

【0244】

化合物のなおさらなるサブグループとしては、Y はアルキレン鎖(例えば、基 $-(CH_2) -$) であり、 R^3 は炭素環式基または複素環式基である。

10

20

30

40

50

【0245】

炭素環式基および複素環式基 R^3 はアリール、ヘテロアリール、非芳香族炭素環式または非芳香族複素環式であってよく、このような基の例は、上記の「一般選択肢および定義」の節に詳しく示されており、また、下記にも示す。

【0246】

特定の炭素環式基および複素環式基としては、本明細書で定義される置換および非置換单環式および二環式基があり、单環式基が好ましい。

【0247】

好ましいアリール基 R^3 は、非置換および置換フェニル基である。

【0248】

ヘテロアリール基 R^3 の例としては、O、S およびN から選択される 3 個までの（より好ましくは、2 個までの）ヘテロ原子環員を含む单環式ヘテロアリール基が挙げられる。好ましいヘテロアリール基としては、1 または 2 個のヘテロ原子環員を含む 5 員環、および 1 個のヘテロ原子環員、最も好ましくは窒素を含む 6 員環が挙げられる。ヘテロアリール基の特定の例としては、非置換または置換ピリジル、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、フリルおよびチオフェン基が挙げられる。

10

【0249】

特定のヘテロアリール基としては、非置換および置換ピリジル基、例えば、2 - ピリジル、3 - ピリジルおよび4 - ピリジル基、特に、3 - および4 - ピリジル基がある。ピリジル基が置換されている場合、それらは、例えば、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、フッ素または塩素、好ましくは、塩素）、および C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）から選択される 1 以上の置換基、一般に 2 個を超えない、より一般的には 1 個の置換基を有し得る。このピリジル基上の置換基はさらに、アミノ、モノ- C_{1-4} アルキルアミノおよびジ- C_{1-4} アルキルアミノ、特にアミノから選択することができる。

20

【0250】

一実施形態では、 R^3 がアリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリール基である場合、その炭素環式基または複素環式基上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、3 ~ 7（一般に 5 または 6）環員を有する单環式炭素環式基および複素環式基、ならびに基 $R^a - R^b$ からなる $R^{1-0}a$ 基から選択することができ、ここで、 R^a は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c またはNR^cSO₂ であり、 R^b は、水素、3 ~ 7 環員を有する炭素環式基または複素環式基、および必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ - またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 7 環員を有する炭素環式基または複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され、ここで、この C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は必要に応じて、O、S、SO、SO₂、NR^c、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ により置換されていてもよく、 R^c 、 X^1 および X^2 は上記で定義された通りである。

30

【0251】

非芳香族基 R^3 の例としては、必要に応じて置換されていてもよい (R^{1-0} または $R^{1-0}a$ による) シクロアルキル、オキサ - シクロアルキル、アザ - シクロアルキル、ジアザ - シクロアルキル、ジオキサ - シクロアルキルおよびアザ - オキサ - シクロアルキル基が挙げられる。さらなる例としては、1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - イルなどの C_{7-10} アザ - ビシクロアルキル基が挙げられる。

40

【0252】

このような基の特定の例としては、非置換または置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、テトラヒドロピラン、モルホリン、テトラヒドロフラン、ペリジンおよびピロリジン基が挙げられる。

50

【0253】

非芳香族基 R^3 の 1 つのサブセットは、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、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジンおよびピロリジン基からなる。

【0254】

これらの非芳香族基は非置換型であっても、または上記で定義されているような 1 以上の R^{10} または R^{10a} 基で置換されていてもよい。

【0255】

R^3 (例えば、(i) R^3 がアリール基またはヘテロアリール基である場合、または(ii) R^3 が非芳香族基である場合) の特定の置換基は、ハロゲン；ヒドロキシ；3 ~ 6 環員を有し、かつ、O、N および S から選択される 2 個までのヘテロ原子(heteroatom) 環員を含む单環式炭素環式基および複素環式基；ならびに基 $R^a - R^b$ からなる R^{10a} 基から選択され、ここで、 R^a は、結合、O、CO、CO₂、SO₂、NH、SO₂NH または NH₂O₂ であり、 R^b は、水素；3 ~ 6 環員を有し、かつ、O、N および S から選択される 2 個までのヘテロ原子環員を含む炭素環式基または複素環式基；および必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、カルボキシ、アミノ、モノ- またはジ- C₁ ~ 4 ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 6 環員を有し、かつ、O、N および S から選択される 2 個までのヘテロ原子環員を含む炭素環式基または複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ ~ 6 ヒドロカルビル基から選択され、ここで、この C₁ ~ 6 ヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は必要に応じて O、S、SO、SO₂ または NH により置換されていてもよい。

10

20

30

【0256】

一実施形態では、 R^3 (例えば、(i) R^3 がアリール基またはヘテロアリール基である場合、または(ii) R^3 が非芳香族基である場合) 上の好ましい R^{10a} 置換基としては、ハロゲン、基 $R^a - R^b$ が挙げられ、ここで、 R^a は、結合、O、CO、C(X²)X¹ であり、 R^b は、水素、3 ~ 7 環員を有する複素環式基、ならびに必要に応じて、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、モノ- またはジ- C₁ ~ 4 ヒドロカルビルアミノ、および 3 ~ 7 環員を有する複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ ~ 4 ヒドロカルビル基から選択される。

【0257】

R^3 (例えば、(i) R^3 がアリール基またはヘテロアリール基である場合、または(ii) R^3 が非芳香族基である場合) 上の特定の好ましい置換基 R^{10a} としては、ハロゲン、特に、フッ素、メトキシなどの C₁ ~ 3 アルコキシ、ならびに必要に応じて、フッ素、ヒドロキシ (例えば、ヒドロキシメチル)、C₁ ~ 2 アルコキシ、または 5 員もしくは 6 員の飽和複素環式環 (ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノおよび N-メチルピペラジノなど) により置換されていてもよい C₁ ~ 3 ヒドロカルビルが挙げられる。

30

【0258】

もう 1 つの実施形態では、 R^3 (芳香族であれ非芳香族であれ) の置換基は、

- ・ハロゲン (例えば、フッ素および塩素)；
- ・必要に応じて、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 2 アルコキシならびに O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員および 6 員の飽和複素環式環 (これらの複素環式環は必要に応じて 1 以上の C₁ ~ 4 基 (例えば、メチル) によりさらに置換されていてもよく、S は、存在する場合には、S、SO または SO₂ として存在し得る) から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、メトキシおよびエトキシ)；
- ・必要に応じて、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 4 アルキルスルホニルアミノ、3 ~ 6 員のシクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル)、フェニル (必要に応じて、ハロゲン、メチル、メトキシおよびアミノから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい) ならびに O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員および 6 員の飽和複素環式環 (これらの複素環式環は必要に応じて 1 以上の C₁ ~ 4 基 (例えば、メチル) によりさらに置換されていてもよい) から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、メトキシおよびエトキシ)；

40

50

て 1 以上の C₁ - C₄ 基（例えば、メチル）によりさらに置換されていてもよく、S は、存在する場合には、S、SO または SO₂ として存在し得る）から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキル；

- ・ヒドロキシ；
- ・アミノ、モノ - C₁ - C₄ アルキルアミノ、ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノおよび C₁ - C₄ アルコキシカルボニルアミノ；
- ・カルボキシおよび C₁ - C₄ アルコキシカルボニル；
- ・C₁ - C₄ アルキルアミノスルホニルおよび C₁ - C₄ アルキルスルホニルアミノ；
- ・C₁ - C₄ アルキルスルホニル；
- ・基 O - Het^s または NH - Het^s（ここで、Het^s は、O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の飽和複素環式環（これらの複素環式環は必要に応じて 1 以上の C₁ - C₄ 基（例えば、メチル）によりさらに置換されていてもよく、S は、存在する場合には、S、SO または SO₂ として存在し得る）；
- ・O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員および 6 員の飽和複素環式環（これらの複素環式環は必要に応じて 1 以上の C₁ - C₄ 基（例えば、メチル）によりさらに置換されていてもよく、S は、存在する場合には、S、SO または SO₂ として存在し得る）；
- ・オキソ；および
- ・2 個までの窒素環員を含み、ハロゲン、メチルおよびメトキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 6 員のアリール環およびヘテロアリール環から選択される。

【0259】

化合物の 1 つの好ましいサブグループでは、R³ は、フェニル；C₃ - C₆ シクロアルキル；N、O、S および SO₂ から選択される 2 個までのヘテロ原子環員を含む 5 員および 6 員の飽和非芳香族複素環式環；1、2 または 3 個の窒素環員を含む 6 員ヘテロアリール環；ならびに N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子環員を有する 5 員ヘテロアリール環から選択される炭素環式基または複素環式基 R^{3-a}；

【0260】

ここで、各炭素環式基または複素環式基 R^{3-a} は必要に応じて、アミノ；ヒドロキシ；オキソ；フッ素；塩素；C₁ - C₄ アルキル - (O)_q -（ここで、q は 0 または 1 であり、C₁ - C₄ アルキル部分は必要に応じてフッ素、ヒドロキシまたは C₁ - C₂ アルコキシにより置換されていてもよい）；モノ - C₁ - C₄ アルキルアミノ；ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノ；C₁ - C₄ アルコキシカルボニル；カルボキシ；基 R^e - R¹⁻⁶（ここで、R^e は、結合または C₁ - C₃ アルキレン鎖であり、R¹⁻⁶ は、C₁ - C₄ アルキルスルホニル；C₁ - C₄ アルキルアミノスルホニル；C₁ - C₄ アルキルスルホニルアミノ - ; アミノ；モノ - C₁ - C₄ アルキルアミノ；ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノ；C₁ - C₇ - ヒドロカルビルオキシカルボニルアミノ；3 個までの窒素環員を含む 6 員の芳香族基；C₃ - C₆ シクロアルキル；N、O、S および SO₂ から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含む 5 員または 6 員の飽和非芳香族複素環式基から選択され、この R¹⁻⁶ 基は、飽和非芳香族基である場合には、必要に応じて 1 以上のメチル基により置換されていてもよく、また、この R¹⁻⁶ 基は、芳香族である場合には、必要に応じて、フッ素、塩素、ヒドロキシ、C₁ - C₂ アルコキシおよび C₁ - C₂ アルキルから選択される 1 以上の基により置換されていてもよい）から選択される 4 個まで、好ましくは 3 個まで、より好ましくは 2 個まで（例えば、1 個）の置換基により置換されていてもよい。

【0261】

さらなる実施形態では、R³ は、

- ・必要に応じて 1 ~ 4 個（例えば、1 ~ 2 個、例えば、1 個）の置換基 R¹⁻⁰ または R^{1-0-a} により置換されていてもよい单環式アリール基；
- ・必要に応じて 1 ~ 4 個（例えば、1 ~ 2 個、例えば、1 個）の置換基 R¹⁻⁰ または R^{1-0-a} により換されていてもよい C₃ - C₇ シクロアルキル基；

- ・O、NおよびSから選択される1個の環ヘテロ原子を含み、かつ、必要に応じて、オキソ基により、および/または1~4個(例えば、1~2個、例えば、1個)の置換基R¹⁰またはR¹⁰^aにより置換されていてもよい飽和5員複素環式環;
 - ・O、NおよびSから選択される1または2個の環ヘテロ原子を含み、かつ、必要に応じてオキソ基により、および/または1~4個(例えば、1~2個、例えば、1個)の置換基R¹⁰またはR¹⁰^aにより置換されていてもよい飽和6員複素環式環;
 - ・O、NおよびSから選択される1または2個の環ヘテロ原子を含み、かつ、必要に応じて1~4個(例えば、1~2個、例えば、1個)の置換基R¹⁰またはR¹⁰^aにより置換されていてもよい5員ヘテロアリール環;
 - ・1または2個の窒素環員(好ましくは、1個の窒素環員)を含み、かつ、必要に応じて1~4個(例えば、1~2個、例えば、1個)の置換基R¹⁰またはR¹⁰^aにより置換されていてもよい6員ヘテロアリール環;
 - ・各々7~9環員を有し、かつ、必要に応じて1~4個(例えば、1~2個、例えば、1個)の置換基R¹⁰またはR¹⁰^aにより置換されていてもよいモノ-アザビシクロアルキルおよびジアザビシクロアルキル基
- から選択される。

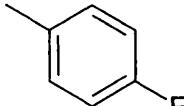
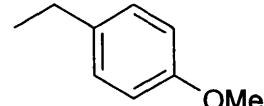
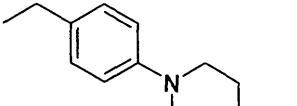
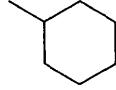
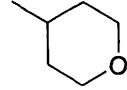
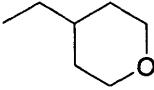
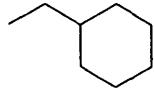
【0262】

基Y-R³の具体例は表2に示されている。表2では、そのチアゾールまたはイソチアゾール(例えば、イソチアゾール)カルボキサミド基の窒素原子に対する基の結合点は、その基から伸びている末端一重結合により表される。従って、例えば、表のCA基は4-フルオロフェニルであり、表のCB基は4-メトキシベンジル基であり、表のCC基は4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルメチル基である。

【0263】

【表2A】

表2 基Y-R³の例

			
CA	CB	CC	
			
CD	CE	CF	CG

【0264】

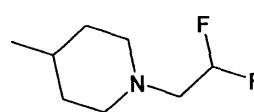
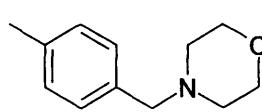
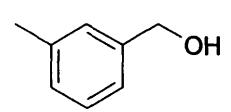
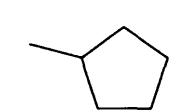
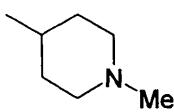
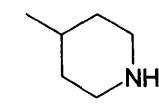
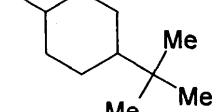
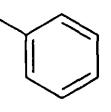
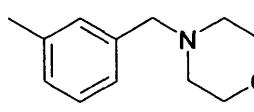
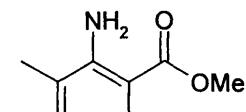
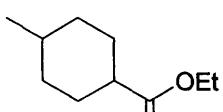
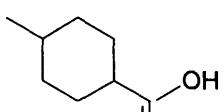
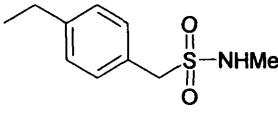
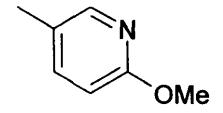
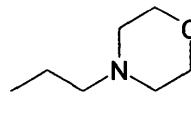
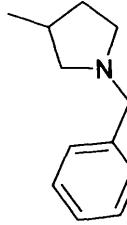
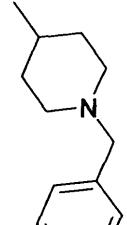
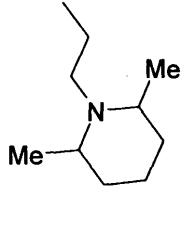
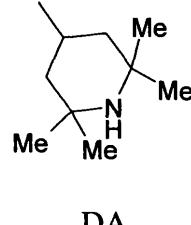
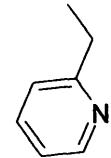
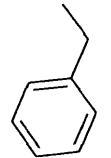
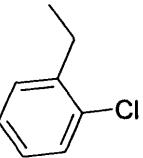
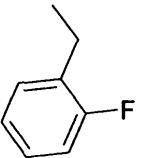
10

20

30

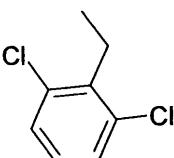
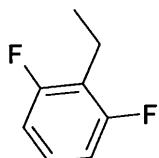
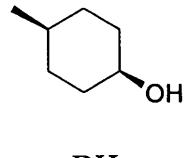
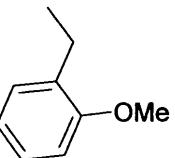
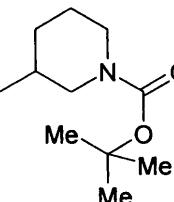
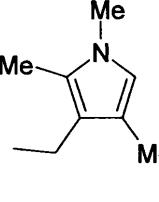
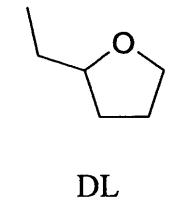
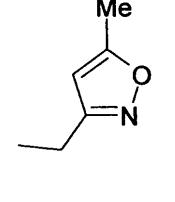
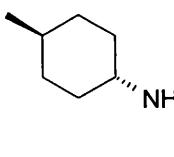
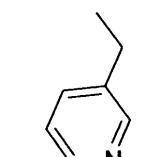
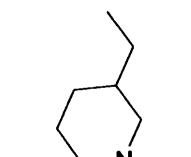
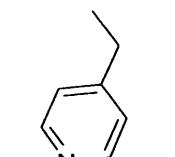
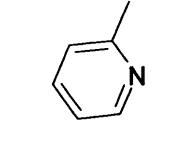
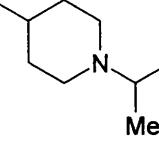
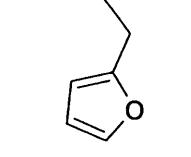
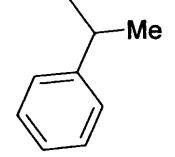
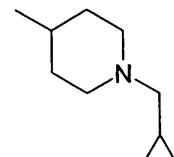
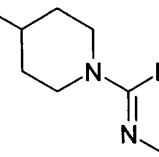
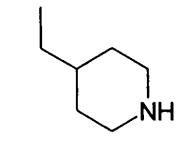
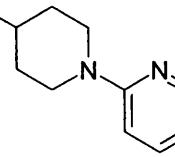
40

【表 2 B】

				
				10
				20
				
				30
				40

【0 2 6 5】

【表 2 C】

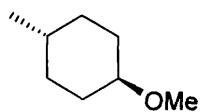
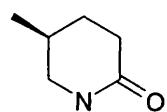
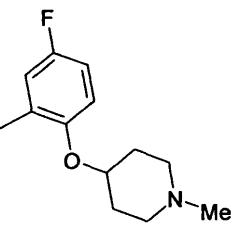
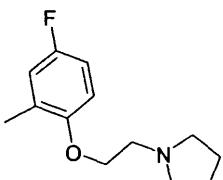
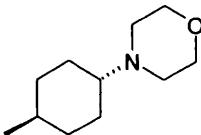
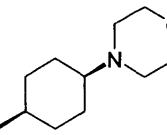
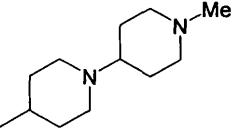
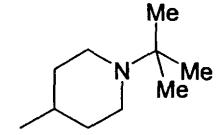
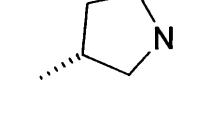
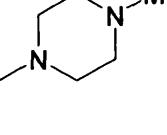
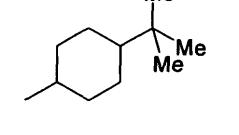
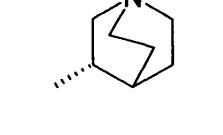
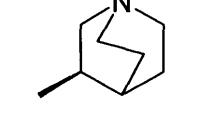
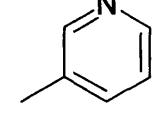
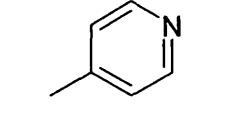
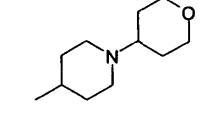
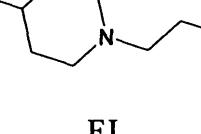
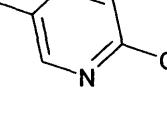
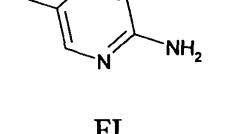
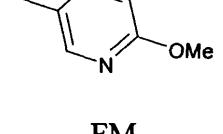
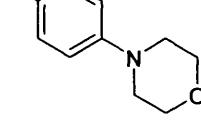
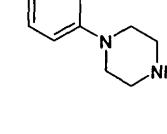
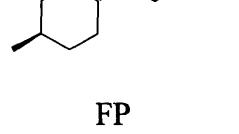
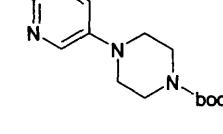
				10
				
				20
				30
				40

【0 2 6 6】

【表 2 D】

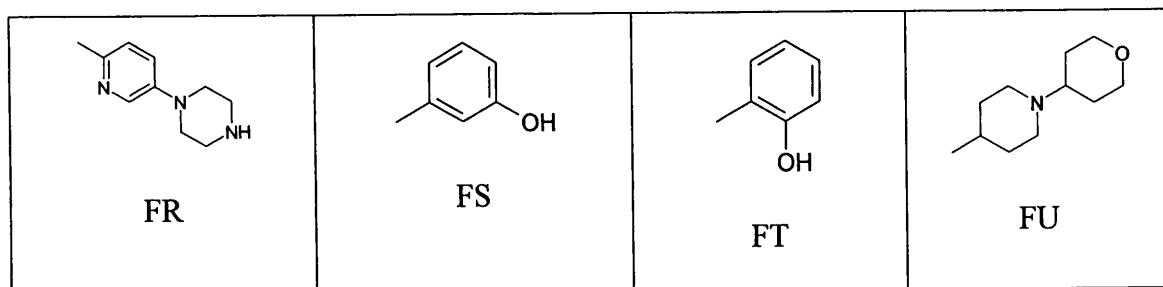
<chem>C1CCCC(C)C1</chem> DZ	<chem>C1CCCC(C)C1NCC(F)(F)C(F)F</chem> EA	<chem>C1CCCC(C)C1Nc2cc(Cl)cnc2</chem> EB	<chem>C[C@H]1CCCC(O)C1</chem> EC
<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1NS(=O)(=O)CMe</chem> ED	<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1NCC2COCC2</chem> EE	<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1N2CCN(C)CS2</chem> EF	<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1N2CCN(C)CS2</chem> EG
<chem>C1CCCC(C)C1NC(=O)C(C)(C)OC(C)C</chem> EH	<chem>C1CCCC(C)C1CO</chem> EI	<chem>C1CCCC(C)C1N2CCSC2</chem> EJ	<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1N(C)C</chem> EK
<chem>C1CCCC(C)C1NCCOC</chem> EL	<chem>C1CCCC(C)C1[N+]([O-])CMe</chem> EM	<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1N2CCSC(=O)2</chem> EN	<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1NC(=O)COc2ccccc2</chem> EO
<chem>C1CCCC(C)C1NS(=O)(=O)CMe</chem> EP	<chem>C[C@H]1CCCC(C)C1NCCN</chem> EQ	<chem>C1CCCC(C)C1NCC2CCOC2</chem> ER	<chem>C[C@H]1CCCCN1</chem> ES

【表2E】

				10
				
				20
				30
				
				40

【0268】

【表2 F】



10

【0269】

表2から選択される基の1つのサブセットは、基C A ~ F M からなる。

【0270】

表2から選択される基のもう1つのサブセットは、基C L、C M、C O、D R、E P、F N、F O、F P、F Q、F R、F S、F T およびF U からなる。

【0271】

表2から選択される好ましい基としては、基C L、C M、E S、E T、F C、F G およびF H が挙げられる。

【0272】

表2から選択される特定の好ましい基としては、基C L、C M およびE S、最も好ましくは、C L およびC M、例えば、C L が挙げられる。

20

【0273】

表2から選択されるもう1つの特定の好ましい基は、基E T である。

【0274】

表2からのさらなる好ましい基としては、基F O、F R およびF U が挙げられる。

【0275】

別の一般的な実施形態では、R³ がアザ - シクロアルキル基である場合、A は好ましくは、C O、N R⁸ (C = O) またはO (C = O) である。それに加え、またはその代わりに、R³ がアザ - シクロアルキル基である場合、そのアザ - シクロアルキル基の窒素原子は、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン基またはテトラヒドロナフタレン基と結合しているアルキレン鎖で置換されていないことが好ましい。

30

【0276】

別の一般的な実施形態では、Y が炭素原子1個の長さのアルキレン鎖である場合、R³ は、置換または非置換シクロヘキシリオキシ基またはシクロヘキシリチオ基を有する必要に応じて置換されてもよいフェニル基以外のものである。

【0277】

別の一般的な実施形態では、R³ は、単環式または二環式アリール基と一重結合により直接結合している5員ヘテロアリール環を含む部分以外のものであるか、またはR³ は、一重結合により結合されている2つの5員ヘテロアリール環を含んでなるビスヘテロアリール基を含む部分以外のものである。

40

【0278】

さらなる一般的な実施形態では、R¹ は、単環式または二環式アリール基と一重結合により直接結合している5員ヘテロアリール環を含む部分以外のものであるか、またはR¹ は、一重結合により結合されている2つの5員ヘテロアリール環を含んでなるビスヘテロアリール基を含む部分以外のものである。

【0279】

別の一般的な実施形態では、R¹ - A - N R⁴ は、Y - R³ がアルキル、シクロアルキル、必要に応じて置換されていてもよいフェニルまたは必要に応じて置換されていてもよいフェニルアルキル基である場合には、必要に応じて置換されていてもよいニコチノイル - アミノ基またはベンゾイル - アミノ基以外のものである。

50

【0280】

Aが結合である場合(および必要に応じて、AがCO、NR^g(C=O)またはO(C=O)である場合)、Y-R³は、ヒドロキシなどのオキシ置換基、アリール置換基およびジアゾールまたはトリアゾール置換基を同時に有する炭化水素鎖でその1位において置換されたシクロアルキル基以外のものであり得る。

【0281】

好ましくは、R¹またはR³は各々、ヒドロキシ、アルコキシおよびアルキルチオなどのチオおよび/またはオキシ置換基をフェニル環の3位と4位の双方に有する置換フェニル基を含む部分以外のものである。

【0282】

さらなる一般的な実施形態では、Y-R³が非置換または置換ベンジルまたはフェネチルまたはナフチルメチルである場合、XはC₁₋₅アルキルアミノまたはC₁₋₇アシリルアミノ以外のものであり得る。

【0283】

基Y-R³は、それと結合した非置換または置換イミダゾール基を有するベンゾ-縮合ラクタム基を含まないことが好ましい。

【0284】

基Y-R³は、部分-C(H=C(CO₂R^q))-S-(ここで、R^qは水素またはアルキルである)を含まないことが好ましい。

【0285】

別的一般的な実施形態では、R¹もR³も、5員の窒素含有ヘテロアリール基が非置換ピリジル基と、または置換アリール、ヘテロアリールもしくはピペリジン環(この各環は、それと結合している、シアノ、および置換または非置換アミノ、アミノアルキル、アミジン、グアニジン、ならびにカルバモイル基から選択される置換基を有する)と直接結合しているか、またはアルキレン、オキサ-アルキレン、チア-アルキレンもしくはアザ-アルキレン基を介して結合している部分を含まない。

【0286】

さらなる一般的な実施形態では、R¹およびR³は各々、不飽和窒素含有複素環式基もしくは窒素含有ヘテロアリール基、またはベンズフランもしくはベンズチオフェン基(ここで、この窒素含有複素環式基、窒素含有ヘテロアリール基、二環式ベンズフランまたはベンズチオフェン基は置換ピリジルまたはフェニル基と一重結合により直接結合している)以外のものである。

【0287】

別的一般的な実施形態では、R¹もR³も、5員窒素含有ヘテロアリール基が置換アリール、ヘテロアリールもしくはピペリジン基と、または非置換ピリジル基と直接結合しているか、またはアルキレン、オキサ-アルキレン、チア-アルキレンまたはアザ-アルキレン基を介して結合している部分を含まない。

【0288】

一般に、本発明の化合物がカルボン酸基を含む場合には、本発明の化合物はこのような基を1個だけ含むのが好ましい。

【0289】

式(I)の特定のサブグループおよび好ましいサブグループ

本発明の化合物の1つの特定の群は式(II)：

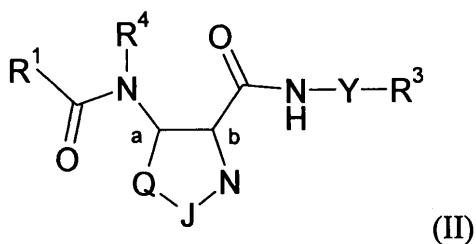
10

20

30

40

【化8】



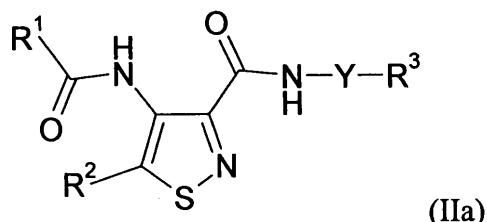
(ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物)

[式中、QおよびJは本明細書で定義される通りであり、R¹、R²、R³およびYは各々独立に本明細書で定義されるR¹、R²、R³およびYから選択される] 10
で表される。

【0290】

式(II)の範囲内で、化合物の1つのサブグループは式(IIa)：

【化9】



20

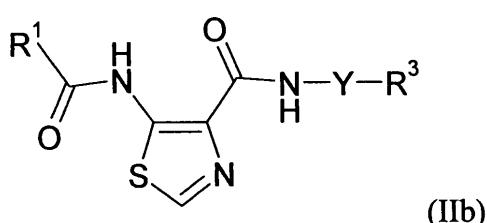
(ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物)

[式中、R¹、R²、R³およびYは各々独立に本明細書で定義されるR¹、R²、R³およびYから選択される] 25
を有する。

【0291】

式(II)の範囲内の化合物のさらなるサブグループは、式(IIb)：

【化10】



30

(ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物)

[式中、R¹、R³およびYは各々独立に本明細書で定義されるR¹、R³およびYから選択される] 35

で表される。

【0292】

式(II)および(IIa)の範囲内では、R²は水素またはC₁-₄アルキル(例えば、C₁-₃アルキル)であるのが好ましく、R²が水素であるのがより好ましい。 40

【0293】

式(II)(または式(IIa)または式(IIb))の化合物の1つのサブグループでは、R¹は、

(i) 必要に応じて、フッ素；塩素；ヒドロキシ；O、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員および6員の飽和複素環式基(これらの複素環式基は必要に応じて1以上のC₁-₄アルキル基により置換されていてもよい)；C₁-₄ヒドロカルビルオキシ；およびC₁-₄ヒドロカルビル[ここで、これらのC₁-₄ヒドロカル

50

ビルおよび C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ基は必要に応じて、ヒドロキシ、フッ素、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノおよびジ- C_{1-4} アルキルアミノ、フェニル、ハロフェニル、3~7環員（より好ましくは、4、5もしくは6環員、例えば、5もしくは6環員）を有する飽和炭素環式または5もしくは6環員からなり、かつ、O、SおよびNから選択される2個までのヘテロ原子を含む飽和複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい】；または2，3-ジヒドロ-ベンゾ[1，4]ジオキシンから選択される1以上の置換基（例えば、1、2または3個）により置換されていてもよいフェニル；または

【0294】

(ii) O、SおよびNから選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む単環式ヘテロアリール基；またはO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子を含む二環式ヘテロアリール基【この単環式および二環式ヘテロアリール基は各々、必要に応じて、フッ素；塩素； C_{1-3} ヒドロカルビルオキシ；および必要に応じて、ヒドロキシ、フッ素、メトキシまたはO、SおよびNから選択される2個までのヘテロ原子を含む5員または6員の飽和炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい C_{1-3} ヒドロカルビルから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい】；または

10

【0295】

(iii) 3~6環員を有する置換または非置換シクロアルキル基；または

【0296】

(iv) 必要に応じて、フッ素；ヒドロキシ； C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ；アミノ；モノ-またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ；および3~12環員を有する炭素環式基または複素環式基（ここで、このヒドロカルビル基の炭素原子の1つは必要に応じて、O、NH、SOおよびSO₂から選択される原子または基により置換されていてもよい）から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である。

20

【0297】

さらに別の場合では、R¹は、

(v) ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンS，S-ジオキシド、ピペラジン、N-アルキルピペラジン、およびN-アルキルピペリジンから選択される非芳香族複素環式基であってもよい。

30

【0298】

式(II)（または式(IIa)および(IIb)）で定義される化合物群の範囲内で、R¹が(i) 必要に応じて置換されていてもよいフェニル基である場合、それは例えば、非置換フェニル基または2-一置換、3-一置換、2，3二置換、2，5二置換もしくは2，6二置換フェニル基または2，3-ジヒドロ-ベンゾ[1，4]ジオキシンであってもよく、これらの置換基はハロゲン；ヒドロキシル； C_{1-3} アルコキシ；および C_{1-3} アルキル基から選択され、ここで、この C_{1-3} アルキル基は必要に応じて、ヒドロキシ、フッ素、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノおよびジ- C_{1-4} アルキルアミノ、または3~6環員を有する飽和炭素環式基および/または5もしくは6環員からなり、かつ、NおよびOから選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和複素環式基により置換されていてもよい。

40

【0299】

式(II)（または式(IIa)および(IIb)）で定義される化合物群の範囲内のさらなる実施形態では、R¹が(i) 必要に応じて置換されていてもよいフェニル基である場合、それは例えば、2，4，6-三置換フェニル基または2，3，6-三置換フェニル基であり得る。

【0300】

一実施形態では、R¹は、非置換フェニル、2-フルオロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、2-(2-(ピロリジン-1-イ

50

ル)エトキシ) - フェニル、3 - フルオロフェニル、3 - メトキシフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル、2 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル、2, 6 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - クロロフェニル、および2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシン - 5 - イルから選択される。

【0301】

化合物の1つのサブグループでは、R¹は、非置換フェニル、2 - フルオロフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メチルフェニル、2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ) - フェニル、3 - フルオロフェニル、3 - メトキシフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル、2 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル、2, 6 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニルおよび5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルから選択される。
10

【0302】

特定のR¹基としては、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニルおよび2, 6 - ジクロロフェニルである。

1つの特定の好ましいR¹基は、2, 6 - ジフルオロフェニルである。
20

もう1つの特定の好ましいR¹基は、2, 6 - ジクロロフェニルである。

もう1つの実施形態では、R¹は2, 4, 6 - トリクロロフェニルである。

【0303】

R¹が(ii)O、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を含む单環式ヘテロアリール基、または1個のヘテロ原子を含む二環式ヘテロアリール基である場合、单環式および二環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル(例えば、2 - フラニルおよび3 - フラニル)、イミダゾリル、ピリジル(例えば、2 - ピリジル)、インドリル、チエニル(例えば、2 - チエニルおよび3 - チエニル)基が挙げられる。このような基の任意の置換基としては、塩素、フッ素、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、モルホリノメチル、ビペラジノメチル、N - メチルyビペラジノメチルおよびピベリジニルメチル基が挙げられる。(ii)の基の特定の例としては、非置換2 - フラニル、3 - メチル - 2 - フラニル、非置換4 - (1H) - イミダゾリル、非置換5 - (1H) - イミダゾリル、非置換3 - フラニル、非置換3 - チエニル、2 - メチル - 3 - チエニルおよび非置換3 - ピロリルが挙げられ、さらなる例としては、4 - メトキシ - 3 - チエニル、5 - (1 - ピロリジニル)メチル - 2 - フリルおよび5 - (4 - モルホリノ)メチル - 2 - フリル基が挙げられる。
30

【0304】

R¹が(iii)必要に応じて置換されていてもよいシクロアルキル基である場合、それは例えば、置換または非置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリル基であり得る。シクロアルキル基が置換されている場合、好ましい置換基としては、メチル、フッ素およびヒドロキシリルが挙げられる。シクロアルキル基の特定の例としては、1 - メチルシクロプロピル、1 - ヒドロキシシクロプロピル、ならびに非置換シクロヘキシリル、シクロペンチルおよびシクロブチルが挙げられる。
40

【0305】

もう1つの実施形態では、R¹は、O、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子環員を含む飽和5員または6員複素環式環である。この飽和複素環式環は非置換型であっても、または本明細書で定義される1以上の置換基R¹⁰により置換されていてよい。

【0306】

飽和5員または6員複素環式環の例は、上記の「一般選択肢および定義」の節に示され
50

ている。

【0307】

特定の例としては、ピペリジン（4-ピペリジンなど）およびそのN-置換形態（N-メチルピペリジンなど）、ピペラジンおよびそのN-置換形態（N-メチルピペラジンなど）、ピロリジン、テトラヒドロピラン、モルホリンおよびチオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシドが挙げられる。

【0308】

式(II)の基R¹-CO-の具体例は、上記表1に示されている。

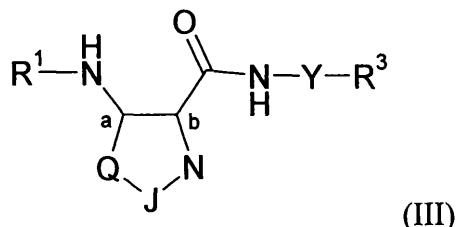
好みしいR¹基としては、表1の基AJ、BQおよびBS、より詳しくは、AJおよびBQからなるサブセットが挙げられる。

10

【0309】

本発明のもう1つの化合物群は、式(III)：

【化11】



20

（ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物）

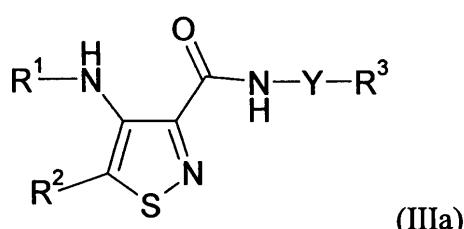
[式中、Q、J、環炭素「a」と「b」、R¹、R³およびYは本明細書で定義される通りである]

で表される（ただし、部分Q-Jを含む環がチアゾール環であり、R¹がシクロヘキシリルであり、Yが結合であり、R³がメトキシ置換ジベンゾフラン基である化合物は除く）。

【0310】

式(III)の範囲内で、化合物の1つのサブグループは、式(IIIa)：

【化12】



30

（ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物）

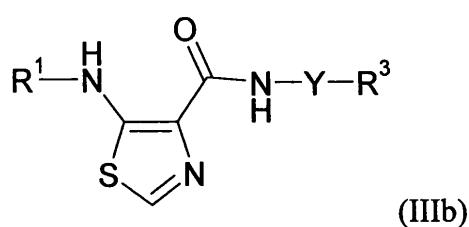
[式中、R¹、R²、R³およびYは本明細書で定義される通りである]

で表される。

【0311】

式(III)の範囲内の化合物の別のサブグループは式(IIIb)：

【化13】



40

（ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物）

[式中、R¹、R³およびYは本明細書で定義される通りである]

50

で表される（ただし、R¹がシクロヘキシルであり、Yが結合であり、R³がメトキシ-置換ジベンゾフラン基である化合物は除く）。

【0312】

基R¹、R²、R³およびYの例および選択肢は、特に断りのない限り、上記で式(I)～(Ie)、(II)、(IIa)および(IIb)の化合物に関して示された通りである。

【0313】

式(III)、(IIIa)および(IIIb)の化合物の特定のサブグループとしては、(i) R¹が、N、OおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子環員を含むヘテロアリール基である化合物；

(ii) R¹が、3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基により必要に応じて置換されていてもよいC₁～₄ヒドロカルビル基である化合物；および

(iii) R¹が、3～12環員を有する非芳香族炭素環式基または複素環式基である化合物

が挙げられる。

【0314】

式(III)、(IIIa)および(IIIb)の化合物のさらなるサブグループとしては、

(iv) R¹がアリール基である化合物が挙げられる。

【0315】

式(III)、(IIIa)および(IIIb)のなおさらなるサブグループとしては、

(v) R¹がアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル基（このアリールおよびヘテロアリール部分は必要に応じて置換されていてもよい単環式基、例えば、置換および非置換ベンジル、フェニル-1-エチルおよびピリジルメチル基である）である化合物が挙げられる。

【0316】

R¹が(i)ヘテロアリール基である式(III)（または(IIIa)または(IIIb)）の化合物の例としては、例えば、O、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子環員を含む5員および6員の単環式ヘテロアリール基が挙げられる。一実施形態では、このヘテロアリール基は、1または2個の窒素環員を含む単環式基である。もう1つの実施形態では、これらのヘテロアリール基は、1または2個の窒素環員を含む6員環、例えば、ピリジン、ピリミジン、ピラジンおよびピリダジン基から選択され、1つの特定のサブグループはピラジニルおよびピリジルからなる。

【0317】

これらのヘテロアリール基は非置換型(unsubstituted)であってもよいし、または本明細書で定義される1以上のR¹基により置換されていてもよい。

【0318】

R¹が(ii)必要に応じて置換されていてもよいC₁～₄ヒドロカルビル基である式(III)、(IIIa)および(IIIb)の化合物の例としては、そのヒドロカルビル基が非置換ヒドロカルビル、例えば、非置換アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびt-ブチルなど）であるものが挙げられる。

【0319】

R¹が(ii)必要に応じて置換されていてもよいC₁～₄ヒドロカルビル基である式(III)、(IIIa)および(IIIb)の化合物のさらなる例としては、そのヒドロカルビル基が置換アルキル（置換メチルまたはエチルなど）であり、その置換基が必要に応じて、本明細書で定義される1以上の置換基基R¹により置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基であるものが挙げられる。アリールおよびヘテロアリール基の特定の例としては、必要に応じて置換されていてもよいフェニルなどの単環式基がある。より詳しくは、R¹は、必要に応じて置換されていてもよいベンジルまたは-メチルベンジル（そのフェニル基は必要に応じて置換されていてもよい）であり得る。

【0320】

10

20

30

40

50

R^1 が非芳香族炭素環式基または複素環式基である化合物の例としては、その炭素環式または複素環式(heterocyclic)基が単環式であり、かつ、酸素および窒素から選択される2個までのヘテロ原子を含むものが挙げられる。このような基の特定の例としては、シクロヘキシリルおよびピペリジンが挙げられる。さらなる特定の例としては、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニルおよびN-メチルピペリジニルが挙げられる。

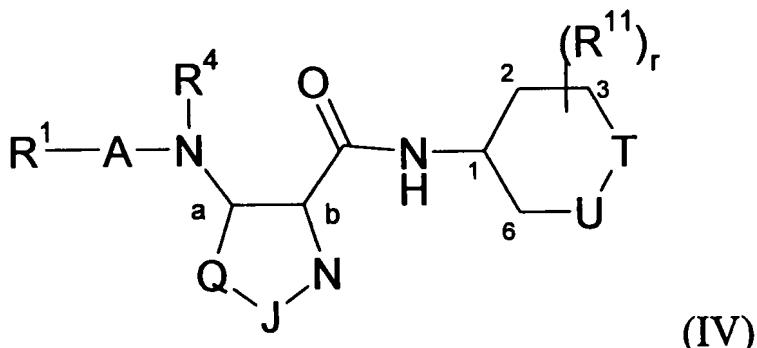
【0321】

R^1 が(iv)アリール基である式(III)(または(IIIa)もしくは(IIIb))の化合物の例としては、 R^1 が、非置換型であっても、または本明細書で定義されるように置換されていてもよいフェニル基であるものが挙げられる。

【0322】

式(I)の化合物のもう1つのサブグループは式(IV)：

【化14】



(ならびその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物)

[式中、A、J、Q、 R^1 および R^4 は本明細書で定義される通りであり；

1番と2番の炭素の間に任意の第二の結合が存在してもよく；

UおよびTの一方は CH_2 、 CHR^{1-3} 、 $CR^{1-1}R^{1-3}$ 、 NR^{1-4} 、 $N(O)R^{1-5}$ 、Oおよび $S(O)_t$ から選択され；かつ、UおよびTの他方は NR^{1-4} 、O、 CH_2 、 CHR^{1-1} 、 $C(R^{1-1})_2$ 、および $C=O$ から選択され；rは0、1、2、3または4であり；tは0、1または2であり；

R^{1-1} は水素、ハロゲン(特定のフッ素)、 C_{1-3} アルキル(例えば、メチル)および C_{1-3} アルコキシ(例えば、メトキシ)から選択され；

R^{1-3} は水素、 NHR^{1-4} 、 NOH 、 NOR^{1-4} および $R^a - R^b$ から選択され；

R^{1-4} は水素および $R^d - R^b$ から選択され；

R^d は結合、 CO 、 $C(X^2)X^1$ 、 SO_2 および SO_2NR^c から選択され；

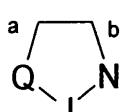
R^a 、 R^b および R^c は上記で定義される通りであり；かつ

R^{1-5} は必要に応じてヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、ハロゲンまたは単環式5員もしくは6員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい C_{1-4} 飽和ヒドロカルビルから選択され、ただし、UおよびTは同時にOではあり得ない]で表すことができる。

【0323】

式(IV)の範囲内の化合物の1つのサブグループでは、部分：

【化15】



はイソチアゾール基である。

【0324】

式(IV)の範囲内の化合物のもう1つのサブグループでは、部分：

10

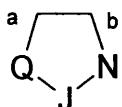
20

30

40

50

【化16】



はチアゾール基である。

【0325】

上記で定義されるような式(IV)ならびにそのイソチアゾールサブグループおよびチアゾールサブグループの関し、基R¹およびR²の例および選択肢は、特に断りのない限り、上記で式(I)～(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)および(IIIb)の化合物について示された通りである。
10

【0326】

式(IV)の範囲内で、rは0、1、2、3または4であり得る。一実施形態では、rは0である。もう1つの実施形態では、rは2であり、さらなる実施形態では、rは4である。

【0327】

式(IV)の範囲内で、好ましい化合物の1つのサブセットは、1番と2番の炭素原子の間に一重結合が1個のみ存在する化合物セットがある。

【0328】

しかしながら、化合物のもう1つのサブセットでは、1番と2番の炭素原子の間に二重結合が存在する。
20

【0329】

化合物のもう1つのサブセットは、2位の炭素(1番と2番の炭素原子の間に一重結合が存在する場合)および/または6位の炭素におけるgem二置換を特徴とする。好ましいgem二置換としては、ジフルオロおよびジメチルが挙げられる。

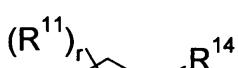
【0330】

化合物のさらなるサブセットは、3番の炭素原子に、すなわち、基Tに対して1位に、アルコキシ基、例えば、メトキシ基が存在することを特徴とする。

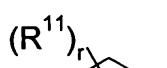
【0331】

式(IV)の範囲内には、例えば、R³が次の環系のいずれかから選択される化合物がある：
30

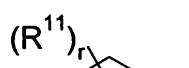
【化17】



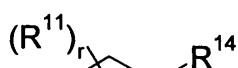
G1



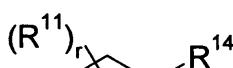
G2



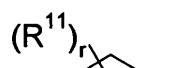
G3



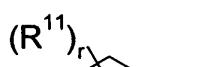
G4



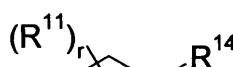
G5



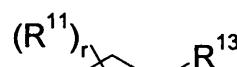
G6



G7



G8



G9

40

50

【0332】

好みの環系としては、G1およびG3が挙げられる。もう1つの好みの環系として、G9がある。

【0333】

式(IV)の範囲内の化合物の好みのサブグループでは、

UおよびTの一方はCH₂、CHR^{1~3}、CR^{1~1}R^{1~3}、NR^{1~4}、N(O)R^{1~5}、OおよびS(O)_tから選択され；かつ、UおよびTの他方はCH₂、CHR^{1~1}、C(R^{1~1})₂、およびC=Oから選択され；rは0、1または2であり；tは0、1または2であり；

R^{1~1}は水素およびC_{1~3}アルキルから選択され；

R^{1~3}は水素およびR^a-R^bから選択され；

R^{1~4}は水素およびR^d-R^bから選択され；

R^dは結合、CO、C(X²)X¹、SO₂およびSO₂NR^cから選択され；

R^a、R^bおよびR^cは上記で定義される通りであり；かつ

R^{1~5}は必要に応じてヒドロキシにより置換されていてもよいC_{1~4}飽和ヒドロカルビル、C_{1~2}アルコキシ、ハロゲンまたは単環式5員もしくは6員炭素環式基または複素環式基から選択される。

【0334】

一実施形態では、TはCH₂、CHR^{1~3}、CR^{1~1}R^{1~3}、NR^{1~4}、N(O)R^{1~5}、OおよびS(O)_tから選択され；かつ、Uは好ましくは、CH₂、CHR^{1~1}、C(R^{1~1})₂、およびC=Oから選択される。

【0335】

置換基R^{1~1}およびR^{1~4}の定義において、R^bは好ましくは、水素；3~7環員を有する単環式炭素環式基および複素環式基；ならびに必要に応じて、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、モノ-またはジ-C_{1~4}ヒドロカルビルアミノ、および3~7環員（より好ましくは、3~6環員）を有する単環式炭素環式基および複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC_{1~4}ヒドロカルビル（より好ましくは、非環式飽和C_{1~4}基）から選択され、ここで、このC_{1~4}ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は必要に応じて、O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹により置換されていてもよく；R^cは水素およびC_{1~4}ヒドロカルビルから選択され；かつ、X¹はO、SまたはNR^cであり、X²は=O、=Sまたは=NR^cである。

【0336】

R^{1~1}は好ましくは、水素およびメチルから選択され、最も好ましくは、水素である。

【0337】

R^{1~3}は好ましくは、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；アミノ；モノ-C_{1~4}飽和ヒドロカルビルアミノ；ジ-C_{1~4}飽和ヒドロカルビルアミノ；単環式5員または6員炭素環式基および複素環式基；必要に応じてヒドロキシ、C_{1~2}アルコキシ、ハロゲンまたは単環式5員もしくは6員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよいC_{1~4}飽和ヒドロカルビルから選択される。

【0338】

R^{1~3}の特定の例は水素、ヒドロキシ、アミノ、C_{1~2}アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ）C_{1~4}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチル）、C_{1~2}アルコキシ（例えば、メトキシ）、C_{1~2}アルキルスルホンアミド（例えば、メタンスルホンアミド）、ヒドロキシ-C_{1~2}アルキル（例えば、ヒドロキシメチル）、C_{1~2}-アルコキシ-C_{1~2}アルキル（例えば、メトキシメチルおよびメトキシエチル）、カルボキシ、C_{1~4}アルコキカルボニル（例えば、エトキシカルボニル）およびアミノ-C_{1~2}-アルキル（例えば、アミノメチル）がある。

【0339】

R^{1~3}の1つの好みの例としては、特に基G9に関しては、メトキシ基である。

10

20

30

40

50

【0340】

R^{1-4} の特定の例としては、水素；必要に応じてフルオロまたは 5 員もしくは 6 員飽和複素環式基（例えば、(i) メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル、2,2,2-トリフルオロエチルおよびテトラヒドロフラニルメチル；および / または (ii) 2-フルオロエチルおよび 2,2-ジフルオロエチルから選択される基）により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル；シクロプロピルメチル；置換または非置換ピリジル- C_{1-2} アルキル（例えば、2-ピリジルメチル）；置換または非置換フェニル- C_{1-2} アルキル（例えば、ベンジル）； C_{1-4} アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニルおよび t-ブチルオキシカルボニル）；置換および非置換フェニル- C_{1-2} -アルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）；置換および非置換 5 員および 6 員ヘテロアリール基、例えば、ピリジル（例えば、2-ピリジルおよび 6-クロロ-2-ピリジル）およびピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル）； C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-2} アルキル（例えば、メトキシメチルおよびメトキシエチル）； C_{1-4} アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）がある。

10

【0341】

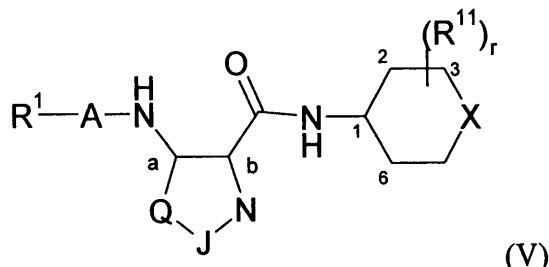
好ましい化合物としては、(i) U が CHR^{1-3} （より好ましくは、 CH_2 ）であり、T が NR^{1-4} であるもの、および (ii) T が CHR^{1-3} （より好ましくは、 CH_2 ）であり、U が NR^{1-4} であるものが挙げられる。

20

【0342】

式 (IV) の化合物の 1 つの好ましいサブグループは、式 (V) :

【化18】



（ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物）

30

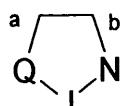
[式中、Q、J、環炭素「a」と「b」、 R^1 、 R^{1-1} および「r」は本明細書で定義される通りであり、X は $CH-O-Me$ および本明細書で定義される基 NR^{1-4} から選択される]

で表すことができる。

【0343】

式 (V) の範囲内の化合物の 1 つのサブグループでは、部分：

【化19】



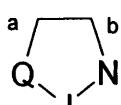
40

はイソチアゾール基である。

【0344】

式 (V) の範囲内の化合物のもう 1 つのサブグループでは、部分：

【化20】



50

はチアゾール基である。

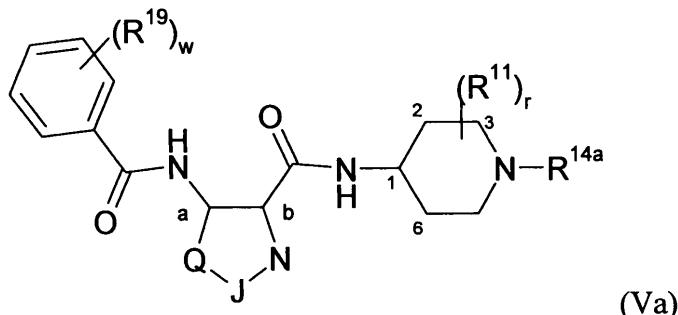
【0345】

式(V)の範囲内の特定の基としては、XがCHOME、NHまたはNMe基であり、rが0である、チアゾールおよびイソチアゾールがある。

【0346】

式(V)の化合物の1つの特定の好ましいサブグループは、式(Va)：

【化21】



10

(ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物)

[式中、R^{1~4a}は、水素、必要に応じて、フルオロ(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i-プロピル、ブチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル)、シクロプロピルメチル、フェニル-C_{1~2}アルキル(例えば、ベンジル)、C_{1~4}アルコキシカルボニル(例えば、エトキシカルボニルおよびt-ブチルオキシカルボニル)、フェニル-C_{1~2}アルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、C_{1~2}-アルコキシ-C_{1~2}アルキル(例えば、メトキシメチルおよびメトキエチル)、ならびにC_{1~4}アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル)により置換されていてもよいC_{1~4}アルキルから選択され、ここで、これらのフェニル部分は、存在する場合、必要に応じて、フッ素、塩素、必要に応じてフルオロまたはC_{1~2}-アルコキシにより置換されていてもよいC_{1~4}アルコキシ、および必要に応じてフルオロまたはC_{1~2}-アルコキシにより置換されていてもよいC_{1~4}アルキルから選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく；

wは0、1、2または3であり；

R²は水素またはメチル、最も好ましくは、水素であり；

R^{1~1}およびrは上記で定義される通りであり；かつ

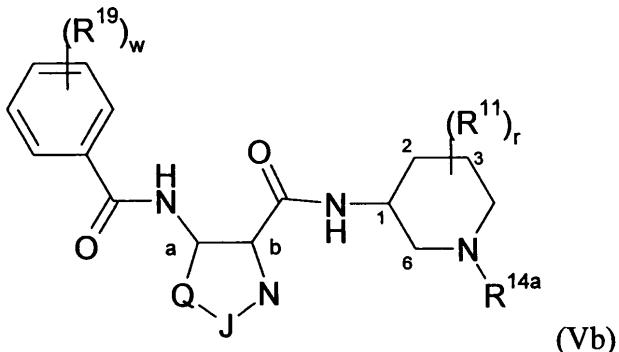
R^{1~9}はフッ素；塩素；必要に応じてフルオロまたはC_{1~2}-アルコキシにより置換されていてもよいC_{1~4}アルコキシ；および必要に応じてフルオロまたはC_{1~2}-アルコキシにより置換されていてもよいC_{1~4}アルキルから選択される]

で表すことができる。

【0347】

式(IV)の化合物のもう1つの特定の好ましいサブグループは、式(Vb)：

【化22】



20

30

(ならびにその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物)

[式中、R^{1~4a}は、水素、必要に応じてフルオロ(例えば、メチル、エチル、n-ブロ

40

50

ピル、i-プロピル、ブチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル)、シクロプロピルメチル、フェニル-C₁₋₂アルキル(例えば、ベンジル)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(例えば、エトキシカルボニルおよびt-ブチルオキシカルボニル)、フェニル-C₁₋₂アルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、C₁₋₂-アルコキシ-C₁₋₂アルキル(例えば、メトキシメチルおよびメトキシエチル)、およびC₁₋₄アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル)により置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから選択され、ここで、これらのフェニル部分は、存在する場合、必要に応じて、フッ素、塩素、必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、および必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく;

10

wは0、1、2または3であり;

R²は水素またはメチル、最も好ましくは、水素であり;

R¹⁻¹およびrは上記で定義される通りであり;かつ

R¹⁻⁹はフッ素; 塩素; 必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ; および必要に応じてフルオロまたはC₁₋₂-アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから選択される]

で表すことができる。

20

【0348】

式(Va)および(Vb)では、wは1、2または3であり、そのフェニル環は2-一置換、3-一置換、2,6-二置換、2,3-二置換、2,4-二置換、2,5-二置換、2,3,6-三置換または2,4,6-三置換されていることが好ましい。このフェニル環は、2位と6位においてフッ素、塩素およびメトキシから選択される置換基で二置換されていることが最も好ましい。

20

【0349】

R¹⁻¹は好ましくは、水素である(またはrは0である)。

R^{1-4-a}は最も好ましくは、水素またはメチルである。

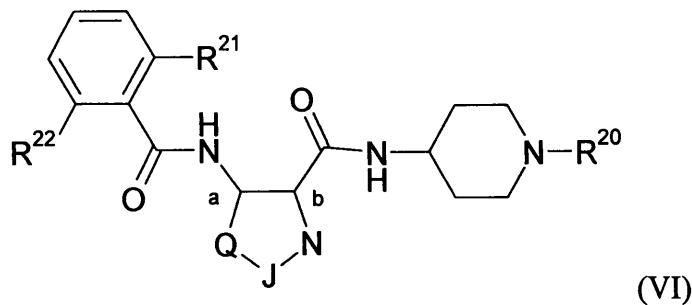
30

【0350】

式(Va)の化合物の1つの好ましいサブグループは、式(VI):

30

【化23】



40

(ならびその塩、互変異性体、N-オキシドおよび溶媒和物)

40

[式中、R²⁻⁰は水素およびメチルから選択され;

R²⁻¹はフッ素および塩素から選択され;かつ

R²⁻²はフッ素、塩素およびメトキシから選択されるか;または

R²⁻¹およびR²⁻²の一方は水素であり、他方は塩素、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよびベンジルオキシから選択される]

50

で表すことができる。

50

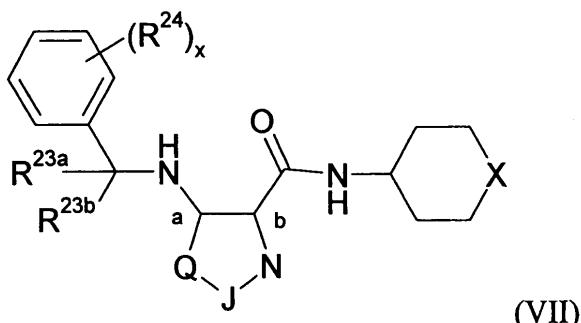
【0351】

式(VI)の範囲内で、特定の化合物としては、R²⁻⁰が水素およびメチルから選択され; R²⁻¹がフッ素および塩素から選択され;かつR²⁻²がフッ素、塩素およびメトキシから選択されるものがある。

【0352】

式(V)の範囲内で、さらなる好ましい化合物群としては、式(VII)：

【化24】



10

(ならびその塩、溶媒和物、互変異性体およびN-オキシド)

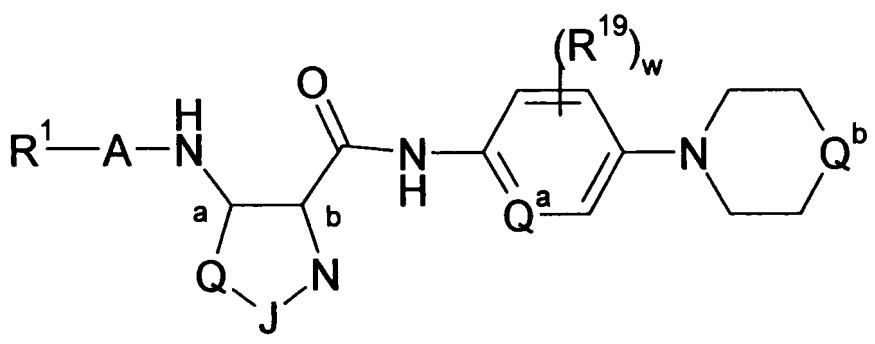
[式中、Q、JおよびXは本明細書で定義される通りであり、Xは0、1、2または3であり、R^{23a}およびR^{23b}は各々独立に水素、メチルおよびフッ素から選択され、かつ、R²³⁴はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、塩素およびフッ素から選択される]で表すことができる。

【0353】

式(I)の範囲内の化合物のもう1つのサブグループは、式(VIII)：

【化25】

20



30

[式中、R¹、A、Q、J、R¹⁹、およびwは上記で定義される通りであり、Q^aはN、CHまたはCR¹⁹であり、Q^bはO、NH、N-(C₁₋₄アルキル)およびN-C(O)-O(C₁₋₄アルキル)から選択される]で表すことができる。

【0354】

式(VIII)の範囲内の化合物の1つのサブグループでは、Q^aはNである。

式(VIII)の範囲内の化合物のもう1つのサブグループでは、Q^aはCHである。

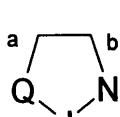
Q^bの特定の例としては、O、NH、N-MeおよびN-boocがある。

【0355】

各サブグループ(Va)、(Vb)、(VI)、(VII)および(VIII)では、部分：

【化26】

40



は、チアゾール基またはイソチアゾール基であり得る。一実施形態では、この部分はチアゾール基である。もう1つの実施形態では、この部分はイソチアゾール基である。

【0356】

不明瞭となるのを避けるため、R¹基の各一般および特定の選択肢、実施形態および例は、本明細書で定義される基R²および/またはR³および/またはR⁴および/または

50

R¹ および / または Y および / または R⁸ および / またはそのサブグループの各一般および特定の選択肢、実施形態および例と組み合わせてもよく、このような組合せは総て本願に含まれると理解すべきである。

【0357】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)および(VIII)の化合物を構成する種々の官能基および置換基は一般に、その式およびそのサブグループの化合物の分子量が1000を超えないように選択される。より一般的には、その化合物の分子量は750未満、例えば、700未満、または650未満、または600未満、または550未満である。より好ましくは、この分子量は525未満、例えば、500以下である。10

【0358】

本発明の特定の化合物は以下の例で示される通りであり、次のものが挙げられる：

4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド；

5 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - ベンジルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2, 6 - ジクロロ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2 - エトキシ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸フェニルアミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド；

5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド；

10

20

30

40

50

5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸フェニルアミド ;
 5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イル - アミド ;
 5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ;
 5 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
 5 - (2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ;
 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (5
- ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ;
 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (1
- メタンスルホニル - ピペラジン - 4 - イル) - アミド ;
 4 - ベンゾイルアミノ - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル
- フェニル) - アミド ;
 4 - (シクロヘキサン - カルボニル - アミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (5
- ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ;
 4 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン
酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ;
 5 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピ
ペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; および
 5 - ベンゾイルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フ
ェニル) - アミド ;
 ならびにその塩、互変異性体、N - オキシドおよび溶媒和物。

【0359】

塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、N - オキシド、エステル、プロドラッグおよび同位体

式 (I) の化合物およびそのサブグループと言う場合には、例えば、後述するようなそのイオン形態、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体および保護形態；好ましくは、その塩または互変異性体または異性体またはN - オキシドまたは溶媒和物；より好ましくは、その塩または互変異性体またはN - オキシドまたは溶媒和物も含む。

【0360】

例えば、特定の化合物と言う場合には、例えば、後述するようなその塩、溶媒和物、および保護形態も含む。

【0361】

式 (I) の多くの化合物は、塩、例えば、酸付加塩、またはある場合には、有機塩基および無機塩基の塩、例えば、カルボン酸塩、スルホン酸塩およびリン酸塩の形態で存在し得る。このような塩は総て本発明の範囲内にあり、式 (I) の化合物という場合には、それら化合物の塩形態も含む。本願の前節同様に、式 (I) と言う場合には、特に断りのない限り、式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa) または (VII) ならびにそのサブグループも指すものと考えるべきである。

【0362】

本発明の塩は、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002に記載の方法などの通常の化学法により、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、遊離酸または遊離塩基形態のこれらの化合物を、水もしくは有機溶媒中、または両者の混合物中（一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が用いられる）で、適当な塩基または酸と反応させることにより製造するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0363】

酸付加塩は、無機および有機双方の多様な酸で形成できる。酸付加塩の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸（例えば、L-アスコルビン酸）、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、酪酸、（+）樟脑酸、カンファー-スルホン酸、（+）-（1S）-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ニスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸（例えば、D-グルクロン酸）、グルタミン酸（例えば、L-グルタミン酸）、-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、（+）-L-乳酸、（±）-DL-乳酸、ラクトビオニン酸、マレイン酸、リンゴ酸、（-）-L-リンゴ酸、マロン酸、（±）-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ニスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチニン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、（+）-L-酒石酸、チオシアノ酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレ酸および吉草酸からなる群から選択される酸、ならびにアシル化アミノ酸および陽イオン交換樹脂を伴って形成された塩が挙げられる。10

【0364】

1つの特定の酸の群としては、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マロン酸、グルクロン酸およびラクトビオニン酸から形成された塩からなる。20

【0365】

1つの好ましい塩の群は、塩酸、酢酸、アジピン酸、L-アスパラギン酸およびDL-乳酸から形成される塩からなる。30

【0366】

特定の好ましい塩としては、塩酸である。

【0367】

例えば、化合物が陰イオン性であるか、または陰イオン性となり得る官能基（例えば、-COOHは-COO⁻となり得る）を有する場合には、塩は、好適な陽イオンを伴って形成できる。好適な無機陽イオンの例としては、限定されるものではないが、Na⁺およびK⁺などのアルカリ金属イオン、Ca²⁺およびMg²⁺などのアルカリ土類陽イオン、ならびにAl³⁺などの他の陽イオンが挙げられる。好適な有機陽イオンの例としては、限定されるものではないが、アンモニウムイオン（すなわち、NH₄⁺）および置換アンモニウムイオン（例えば、NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺）が挙げられる。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例としては、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミン、ならびにリジンおよびアルギニンなどのアミノ酸に由来するのものが挙げられる。一般的な第四級アンモニウムイオンの一例として、N(CH₃)₄⁺が挙げられる。40

【0368】

式(I)の化合物がアミン官能基を含む場合、これらは、例えば当業者に周知の方法に従ってアルキル化剤と反応させることにより、第四級アンモニウム塩を形成することができる。このような第四級アンモニウム化合物は式(I)の範囲内にある。

【0369】

10

20

30

40

50

一実施形態では、式(I)の化合物の塩は第四級アンモニウム塩以外のものである。

【0370】

本発明の化合物の塩形態は一般に薬学上許容される塩であり、薬学上許容される塩の例は、Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J.Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19に述べられている。しかしながら、薬学上許容されない塩も中間体として製造されてよく、その後これを薬学上許容される塩へ変換することができる。このような薬学上許容されない塩形態も、例えば本発明の化合物の精製または分離に有用であり得るので、本発明の一部をなす。

【0371】

また、アミン官能基を含む式(I)の化合物はN-オキシドを形成し得る。本明細書においてアミン官能基を含む式(I)の化合物と言う場合には、N-オキシドも含む。

【0372】

化合物が数個のアミン官能基を含む場合には、1個または2個以上の窒素原子が酸化されてN-オキシドを形成していてもよい。N-オキシドの特定の例は、第三級アミン、または窒素含有複素環の窒素原子のN-オキシドがある。

【0373】

N-オキシドは対応するアミンを過酸化水素または過酸(例えば、ペルオキシカルボン酸)などの酸化剤で処理することにより形成することができる(例えば、Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages参照)。より詳しくは、N-オキシドは、L.W.Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)の方法により製造することができ、この方法では、アミン化合物を、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、m-クロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)と反応させる。

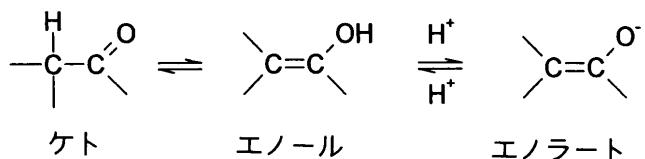
【0374】

式(I)の化合物は、多数の異なる幾何異性型および互変異性型で存在する場合があり、式(I)の化合物と言う場合には、このような形態の総てが含まれる。不明瞭となるのを避けるため、化合物は、いくつかの幾何異性型または互変異性型のうちの1つで存在でき、1つのみが具体的に記載または表示されている場合にも、他の総てのものがやはり式(I)に含まれる。

【0375】

互変異性型の例としては、例えば、ケト型、エノール型、およびエノラート型があり、例えば、次の互変異性体対:ケト/エノール(下記に示す)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール、およびニトロ/アシ-ニトロなどの場合がある。

【化27】



【0376】

式(I)の化合物が1以上のキラル中心を含み、2以上の光学異性体の形態で存在し得る場合、式(I)の化合物と言う場合には、限定されるものではないが、その総ての光学異性型(例えば、鏡像異性体、エピ異性体およびジアステレオ異性体)を、個々の光学異性体、または混合物(例えば、ラセミ混合物)もしくは2以上の光学異性体のいずれかとして含む。

【0377】

例えば、R¹⁻⁰基は1以上のキラル中心を含み得る。よって、例えば、ヒドロカルビル基が2つの置換基を有する場合、それらが結合している炭素原子は一般にキラルであり、従って、式(I)の化合物は鏡像異性体対(またはその化合物に2以上のキラル中心が存在する場合には2対以上の鏡像異性体)として存在する。

10

20

30

40

50

【0378】

これらの光学異性体はそれらの光学活性により（すなわち、+および-異性体、またはdおよびl異性体として）特定および同定することもできるし、あるいは、それらの絶対的立体化学に関して、Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114（また、Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415も参照）により開発された「RおよびS」命名法を用いて特定することもできる。

【0379】

光学異性体は、キラルクロマトグラフィー（キラル支持体上でのクロマトグラフィー）をはじめとするいくつかの技術により分割することができ、このような技術は当業者に周知である。

式(I)の化合物が2以上の光学異性型で存在する場合、鏡像異性体対のうち一方の鏡像異性体が他方の鏡像異性体よりも、例えば生物活性の点で優位性を示すことがある。従って、ある状況では、鏡像異性体対の一方のみ、または複数のジアステレオ異性体のうち1つのみを治療薬として使用するのが望ましい場合がある。よって、本発明は、1以上のキラル中心を有する式(I)の化合物を含有し、式(I)の化合物の少なくとも55%（例えば、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%）が単一の光学異性体（例えば、鏡像異性体またはジアステレオ異性体）として存在している組成物を提供する。一般的な一実施形態では、式(I)の化合物の総量の99%以上（例えば、実質的に全部）が単一の光学異性体（例えば、鏡像異性体またはジアステレオ異性体）として存在し得る。

【0380】

本発明の化合物は1以上の同位体置換を有する化合物を含み、特定の元素が記載されている場合には、その範囲内にその元素の総ての同位体を含む。例えば、水素と言う場合には、その範囲内に¹H、²H(D)、および³H(T)を含む。同様に、炭素および酸素と言う場合には、それらの範囲内にそれぞれ¹²Cと¹³Cと¹⁴Cおよび¹⁶Oと¹⁸Oを含む。

【0381】

これらの同位体は放射性であっても非放射性であってもよい。本発明の一実施形態では、これらの化合物は放射性同位体を含まない。このような化合物は治療用として好ましい。しかしながら、もう1つの実施形態では、これらの化合物は1以上の放射性同位元素を含み得る。このような放射性同位元素を含有する化合物は診断に関して有用であり得る。

【0382】

また、カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のカルボン酸エステルおよびアシリルオキシエステルなどのエステルも式(I)に含まれる。エステルの例としては、基-C(=O)ORを含む化合物があり、ここで、Rはエステル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、C₁₋₇アルキル基である。エステル基の特定の例としては、限定されるものではないが、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、および-C(=O)OPhが挙げられる。アシリルオキシ(逆エステル)基の例は-O-C(=O)Rで表され、ここで、Rはアシリルオキシ置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、C₁₋₇アルキル基である。アシリルオキシ基の特定の例としては、限定されるものではないが、-OC(=O)CH₃(アセトキシ)、-OC(=O)CH₂CH₃、-OC(=O)C(CH₃)₃、-OC(=O)Ph、および-OC(=O)CH₂Phが挙げられる。

【0383】

また、式(I)には、化合物の多形型、化合物の溶媒和物（例えば、水和物）、錯体（例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体または包接化合物、または金属との錯体）、ならびに化合物のプロドラッグが含まれる。「プロドラッグ」とは、例えば、

10

20

30

40

50

*in vivo*で式(I)の生物学的に活性な化合物に変換される化合物を意味する。

【0384】

例えば、いくつかのプロドラッグは、有効化合物のエステル（例えば、生理学的に許容される代謝上不安定なエステル）である。代謝の際、エステル基(-C(=O)OR)は開裂して活性薬物となる。このようなエステルは、例えば、親化合物におけるカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかのエステル化により形成することができ、適当であれば、親化合物に存在するいずれかの他の反応基を予め保護し、その後、必要に応じて脱保護する。

【0385】

このような代謝上不安定なエステルの例としては、式-C(=O)ORのものが挙げられ、ここで、Rは、

C₁-₇アルキル

（例えば、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu）；

C₁-₇アミノアルキル

（例えば、アミノエチル；2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル；2-(4-モルホリノ)エチル）；および

アシルオキシ-C₁-₇アルキル

（例えば、アシルオキシメチル；

アシルオキシエチル；

ピバロイルオキシメチル；

アセトキシメチル；

1-アセトキシエチル；

1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボンキシルオキシエチル(carboxyloxyethyl)；

1-(ベンゾイルオキシ)エチル；イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル；

1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシリ-カルボニルオキシメチル；

1-シクロヘキシリ-カルボニルオキシエチル；

シクロヘキシリオキシ-カルボニルオキシメチル；

1-シクロヘキシリオキシ-カルボニルオキシエチル；

(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル；

1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル；

(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル；および

1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル）

である。

【0386】

また、いくつかのプロドラッグは、酵素的に活性化されて有効化合物、またはさらなる化学反応により有効化合物（例えば、ADEPT、GDEPT、LIDEPトなどの場合）を生じる化合物を生じる。例えば、プロドラッグは、糖誘導体または他の配糖体であってもよいし、またはアミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0387】

生物活性

式(I)の化合物およびそのサブグループは、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤である。例えば、本発明の化合物はサイクリン依存性キナーゼ、特にCDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6およびCDK9から選択される、さらに特に、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5およびCDK9から選択されるサイクリン依存性キナーゼの阻害剤である。

【0388】

好みしい化合物は、CDK1、CDK2、CDK4およびCDK9、例えば、CDK1

10

20

30

40

50

および／または C D K 2 および／または C D K 4 から選択される 1 以上の C D K キナーゼを阻害する化合物である。

【 0 3 8 9 】

本発明の化合物はまた、グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 (G S K - 3) に対しても活性を有する。

【 0 3 9 0 】

C D K およびグリコーゲンシンターゼキナーゼを調整または阻害するそれらの活性の結果として、それらは異常に分裂する細胞の細胞周期を停止させる、またはその制御を回復させる手段を提供するのに有用であると期待される。よって、これらの化合物は癌などの増殖性疾患の治療または予防に有用であるものと考えられる。また、本発明の化合物は、ウイルス感染、II型または非インスリン依存性糖尿病、自己免疫疾患、頭部損傷、卒中、癲癇、アルツハイマー病などの神経変性疾患、運動神経性疾患、進行性の核上麻痺、皮質基底核変性症およびピック病、例えば、自己免疫疾患および神経変性疾患などの症状の治療に有用であるものと考えられる。10

【 0 3 9 1 】

本発明の化合物が有用であると考えられる病態および症状の 1 つのサブグループは、ウイルス感染、自己免疫疾患および神経変性疾患からなる。

【 0 3 9 2 】

C D K は、細胞周期、アポトーシス、転写、分化および C N S 機能の調節に役割を果たす。従って、C D K 阻害剤は、増殖、アポトーシスまたは分化に障害がある、癌などの疾患の治療に有用であり得る。特に、R B + v e 腫瘍は、特に C D K 阻害剤に感受性であり得る。また、P B - v e 腫瘍も C D K 阻害剤に感受性であり得る。20

【 0 3 9 3 】

阻害可能な癌の例としては、限定されるものではないが、癌腫、例えば、膀胱癌、乳癌、結腸癌（例えば、直腸腺癌および直腸腺腫などの結腸直腸癌）、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌、例えば、腺癌、小細胞性肺癌および非小細胞性肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、胰臓癌、例えば、外分泌胰臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌または皮膚癌、例えば、扁平上皮癌；リンパ系の造血系腫瘍、例えば、白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、B 細胞リンパ腫（びまん性大B細胞リンパ腫など）、T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫またはバーケットリンパ腫；骨髄系の造血系腫瘍、例えば、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または前骨髄球性白血病；甲状腺濾胞癌；間葉由来の腫瘍、例えば、線維肉腫または横紋筋肉腫；中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫または神経鞘腫；黒色腫；精上皮腫；奇形癌；骨肉腫；色素性乾皮症；角化棘細胞腫；甲状腺濾胞癌；またはカポジ肉腫が挙げられる。30

【 0 3 9 4 】

これらの癌は、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K 5 および C D K 6 から選択される 1 以上のサイクリン依存性キナーゼ、例えば、C D K 1、C D K 2、C D K 4 および C D K 5 、例えば、C D K 1 および／または C D K 2 および／または C D K 4 から選択される 1 以上の C D K キナーゼの阻害に感受性のある癌であり得る。40

【 0 3 9 5 】

特定の癌がサイクリン依存性キナーゼによる阻害に感受性のあるものかどうかは、以下の実施例で示すような細胞増殖アッセイにより、または「診断法」と題した節で示されるような方法により判定することができる。

【 0 3 9 6 】

C D K はまた、アポトーシス、増殖、分化および転写においても役割を果たすことが知られており、従って、C D K 阻害剤は、癌以外の次の疾患の治療にも有用であり得る：ウイルス感染、例えば、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウィルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、H I V 、H P V 、H C V および H C M V ；H I V 感染個体における A I D S 発症の予防；慢性炎症性疾患、例えば、全身性紅斑性狼瘡50

、自己免疫介在糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患および自己免疫性糖尿病；心血管性疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム性動脈硬化症；神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、AIDS関連痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、脊髄性筋萎縮および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髄異形成症候群、虚血傷害関連心筋梗塞、卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、囊胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患および癌性疼痛。

【0397】

また、いくつかのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤は他の抗癌剤と併用可能であることも見出されている。例えば、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤フラボピリドールは、併用療法において他の抗癌剤と併用されている。

10

【0398】

従って、異常な細胞増殖を含む疾病または症状を治療するための本発明の医薬組成物、使用または方法では、異常な細胞増殖を含む疾病または症状は、一実施形態において、癌である。

【0399】

癌の1つの群としては、ヒト乳癌（例えば、原発性乳癌、リンパ節転移陰性乳癌、浸潤性乳管癌、非類内膜性乳癌）、およびマントル細胞リンパ腫を含む。その他、他の癌として結腸直腸癌および子宮内膜癌がある。

20

【0400】

もう1つの癌のサブセットとしては、リンパ系の造血系腫瘍、例えば、白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫およびB細胞リンパ腫（びまん性大B細胞リンパ腫）を含む。

【0401】

ある特定の癌として慢性リンパ性白血病がある。

【0402】

もう1つの特定の癌としてマントル細胞リンパ腫がある。

【0403】

別の特定の癌としてびまん性大B細胞リンパ腫がある。

30

【0404】

もう1つの癌のサブセットとしては、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および非小細胞肺癌を含む。

【0405】

さらなる癌のサブセット、すなわち、CDK4阻害活性を有する化合物が特定の治療利益を持ち得る癌としては、網膜芽細胞腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肉腫、神経膠腫、膵臓癌、頭部癌、頸部癌および乳癌およびマントル細胞リンパ腫を含む。

【0406】

CDK4阻害活性を有する化合物が特定の治療利益を持ち得る癌のもう1つのサブセットとしては、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、乳癌、多形性膠芽腫、T細胞ALLおよびマントル細胞リンパ腫を含む。

40

【0407】

本発明の化合物のサイクリン依存性キナーゼおよびグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3の阻害剤としての活性は、以下の実施例に示すアッセイを用いて測定することができ、ある化合物が示す活性のレベルはIC₅₀値として定義することができる。本発明の好ましい化合物はIC₅₀値が1マイクロモル未満、より好ましくは、0.1マイクロモル未満の化合物である。

【0408】

本発明の化合物の製造方法

式(I)の化合物およびその種々のサブグループは当業者に周知の合成方法および本願

50

の実施例の節に記載されている方法に従って製造することができる。特に断りのない限り、R¹、R²、R³、Y、XおよびAは本明細書で定義される通りである。

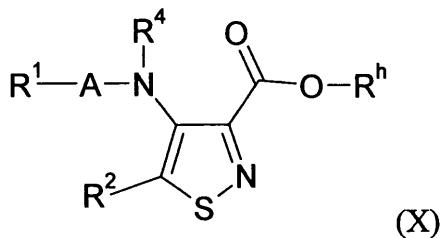
【0409】

本節では、本願の他の節同様に、式(I)と言う場合には、特に断りのない限り、式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)または(VII)ならびにそのサブグループも指すものと考えるべきである。

【0410】

式(I)の化合物は、下記式(X)(R^h=H)のカルボン酸またはその活性化誘導体を式H₂N-Y-R³と、アミド結合の形成に好適な条件下で反応させることにより、製造することができる。
10

【化28】



10

20

【0411】

このカルボン酸(X)とアミンの間のカップリング反応は、好ましくは、ペプチド結合の形成に一般に用いられるタイプの試薬の存在下で行われる。このような試薬の例としては、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)(Sheehan et al, J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(本明細書ではEDCまたはEDAC呼び、当技術分野ではEDCIおよびWSCDIとしても知られる)(Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525)、ウロニウム系カップリング剤、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、およびホスホニウム系カップリング剤、例えば、1-ベンゾ-トリアゾリルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)(Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205)が挙げられる。カルボジイミド系カップリング剤は、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(Koenig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034)と併用するのが有利である。好ましいカップリング試薬としては、EDC(EDAC)およびDCCとHOAtまたはHOBtとの組合せが挙げられる。
30

30

【0412】

カップリング反応は、一般にアセトニトリル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリジンなどの非水性非プロトン性溶媒中、または場合によって1以上の混和性補助溶媒を伴う水性溶媒中で行う。反応は、室温、または反応物の反応性が小さい場合には(例えば、スルホニアミド基などの電子吸引基を有する電子不足アニリンの場合)、適当な高温で行うことができる。反応は、非干渉塩基、例えば、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンの存在下で行ってもよい。
40

40

【0413】

別法として、カルボン酸の反応性誘導体、例えば無水物または酸塩化物を用いてもよい。無水物などの反応性誘導体との反応は一般に、ピリジンなどの塩基の存在下、室温でそのアミンと無水物を攪拌することによって達成される。酸塩化物との反応は一般に、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、トリエチルアミンなどの非干渉塩基の存在下で行
50

われる。

【0414】

式 $H_2N - Y - R^3$ のアミンは商業ソースから得ることもできるし、または当業者に周知の多数の標準的な合成方法（例えば、Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992、およびOrganic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995参照）のいずれかにより製造することができる。

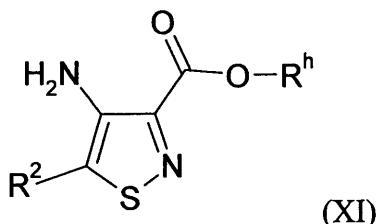
【0415】

式(X)カルボン酸 ($R^h = H$)は、対応するエステル（例えば、エチルエステル）を、エステルの鹹化のための標準的な条件下で加水分解することにより製造することができる。よって、例えば、これらのエステルを、例えば、室温下または軽く加熱しながら、ジオキサンなどの極性溶媒中、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物で処理することができる。

【0416】

AがC=Oである場合の、式(X)のエステル ($R^h = \text{エチル}$)は、式(XI)：

【化29】



の4-アミノイソチアゾール化合物から、上記のようなアミドカップリング条件下で式 R^1CO_2H のカルボン酸と反応させることにより製造することができる。

【0417】

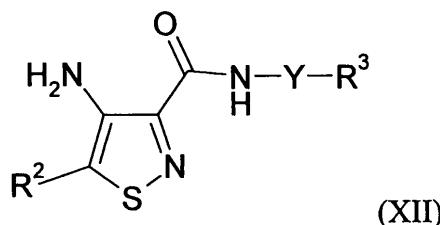
AがNH(C=O)である場合、式(X)の化合物は、DMFなどの極性溶媒中で式(XI)のアミノ-イソチアゾール化合物を適宜置換されたフェニルイソシアネートと反応させることにより製造することができる。この反応は便宜には室温で行う。あるいは、カルボニルジミダゾール(CDI)またはトリホスゲンなどの「カルボニル供与」試薬の存在下、エステル(XI)をアミン R^1-NH_2 と反応させることにより尿素を形成させることもできる。

あるいは、AがO(C=O)である場合、式(X)の化合物は、当業者に周知の条件下で、式(XI)のアミノ-イソチアゾール化合物を式 $R^1-O-C(O)-Cl$ のクロロギ酸誘導体と反応させることにより製造することができる。

【0418】

式(I)の化合物への別の経路では、下記式(XII)の4-アミノイソチアゾール化合物を、上記のタイプのアミドカップリング条件下で、式 R^1CO_2H のカルボン酸またはその活性化誘導体と反応させることができる。

【化30】



【0419】

式(XII)のアミン化合物は、対応する4-ニトロ化合物から好適な還元剤と反応させることにより製造することができる。例えば、還元は、エタノール中、塩化鉄または塩化

10

20

30

40

50

スズ(II)などの還元剤を用いて、一般に例えば溶媒の還流温度に加熱しながら行うことができる。

【0420】

式 $R^1 - CO_2H$ のカルボン酸は商業的に入手することもできるし、または当業者に周知の方法（例えば、Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses（詳細は上記で示す）参照）に従って合成することもできる。

【0421】

Aが結合である式(I)の化合物は、式(XII)の4-アミノ化合物からいくつかの方法により製造することができる。適宜置換されたアルデヒドまたはケトンによる還元的アミノ化は、種々の還元剤の存在下で行うことができる（Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992, pp898-900参照）。例えば、還元的アミノ化は、周囲温度またはその付近の温度で、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒の存在下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行うことができる。10

【0422】

Xが基 $R^1 - A - NR^4$ である化合物は、Aが結合である場合、求核置換反応において、4-アミノイソチアゾール化合物(XII)を式 $R^1 - L$ （式中、Lはハロゲンなどの脱離基である）の化合物と反応させることにより製造することもできる。

【0423】

式(XII)の化合物はまた、上記の方法により、式(I)の尿素またはウレタン化合物へと変換することができる。20

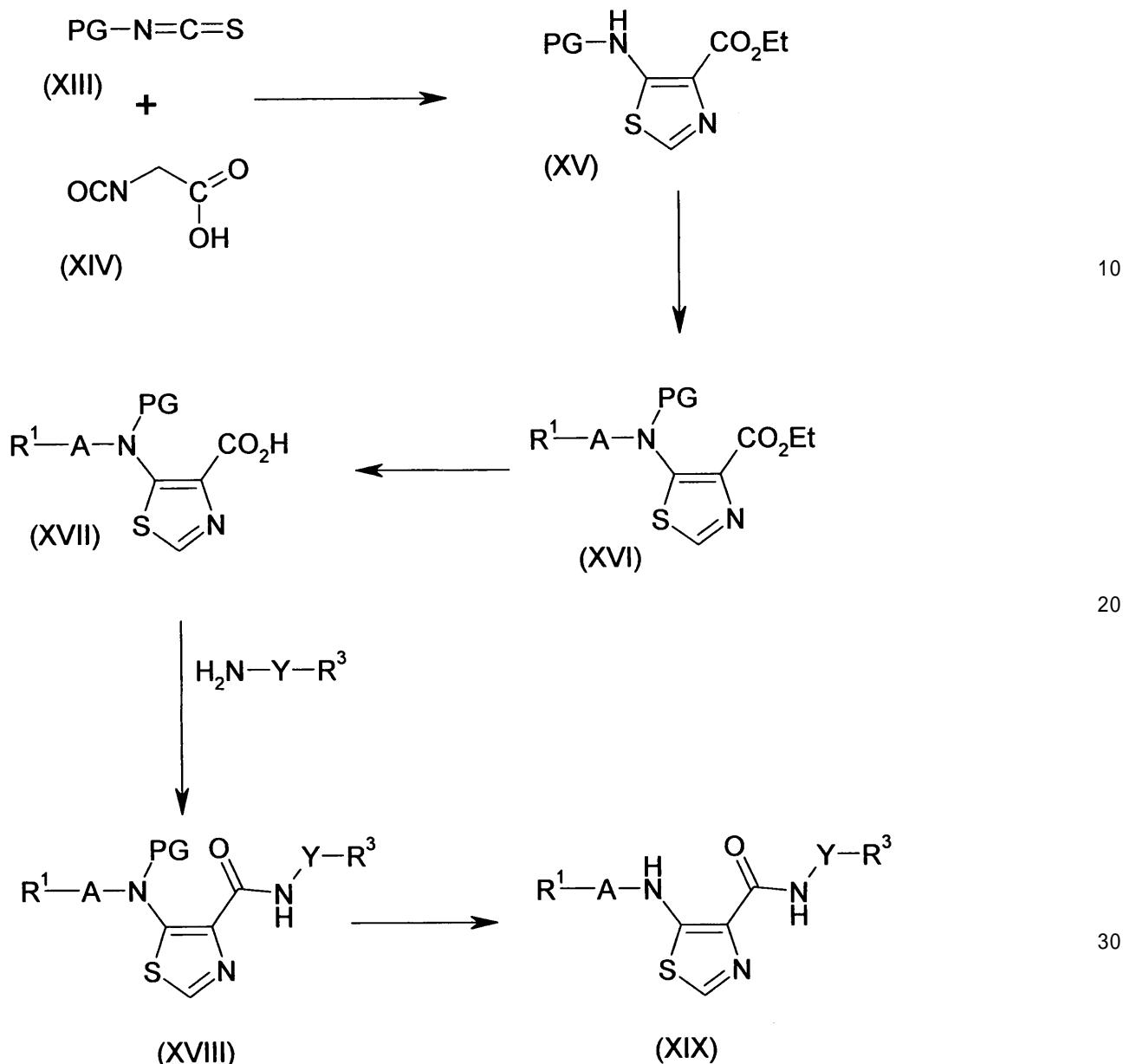
【0424】

本発明のチアゾール化合物（すなわち、式(I)において、JがCHであり、QがSである）は、スキーム1に示される一連の反応により製造することができる。

【0425】

スキーム1

【化31】



【0426】

スキーム1では、イソシアノ酢酸エチル(XIV)を置換イソチオシアネート(XIII)(ここで、PGはp-メトキシベンジルなどの保護基である)と反応させてチアゾールエステル(XV)を形成させる。この反応は一般に、例えば室温で、THFなどの極性溶媒中、カリウムtert-ブトキシドなどの強塩基の存在下で行う。

【0427】

次に、チアゾールエステルを、保護基を除去し、得られたアミンを、上記のようなタイプのアミド形成条件下でカルボン酸またはその活性誘導体と反応させることによるか、または上記のような尿素形成条件下で、適宜置換されたイソシアネートまたはアミンと反応させることにより、エステル化合物(XVI)に変換する。あるいは、保護基がパラ-メトキシベンジルなどのベンジル系基である場合には、式(XV)の化合物を強塩基、例えば、水素化ナトリウムなどの金属水素化物で処理し、その後、式 R^1-COCl の酸塩化物と反応させて、中間体(XVI)を形成させることができる。酸塩化物との反応は一般に、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中、室温で行う。

【0428】

次に、このエステル化合物(XVI)を、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物

を用いて加水分解してカルボン酸(XVII)を得る。

【0429】

次に、このカルボン酸(XVII)を、例えば、室温にてジクロロメタン溶媒中、アミドカップリング試薬としてEDCとHOBTの組合せを用い、上記のようなアミド条件下でアミン H_2N-Y-R^3 と反応させることにより、アミド(XVIII)に変換することができる。

【0430】

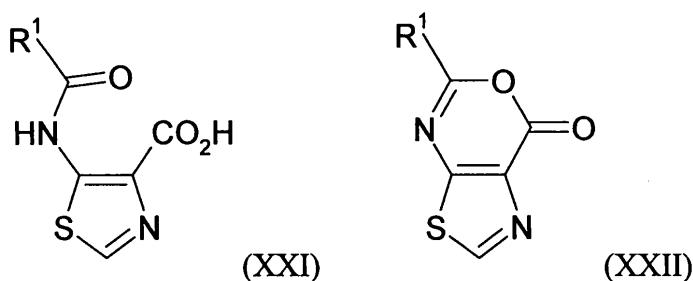
最終工程として、保護基PGおよび存在する他の保護基を標準的な方法により除去し、アミド(XIX)を得ることができる。例えば、PGがパラ-メトキシベンジル基である場合、これはアニソールの存在下、トリフルオロ酢酸を用いて除去することができる。

10

【0431】

スキーム1において、N-保護カルボン酸(XVII)をアミン H_2N-Y-R^3 と反応させて、式(XVIII)の保護アミド化合物を得、その後、これを脱保護して生成物(XIX)を得る。この経路の別法では、カルボン酸(XXI)：

【化32】



20

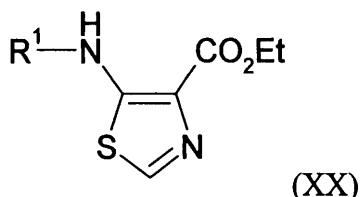
を、ジメチルホルムアミドの存在下、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、塩化オキサリルと反応させることにより、イミデートラクトン(XXII)に変換することができる。このイミデートラクトン(XXII)を次に、高温(すなわち、約100、より一般的には少なくとも130、例えば、およそ150)にてアミン H_2N-Y-R^3 と反応させ、式(I)の化合物を得る。この反応は一般に、マイクロ波加熱を用い、NMPなどの高沸点極性溶媒中で行う。

30

【0432】

Aが結合であり、R¹が、例えば、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールアルキル基である、式(I)のチアゾール化合物を製造するためには、式 $R^1-N=C=S$ の化合物をイソシアノアセテート(XIV)と反応させて、式(XX)：

【化33】



40

の化合物を得ることができ、次にこれを、水酸化ナトリウムを用いて加水分解し、上記のアミド条件下アミン H_2N-Y-R^3 とカップリングさせることができる。

【0433】

一度形成すると、式(I)の化合物は、当技術分野で周知の標準的な化学法を用いて、式(I)の別の化合物へと変換させることができる。官能基の相互交換の例としては、例えば、Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)、およびOrganic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995参照。

【0434】

50

保護基

上記の反応の多くでは、分子上の望まれない場所で反応が起こらないように、1以上の基を保護する必要がある場合がある。保護基の例ならびに官能基を保護および脱保護する方法は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)に見出すことができる。

【0435】

ヒドロキシ基は、例えば、エーテル(-OR)またはエステル(-O C(=O)R)として、例えば、t-ブチルエーテル；テトラヒドロピラニル(THP)エーテル；ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)、またはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル；トリメチルシリルまたはt-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル(-O C(=O)CH₃、-OAc)として保護することができる。10

【0436】

アルデヒド基またはケトン基は、例えば、それぞれアセタール(R-C H(O R)₂)またはケタール(R₂C(O R)₂)として保護することができ、ここで、カルボニル基(>C=O)は、例えば、第一級アルコールと反応させることにより、ジエーテル(>C(O R)₂)に変換される。アルデヒド基またはケトン基は、酸の存在下で、大過剰の水を用いて加水分解により容易に再生される。

【0437】

アミン基は、例えば、アミド(-NRCO-R)またはウレタン(-NRCO-OR)として、例えば、メチルアミド(-NHCO-CH₃)；ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH₂C₆H₅)、-NH-Cbzまたは-NH-Z)として；t-ブトキシアミド(-NHCO-OCH(CH₃)₃)、-NH-Boc)として；2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OCH(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅)、-NH-Broc)として、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)として、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Troc)として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Trroc)として、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)として、または2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)として保護することができる。20

【0438】

アミン、例えば、環状アミンおよび複素環式N-H基のための他の保護基としては、トルエンスルホニル(トシリル)およびメタンスルホニル(メシリル)基、ベンジル基、例えば、パラ-メトキシベンジル(PMB)基、ならびにテトラヒドロピラン(THP)が挙げられる。

【0439】

カルボン酸基は、エステル、例えば、C₁-7アルキルエステル(例えば、メチルエステル；t-ブチルエステル)；C₁-7ハロアルキルエステル(例えば、C₁-7トリハロアルキルエステル)；トリC₁-7アルキルシリル-C₁-7アルキルエステル；またはC₅-20アリール-C₁-7アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)；またはアミド、例えば、メチルアミドとして保護することができる。チオール基は、例えば、チオエーテル(-SR)、例えば、ベンジルチオエーテル；アセタミドメチルエーテル(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)として保護することができる。40

【0440】

本発明の化合物の単離および精製

本発明の化合物は、当業者に周知の標準的な技術に従って単離および精製することができる。これらの化合物の精製に特に有用な1つの技術として、クロマトグラフィーカラムから出現する精製化合物を検出する手段として質量分析を用いる分取液体クロマトグラフィーがある。

【0441】

10

20

30

40

50

分取 LC - M S は、本明細書に記載の化合物などの小有機分子の精製に用いられる標準的かつ有効な方法である。液体クロマトグラフィー (LC) および質量分析 (MS) のための方法は、粗材料のより良い分離や MS によるサンプルの検出の向上を得るために可変である。分取勾配 LC 法の至適化には、カラム、揮発性溶離剤と改質剤、および勾配の変更が含まれる。分取 LC - M S 法を至適化した後、それを化合物の精製に用いるための方法は当技術分野で周知のものである。このような方法は、Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 および Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C, Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9 に記載されている。10

【0442】

分取 LC - M S によって化合物を精製するためのこののようなシステムの例は、本願の実施例の節（「質量指標精製 LC - M S システム」）に記載する。しかしながら、記載されているものとは別のシステムおよび方法も使用可能であると考えられる。特に、ここに記載されている逆相分取 LC に基づく方法の代わりに順相法を用いてもよい。ほとんどの分取 LC - M S システムでは逆相 LC と揮発性酸性改質剤を用いるが、これはこのアプローチが小分子の精製に極めて有効であるため、また、これらの溶離剤が陽イオンエレクトロスプレー質量分析に適合するためである。下記の分析法で概略を示すように、他のクロマトグラフィー溶液、例えば、順相 LC、代わりに緩衝移動相、塩基性改質剤などを用いると、これらの化合物の精製のために代用することができる。20

【0443】

医薬製剤

有効化合物は単独で投与することもできるが、本明細書の少なくとも 1 種類の式 (I) の有効化合物を 1 以上の薬学上許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、增量剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤または当業者に周知の他の物質、ならびに必要に応じて他の治療薬または予防薬、例えば、化学療法に伴ういくつかの副作用を軽減または緩和する薬剤とともに含んでなる医薬組成物（例えば、処方物）として提供するのが好ましい。このような薬剤の特定の例としては、制吐薬、ならびに化学療法関連の好中球減少を予防する、または持続時間を軽減する薬剤、および赤血球または白血球、例えば、エリスロポエチン (EPO)、顆粒球マクロファージ - コロニー刺激因子 (GM-CSF)、および顆粒球 - コロニー刺激因子 (G-CSF) のレベル低下から起こる合併症を予防する薬剤が挙げられる。30

【0444】

従って、本発明はさらに、上記で定義した医薬組成物、および上記で定義した少なくとも 1 種類の有効化合物を、本明細書に記載の 1 以上の薬学上許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定剤、または他の物質とともに混合することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。

【0445】

本明細書において「薬学上許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは懸念点なく、対象（例えば、ヒト）の組織との接触に用いるのに好適であり、妥当な利益 / リスク比で釣り合いがとれた化合物、物質、組成物および / または投与形を意味する。担体、賦形剤などの各々はまた、その処方物の他の成分と適合するという点で「許容される」ものでなければならない。40

【0446】

よって、さらなる態様では、本発明は、本明細書で定義される式 (I) の化合物およびそのサブグループを医薬組成物の形で提供する。

【0447】

医薬組成物は、経口投与、非経口投与、局所投与、鼻腔内投与、点眼投与、点耳投与、直腸投与、腔内投与または経皮投与に好適ないずれの形態であってもよい。組成物が非経口50

投与を意図したものである場合、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与用に処方することもできるし、あるいは注射、注入または他の送達手段により標的臓器または組織に直接送達するために処方することもできる。送達はボーラス注射、短時間注入または長時間注入によるものとすることもでき、また、受動的送達であっても、または好適な注入ポンプの利用を介したものでもよい。

【0448】

経口投与に適した医薬処方物としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、補助溶媒、有機溶媒混合物、シクロデキストリン複合体形成剤、乳化剤（エマルション処方物を発泡および安定化するため）、リポソーム形成のためのリポソーム成分、高分子ゲルを形成するためのゲル化可能なポリマー、凍結乾燥保護剤、ならびにとりわけ有効成分を可溶形態で安定化させるための薬剤、および処方物を意図するレシピエントの血液と等張にする薬剤の組合せを含み得る水性および非水性無菌注射液が挙げられる。非経口投与用の医薬処方物はまた、沈殿防止剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁液の形をとってもよい(R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formation, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230)。

10

【0449】

イオン性の薬剤分子は、その薬剤の pK_a が処方物の pH 値と十分に離れている場合には、 pH 調整により所望の濃度まで可溶化させることができる。許容される範囲は、静脈内投与および筋肉内投与では $pH 2 \sim 12$ であるが、皮下では $pH 2.7 \sim 9.0$ である。溶液 pH は塩形態の薬剤、塩酸もしくは水酸化ナトリウムなどの強酸／塩基、緩衝剤溶液（限定されるものではないが、グリシン、クエン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、ヒスチジン、リン酸塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）、または炭酸塩が挙げられる）のいずれかにより制御される。

20

【0450】

注射処方物では多くの場合、水溶液と水溶性有機溶媒／界面活性剤（すなわち、補助溶媒）の組合せが用いられる。注射処方物に用いられる水溶性有機溶媒および界面活性剤としては、限定されるものではないが、プロピレングリコール、エタノール、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、グリセリン、ジメチルアセトアミド（DMA）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP；Pharmasolve）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ソルトール(Solutol)HS 15、クレモホール(Cremophor)EL、クレモホールRH 60、およびポリソルベート80が挙げられる。このような処方物は、必ずというわけではないが、通常、注射前に希釈される。

30

【0451】

プロピレングリコール、PEG300、エタノール、クレモホールEL、クレモホールRH 60、およびポリソルベート80は市販の注射処方物に用いられている、もっぱら水混和性有機溶媒および界面活性剤であり、互いに併用が可能である。得られた有機注射処方物は通常、IVボーラスまたはIV注入前に少なくとも2倍希釈される。

【0452】

あるいは、水に対する溶解度の上昇は、シクロデキストリンとの分子複合体形成によって達成することができる。

40

【0453】

リポソームは外側の脂質二重膜と内側の水性核からなる、閉じられた球状小胞であり、全体の直径が $100 \mu m$ 未満である。疎水性の程度によって、中程度の疎水性薬剤であれば、薬剤をリポソーム内に封入またはインターラーションした場合に、リポソームにより可溶化させることができる。疎水性薬剤はまた、薬剤分子を脂質二重膜の一部としている場合にも、リポソームにより可溶化させることができ、この場合、この疎水性薬剤を脂質二重膜の脂質部分に溶解させる。典型的なリポソーム処方物はリン脂質～5～20mg/mlで含む水、等張剤、 $pH 5 \sim 8$ の緩衝液、および必要に応じてコレステロールを含む。

【0454】

50

これらの処方物は単回用量容器または複数用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供することもできるし、使用直前に無菌液体担体、例えば、注射水を加えるだけのフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することもできる。

【0455】

医薬処方物は、式（I）の化合物またはその酸付加塩を凍結乾燥させることにより製造することができる。凍結乾燥とは、組成物をフリーズドライする手順をさす。よって、本明細書においてフリーズドライと凍結乾燥は同義語として用いられる。典型的な方法としては、化合物を可溶化させ、得られた処方物を明澄化し、濾過除菌し、凍結乾燥に適当な容器（例えば、バイアル）に無菌的に移すことである。バイアルの場合には、リオストッパー(Iyo-stopper)で軽く栓をする。処方物は標準的な条件下で凍結するまで冷却し、凍結乾燥を行った後に密閉キャップをし、安定な凍結乾燥処方物を形成させることができる。この組成物は一般に残留水分含量が低く、例えば、凍結乾燥物の重量の5重量%未満、例えば1重量%未満である。

10

【0456】

この凍結乾燥処方物は、他の賦形剤、例えば、増粘剤、分散剤、緩衝剤、酸化防止剤、保存剤、および張力調整剤を含み得る。典型的な緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩およびグリシンが挙げられる。酸化防止剤の例としては、アスコルビン酸、二亜硝酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール、チオ尿素、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシルアニソール、およびエチレンジアミン四酢酸(ethylene diamine tetraacetic acid)塩が挙げられる。保存剤としては、安息香酸およびその塩、ソルビン酸およびその塩、パラ-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、フェノール、クロロブタノール、ベンジルアルコール、チメロサール、塩化ベンザルコニウムおよび塩化セチルピリジニウムが挙げられる。必要に応じて張力調整のために、これまでに挙げた緩衝剤ならびにデキストロースおよび塩化ナトリウムを使用することができる。

20

【0457】

凍結乾燥技術では一般に、プロセスを容易にするため、かつ／または凍結乾燥塊に嵩および／または機械的強度をもたせるために增量剤を用いる。增量剤は、化合物またはその塩とともに凍結乾燥した際に物理的に安定な凍結乾燥塊を生じ、より好適な凍結乾燥プロセスとし、さらに、迅速かつ完全な再構成をもたらす、水溶性の高い固体粒子希釈剤を意味する。增量剤はまた、溶液を等張とするためにも利用することができる。

30

【0458】

水溶性增量剤は、凍結乾燥に一般に用いられる薬学上許容される不活性の固体材料のいずれのものであってもよい。このような增量剤としては、例えば、グルコース、マルトース、スクロース、およびラクトースなどの糖類；ソルビトールまたはマンニトールなどのポリアルコール；グリシンなどのアミノ酸；ポリビニルピロリジンなどのポリマー；およびデキストランなどの多糖類が挙げられる。

【0459】

有効化合物の重量に対する增量剤の重量比は一般に、約1～約5、例えば、約1～約3の範囲、例えば、約1～2の範囲である。

40

【0460】

あるいは、医薬処方物は、濃縮および好適なバイアルへの密封が可能な溶液の形態で提供することもできる。投与形の滅菌は、処方工程の適当な段階で濾過によるか、またはバイアルとその内容物のオートクレーブ処理により行うことができる。供給された処方物は、例えば、好適な無菌注入パック中で希釈するなど、送達前にさらなる希釈または調製が必要な場合がある。

【0461】

即時調合注射溶液および懸濁液は無菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0462】

本発明の1つの好ましい実施形態では、医薬組成物は、例えば、注射または注入による

50

i . v . 投与に好適な形態である。

【 0 4 6 3 】

もう1つの好ましい実施形態では、医薬組成物は皮下(s . c .)投与に好適な形態である。

【 0 4 6 4 】

経口投与に好適な医薬投与形としては、錠剤、カプセル剤、カプレット、丸剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤および懸濁剤、舌下錠、カシェ剤またはパッチ剤およびバッカルパッチ剤が挙げられる。

【 0 4 6 5 】

式(I)の化合物を含有する医薬組成物は、公知の技術に従って処方することができる(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA参照)。

【 0 4 6 6 】

従って、錠剤組成物は、単位用量の有効化合物を、不活性希釈剤または担体、例えば、糖または糖アルコール、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトール；および/または非糖由来希釈剤、例えば、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムまたはセルロースもしくはその誘導体、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプン、例えば、コーンスターチとともに含有することができる。また、錠剤は、標準的な成分、例えば、結合剤および造粒剤、例えば、ポリビニルピロリドン、崩壊剤(例えば、膨潤性架橋ポリマー、例えば、架橋カルボキシメチルセルロース)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸塩)、保存剤(例えば、パラベン)、酸化防止剤(例えば、BHT)、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液)、および発泡剤、例えば、クエン酸塩/重炭酸塩混合物を含有してもよい。このような賦形剤は周知のものであり、ここでは詳細に述べる必要はない。

【 0 4 6 7 】

カプセル処方物は、硬質ゼラチン種であっても軟質ゼラチン種であってもよく、固体、半固体または液体状の有効成分を含有することができる。ゼラチンカプセルは、動物ゼラチンまたはその合成もしくは植物由来の等価物から形成することができる。

【 0 4 6 8 】

固体投与形(例えば、錠剤、カプセル剤など)はコーティングを施しても施さなくともよいが、一般には例えば、保護フィルムコーティング(例えば、ワックスまたはワニス)または放出制御コーティングを施す。コーティング(例えば、Eudragit(商標)型ポリマー)は、胃腸管内の所望の位置で有効成分が放出されるように設計することができる。従って、コーティングは、胃腸管内の特定のpH条件下で分解して、選択的に胃または回腸もしくは十二指腸で化合物を放出するように選択することができる。

【 0 4 6 9 】

コーティングの代わりに、またはコーティングに加えて、例えば、胃腸管において酸度またはアルカリ度が変化する条件下で化合物を選択的に放出するようにすることができる放出制御剤、例えば、放出遅延剤を含んでなる固相マトリックス中に薬剤を提供してもよい。あるいは、マトリックス材料または放出遅延コーティングは、その投与形が胃腸管を通過するにつれて実質的に連続的に浸食される浸食性ポリマー(例えば、無水マレイン酸ポリマー)の形態をとることができる。さらなる別法としては、有効化合物を、化合物の放出の浸透圧制御を与える送達系に処方することもできる。浸透圧放出および他の遅延放出もしくは徐放性処方物は当業者に周知の方法に従って製造することができる。

【 0 4 7 0 】

これらの医薬処方物は単一のパッケージ、通常はプリスター・パック中に全コースの治療薬を含んだ「患者パック」として患者に提供することができる。患者パックは、調剤師がバルク供給から患者分の医薬を分配する従来の処方箋調剤に優る利点があり、患者は患者パックに入っている、患者の処方箋調剤では見ることができない添付文書をいつでも見る

10

20

30

40

50

ことができる。添付文書を封入しておけば、医師の指示に対する患者の応諾が改善されることが示されている。

【0471】

局所使用のための組成物としては、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ剤、ゲル剤、液滴および挿入物（例えば、眼内挿入物）が挙げられる。このような組成物は、公知の方法に従って処方することができる。

【0472】

非経口投与用の組成物は、一般には無菌水性もしくは油性溶液または微細懸濁液として提供されるか、あるいは、注射用無菌水で即時構成できる微細無菌粉末の形態で提供してもよい。

10

【0473】

直腸投与または膣内投与用の処方物の例としては、ペッサリーおよび坐剤が挙げられ、これらは、例えば、有効化合物を含有する付形成形材またはワックス材から形成することができる。

【0474】

吸入投与用組成物は、吸入可能な粉末組成物または液状もしくは粉末スプレーの形態をとってもよく、粉末吸入装置またはエアゾールディスペンシング装置を用いた標準的な形態で投与することができる。このような装置は、周知のものである。吸入投与用の粉末処方物は、一般には有効化合物を、ラクトースなどの不活性固体粉末希釈剤とともに含んでなる。

20

【0475】

式（I）の化合物は一般に単位投与形で提供され、それ自体、一般に所望の生物活性レベルを与えるのに十分な化合物を含んでいる。例えば、処方物は1ナノグラム～2グラムの有効成分、例えば、1ナノグラム～2ミリグラムの有効成分を含み得る。この範囲内の化合物の特定の部分範囲としては、0.1ミリグラム～2グラムの有効成分（より一般には、10ミリグラム～1グラム、例えば、50ミリグラム～500ミリグラム）、または1マイクログラム～20ミリグラム（例えば、1マイクログラム～10ミリグラム、例えば、0.1ミリグラム～2ミリグラムの有効成分）である。

【0476】

経口投与に関しては、単位投与形は1ミリグラム～2グラム、より一般には、10ミリグラム～1グラム、例えば、50ミリグラム～1グラム、例えば、100ミリグラム～1グラムの有効化合物を含み得る。

30

【0477】

有効化合物は、それを必要とする患者（例えば、ヒトまたは動物患者）に、所望の治療効果を達成するのに十分な量で投与する。

【0478】

治療法

本明細書で定義される式（I）の化合物およびそのサブグループは、サイクリン依存性キナーゼおよびグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3が介在する一連の病態または症状の予防または治療に有用であると考えられる。このような病態および症状の例は上記で示されている。

40

これらの化合物は、一般に、このような投与を必要とする対象、例えば、ヒトまたは動物患者、好ましくはヒトに投与する。

【0479】

これらの化合物は、一般に、治療的または予防的に有用であって、かつ、全般的に無毒な量で投与される。しかしながら、一定の状況（例えば、生命をおびやかす疾病の場合）では、式（I）の化合物を投与するメリットは、有毒作用または副作用の欠点に優り、このような場合では、化合物を、ある程度の毒性が伴う量で投与することが望ましいと考えられる。

【0480】

50

これらの化合物は有益な治療効果を維持するために長期にわたって投与してもよいし、あるいは短期間だけ投与してもよい。あるいは、それらは拍動的に投与してもよいし、または連続的に投与してもよい。

【0481】

式(I)の化合物の一般的な一日量は、体重1キログラム当たり100ピコグラム～100ミリグラム、より一般的には体重1キログラム当たり5ナノグラム～25ミリグラム、より通常には体重1キログラム当たり10ナノグラム～15ミリグラム(例えば、体重1キログラム当たり1ミリグラム～体重1キログラム当たり20ミリグラム、例えば、体重1キログラム当たり1ミリグラム～10ミリグラム)の範囲であり得るが、必要に応じてより高用量または低用量を投与してもよい。式(I)の化合物は、例えば、日単位で、または2日おき、または3日おき、または4日おき、または5日おき、または6日おき、または7日おき、または10日おき、または14日おき、または21日おき、または28日おきに反復投与することができる。10

【0482】

60キログラムの人の用量の一例としては、本明細書で定義される式(I)の化合物を開始用量4.5～10.8mg/60kg/日(75～180μg/kg/日に相当)、次に、有効用量44～97mg/60kg/日(0.7～1.6mg/kg/日に相当)または有効用量72～274mg/60kg/日(1.2～4.6mg/kg/日に相当)で投与することを含むが、必要であればより高用量または低用量を投与してもよい。このmg/kg用量は体重に比例した尺度である。20

【0483】

ある特定の投与計画では、患者に毎日1時間、10日まで、特には1週間に5日まで式(I)の化合物の注入を行い、この治療を2～4週間、特に3週間おきなどの所望の間隔で繰り返せばよい。

【0484】

より詳しくは、患者に5日毎日1時間、式(I)の化合物の注入を行い、この治療を3週間おきに繰り返せばよい。

【0485】

もう1つの特定の投与計画では、患者に30分～1時間の注入を行った後、例えば、1～5時間、例えば3時間などの可変時間で点滴を維持する。30

【0486】

さらなる特定の投与計画では、患者に12時間～5日間連続注入を行い、特には24時間～72時間連続注入を行う。

【0487】

しかしながら、最終的に、投与する化合物の量および用いる組成物の種類は、治療する疾病または生理状態の性質と見合うものとし、医師の裁量による。

【0488】

本明細書で定義される式(I)の化合物およびサブグループは、単一の治療薬として投与することもできるし、または特定の病態、例えば、上記で定義した癌などの新生物性疾病の治療用の1種以上の他の化合物との併用療法として投与することもできる。本発明の化合物とともに投与または使用(同時にあれ、異なる時間間隔あれ)できる他の治療薬または療法の例としては、限定されるものではないが、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、DNA結合剤、微小管阻害剤(チューブリン標的剤)、モノクローナル抗体、およびシグナル伝達阻害剤が挙げられ、特定の例としては、シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5FU、タキサン、マイトマイシンCおよび放射線療法が挙げられる40

【0489】

Cdk阻害剤と他の療法を組み合わせた場合、2種類以上の治療を個々に異なる投与計画で、異なる経路によって投じてもよい。

【0490】

式(Ⅰ)の化合物を1種類、2種類、3種類、4種類またはそれ以上の他の治療薬(好ましくは、1種類または2種類、より好ましくは1種類)との併用療法で投与する場合、これらの化合物は同時投与することもできるし、または逐次投与することもできる。逐次投与する場合、それらは短時間間隔で(例えば、5~10分)投与することもできるし、または長時間間隔で(例えば、1時間、2時間、3時間、4時間またはそれ以上おいて、または必要であればいっそう長時間おいて)投与することもでき、厳密な投与計画はその治療薬の特性に見合ったものとする。

【0491】

本発明の化合物はまた、放射線療法、光線力学療法、遺伝子療法などの非化学療的治療;外科術および食事制限と組み合わせて投与してもよい。

10

【0492】

別の化学療法薬との併用療法で用いるため、式(Ⅰ)の化合物と1種類、2種類、3種類、4種類またはそれ以上の他の治療薬を例えば2種類、3種類、4種類またはそれ以上の治療薬を含有する投与形に一緒に処方することができる。別法として、個々の治療薬を個別に処方し、場合によってそれらの使用説明書を添えて、キットの形態で一緒に提供してもよい。

当業者ならば、共通の知識全般により、用いる投与計画および併用療法が分かるであろう。

20

【0493】

診断法

式(Ⅰ)の化合物の投与前に、患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状が、サイクリン依存性キナーゼに対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定するために患者をスクリーニングすることができる。

【0494】

例えば、患者から採取した生体サンプルを分析し、その患者が罹患している、または罹患している可能性のある癌などの症状または疾病がCDKの過剰な活性化または正常なCDK活性への経路の増感をもたらす遺伝的異常または異常なタンパク質発現を特徴とするものかどうかを判定することができる。CDK2シグナルの活性化または増感をもたらすこのような異常の例としては、サイクリンEのアップレギュレーション(Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705)またはp21もしくはp27の欠損、またはCDC4変異体の存在(Rajagopalan H, Jallepal Ii PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81)が挙げられる。CDC4の突然変異体またはサイクリンEのアップレギュレーション、特に過剰発現、またはp21もしくはp27の欠損を伴う腫瘍は、特にCDK阻害剤に対して感受性がある可能性がある。アップレギュレーションとは、遺伝子増幅(すなわち、多重遺伝子コピー)および転写作用による発現の増強をはじめとする発現上昇または過剰発現、ならびに突然変異による活性化をはじめとする機能亢進および活性化が挙げられる。

30

【0495】

よって、患者に対して、サイクリンEのアップレギュレーション、またはp21もしくはp27の欠損、またはCDC4変異体の存在に特徴的なマーカーを検出するための診断試験を行うことができる。診断にはスクリーニングも含む。本発明者らはマーカーに、例えば、CDC4の突然変異を同定するためのDNA組成の指標をはじめとする遺伝マーカーも含める。マーカーとはまた、サイクリンEの酵素活性、酵素レベル、酵素状態(例えば、リン酸化の有無)およびmRNAレベルをはじめ、サイクリンEのアップレギュレーションに特徴的なマーカーを含む。サイクリンEのアップレギュレーション、またはp21もしくはp27の欠損は、特にCDK阻害剤に対して感受性がある可能性がある。腫瘍は治療の前にサイクリンEのアップレギュレーション、またはp21もしくはp27の欠損に関して優先的にスクリーニングすることができる。よって、患者に対して、サイクリ

40

50

ンEのアップレギュレーション、またはp21もしくはp27の欠損に特徴的なマーカーを検出するための診断試験を行うことができる。

【0496】

さらに、癌を、INK4aおよびRBの機能欠損、およびサイクリンD1もしくはCDK4の過剰発現またはCDK4の突然変異に関して分析することができる。RBの欠損およびp16^{INK4a}機能を不活性化する突然変異またはp16^{INK4a}メチル化過多は多くの腫瘍種に見られる。Rbは、網膜芽細胞腫の100%、また小細胞肺癌の90%で不活性化されている。サイクリンD1は、頭頸部癌の40%で増幅され、乳癌の50%、また、マントル細胞リンパ腫の90%で過剰発現される。p16は、非小細胞肺癌の60%、また、膵臓癌の40%で欠損している。CDK4は、肉腫の20%、また、神経膠腫の10%で増幅されている。突然変異、欠損、または後成的サイレンシングによるRBまたはp16^{INK4a}不活性化をもたらす事象、またはサイクリンD1またはCDK4の過剰発現をもたらす事象は、本明細書で概略を示した技術により同定することができる。サイクリンDもしくはCDK4のアップレギュレーション、特に、過剰発現、またはINK4aもしくはRBの欠損を伴う腫瘍は、特にCDK阻害剤に感受性がある可能性がある。よって、患者を、サイクリンDもしくはCDK4の過剰発現、またはINK4aもしくはRBの欠損に特徴的なマーカーを検出するための診断試験を行うことができる。10

【0497】

INK4aおよびRBの機能欠損、ならびにサイクリンD1またはCDK4の過剰発現を受けている癌としては、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、乳癌、多形性膠芽腫、T細胞ALLおよびマントル細胞リンパ腫が挙げられる。よって、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、乳癌、多形性膠芽腫、T細胞ALLまたはマントル細胞リンパ腫を有する患者は、上記で概略を示した診断試験を用い、CDK阻害剤による治療に関して選択することができ、特に、本明細書で提供されるCDK阻害剤で治療することができる。20

【0498】

診断試験は一般に、腫瘍生検サンプル、血液サンプル（解離させた腫瘍細胞の単離および富化）、糞便生検、痰、染色体分析、胸膜液、腹水、または尿から選択される生体サンプルに対して行う。

【0499】

Rajagopalan et al (Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81)は、ヒト結腸直腸癌および子宮内膜癌(Spruck et al, Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4535-9)に、CDC4に存在する突然変異(Fbw7またはArchipelagoとしても知られる)が存在していることを見出した。CDC4に突然変異を有する個体の同定は、その患者がCDK阻害剤による治療に特に好適であることを意味し得る。腫瘍は、治療前にCDC4変異体の存在に関して優先的にスクリーニングすることができる。このスクリーニング方法は一般に、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析、または突然変異体特異的抗体を含む。30

【0500】

タンパク質の突然変異およびアップレギュレーションの同定および分析の方法は当業者に周知である。スクリーニング方法としては、限定されるものではないが、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)またはin situハイブリダイゼーションなどの標準的な方法が挙げられる。40

【0501】

RT-PCRによるスクリーニングでは、腫瘍におけるmRNAのレベルは、そのmRNAのcDNAコピーを作出した後、そのcDNAをPCRにより増幅することにより評価する。PCR増幅の方法、プライマーの選択、および増幅条件は当業者に公知である。核酸の操作およびPCRは、例えば、Ausubel, F. M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc.、またはInnis, M. A. et-al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diegoに記載のような標準的な方法により行う。核酸技術を含む反応および操作はまた、Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Sp50

ring Harbor Laboratory Pressに記載されている。あるいは、R T - P C R用の市販キット(例えば、Roche Molecular biochemicals)、または米国特許第4,666,828号；同第4,683,202号；同第4,801,531号；同第5,192,659号；同第5,272,057号；同第5,882,864号および同第6,218,529号に示されている方法が使用でき、引用することにより本明細書の一部とされる。

【0502】

m R N Aの発現を評価するためのin situハイブリダイゼーション技術の例として、蛍光in situハイブリダイゼーション(F I S H)がある(Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152:649参照)。

【0503】

一般に、in situハイブリダイゼーションは以下の主要工程を含む：(1)分析する組織の固定；(2)標的核酸の接近性を高めるため、また、非特異的結合を軽減するためのサンプルのプレハイブリダイゼーション処理；(3)その核酸混合物と生体構造または組織中の核酸とのハイブリダイゼーション；(4)ハイブリダイゼーションで結合しなかった核酸断片を除去するためのハイブリダイゼーション後洗浄；および(5)ハイブリダイズした核酸断片の検出。このような適用で用いるプローブは一般に、例えば放射性同位元素または蛍光リポーターで標識される。好みのプローブは、ストリンジエント条件下で標的核酸との特異的ハイブリダイゼーションを可能とするに十分な長さ、例えば、約50、100、または200ヌクレオチド～約1000以上のヌクレオチドである。F I S Hを行うための標準的な方法は、Ausubel, F. M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pp. 077-088; Series :Methods in Molecular Medicineに記載されている。

10

20

30

40

50

【0504】

あるいは、これらのm R N Aから発現されたタンパク質産物を、腫瘍サンプルの免疫組織化学、マイクロタイタープレートを用いる固相イムノアッセイ、ウエスタンプロット法、二次元S D S - ポリアクリルアミドゲル電気泳動、E L I S A、フローサイトメトリーおよび特定のタンパク質を検出するための当技術分野で公知の他の方法により評価することができる。検出方法には、部位特異的抗体の使用が含まれる。当業者ならば、サイクリンEのアップレギュレーション、またはp 2 1もしくはp 2 7の欠損の検出、またはC D C 4変異体を検出するためのこの周知の技術は総て本発明の場合にも適用可能であることが分かるであろう。

30

【0505】

よって、これらの技術はいずれも、本発明の化合物による治療に特に好適な腫瘍を同定するために使用することができる。

【0506】

C D C 4の突然変異体、またはサイクリンEのアップレギュレーション、特に過剰発現、またはp 2 1もしくはp 2 7の欠損を伴う腫瘍はC D K阻害剤に対して特に感受性がある可能性がある。腫瘍は治療前に、サイクリンEのアップレギュレーション、特に過剰発現に関して(Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26; 279(13): 12695-705)、またはp 2 1もしくはp 2 7の欠失、またはC D C 4変異体に関して(Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4; 428(6978): 77-81)優先的にスクリーニングすることができる。

【0507】

マントル細胞リンパ腫(M C L)を有する患者は、本明細書で概略を示した診断試験を用い、本発明の化合物による治療に対して選択することができる。M C Lは、C D 5およびC D 2 0の同時発現、急速進行性および難治性の臨床経過、および頻繁なt(11;14)(q13; q32)の転座を伴う小型～中型のリンパ球の増殖を特徴とする非ホジキ

ンリンパ腫の明瞭な臨床病理態である。マントル細胞リンパ腫（MCL）に見られるサイクリンD1 mRNAの過剰発現が重要な診断マーカーとなる。Yatabe et al (Blood. 2000 Apr 1;95(7):2253-61)は、MCLの標準的な判定基準の1つとしてサイクリンD1陽性を含めるべきこと、およびこの新たな判定基準に基づいてこの難病の革新的療法を探索すべきであることを提案している。Jones et al (J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9)は、マントル細胞リンパ腫（MCL）の診断の助けとなるよう、サイクリンD1（CCND1）発現のリアルタイム定量的逆転写PCRアッセイを開発した。Howe et al (Clin Chem. 2004 Jan; 50(1):80-7)は、リアルタイム定量的RT-PCRを用いてサイクリンD1 mRNAの発現を評価し、CD19 mRNAに対してノーマライズしたサイクリンD1 mRNAの定量的RT-PCRが血液、骨髄および組織におけるMCLの診断に使用することができるを見出した。あるいは、乳癌患者は上記で概略を示した診断試験を行い、CDK阻害剤による治療に対して選択することができる。腫瘍細胞は共通してサイクリンEを過剰発現し、乳癌でもサイクリンEが過剰発現することが示されている(Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489)。従って、乳癌は特に本明細書で提供されるCDK阻害剤で治療可能である。

10

【0508】

抗真菌用途

さらなる態様において、本発明は、上記で定義される式（I）の化合物およびそのサブグループの抗真菌剤としての使用を提供する。

20

【0509】

これらの化合物は、動物医薬（例えば、ヒトなどの哺乳類の治療）、または植物の処理（例えば、農業および園芸）、または抗真菌剤全般、例えば、保存剤および殺菌剤として使用可能である。

【0510】

一実施形態では、本発明は、ヒトなどの哺乳類における真菌感染の予防または治療に使用するための、上記で定義される式（I）の化合物およびそのサブグループを提供する。

【0511】

また、式（I）の化合物およびそのサブグループの、ヒトなどの哺乳類における真菌感染の予防または治療における使用を目的とした薬剤の製造のための使用も提供される。

30

【0512】

例えば、本発明の化合物は、生物のなかでもとりわけ、カンジダ属(*Candida*)種、白癬菌属(*Trichophyton*)種、小胞子菌属(*Microsporum*)種または表皮糸状菌属(*Epidermophyton*)種により生じる局所的真菌感染、またはカンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)により生じる粘膜感染（例えば、齶口瘡および膿カンジダ症）に罹患しているか、またはその感染のリスクのあるヒト患者に投与することができる。また、本発明の化合物は、例えば、カンジダ・アルビカンス、クリプトコックス・ネオフォルマンス(*Cryptococcus neoformans*)、アスペルギルス・フラーブス(*Aspergillus flavus*)、アスペルギルス・フミガタス(*Aspergillus fumigatus*)、コクシジオデス(*Coccidioides*)、パラコクシジオイデス(*Paracoccidioides*)、ヒストプラスマ(*Histoplasma*)またはblastomycetes(*Blastomyces*)により生じる全身性真菌感染の治療または予防のために投与することもできる。

40

【0513】

別の態様において、本発明は、本明細書で定義される式（I）の化合物およびそのサブグループを農学的に許容される希釈剤または担体とともに含んでなる、農業（園芸を含む）用途の抗真菌組成物を提供する。

【0514】

本発明はさらに、真菌感染を有する動物（ヒトなどの哺乳類を含む）、植物または種子の治療方法であって、前記動物、植物もしくは種子、または前記植物もしくは種子の存在場所を、有効量の、本明細書で定義される式の化合物およびそのサブグループで治療することを含む方法を提供する。

【0515】

50

また、本発明は、植物または種子における真菌感染の治療方法であって、植物または種子を、抗真菌的に有効な量の、上記で定義される抗真菌組成物で治療することを含む方法を提供する。

【0516】

ディファレンシャルスクリーニングアッセイを使用して、非ヒトCDK酵素に対して特異性を有する本発明の化合物を選択することができる。真核生物病原体のCDK酵素に対して特異的に作用する化合物を、抗真菌剤または抗寄生虫剤として使用することができる。カンジダCDKキナーゼの阻害剤であるCKSIは、カンジダ症の治療に使用することができる。抗真菌剤は、上記で定義した種類の感染、または衰弱した患者や免疫抑制患者、例えば、白血病およびリンパ腫を有する患者、免疫抑制療法を受けている者、ならびに糖尿病またはAIDSなど、疾患素因条件を有する患者において一般的に発生する日和見感染症に対して、またさらには非免疫抑制患者に対しても使用することができる。

10

【0517】

当技術分野で記載されているアッセイを使用して、真菌症、例えば、カンジダ症、アスペルギルス症、ムコール症、プラストミセス症、ゲオトリクム症、クリプトコックス症、クロモプラストミセス症、コクシジオイデス症(*coccidioidomycosis*)、分生胞子症(*conidioplasmosis*)、ヒストプラスマ症、マズラ菌症、リノスボリジウム症、ノカイジオシス(*nocardiiosis*)、パラアクチノミセス症、ペニシリウム症、モニリア症(*monoliasis*)またはスボロトリクス症に関与する少なくとも1種類の真菌を抑制するのに有用であり得る薬剤をスクリーニングすることができる。ディファレンシャルスクリーニングアッセイを使用して、アスペルギルス・フミガタス(*Aspergillus fumigatus*)、黄色コウジ菌(*Aspergillus flavus*)、アスペルギルス・ニガー(*Aspergillus niger*)、アスペルギルス・ニデュランス(*Aspergillus nidulans*)またはアスペルギルス・テレウス(*Aspergillus terreus*)などの酵母からクローニングしたCDK遺伝子を利用することにより、アスペルギルス症の治療において治療的価値を有し得る抗真菌剤を同定することができ、あるいは、真菌感染症がムコンニコシスである場合には、CDKアッセイは、リゾpus・アルビズス(*Rhizopus arborescens*)、リゾpus・オリザエ(*Rhizopus oryzae*)、アブシディア・コリムビフェラ(*Absidia corymbifera*)、アブシディア・ラモサ(*Absidia ramosa*)またはムコルプシルス(*Mucor usillus*)などの酵母に由来するものであり得る。他のCDK酵素の供給源としては、病原体ニューモシスティス・カリニ(*Pneumocystis carinii*)が挙げられる。

20

【0518】

例として、これら化合物の抗真菌活性の*in vitro*評価は、最小発育阻止濃度(MIC)を測定することにより行うことができ、この最小発育阻止濃度は、好適な培地において特定の微生物の増殖が起こらない試験化合物の濃度である。実際には、各々試験化合物を特定の濃度で配合した一連の寒天プレートに、例えば、カンジダ・アルビカンスの標準培養物を接種した後、各プレートを37℃で適当な期間インキュベートする。次に、これらのプレートを、真菌の増殖の有無について試験し、適切なMIC値を記録する。

30

【0519】

これらの化合物の*in vivo*評価は、真菌、例えば、カンジダ・アルビカンスまたはアスペルギルス・フラーブス菌株を接種したマウスに、一連の用量レベルで、腹腔内または静脈内注射によるか、または経口投与により行うことができる。化合物の活性は、非治療マウス群が死滅した後の治療マウス群の生存率に基づき評価することができる。この活性は、化合物が、感染の致死作用に対して50%防御を示す用量レベル(PD₅₀)として測定することができる。

40

【0520】

ヒト抗菌用途のためには、これらの化合物は単独で投与してもよいし、または意図する投与経路および標準的な薬物に従って選択される医薬担体と混合して投与してもよい。従って、例えば、それらは、上記の「医薬処方物」と題する節で記載した処方により、経口投与、非経口投与、静脈内投与、筋肉内投与または皮下投与することができる。

【0521】

50

ヒト患者に対する経口および非経口投与の場合には、本発明の抗真菌化合物の一日用量レベルは、とりわけ、経口または非経口経路のいずれかで投与した際の化合物の有効性に応じて $0.01\sim10\text{ mg/kg}$ （分割投与）であってよい。化合物の錠剤またはカプセル剤は、例えば、有効化合物 $5\text{ mg}\sim5\text{ g}$ を含有すればよく、これは必要に応じて一回で、または2回以上に分けて投与できる。いずれの場合でも、医師が個々の患者に最適な実際の用量（有効量）を決定し、それは個々の患者の年齢、体重および応答によって異なる。

【0522】

あるいは、これらの抗真菌化合物を、坐剤またはペッサリーの形態で投与してもよいし、またはローション剤、液剤、クリーム、軟膏または粉剤の形態で局所適用してもよい。例えば、これらを、ポリエチレングリコールまたは流動パラフィンの水性エマルションからなるクリームに配合することができ、または $1\sim10\%$ の濃度で、白蝶または白色軟質パラフィン基剤からなる軟膏に、必要に応じて安定剤および保存剤とともに配合することができる。

10

【0523】

上記の治療用途の他、このようなディファレンシャルスクリーニングアッセイにより開発された抗真菌剤は、例えば、食品の保存剤、家畜の体重増加を促進するための飼料サプリメント、または非生物の処理、例えば、診療器具および診療室を消毒するための殺菌処方物に使用することができる。同様に、哺乳類CDKおよび昆虫CDK、例えば、ショウジョウワバエCDK5遺伝子(Hellmich et al. (1994) FEBS Lett 356:317-21)の阻害を並列比較することにより、本明細書の化合物から、ヒト／哺乳類と昆虫酵素を識別する阻害剤を選択することができる。従って、本発明は、ショウジョウワバエのような昆虫の防除に使用するなど、殺虫剤における本発明の化合物の使用および配合を明確に意図するものである。

20

【0524】

さらに別の実施形態では、哺乳類酵素よりも植物CDKに対しての阻害特異性に基づいて一定の対象CDK阻害剤を選択することができる。例えば、植物CDKは、1以上のヒト酵素を用いたディファレンシャルスクリーンに配置して、植物酵素の阻害に対して最大の選択性を示す化合物を選択することができる。従って、本発明は、枯れ葉剤などの形態におけるような農業用途の対象CDK阻害剤の処方物を特に意図するものである。

30

【0525】

農業および園芸目的では、本発明の化合物は、特定の使用および意図する目的に応じて処方した組成物の形態で使用することができる。従って、これらの化合物は、粉剤または顆粒剤、種子粉衣、水溶液、分散液または乳剤、浸漬剤、噴霧剤、エアゾール剤またはスモークの形態で適用することができる。また、組成物は、分散性粉剤、顆粒剤または粒剤の形態で供給してもよいし、または使用前に希釀する濃縮物の形態で供給してもよい。このような組成物は、農業および園芸において知られ、かつ、許容される通常の担体、希釀剤または補助剤などを含有してもよく、これらは、常法に従って製造される。また、これらの組成物は、他の有効成分、例えば、除草活性もしくは殺虫活性を有する化合物またはさらなる殺真菌剤を配合してもよい。これらの化合物および組成物は多数の方法で適用でき、例えば、植物の葉、茎、枝、種子もしくは根または土壤や他の育成媒体に直接適用することができ、これらは病害を根絶するためのみならず、植物または種子を攻撃から予防的に保護するためにも使用できる。例えば、これらの組成物は、有効成分を、 $0.01\sim1\text{ 重量\%}$ 含有することができる。圃場使用では、有効成分の適用率はおそらく $50\sim500\text{ g/ヘクタール}$ である。

40

【0526】

また、本発明は、本明細書で定義される式(I)の化合物およびそのサブグループを、木材腐朽菌の防除および植物が生育する土壤、苗床、または灌漑用水の処理に使用することも意図する。また、本発明は、貯蔵穀物および植物体ではない他の場所に真菌が蔓延するのを防ぐことを目的とした本明細書で定義される式(I)の化合物およびそのサブグル

50

ープの使用も意図する。

【実施例】

【0527】

以下、下記実施例に記載する特定の実施形態により本発明を説明するが、これに限定されるものではない。

【0528】

これらの実施例では、次の略記が用いられている場合には、示されている意味を有する。

A c O H	酢酸	
B O C	t e r t - プチルオキシカルボニル	10
C D I	1 , 1 - カルボニルジイミダゾール	
D M A W 9 0	溶媒混合物：D C M : M e O H 、 A c O H 、 H ₂ O (9 0 : 1 8 : 3 : 2)	
D M A W 1 2 0	溶媒混合物：D C M : M e O H 、 A c O H 、 H ₂ O (1 2 0 : 1 8 : 3 : 2)	
D M A W 2 4 0	溶媒混合物：D C M : M e O H 、 A c O H 、 H ₂ O (2 4 0 : 2 0 : 3 : 2)	
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	20
E D C	1 - エチル - 3 - (3 ' - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t O A c	酢酸エチル	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
H O A t	1 - ヒドロキシアザベンゾトリアゾール	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
P . E .	石油エーテル	
S i O ₂	シリカ	30
T B T U	N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボレート	
T H F	テトラヒドロフラン	

【0529】

分析的LC - MSシステムおよび方法の説明

これらの実施例では、製造した化合物は、以下に示すシステムおよび作動条件を用いた液体クロマトグラフィーおよび質量分析により特性決定した。種々の同位体を含む原子が存在し、単一の質量が表示される場合には、その化合物についての質量はモノアイソトピック質量（すなわち、³⁵C 1 ; ⁷⁹Brなど）である。下記のようにいくつかのシステムを用いたが、これらは、近似した作動条件で実施されるように装備および設定を行った。使用した作動条件も、以下に示す。

【0530】

W a t e r s P l a t f o r m L C - M S シス テ ム :

H P L C システム : W a t e r s 2 7 9 5

質量分析検出器 : M i c r o m a s s

P l a t f o r m L C

P D A 検出器 : W a t e r s 2 9 9 6 P D A

【0531】

酸性分析条件 :

溶離剤 A : H ₂ O (0 . 1 % ギ酸)

溶離剤 B : $\text{C H}_3\text{C N}$ (0.1% ギ酸)
 勾配 : 3.5 分で 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B
 流速 : 0.8 ml / 分
 カラム : Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A、2.0 × 50 mm

【0532】

塩基性分析条件 :

溶離剤 A : H_2O (NH_4OH で pH = 9.2 に調整した 10 mM NH_4HC
 O_3 バッファー)
 溶離剤 B : $\text{C H}_3\text{C N}$
 勾配 : 3.5 分で 0.5 ~ 9.5 % 溶離剤 B
 流速 : 0.8 ml / 分
 カラム : Phenomenex Luna C18(2) 5 μ m 2.0 × 50 mm

10

【0533】

極性分析条件 :

溶離剤 A : H_2O (0.1% ギ酸)
 溶離剤 B : $\text{C H}_3\text{C N}$ (0.1% ギ酸)
 勾配 : 3 分で 0.0 ~ 5.0 % 溶離剤 B
 流速 : 0.8 ml / 分
 カラム : Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A、2.0 × 50 mm

20

【0534】

親油性分析条件 :

溶離剤 A : H_2O (0.1% ギ酸)
 溶離剤 B : $\text{C H}_3\text{C N}$ (0.1% ギ酸)
 勾配 : 3.5 分で 5.5 ~ 9.5 % 溶離剤 B
 流速 : 0.8 ml / 分
 カラム : Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A、2.0 × 50 mm

【0535】

長時間酸性分析条件 :

溶離剤 A : H_2O (0.1% ギ酸)
 溶離剤 B : $\text{C H}_3\text{C N}$ (0.1% ギ酸)
 勾配 : 1.5 分で 0.5 ~ 5.0 % 溶離剤 B
 流速 : 0.4 ml / 分
 カラム : Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A、2.0 × 150 mm

30

【0536】

長時間塩基性分析条件 :

溶離剤 A : H_2O (NH_4OH で pH = 9.2 に調整した 10 mM NH_4HC
 O_3 バッファー)
 溶離剤 B : $\text{C H}_3\text{C N}$
 勾配 : 1.5 分で 0.5 ~ 9.5 % 溶離剤 B
 流速 : 0.8 ml / 分
 カラム : Phenomenex Luna C18(2) 5 μ m 2.0 × 50 mm

40

【0537】

P lat form MS 条件 :

キャピラリー電圧 : 3.6 kV (ES ネガティブでは 3.40 kV)
 コーン電圧 : 25 V
 イオン源温度 : 120
 走査範囲 : 100 ~ 800 amu
 イオン化モード : エレクトロスプレー ポジティブまたはエレクトロスプレー ネガティブ
 またはエレクトロスプレー ポジティブ・ネガティブ

【0538】

50

W a t e r s F r a c t i o n l y n x L C - M S シス テ ム :

H P L C シス テ ム : 2 7 6 7 オ ー ト サン プ ラ ー - 2 5 2 5 二 元 勾 配 ポ ン プ

質 量 分 析 検 出 器 : W a t e r s Z Q

P D A 検 出 器 : W a t e r s 2 9 9 6 P D A

【 0 5 3 9 】

酸 性 分 析 条 件 :溶 離 剂 A : H₂O (0 . 1 % ギ 酸)溶 離 剂 B : C H₃C N (0 . 1 % ギ 酸)

勾 配 : 4 分 で 5 ~ 9 5 % 溶 離 剂 B

流 速 : 2 . 0 m l / 分

カ ラ ム : Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A、4 . 6 × 5 0 m m

10

【 0 5 4 0 】

極 性 分 析 条 件 :溶 離 剂 A : H₂O (0 . 1 % ギ 酸)溶 離 剂 B : C H₃C N (0 . 1 % ギ 酸)

勾 配 : 4 分 で 0 0 ~ 5 0 % 溶 離 剂 B

流 速 : 2 . 0 m l / 分

カ ラ ム : Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A、4 . 6 × 5 0 m m

20

【 0 5 4 1 】

親 油 性 分 析 条 件 :溶 離 剂 A : H₂O (0 . 1 % ギ 酸)溶 離 剂 B : C H₃C N (0 . 1 % ギ 酸)

勾 配 : 4 分 で 5 5 ~ 9 5 % 溶 離 剂 B

流 速 : 2 . 0 m l / 分

カ ラ ム : Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A、4 . 6 × 5 0 m m

30

【 0 5 4 2 】

F r a c t i o n l y n x M S 条 件 :

キ ャ ピ ラ リ ー 電 圧 : 3 . 5 k V (E S ネ ガ テ ィ ブ で は 3 . 2 k V)

コ ーン 電 圧 : 2 5 V (E S ネ ガ テ ィ ブ で は 3 0 V)

イ オ ン 源 温 度 : 1 2 0

走 查 範 囲 : 1 0 0 ~ 8 0 0 a m u

イ オ ン 化 モ ー ド : エ レ ク ツ ロ ス プ レ ー ポ ジ テ ィ ブ ま た は エ レ ク ツ ロ ス プ レ ー ネ ガ テ ィ ブ
ま た は エ レ ク ツ ロ ス プ レ ー ポ ジ テ ィ ブ ・ ネ ガ テ ィ ブ

40

【 0 5 4 3 】

質 量 に よ る 精 製 L C - M S シス テ ム

分 取 L C - M S は、本明細書に記載の化合物などの小有機分子の精製に用いられる標準的かつ有効な方法である。液体クロマトグラフィー（L C）および質量分析（M S）のための方法は、粗材料のより良い分離やM Sによるサンプルの検出の向上を得るために変更することができる。分取勾配L C法の至適化には、カラム、揮発性溶離剤と改質剤、および勾配の変更が含まれる。分取L C - M S法を至適化した後、それを化合物の精製に用いるための方法は当技術分野で周知のものである。このような方法は、Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64およびLeister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C, Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9に記載されている。

40

【 0 5 4 4 】

分 取 L C - M S に よ つて 化 合 物 を 精 製 す る た め の この よ う な シス テ ム の 1 つ を 以 下 に 記 載 す る が、当 業 者 な ら ば、記 載 さ れ て い る も の と は 別 の シス テ ム お よ び 方 法 も 使用 可 能 で あ る こ と が 分 か る で あ る う。特 に、こ こ に 記 載 さ れ て い る 逆 相 分 取 L C に 基 づ く 方 法 の 代

50

わりに順相法を用いてもよい。ほとんどの分取LC-MSシステムでは逆相LCと揮発性酸性改質剤を用いるが、これはこのアプローチが小分子の精製に極めて有効であるため、また、これらの溶離剤が陽イオンエレクトロスプレー質量分析に適合するためである。上記の分析法で概略を示したように、他のクロマトグラフィー溶液、例えば、順相LC、代わりに緩衝移動相、塩基性改質剤などを用いると、これらの化合物の精製のために代用することができる。

【0545】

分取LC-MSシステム：Waters Fractionlynxシステム：

・ハードウェア：

2767デュアルループオートサンプラー／フラクションコレクター

2525分取ポンプ

カラム選択用としてCFO(column fluidic organiser)

マイクアップポンプとしてRMA(Waters reagent manager)

Waters ZQ質量分析計

Waters 2996ホトダイオードアレイデテクター

Waters ZQ質量分析計

【0546】

・ソフトウェア：

Masslynx 4.0

【0547】

・Waters MS作動条件：

キャピラリー電圧：3.5kV(ESネガティブでは3.2kV)

コーン電圧：25V(ESネガティブでは30V)

イオン源温度：120

増倍管：500V

走査範囲：125~800amu

イオン化モード：エレクトロスプレーポジティブまたはエレクトロスプレーネガティブ

【0548】

Agilent 1100 LC-MS分取システム：

・ハードウェア：

オートサンプラー：1100シリーズ「prepALS」

ポンプ：分取流勾配用として1100シリーズ「Prep Pump」および分取流のポンピングモディファーア用としての1100シリーズ「Quat Pump」

UV検出器：1100シリーズ「MWD」(Multi Wavelength Detector)

MS検出器：1100シリーズ「LC-MSD VL」

フラクションコレクター：2×「Prep-FC」

マイクアップポンプ：「Waters RMA」

Agilent Active Splitter

【0549】

・ソフトウェア：

ケムステーション：Chem32

【0550】

・Agilent MS作動条件：

キャピラリー電圧：4000V(ESネガティブでは3500V)

フラクション／増分：1501／分

乾燥ガス流：13.0L／分

ガス温度：350

ネプライザー圧：50psi

走査範囲：125~800amu

10

20

30

40

50

イオン化モード： エレクトロスプレー・ポジティブまたはエレクトロスプレーネガティブ

【0551】

クロマトグラフィー条件：

・カラム：

1. 低pHクロマトグラフィー：

Phenomenex Synergy MAX-RP、 $10\ \mu$ 、 $100 \times 21.2\text{ mm}$

(より極性の高い化合物には、代用としてThermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar、 $5\ \mu$ 、 $100 \times 21.2\text{ mm}$)

【0552】

2. 高pHクロマトグラフィー：

Phenomenex Luna C18(2)、 $10\ \mu$ 、 $100 \times 21.2\text{ mm}$

(代用として、Phenomenex Gemini、 $5\ \mu$ 、 $100 \times 21.2\text{ mm}$)

【0553】

・溶離剤：

1. 低pHクロマトグラフィー：

【0554】

溶媒A： $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ ギ酸、pH ~ 1.5

溶媒B： $\text{C H}_3\text{CN} + 0.1\%$ ギ酸

【0555】

2. 高pHクロマトグラフィー：

溶媒A： $\text{H}_2\text{O} + 10\text{ mM NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_4\text{OH}$ 、pH 9.2

溶媒B： $\text{C H}_3\text{CN}$

3. メイクアップ溶媒：

$\text{MeOH} + 0.2\%$ ギ酸 (両クロマトグラフィータイプとも)

【0556】

・方法：

分析トレースに従い、最も適当な分取クロマトグラフィーのタイプを選択する。典型的な常法としては、化合物の構造に最も適したタイプのクロマトグラフィー（低pHまたは高pH）を用いて分析的LC-MSを行うことである。分析トレースが良好なクロマトグラフィーを示したところで、同じタイプの好適な分取法を選択した。低pHおよび高pHクロマトグラフィー法とも、典型的な実施条件は次の通りとした。

【0557】

流速： 2.4 mL / min

勾配：一般に、勾配は総て、初期段階は $95\% \text{A} + 5\% \text{B}$ で 0.4 min とした。次に、分析トレースに従い、良好な分離を達成するために 3.6 min 勾配を選択した（例えば、初期保持化合物については $5\% \sim 50\% \text{B}$ 、中期保持化合物については $35\% \sim 80\% \text{B}$ など）。

洗浄：勾配の終了時には 1.2 min の洗浄工程を行った。

再平衡：次の実施のためにシステムを準備するために、 2.1 min の再平衡工程を行った。

メイクアップ流速： 1 mL / min

【0558】

・溶媒：

化合物は総て通常、 $100\% \text{MeOH}$ または $100\% \text{DMSO}$ に溶解した。

【0559】

当業者ならば得られた情報から、分取LC-MSにより、本明細書に記載の化合物を精製することができる。

【0560】

各実施例の出発材料は特に断りのない限り市販のものである。

10

20

30

40

50

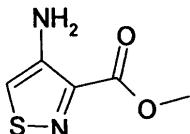
【0561】

実施例1

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミドの合成

1A. 4-アミノ-イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステルの合成

【化34】



10

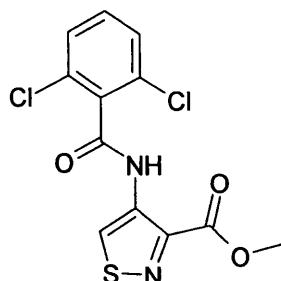
メタノール(10ml)中、4-アミノ-イソチアゾール-3-カルボン酸(0.485g、3.37mmol)の溶液に、0で、塩化チオニル(0.601g、5.05mmol)を滴下し、この混合物を周囲温度で20時間攪拌した。この反応混合物を真空中で減量し、トルエンとの共沸により乾燥させ、4-アミノ-イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステルを淡黄色固体として得た(0.463g、87%)。(LC/MS: R_t 1.65, [M+H]⁺ 159.08)。

【0562】

1B. 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステルの合成

20

【化35】



THF(5ml)中、4-アミノ-イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステル(0.231g、1.46mmol)の溶液に、塩化2,6-ジクロロ-ベンゾイル(0.332g、1.59mmol)およびトリエチルアミン(0.176g、0.174mmol)を加え、得られた懸濁液を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を真空中で減量し、残渣を酢酸エチル(50ml)と水(50ml)とで分液し、水相を酢酸エチル(50ml)で逆抽出した。合わせた有機層をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で減量した。得られた残渣を、石油エーテル中、酢酸エチル0~40%勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーに付した。生成物を含有する画分を真空中で減量し、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステルを黄色固体として得た(0.17g、36%)。(LC/MS: R_t 3.09, [M+H]⁺ 330.93)。

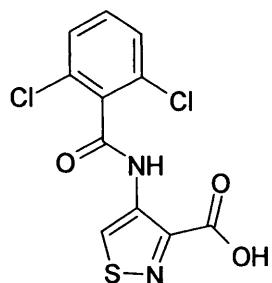
30

【0563】

1C. 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸の合成

40

【化36】



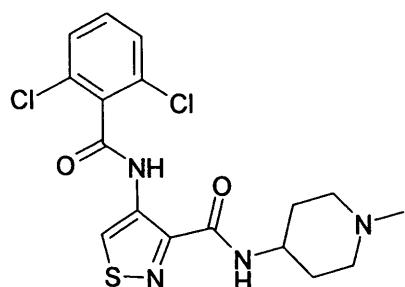
2 M NaOH 水溶液 / ジオキサン (1 : 1、6 ml) 中、4 - (2,6 - デクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (0.173 g、0.52 mmol) の混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。揮発性物質を真空除去し、水 (50 ml) を加え、1 M HCl 水溶液を加えることで、この混合物を pH 4 とした。生じた沈殿を濾取し、および吸引下で乾燥させ、4 - (2,6 - デクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸を白色固体として得た (0.134 g、82 %)。
10

【0564】

1 D . 4 - (2,6 - デクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドの合成

【化37】

20



4 - (2,6 - デクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (0.134 g、0.42 mmol) を 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミン (0.057 g、0.50 mmol)、EDC (0.096 g、0.50 mmol)、HOBT (0.067 g、0.50 mmol) および DMF (6 ml) と合わせ、得られた反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。この反応混合物を真空下で減量し、残渣を酢酸エチル (50 ml) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml) とで分液した。有機層をブラインドで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で減量し、ジエチルエーテルで摩碎し、4 - (2,6 - デクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを白色固体として得た (0.112 g、65 %)。
30
(LC/MS: R_t 2.06, [M+H]⁺ 413.04)。

【0565】

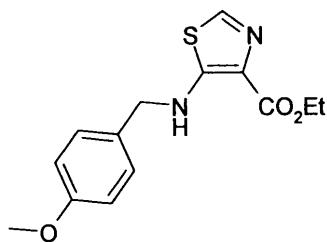
40

実施例 2

5 - (2,6 - デフルオロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミドの合成

2 A . 5 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルの合成

【化38】

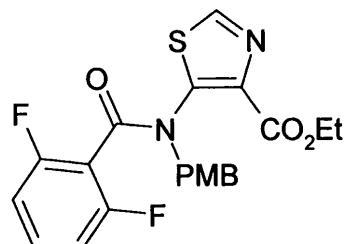


T H F (1 4 0 m l) 中、カリウム t e r t - プトキシド (5 . 4 5 g 、 4 8 . 5 9 ミリモル) の激しく攪拌した溶液に、イソシアノ酢酸エチル (4 . 8 m l 、 4 4 . 1 7 ミリモル) を滴下した。この懸濁液を周囲温度で 1 0 分間攪拌した。この懸濁液に 4 - メトキシベンジルイソチオシアネート (6 . 9 m l 、 4 4 . 1 7 ミリモル) を滴下した。この懸濁液を周囲温度でさらに 2 時間攪拌した。この懸濁液に酢酸 (1 0 m l) を加えた後、真空下で溶媒を除去した。残渣を E t O A c と水とで分液した。有機部分を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空蒸発させた。残渣を精製し [B i o t a g e S P 4 、 2 × 4 0 M 、流速 4 0 m l / 分、勾配 1 : 4 E t O A c / 石油 ~ 7 : 3 E t O A c / 石油] 、 5 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを褐色油状物として得た (7 . 6 g 、 5 9 %) 。(LC/MS: R _t 2.90, [M+H]⁺ 292.99)。

【0566】

2 B . 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル) - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルの合成

【化39】



D M F (1 0 m l) 中、5 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (1 . 0 g 、 3 . 4 2 ミリモル) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (3 0 1 m g 、 7 . 5 3 ミリモル) を少量ずつ加えた。この溶液を周囲温度で 1 0 分間攪拌した。この反応混合物に塩化 2 , 6 - ジフルオロベンゾイル (0 . 8 5 8 m l 、 6 . 8 4 ミリモル) を加えた後、周囲温度で 1 時間攪拌した。この反応混合物をエーテルと水とで分液した。有機部分を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空蒸発させた。残渣を精製し [B i o t a g e S P 4 、 4 0 S 、流速 4 0 m l / 分、勾配 1 : 4 E t O A c / 石油 ~ 7 : 3 E t O A c / 石油] 、 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル) - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを白色固体として得た (1 . 1 g 、 7 4 %) 。(LC/MS: R _t 3.16, [M+H]⁺ 432.98)。

【0567】

2 C . 5 - [(2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル) - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸の合成

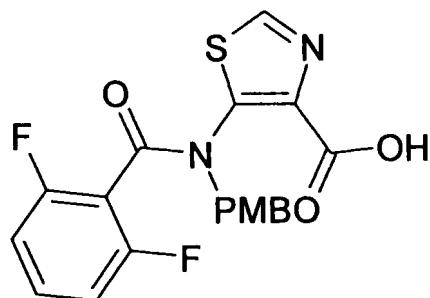
10

20

30

40

【化40】



10

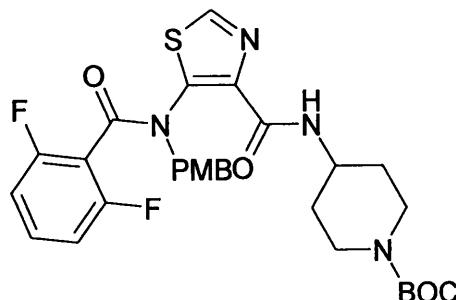
エタノール(20ml)と2N水酸化ナトリウム溶液(20ml)の混合物中、5-[2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-(4-メトキシ-ベンジル)-アミノ]-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1.1g、2.55ミリモル)の溶液を周囲温度で24時間攪拌した。エタノールを真空蒸発させた。残渣をEtOAcと2N塩酸とで分液した。有機部分を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させ、5-[2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-(4-メトキシ-ベンジル)-アミノ]-チアゾール-4-カルボン酸を淡黄色固体として得た(0.95g、92%)。(LC/MS: R_t 2.68, [M+H]⁺ 404.92)。

【0568】

2D. 4-[{5-[2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-(4-メトキシ-ベンジル)-アミノ]-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成

20

【化41】



30

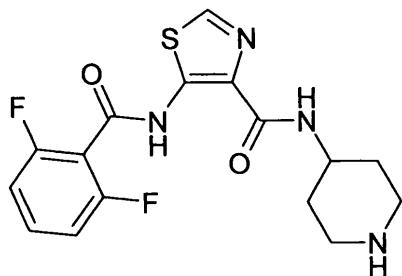
ジクロロメタン(10ml)中、5-[2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-(4-メトキシ-ベンジル)-アミノ]-チアゾール-4-カルボン酸(実施例2Cから得られたもの)(350mg、0.87ミリモル)、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(174mg、0.87ミリモル)、EDC(200mg、1.04ミリモル)、およびHOBT(140mg、1.04ミリモル)の溶液を周囲温度で3時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃溶液、次いでブラインで洗浄した。有機部分を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させ、4-[{5-[2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-(4-メトキシ-ベンジル)-アミノ]-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを粘稠な淡黄色油状物として得た(460mg、90%)。(LC/MS: Rt 3.42, [M+H]⁺ 587.15)。

40

【0569】

2E. 5-[2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドの合成

【化42】



トリフルオロ酢酸(2ml)およびアニソール(170μl、1.56ミリモル)中、
4-(5-[2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-4-メトキシ-ベンジル)-ア
ミノ]-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(460mg、0.78ミリモル)の溶液を、CEMディスカバーマイクロ波合成装置にて100(80W)で10分間加熱した。真空中で溶媒を除去した。
残渣をエーテルで摩碎することにより精製し、5-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドを白色固体として得た(279mg、98%)。(LC/MS: R_t 1.95, [M+H]⁺ 366.97)。

【0570】

実施例3~5

実施例1および2に記載の方法の従い、下表に示されている化合物を製造した。

【0571】

【表3】

実施例	構造	製造方法	LCMS
3	<p>The chemical structure of compound 3 is a derivative of compound 1 where the 4-oxobutyl group is replaced by a 4-(2,6-difluorophenyl)benzonitrile group.</p>	工程2Bにおいて塩化2,6-ジフルオロベンゾイルの代わりに塩化ベンジルを用いること以外は実施例2と同様	[M+H] ⁺ 317.25 R _t 2.01
4	<p>The chemical structure of compound 4 is a derivative of compound 3 where the 2,6-difluorophenyl group is replaced by a 4-chlorophenyl group.</p>	工程2Bにおいて塩化2,6-ジフルオロベンゾイルの代わりに塩化2,6-ジクロロベンジルを用いること以外は実施例2と同様	[M+H] ⁺ 385.20 R _t 2.16
5	<p>The chemical structure of compound 5 is a derivative of compound 3 where the 2,6-difluorophenyl group is replaced by a 2-ethoxybenzyl group.</p>	工程2Bにおいて塩化2,6-ジフルオロベンゾイルの代わりに塩化2-エトキシベンゾイルを用いること以外は実施例2と同様	[M+H] ⁺ 375.28 R _t 2.30

【0572】

実施例6

10

20

30

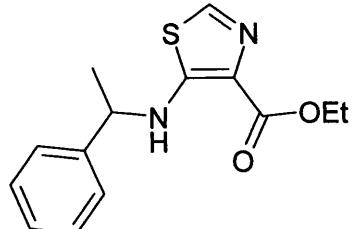
40

50

5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミドの合成

6 A . 5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルの合成

【化43】



10

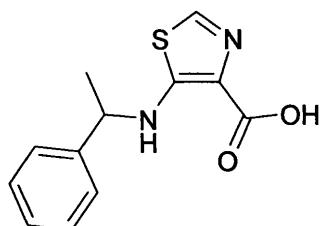
THF (100 ml) 中、カリウム *t* *e* *r* *t* - プトキシド (1.4 g、12.27ミリモル) の激しく攪拌した溶液に、イソシアノ酢酸エチル (1.3 ml、12.27ミリモル) を滴下した。この懸濁液を周囲温度で10分間攪拌した。この反応混合物に、THF (100 ml) 中、-メチルベンジルイソチオシアネート (2 g、12.27ミリモル) の溶液を滴下した。この懸濁液を周囲温度でさらに2時間攪拌した。この懸濁液に酢酸 (10 ml) を加え、真空下で溶媒を除去した。残渣を EtOAc と水とで分液した。有機部分をブライインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、真空蒸発させた。残渣をフラッショクロマトグラフィー (Biotope SP4、40S、流速40 ml / 分、勾配 3 : 17 EtOAc / 石油 ~ 3 : 2 EtOAc / 石油) により精製し、5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを黄色油状物として得た (900 mg、27%)。 (LC/MS: R_t 3.06, [M+H]⁺ 277.25)

20

【0573】

6 B . 5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸の合成

【化44】



30

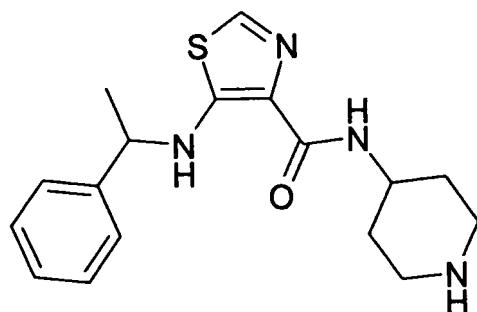
エタノール (20 ml) と2N水酸化ナトリウム溶液 (20 ml) の混合物中、5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (900 mg、3.26ミリモル) の溶液を周囲温度で24時間攪拌した。エタノールを真空下で除去し、残渣を EtOAc と2N HCl とで分液した。有機部分を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、真空蒸発させ、5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸を白色固体として得た (580 mg、72%)。 (LC/MS: R_t 2.58, [M+H]⁺ 249.15)。

40

【0574】

6 C . 5 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミドの合成

【化45】



10

ジクロロメタン（10ml）中、5-(1-フェニル-エチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸（580mg、2.34ミリモル）、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（468mg、2.34ミリモル）、EDC（538mg、2.81ミリモル）およびHOBt（379mg、2.81ミリモル）の溶液を周囲温度で3時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いで、ブラインで洗浄した。有機部分を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Biotope SP4、40M、流速40ml/分、勾配3:17EtOAc/石油～3:2EtOAc/石油）により精製し、無色の油状物を得た。この油状物をジオキサン中のHCl（4M、10ml）に溶解させ、周囲温度で72時間攪拌した。この反応混合物を真空下、トルエン/メタノールと共に沸させた。残渣をエーテルで摩碎し、濾過し、5-(1-フェニル-エチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドを淡緑色の二塩酸塩として得た（630mg、67%）。（LC/MS: R_t 2.09, [M+H]⁺ 331.25）。

20

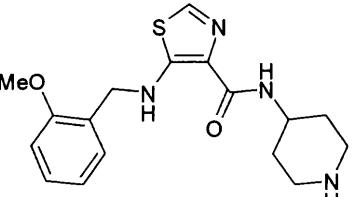
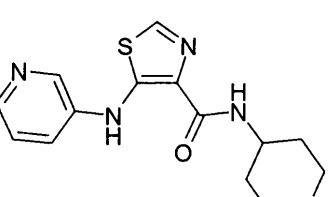
【0575】

実施例7および8

実施例6に記載の方法に従い、下表に示されている点を変更して、実施例7および8の化合物を製造した。

【0576】

【表4】

実施例	構造	製造方法	LCMS
7		工程 6A において α -メチルベンジルイソチオシアネートの代わりに 2-メトキシベンジルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 6 と同様	$[M+H]^+$ 347.27 R_t 2.11
8		工程 6A において α -メチルベンジルイソチオシアネートの代わりに 3-ピリジルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 6 と同様	$[M+H]^+$ 304.24 R_t 2.49

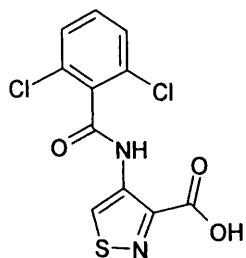
【 0 5 7 7 】

実施例 9

4 - (2 , 6 - デクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド塩酸塩の合成

9 A . 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸の合成

【化 4 6】

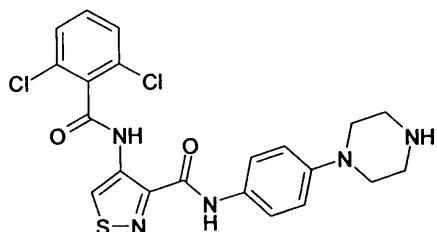


D C M (2 5 m l) 中、 4 - アミノ - イソチアゾール - 3 - カルボン酸 (5 0 0 m g ; 3 . 5 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (1 . 0 6 m l ; 2 . 2 当量) 、次いで、塩化 2 , 6 - ジクロロベンゾイル (5 5 0 μ l ; 1 . 1 当量) を加えた後、この混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。その後、この反応混合物を D C M で希釈し、 2 M 塩酸、次いで、ブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、蒸発させ、ゴム質の固体を得た。この固体を 1 : 1 飽和炭酸水素ナトリウムおよびジエチルエーテルで摩碎し、固体を濾取し、水で洗浄し、吸引乾燥させ、 5 8 0 m g の 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - イソチアゾール - 3 - カルボン酸を白色固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 13.2 (1H, bs), 9.2 (1H, s), 7.7 - 7.5 (4H, m)。

【0578】

9B. 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド塩酸塩の合成

【化47】



10

D M F (5 ml) 中、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸 (75 mg; 0.24 mmol) の溶液に、H O B t (40 mg; 1.2 当量)、E D A C (55 mg; 1.2 当量) トリエチルアミン (80 µl; 2.2 当量) および 4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチルエステル二塩酸塩 (91 mg; 1.1 当量) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム中に注いだ。生じた固体を濾取し、水で洗浄し、吸引乾燥させた。この粗材料を飽和 H C l / E t O A c (10 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌し、次いで、蒸発させた後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (D M A W 120 で溶出)、次いで、分取 L C / M S により精製した。H C l / E t O A c から蒸発させることで塩酸塩を形成し、8 mg の 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸 (4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド塩酸塩を白色固体として単離した。¹H NMR (d_6 -DMSO) 11.05 (1H, s), 10.75 (1H, s), 9.55 (1H, s), 7.70 - 7.55 (5H, m), 7.00 (2H, d), 3.35-3.20 (8H, m)。

20

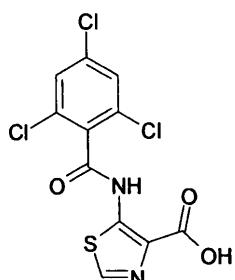
【0579】

実施例 105-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸フェニルアミドの合成

10A. 5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸

30

【化48】



40

トリフルオロ酢酸 (5 ml) 中、5-[(4-メトキシ-ベンジル) - (2,4,6-トリクロロ-ベンゾイル) - アミノ] - チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル^{*} (595 mg) およびアニソール (300 ml) の混合物を、C E M エクスプローラーマイクロ波合成装置にて 120 で 30 分間加熱し、その後、蒸発させた。残渣を E t O A c と飽和炭酸水素ナトリウム溶液とで分液し、E t O A c 層を分離し、乾燥させ (M g S O₄)、蒸発させ、5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステルを黄/褐色ガム質として得た。この粗材料をメタノール (10 ml) に溶解させ、2 M 水酸化ナトリウム溶液で処理し、65 で 16 時間加熱した。メタノールを真空蒸発させ、水層を 2 M H C l で酸性化した。固体を濾取し、水で洗浄し、吸引乾燥させ、365 mg の 5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-

50

チアゾール - 4 - カルボン酸を灰白色固体として得た。(LC/MS: R_t 2.87, [M+H]⁺ 351)。

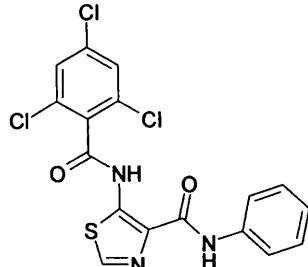
【0580】

* 実施例 2B と同様の方法で製造

【0581】

10 B . 5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸フェニルアミド

【化49】



10

D M F 5 m l 中、5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 0 m g ; 0 . 1 4 3 m m o l) 、アニリン (1 5 μ l ; 1 . 1 当量) 、 H O B t (2 5 m g ; 1 . 2 当量) および E D A C (3 5 m g ; 1 . 2 当量) の溶液を室温で一晩攪拌させた後、蒸発させた。残渣を E t O A c に溶解させ、2 M H C l 、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した後、乾燥させ (M g S O₄) 、蒸発させた。この粗材料を石油エーテルで摩碎し、濾過し、吸引下で乾燥させ、3 1 m g の 5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸フェニルアミドをベージュの固体として得た。¹H NMR (d_6 -DMSO) 12.05 (1H, s), 10.45 (1H, s), 8.90 (1H, s), 7.85 (2H, s), 7.80 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.15 (1H, t)。

20

【0582】

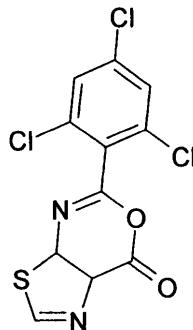
実施例 11

5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド

11 A . 5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - フェニル) - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 , 4 - ジアザ - インデン - 7 - オン

30

【化50】



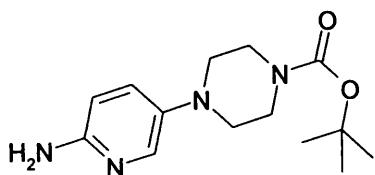
40

9 9 : 1 D C M / D M F (2 0 m l) 中、5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (3 5 0 m g ; 1 m m o l) の攪拌懸濁液に塩化オキサリル (1 3 0 μ l ; 1 . 5 当量) を加え、室温で 7 2 時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、トルエン (× 2) を用いて再蒸発させ、3 3 0 m g の 5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - フェニル) - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 , 4 - ジアザ - インデン - 7 - オンを得た。(LC/MS: R_t 3.41, [M+H]⁺ 333)

【0583】

11 C . 4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化51】



標題化合物をJ. Med. Chem. 2005, 48 (7), 2388-2406に記載の方法によって製造した。従って、DMSO 60 ml 中、5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン (5.03 g; 24.8 mmol)、炭酸カリウム (3.8 g; 1.1当量)、ピペラジン (2.8 g; 1.3当量) およびヨウ化テトラ - n - プチルアンモニウム (0.46 g; 0.05当量) の混合物を80 °C で一晩加熱した後、冷却し、水300 ml 中に注いだ。固体を濾取し、水(50 ml) およびDCM (50 ml) で洗浄し、吸引乾燥させ、650 mg の黄色固体を得た。水性濾液をCHCl₃ (4 × 150 ml) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させ、5.5 g の黄色固体を得た。

【0584】

これら2バッチの生成物をTHF / 水 (40 ml : 10 ml) に溶解させ、炭酸水素ナトリウム (3.1 g; 1.5当量) および二炭酸ジ - tert - プチル (6.5 g; 1.2当量) で処理し、室温で一晩攪拌し、蒸発させた。残渣をDCMとブライン (100 ml : 100 ml) とで分液し、DCM層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させた。この粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 2 ~ 2 : 1 EtOAc / P. E. で溶出) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、蒸発させ、4.5 g の 4 - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルを得た。

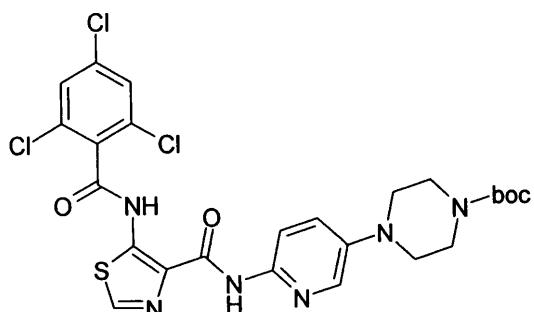
【0585】

エタノール / 酢酸エチル (100 ml / 100 ml) 中、4 - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルおよび10%パラジウム / 炭素の混合物を室温で水素化し、一晩加圧した後、濾過し、濾液を蒸発させ、4 g の 4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルを褐色固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 7.63 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 6.40 (1H, d), 5.45 (2H, s), 3.45 (4H, m) 2.85 (4H, m), 1.43 (9H, s)。

【0586】

11C. 4 - (6 - { [5 - (2,4,6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

【化52】



NMP 4 ml 中、5 - (2,4,6 - トリクロロ - フェニル) - 3a, 7a - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1, 4 - ジアザ - インデン - 7 - オン (100 mg; 0.3 mmol) および 4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル (420 mg; 5当量) の混合物を、CEMエクスプローラ

10

20

30

40

50

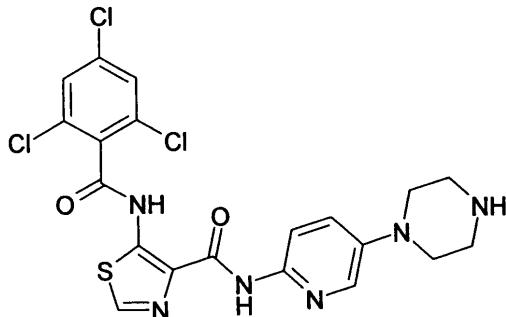
マイクロ波合成装置にて 150 °C で 30 分間加熱した。この反応混合物を EtOAc と飽和 NH₄Cl 溶液とで分液し、EtOAc 層を分離し、飽和 NH₄Cl 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。この粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (1 : 2 EtOAc / 石油) により精製し、90 mg の 4 - { [5 - (2,4,6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルをクリーム色の固体として得た。(LC/MS: R_t 4.05, [M+H]⁺ 611)。

【0587】

11D. 5 - (2,4,6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド

10

【化53】



20

飽和 HCl / EtOAc (10 ml) に 4 - { [5 - (2,4,6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (90 mg) を溶解させ、室温で一晩攪拌した。沈殿を濾取し、EtOAc で洗浄した後、真空乾燥させ、30 mg の 5 - (2,4,6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - アミド塩酸塩を黄色固体として得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) 11.94 (1H, s), 10.25 (1H, s), 9.25 (2H, br s), 8.90 (1H, s), 8.18 (1H, s) 8.10 (1H, d), 7.85 (2H, s), 7.70 (1H, d), 3.45 (4H, m), 3.20 (4H, m). (LC/MS: R_t 2.42, [M+H]⁺ 511)。

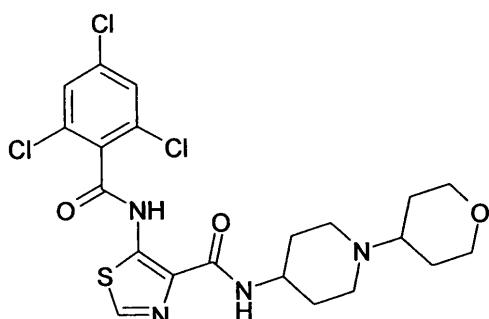
【0588】

30

実施例 1 2

5 - (2,4,6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化54】



40

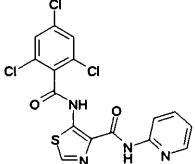
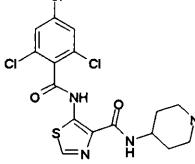
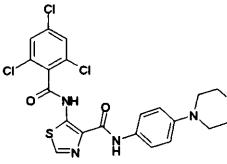
DCM (10 ml) 中、5 - (2,4,6 - トリクロロ - ベンゾイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド (100 mg; 0.23 mmol)、テトラヒドロ - 4H - ピラン - 1 - オン (35 mg; 2 当量) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (45 mg; 3 当量) の混合物を室温で一晩攪拌した。DCMを蒸発させ、トルエン 10 ml に置き換え、触媒量の p - トルエンスルホン酸を加え、一晩還流下で加熱した後、蒸発させた。残渣を EtOAc に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。分取 LC / MS により精製し、5 mg の

50

5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミドを白色固体として得た。¹H NMR (d_4 -MeOH) 8.50 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.95 (2H, dd) 3.88 (1H, m), 3.35 (2H, t), 3.05 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.00 - 1.50 (8H, m). (LC/MS: R_t 2.33, [M+H]⁺ 517)。

【0589】

【表5A】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
13		5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸ピペリジン-2-イルアミド	実施例 10、工程 Bにおいて 2-アミノピペリジンを使用	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 11.98 (1H, s), 9.88 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.40 (1H, d) 8.15 (1H, d), 7.85-7.95 (3H, m), 7.20 (1H, dd).	
14		5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩	実施例 10、工程 Bにおいて 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用いた後、飽和 HCl/EtOAc を用いて脱保護	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 12.10 (1H, br s), 9.02 (1H, br s), 8.85 (1H, d), 8.80 (1H, s) 8.65 (1H, br s), 7.90 (2H, s), 4.05 (1H, m), 3.30 (2H, d), 2.95 (2H, dd), 2.80 (2H, t), 1.83 (2H, dd), 1.95 - 1.75 (4H, m).	R_t 2.26, [M+H] ⁺ 433
15		5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド	実施例 10、工程 Bにおいて 4-モルホリン-4-イル-フェニルアミンを使用	¹ H NMR (d_4 -MeOH) 7.70 (1H, s), 6.80 (2H, m), 6.65 (2H, s), 6.75 (2H, m), 3.05 (4H, m), 2.35 (4H, m).	R_t 3.66, [M+H] ⁺ 511

10

20

30

40

50

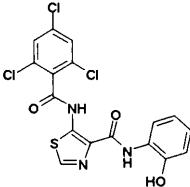
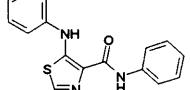
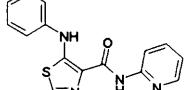
【 0 5 9 0 】

【 表 5 B 】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
16		5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸(4-メトキシメトキシ-シクロヘキシル)-アミド	実施例 10、工程 B においてトランス-4-メトキシメトキシ-シクロヘキシル-アミン	¹ H NMR (d ₄ -MeOH) 8.55 (1H, s), 7.55 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.9-3.8 (1H, m), 3.6-3.5 (1H, m), 3.3 (1H, s), 2.15-1.95 (4H, m) 1.55-1.35 (4H, m).	R _t 3.68, [M+H] ⁺ 492
17		5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド酢酸塩	実施例 11、工程 B において 4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル二塩酸塩を使用	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) 8.50-8.35 (1H, br s), 7.75 (2H, s), 7.50-7.35 (2H, m), 6.90 (2H, d), 3.25 (4H, m), 3.15 (4H, m).	R _t 2.52, [M+H] ⁺ 510
18		5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-フェニル)-アミド	実施例 11、工程 B において 3-アミノフェノールを使用	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) 12.00 (1H, s), 10.25 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.85 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.35 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.10 (1H, t), 6.52 (1H, d).	R _t 3.47, [M+H] ⁺ 442

【 0 5 9 1 】

【表 5 C】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
19		5-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-フェニル)-アミド	実施例 11、工程 B において 2-アミノフェノールを使用	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) 11.95 (1H, s), 10.30 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.22 (1H, d) 7.87 (2H, s), 6.95 (2H, m), 6.82 (1H, t).	R _t 3.71, [M+H] ⁺ 442
20		5-フェニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸フェニルアミド	実施例 6、工程 A においてフェニル-イソチオシアネート、および工程 C においてアニリンを使用	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) 10.35 (1H, s), 10.05 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.45 (2H, m), 7.35 (4H, m), 7.10 (2H, m).	R _t 3.63, [M+H] ⁺ 296
21		5-フェニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸ピリジン-2-イル-アミド	実施例 6、工程 A においてフェニル-イソチオシアネート、および工程 C において 2-アミノピリジンを使用	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) 10.10 (1H, s), 9.50 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.85 (1H, t), 7.50 - 7.30 (4H, m), 7.20 (2H, m).	R _t 3.05, [M+H] ⁺ 297

10

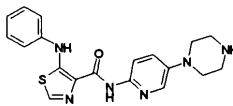
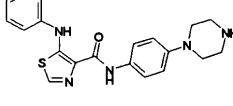
20

30

40

【0592】

【表 5 D】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
22		5-フェニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-アミド塩酸塩	実施例 6、工程 A においてフェニル-イソチオシアネート、および工程 C において 4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 10.10 (1H, s), 10.05 (1H, s), 9.40 (2H, br s) 8.45 (1H, s), 8.15 (2H, m), 7.80 (1H, dd), 7.45 (2H, t), 7.35 (2H, t) 7.15 (1H, t), 3.45 (4H, m), 3.25 (4H, m).	R _t 2.11, [M+H] ⁺ 381
23		5-フェニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド塩酸塩	実施例 6、工程 A においてフェニル-イソチオシアネート、および工程 C において 4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル二塩酸塩を使用	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 10.40 (1H, s), 9.88 (1H s), 8.42 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.35 (2H, d), 7.10 (1H, t) 6.92 (2H, d), 3.10 (4H, m), 2.95 (4H, m).	R _t 2.34, [M+H] ⁺ 380

【0593】

【表5E】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
24		5-(2-メトキシベンジルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-アミド酢酸塩	実施例 6、工程 A において 2-メトキシベンジル-イソチオシアネート、および工程 C において 4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 9.10 (1H, s), 8.20 (1H, t), 8.15 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.02 (1H, d) 7.45 (1H, dd), 7.30 (2H, m), 7.05 (1H, d) 6.95 (1H, t), 3.85 (1H, t), 4.45 (2H, d), 3.12 (4H, m), 2.92 (4H, m), 1.90 (3H, s).	R _t 2.17, [M+H] ⁺ 425
25		4-(2,6-ジクロロ-ベンジルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-アミド	実施例 9、工程 B において 4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 10.92 (1H, br s), 9.55 (1H, s), 8.10 (1H, d) 7.88 (1H, d), 7.65 (2H, d) 7.60 - 7.55 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 3.15 (4H, m), 2.95 (4H, m).	R _t 2.27, [M+H] ⁺ 477

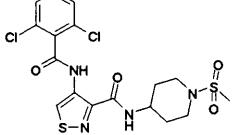
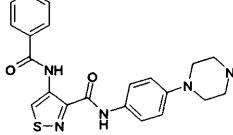
10

20

30

【0594】

【表 5 F】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
26		4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-イソチアゾール-3-カルボン酸(1-メタノスルホニル-ビペリジン-4-イル)-アミド	実施例 9、工程 B において 1-メタノスルホニルホニル-ビペリジン-4-イル-アミンを使用	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) 11.20 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.15 (1H, d), 7.65 (2H, d) 7.60 - 7.55 (1H, m), 3.55 (2H, d), 2.87 (3H, s), 2.80 (2H, t), 1.83 (2H, dd), 1.70 (2H, qd).	R _t 3.12, [M+H] ⁺ 477
27		4-ベンゾイルアミノ-イソチアゾール-3-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド	実施例 9、工程 A において 塩化ベンゾイルを使用	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) 11.70 (1H, s), 11.00 (1H, s), 9.50 (1H, s), 7.95 (2H, d) 7.75 - 7.55 (5H, m), 3.05 (4H, br s), 2.85 (4H, br s).	R _t 3.29, [M+H] ⁺ 408

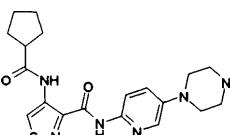
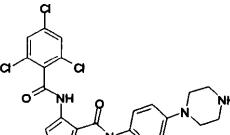
10

20

30

【0595】

【表5G】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
28		4-(シクロ pentylカルボニルアミノ)-1-isothiazole-3-carboxylic acid (5-aminopiperidin-2-yl)tert-butyl ester	実施例 9、工程 A において塩化シクロ pentanカルボニル、および工程 B において 4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用	1H NMR (d_6 -DMSO) 10.45 (1H, s), 10.15 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.80 (2H, br s), 8.20 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 3.45 - 3.35 (4H, m), 3.25 (4H, br s), 2.90 (1H, p), 2.00 - 1.55 (8H, m)	Rt 2.17, [M+H] ⁺ 401
29		4-(2,4,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-1-isothiazole-3-carboxylic acid (5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-アミドトリフルオロ酢酸塩	実施例 9、工程 A において塩化 2,4,6-トリクロロ-ベンゾイル、および工程 B において 4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用	1H NMR (d_6 -DMSO) 10.90 (1H, s), 10.30 (1H, s), 9.55 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.85 (2H, s), 7.55 (1H, dd), 3.45 - 3.35 (4H, m), 3.25 (4H, m).	Rt 2.44, [M+H] ⁺ 511

10

20

30

【0596】

【表5H】

実施例 No.	化学構造	化学名	製造方法	NMR データ	LC/MS
30		5-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド	実施例2、工程Bにおいて塩化2,6-ジクロロ-ベンゾイル、および工程Dにおいて4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル二塩酸塩を使用	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 8.50 (1H, br s), 8.20 (1H, s), 7.55 (2H, d) 7.45 (3H, m), 6.90 (2H, d), 3.20 (4H, m), 3.10 (4H, m).	Rt 2.44, [M+H] ⁺ 476
31		5-ベンゾイルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド	実施例2、工程Bにおいて塩化ベンゾイル、および工程Dにおいて4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル二塩酸塩を使用	¹ H NMR (d_6 -DMSO) 8.70 (1H, br s), 8.20 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.70 (2H, d) 7.65 (3H, m), 6.95 (2H, d), 3.15 (4H, m), 3.00 (4H, m).	Rt 2.22, [M+H] ⁺ 408

10

20

30

【0597】

生物活性

実施例32

CDK2キナーゼ阻害活性 (IC₅₀) の測定

本発明の化合物を、下記のプロトコールか、実施例34に記載されている活性化CDK2 / サイクリンAキナーゼプロトコールのいずれかを用いてキナーゼ阻害活性について試験した。

1. 7 μ l の活性化CDK2 / サイクリンA (Upstate Biotechnology、10U / μ l) をアッセイバッファー (250 μ l の10倍濃度アッセイバッファー (200mM MOPS pH 7.2、250mM -グリセロホスフェート、50mM EDTA、150mM MgCl₂)、11.27 μ l 10mM ATP、2.5 μ l 1M DTT、25 μ l 100mMオルトバナジウム酸ナトリウム、708.53 μ l H₂O) で希釈し、10 μ l を、10 μ l のヒストン基質混合物 (60 μ l のウシヒストンH1 (Upstate Biotechnology、5mg / ml)、940 μ l のH₂O、35 μ Ci ³³P-ATP) と混合し、DMSO中種々の希釈率 (2.5%まで) の試験化合物5 μ l とともに96ウェルプレートに添加する。反応を5時間行った後、過剰量のオルトリン酸 (2%、30 μ l) により停止させる。

ヒストンH1に組み込まれていない ³³P-ATPを、Millipore MAPHフィルタープ

40

50

レートでリン酸化ヒストンH1から分離する。MAPHプレートのウェルを、0.5%オルトリノ酸で湿らせた後、反応物をMillipore真空濾過装置でウェルから濾過する。濾過後、残留物を、200μlの0.5%オルトリノ酸で2回洗浄する。フィルターが乾燥したところで、Microscint20シンチラント25μlを添加した後、Packard Topcountで30秒間カウントする。

【0598】

CDK2活性の阻害率(%)を算出し、プロットして、CDK2活性の50%を阻害するのに必要な試験化合物の濃度(IC₅₀)を求める。

【0599】

実施例33

C DK選択アッセイ

本発明の化合物を、下記のような変更を施したこと以外は実施例32に記載の一般プロトコールを用いていくつかの異なるキナーゼに対するキナーゼ阻害活性について試験した。

【0600】

キナーゼを、20mM MOPS pH7.0, 1mM EDTA、0.1% - メルカブトエタノール、0.01% Brrij-35、5%グリセロール、1mg/ml BS Aで、10倍使用原液となるように希釈する。1単位は、最終ATP濃度100μMで、30で0.1mg/mlヒストンH1、またはCDK7基質ペプチドへの、毎分1nmolのリン酸基の組み込みに相当する。

総てのCDKアッセイ(CDK7以外)の基質はヒストンH1であり、使用前に20mM MOPS pH7.4で10倍使用濃度となるように希釈する。CDK7の基質は上記から得られた特定のペプチドであり、脱イオン水で10倍使用濃度となるように希釈する。

【0601】

CDK1/サイクリンB、CDK2/サイクリンA、CDK2/サイクリンE、CDK3/サイクリンE、CDK5/p35、CDK6/サイクリンD3のアッセイ手順：

最終反応量25μlにおいて、酵素(5~10mU)を8mM MOPS pH7.0、0.2mM EDTA、0.1mg/mlヒストンH1、10mM酢酸マグネシウムおよび[-³³P-ATP](比活性約500cpm/pmol、必要に応じて濃縮)とともにインキュベートする。Mg²⁺[-³³P-ATP]を添加することで反応を開始させる。室温で40分間インキュベートした後、3%リン酸溶液5μlを添加することで反応を停止させる。反応液10mlをP30フィルターマットにスポットし、75mMリン酸中で5分間3回、さらにメタノール中で1回洗浄した後、乾燥させ、カウントする。

【0602】

CDK7/サイクリンH/MAT1のアッセイ手順

最終反応量25μlにおいて、酵素(5~10mU)を8mM MOPS pH7.0、0.2mM EDTA、500μMペプチド、10mM酢酸マグネシウムおよび[-³³P-ATP](比活性約500cpm/pmol、必要に応じて濃縮)とともにインキュベートする。Mg²⁺[-³³P-ATP]を添加することで反応を開始させる。室温で40分間インキュベートした後、3%リン酸溶液5μlを添加することで反応を停止させる。反応液10mlをP30フィルターマットにスポットし、75mMリン酸中で5分間3回、さらにメタノール中で1回洗浄した後、乾燥させ、カウントする。

【0603】

実施例34

A. 活性化CDK2/サイクリンAキナーゼ阻害活性アッセイの測定値(IC₅₀)

本発明の化合物を、次のプロトコールを用いてキナーゼ阻害活性について試験した。

活性化CDK2/サイクリンA(Brown et al, Nat. Cell Biol., 1, pp438-443, 1999; Lowe, E.D., et al Biochemistry, 41, pp15625-15634, 2002)を、2.5倍濃度のアッ

10

20

30

40

50

セイバッファー (5 0 m M M O P S p H 7 . 2 、 6 2 . 5 m M - グリセロホスフエート、 1 2 . 5 m M E D T A 、 3 7 . 5 m M M g C l ₂ 、 1 1 2 . 5 m M A T P 、 2 . 5 m M D T T 、 2 . 5 m M オルトバナジウム酸ナトリウム、 0 . 2 5 m g / m l ウシ血清アルブミン) で 1 2 5 p M に希釈し、 1 0 μ l を、 1 0 μ l のヒストン基質混合物 (6 0 μ l のウシヒストン H 1 (Upstate Biotechnology 、 5 m g / m l) 、 9 4 0 μ l の H ₂ O 、 3 5 μ C i ³ P - A T P) と混合し、 D M S O 中種々の希釈率 (2 . 5 % まで) の試験化合物 5 μ l とともに 9 6 ウエルプレートに添加する。反応を 2 ~ 4 時間行った後、過剰量のオルトリニン酸 (2 % 、 5 μ l) により停止させる。

【 0 6 0 4 】

ヒストン H 1 に組み込まれていない ³ P - A T P を、 Millipore MAPH フィルタープレートでリン酸化ヒストン H 1 から分離する。 M A P H プレートのウェルを、 0 . 5 % オルトリニン酸で湿らせた後、 反応物を Millipore 真空濾過装置でウェルから濾過する。濾過後、残留物を、 2 0 0 μ l の 0 . 5 % オルトリニン酸で 2 回洗浄する。フィルターが乾燥したところで、 Microscint 20 シンチラント 2 0 μ l を添加した後、 Packard Topcount で 3 0 秒間カウントする。

【 0 6 0 5 】

C D K 2 活性の阻害率 (%) を算出し、プロットして、 C D K 2 活性の 5 0 % を阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (I C ₅₀) を求める。

本アッセイにおいて式 (I) の好ましい化合物の I C ₅₀ 値は 2 0 μ M 未満である。

【 0 6 0 6 】

B . C D K 1 / サイクリン B アッセイ

C D K 1 / サイクリン B アッセイは、 C D K 1 / サイクリン B (Upstate Discovery) を用い、この酵素を 6 . 2 5 n M に希釈すること以外は、上記の C D K 2 / サイクリン A の場合と同じである。

【 0 6 0 7 】

実施例 3 5C D K 4 のアッセイ手順アッセイ A

C D K 4 阻害活性のアッセイは、 ProQinase GmbH (Freiburg, Germany) により、その専売の 33PanQinase (商標) 活性アッセイを用いて行う。これらのアッセイは 9 6 ウエルFlashPlates (商標) (PerkinElmer) で行う。各場合において、反応カクテル (最終量 5 0 μ l) は、 2 0 μ l アッセイバッファー (最終組成 6 0 m M H E P E S - N a O H 、 p H 7 . 5 、 3 m M M g C l ₂ 、 3 μ M オルトバナジウム酸ナトリウム、 1 . 2 m M D T T 、 5 0 μ g / m l P E G _{2 0 0 0} 、 5 μ l A T P 溶液 (終濃度 1 μ M [- ³ P] - A T P (約 5 × 1 0 ⁵ c p m / ウエル)) 、 5 μ l 試験化合物 (1 0 % D M S O 中) 、 1 0 μ l 基質 / 1 0 μ l 酵素溶液 (プレミックス) からなる。酵素および基質の最終量を以下に示す。

【 0 6 0 8 】

【 表 6 】

キナーゼ	キナーゼ ng/50 μ L	基質	基質 ng/50 μ L
CDK4/CycD1	50	Poly (Ala, Glu, Lys, Tyr) 6:2:5:1	500

【 0 6 0 9 】

この反応カクテルを 3 0 で 8 0 分間インキュベートする。 2 % H ₃ P O ₄ 5 0 μ l

10

20

40

50

で反応を停止させ、プレートを吸引し、0.9% NaCl 200 μl で2回洗浄する。マイクロプレートシンチレーションカウンターを用い、³³P の組み込みを測定する。このデータからバックグラウンド値を差し引いた後、各ウェルの残留活性を算出する。IC₅₀ 値は Prism 3.03 を用いて算出する。

【0610】

アッセイB

本発明の化合物を、次のプロトコールを用い、キナーゼ阻害活性について試験した。

CDK4 / サイクリンD1 (Proqinase) を 5 mM Tris pH 7.5、2.5 mM MgCl₂、25 μM EDTA、2.5 mM DTT および 125 μM ATP で 12.5 nM に希釈する。この酵素溶液 10 μl を 10 μl の 100 μl ピオチン-KAPLSPKKAK₄ (Altabioscience、1 mM 原液 - 2, 250 μl H₂O 中 10 mg)、900 μl H₂O、1 μl 10% トリトンおよび 35 μCi ³³P - ATP と混合し、DMSO 中種々の希釈率 (4%まで) の試験化合物 5 μl とともに 96 ウェルプレートに添加する。反応を 2 時間行った後、過剰量のオルトリニン酸 (2%、20 μl) により停止させる。

【0611】

ピオチン-KAPLSPKKAK₄ に組み込まれていない ³³P - ATP を、Millipore MAPH フィルタープレートでリン酸化ピオチン-KAPLSPKKAK₄ から分離した。MAPH プレートのウェルを、0.5% オルトリニン酸で湿らせた後、反応物を Millipore 真空濾過装置でウェルから濾過する。濾過後、残留物を、200 μl の 0.5% オルトリニン酸で 2 回洗浄する。フィルターが乾燥したところで、Microscint20 シンチラント 20 μl を添加した後、Packard Topcount で 30 秒間カウントする。

【0612】

CDK4 活性の阻害率 (%) を算出し、プロットして、CDK4 活性の 50% を阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (IC₅₀) を求める。

本アッセイにおいて式(I)の好ましい化合物の IC₅₀ 値は 20 μM 未満である。

【0613】

実施例 3 6

抗増殖活性

本発明の化合物の抗増殖活性を、いくつかの細胞系統において細胞増殖を阻害する化合物の能力を測定することにより判定する。細胞増殖の阻害は、Alamar Blue アッセイ (Nociari, M. M., Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167) を用いて測定した。この方法は、生存細胞がレサズリンをその蛍光産物レソルフィンへと還元する能力に基づくものである。各増殖アッセイでは、細胞を 96 ウェルプレートで平板培養し、16 時間回復させた後、さらに 72 時間、阻害化合物を添加する。インキュベーション期間が終了したところで、10% (v/v) の Alamar Blue を添加し、さらに 6 時間インキュベートした後、535 nm ex / 590 nm em で蛍光産物を測定する。非増殖細胞のアッセイの場合には、細胞を 96 時間密集状態で維持した後、さらに 72 時間、阻害化合物を添加する。上記のように Alamar Blue アッセイにより生存細胞の数を判定する。細胞系統は総て E C A C (European Collection of cell Cultures) から得られる。

本アッセイにおいて式(I)の好ましい化合物の IC₅₀ 値は、HCT-116 細胞系統で試験した場合、20 μM 未満である。

【0614】

実施例 3 7

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK-3) に対する阻害活性の測定

本発明の化合物の、GSK-3 阻害剤としての活性を、下記のプロトコール A またはプロトコール B のいずれかを用いて判定する。

【0615】

プロトコール A

10

20

20

30

40

50

GSK3- (Upstate Discovery) を、 25 mM MOPS、 pH 7.00、 25 mg / ml BSA、 0.0025% Brigi-35 (登録商標)、 1.25% グリセロール、 0.5 mM EDTA、 25 mM MgCl₂、 0.025% - メルカプトエタノール、 37.5 mM ATPで7.5 nMに希釈し、 10 μlを、 基質混合物 10 μlと混合する。この基質混合物は、 35 μCi [³³P] - ATPを含む水 1 ml 中、 12.5 μMのホスホ - グリコーゲンシターゼペプチド - 2 (Upstate Discovery) である。酵素と基質を、 DMSO 中種々の希釈率 (2.5 %まで) の試験化合物 5 μlとともに 96 ウェルプレートに添加する。反応を 3 時間行った後、 過剰量のオルトリニン酸 (2 %、 5 μl) により停止させる。濾過手順は上記の活性化 CDK2 / サイクリン A アッセイの場合と同様である。

10

【0616】

プロトコールB

GSK3 (ヒト) を、 50 mM Tris pH 7.5、 0.1 mM EGTA、 0.1 mM バナジウム酸ナトリウム、 0.1% - メルカプトエタノール、 1 mg / ml BSA で、 10 倍使用原液となるように希釈する。1 単位は、 ホスホ - グリコーゲンシターゼペプチド 2 への、 每分 1 nmol のリン酸基の組み込みに相当する。

【0617】

最終反応量 25 μlにおいて、 GSK3 (5 ~ 10 mU) を、 8 mM MOPS 7.0、 0.2 mM EDTA、 20 μM YRRRAAVPPSPSLSRHSSPHQSP (p) EDEEE (ホスホ GS 2 ペプチド)、 10 mM 酢酸マグネシウムおよび [- ³³P] - ATP] (比活性約 5000 cpm / pmol、 必要に応じて濃縮) とともにインキュベートする。Mg²⁺ [- ³³P] - ATP] を添加することで反応を開始させる。室温で 40 分間インキュベートした後、 3 % リン酸溶液 5 μl を添加することで反応を停止させる。反応液 10 ml を P30 フィルターマットにスポットし、 50 mM リン酸中で 5 分間 3 回、 さらにメタノール中で 1 回洗浄した後、 乾燥させ、 カウントする。

20

本アッセイにおいて式 (I) の好ましい化合物の IC₅₀ 値は 20 μM 未満である。

【0618】

医薬処方物(i) 錠剤処方物

式 (I) の化合物を含有する錠剤組成物は、 化合物 50 mg と、 希釈剤としてのラクトース (BP) 197 mg と、 滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム 3 mg とを混合し、 公知の方法で打錠することにより製造される。

30

【0619】

(ii) カプセル処方物

カプセル処方物は、 式 (I) の化合物 100 mg とラクトース 100 mg を混合し、 得られた混合物を標準的な不透明硬カプセルに充填することにより製造される。

【0620】

(iii) 注射処方物 I

注射投与用の非経口組成物は、 式 (I) の化合物 (例えば、 塩形態) を、 10 % プロピレングリコールを含有する水に溶解させて有効化合物濃度 1.5 重量 % とすることにより製造することができる。次に、 この溶液を濾過除菌し、 アンプルに充填し、 密閉することができる。

40

【0621】

(iv) 注射処方物 II

注射用の非経口組成物は、 式 (I) の化合物 (例えば、 塩形態) とマンニトール (50 mg / ml) を水に溶解させ (2 mg / ml) 、 この溶液を濾過除菌し、 密閉可能な 1 ml 容のバイアルまたはアンプルに充填することにより製造することができる。

【0622】

v) 注射処方物 III

注射または注入による i.v. 送達用の処方物は、 式 (I) の化合物 (例えば、 塩形態

50

)を水に20mg/mlで溶解させることにより製造することができる。次に、このバイアルを密閉し、オートクレープにより滅菌することができる。

【0623】

(vi) 注射処方物IV

注射または注入によるi.v.送達用の処方物は、式(I)の化合物(例えば、塩形態)を、バッファー(例えば、0.2M酢酸pH4.6)を含有する水に20mg/mlで溶解させることにより製造することができる。次に、このバイアルを密閉し、オートクレープにより滅菌することができる。

(vii) 皮下注射処方物

皮下投与用組成物は、式(I)の化合物を医薬級のコーン油と混合して濃度5mg/mlとすることにより製造される。この組成物を滅菌し、好適な容器に充填する。

【0624】

(viii) 凍結乾燥処方物

調剤した式(I)の化合物のアリコートを50mL容のバイアルに分注し、凍結乾燥する。凍結乾燥の際、これらの組成物は一段階凍結プロトコール(-45)を用いて凍結される。アニーリングのため温度を-10に上げ、その後降下させて-45で凍結させ、次に、+25で約3400分一次乾燥を行った後、もし温度が50になれば、工程を増やして二次乾燥を行う。一次乾燥および二次乾燥中の圧力は80ミリトルに設定する。

【0625】

実施例39

抗真菌活性の測定

式(I)の化合物の抗真菌活性を、以下のプロトコールを用いて測定する。

化合物を、カンジダ・パラプシローシス(Candida parapsilosis)、カンジダ・トロピカリス(Candida tropicalis)、カンジダ・アルビカンス(Candida albicans)-ATCC36082およびクリプトコックス・ネオフォルマンス(Cryptococcus neoformans)を含む真菌パネルに対して試験する。試験生物は、4、Sabouraud Dextrose Agarの傾斜培地で維持する。0.05Mモルホリンプロパンスルホン酸(MOPS)を含むアミノ酸(Difco, Detroit, Mich.)pH7.0を含有する酵母-窒素基本プロス(YNB)中、回転ドラムにて、27で一晩、酵母を増殖させることにより、各生物の單一体懸濁液を調製する。次に、この懸濁液を遠心分離し、0.85%NaClで2回洗浄した後、洗浄した細胞懸濁液を4秒間超音波処理する(Branson Sonifier, model 350, Danbury, Conn.)。單一体出芽胞子を血球計算器でカウントし、0.85%NaClで所望の濃度に調整する。

【0626】

試験化合物の活性は、プロス微量希釈法の改良法を用いて測定する。試験化合物をDMsoに希釈して1.0mg/ml比とした後、MOPSを含むYNBプロス(pH7.0)で64μg/mlに希釈し(対照としてフルコナゾールを使用)、各化合物の使用液を調製する。96ウェルプレートを用い、ウェル1およびウェル3~12はYNBプロスを用いて調製し、化合物溶液の10倍希釈液をウェル2~11(濃度範囲は64~0.125μg/ml)に調製する。ウェル1は、無菌対照および分光光度アッセイのプランクとして用いる。ウェル12は増殖対照として用いる。このマイクロタイプレートのウェル2~11に各々10μlを接種する(最終接種量は、生物10⁴/mlである)。接種したプレートを、35で48時間インキュベートする。IC₅₀値は、プレートをボルテックスミキサー(Vorte-Genie 2 Mixer, Scientific Industries, Inc., Bohemia, N.Y.)で2分間攪拌した後、420nmで吸光度を測定することにより(Automatic Microplate Reader, DuPont Instruments, Wilmington, Del.)、分光光度法で測定する。MIC終点は、対照ウェルと比較して増殖の約50%(またはそれ以上)の減少を示す最低薬剤濃度として定義される。濁度アッセイによれば、これは、ウェルにおける濁度が対照の50%未満となる最低薬剤濃度(IC₅₀)として定義される。最小細胞溶解濃度(MCC)は、96ウェルプレートの全てのウェルをSabouraud Dextrose Agar(SDA)プレート

10

20

30

40

50

で継代培養し、35で1~2日間インキュベートした後、生存率を確認することにより測定する。

【0627】

実施例40

in vivo完全植物体真菌感染防除の生物学的評価のプロトコール

式(I)の化合物をアセトンに溶解させ、順次連続アセトン希釈して一連の所望の濃度を得た。病原体に応じて、9倍量の0.05%Tween-20水溶液または0.01%Triton X-100を添加することにより最終処理量とする。次に、これらの組成物を使用して、以下のプロトコールを用い、トマト胴枯れ病(ファイトフィソラ・インフェスタンス(*Phytophthora infestans*))に対する本発明の化合物の活性を試験する。トマト(品種Rutgers)を、種子から、ソイルレスピート系の用土混合物で、苗が10~20cmの高さになるまで生育させる。次に、これらの植物に、試験化合物を100ppmの割合で噴霧する。24時間後、試験植物にファイトフィソラ・インフェスタンスの水性胞子嚢懸濁液を噴霧して接種し、デューチャンバー内で一晩保持する。次に、これらの植物を温室に移し、未処理対照植物に病害が発生するまで維持する。

【0628】

また、同様のプロトコールを使用して、コムギ赤さび病(*Puccinia*)、コムギうどんこ病(*Erysiphe graminis*)、コムギ(品種Monon)、コムギ葉枯病(*Septoria tritici*)およびコムギふく病(*Leptosphaeria nodorum*)の防除における本発明の化合物の活性を試験する。

【0629】

均等

上記の実施例は、本発明を説明する目的で記載したものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。上記に記載し、また、実施例で示す本発明の特定の実施形態に対して、本発明の原理から逸脱することなく、数多くの改変および変更をなし得ることが容易に分かるであろう。このような改変および変更は総て本願に含まれるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Application No PCT/GB2005/002888									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D417/12 C07D275/02 C07D277/56 C07D417/14 A61K31/425 A61K31/426 A61K31/427											
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 A61K											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X, Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 02/068406 A (AMGEN INC) 6 September 2002 (2002-09-06) cited in the application claim 1 page 285</td> <td style="padding: 2px;">1-68</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X, Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 02/066470 A (AMGEN INC) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application claim 1 page 304</td> <td style="padding: 2px;">1-68</td> </tr> </tbody> </table>			Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, Y	WO 02/068406 A (AMGEN INC) 6 September 2002 (2002-09-06) cited in the application claim 1 page 285	1-68	X, Y	WO 02/066470 A (AMGEN INC) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application claim 1 page 304	1-68
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X, Y	WO 02/068406 A (AMGEN INC) 6 September 2002 (2002-09-06) cited in the application claim 1 page 285	1-68									
X, Y	WO 02/066470 A (AMGEN INC) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application claim 1 page 304	1-68									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.									
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the International search 29 December 2005		Date of mailing of the International search report 12/01/2006									
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steendijk, M									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Application No PCT/GB2005/002888
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 02068406	A 06-09-2002	BG 108013 A CA 2434178 A1 CN 1538836 A CZ 20031883 A3 EE 200300325 A EP 1467721 A2 HU 0302719 A2 JP 2004527499 T MX PA03006260 A PL 366834 A1 SK 8742003 A3 US 2003195230 A1 US 2003203922 A1		30-04-2004 06-09-2002 20-10-2004 14-07-2004 15-12-2003 20-10-2004 28-11-2003 09-09-2004 22-09-2003 07-02-2005 02-03-2004 16-10-2003 30-10-2003
WO 02066470	A 29-08-2002	BG 108012 A BR 0206435 A CA 2434277 A1 CN 1671700 A CZ 20031863 A3 EE 200300324 A EP 1358184 A1 HU 0302598 A2 JP 2004531484 T MX PA03006179 A NO 20033181 A NZ 526868 A SK 8582003 A3 US 2003125339 A1 US 2003225106 A1		30-11-2004 23-09-2003 29-08-2002 21-09-2005 14-07-2004 15-12-2003 05-11-2003 28-11-2003 14-10-2004 11-12-2003 11-09-2003 29-04-2005 03-08-2004 03-07-2003 04-12-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 277/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		

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

(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(74) 代理人	100111730 弁理士 伊藤 武泰
(72) 発明者	バレリオ、ベルディーニ イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
(72) 発明者	テレサ、レイチェル、アーリー イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
(72) 発明者	マイケル、アリステア、オブライエン イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
(72) 発明者	アンドリュー、ジェイムス、ウッドヘッド イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
(72) 発明者	ポール、グラハム、ワイアット イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
F ターム(参考)	4C033 AA07 AA08 AD06 AD15 AD17 AD20 4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC61 CC62 CC78 DD10 DD12 EE01 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC73 BC79 BC82 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 GA16 NA14 ZB26 ZC20

【要約の続き】

子「a」と「b」の間の二重結合と、環窒素NとJの間の二重結合が存在し；また、JがSであるとき、Qと環炭素原子「a」の間の二重結合と、環窒素Nと環炭素原子「b」の間の二重結合が存在し；R¹～R⁴は特許請求の範囲で定義される通りである】
を有する。