

(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2008-528467

(P2008-528467A)

(43) 公表日 平成20年7月31日(2008.7.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12 C S P	4 C 0 6 3
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	4 C 0 6 4
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4 C 0 8 6
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-551742 (P2007-551742)	(71) 出願人	506025512
(86) (22) 出願日	平成18年1月20日 (2006. 1. 20)		アステックス・セラピューティクス・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月11日 (2007. 9. 11)		ASTEX THERAPEUTICS LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/GB2006/000196		英国シービー4・Oキューエイ、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番
(87) 国際公開番号	W02006/077419	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成18年7月27日 (2006. 7. 27)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/646, 217	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成17年1月21日 (2005. 1. 21)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	0501480.8		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成17年1月22日 (2005. 1. 22)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0501748.8		
(32) 優先日	平成17年1月27日 (2005. 1. 27)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

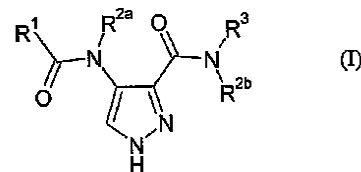
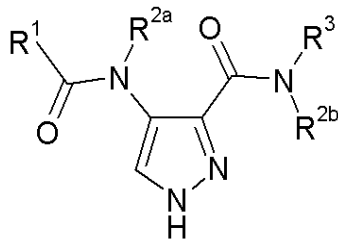
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CDKおよびGSKの阻害のためのピラゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) :

【化1】



(I)

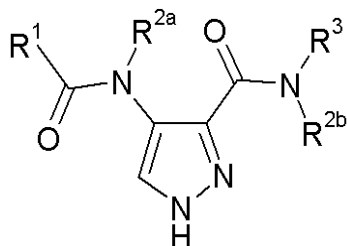
[式中、 R^1 は、(a) 2, 6 - ジクロロフェニル ; (b) 2, 6 - ジフルオロフェニル ; (c) 置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される 2, 3, 6 - 三置換フェニル基 ; および (d) 基 R^0 (ここで、基 R^0 は、3 ~ 12 炭素環式基もしくは複素環式基 ; または場合により置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基であり ; R^{2a} および R^{2b} は各々水素またはメチルであり ; かつ、 R^3 は特許請求の範囲で定義される通りである] の化合物、またはその塩、互変異性体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

[式中、

R¹ は、

(a) 2, 6 - ジクロロフェニル ;

(b) 2, 6 - ジフルオロフェニル ;

(c) フェニル基の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される 2, 3, 6 - 三置換フェニル基 ; および

(d) 基 R⁰ (ここで、基 R⁰ は、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基 ; または場合によりフッ素、ヒドロキシ、シアノから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ - 8 ヒドロカルビル基 ; 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であり、そのヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は場合により 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)

20

から選択され ;

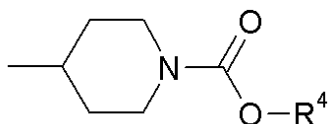
R^{2a} および R^{2b} は各々水素またはメチルであり ; かつ、

A . R¹ が (a) 2, 6 - ジクロロフェニルであって、R^{2a} および R^{2b} が双方とも水素である場合、R³ は、

(i) 基

30

【化 2】

(式中、R⁴ は C₁ - 4 アルキルである) であり得 ; かつ

B . R¹ が (b) 2, 6 - ジフルオロフェニルであって、R^{2a} および R^{2b} が双方とも水素である場合、R³ は、

(ii) N - 置換基が C₁ - 4 アルコキシカルボニルである N - 置換 4 - ピペリジニル基であり得 ; かつ

40

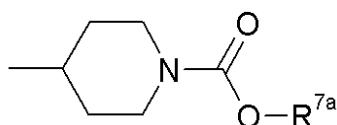
C . R¹ が、(c) フェニル基の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される 2, 3, 6 - 三置換フェニル基であって、R^{2a} および R^{2b} が水素である場合、R³ は本明細書で定義される (i) および (iii) の群から選択することができ ;

D . R¹ が (d)、R⁰ 基 (ここで、R⁰ は、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基 ; または場合によりフッ素、ヒドロキシ、シアノから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ - 8 ヒドロカルビル基 ; 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であり、そのヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は場合により 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) である場合、R³ は、

50

(i i i) 基

【化 3】

(式中、 R^{7a} は、 C_{1-4} アルキル以外の非置換 C_{1-4} ヒドロカルビル；

C_{3-6} シクロアルキル、フッ素、塩素、メチルスルホニル、アセトキシ、シアノ、メトキシ、および基 NR^5R^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されている C_{1-4} ヒドロカルビル；および

基 - $(CH_2)_n - R^8$ (ここで、 n は 0 または 1 であり、 R^8 は、 C_{3-6} シクロアルキル；オキサ - C_{4-6} シクロアルキル；場合によりフッ素、塩素、メトキシ、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 以上の置換基により置換されているフェニル；アザ - ビシクロアルキル基；ならびに O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含み、場合によりメチル、メトキシ、フッ素、塩素、または基 NR^5R^6 により置換されているフェニル、5 員ヘテロアリール基から選択される)

であり得る；

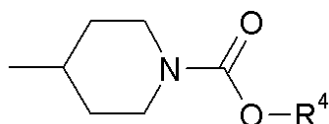
ただし、化合物 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルは除く]

で示される化合物、またはその塩、互変異性体、溶媒和物もしくは N - オキシド。

【請求項 2】

R^1 が (a) 2 , 6 - ジクロロフェニルであり、 R^{2a} および R^{2b} が双方とも水素であり；かつ、 R^3 が (i) 基；

【化 4】

(式中、 R^4 は C_{1-4} アルキルである)

であるが、化合物 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルではない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^4 がメチル、エチル、*i* - プロピル、*n* - ブチルおよび *i* - ブチル基から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^4 がエチルまたはイソプロピルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 がメチル基である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニル、 R^{2a} および R^{2b} が双方とも水素であり、かつ、 R^3 が、N - 置換基が C_{1-4} アルコキシカルボニルである N - 置換 4 - ピペリジニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、フェニル基の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される 2 , 3 , 6 - 三置換フェニル基であり、 R^{2a} および R^{2b} が双方とも水素であり、かつ、 R^3 が請求項 1 で定義された (i) および (i i i) の群から選択される、請求項 1 に記

10

20

30

40

50

載の化合物。

【請求項 8】

前記 2, 3, 6 - 三置換フェニル基が 2 位にフッ素、塩素、メチルまたはメトキシ基を有する、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 2, 3, 6 - 三置換フェニル基が、フッ素および塩素から選択される少なくとも 2 個の置換基の存在を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 2, 3, 6 - 三置換フェニル基が、2, 3, 6 - トリクロロフェニル、2, 3, 6 - トリフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - クロロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル、3 - メチル - 2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - クロロフェニル、2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - フルオロフェニルおよび 2 - メトキシ - 3 - フルオロ - 6 - クロロフェニル基から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

前記 2, 3, 6 - 三置換フェニル基が、2, 3, 6 - トリクロロフェニル、2, 3, 6 - トリフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - クロロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - フルオロフェニルおよび 2 - メトキシ - 3 - フルオロ - 6 - クロロフェニル基から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

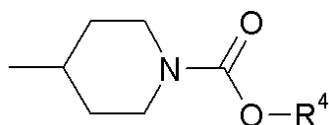
前記 2, 3, 6 - 三置換フェニル基が、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル、および 2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル基から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R³ が基：

【化 5】

30



(式中、R⁴ は C₁ - 4 アルキル基である)

である、請求項 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R⁴ がメチル、エチル、イソプロピルまたは *tert* - ブチル基である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

40

R⁴ がイソプロピルである。請求項 15 に記載の化合物。

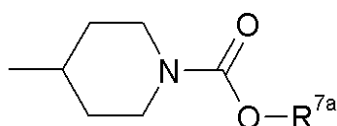
【請求項 16】

R⁴ がメチルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R³ が (*iii*) 基：

【化 6】



50

(式中、 R^{7a} は請求項1で定義された通りである)
である、請求項7～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

R^{7a} がビニルおよび2-プロペニルのような非置換 C_{2-4} アルケニル基である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R^{7a} がビニルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R^{7a} が、 C_{3-6} シクロアルキル、フッ素、塩素、メチルスルホニル、アセトキシ、シアノ、メトキシ、および基 NR^5R^6 から選択される1以上の置換基により置換されている C_{1-4} ヒドロカルビル基である、請求項17に記載の化合物。

10

【請求項21】

R^{7a} が置換メチル基、1-置換エチル基または2-置換エチル基、好ましくは、2-置換エチル基、例えば、2-置換基がメトキシのような単一の置換基である2-置換エチル基である、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

置換 C_{1-4} ヒドロカルビル基が NR^5R^6 により置換され、 NR^5R^6 がジメチルアミノ、またはモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンから選択される複素環式環である、請求項20または請求項21に記載の化合物。

20

【請求項23】

R^{7a} が基- $(CH_2)_n-R^8$ であり、ここで、 n は0または1であり、 R^8 は、シクロプロピル、シクロペンチルのような C_{3-6} シクロアルキル基、またはテトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルのようなオキサ- C_{4-6} シクロアルキル基である、請求項17に記載の化合物。

【請求項24】

n が0である、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

n が1である、請求項23に記載の化合物。

【請求項26】

R^{7a} が基- $(CH_2)_n-R^8$ であり、ここで、 n は0または1であり、 R^8 は、場合によりフッ素、塩素、メトキシ、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルである、請求項17に記載の化合物。

30

【請求項27】

(i) n が0であり、かつ、場合により置換されていてもよいフェニル基(例えば、非置換フェニルまたは4-フルオロフェニル基)がカルバミン酸基の酸素原子に直接結合されているか、または(ii) n が1であり、ゆえに場合により置換されていてもよいフェニル基がベンジル基(例えば、非置換ベンジル)の一部を形成している、請求項26に記載の化合物。

40

【請求項28】

R^{7a} が基- $(CH_2)_n-R^8$ であり、ここで、 n は0または1であり、かつ、 R^8 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み、場合によりメチル、メトキシ、フッ素、塩素、または基 NR^5R^6 により置換されていてもよい5員ヘテロアリール基である、請求項17に記載の化合物。

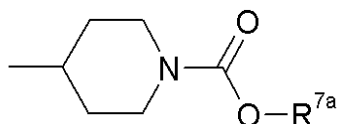
【請求項29】

R^1 が(d)基 R^0 であり、ここで、基 R^0 は、3～12環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；または場合によりフッ素、ヒドロキシ、シアノから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基； C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、および3～12環

50

員を有する炭素環式基もしくは複素環式基であり、そのヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は場合により 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く；かつ、R³ は (i i i) 基：

【化 7】



(式中、R^{7a} は請求項 1 で定義された通りである)

である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 30】

R⁰ がアリール基またはヘテロアリール基である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R⁰ が、非置換型であるか、あるいはハロゲン、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 - もしくはジ - C₁ - 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；基 R^a - R^b { 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、ならびに場合によりヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ - 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 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ - ₈ ヒドロカルビル基から選択され、この C₁ - ₈ ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は場合により O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C (X²)、C (X²) X¹ または X¹C (X²) X¹ により置換されていてもよく；R^c は水素および C₁ - 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 } から選択される 1 以上の置換基 R¹⁵ により置換されているフェニル基である、請求項 30 に記載の化合物。

20

【請求項 32】

R⁰ 上の置換基が、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 R^a - R^b { 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、ならびに場合によりヒドロキシ、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 C₁ - ₈ ヒドロカルビル基から選択され；その C₁ - ₈ ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子が場合により O、S、SO、SO₂、X³C (X⁴)、C (X⁴) X³ または X³C (X⁴) X³ により置換されていてもよく、X³ は O または S であり、かつ、X⁴ は = O または = S である } からなる基 R^{15a} から選択される、請求項 31 に記載の化合物。

30

【請求項 33】

R⁰ が、それが結合しているカルボニル基と一緒に、明細書の表 1 に示される基から選択される部分 R⁰ - CO を形成している、請求項 29 に記載の化合物。

40

【請求項 34】

部分 R⁰ - CO が、(i) 表 1 の基 A ~ BS、または (i i) 基 AJ、AX、BQ、BS および BAI、または (i i i) 基 AJ、BQ および BS、または (i v) 基 AJ および BQ、または (v) 基 BB D、BB I および BB J から選択される、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{7a} が請求項 17 ~ 28 のいずれか一項に定義された通りである、請求項 29 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

50

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸ビニルエステル ; ならびにそれらの塩、溶媒和物、互変異性体および N - オキシドから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

塩、溶媒和物または N - オキシドの形態である、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

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状態の予防または処置に用いるための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

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状態を予防または処置する方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 ~ 37 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 40】

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状態を緩和する、または軽減する方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 ~ 37 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 41】

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起こる疾病または状態を治療する方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 37 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 42】

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起こる疾病または状態を緩和する、または軽減する方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 37 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 43】

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起こる疾病または状態を処置する方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物を、(c d k 1 もしくは c d k 2 のような) c d k キナーゼ活性または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。

【請求項 44】

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起こる疾病または状態を緩和する、または軽減する方法であって、その哺乳類に、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物を、(c d k 1 もしくは c d k 2 のような) c d k キナーゼ活性または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。

【請求項 45】

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 を阻害する方法であって、そのキナーゼを、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載のキナーゼ阻害化合物と接触させることを含む、方法。

【請求項 46】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物を用い、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 の活性を阻害することにより細胞プロセス (例え

10

20

30

40

50

ば、細胞分裂)を調節する方法。

【請求項 47】

明細書に記載の病態の予防または処置に用いるための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

明細書で定義されるいずれか 1 以上の使用を目的とした薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 49】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物と医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 50】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物と経口投与に適した形態の医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 51】

薬剤に用いるための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

前記で示した、また、明細書の他所に示される、いずれかの使用および方法のための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または状態を診断および処置する方法であって、(i) 患者が罹患している、または罹患する可能性のある疾病または状態が、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処置に感受性があるものである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、および(ii) 患者の疾病または状態にそのような感受性があることが示された場合、その後、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することを含む、方法。

【請求項 54】

スクリーニングされ、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処置に感受性があると考えられる疾病または状態に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された患者における病態または状態の処置または予防を目的とした薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

哺乳類において腫瘍増殖を阻害するのに用いるための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

(例えば、哺乳類における)腫瘍細胞の増殖を阻害するのに用いるための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

哺乳類(例えば、ヒト)において腫瘍増殖を阻害する方法であって、その哺乳類(例えば、ヒト)に、有効に腫瘍増殖を阻害する量の請求項 1 ~ 37 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 58】

腫瘍細胞(例えば、ヒトのような哺乳類に存在する腫瘍細胞)の増殖を阻害する方法であって、その腫瘍細胞を、有効に腫瘍細胞の増殖を阻害する量の請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

【請求項 59】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項で定義された化合物を製造する方法であって、

(i) 式(XVII) :

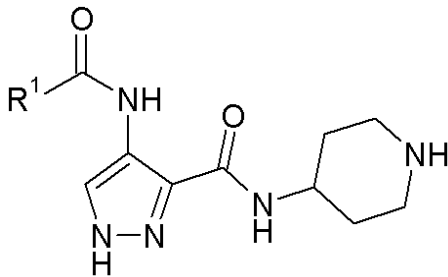
10

20

30

40

【化 8】



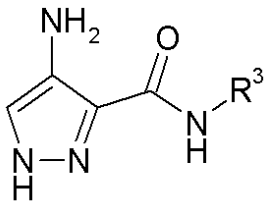
(XV I I)

10

の化合物と適当なクロロホルメート誘導体を反応させること；

(i i) 式 (X V I) ；

【化 9】



(XV I)

20

の化合物と式 R^1CO_2H の化合物をアミドカップリング条件下で反応させること
を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) およびグリコーゲンシンターゼキナーゼ (GSK) の活性を阻害または調節するピラゾール化合物、キナーゼが介在する病態または状態の処置または予防におけるこれら化合物の使用、およびキナーゼ阻害活性または調節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。

30

【背景技術】

【0002】

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 (例えば、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 (例えば、Hanks, S. K., Hunter, T., FASEBJ., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); 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))。

40

【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

50

ンパク質の生物機能を調節または調整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。

【0005】

サイクリン依存性キナーゼ

真核細胞分裂のプロセスは、G 1、S、G 2 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 cdc2（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節されることで、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 G 1 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。G 1 限界点において G 1 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、G 1 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 G 2 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。有糸分裂と、それを引き起こす G 2 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】

G 1 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。G 1 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、G 1 からの進行、さらには S 期に入るために必要なサイクリン 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

10

20

30

40

50

／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ェン刺激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

【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】

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参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Munc18／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でcdk5活性の脱調節は、虚血、興奮毒性およびβ-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関連づけられており、従って、これらの疾病に対する治療標的として注目される。

20

【0011】

cdk7は、cdc2CAK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。cdk7は、RNAポリメラーゼII C末端ドメイン(CTD)活性を有するTFIIH転写複合体の成分として同定されている。これは、Tatが介在する生化学経路を介したHIV-1転写の調節と関連づけられている。cdk8はサイクリンCと結合し、RNAポリメラーゼIIのCTDのリン酸化に関連付けられている。同様に、cdk9／サイクリン-T1複合体(P-TFb複合体)は、RNAポリメラーゼIIの伸張制御に関連付けられている。また、PTF-bは、サイクリンT1との相互作用を介したウイルス性トランス活性化因子TatによるHIV-1ゲノムの転写の活性化に必要とされる。従って、cdk7、cdk8、cdk9およびP-TFb複合体は、抗ウイルス治療の可能性のある標的となる。

30

【0012】

分子レベルで、cdk／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。cdkのリン酸化は、cdk活性化キナーゼ群(CAK)および／またはwee1、Myc1およびMik1などのキナーゼによって行われる。脱リン酸化は、cdc25(aおよびc)、pp2aまたはKAPなどのホスファターゼによって行われる。

40

【0013】

cdk／サイクリン複合体活性は、さらに、Kip／CipファミリーまたはINKファミリーという、内因性の細胞タンパク質阻害剤の2つのファミリーにより調節され得る。INKタンパク質は、cdk4およびcdk6と特異的に結合する。p16^{ink4}(MTS1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。Kip／Cipファミリーは、p21^{Cip}

50

$p 27^{Kip1}$ 、 $p 53^{Kip1}$ および $p 53^{Kip2}$ などのタンパク質を含む。上記したように、 $p 21$ は $p 53$ により誘導され、 $cdk2$ / サイクリン (E / A) および $cdk4$ / サイクリン (D1 / D2 / D3) 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 $p 27$ 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 D1 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。

【0014】

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 cdk 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。 cdk 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 cdk または特定の cdk を標的とした治療薬を用いた、癌などの増殖性疾患の処置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。 cdk 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処置するのに使用できると考えられる。また、 cdk 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、上記の疾病の処置において臨床的利益をもたらす得る。 cdk 標的抗癌療法は、DNA 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。

【0015】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 (GSK3) は、ヒトにおいて偏在発現する2つのイソ型 (GSK3 α と GSK3 β) として生じるセリン - トレオニンキナーゼである。GSK3 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 GSK3 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 GSK3 はサイクリン依存性キナーゼ (CDK) に最も近い。

【0016】

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 - 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 Ser 21 におけるリン酸化、または GSK3 の Ser 9 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 GSK3 β 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 Phe 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。

【0017】

GSK3 は哺乳類インスリン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す、次に、インスリン受容体基質 (

I R S) タンパク質の原形質膜への動員が起こる。これらの I R S 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 (P I 3 K) 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 (P I P 3) 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 (P D K 1) とタンパク質キナーゼ B (P K B または A k t) の膜への同時局在を助け、そこで、P D K 1 は P K B を活性化する。P K B はリン酸化され、それによってそれぞれ S e r 9 または s e r 2 1 のリン酸化により G S K 3 および / または G S K を阻害することができる。この G S K 3 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、G S K 3 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。G S K 3 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 2 B (e I F 2 B) がある。e I F 2 B はリン酸化によって不活性化され、従って、タンパク質の生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」タンパク質 (m T O R) の不活性化による G S K 3 の阻害はタンパク質生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 (M A P K A P - K 1 または R S K) などのキナーゼによる G S K 3 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 (M A P K) 経路を介した G S K 3 活性の調節の証拠がいくつかある。これらのデータは、G S K 3 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節され得ることを示唆する。

10

20

30

40

【 0 0 1 8 】

また、G S K 3 が脊椎動物 W n t 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。G S K 3 は W n t 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 (A P C) 遺伝子産物および - カテニンなどの G S K 3 基質の脱リン酸化をもたらし得る。W n t 経路の調節の異常は多くの癌に関連している。A P C および / または - カテニンの突然変異は結腸直腸癌および他の腫瘍に共通している。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節し得る。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節における 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态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ことが示されている。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 微細線維の形成をもたらし得る。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し得る。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。

【 0 0 1 9 】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)

細胞周期の進行は負の細胞周期レギュレーターであるサイクリン、サイクリン依存性キナーゼ (C D K)、および 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

50

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当であるかどうかの分析では、単変量解析と多変量解析の双方で、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, Spain.

10

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

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应答することができない。さらに、フルダラビンで処置した全ての 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一時的なものとなる (Rai KR, Peterson B, Elias L, Shepherd L, Hines J, Nelson D, Cheson B, Kolitz J, Schiffer CA: A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia, A CALGB SWOG, CTG/NCI-C and ECOG Inter-Group Study. Blood 88:141a, 1996 (abstr 552, suppl 1))。従って、この疾病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 C L L 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。

20

30

【 0 0 2 2 】

最も包括的に研究されている、C L L 患者の不十分な治療応答と生存率の悪さの一樣な推定因子は、点突然変異または染色体 1 7 p 1 3 の欠失を特徴とするような異常な P 5 3 機能である。実際、異常な p 5 3 機能を有する C L L 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。C L L における p 5 3 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、この疾病の処置に大きな進展をもたらす可能性がある。

【 0 0 2 3 】

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 C Y C 2 0 2 は、in vitro において B 細胞慢性リンパ性白血病 (B - C L L) 由来の悪性細胞のアポトーシスを誘導する。

40

【 0 0 2 4 】

フラボピリドール暴露はカスパーゼ 3 活性の刺激、ならびに B - C L L 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 p 2 7 (k i p 1) のカスパーゼ依存性切断をもたらす (Blood. 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 J K, Fuchs EJ, Lehman TA, Nguyen PL, Flinn IW, Diehl LF, Sausville E, Grever MR)。

50

【 0 0 2 5 】

先行技術

Du PontのW O 0 2 / 3 4 7 2 1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。

【 0 0 2 6 】

Bristol Myers SquibbのW O 0 1 / 8 1 3 4 8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。

【 0 0 2 7 】

Bristol Myers SquibbのW O 0 0 / 6 2 7 7 8もまた、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。

【 0 0 2 8 】

CyclacelのW O 0 1 / 7 2 7 4 5 A 1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、それらを含む医薬組成物、ならびにサイクリン依存性キナーゼ (C D K) 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処置におけるそれらの使用を記載している。

【 0 0 2 9 】

AgouronのW O 9 9 / 2 1 8 4 5は、C D K 1、C D K 2、C D K 4、およびC D K 6などのサイクリン依存性キナーゼ (C D K) 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む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処置方法にも向けられる。

【 0 0 3 0 】

AgouronのW O 0 1 / 5 3 2 7 4は、C D K 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。

【 0 0 3 1 】

W O 0 1 / 9 8 2 9 0 (Pharmacia & Upjohn)は、タンパク質キナーゼ阻害剤としての、ある種の3 - アミノカルボニル - 2 - カルボキサミドチオフエン誘導体を開示している。

【 0 0 3 2 】

AgouronのW O 0 1 / 5 3 2 6 8およびW O 0 1 / 0 2 3 6 9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。これら A g o u r o n の化合物は直接的またはC H = C HもしくはC H = N基を介してインダゾール環の3位と結合したアリールまたはヘテロアリール環を有する。

【 0 0 3 3 】

W O 0 0 / 3 9 1 0 8およびW O 0 2 / 0 0 6 5 1 (双方ともDu Pont Pharmaceuticals) は、トリプシン様セリンプロテアーゼ酵素、特にX a 因子およびトロンビンの阻害剤である複素環式化合物を記載している。これらの化合物は抗凝固薬として、または血栓塞栓性疾患の予防に有用であると述べられている。

【 0 0 3 4 】

U S 2 0 0 2 / 0 0 9 1 1 1 6 (Zhuら) 、W O 0 1 / 1 9 7 9 8およびW O 0 1 / 6 4 6 4 2は各々、X a 因子の阻害剤としての複素環式化合物の多様な群を開示している。いくつかの1 - 置換ピラゾールカルボキサミドを開示し例示している。

【 0 0 3 5 】

米国特許第6 , 1 2 7 , 3 8 2号、W O 0 1 / 7 0 6 6 8、W O 0 0 / 6 8 1 9 1、W O 9 7 / 4 8 6 7 2、W O 9 7 / 1 9 0 5 2およびW O 9 7 / 1 9 0 6 2 (全てAllerganに対するもの) は各々、癌を含む種々の過増殖性疾患の処置に用いるための、レチノイド様活性を有する化合物を記載している。

【 0 0 3 6 】

W O 0 2 / 0 7 0 5 1 0 (Bayer)は、心血管疾患の処置に用いるための、ある種のアミ

10

20

30

40

50

ノ - ジカルボン酸化合物を記載している。この文書では、全般的にピラゾールが記載されているが、ピラゾールの具体例は示されていない。

【 0 0 3 7 】

W O 9 7 / 0 3 0 7 1 (Knoll AG)は、中枢神経系疾患の処置に用いるための、ある種のヘテロシクリル - カルボキサミド誘導体を開示している。複素環式基の例として全般的にピラゾールが記載されているが、具体的なピラゾール化合物は開示も例示もされていない。

【 0 0 3 8 】

W O 9 7 / 4 0 0 1 7 (Novo Nordisk)は、タンパク質チロシンホスファターゼのモジュレーターである化合物を記載している。

10

【 0 0 3 9 】

W O 0 3 / 0 2 0 2 1 7 (Univ. Connecticut)は、神経症状を処置するためのカンナビノイド受容体モジュレーターとしての、ある種のピラゾール 3 - カルボキサミドを記載している。この明細書 (第 1 5 頁) には、これらの化合物が癌の化学療法に使用可能であると述べられているが、これらの化合物が抗癌剤として活性があるかどうか、またはこれらの化合物が他の目的で投与されるかどうかは明示されていない。

【 0 0 4 0 】

W O 0 1 / 5 8 8 6 9 (Bristol Myers Squibb)は、とりわけ、様々な疾病を処置するために使用可能であるカンナビノイド受容体モジュレーターを開示している。意図される主要な使用は呼吸器系疾患の処置であるが、癌の処置も挙げられている。

20

【 0 0 4 1 】

W O 0 1 / 0 2 3 8 5 (Aventis Crop Science)は、殺真菌薬としての 1 - (キノリン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール誘導体を開示している。合成中間体として、1 - 非置換ピラゾールが開示されている。

【 0 0 4 2 】

W O 2 0 0 4 / 0 3 9 7 9 5 (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むアミドを開示している。これらの化合物は高脂血症のような症状を処置するのに有用であると述べられている。

【 0 0 4 3 】

W O 2 0 0 4 / 0 0 0 3 1 8 (Cellular Genomics)は、キナーゼモジュレーターとしての種々のアミノ置換単環を開示している。例示されている化合物にはピラゾールはない。

30

【 0 0 4 4 】

本願の優先日の後に公開された本発明者らの同時係属出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 2 5 6 は、C D K および G S K - 3 キナーゼの阻害剤としての 3 , 4 - 二置換ピラゾール化合物を開示している。

【 発明の開示 】

【 0 0 4 5 】

発明の概要

本発明は、サイクリン依存性キナーゼ阻害または調節活性およびグリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 (G S K 3) 阻害または調節活性を有し、これらのキナーゼが介在する病態または状態を予防または処置するのに有用であると考えられる化合物を提供する。

40

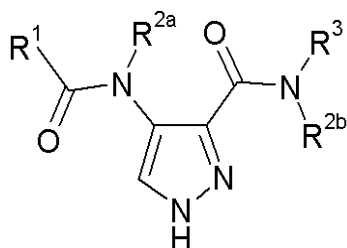
【 0 0 4 6 】

よって、例えば、本発明の化合物は癌を緩和する、または軽減するのに有用であると考えられる。

【 0 0 4 7 】

第 1 の態様において、本発明は、

【化 1】



(I)

[式中、

R¹ は、

(a) 2 , 6 - ジクロロフェニル ;

(b) 2 , 6 - ジフルオロフェニル ;

(c) フェニル基の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される 2 , 3 , 6 - 三置換フェニル基 ; および

(d) 基 R⁰ (ここで、基 R⁰ は、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基 ; または場合によりフッ素、ヒドロキシ、シアノから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ - ₈ ヒドロカルビル基 ; 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であり、そのヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は場合により 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)

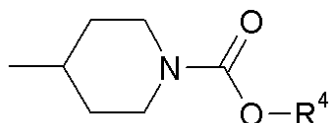
から選択され ;

R²ᵃ および R²ᵇ は各々水素またはメチルであり ; かつ、

A . R¹ が (a) 2 , 6 - ジクロロフェニルであって、R²ᵃ および R²ᵇ が双方とも水素である場合、R³ は、

(i) 基

【化 2】



(式中、R⁴ は C₁ - ₄ アルキルである) であり得 ; かつ

B . R¹ が (b) 2 , 6 - ジフルオロフェニルであって、R²ᵃ および R²ᵇ が双方とも水素である場合、R³ は、

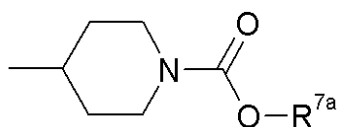
(i i) N - 置換基が C₁ - ₄ アルコキシカルボニルである N - 置換 4 - ピペリジニル基であり得 ; かつ

C . R¹ が、(c) フェニル基の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される 2 , 3 , 6 - 三置換フェニル基であって、R²ᵃ および R²ᵇ が水素である場合、R³ は本明細書で定義される (i) および (i i i) の群から選択することができ ;

D . R¹ が (d)、R⁰ 基 (ここで、R⁰ は、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基 ; または場合によりフッ素、ヒドロキシ、シアノから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C₁ - ₈ ヒドロカルビル基 ; 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であり、そのヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は場合により 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) である場合、R³ は、

(i i i) 基

【化 3】



(式中、 R^{7a} は、

C_{1-4} アルキル以外の非置換 C_{1-4} ヒドロカルビル；

C_{3-6} シクロアルキル、フッ素、塩素、メチルスルホニル、アセトキシ、シアノ、メトキシ、および基 NR^5R^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されている C_{1-4} ヒドロカルビル；および

10

基 - $(CH_2)_n - R^8$ (ここで、 n は 0 または 1 であり、 R^8 は、 C_{3-6} シクロアルキル；オキサ - C_{4-6} シクロアルキル；場合によりフッ素、塩素、メトキシ、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニル；アザ - ビシクロアルキル基；ならびに O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含み、場合によりメチル、メトキシ、フッ素、塩素、または基 NR^5R^6 により置換されていてもよい、5 員ヘテロアリール基から選択される)

であり得る；

ただし、化合物 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルは除く]

20

で示される化合物、またはその塩、互変異性体、溶媒和物もしくは N - オキシドを提供する。

【0048】

本発明はまた、とりわけ下記を提供する。

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状態の予防または処置に用いるための、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例。

【0049】

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状態を予防または処置する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例を投与することを含む方法。

30

【0050】

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状態を緩和する、または軽減する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例を投与することを含む方法。

【0051】

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起こる疾病または状態を処置する方法であって、その哺乳類に、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例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。

40

【0052】

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起こる疾病または状態を緩和する、または軽減する方法であって、その哺乳類に、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例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。

【0053】

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起こる疾病または状態

50

態を処置する方法であって、その哺乳類に、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例を、c d k キナーゼ (c d k 1 もしくは c d k 2 など) 活性または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。

【0054】

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起こる疾病または状態を緩和する、または軽減する方法であって、その哺乳類に、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例を、c d k キナーゼ (c d k 1 もしくは c d k 2 など) 活性または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。

10

【0055】

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 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) のキナーゼ阻害化合物またはそのサブグループもしくは例を接触させることを含む方法。

【0056】

本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例を用い、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 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) を調節する方法。

【0057】

本明細書に記載の病態の予防または処置に用いるための、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例。

20

【0058】

本明細書で定義される 1 以上の使用を目的とした薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例の化合物の使用。

【0059】

本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例と医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【0060】

本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例と経口投与に適した形態の医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

30

【0061】

水における溶解度が 25 mg / ml より大きい、典型的には 50 mg / ml より大きい、好ましくは 100 mg / ml より大きい塩の形態の、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例を含む医薬組成物を、水溶液の形態で投与するための医薬組成物。

【0062】

医療に用いるための、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例。

【0063】

サイクリン依存性キナーゼが介在する病態または状態を診断および処置する方法であって、(i) 患者が罹患している、または罹患する可能性のある疾病または状態が、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処置に感受性があるものである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、および(ii) 患者の疾病または状態にそのような感受性があることが示された場合、その後、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例を患者に投与することを含む方法。

40

【0064】

スクリーニングされ、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処置に感受性があると考えられる疾病または状態に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された患者における病態または状態の処置または予防を目的とした薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはそのサブグループもしくは例の

50

使用。

【0065】

哺乳類において腫瘍増殖を阻害するのに用いるための、本明細書で定義される式(I)の化合物またはそのサブグループもしくは例。

【0066】

(例えば、哺乳類における)腫瘍細胞の増殖を阻害するのに用いるための、本明細書で定義される式(I)の化合物またはそのサブグループもしくは例。

【0067】

哺乳類(例えば、ヒト)において腫瘍増殖を阻害する方法であって、その哺乳類(例えば、ヒト)に、有効に腫瘍増殖を阻害する量の本明細書で定義される式(I)の化合物またはそのサブグループもしくは例を投与することを含む方法。

10

【0068】

腫瘍細胞(例えば、ヒトなどの哺乳類に存在する腫瘍細胞)の増殖を阻害する方法であって、その腫瘍細胞を、有効に腫瘍細胞の増殖を阻害する量の本明細書で定義される式(I)の化合物またはそのサブグループもしくは例と接触させることを含む方法。

【0069】

前記で示した、また、本明細書の他所に示される、いずれかの使用および方法のための、本明細書で定義される化合物。

【0070】

一般選択肢および定義

20

本節では、本願の他の全ての節と同様に、特に断りのない限り、式(I)という場合には、本明細書で定義される式(I)の全てのサブグループを含み、「サブグループ」とは、本明細書で定義される全ての選択肢、実施形態、例および特定の化合物を含む。

【0071】

さらに、式(I)の化合物およびそのサブグループという場合には、後述されるようなその塩、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を含む。

【0072】

30

次の一般選択肢および定義は、特に断りのない限り、 $R^1 \sim R^8$ の各々、ならびにそれらの種々のサブグループ、部分定義、例および実施形態に当てはまる。

【0073】

本明細書において式(I)に対する言及はいずれも、特に断りのない限り、式(I)の範囲内の化合物およびそのサブグループ、ならびにその選択肢および例についても当てはまるものと見なされる。

【0074】

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、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、より一般的には9または10環員を含むものがある。

40

【0075】

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、芳香族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、芳香族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

50

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、基は芳香環によって結合されてもよいし、または非芳香環によって結合されてもよい。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以上の基 R 1 5 で置換されていてもよい。

【0076】

「非芳香族基」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1を超える価数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」および「飽和」とは、環原子環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さらなる例として、シクロヘキセニルがある。

10

【0077】

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、またはさらなる例としては、2つの縮合5員環から形成された二環式構造であり得る。各環は、一般に窒素、硫黄および酸素から選択される約4個までの異種原子を含んでいてもよい。一般に、ヘテロアリール環は、3個以内のヘテロ原子、より一般的には2個以内のヘテロ原子、例えば、1個のヘテロ原子を含む。一実施態様によれば、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。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、環のアミノ基置換基を含むヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子数は5個未満である。

20

【0078】

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。

30

【0079】

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。

【0080】

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；

40

50

n) 1、2 または 3 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ル環；および

o) 1、2 または 3 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。

【0081】

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

【0082】

別の 5 員環と縮合した 5 員環を含む二環式ヘテロアリア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。

10

【0083】

5 員環と縮合した 6 員環を含む二環式ヘテロアリア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、イソベンゾフラン、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）、ベンゾジオキサ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。

20

【0084】

2 つの縮合 6 員環を含む二環式ヘテロアリア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プテリジン基が挙げられる。

【0085】

ヘテロアリアル基の 1 つのサブグループとしては、ピリジル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズフラニル、ベンズチエニル、クロマニル、チオクロマニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾール、ベンズチアゾリルおよびベンズイソチアゾール、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、プリニル（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾリル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、イソクロメニル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、キノリジニル、ベンゾキサジニル、ベンゾジアジニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニルおよびプテリジニル基が含まれる。

30

40

【0086】

芳香環と非芳香環を含む多環式アリアル基およびヘテロアリアル基の例としては、テト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、ジヒドロベンズチエン、ジヒドロベンズフラン、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシ、ベンゾ [1, 3] ジオキサソール、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。

【0087】

炭素環式アリアル基の例としては、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。

【0088】

50

非芳香族複素環式基の例としては、3～12環員、一般に4～12環員、より一般的には5～10環員基を有する非置換型または置換型（1以上のR¹⁻⁵基による）の複素環式基を含む。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、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個、2個、3個または4個のヘテロ原子環員）を有する。

【0089】

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

【0090】

これらの複素環式基は、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エ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、環状チオエステル、環状エステル部分（例えば、ブチロラク톤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。複素環式基のさらなる例としては、環状尿素部分（例えば、イミダゾリジン-2-オンの場合）を含むものがある。

10

【0091】

複素環式基のあるサブセットでは、複素環式基は、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エ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、チオモルホリン）を含む。

20

【0092】

単環式非芳香族複素環式基の例として、5員、6員および7員の単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）、ジヒドロチオフエン、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エン、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、チオモルホリンおよびその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

【0093】

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

【0094】

非芳香族複素環式基の別のサブセットは、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、ピペラジンおよびN-アルキルピペラジン（N-メチルピペラジンなど）からなる。

【0095】

複素環式基のある特定のサブセットは、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよびN-アルキルピペラジン（例えば、N-メチルピペラジン）、および場合によりチオモルホリンからなる。

【0096】

50

非芳香族炭素環式基の例としては、シクロヘキシル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。

【0097】

好ましい非芳香族炭素環式基は単環式環であり、最も好ましくは飽和単環式環である。

【0098】

典型的な例は、3員、4員、5員および6員の飽和炭素環式環、例えば、場合により置換されていてよいシクロペンチルおよびシクロヘキシル環である。

【0099】

非芳香族炭素環式(carbocyclic)基の例の1つのサブセットは、非置換型または置換型(1以上の R^{1-5} 基による)の単環式基、特に、飽和単環式基、例えば、シクロアルキル基を含む。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、シクロヘキシル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ル、特に、シクロヘキシルが挙げられる。

【0100】

非芳香族環式基のさらなる例としては、ビスシクロアルカンおよびアザビスシクロアルカンなどの架橋環系が挙げられるが、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つの環が2個を超える原子を共有している環系を意味する(例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992参照)。架橋環系の例としては、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザ-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、アザ-ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.2.1]オクタンおよびアザ-ビスシクロ[3.2.1]オクタンが挙げられる。架橋環系の特定の例は、1-アザ-ビスシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル基である。

【0101】

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、非置換型であるか、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_{1-4} 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{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および複素環式基、ならびにヒドロキシ、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および複素環式基から選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよい 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 $X^1C(X^2)X^1$ で場合により置換されていてよい}から選択される1以上の置換基 R^{1-5} で置換されており；

R^c は水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され；

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。

【0102】

置換基 R^{1-5} 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^{1-5} で置換されていてよい。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^{1-5} 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、 R^{1-0} の定義において上記で挙げた基から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

これらの置換基 R^{1-5} は、せいぜい 20 個の非水素原子、例えば、15 個の非水素原子、例えば、せいぜい 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 個の非水素原子を含むように選択することができる。

【 0 1 0 4 】

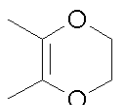
これらの炭素環式基および複素環式基が、同じまたは隣接する環原子上に 1 対の置換基を有する場合、その 2 つの置換基は環式基を形成するように連結していてもよい。従って、2 つの隣接する R^{1-5} 基は、それらが結合している炭素原子またはヘテロ原子と一緒にあって、5 員のヘテロアリール環、または 5 員もしくは 6 員の非芳香族炭素環式環または複素環式環を形成していてもよく、ここで、該ヘテロアリール基および複素環式基は、N、O および S から選択されるヘテロ原子環員を 3 個まで含む。例えば、環の隣接する炭素原子上の隣接する 1 対の置換基は 1 以上のヘテロ原子および場合により置換されていてもよいアルキレン基を介して連結し、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。

10

【 0 1 0 5 】

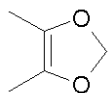
このような連結置換基の例としては、

【 化 4 】

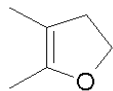


20

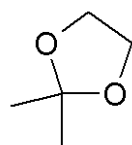
【 化 5 】



【 化 6 】

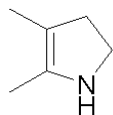


【 化 7 】

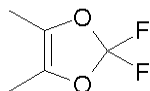


30

【 化 8 】

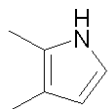


【 化 9 】

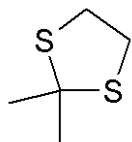


40

【 化 10 】



【化 1 1】



が挙げられる。

【0 1 0 6】

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。フッ素および塩素は特に好ましい。

10

【0 1 0 7】

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、全炭素の主鎖を有する脂肪族基、脂環式基および芳香族基を含む一般用語であり、特に断りのない限り、炭素原子と水素原子からなる。

【0 1 0 8】

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

【0 1 0 9】

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、または記載のように、本明細書で定義される 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枝は、特に断りのない限り、式 (I) の化合物についての種々の置換基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てはまる。

20

【0 1 1 0】

本明細書において接頭辞「 C_{x-y} 」(ここで、 x および y は整数である) は、所与の基における炭素原子の数を示す。従って、 C_{1-4} ヒドロカルビル基は 1 ~ 4 個の炭素原子を含み、 C_{3-6} シクロアルキル基は 3 ~ 6 個の炭素原子を含むなどである。

【0 1 1 1】

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

30

【0 1 1 2】

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} ヒドロカルビル基または C_{2-3} ヒドロカルビル基または C_{2-4} 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、具体例は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 ヒドロカルビル基から選択されるいずれかの個別値または値の組合せである。

40

【0 1 1 3】

「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、例えば、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} アルキル基または C_{2-3} アルキル基または C_{2-4} アルキル基) のような C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

【0 1 1 4】

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、シクロペンタン、シ

50

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、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基が挙げられる。

【0115】

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、 $C_2 - C_4$ アルケニル基のような $C_2 - C_6$ アルケニル基が挙げられる。

【0116】

10

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、 $C_3 - C_6$ シクロアルケニル基が挙げられる。

【0117】

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、 $C_2 - C_4$ アルキニル基のような $C_2 - C_6$ アルキニル基が挙げられる。

【0118】

20

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。

【0119】

シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、炭素環式アラルキル基、アラルケニル基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基およびシクロペンテニルメチル基が挙げられる。

【0120】

ヒドロカルビル基は、存在し、記載されている場合には、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- $C_1 - C_4$ 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）の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以上の置換基で場合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。一実施態様では、好ましい置換基としては、3～7環員、より一般的には3、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。

30

【0121】

記載のように、ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子が、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ （式中、 X^1 および X^2 は、上記で定義した通りであり、ただし、ヒドロカルビル基の少なくとも1つの炭素原子は残っている）で場合により置換されていてもよい。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、列挙した原子または基のうちの1つで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、それらを置換する基の直鎖または主鎖原子の数に相当する。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で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（OまたはSで置換されたC）、アミド、エステル、チオアミドおよびチオエステル（ $X^1C(X^2)$ または $C(X^2)X^1$ で置換されたC）、スルホンおよびスルホキシド（SOまたは SO_2 で置換されたC）、アミン（ NR^c で置換されたC）が挙げられる。さらなる例としては、尿素、カーボネート、およびカルバメート（ $X^1C(X^2)X^1$ で置換されたC-C-C）が挙

40

50

げられる。

【0122】

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、場合によって窒素、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5～6環員の環構造を形成してもよい。

【0123】

本明細書において「アザ-シクロアルキル」とは、1個の炭素環員が窒素原子により置換されているシクロアルキル基をさす。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、1個の炭素環員が酸素原子により置換されているシクロアルキル基をさす。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2個の窒素原子により、または2個の酸素原子により、または1個の窒素原子と1個の酸素原子により置換されているシクロアルキル基をさす。よって、オキサ-C₄₋₆シクロアルキル基には、3～5個の炭素環員と1個の酸素環員が存在する。例えば、オキサ-シクロヘキシル基は、テトラヒドロピラニル基である。

10

【0124】

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)で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(O)O、OC(S)O、SC(S)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(O)NR^c、OC(S)NR^c、SC(S)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、上記で定義した通りである)から選択される化合物が含まれる。

20

30

【0125】

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に場合によって置換されたC₁₋₈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。

【0126】

R^aがOであり、R^bがC₁₋₈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、C₁₋₆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C₁₋₄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ルオキシなどのC₃₋₆シクロアルコキシ)およびシクロアルキアルコキシ(cycloalkylalkoxy)(例えば、シクロプロピルメトキシなどのC₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₂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。

40

【0127】

これらのヒドロカルビルオキシ基は、本明細書で定義した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)、C₁₋

50

₂ アルコキシ（例えば、メトキシエトキシの場合）、ヒドロキシ - C₁ - ₂ 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）で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、C₁ - ₄ アルキル - ピペラジン、C₃ - ₇ - 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 C₁ - ₄ 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 C₁ - ₃ アルコキシ基であるものがある。

【0128】

アルコキシ基は、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単環式基、ならびに N - ベンジル、N - C₁ - ₄ アシルおよび N - C₁ - ₄ アルコキシカルボニルなどのその N - 置換誘導体により置換されていてもよい。特定の例としては、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。

【0129】

R^a が結合であり、R^b が C₁ - ₈ 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で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で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）、またはヒドロキシで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）、C₁ - ₈ アシルオキシで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）、アルコキシで置換されたアルキル基（例えば、メトキシエチルの場合のメトキシなどの C₁ - ₂ 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。

【0130】

環式基で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、C₁ - ₄ - アルキル - ピペラジン、C₃ - ₇ - 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 C₁ - ₄ 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 C₁ - ₃ アルキル基であるものがある。環式基で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。

【0131】

アリール基またはヘテロアリール基で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。

【0132】

R^a が SO₂NR^c であるとき、R^b は例えば水素または場合により置換されていてもよい C₁ - ₈ 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もよい。R^a が SO₂NR^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、C₁ - ₄ アルキルアミノスルホニルおよびジ - C₁ - ₄ アルキルアミノスルホニル基、およびピペリジン、モルホリン、ピロリジン、または場合により 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ンアミドが挙げられる。

【0133】

R^a - R^b 基の例としては、R^a が SO₂ である場合の例としては、アルキルスルホニ

10

20

30

40

50

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。

【0134】

R^a が NR^c である場合、 R^b は例えば、水素または場合により置換されていてもよい 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ルアミノ）が挙げられる。

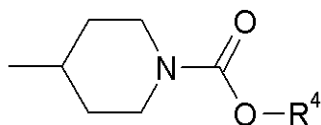
10

【0135】

$R^0 \sim R^8$ および R^{15} の具体例および選択肢

一実施形態では、 R^1 は (a) 2, 6 - ジクロロフェニルであり、 R^{2a} および R^{2b} は双方とも水素であり； R^3 は (i) 基：

【化12】



20

(式中、 R^4 は C_{1-4} アルキルである)

である（ただし、化合物 4 - { [4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルは除く）。

【0136】

C_{1-4} アルキル基は、上記の一般選択肢および定義の節に示されている。よって、 C_{1-4} アルキル基は、 C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル基であり得る。特に C_{1-4} アルキル基はメチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-ブチルおよび *i*-ブチル基である。「アルキル」とは、直鎖アルキル基と分枝鎖アルキル基の双方を含む。

【0137】

30

C_{1-4} アルキル基群には、
 C_{1-3} アルキル基；
 C_{1-2} アルキル基；
 C_{2-3} アルキル基；および
 C_{2-4} アルキル基
 のサブグループである。

【0138】

C_{1-4} アルキル基の特定の例としては、
 メチル基；
 エチル基；
n-プロピル基；
i-プロピル基；
n-ブチル基；
i-ブチル基；および
tert-ブチル基
 がある。

40

【0139】

1つの特定のサブグループは C_{1-3} アルキルである。このサブグループには、メチル、エチル、*n*-プロピルおよび *i*-プロピル基がある。

【0140】

50

C₁ - 4 アルキル基のさらなるサブグループは、メチル、エチル、i - プロピルおよび i - ブチル基からなる。

【0141】

C₁ - 4 アルキル基の別のサブグループは、メチル、エチル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチルおよび tert - ブチル基からなる。

【0142】

1つの特定の基は、メチル基である。

【0143】

他の特定の基 R⁴ は、エチルおよびイソプロピルである。

【0144】

もう1つの実施形態では、R¹ は (b) 2, 6 - ジフルオロフェニルであり、R^{2a} および R^{2b} は双方とも水素であり、R³ は、

(ii) N - 置換 4 - ピペリジニル基であり、ここで、N - 置換基は C₁ - 4 アルコキシカルボニルである。

【0145】

さらなる実施形態では、R¹ は (c) 2, 3, 6 - 三置換フェニル基であり、ここで、フェニル基の置換基はフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択され；R^{2a} および R^{2b} は双方とも水素であり；R³ は、本明細書で定義される (i) 群および (iii) 群から選択される。

【0146】

一般に、この 2, 3, 6 - 三置換フェニル基は、2 位にフッ素、塩素、メチルまたはメトキシ基を有する。2, 3, 6 - 三置換フェニル基は好ましくは、フッ素および塩素から選択される少なくとも 2 つの置換基を有する。メトキシ基は、存在する場合、フェニル基の好ましくは 2 位または 6 位、より好ましくは 2 位に存在する。

【0147】

2, 3, 6 - 三置換フェニル基の特定の例は、2, 3, 6 - トリクロロフェニル、2, 3, 6 - トリフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - クロロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル、3 - メチル - 2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - クロロフェニル、2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - フルオロフェニルおよび 2 - メトキシ - 3 - フルオロ - 6 - クロロフェニル基である。

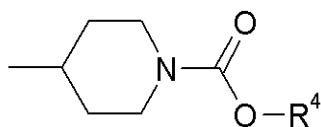
【0148】

より特定の例は、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル、および 2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル基である。

【0149】

R¹ が本明細書で定義される 2, 3, 6 - 三置換フェニル基である 1 つのサブグループの化合物では、R³ は (i) 基：

【化 13】



(式中、R⁴ は本明細書で定義される C₁ - 4 アルキル基である) である。

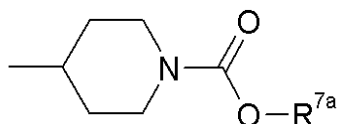
【0150】

このサブグループの化合物では、C₁ - 4 アルキル基の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチルおよび tert - ブチルが挙げられる。特定の C₁ - 4 アルキル基としては、メチル、エチル、イソプロピルおよび tert - ブチルであり、1つの好ましい C₁ - 4 アルキル基としてはイソプロピルである。

【 0 1 5 1 】

R¹ が本明細書で定義される 2, 3, 6 - 三置換フェニル基である化合物の別のサブグループでは、R³ は (i i i) 基 :

【 化 1 4 】



(式中、R^{7a} は本明細書で定義される通りである)

である。

10

【 0 1 5 2 】

この実施形態では、R^{7a} が C₁ - 4 アルキル以外の非置換 C₁ - 4 ヒドロカルビルである場合、特定のヒドロカルビル基としては、ビニルおよび 2 - プロペニルなどの非置換 C₂ - 4 アルケニル基である。好ましい基 R^{7a} はビニルである。

【 0 1 5 3 】

置換 C₁ - 4 ヒドロカルビル基は、C₃ - 6 シクロアルキル、フッ素、塩素、メチルスルホニル、アセトキシ、シアノ、メトキシから選択される 1 以上の置換基のより置換されている C₁ - 4 ヒドロカルビル基 ; および基 NR⁵ R⁶ である。C₁ - 4 ヒドロカルビル基は、例えば、置換メチル基、1 - 置換エチル基および 2 - 置換エチル基であり得る。好ましい基 R^{7a} としては、2 - 置換エチル基、例えば、メトキシなどの単一の置換基である 2 - 置換エチル基が挙げられる。

20

【 0 1 5 4 】

置換 C₁ - 4 ヒドロカルビル基が NR⁵ R⁶ により置換されている場合、NR⁵ R⁶ の例は、ジメチルアミノ、ならびにモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N - メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンから選択される複素環式環が挙げられる。特定の複素環式環としては、モルホリニル、4 - メチルピペラジニルおよびピロリジンが挙げられる。

【 0 1 5 5 】

R^{7a} が基 - (CH₂)_n - R⁸ (ここで、n は 0 または 1 である) である場合、R⁸ は、シクロプロピルおよびシクロペンチルなどの C₃ - 6 シクロアルキル基、またはテトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルなどのオキサ - C₄ - 6 シクロアルキル基であり得る。化合物の 1 つのサブグループでは、n は 0 であり、化合物の別のサブグループでは、n は 1 である。

30

【 0 1 5 6 】

あるいは、R^{7a} が基 - (CH₂)_n - R⁸ (ここで、n は 0 または 1 である) である場合、R⁸ は、場合により、フッ素、塩素、メトキシ、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり得る。化合物の 1 つのサブグループでは、n は 0 であり、この場合により置換されていてもよいフェニル基はカルバミン酸基の酸素原子と直接結合されている。化合物の別のサブグループでは、n は 1 であり、従って、この場合により置換されていてもよいフェニル基は、ベンジル基の一部をなしている。R⁸ がフェニル基である基 - (CH₂)_n - R⁸ の特定の例としては、非置換フェニル、4 - フルオロフェニルおよびベンジルがある。

40

【 0 1 5 7 】

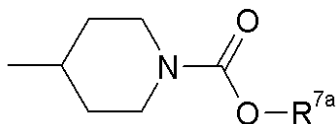
別の例では、R^{7a} が基 - (CH₂)_n - R⁸ (ここで、n は 0 または 1 である) である場合、R⁸ は、O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含み、かつ、場合により、メチル、メトキシ、フッ素、塩素、または基 NR⁵ R⁶ により置換されていてもよい、5 員ヘテロアリアル基であり得る。ヘテロアリアル基の例は、上記の一般選択肢および定義の節に示されている通りである。1 つの特定のヘテロアリアル基はチアゾール基、より詳しくは 5 - チアゾール基、好ましくは、n が 1 である場合である。

【 0 1 5 8 】

50

本発明のもう１つの実施形態では、 R^1 は(d)3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基である基 R^0 ；または場合により、フッ素、ヒドロキシ、シアノから選択される１以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基； C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ- 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、場合により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）； R^3 は(iii)基：

【化15】



10

（式中、 R^{7a} ならびにその選択肢および例は本明細書で定義される通りである）である。

【0159】

よって、例えば、この化合物群では、 R^{7a} が C_{1-4} アルキル以外の非置換 C_{1-4} ヒドロカルビルである場合、特定のヒドロカルビル基は、非置換 C_{2-4} アルケニル基、例えば、ビニルおよび2-プロペニルなどの非置換 C_{1-4} アルケニル基である。好ましい基 R^{7a} はビニルである。

【0160】

20

置換 C_{1-4} ヒドロカルビル基の例は、 C_{3-6} シクロアルキル、フッ素、塩素、メチルスルホニル、アセトキシ、シアノ、メトキシ、および基 NR^5R^6 から選択される１以上の置換基により置換されている C_{1-4} ヒドロカルビル基である。 C_{1-4} ヒドロカルビル基は、例えば、置換メチル基、1-置換エチル基および2-置換エチル基であり得る。好ましい基 R^{7a} としては、2-置換エチル基、例えば、2置換基がメトキシなどの単一の置換基である2-置換エチル基が挙げられる。

【0161】

置換 C_{1-4} ヒドロカルビル基が NR^5R^6 により置換されている場合、 NR^5R^6 の例としては、ジメチルアミノ、ならびにモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンから選択される複素環式環が挙げられる。特定の複素環式環としては、モルホリニル、4-メチルピペラジニルおよびピロリジンが挙げられる。

30

【0162】

R^{7a} が基 $(CH_2)_n-R^8$ （式中、 n は0または1である）である場合、 R^8 は、シクロプロピルおよびシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル基、またはテトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルなどのオキサ- C_{4-6} シクロアルキル基であり得る。化合物の１つのサブグループでは、 n は0であり、化合物の別のサブグループでは、 n は1である。

【0163】

あるいは、 R^{7a} が基 $-(CH_2)_n-R^8$ （式中、 n は0または1である）である場合、 R^8 は、場合により、フッ素、塩素、メトキシ、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される１以上の置換基により置換されていてもよいフェニルである。化合物の１つのサブグループでは、 n は0であり、この場合により置換されていてもよいフェニル基はカルバミン酸基の酸素原子と直接結合されている。化合物の別のサブグループでは、 n は1であり、従って、この場合により置換されていてもよいフェニル基は、ベンジル基の一部をなしている。 R^8 がフェニル基である基 $-(CH_2)_n-R^8$ の特定の例としては、非置換フェニル、4-フルオロフェニルおよびベンジルがある。

40

【0164】

別の例では、 R^{7a} が基 $-(CH_2)_n-R^8$ （ここで、 n は0または1である）である場合、 R^8 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み、

50

かつ、場合により、メチル、メトキシ、フッ素、塩素、または基 NR^5R^6 により置換されていてもよい、5員ヘテロアリール基であり得る。ヘテロアリール基の例は、上記の一般選択肢および定義の節に示されている通りである。1つの特定のヘテロアリール基はチアゾール基、より詳しくは5-チアゾール基、好ましくは、 n が1である場合である。

【0165】

R^1 が R^0 である以上の実施形態、例、群およびサブグループでは、3～12環員を有する炭素環式基または複素環式基 R^0 ；および場合により置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基は上記の一般選択肢および定義の節に示されている通りである。

【0166】

より詳しくは、一実施形態では、 R^0 はアリール基またはヘテロアリール基である。

10

【0167】

R^0 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。

【0168】

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]ジオキシニル-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）、イミダゾリルおよびチエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）が挙げられる。

20

【0169】

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。

【0170】

R^0 ヘテロアリール基の好ましいサブセットとしては、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挙げられる。

30

【0171】

好ましいアリール基 R^0 は、フェニル基である。

【0172】

基 R^0 は非置換または置換炭素環式または複素環式基であってもよく、ここで、1以上の置換基は上記で定義されたような基 R^{1-5} から選択され得る。一実施形態では、 R^0 上のこれらの置換基は、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 {ここで、 R^a は、結合、O、CO、 $\text{X}^3\text{C}(\text{X}^4)$ 、 $\text{C}(\text{X}^4)\text{X}^3$ 、 $\text{X}^3\text{C}(\text{X}^4)\text{X}^3$ 、S、SO、または SO_2 であり、 R^b は、水素、ならびに場合によりヒドロキシ、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；その C_{1-8} ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は場合によりO、S、SO、 SO_2 、 $\text{X}^3\text{C}(\text{X}^4)$ 、 $\text{C}(\text{X}^4)\text{X}^3$ または $\text{X}^3\text{C}(\text{X}^4)\text{X}^3$ により置換されていてもよく、 X^3 はOまたはSであり、かつ、 X^4 は=Oまたは=Sである}からなる基 R^{1-5a} から選択され得る。

40

【0173】

これらの炭素環式基および複素環式基が同じ、または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していてもよい。従って、2つの隣接する R^{1-5} 基は、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

50

なって、5員のヘテロアリール環、または5員もしくは6員の非芳香族炭素環式環または複素環式環を形成していてもよく、ここで、該ヘテロアリール基および複素環式基は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子環員を3個まで含む。特にこの2つの隣接する基 R^{15} 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あって、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員の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 R^{15} 基は、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員の非芳香族複素環式環、ジオキサン、例えば、[1, 4ジオキサン]などを形成してもよい。一実施形態では、 R^1 は炭素環式基、例えば、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ている、隣接する環上の1対の置換基を有するフェニルである。

10

【0174】

より詳しくは、 R^0 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 $R^a - R^b$ {ここで、 R^a は、結合またはOであり、 R^b は、水素、ならびに場合によりヒドロキシ、ハロゲン（好ましくはフッ素）、および場合により5員および6員の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_{1-4} ヒドロカルビル基から選択される} から選択され得る。

20

【0175】

基 R^0 は、1を超える置換基により置換されていてもよい。よって、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。 R^0 が6員環（例えば、フェニル環などの炭素環式環）である一実施形態では、1個、2個または3個の置換基が存在してもよく、これらは環の2位、3位、4位または6位に存在し得る。

【0176】

1つの好ましい化合物群では、 R^0 は置換フェニル基である。例としては、置換フェニル基 R^0 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, 6-三置換であり得る。

【0177】

より詳しくは、1つの特定に化合物群では、フェニル基 R^0 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_{1-4} 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による、2位での一置換、または2位と6位での二置換であり得る。1つの好ましい実施形態では、このフェニル基は、その置換基が例えば、フッ素、塩素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシおよびメトキシから選択される2, 6-二置換であり、このような置換フェニル基の特定の例としては、2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2-フルオロ-6-エトキシフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-メトキシ-3-フルオロフェニル、2-フルオロ-6-メトキシフェニル、2-フルオロ-3-メチルフェニルおよび2-クロロ-6-プロモフェニルが挙げられる。1つの特定の好ましい2, 6-二置換基として、2, 6-ジクロロフェニルがある。

30

40

【0178】

別の特定の化合物群では、フェニル基 R^0 は、2位、3位および6位で三置換されていてもよい。

【0179】

典型的には、2, 3, 6-三置換フェニル基 R^0 は、2位のフッ素、塩素、メチルまたはメトキシ基を有する。2, 3, 6-三置換フェニル基は好ましくは、フッ素および塩素から選択される少なくとも2個の置換基を有する。メトキシ基は、存在する場合、好ましくはフェニル基の2位または6位、より好ましくは2位に存在する。

【0180】

50

2, 3, 6 - 三置換フェニル基 R^0 の特定の例としては、2, 3, 6 - トリクロロフェニル、2, 3, 6 - トリフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - クロロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル、3 - メチル - 2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - クロロフェニル、2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - フルオロフェニルおよび 2 - メトキシ - 3 - フルオロ - 6 - クロロフェニル基が挙げられる。

【0181】

より特定の例としては、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル、および 2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル基が挙げられる。

10

【0182】

非芳香族基 R^0 の特定の例としては、非置換型または置換型（1 以上の基 R^{15} による）の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、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、より典型的には、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ル、特にシクロヘキシルが挙げられる。

【0183】

非芳香族基 R^0 のさらなる例としては、3 ~ 12 環員を有する、典型的には 4 ~ 12 環員、より一般に 5 ~ 10 環員を有する非置換型または置換型（1 以上の基 R^{15} による）の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もよく、典型的には窒素、酸素および硫黄から選択される、典型的には 1 ~ 5 個のヘテロ原子環員（より一般には 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子環員）を有する。

20

【0184】

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

【0185】

これらの複素環式基は、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エ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（例えば、ピロリドンの場合）、環状エステル（例えば、ブチロラク톤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。複素環式基のさらなる例としては、環状尿素部分（例えば、イミダゾリジン - 2 - オンの場合）を含むものがある。

30

【0186】

複素環式基 R^0 のあるサブセットでは、複素環式基は、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エ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、チオモルホリン）を含む。

40

【0187】

単環式非芳香族複素環式基 R^0 の例として、5 員、6 員および 7 員の単環式複素環式基、例えば、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（2 H - ピランまたは 4 H - ピラン）、ジヒドロチオフエン、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エン、ジオキサン、テトラヒドロピラン

50

(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) が挙げられる。なおさらなる例としては、N - アルキルピペリジン、例えば、N - メチルピペリジンが挙げられる。

【0188】

非芳香族複素環式基 R^0 の 1 つのサブグループとしては、非置換型または置換型 (1 以上の R^{1-5} 基による) の 5 員、6 員および 7 員単環式複素環式基、例えば、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、ピペラジン、ならびに 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、特定のサブセットとしては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよび N - メチルピペラジンからなる。

10

【0189】

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が挙げられる。

【0190】

複素環式基の別の特定のサブセットは、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよび N - アルキルピペラジン、場合により、N - メチルピペラジンおよびチオモルホリンからなる。

20

【0191】

R^0 が炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-8} ヒドロカルビル基である場合、この炭素環式基および複素環式基は芳香族であっても非芳香族であってもよく、上記に示したような基の例から選択することができる。この置換置換ヒドロカルビル基は典型的には、アルキル基、好ましくは CH_2 または CH_2CH_2 基などの飽和 C_{1-4} ヒドロカルビル基である。置換ヒドロカルビル基が C_{2-4} ヒドロカルビル基である場合、炭素原子およびその結合している水素原子の 1 つは、例えば SO_2CH_2 部分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。

【0192】

C_{1-8} ヒドロカルビル基と結合している炭素環式基または複素環式基が芳香族である場合、このような基の例としては、単環式アリール基、ならびに O、S および N から選択される 4 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。

30

【0193】

このような基の例は、上記の「一般選択肢および定義」に示されている。

【0194】

このような基の特定の例としては、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、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が挙げられる。 C_{1-8} ヒドロカルビル基の置換基としてのアリール基およびヘテロアリール基の特定の例としては、フェニル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、インドリル、2 - フラニル、3 - フラニル、ピロリルおよびチエニルが挙げられる。このような基は、本明細書で定義される 1 以上の置換基 R^{1-5} または R^{1-5a} により置換されていてもよい。

40

【0195】

R^0 が非芳香族炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-8} ヒドロカルビル基である場合、この非芳香族または複素環式基は、上記で示されるような基の一覧から選択される基であり得る。例えば、この非芳香族基は、4 ~ 7 環員、例えば、5 ~ 7 環員を有する、典型的には、O、S および N から選択される 0 ~ 3 個、より典型的には 0 個、1 個または 2 個のヘテロ原子環員を含む単環式基であり得る。この環式基が炭素環式基であ

50

る場合、それはさらに、3環員を有する単環式基から選択され得る。特定の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどの単環式シクロアルキル基、ならびにモルホリン、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）などの5員、6員および7員単環式複素環式基が挙げられる。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、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびN - メチルピペラジンが挙げられる。

【0196】

R⁰ が場合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る場合、このヒドロカルビル基は上記で定義された通りであり、好ましくは4個までの炭素原子長、より一般には3個までの炭素原子長、例えば、1個または2個の炭素原子長である。

【0197】

一実施形態では、このヒドロカルビル基は飽和型であり、非環式であっても環式であってもよく、例えば、非環式である。非環式飽和ヒドロカルビル基（すなわち、アルキル基）は直鎖アルキル基であっても分枝アルキル基であってもよい。

【0198】

直鎖アルキル基R⁰ の例としては、メチル、エチル、プロピルおよびブチルが挙げられる。

【0199】

分枝鎖アルキル基R⁰ 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 - ジメチルプロピルが挙げられる。

【0200】

一実施形態では、このヒドロカルビル基は、1 ~ 6個の炭素原子、より一般には1 ~ 4個の炭素原子、例えば1 ~ 3個の炭素原子、例えば、1個、2個または3個の炭素原子を有する直鎖飽和基である。このヒドロカルビル基が置換されている場合、このような基の特定の例としては、置換型（例えば、炭素環式基または複素環式基による）のメチルおよびエチル基がある。

【0201】

C₁ - ₈ ヒドロカルビル基R⁰ は、場合により、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または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く、このヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は場合により、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。

【0202】

特定の基R⁰ - COは、下表1に示されている基である。

【0203】

表1では、この基とピラゾール - 4 - アミノ基の窒素原子との結合点は、カルボニル基から伸びる末端一重結合により表されている。よって、例としては、表中の基Bはトリフルオロアセチル基であり、表中の基Dはフェニルアセチル基であり、表中のI基は3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル基である。

【0204】

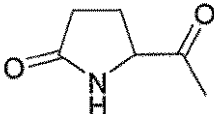
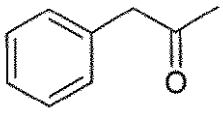
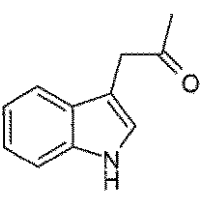
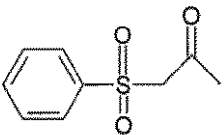
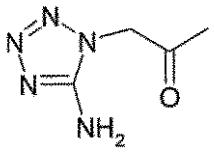
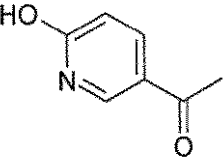
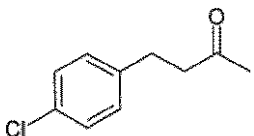
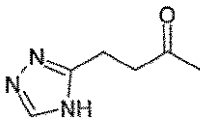
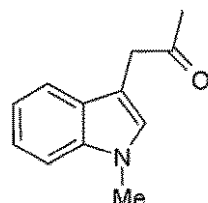
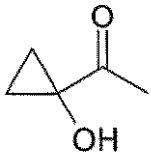
10

20

30

40

【表 1】

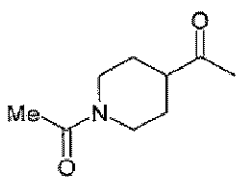
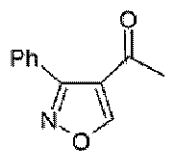
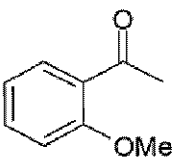
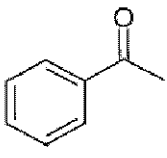
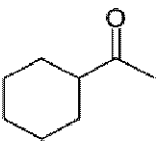
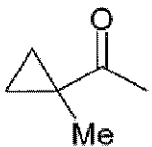
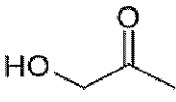
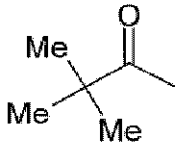
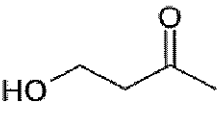
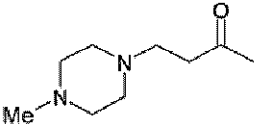
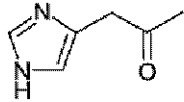
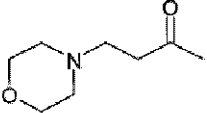
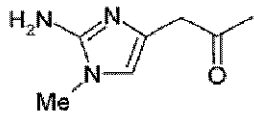
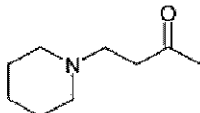
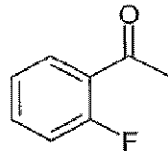
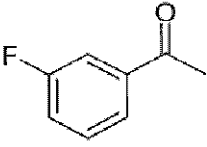
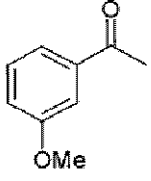
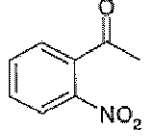
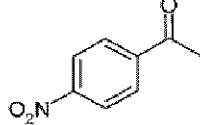
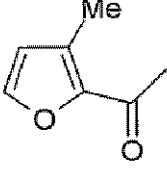
表1 - 基 R ² -CO の例			
$\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$ A	$\text{CF}_3\text{-C(=O)-}$ B	 C	 D
 E	 F	 G	 H
 I	 J	 K	 L

10

20

30

【表 2】

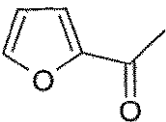
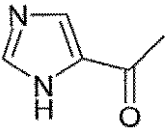
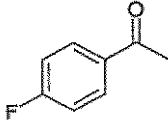
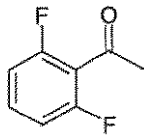
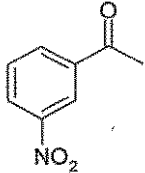
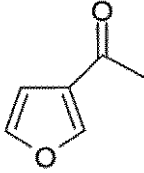
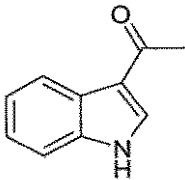
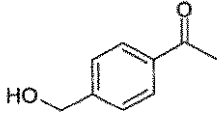
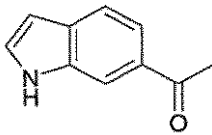
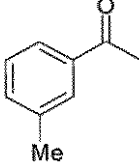
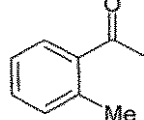
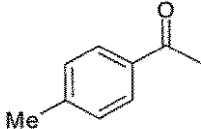
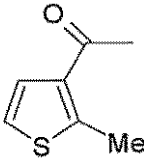
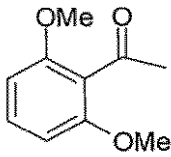
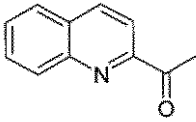
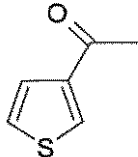
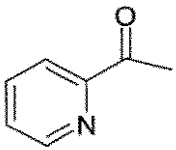
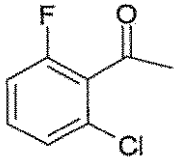
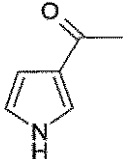
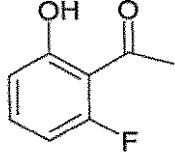
 M	 N	 O	 P
 Q	 R	 S	 T
 U	 V	 W	 X
 Y	 Z	 AA	 AB
 AC	 AD	 AE	 AF

10

20

30

【表 3】

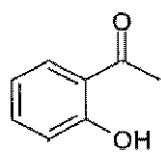
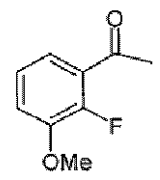
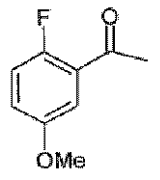
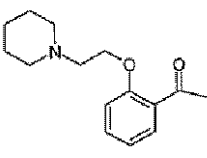
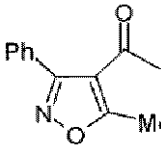
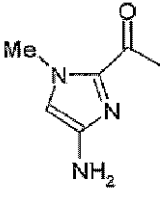
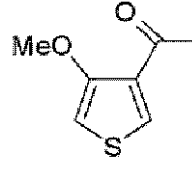
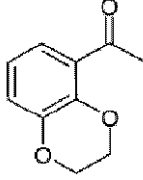
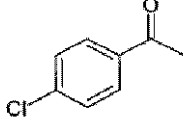
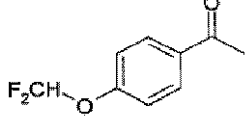
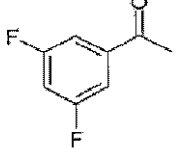
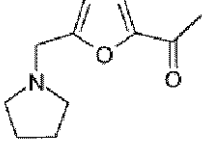
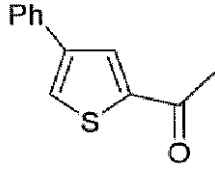
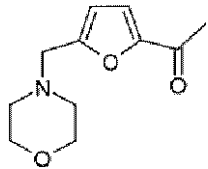
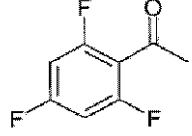
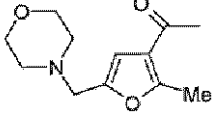
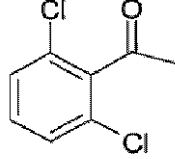
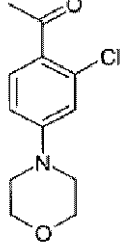
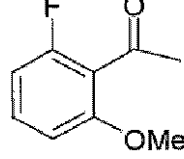
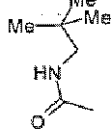
			
AG	AH	AI	AJ
			
AK	AL	AM	AN
			
AO	AP	AQ	AR
			
AS	AT	AU	AV
			
AW	AX	AY	AZ

10

20

30

【表 4】

 <p>BA</p>	 <p>BB</p>	 <p>BC</p>	 <p>BD</p>
 <p>BE</p>	 <p>BF</p>	 <p>BG</p>	 <p>BH</p>
 <p>BI</p>	 <p>BJ</p>	 <p>BK</p>	 <p>BL</p>
 <p>BM</p>	 <p>BN</p>	 <p>BO</p>	 <p>BP</p>
 <p>BQ</p>	 <p>BR</p>	 <p>BS</p>	 <p>BT</p>

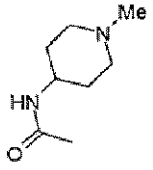
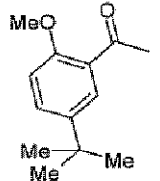
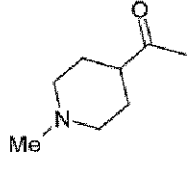
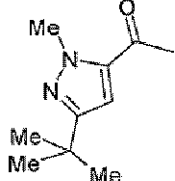
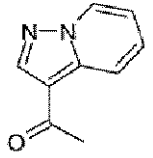
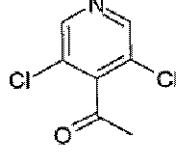
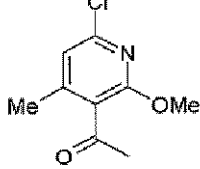
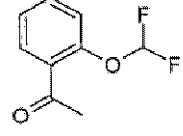
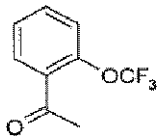
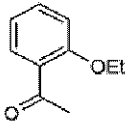
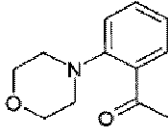
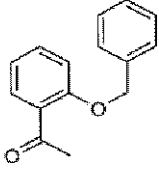
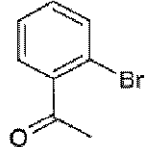
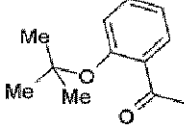
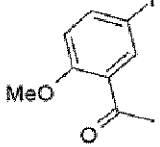
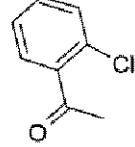
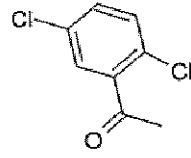
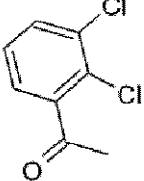
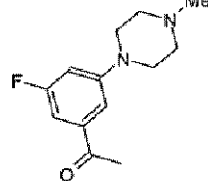
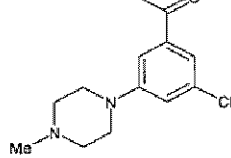
10

20

30

40

【表 5】

 <p>BU</p>	 <p>BV</p>	 <p>BW</p>	 <p>BX</p>
 <p>BY</p>	 <p>BZ</p>	 <p>BAA</p>	 <p>BAB</p>
 <p>BAC</p>	 <p>BAD</p>	 <p>BAE</p>	 <p>BAF</p>
 <p>BAG</p>	 <p>BAH</p>	 <p>BAI</p>	 <p>BAJ</p>
 <p>BAK</p>	 <p>BAL</p>	 <p>BAM</p>	 <p>BAN</p>

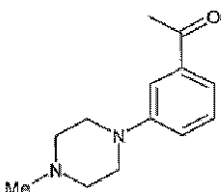
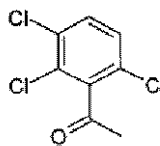
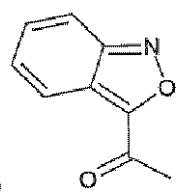
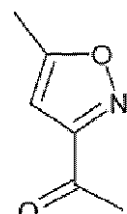
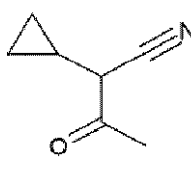
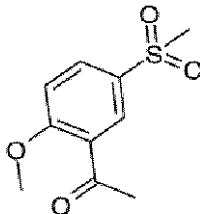
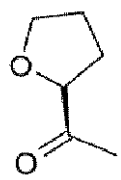
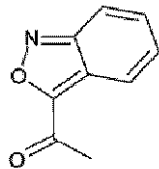
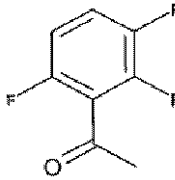
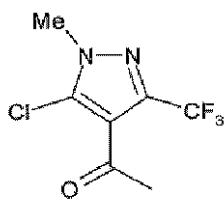
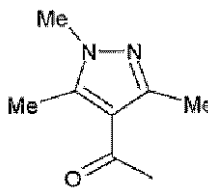
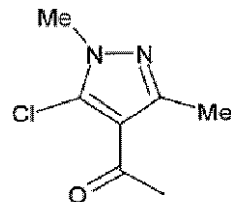
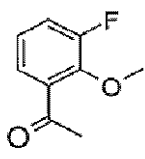
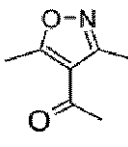
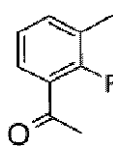
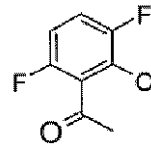
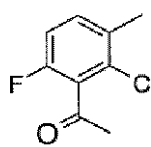
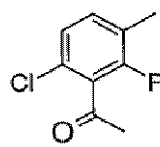
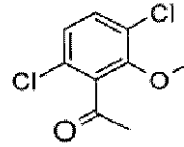
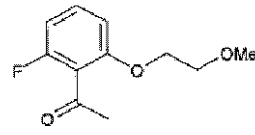
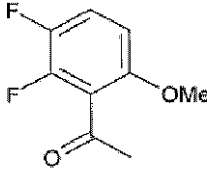
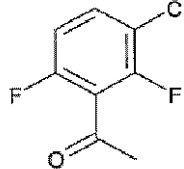
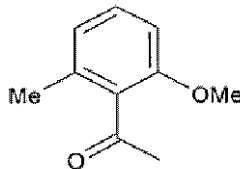
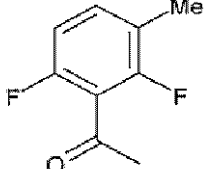
10

20

30

40

【表 6】

 <p>BAO</p>	 <p>BAP</p>	 <p>BAQ</p>	 <p>BAR</p>
 <p>BAS</p>	 <p>BAT</p>	 <p>BAU</p>	 <p>BAV</p>
 <p>BAW</p>	 <p>BAX</p>	 <p>BAY</p>	 <p>BAZ</p>
 <p>BBA</p>	 <p>BBB</p>	 <p>BBC</p>	 <p>BBD</p>
 <p>BBE</p>	 <p>BBF</p>	 <p>BBG</p>	 <p>BBH</p>
			

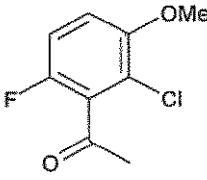
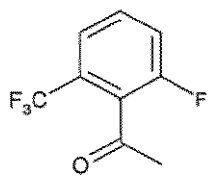
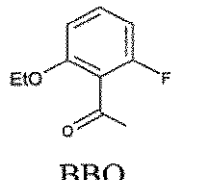
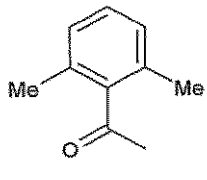
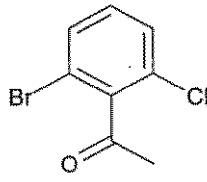
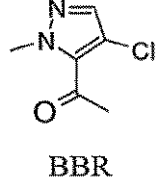
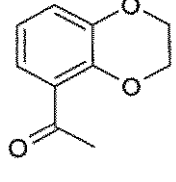
10

20

30

40

【表 7】

BBI	BBJ	BBK	BBL
 BBM	 BBN	 BBO	 BBP
 BBQ	 BBR	 BBS	

10

【0205】

好ましい基 $R^0 - CO$ としては、上記表 1 の A ~ B S が挙げられる。

より好ましい基 $R^0 - CO$ - は、A J、A X、B Q、B S および B A I である。

20

基 $R^0 - CO$ - の 1 つの特定の好ましいサブセットは、A J、B Q および B S からなる。

基 $R^0 - CO$ - の別の特定の好ましいサブセットは、A J および B Q からなる。

基 $R^0 - CO$ - の別の好ましいサブセットは、A ~ B B R からなる。

基 $R^0 - CO$ - の別の好ましいサブセットは、A J、B Q、B B D、B B I および B B J からなる。

好ましい基のさらなるセットとしては、B B D、B B I および B B J を含む。

【0206】

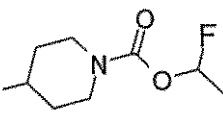
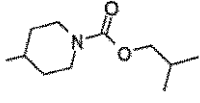
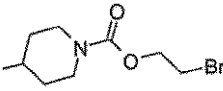
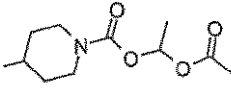
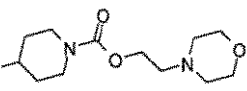
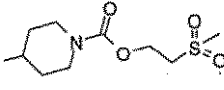
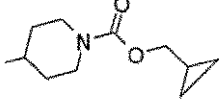
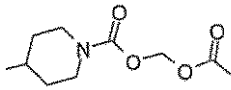
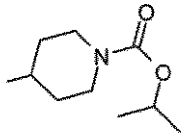
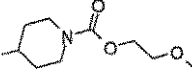
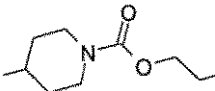
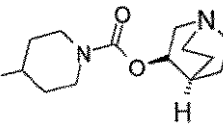
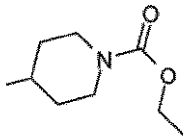
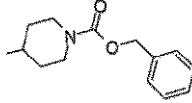
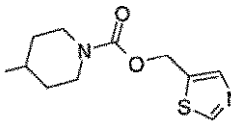
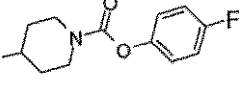
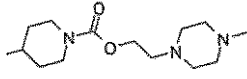
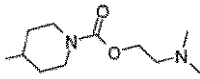
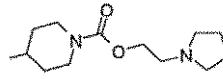
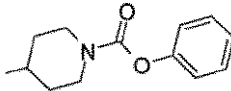
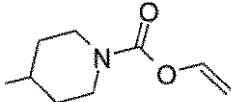
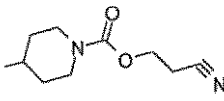
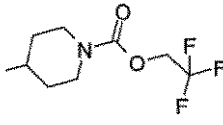
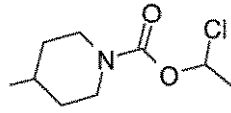
基 R^3 の具体例は表 2 に示されている。表 2 では、基とピラゾール - 3 - カルボキサミド基の窒素原子との結合点は、ピペリジン環の 4 位から伸びる末端一重結合により表されている。

30

【0207】

【表 8】

表2 基R3の例

 CA	 CB	 CC	 CD
 CE	 CF	 CG	 CH
 CI	 CJ	 CK	 CL
 CM	 CN	 CO	 CP
 CQ	 CR	 CS	 CT
 CU	 CV	 CW	 CX

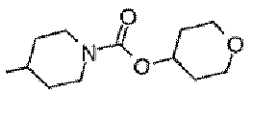
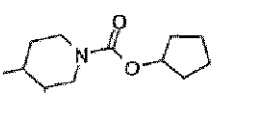
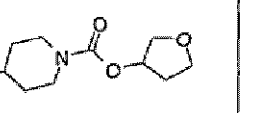
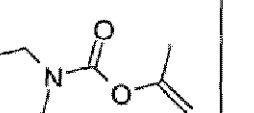
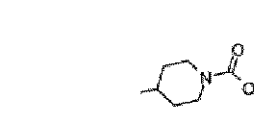
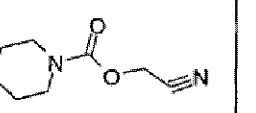
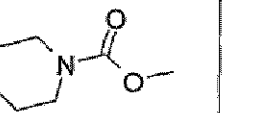


10

20

30

40

【表 9】

 CY	 CZ	 DA	 DB
 DC		 DD	 DE
 DF		 DG	

10

20

【0208】

表 2 の R^3 の各例は、特に断りのない限り、上記の例 C B、C I、C M、D E および D G の例以外、表 1 の R^0 - C O の各例と組み合わせることができる。

【0209】

さらに、表 2 の R^3 の C B、C I、C M、D E および D G の各例は、B Q が D G と組合せられないことを除き、表 1 の A J、B Q、B A P、B A W、B B D、B B E、B B F、B B G、B B I、B B J、B B L および B B M の各例と組み合わせることができる。

【0210】

さらに、表 1 の A J、B Q、B A P、B A W、B B D、B B E、B B F、B B G、B B I、B B J、B B L および B B M の各例は、B Q が D G と組合せられないことを除き、表 2 の R^3 の各例と組み合わせることができる。

30

【0211】

前記の組合せは全て本願の範囲内にあり、各組合せはその特定の実施形態を表す。

【0212】

式 (I) の化合物を構成する種々の官能基および置換基は、典型的には式 (I) 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、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、分子量は 525 未満、例えば、500 以下である。

40

【0213】

本発明の特定の化合物は、以下の実施例で説明する。

【0214】

本発明の好ましい化合物としては、

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸ビニルエステル ;

50

ならびにそれらの塩、溶媒和物、互変異性体およびN - オキシドが挙げられる。

【0215】

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いう場合には、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。

【0216】

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。このような塩は全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。

【0217】

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に記載されている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、これらの化合物の遊離酸型または遊離塩基型を、水中または有機溶媒中、または両者の混合物中の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とができ、一般には、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。

【0218】

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、(+)樟脳酸、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、ガラクトール酸、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）、- オキシグルタル酸、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、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、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、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、ウンデシレン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により形成された塩が挙げられる。

【0219】

塩の1つの特定の群は、酢酸、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（メシル酸）、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ン酸から形成された塩からなる。

【0220】

塩の1つのサブグループは、塩酸、酢酸、メタンスルホン酸、アジピン酸、L - アスバ

10

20

30

40

50

ラギン酸および D L - 乳酸から形成された塩からなる。

【 0 2 2 1 】

塩の別のサブグループは、酢酸塩、メシル酸塩、エタンスルホン酸塩、D L - 乳酸塩、アジピン酸塩、D - グルクロン酸塩、D - グルコン酸塩および塩酸塩からなる。

【 0 2 2 2 】

本明細書に記載される式 (I) の化合物ならびにそのサブグループおよび例の液体 (例えば、水性) 組成物の製造に用いるために好ましい塩は、所与の液体担体 (例えば、水) 中の溶解度が 1 0 m g / 液体担体 (例えば、水) m l を超える、より典型的には 1 5 m g / m l を超える、好ましくは 2 0 m g / m l を超える塩である。

【 0 2 2 3 】

本発明の一実施形態では、塩形態の本明細書に記載される式 (I) の化合物ならびにそのサブグループおよび例を、1 0 m g / m l を超える、典型的には 1 5 m g / m l を超える、好ましくは 2 0 m g / m l を超える濃度で含有する水溶液を含む医薬組成物が提供される。

【 0 2 2 4 】

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、- C O O H は - C O O ⁻ 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、N a ⁺ および K ⁺ などのアルカリ金属イオン、C a ²⁺ および M g ²⁺ などのアルカリ土類陽イオン、ならびに A l ³⁺ 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、N H ₄ ⁺) および置換アンモニウムイオン (例えば、N H ₃ R ⁺、N H ₂ R ₂ ⁺、N H R ₃ ⁺、N R ₄ ⁺) 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類に由来するものが挙げられる。一般的な第四級アンモニウムイオンの一例として、N (C H ₃) ₄ ⁺ が挙げられる。

【 0 2 2 5 】

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たアルキル化剤との反応により、第四級アンモニウム塩を形成し得る。このような第四級アンモニウム化合物も式 (I) の範囲内にある。

【 0 2 2 6 】

本発明の化合物の塩形態は典型的には医薬上許容される塩であり、医薬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、医薬上許容されない塩も中間形態として製造されてよく、これらはその後医薬上許容される塩へと変換することができる。このような医薬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る場合があり、本発明の一部をなす。

【 0 2 2 7 】

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) の化合物という場合には、N - オキシドも含む。

【 0 2 2 8 】

化合物がいくつかのアミン官能を含む場合には、1 以上の窒素原子を酸化して、N - オキシドを形成できる。N - オキシドの特定の例として、窒素含有複素環の第三級アミンまたは窒素原子の N - オキシドがある。

【 0 2 2 9 】

N - オキシドは、過酸化水素または過酸 (例えば、ペルオキシカルボン酸) のような酸化剤で対応のアミンを処理することにより形成できる (例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. 参照)。より具体的

10

20

30

40

50

には、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、ジクロロメタンのような不活性溶媒中、m - クロロペルオキシ安息香酸 (MCPBA) と反応させる。

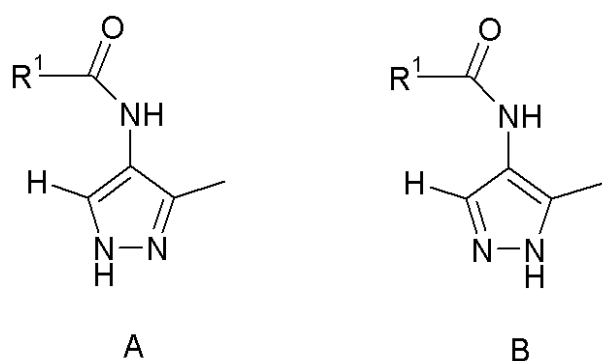
【0230】

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ことができ、式 (I) の化合物には、このような形態の全てが含まれる。不明確とならないように、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、他の全てのものがやはり式 (I) に含まれる。

【0231】

例えば、式 (I) の化合物において、ピラゾール環は以下の2つの互変異性型 A および B で存在することができる。便宜上、一般式 (I) は A 型を示すが、この式には双方の互変異性体型を含むものとみなされる。

【化16】



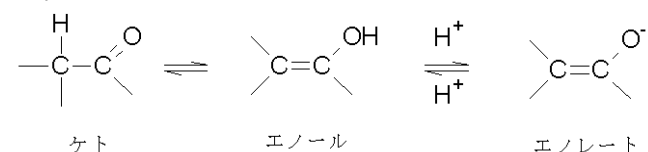
10

20

【0232】

互変異性型の他の例としては、例えば、ケト型、エノール型、およびエノレート型があり、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/エタミン、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17】



30

【0233】

式 (I) の化合物が1以上のキラル中心を含み、かつ、2以上の光学異性体の形態で存在し得る場合、式 (I) の化合物には、特に断りのない限り、その全ての光学異性型（例えば、鏡像異性体、エピマーおよびジアステレオ異性体）を、個々の光学異性体として、混合物（例えば、ラセミ混合物）または2以上の光学異性体として含む。

40

【0234】

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

【0235】

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って分離することができ、このような技術は当業者に

50

周知のものである。

【0236】

キラルクロマトグラフィーの別法として、光学異性体を、(+) - 酒石酸、(-) - ピログルタミン酸、(-) - ジ - トルオイル - L - 酒石酸、(+) - マンデル酸、(-) - リンゴ酸、および(-) - カンファースルホン酸などのキラル酸によりジアステレオ異性体塩を形成させ、優先的結晶化によりそのジアステレオ異性体を分離した後、それらの塩を解離させて遊離塩基の個々の鏡像異性体を得ることにより、分離することができる。

【0237】

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は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) として存在することができる。

10

【0238】

本発明の化合物は、1以上の同位元素置換を有する化合物を含み、特定の元素は、その範囲内にその元素の全ての同位元素を含む。例えば、水素の場合、その範囲内に¹H、²H(D)、および³H(T)を含む。同様に、炭素および酸素の場合は、それらの範囲内にそれぞれ¹²C、¹³Cおよび¹⁴Cと、¹⁶Oおよび¹⁸Oを含む。

20

【0239】

これらの同位元素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、これらの化合物は非放射性同位元素を含む。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んでもよい。このような放射性同位元素を含む化合物は診断の場合に有用であり得る。

【0240】

カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のエステル、例えば、カルボン酸エステルおよびアシルオキシエステルも、式(I)に包含される。エステルの例としては、基 - C(=O)OR (式中、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) を含む化合物が挙げられる。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。アシルオキシ(逆エステル)基の例は、-OC(=O)R (式中、Rは、アシルオキシ置換基、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) で表される。アシ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。

30

40

【0241】

また、式(I)には、化合物の多形相、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)、および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、in vivoで式(I)の生物有効化合物に変換される化合物を意味する。

【0242】

式(I)の化合物のいくつかは、それ自体、R³が非置換ピペリジン基である対応する

50

化合物のプロドラッグ、例えば、本発明者らの先願WO 2 0 0 5 / 0 1 2 2 5 6に開示されている化合物4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミドである。しかしながら、その上、式 (I) の化合物は、in vivoで式 (I) の化合物へ逆変換されるプロドラッグが得られるよう改変することができる。

【 0 2 4 3 】

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) O R ）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) O H ）のいずれかのエステル化により形成でき、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。

10

【 0 2 4 4 】

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) O R 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

20

（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 - カルボニル (carbonyl) オキシエチル；

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；シクロヘキシル - カルボニルオキシメチル；

30

1 - シクロヘキシル - カルボニルオキシエチル；

シクロヘキシルオキシ - カルボニルオキシメチル；

1 - シクロヘキシルオキシ - 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。

【 0 2 4 5 】

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を生じるか、またはさらなる化学反応により有効化合物（例えば、A D E P T、G D E P T、L I D E P Tの場合）を生じる化合物である。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。

40

【 0 2 4 6 】

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、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K 5、C D K 6およびC D K 9から選択される、より詳しくは、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 9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。

【 0 2 4 7 】

50

好ましい化合物は、CDK 1、CDK 2、CDK 4 および CDK 9、例えば、CDK 1 および / または CDK 2 から選択される 1 以上の CDK キナーゼを阻害する化合物である。

【0248】

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

【0249】

CDK およびグリコゲンシンターゼキナーゼを調節または阻害するそれらの活性の結果として、本発明の化合物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処置または予防に有用であるものと考えられる。また、これらの化合物は、例えば、ウイルス感染、II 型またはインスリン依存性真性糖尿病、自己免疫疾患、頭部外傷、脳卒中、癲癇、アルツハイマー病などの神経変性疾患、運動神経疾患、進行性核上麻痺、大脳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処置に有用であるとも考えられる。

10

【0250】

本発明の塩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。

【0251】

CDK は、細胞周期、アポトーシス、転写、分化および CNS 機能を調節する役割を果たす。従って、CDK 阻害剤は、増殖、アポトーシスまたは分化に障害がある、癌などの疾患の処置に有用であり得る。特に、RB + ve 腫瘍は、特に CDK 阻害剤に感受性であり得る。RB - ve 腫瘍もまた、CDK 阻害剤に感受性があり得る。

20

【0252】

阻害できる癌の例としては、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のような結腸直腸癌）、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、膵臓癌、例えば、外分泌膵臓癌、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種；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；精上皮種；奇形癌；骨肉種；色素性乾皮症；角化棘細胞種；甲状腺濾胞癌；またはカボジ肉腫が挙げられる。

30

【0253】

これらの癌は、CDK 1、CDK 2、CDK 3、CDK 4、CDK 5 および CDK 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、CDK 1、CDK 2、CDK 4 および CDK 5 から選択される 1 以上の CDK キナーゼ、例えば、CDK 1 および / または CDK 2 の阻害に感受性のある癌であり得る。

40

【0254】

ある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があるものであるかどうかは、下記の実施例で示される細胞増殖アッセイの手段によるか、または「診断の方法」の標題で示される方法により判定することができる。

【0255】

CDK 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、CDK 阻害剤は、癌以外の以下の疾患の処置にも有用である：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 - バーウイルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、HIV、HPV、HCV および HCMV；HI

50

V 感染個体における A I D S 発現の予防；慢性炎症性疾患、例えば、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫介在系球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患および自己免疫性糖尿病；心血管系疾患、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、A I D S 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；系球体腎炎；骨髓異形成症候群、虚血傷害関連心筋梗塞、卒中および再灌流障害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘発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(aspirin-sensitive)鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患および癌性疼痛。

【0256】

また、いくつかのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤は、他の抗癌剤と組み合わせて使用できることが分かった。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が、併用療法において他の抗癌剤とともに使用されてきた。

【0257】

従って、異常細胞増殖を含む疾病または状態を処置するための本発明の医薬組成物、使用または方法において、一実施態様では、異常細胞増殖を含む疾病または状態は癌である。

【0258】

癌の一群には、ヒト乳癌（例えば、原発性乳房腫瘍、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が含まれる。さらに、他の癌として、結腸直腸癌および子宮内膜癌がある。

【0259】

癌の別のサブセットには、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）が含まれる。

【0260】

1つの特定の癌は、慢性リンパ性白血病である。

別の特定の癌は、マントル細胞リンパ腫である。

もう1つの特定の癌は、びまん性大B細胞リンパ腫である。

【0261】

癌の別のサブセットには、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が含まれる。

【0262】

本発明の化合物酸付加塩の、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、下記の実施例で示されるアッセイを用いて測定することができ、ある化合物により示される活性のレベルは IC_{50} 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、1マイクロモル未満、より好ましくは0.1マイクロモルの IC_{50} 値を有する化合物である。

【0263】

本発明の化合物の利点

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、先行技術の化合物の優る利点を有する。

【0264】

本発明の化合物は、経口暴露に好適な生理化学的特性を有する可能性がある。

【0265】

特に、式(I)の化合物は、先行技術の化合物よりも高い経口バイオアベイラビリティを示す。経口バイオアベイラビリティは、静脈内(i.v.)経路により投与した際の化合物の血漿暴露に対する、経口経路により投与した際の化合物の血漿暴露の割合(F)(%で表される)として定義することができる。

【0266】

10

20

30

40

50

30%を超える、好ましくは40%を超える、より好ましくは60%を超える経口バイオアベイラビリティ（F値）を有する化合物が、非経口投与により投与され得るとともに、あるいは非経口投与よりもむしろ経口投与され得るという点で、特に有利である。

【0267】

さらに、式（I）の化合物のいくつかは、 R^3 が非置換ピペリジン基である対応する化合物のプロドラッグ、例えば、本発明者らの先願WO2005/012256に開示されている化合物4-（2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドである。プロドラッグは次のような点で親化合物よりも有効な利点を有する。

- ・有効性の増大
- ・調剤がより良い／より簡単であること（標準的でない、または十分な許容性のない調剤賦形剤の必要性が小さくなること）
- ・水溶性の上昇
- ・副作用の軽減（治療枠の増加）
- ・化学安定性の上昇
- ・代謝過程または腎臓／肝臓クリアランスが変わらないことによるクリアランスの低下（半減期の延長）
- ・用量レベルの減少
- ・組織標的化の向上（プロドラッグ化群は、
 - ・標的細胞上の特定のエピトープと相互作用されるために使用可能である
 - ・標的細胞への輸送を増加させることができる
 - ・標的細胞内で親化合物へと優先的に代謝され得る）
- ・生理化学的特性の向上
- ・バイオアベイラビリティの上昇

【0268】

特に、 R^3 が非置換ピペリジン基である対応する化合物のプロドラッグ、例えば、化合物4-（2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドは、高いバイオアベイラビリティ、特に、経口バイオアベイラビリティを有する。

【0269】

式（I）の化合物の製造方法

この節では、特に断りのない限り、本願の他の全ての節と同様に、式（I）という場合には、本明細書で定義されるその全てのサブグループおよび例も含む。基 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^7 または他のいずれかの「R」基と表示される場合には、対象となる基の定義は、特に断りのない限り、本願の上記および下記の節に示されている通りである。

【0270】

式（I）の化合物は、当業者に周知の合成方法に従って、また、下記で示され、本発明者らのPCT/GB2004/003179（WO2005/012256）（その内容は出典明示より本明細書の一部とされる）に記載されている方法により、製造することができる。

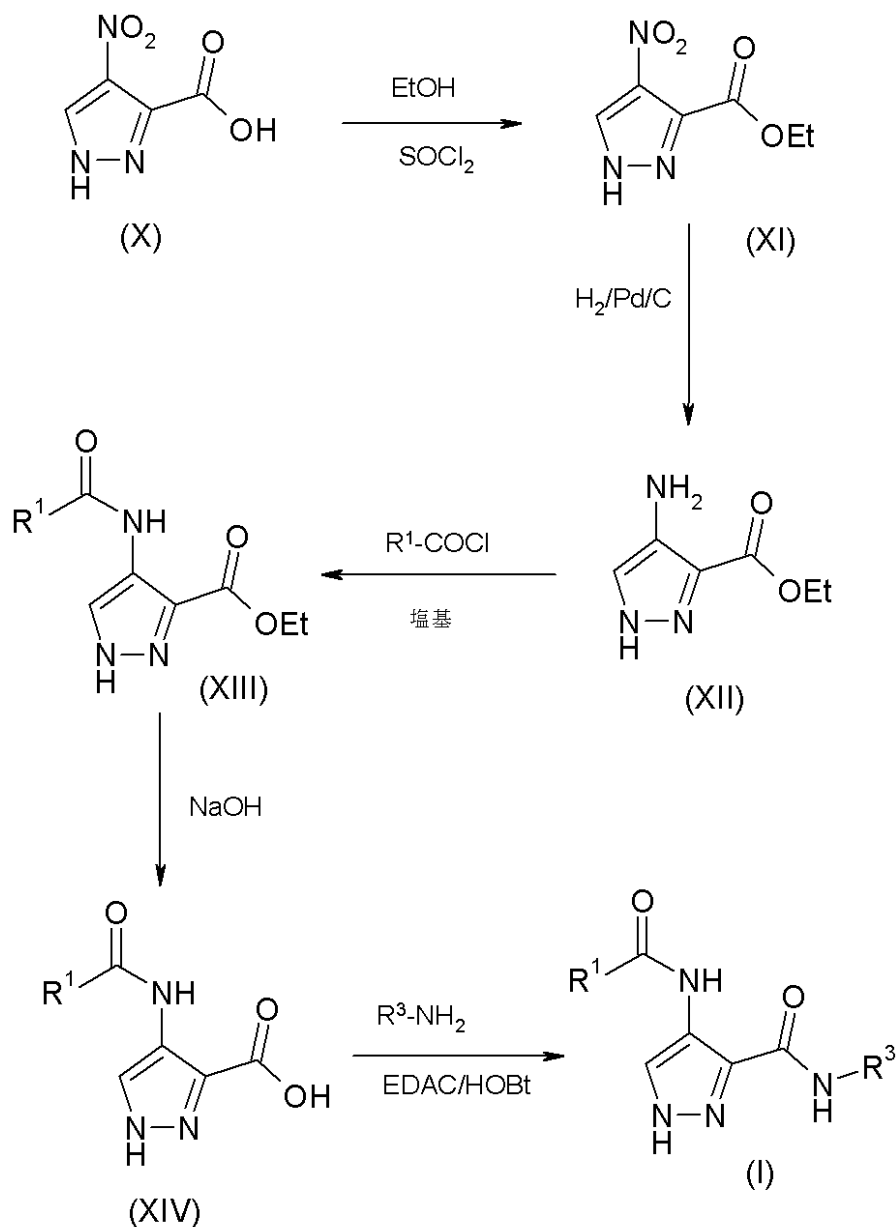
【0271】

例えば、式（I）の化合物は、スキーム1で示される一連の反応により製造することができる。

【0272】

スキーム1で示される合成経路の出発材料は、4-ニトロ-ピラゾール-3-カルボン酸（X）であり、これは市販されているか、または対応する4-非置換ピラゾールカルボキシ化合物の硝化により製造することができる。

【化 18】



スキーム 1

【0273】

ニトロ - ピラゾールカルボン酸 (X) は、酸触媒または塩化チオニルの存在下、エタノールなどの適当なアルコールと反応させることにより、対応するエステル (XI)、例えば、メチルまたはエチルエステル (このうちエチルエステルが示されている) へと変換される。この反応は、溶媒としてエステル化アルコールを用い、周囲温度で行うことができる。

【0274】

このニトロ - エステル (XI) は、ニトロ基をアミノ基に変換するための標準的な方法により、対応するアミン (XII) へと還元することができる。よって、例えば、このニトロ基は、パラジウム / 炭素触媒上での水素化によりアミンへと還元することができる。この水素化反応は、エタノールなどの溶媒中、周囲温度で実施できる。

【0275】

得られたアミン (XII) は、トリエチルアミンなどの非干渉塩基の存在下で式 R¹COCl の酸塩化物と反応させることにより、アミド (XIII) へと変換させることができる。この反応は、ジオキサンなどの極性溶媒中、室温前後で行うことができる。この酸塩

化物は、カルボン酸 R^1CO_2H を塩化チオニルで処理することによるか、または触媒量のジメチルホルムアミドの存在下で塩化オキサリルと反応させることによるか、この酸のカルウム塩を塩化オキサリルと反応させることにより製造することができる。

【0276】

上記の酸塩化物法を用いる代わりに、アミン (XII) を、ペプチド結合の形成に一般に用いられるタイプのアミドカップリング試薬の存在下で、カルボン酸 R^1CO_2H と反応させることにより、アミド (XIII) に変換することができる。このような試薬の例としては、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (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 EDC と呼ばれるが、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. Carpinno, 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) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034) と組み合わせて使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。

10

20

【0277】

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実施される。反応は、室温、または反応物の反応性が小さい場合 (例えば、スルホンアミド基などの電子吸引性基を有する電子不足アニリンの場合)、適当な高温で実施できる。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実施できる。

【0278】

次に、アミド (XIII) を、水酸化ナトリウムなどの水性アルカリ金属水酸化物で処理することにより、カルボン酸 (XIV) へと加水分解する。この鹸化反応は、アルコール (例えば、メタノール) などの有機補助溶媒を用いて実施でき、この反応混合物を一般に極端でない温度、例えば、約 50 ~ 60 まで加熱する。

30

【0279】

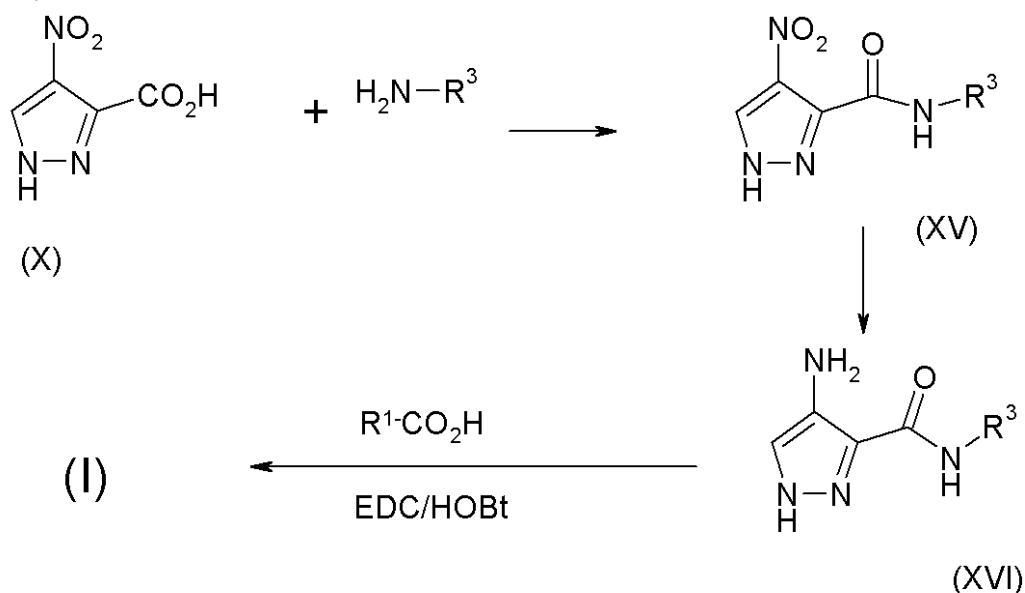
次に、このカルボン酸 (XIV) は、上記のアミド形成条件を用い、アミン R^3-NH_2 と反応させることにより、式 (I) の化合物に変換することができる。よって、例えば、このアミドカップリング反応は、DMF などの極性溶媒中、EDC および HOBt の存在下で実施できる。

【0280】

式 (I) の化合物への別の一般経路をスキーム 2 に示す。

40

【化 19】



スキーム 2

10

【0281】

20

スキーム 2 では、ニトロ - ピラゾール - カルボン酸 (X)、または酸塩化物などのその活性化誘導体は、上記のアミド形成条件を用い、アミン $\text{R}^3 - \text{NH}_2$ と反応させて、ニトロ - ピラゾール - アミド (XV) を得、次にこれを、ニトロ基を還元する標準的な方法、例えば、上記のような Pd/C 触媒上での水素化を含む方法を用い、対応するアミノ化合物 (XVI) へと還元する。

【0282】

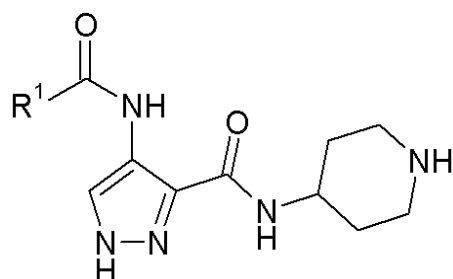
次に、このアミン (XVI) を、スキーム 1 に関して上記したアミド形成条件下で、式 $\text{R}^1 - \text{CO}_2\text{H}$ のカルボン酸、または酸塩化物もしくは無水物などのその活性化誘導体とカップリングさせる。よって、例えば、酸塩化物を用いる代わりに、DMF などの溶媒中、EDAC (EDC) および HOBt の存在下でカップリング反応を行い、式 (I) の化合物を得ることもできる。

30

【0283】

R^3 がアシルピペリジン基である式 (I) の化合物は、上記の方法により製造することもできるし、あるいは、式 (XVII) :

【化 20】



40

(XVII)

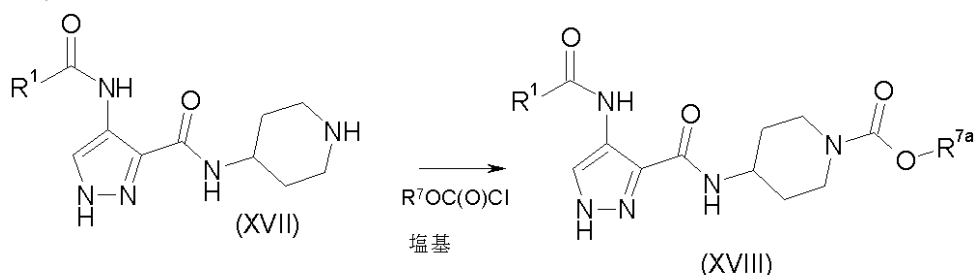
の化合物から、適当なアシル化剤と反応させることにより、製造することができる。よって、例えば、カルバミン酸誘導体を、式 (XVII) の化合物を適当なクロロギ酸誘導体と反応させることにより製造することができる。

【0284】

式 (XVII) の化合物を式 (I) のカルバミン酸誘導体への変換を示す例示的反応スキームをスキーム 3 に示す。

50

【化 2 1】



スキーム 3

10

【 0 2 8 5】

スキーム 3 に示すように、 R^3 が、カルバミン酸基 - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ を有するピペリジン環である化合物（すなわち、式 (XVII) の化合物は、式 (XVI) の化合物を、通常には室温前後、ジイソプロピルエチルアミンなどの非干渉塩基の存在下、THF などの極性溶媒中で式 $\text{R}^{7a} - \text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{Cl}$ のクロロホルメートと反応させることにより製造することができる。この手順の変形形態では、式 (XVI) の化合物を、基 R^{7a} がプロモアルキル部分、例えば、プロモエチル基を含むクロロホルメートと反応させることができる。得られたプロモアルキルカルバメートを、次に、 HNR^5R^6 またはメトキシルアミンまたはメチル（メトキシ）アミンカルバメートなどの求核試薬と反応させて、 R^{7a} が基 NR^5R^6 またはメトキシルアミノまたはメチル（メトキシ）アミノ基を含む化合物を得ることができる。

20

【 0 2 8 6】

スキーム 3 で示される合成経路のさらなる変形形態では、式 (XVI) のピペリジン化合物をクロロメチルクロロホルメートと反応させ、得られたクロロメチルカルバメート中間体（示されていない）を酢酸カリウムで処理し、アセトキシメチルカルバメート化合物を形成することができる。この酢酸カリウムとの反応は典型的には、DMF などの極性溶媒中、例えば 100 を超える高温まで（例えば、約 110 まで）加熱しながら行う。スキーム 3 で示される合成経路のさらなる変形形態は、下記の実施例に示されている。

【 0 2 8 7】

上記の反応の多くのものでは、分子の望まない位置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。ヒドロキシ基は、例えば、エーテル（-OR）またはエステル（-OC(=O)R）として、例えば、*t*-ブチルエーテル；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（-OC(=O)CH₃、-OAc）として保護することができる。アルデヒドまたはケトン基は、例えば、第一級アルコールとの反応により、カルボニル基（>C=O）がジエーテル（>C(OR)₂）に転化される、それぞれ、アセタール（R-CH(OR)₂）またはケタール（R₂C(OR)₂）として保護することができる。アルデヒド基またはケトン基は、酸の存在下で、過剰の水を用いて加水分解により容易に再生される。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）として；*t*-ブトキシアミド（-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc）として；2-ピフェニル-2-プロポキシアミド（-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc）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-Teoc）として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド（-NH-Tr oc）

30

40

50

として、アリルオキシアミド (- NH - A l l o c) 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 - P s e c) として保護することができる。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、トルエンシルホニル (トシル) およびメタンスルホニル (メシル) 基ならびにベンジル基、例えば、パラ - メトキシベンジル (P M B) 基が挙げられる。カルボン酸基は、エステル、例えば、 C_{1-7} 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)； C_{1-7} ハロアルキルエステル (例えば、 C_{1-7} トリハロアルキルエステル)；トリ C_{1-7} アルキルシリル - C_{1-7} アルキルエステル；または C_{5-20} アリール - C_{1-7} 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 (- S R)、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 - C H₂ N H C (= O) C H₃) として保護することができる。

10

【 0 2 8 8 】

上記の中間体化合物の多くが新規なものである。よって、さらなる態様において、本発明は、新規な化学中間体、例えば、式 (X I I I)、(X I V)、(X V I)、(X V) または (X V I I) (式中、 R^1 および R^3 は本明細書で定義される通り) の新規な化合物を提供する。

【 0 2 8 9 】

精製方法

これらの化合物は当業者に周知のいくつかの方法で単離および精製することができ、このような方法の例としては、カラムクロマトグラフィー (例えば、フラッシュクロマトグラフィー) および H P L C などのクロマトグラフィー技術が挙げられる。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) の方法は、粗物質のよりよい分離と M S 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 L C 法の至適化には、カラム、揮発性溶離剤および改質剤、ならびに勾配の変更を含む。分取 L C - M S 法を至適化し、その後それら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。

20

30

【 0 2 9 0 】

分取 L C - M S により化合物を精製するためのこのような系の 1 つを下記実験の節に記載するが、当業者ならば、記載のものに代わる系および方法が使用できることが分かるであろう。特に、本明細書に記載の逆相法の代わりに、順相分取 L C に基づく方法を用いてもよい。ほとんどの分取 L C - M S 系では逆相 L C 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り、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しているからである。他のクロマトグラフィー溶液、上記の分析法で概略を示したような、例えば順相 L C、あるいは緩衝移動相、塩基性改質剤などを代わりに用いて化合物を精製することもできる。

40

【 0 2 9 1 】

医薬製剤

当該有効化合物は単独で投与することもできるが、少なくとも 1 種類の本発明の有効化合物を 1 以上の医薬上許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、増量剤、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、および場合により他の治療薬または予防薬、例えば、化学療法に付随する副作用のいくつかを軽減または緩和する薬剤とともに含む医薬組成物 (例えば、製剤) 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症を防止する、また

50

はその期間を短縮し、かつ、赤血球または白血球のレベルの低下から起こる合併症を防止する薬剤、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）を含む。

【0292】

よって、本発明はさらに、上記で定義された医薬組成物、および上記で定義される少なくとも1種類の有効化合物を、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定剤または本明細書に記載される他の物質と混合することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。

【0293】

本明細書において「医薬上許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題点もしくは懸念なく、被験体（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、その製剤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。

【0294】

よって、さらなる態様において、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医薬組成物の形態で提供する。

【0295】

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、皮下投与用に処方してもよいし、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できるように処方してもよい。この送達は、ボーラス注射、短時間注入または長時間注入によるものであってもよく、受動送達によるものでも好適な注入ポンプの利用を介したものであってもよい。

【0296】

非経口投与に適した医薬製剤としては、抗酸化剤、バッファー、制菌剤、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（エマルション製剤を形成および安定化させるため）、リボソームを形成させるためのリボソーム成分、高分子ゲルを形成させるためのゲル化ポリマー、凍結乾燥保護剤、およびとりわけ有効成分を可溶型で安定化させ、製剤を意図したレシipientの血液と等張にするためのそれらの組合せを含み得る水性および非水性の無菌注射溶液が挙げられる。非経口投与用の医薬製剤はまた、沈殿防止剤および増粘剤(R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230)を含み得る水性および非水性の無菌懸濁液の形態をとってもよい。

【0297】

イオン化可能な薬剤分子は、薬物の pK_a が製剤のpH値と十分かけ離れている場合、pH調整により所望の濃度まで可溶化することができる。静脈内投与および筋肉内投与のための許容範囲はpH 2 ~ 12であるが、皮下投与では許容範囲はpH 2.7 ~ 9.0である。溶液のpHは、薬剤の塩形態が塩酸か水酸化ナトリウムなどの強酸/強塩基により、あるいは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）、または炭酸塩から形成された緩衝溶液を含む緩衝剤の溶液により制御される。

【0298】

注射製剤においては、水溶液と水溶性有機溶媒/界面活性剤（すなわち、補助溶媒）の組合せが使用される場合が多い。注射製剤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；ファルマソルブ(Pharmasolve)）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ソルトール(Solutol) HS 15、クレモホルル(

10

20

30

40

50

Cremophor) E L、クレモホール R H 60、およびポリソルベート 80 が挙げられる。このような製剤は、常にというわけではないが、通常は、注射前に希釈することができる。

【0299】

プロピレングリコール、PEG 300、エタノール、クレモホール E L、クレモホール R H 60、およびポリソルベート 80 は、市販の注射製剤に用いられる完全に有機性の水混和性の溶媒および界面活性剤であり、互いに組み合わせて使用することができる。結果として得られる有機製剤は、通常、静脈内ボラスまたは静脈内注入の前に少なくとも 2 倍希釈される。

【0300】

あるいは、シクロデキストリンとの分子複合体の形成により高い水溶性を達成することもできる。

【0301】

リポソームは、外側の脂質二重膜と内側の水性核からなり、全体の径が 100 μ m 未満の、閉じられた球形小胞である。疎水性のレベルに応じ、ある程度の疎水性薬剤をリポソーム内に封入または取り込ませた場合、このような薬剤はリポソームにより可溶化され得る。また、疎水性薬剤も、その薬剤を脂質二重膜の一体部分となるようにすると、リポソームにより可溶化することができ、この場合、疎水性薬剤を脂質二重層の脂質部分に溶解させる。典型的なリポソーム製剤は、約 5 ~ 20 mg / ml のリン脂質、等張剤、pH 5 ~ 8 バッファー、および場合によりコレステロールを含む水を含む。

【0302】

これらの製剤は単回用量または多回用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供することができ、使用直前に無菌液体担体、例えば注射水を添加するだけの凍結乾燥（リオフィライズ）状態で保存することもできる。

【0303】

該医薬製剤は、式（I）の化合物またはその酸付加塩をリオフィライジングさせることにより製造することができる。リオフィライゼーションとは、組成物を凍結乾燥させる手法を指す。よって、凍結乾燥とリオフィライゼーションは本明細書では同義語として用いられる。典型的な方法としては、化合物を可溶化し、得られた製剤を明澄化し、濾過除菌し、リオフィライゼーションに適当な容器（例えば、バイアル）へ無菌的に移す。バイアルの場合、リオストッパー（lyo-stopper）で部分的に蓋をする。この製剤を冷却して凍結させ、標準的な条件下でリオフィライゼーションを行った後、湿気を遮断して安定な乾燥した凍結乾燥製剤とすることができる。この組成物は典型的には残留含水率が低く、例えば、凍結乾燥品の重量に対して 5 重量% 未満、例えば 1 重量% 未満である。

【0304】

リオフィライゼーション製剤は、他の賦形剤、例えば、増粘剤、分散剤、バッファー、抗酸化剤、保存剤、および張力調整剤を含んでもよい。典型的なバッファーとしては、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。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウム、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シアニソール、およびエチレンジアミン四酢酸塩が挙げられる。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。上記バッファーならびにデキストロースおよび塩化ナトリウムは、必要であれば張力調整のためにも使用可能である。

【0305】

増量剤は一般に、リオフィライゼーション技術において、プロセスを補助し、かつ / または凍結乾燥塊に嵩および / または機械的強度を持たせるために用いられる。増量剤は、当該化合物またはその塩とともに凍結乾燥させた際に物理的に安定な凍結乾燥塊、より適した凍結乾燥過程、および迅速かつ完全な再構成を提供する遊離型の水溶性の固体粒状希釈剤を意味する。増量剤は溶液を等張とするためにも使用可能である。

10

20

30

40

50

【0306】

水溶性増量剤は、リオフィライゼーションに典型的に用いられるいずれの医薬上許容される不活性の固体物質であってもよい。このような増量剤としては、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多価アルコール；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。

【0307】

有効化合物の重量に対する増量剤の重量比は、典型的には約1～約5の範囲内、例えば約1～約3、例えば約1～2の範囲内である。

【0308】

あるいは、増量剤は、好適なバイアル内で濃縮および密閉され得る溶液の形態で提供することもできる。投与形の無菌化は、濾過によってもよいし、あるいは調剤工程の適当な段階でバイアルおよびそれらの内容物をオートクレーブにかけることによってもよい。供給される製剤は、例えば、好適な無菌点滴パックでの希釈など、さらなる希釈および調製が必要な場合もある。

【0309】

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してもよい。

【0310】

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などの静脈内投与に好適な形態である。

【0311】

非経口注射用の本発明の医薬組成物はまた、医薬上許容される無菌の水性または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルション、ならびに使用直前に無菌注射溶液または分散液に再構成するための無菌粉末を含み得る。好適な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適当な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。

【0312】

本発明の組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含んでもよい。微生物作用の回避は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸などを含めることで確保することができる。また、糖類および塩化ナトリウムなどの等張剤を含めるのが望ましい場合もある。注射医薬形の吸収の延長は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによりもたすことができる。

【0313】

化合物が水性媒体中で安定でないか、または水性媒体中での溶解度が低い場合、有機溶媒中の濃縮物として調剤することができる。この濃縮物は、後に、水性系でより低濃度に希釈することができ、投与中の短時間の間は十分安定であり得る。よって、別の態様において、そのまま投与することもできるし、あるいはより一般には投与前に好適な静脈賦形剤（生理食塩水、デキストロース；緩衝または非緩衝）で希釈することができる、もっぱら1種類以上の有機溶媒からなる非水性溶液を含む医薬組成物が提供される (Solubilizing excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, 21(2), 2004, p201-230)。溶媒および界面活性剤の例としては、プロピレングリコール、PEG 300、PEG 400、エタノール、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP, ファルマソルブ)、グリセリン、クレモホル E L、クレモホル R H 60 およびポリソルベートが挙げられる。特定の非水性溶液は、70～80%のプロピレングリコールと20～30%のエタノールからなる。ある特定の非水性溶液は

10

20

30

40

50

、 70 % のプロピレングリコールと 30 % のエタノールからなる。別のものとしては、 80 % のプロピレングリコールと 20 % のエタノールからなる。通常、これらの溶媒は組み合わせて使用され、通常、静脈内ボラスまたは静脈内注入前に少なくとも 2 倍希釈される。ボラス静脈製剤に関する典型量は、グリセリン、プロピレングリコール、PEG 300、PEG 400 が約 50 %、エタノールが約 20 % である。静脈内注入製剤に関する典型量は、グリセリンが約 15 %、DMA が 3 %、プロピレングリコール、PEG 300、PEG 400 およびエタノールが約 10 % である。

【0314】

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静脈内投与に好適な形態である。静脈内投与では、この溶液はそのまま投与することもできるし、あるいは投与前に点滴バッグ（0.9 % 生理食塩水または 5 % デキストロースなどの医薬上許容される賦形剤を含有する）へ注入することもできる。

【0315】

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

【0316】

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、トロリー剤、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ツカルパッチ剤が挙げられる。

【0317】

式（I）の化合物を含有する医薬組成物は、公知の方法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）。

【0318】

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、ここでは詳細に説明する必要はない。

【0319】

カプセル剤は、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できる。

【0320】

固形投与形（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、典型的には例えば、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において化合物を放出するように選択することができる。

【0321】

コーティングの代わり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、放出遅延剤を含む固相マトリックス中に薬物を提供してもよい。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

10

20

30

40

50

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製剤は当業者に周知の方法に従って製造することができる。

【0322】

当該医薬組成物は、約1%～約95%、好ましくは約20%～約90%の有効成分を含む。本発明の医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐剤、糖衣錠、錠剤またはカプセル剤の形態などの単位投与形であってもよい。

【0323】

経口投与用医薬組成物は、有効成分と固体担体を合わせ、所望により得られた混合物を造粒し、適当な賦形剤を加えた後に、所望により、または必要であれば、その混合物を加工して錠剤、糖衣錠核またはカプセル剤とすることにより得ることができる。また、医薬組成物をプラスチック担体に配合し、有効成分を計量で分散または放出させることもできる。

10

【0324】

本発明の化合物はまた、固体分散物として調剤することもできる。固体分散物は2種類以上の固体の均質な微細分散相である。固体分散の一種である固溶体（分子分散系）は、製薬技術用として周知であり（Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971) 参照）、溶解速度を上昇させ、水溶性の低い薬剤のバイオアベイラビリティを高めるのに有用である。

20

【0325】

薬剤の固体分散物は一般に、融解法または溶媒蒸発法により作製される。融解処理では、通常半固形であり、本来蠟状である物質（賦形剤）を加熱して薬剤物質を融解および溶解させた後、極低温まで冷却することで固化させる。この固体分散物を次に粉碎し、篩にかけ、賦形剤と混合し、ゼラチン硬カプセルに封入するか、打錠する。あるいは、界面活性・自己乳化担体を用いて、固体分散物を融解物としてのゼラチン硬カプセルに直接封入する。この融解物が室温まで冷却されると、カプセル内部に固体プラグが形成される。

【0326】

固溶体はまた、薬剤および必要な賦形剤を水溶液か、または医薬上許容される有機溶媒に溶解させた後、噴霧乾燥などの医薬上許容される方法を用い、溶媒を除去することにより製造することもできる。得られた固体は必要な大きさの粒子とすることもできるし、所望により賦形剤と混合し、錠剤とするか、またはカプセルへ充填することもできる。

30

【0327】

このような固体分散物または固溶体を作製するために特に好適なポリマー補助剤として、ポリビニルピロリドン（PVP）がある。

【0328】

本発明は、実質的に非晶質固溶体を含む医薬組成物を提供し、この固溶体は、

（a）式（I）の化合物、例えば、実施例1の化合物と、

（b）ポリビニルピロリドン（ポビドン）、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、ゼラチン、架橋ポリアクリル酸（カルボマー）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカーメロース）、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、メタクリレートコポリマー、およびメタクリル酸コポリマーおよびメタクリレートコポリマーのナトリウムおよびアンモニウム塩、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびアルギン酸プロピレングリコールからなる群から選択されるポリマーとを含み、

40

該化合物と該ポリマーとの比率は約1：1～約1：6、例えば、1種類のクロロホルムまたはジクロロメタンと1種類のメタノールまたはエタノールの混合物からの噴霧乾燥物では1：3、好ましくは、ジクロロメタン/エタノール1：1である。

【0329】

50

本発明はまた、上記の固溶体を含む固体投与形も提供する。固体投与形としては、錠剤、カプセル剤およびチュアブル錠が挙げられる。既知の賦形剤この固溶体とブレンドし、所望の投与形とすることができる。例えば、カプセル剤は、(a)崩壊剤および滑沢剤と、または(b)崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤とブレンドした固溶体を含むことができる。錠剤は、少なくとも1種類の崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤、および磨砕剤とブレンドした固溶体を含むことができる。チュアブル錠は、増量剤、滑沢剤、および所望により付加的な甘味剤(人工甘味剤など)および好適な香味剤とブレンドした固溶体を含むことができる。

【0330】

これらの医薬製剤は単一のパッケージ、通常はブリスターパック中に全コースの処置薬を含んだ「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、薬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。

10

【0331】

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。

【0332】

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、注射用無菌水で即座に構成できる微細無菌粉末の形態で提供してもよい。

20

【0333】

直腸投与または腔内投与用の製剤の例としては、ペッサリーおよび坐薬が挙げられ、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。

【0334】

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、周知である。吸入投与用の粉末製剤は、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む。

30

【0335】

式(I)の化合物は、一般的に単位投与形で提供され、それ自体、一般には所望のレベルの生物活性を得るのに十分な化合物を含有する。例えば、製剤は、1 ng ~ 2 gの有効成分、例えば、1 ng ~ 2 mgの有効成分を含有し得る。この範囲内での化合物の特定の部分範囲は、0.1 mg ~ 2 gの有効成分(より一般には10 mg ~ 1 g、例えば、50 mg ~ 500 mg)、または1 mg ~ 20 mg(例えば、1 mg ~ 10 mg、例えば、0.1 mg ~ 2 mgの有効成分)である。

【0336】

経口組成物では、単位投与形は、1 mg ~ 2 g、より一般には10 mg ~ 1 g、例えば、50 mg ~ 1 g、例えば、100 mg ~ 1 gの有効化合物を含み得る。

40

【0337】

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。

【0338】

処置方法

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、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状態の予防または処置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としては、上記で

50

示したものである。

【0339】

この化合物は、一般的にこのような投与を必要とする被験者、例えば、ヒトまたは動物患者、好ましくはヒトに投与する。

【0340】

この化合物は、一般に治療的または予防的に有用であって、かつ、一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においては）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、このような場合には、化合物を、一定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。

【0341】

当該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、それらは拍動的または連続的に投与してもよい。

【0342】

式（I）の化合物の一般的な一日量は、体重1kg当たり100pg～100mg、より典型的には体重1kg当たり10ng～15mg（例えば、10ng～10mg、より典型的には体重1kg当たり1mg～体重1kg当たり20mg、例えば、体重1kg当たり1mg～10mg）であり得るが、必要に応じてより高い用量またはより低い用量を投与してもよい。式（I）の化合物は毎日投与することもできるし、あるいは例えば2日、または3日、または4日、または5日、または6日、または7日、または10日、または14日、または21日、または28日おきに反復投与することもできる。

【0343】

本発明の化合物は、一定範囲の用量、例えば、1～1500mg、2～800mg、または5～500mg、例えば、2～200mgまたは10～1000mgで経口投与することができ、特定の用量例としては、10、20、50および80mgである。当該化合物は1日1回、またはそれを超える回数で投与することができる。この化合物は連続投与（すなわち、治療計画で、絶え間なく毎日投与）可能である。あるいは、この化合物は間欠投与する（すなわち、治療計画で、1週間といったある期間連続投与し、その後、1週間といった期間中断し、その後また、1週間といったさらなる期間連続投与する）こともできる。間欠投与を含む治療計画の例としては、投与が、1週間投与して1週間休む、または2週間投与して1週間休む、または3週間投与して1週間休む、または2週間投与して2週間休む、または4週間投与して2週間休む、または1週間投与して3週間休むサイクルを、1回以上、例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回または10回またはそれを超える回数という計画が挙げられる。

【0344】

60kgの人に対する静脈投与用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）、その後、有効用量4.4～9.7mg/60kg/日（0.7～1.6mg/kg/日に相当）または有効用量7.2～27.4mg/60kg/日（1.2～4.6mg/kg/日に相当）で投与することを含むが、必要に応じてより高い用量またはより低い用量を投与してもよい。このmg/kg用量は所与の体重に比例した尺度となる。

【0345】

ある特定の投与計画では、患者に毎日1時間、最大10日間、特に、1週間に最大5日間、式（I）の化合物の注入を施し、この処置を2～4週間といった所望の期間、特に3週間おきに繰り返す。

【0346】

より詳しくは、患者に、5日間毎日1時間、式（I）の化合物の注入を施し、この処置を3週間おきに繰り返す。

【0347】

別の特定の投与計画では、患者に30～1時間かけて注入を施した後、可変の時間、例

10

20

30

40

50

えば、1～5時間、例えば、3時間注入を維持する。

【0348】

さらなる特定の投与計画では、患者に12時間～5日間の期間持続的注入を施し、特に、24時間～72時間持続的注入を施す。

【0349】

しかしながら、結局のところ、投与される化合物の量および用いる組成物のタイプは、処置する疾病の性質または生理学的条件と見合うものであり、医師の裁量による。

【0350】

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してもよいし、または特定の病態、例えば、例えば上記で定義した癌などの新生物性疾患を処置するための1種以上の他の化合物の併用療法で投与してもよい。本発明の化合物とともに投与(同時であれ、異なる時間間隔であれ)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(チューブリン標的化剤)、モノクローナル抗体およびシグナル変換阻害剤が挙げられ、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、タキサン類、マイトマイシンC、および放射線療法が挙げられる。

10

【0351】

CDK阻害剤を他の療法と組み合わせる場合、その2以上の処置は個々に異なる投与スケジュールで、異なる投与経路によって投与してもよい。

20

【0352】

式(I)の化合物を1つ、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の他の治療薬(好ましくは、1つまたは2つ、より好ましくは、1つ)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しても逐次投与してもよい。逐次投与する場合、それらは短時間間隔で(例えば、5～10分)投与してもよいし、長時間間隔で(例えば、1、2、3、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)投与してもよく、厳密な投与計画はその治療薬の特性に見合ったものである。

【0353】

本発明の化合物はまた、放射線療法、光線力学療法、遺伝子療法のような非化学療法処置; 外科術および食事制限と組み合わせて投与してもよい。

30

【0354】

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つ、2つ、3つ、4つまたはそれ以上の他の治療薬を例えば2つ、3つ、4つまたはそれ以上の治療薬を含有する投与形と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。

【0355】

当業者ならば、共通の一般知識によって用いる投与計画および併用療法を了解している。

【0356】

診断方法

40

式(I)の化合物の投与前に、患者が罹患している、または罹患する可能性のある疾病または状態が、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での処置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。

【0357】

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、または罹患す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

50

p 2 1 もしくは p 2 7 の欠損、または C D C 4 変異体の存在(Rajagopalan H, Jallepalli 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。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特に C D K 阻害剤に感受性であり得る。アップレギュレーションとは、遺伝子増幅(すなわち、複数の遺伝子コピー)を含む発現の上昇または過剰発現、ならびに転写作用による発現の増強、ならびに突然変異による活性化を含む機能亢進および活性化が含まれる。

【 0 3 5 8 】

従って、この患者に、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、または C D C 4 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えばよい。診断にはスクリーニングも含まれる。マーカーとしては、例えば、C D C 4 の突然変異を同定するための D N A 組成の尺度をはじめとする遺伝マーカーを含む。また、マーカーとしては、酵素活性、酵素レベル、酵素の状態(例えば、リン酸化されているかいないか)および上述のタンパク質の m R N A 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 p 2 1 もしくは p 2 7 の欠損を伴う腫瘍は特に C D K 阻害剤に感受性であり得る。腫瘍は、処置前に、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 の欠損に関して優先的にスクリーニングすることができる。

10

【 0 3 5 9 】

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 p 2 1 もしくは p 2 7 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えばよい。

20

【 0 3 6 0 】

これらの診断試験は一般に、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。

【 0 3 6 1 】

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)において、C D C 4 に突然変異(F b w 7 または A r c h i p e l a g o としても知られる)が存在することが判明した(Rajagopalan et al (Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81))。C D C 4 に突然変異を有する個体を確認することは、その患者が C D K 阻害剤による処置に特に好適であることを意味し得る。処置前に、腫瘍を C D C 4 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典型的には、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析、または突然変異特異的抗体を含む。

30

【 0 3 6 2 】

突然変異およびタンパク質の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(R T - P C R)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。

【 0 3 6 3 】

R T - P C R によるスクリーニングでは、腫瘍における m R N A のレベルは、その m R N A の c D N A コピーを作出した後、その c D N A を P C R により増幅することにより評価する。P C R 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 P C R 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 Spring Harbor Laboratory Press に記載されている。あるいは、R T - P C R 用の市販のキット(例えば、Roche Molecular biochemicals)、または米国特許第 4, 6 6 6, 8 2 8

40

50

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、出典明示により本明細書の一部とされる。

【0364】

mRNA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(FISH)がある(Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152:649参照)。

【0365】

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。好ましいプローブは、ストリンジェ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。FISH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, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicineに記載されている。

【0366】

あるいは、これらのmRNA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、ウエスタンブロット法、二次元SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、ELISA、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してもよい。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p21もしくはp27の欠損の検出、またはCDC4変異体の検出のためのこのような周知の技術は全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。

【0367】

よって、これらの技術は全て、本発明の化合物による処置に特に好適な腫瘍を同定するためにも使用可能である。

【0368】

CDC4の突然変異、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の欠失を伴う腫瘍は、CDK阻害剤に特に感受性がある可能性がある。腫瘍は処置前に、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p21もしくはp27の欠失、またはCDC4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。

【0369】

マンツル細胞リンパ腫(MCL)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処置に対して選択することができる。MCLは、CD5およびCD20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。マンツル細胞リンパ腫(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. 2004 Mar 4;103(6):1077-1081)。

000 Apr 1;95(7):2253-61)は、M C Lの標準的な判定基準の1つとしてサイクリンD 1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(M C L)の診断の助けとなるよう、サイクリンD 1(C C N D 1)発現のリアルタイム定量的逆転写P C R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R T - P C Rを用いてサイクリンD 1 m R N Aの発現を評価し、C D 1 9 m R N Aに対してノーマライズしたサイクリンD 1 m R N Aの定量的R T - P C Rが血液、骨髄および組織におけるM C Lの診断に使用することができることを見出した。あるいは、乳癌患者は上記で概略を示した診断試験を用い、C D K阻害剤による処置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C D K阻害剤で処置可能である。

10

【0370】

抗真菌性用途

さらなる態様において、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の抗真菌剤としての使用を提供する。

【0371】

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、動物医薬(例えば、ヒトなどの哺乳類の処置)、または植物の処置(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。

20

【0372】

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処置に使用される、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提供する。

【0373】

また、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処置に使用される薬剤の製造のための使用も提供される。

【0374】

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、小孢子菌属(*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、驚口瘡および膣カンジダ症)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・ネオフォルマンズ(*Cryptococcus neoformans*)、アスペルギルス・フラブス(*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*)またはブラストミセス(*Blastomyces*)により生じる全身性真菌感染の処置または予防のために投与することもできる。

30

【0375】

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む、農業(園芸を含む)用途の抗真菌組成物を提供する。

40

【0376】

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)、植物または種子の処置方法であって、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(I)の化合物およびそのサブグループで処置することを含む方法を提供する。

【0377】

また、本発明は、植物または種子における真菌感染の処置方法であって、前記植物また

50

は種子を、抗真菌的に有効な量の、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含有する抗真菌組成物で処置することを含む方法を提供する。

【0378】

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、カンジダ症の処置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、疾病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

【0379】

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、ゲオトリウム症、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)、分生孢子症(conidiosis)、ヒストプラズマ症、マズラ菌症、リノスポリジウム症、ノカイジオシス(nocardiosis)、パラアクチノミセス症、ペニシリウム症、モニリア症(moniliasis)またはスポトリクス症に關与する少なくとも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処置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、リゾプス・アルヒズス(*Rhizopus arrhizus*)、リゾプス・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*)またはムコルブシルス(*Mucor pusillus*)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

【0380】

例として、当該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。あるいは、液体培養物において濁度アッセイを行うこともでき、このアッセイの一例を示すプロトコルは下記の実施例に示されている。

30

【0381】

当該化合物の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。当該化合物の活性は、処置マウス群と非処置マウス群において真菌感染の増殖をモニタリングすることにより(組織学によるか、または感染からの真菌の回復により)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

【0382】

ヒト抗菌用途のためには、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務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、これらの化合物は、上記

50

の「医薬製剤」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。

【0383】

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該化合物の有効性に応じて0.01~10mg/kg(分割投与)であってよい。該化合物の錠剤またはカプセル剤は、例えば、有効化合物5mg~5g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。

10

【0384】

あるいは、当該抗真菌化合物を、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1~10%の濃度で、白蠟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。

【0385】

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製剤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

【0386】

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阻害剤の製剤を特に意図するものである。

30

【0387】

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、当該化合物は、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、または使用前に希釈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、希釈剤または補助剤などを含有してもよく、これらは、常法に従って製造することができる。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。当該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壌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、0.01~1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50~5000g/ヘクタールである。

40

【0388】

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、

50

木材腐朽菌の防除および植物が生育する土壌、苗床、または灌漑用水の処理に使用することとも意図する。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ープの使用も意図する。

【実施例】

【0389】

以下、本発明を、限定されるものではないが、下記の実施例に記載される特定の実施形態により説明する。

【0390】

これらの実施例では、次の省略形を用いる場合がある。

A c O H	酢酸	10
B O C	t e r t - ブチルオキシカルボニル	
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	20
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	
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	30
M e O H	メタノール	
P . E .	石油エーテル	
S i O ₂	シリカ	
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	
T H F	テトラヒドロフラン	

【0391】

分析的 L C - M S 系および方法の記載

本実施例では、製造された化合物を、以下に示す系および作動条件を用いる液体クロマトグラフィーおよび質量分析により同定した。種々の同位体を有する原子が存在する場合には、1つの質量を表示し、その化合物に関して表示されている質量はモノアイソトピック質量である (すなわち、³⁵Cl ; ⁷⁹Br など)。以下に記載するように数種のシステムを用い、これらのシステムは厳密に同じ作動条件下で実施されるように装備および設定を行った。用いた作動条件は下記でも示す。

【0392】

W a t e r s プラットフォーム 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

質量検出器 : M i c r o m a s s プラットフォーム L C

P D A 検出器 : W a t e r s 2 9 9 6 P D A

分析的酸性条件 :

10

20

30

40

50

溶離剤 A : H_2O (0 . 1 % ギ酸)

溶離剤 B : CH_3CN (0 . 1 % ギ酸)

勾配 : 3 . 5 分間で 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 ml / 分

カラム : Phenomenex Synergi 4 μM AX - RP 80 Å , 2 . 0 × 50 mm

分析的塩基性条件 :

溶離剤 A : H_2O (NH_4OH で pH = 9 . 2 に調整した 10 mM NH_4HCO_3 バッファー)

溶離剤 B : CH_3CN

10

勾配 : 3 . 5 分間で 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 ml / 分

カラム : Phenomenex Luna C18 (2) 5 μm 2 . 0 × 50 mm

分析的極性条件 :

溶離剤 A : H_2O (0 . 1 % ギ酸)

溶離剤 B : CH_3CN (0 . 1 % ギ酸)

勾配 : 3 分間で 0 0 ~ 5 0 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 ml / 分

カラム : Phenomenex Synergi 4 μm MAX - RP 80 Å , 2 . 0 × 50 mm

20

分析的親油性の条件 :

溶離剤 A : H_2O (0 . 1 % ギ酸)

溶離剤 B : CH_3CN (0 . 1 % ギ酸)

勾配 : 3 . 5 分間で 5 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 ml / 分

カラム : Phenomenex Synergi 4 μm MAX - RP 80 Å , 2 . 0 × 50 mm

分析的長時間酸性条件 :

溶離剤 A : H_2O (0 . 1 % ギ酸)

溶離剤 B : CH_3CN (0 . 1 % ギ酸)

勾配 : 1 5 分間で 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 4 ml / 分

カラム : Phenomenex Synergi 4 μm MAX - RP 80 Å , 2 . 0 × 150 mm

30

分析的長時間塩基性条件 :

溶離剤 A : H_2O (NH_4OH で pH = 9 . 2 に調整した 10 mM NH_4HCO_3 バッファー)

溶離剤 B : CH_3CN

勾配 : 1 5 分間で 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 ml / 分

40

カラム : Phenomenex Luna C18 (2) 5 μm 2 . 0 × 50 mm

【 0 3 9 3 】

プラットフォーム 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 : 2 5 V

イオン源温度 : 1 2 0

スキャン範囲 : 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

Waters Fractionlynx LC - MS システム :

50

HPLCシステム：2767オートサンプラー - 2525バイナリーグラジェントポンプ
質量検出器：Waters ZQ
PDA検出器：Waters 2996 PDA

分析的酸性条件：

溶離剤A：H₂O（0.1%ギ酸）

溶離剤B：CH₃CN（0.1%ギ酸）

勾配：4分間で5～95%溶離剤B

流速：2.0ml/分

カラム：Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A, 4.6×50mm

分析的極性条件：

溶離剤A：H₂O（0.1%ギ酸）

溶離剤B：CH₃CN（0.1%ギ酸）

勾配：4分間で00～50%溶離剤B

流速：2.0ml/分

カラム：Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A, 4.6×50mm

分析的親油性の条件：

溶離剤A：H₂O（0.1%ギ酸）

溶離剤B：CH₃CN（0.1%ギ酸）

勾配：4分間で55～95%溶離剤B

流速：2.0ml/分

カラム：Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A, 4.6×50mm

Fractionlynx MS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＜ 分析：120

スキャン範囲：100～800amu

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またはエレクトロスプレーポジティブ・ネガティブ

【0394】

質量指示LC-MSシステム

分取LC-MSは、本明細書に記載の化合物のような有機小分子の精製に使用さ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）の方法は粗材料のより良い分離とMSによるサンプル検出の向上を提供するために可変である。分取勾配LC法の至適化は、カラム、揮発性溶離剤および改質剤、ならびに勾配の変更を含む。分取LC-MS法を至適化した後、それらを化合物の精製に用いる方法は当技術分野で周知である。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 and 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。

【0395】

分取LC-MSにより化合物を精製するためのこのような1つのシステムを以下に記載するが、当業者ならば、記載のものに代わる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ろう。特に、本明細書に記載の逆相法の代わりに順相分取LCに基づく方法を用いてもよい。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

、このアプローチが小分子の精製に極めて有効であるからである。あるいは、他のクロマトグラフィー分離を採用すれば、例えば、上記の分析法で概略を示したような順相LC、あるいは緩衝移動相、塩基性改質剤など選択的に用いて当該化合物を精製することができる。

【0396】

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

カラム選択用のCFO(column fluidic organiser)

補給水ポンプとしてのRMA(Waters reagent manager)

Waters ZQ質量分析計

Waters 2996フォトダイオードアレイ検出器

Waters ZQ質量分析計

ソフトウェア：

Masslynx 4.0

Waters MS実施条件：

キャピラリー電圧：3.5 kV (ESネガティブでは3.2 kV)

コーン電圧：25 V

イオン源温度：120

増倍管：500 V

スキャン範囲：125 ~ 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

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：1100シリーズ「Prep Pump」(分取流速勾配用)および1100シリーズ「Quat Pump」(分取流速のポンピング調節用)

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 x 「Prep-FC」

補給水ポンプ：「Waters RMA」

Agilent Active Splitter

ソフトウェア：

Chemstation: Chem 32

Agilent MS実施条件：

キャピラリー電圧：4000 V (ESネガティブでは3500 V)

フラグメンター/増加率：150 / 1

乾燥ガス流速：13.0 L / 分

ガス温度：350

ネブライザー圧：50 psig

スキャン範囲：125 ~ 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

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 μ , 100 x 21.2 mm
(極性の高い化合物には代用としてThermo Hypersil-Keystone
HyPurity Aquastar, 5 μ , 100 x 21.2 mm)

10

20

30

40

50

2. 高pHクロマトグラフィー:

Phenomenex Luna C18 (2), 10 μ , 100 \times 21.2 mm
(代用として Phenomenex Gemini, 5 μ , 100 \times 21.2 mm)

溶離剤:

1. 低pHクロマトグラフィー:

溶媒 A: H₂O + 0.1% ギ酸, pH ~ 1.5

溶媒 B: CH₃CN + 0.1% ギ酸

2. 高pHクロマトグラフィー:

溶媒 A: H₂O + 10 mm NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH = 9.2

溶媒 B: CH₃CN

3. メイクアップ溶媒:

MeOH + 0.2% ギ酸 (両クロマトグラフィー種とも)

方法:

分析図形に従い、最も適当な分取クロマトグラフィー種を選択した。典型的な常法としては、化合物構造に最も適したクロマトグラフィー種 (低pHまたは高pH) を用いて分析的 LC-MS を実施した。分析図形が良好なクロマトグラフィーを示したところで、同種の好適な分取法を選択した。低pHクロマトグラフィー法および高pHクロマトグラフィー法の双方に典型的な実施条件は次の通りであった。

流速: 24 ml / 分

勾配: 一般に全ての勾配で、最初 0.4 分の段階は 95% A + 5% B とした。次に、分析図形に従い、良好な分離を得るために 3.6 分の勾配を選択した (例えば、初期に保持される化合物では 5% ~ 50% B、中間に保持される化合物では 35% ~ 80% B など)

洗浄: 勾配の終了時には 1.2 分の洗浄工程を行った。

再平衡化: 次の実施に向けてシステムを準備するために 2.1 分の再平衡化工程を行った。

マイクアップ流速: 1 ml / 分

溶媒:

通常、化合物は全て、100% MeOH または 100% DMSO に溶解させた。

当業者ならば、得られた情報から、本明細書に記載の化合物を分取 LC-MS により精製することができる。

各実施例の出発材料は特に断りのない限り市販されている。

【0397】

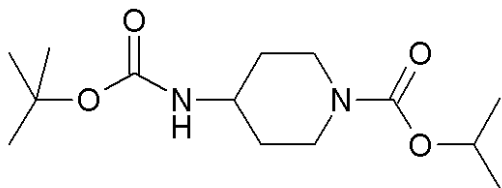
出発材料の製造

製法 I

4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステルの合成

ステップ 1. 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステルの合成

【化22】

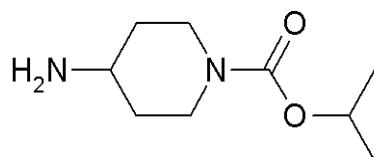


ジオキサン (5 ml) 中、4-(N-BOC-アミノ)ピペリジン (200 mg, 1.0 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (180 μ l, 1.3 mmol)、次いでイソプロピルクロロホルメート (トルエン中 1 M) (1.2 ml, 1.2 mmol) を加えた。混合物は、周囲温度で 16 時間攪拌した後、真空下で減量した。残渣を EtOAc と水とで分液した後、有機部分をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で減量し、標題化合物を白色固体として得た (282 mg)。

【 0 3 9 8 】

ステップ 2 . 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステルの合成

【 化 2 3 】



トリフルオロ酢酸 (2 m l) および D C M (2 m l) 中、4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (1 4 0 m g) の混合物を周囲温度で 3 0 分間攪拌した後、トルエン (× 3) と共沸させながら真空下で減量し、標題化合物を黄色油状物として得た (9 0 m g) 。

10

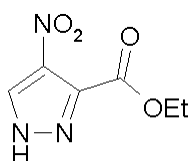
【 0 3 9 9 】

製法 I I

4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

ステップ 1 . 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【 化 2 4 】



20

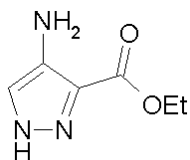
周囲温度で、E t O H (1 0 0 m l) 中、4 - ニトロ - 3 - ピラゾールカルボン酸 (5 . 6 8 g , 3 6 . 2 m m o l) の混合物に、塩化チオニル (2 . 9 0 m l , 3 9 . 8 m m o l) をゆっくり加え、この混合物を 4 8 時間攪拌した。この混合物を真空下で減量し、トルエンとの共沸により乾燥させ、4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを白色固体として得た (6 . 4 2 g , 9 6 %) 。 (¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)) 。

【 0 4 0 0 】

ステップ 2 . 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

30

【 化 2 5 】



E t O H (1 5 0 m l) 中、4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (6 . 4 0 g , 3 4 . 6 m m o l) および 1 0 % P d / C (6 5 0 m g) の混合物を水素雰囲気下で 2 0 時間攪拌した。この混合物をセライトプラグで濾過し、真空下で減量し、トルエンとの共沸により乾燥させ、4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを桃色の固体として得た (5 . 2 8 g , 9 8 %) 。 (¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.7 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)) 。

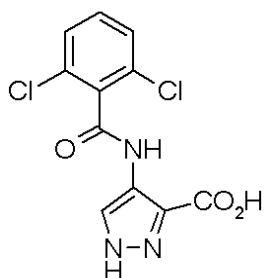
40

【 0 4 0 1 】

製法 I I I

4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の合成

【化 2 6】



ジオキサン (5 0 m l) 中、 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (製法 I I と同様に製造) (5 g ; 3 5 . 5 m m o l) およびトリエチルアミン (5 . 9 5 m l ; 4 2 . 6 m m o l) の溶液に、塩化 2 , 6 - ジクロロベンゾイル (8 . 2 g ; 3 9 . 0 5 m m o l) を注意深く加えた後、室温で 5 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液をメタノール (5 0 m l) および 2 M 水酸化ナトリウム溶液 (1 0 0 m l) で処理し、5 0 で 4 時間加熱し、その後、蒸発させた。この残渣に水 1 0 0 m l を加えた後、濃塩酸で酸性化した。固体を濾取し、水 (1 0 0 m l) で洗浄し、吸引乾燥し、1 0 . 0 5 g の 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を薄紫色の固体として得た (LC/MS: R_t 2.26, $[M+H]^+$ 300 / 302)。

10

【 0 4 0 2】

製法 I V

20

4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ピペリジン - 4 - イルアミド塩酸塩の製造

ステップ 1 . 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

D M F (7 5 m l) 中、 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 . 5 g , 2 1 . 6 m m o l) (製法 I I I)、 4 - アミノ - 1 - B O C - ピペリジン (4 . 7 6 g , 2 3 . 8 m m o l)、 E D C (5 . 0 g , 2 5 . 9 m m o l) および H O B t (3 . 5 g , 2 5 . 9 m m o l) の混合物を室温で 2 0 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 (1 0 0 m l) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) とで分液した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄)、真空下で減量した。この残渣を 5 % M e O H - D C M (~ 3 0 m l) に取った。不溶性材料を濾取し、D C M で洗浄し、真空乾燥させ、 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (5 . 3 8 g) を白色固体として得た。濾液を真空下で減量し、残渣を、勾配溶出 1 : 2 E t O A c / ヘキサン ~ E t O A c を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、さらなる 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 . 5 4 g) を白色固体として得た。

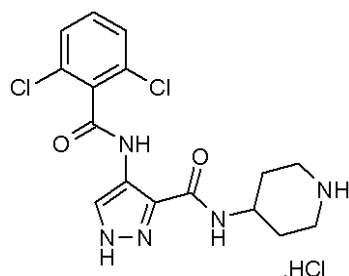
30

【 0 4 0 3】

40

ステップ 2 . 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド塩酸塩

【化 27】



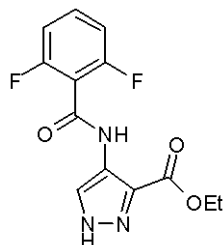
MeOH (50 ml) および EtOAc (50 ml) 中、4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7 . 9 g) の溶液を飽和 HCl - EtOAc (40 ml) で処理した後、室温で一晩攪拌した。メタノールの存在により生成物が結晶化しなかったことから、この反応混合物を蒸発させ、残渣を EtOAc で処理した。得られた灰白色固体を濾取し、EtOAc で洗浄し、焼結物上で吸引濾過し、6 . 3 g の 4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミドを塩酸塩として得た (LC/MS: R_f 5.89, $[M+H]^+$ 382 / 384)。

【 0404 】

製法 V

ステップ 1 . 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

【化 28】

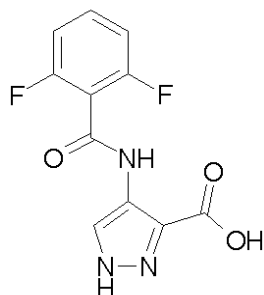


DMF (100 ml) 中、2 , 6 - ジフルオロ安息香酸 (6 . 32 g , 40 . 0 mmol)、4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (5 . 96 g , 38 . 4 mmol)、EDC (8 . 83 g , 46 . 1 mmol) および HOBt (6 . 23 g , 46 . 1 mmol) の混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した。この混合物を真空下で減量し、水を加え、生じた固体を濾取し、風乾し、4 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを混合物の主成分として得た (15 . 3 g) (LC/MS: R_f 3.11, $[M+H]^+$ 295.99)。

【 0405 】

ステップ 2 . 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の合成

【化 29】



2 M NaOH / MeOH 水溶液 (1 : 1 , 250 ml) 中、4 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (10 . 2

10

20

30

40

50

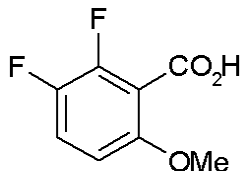
g) の混合物を周囲温度で 14 時間攪拌した。揮発性材料を真空下で除去した。水 (300 ml) を加え、混合物を 1 M HCl 水溶液を用いて pH 5 とした。生じた沈殿を濾取し、トルエンとの共沸により乾燥させ、4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を桃色の固体として得た (5.70 g) (LC/MS: R_t 2.33, $[M+H]^+$ 267.96)。

【0406】

製法 V I

2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 安息香酸の合成

【化 30】



10

水酸化カリウム溶液 (水 20 ml 中、KOH 3 g) 中、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒド (0.5 g, 2.91 ミリモル) の懸濁液に、過酸化水素溶液 (27.5 % w/w, 4 ml) を加えた後、70 で 2 時間加熱した。この反応混合物を濃 HCl で pH 2 まで酸性化し、その後、酢酸エチルで洗浄した。有機部分を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させた後、トルエンと共沸し、2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 安息香酸を白色固体として得た (500 mg, 91 %) (LC/MS: R_t 2.08, 分子イオンは見られなかった)。

20

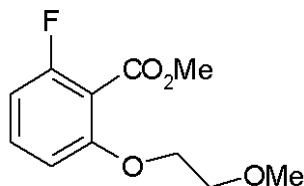
【0407】

製法 V I I

2 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸の合成

ステップ 1: 2 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルの合成

【化 31】



30

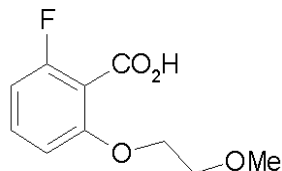
窒素下、DMF (10 ml) 中、メチル - 6 - フルオロサリチル酸 (1 g, 5.88 ミリモル) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (282 mg, 7.06 ミリモル) を加えた。得られた溶液を周囲温度で 10 分間攪拌した。この反応混合物に 2 - クロロエチルメチルエーテル (591 μl, 6.47 ミリモル) を加え、得られた溶液を 85 で 24 時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水酸化ナトリウム溶液 (2 N, 2 回)、水 (2 回)、次いでブラインで連続的に洗浄した。有機部分を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させ、2 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルを無色の油状物として得た (600 mg, 45 %) (LC/MS: R_t 2.73, $[M+H]^+$ 229.17)。

40

【0408】

ステップ 2: 2 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸の合成

【化 32】



50

メタノール (1 0 m l) 中、2 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル (6 0 0 m g , 2 . 6 3 ミリモル) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム溶液 (2 N , 1 0 m l) を加え、得られた溶液を 5 0 で 2 時間加熱した。メタノールを真空蒸発させた。残渣を E t O A c と水とで分液した。水性部分を H C l 溶液 (2 N) で p H 2 まで酸性化した後、E t O A c で洗浄した。この有機部分を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空蒸発させ、2 - フルオロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸を無色の油状物として得た (4 0 0 m g , 7 1 %) (LC/MS: R_t 2.13, [M+H]⁺ 215.17)。

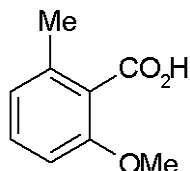
【 0 4 0 9 】

製法 V I I I

2 - メトキシ - 6 - メチル - 安息香酸の合成

10

【 化 3 3 】



エタノール (2 0 m l) 中、エチル - 2 - メトキシ - 6 - メチル - ベンゾエート (5 g , 2 5 . 7 7 ミリモル) の溶液に、水酸化ナトリウム溶液 (2 N , 2 0 m l) を加えた。この反応混合物を 7 0 で 2 4 時間加熱した。この反応混合物に水酸化ナトリウム (1 0 g , 0 . 2 5 ミリモル) を加え、得られた溶液を 7 0 でさらに 4 時間加熱した。エタノールを真空除去した。残渣を酢酸エチルと水とで分液した。水性部分を濃 H C l で p H 2 まで酸性化した後、酢酸エチルで洗浄した。この有機部分を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空蒸発させ、2 - メトキシ - 6 - メチル - 安息香酸を淡黄色固体として得た (3 g , 7 0 %) (LC/MS: R_t 2.21, [M+H]⁺ 167.11)。

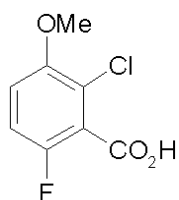
20

【 0 4 1 0 】

製法 I X

2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - 安息香酸の合成

【 化 3 4 】



30

窒素下、- 7 0 で、T H F (5 0 m l) 中、2 - クロロ - 4 - フルオロアニソール (1 . 9 m l , 1 5 ミリモル) の溶液に、n - B u L i 溶液 (1 . 6 M , 1 3 m l , 2 1 ミリモル) を滴下した。添加後、この反応混合物を - 7 0 でさらに 1 . 5 時間攪拌した。この反応混合物にドライアイス数片を加え、1 0 分間攪拌した。この反応混合物を次に、半容をドライアイスで満たした 2 5 0 m l のビーカーに注いだ。その後、この反応混合物を室温まで温め、酢酸エチルと水酸化ナトリウム溶液 (2 N) とで分液した。水性部分を濃 H C l で p H 2 まで酸性化した後、酢酸エチルで洗浄した。この有機部分を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空蒸発させた。残渣を真空下でトルエンと共沸させ、2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - 安息香酸を白色固体として得た (2 . 9 g , 9 5 %) (LC/MS: R_t 1.91, 分子イオンは見られない)。

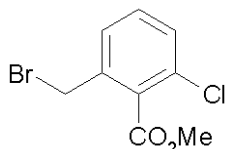
40

【 0 4 1 1 】

製法 X : 2 - クロロ - 6 - ジメチルアミノメチル - 安息香酸

ステップ 1 . 2 - プロモメチル - 6 - クロロ - 安息香酸メチルエステルの合成

【化 3 5】



2 - クロロ - 6 - メチル安息香酸 (5 . 8 g , 3 4 . 0 ミリモル) をジクロロメタン (1 0 0 m l) に懸濁させた。この懸濁液に D M F (2 5 0 m g , 3 . 4 ミリモル) を加えた後、塩化オキサリル (3 . 9 m l , 4 4 . 2 ミリモル) を滴下した。得られた溶液を周囲温度で 2 4 時間攪拌した。この反応混合物にさらなる D M F (2 5 0 m g , 3 . 4 ミリモル) および塩化オキサリル (3 . 9 m l , 4 4 . 2 ミリモル) を加え、得られた溶液を周囲温度でさらに 2 4 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮した。残渣をメタノール (1 0 0 m l) に溶解し、周囲温度で 3 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチルと水酸化ナトリウム溶液 (2 N) とで分液した。有機部分を水酸化ナトリウム溶液 (2 N) 、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 3 : 5 E t O A c : 石油) により精製し、2 - クロロ - 6 - メチル - 安息香酸メチルエステルを黄色油状物として得た (4 . 5 g , 7 2 %) 。

10

【 0 4 1 2 】

C C l ₄ (5 0 m l) 中、2 - クロロ - 6 - メチル - 安息香酸メチルエステル (4 . 5 g , 2 4 . 4 ミリモル) の溶液に、N - プロモスクシンイミド (4 . 3 g , 2 4 . 4 ミリモル) および過酸化ベンゾイル (5 0 m g , 0 . 2 ミリモル) を加え、得られた懸濁液を 7 0 ° で 2 4 時間加熱した。この反応混合物に塩化ベンゾイル (5 0 m g , 0 . 2 ミリモル) を追加し、7 0 ° でさらに 3 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (B i o t a g e S P 4 、4 0 M、流速 4 0 m l / 分、勾配 石油 ~ 2 : 3 E t O A c : 石油) により精製し、2 - プロモメチル - 6 - クロロ - 安息香酸メチルエステルを黄色油状物として得た (6 . 2 g , 9 7 %) 。

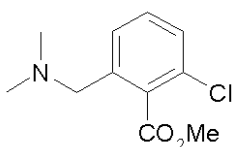
20

【 0 4 1 3 】

ステップ 2 . 2 - クロロ - 6 - ジメチルアミノメチル - 安息香酸メチルエステルの合成

30

【化 3 6】



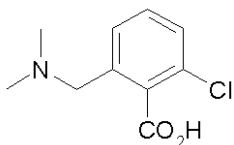
ジメチルアミンのエタノール溶液 (5 . 6 M , 1 3 . 6 m l) 中、2 - プロモメチル - 6 - クロロ - 安息香酸メチルエステル (2 g , 7 . 6 ミリモル) の溶液を周囲温度で 2 4 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチルと塩酸溶液 (1 N) とで分液した。水相を水酸化ナトリウム溶液 (2 N) で p H 1 2 まで塩基性化した後、酢酸エチルに対して分液した。有機部分を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空濃縮し、2 - クロロ - 6 - ジメチルアミノメチル - 安息香酸メチルエステルを無色の油状物として得た (3 0 0 m g , 1 7 %) (L C / M S : R_t 1.55, [M+H]⁺228.10) 。

40

【 0 4 1 4 】

ステップ 3 . 2 - クロロ - 6 - ジメチルアミノメチル - 安息香酸の合成

【化 3 7】



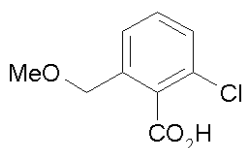
メタノール (1 0 m l) 中、2 - クロロ - 6 - ジメチルアミノメチル - 安息香酸メチルエステル (3 0 0 m g , 1 . 3 2 ミリモル) の溶液に、水酸化ナトリウム溶液 (2 N , 1 0 m l) を加え、得られた溶液を周囲温度で 1 時間、その後、5 0 で 7 2 時間攪拌した。メタノールを真空蒸発させ、残渣を塩酸 (2 N) で p H 4 まで酸性化した後、真空濃縮した。残渣をメタノールおよびトルエンとともに真空下で蒸発させた。残渣をメタノールでトリチュレートし、濾過した。濾液を真空蒸発させ、1 : 4 M e O H : E t O A c でトリチュレートした後、濾過した。濾液を真空蒸発させ、2 - クロロ - 6 - ジメチルアミノメチル - 安息香酸を白色固体として得た (2 0 0 m g , 7 1 %) 。

10

【 0 4 1 5】

製法 X I : 2 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 安息香酸

【化 3 8】



20

窒素下、メタノール (2 0 m l) 中、2 - ブロモメチル - 6 - クロロ - 安息香酸メチルエステル (2 g , 7 . 6 0 ミリモル) の溶液に、水素化ナトリウム (9 1 2 m g , 2 2 . 8 0 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 5 0 で 2 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、この反応混合物を酢酸エチ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。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (B i o t a g e S P 4 、 4 0 S 、流速 4 0 m l / 分、勾配 3 : 1 7 E t O A c : 石油 ~ 1 : 1 E t O A c : 石油) により精製し、2 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 安息香酸メチルエステルを無色の油状物として得た (4 0 0 m g , 2 5 %) 。

30

【 0 4 1 6】

メタノール (1 0 m l) 中、2 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 安息香酸メチルエステル (4 0 0 m g , 1 . 8 6 ミリモル) の溶液に、水酸化ナトリウム溶液 (2 N , 1 0 m l) を加え、得られた溶液を 5 0 で 2 4 時間攪拌した。水酸化ナトリウム溶液 (2 N , 1 0 m l) を追加し、この反応混合物を 5 0 でさらに 2 4 時間加熱した。メタノールを真空蒸発により除去した。残渣を酢酸エチルと水とで分液した。水性部分を濃塩酸で p H 2 まで酸性化した後、酢酸エチルに対して分液した。有機部分を乾燥させ (M g S O 4) 、濾過し、真空蒸発させ、2 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 安息香酸を白色固体として得た (3 4 0 m g , 9 1 %) (L C / M S : R_t 2.23, [M+Na]⁺ 223.11) 。

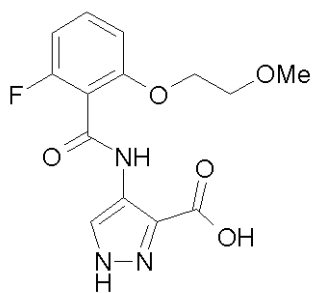
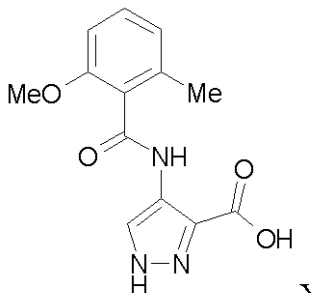
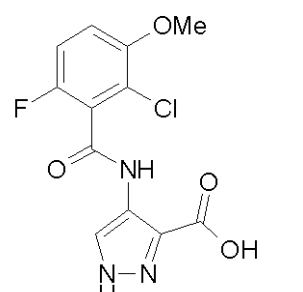
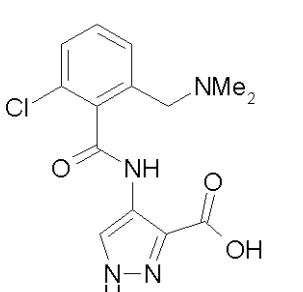
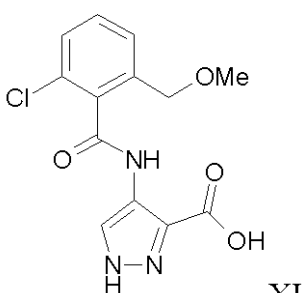
40

【 0 4 1 7】

製法 X I I - a ~ X I I - e :

製法 V I I ~ X I の置換安息香酸を、製法 V に記載されているように D M F 中、E D C および H O B t の存在下で、4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルと反応させて個々のアミドエステルを得ることができ、次にこれを製法 V ステップ 2 に記載のように加水分解し、下記のカルボン酸 X I I - a ~ X I I - e を得ることができる。

【表 10】

 <p style="text-align: right;">XII-a</p>	 <p style="text-align: right;">XII-b</p>	10
 <p style="text-align: right;">XII-c</p>	 <p style="text-align: right;">XII-d</p>	20
 <p style="text-align: right;">XII-e</p>		30

【0418】

下記の一般法 A でカルボン酸 X I I - a ~ X I I - e を使用すれば、式 (I) の化合物を製造することができる。あるいは、これらのカルボン酸は、上記の製法 I V の方法により、対応するピペリジン - 4 - イルアミドへ変換し、次に、下記の一般法 B および実施例に記載されている方法に従い、式 (I) の化合物へとさらに変換することができる。

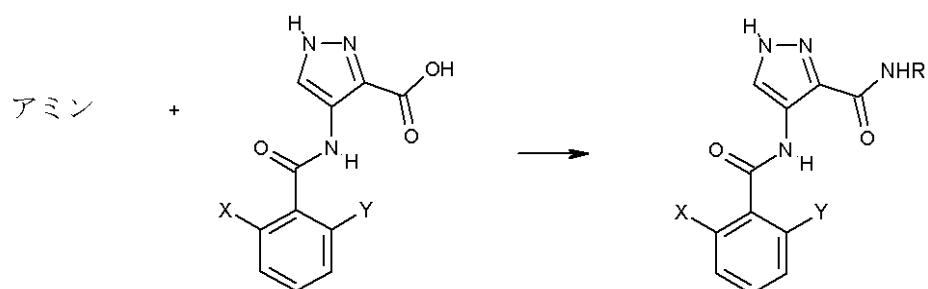
【0419】

一般法

一般法 A

ピラゾールカルボン酸からのアミドの製造

【化 39】



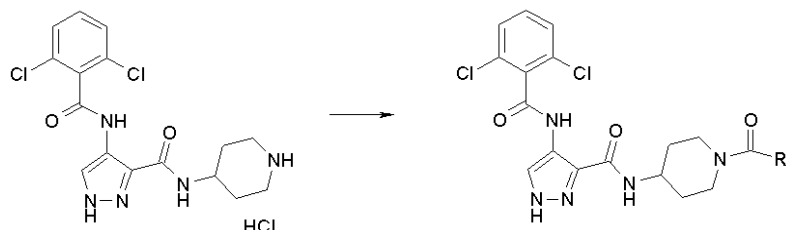
D M F (3 m l) 中、適当なベンゾイルアミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (

0.50 mmol)、EDAC (104 mg, 0.54 mmol)、HOBt (73.0 mg, 0.54 mmol) および対応するアミン (0.45 mmol) の混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この混合物を真空下で減量し、残渣をEtOAcに取り、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで連続的に洗浄した。有機部分を乾燥させ (MgSO₄)、真空下で減量し、目的生成物を得た。

【0420】

一般法 B

【化40】



10

アセトニトリル (10 ml) 中、4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド塩酸塩 (製法IV) (1 mmol) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (2.2 mmol)、次いで適当な酸塩化物 (1 mmol) を加えた。この混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、真空下で減量した。残渣を酢酸エチルと水とで分液し、層に分け、有機部分をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で減量し、所望のアミド誘導体を得た。

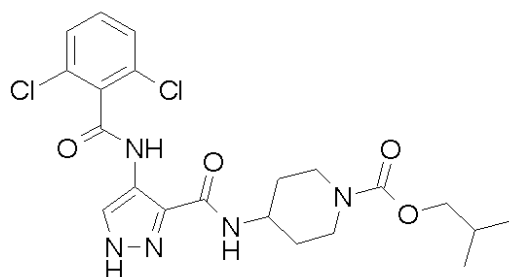
20

【0421】

実施例 1

4 - { [4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステルの合成

【化41】



30

室温にて、THF (3 ml) 中、4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド塩酸塩 (製法IV) (0.5 g, 1.2 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.418 ml, 2.4 mmol) の懸濁液に、イソブチルククロホルメート (0.156 ml, 1.2 mmol) を加えた。この反応混合物を3時間攪拌し、真空蒸発させた。粗残渣をEtOAc (30 ml) で希釈し、水 (×3) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させた。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン (1:1) で溶出するシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 - { [4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステルを白色固体として得た (0.18 g, 31%) (LC/MS: R_t 3.39, [M+H]⁺ 482)。

40

【0422】

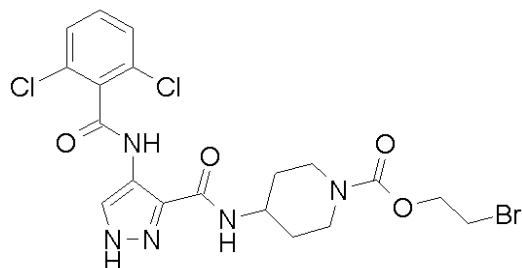
実施例 2

4 - { [4 - (2, 6 - ジクロロ (ichloro) - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステルの合成

50

2 A . 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - ブロモ - エチルエステルの合成

【化 4 2】



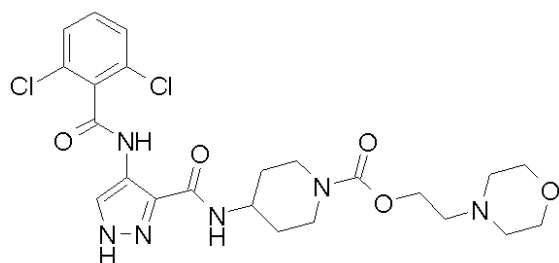
10

試薬としてクロロホルメートの代わりに 2 - ブロモエチルクロロホルメート (0 . 7 6 1 m l , 7 . 1 m m o l) を用い、実施例 1 と同様に実験を行った。標題生成物が白色固体として単離された (3 . 7 g , 9 8 %) (LC/MS: R_t 3.20, $[M+H]^+$ 534)。

【 0 4 2 3】

2 B . 4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステルの合成

【化 4 3】



20

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - ブロモ - エチルエステル (0 . 5 g , 0 . 9 3 m m o l) を T H F (3 m l) に溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 4 3 m l , 1 . 4 m m o l) 、次いでモルホリン (0 . 0 8 1 m l , 0 . 9 3 m m o l) を加えた。この混合物を 1 9 時間還流させた後、濾過して塩を除去し、粗生成物を、D M A W 2 4 0 で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (0 . 2 g , 4 0 %) (LC/MS: R_t 2.23, $[M+H]^+$ 539)。

30

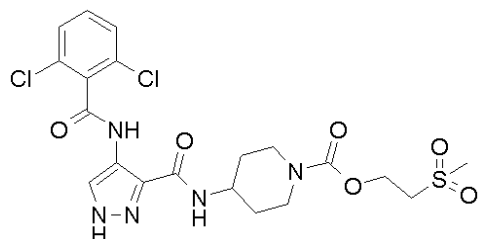
【 0 4 2 4】

実施例 3

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メタンスルホニル - エチルエステルの合成

40

【化 4 4】



試薬としてクロロホルメートの代わりに 2 - (メチルスルホニル - エチル - 4 - ニトロ

50

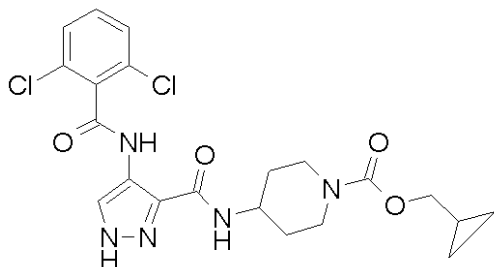
- フェニル)カルバメート(214 mg, 0.71 mmol)を用い、実施例1と同様に実験を行った。標題化合物が白色固体として単離された(0.3 g, 80%) (LC/MS: R_t 2.58, $[M+H]^+$ 532)。

【0425】

実施例4

4- {[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸シクロプロピルメチルエステルの合成

【化45】



10

シクロプロピルカルビノール(0.049 ml, 0.71 mmol)をTHF(4 ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.320 ml, 2.13 mmol)、次いで4-ニトロ-フェニルクロロホルメート(0.143 g, 0.71 mmol)を加えた。この反応混合物を20時間攪拌した後、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩(製法IV)(0.3 g, 0.71 mmol)を加えた。この混合物を室温でさらに2時間攪拌した。得られた固体を溶液から濾去し、濾液を真空蒸発させ、分取LC/MSにより精製し、標題化合物を白色固体として得た(0.1 g, 30%) (LC/MS: R_t 3.09, $[M+H]^+$ 480)。

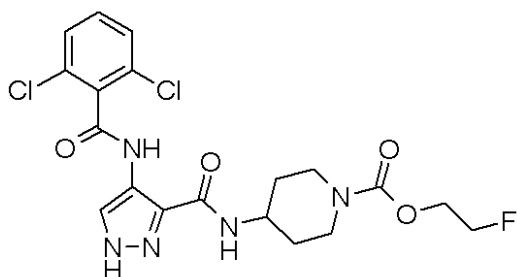
20

【0426】

実施例5

4- {[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸2-フルオロ-エチルエステルの合成

【化46】



30

4- {[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸2-ブromo-エチルエステル(実施例2A)(0.3 g, 0.56 mmol)をTHF(4 ml)に溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウム(THF、5重量%水中、1M)(0.933 ml, 0.84 mmol)およびHunnicgの塩基(0.098 ml, 0.56 mmol)を加え、この混合物を2時間還流させた後、真空下で溶媒を蒸発させた。この反応混合物をEtOAc(50 ml)で希釈し、水(x3)、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させた。残渣を分取LCMSにより精製し、標題化合物を白色固体として得た(0.08 g, 収率30%) (LC/MS: R_t 2.48, $[M+H]^+$ 470/472)。

40

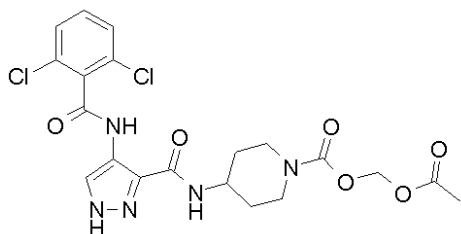
【0427】

実施例6

4- {[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸アセトキシメチルエステルの合成

50

【化 4 7】



室温で、THF (3 ml) 中、4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド塩酸塩 (製法 I V) (0 . 3 g , 0 . 7 1 mmol)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 7 1 ml , 2 . 1 3 mmol) の懸濁液に、クロロメチルクロロホルメート (0 . 0 9 2 ml , 0 . 7 1 mmol) を加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌し、溶媒を真空下で減量した後、DMF (5 ml) に溶解させた粗材料に酢酸カリウム (無水) (0 . 2 0 9 g , 2 . 1 3 mmol) を加え、110 で 2 0 時間加えた。溶媒を真空下で減量した後、反応混合物を EtOAc (5 0 ml) で希釈し、水 (× 2)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させた。残渣を分取 LC/MS により精製し、標題化合物を白色固体として得た (0 . 0 8 g , 収率 2 2 %) (LC/MS: R_t 2.45, [M+H]⁺ 424)。

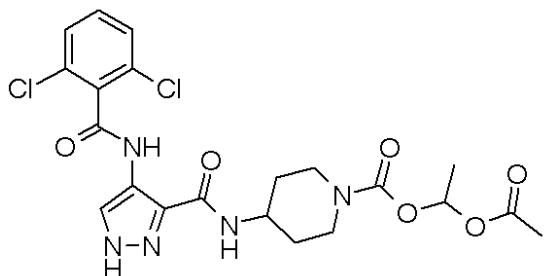
10

【 0 4 2 8 】

実施例 7

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - アセトキシ - エチルエステルの合成
【化 4 8】

20



30

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 - H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - クロロ - エチルエステル (N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよびクロロメチルクロロホルメートの代わりに 6 0 でトリエチルアミンおよび 1 - クロロエチルホルメートを用い、実施例 6 で中間体として製造されたもの) (0 . 1 g , 0 . 2 mmol) を酢酸 (5 ml) に溶解させ、酢酸水銀 (0 . 5 1 g , 1 . 6 mmol) を加え、反応混合物を 3 時間加熱した。次に、真空下で溶媒を除去し、粗生成物を EtOAc と水とで分液し、その後、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。残渣を、EtOAc : ヘキサン 1 : 1 で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (0 . 0 4 g , 4 0 %) (LC/MS: R_t 2.91, [M+H]⁺ 512)。

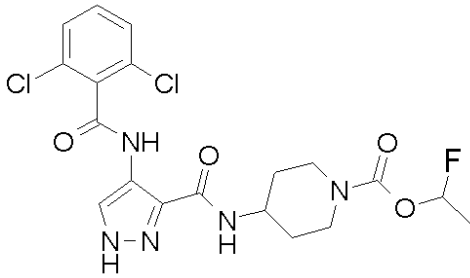
40

【 0 4 2 9 】

実施例 8

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 - H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - フルオロ - エチルエステルの合成

【化 4 9】



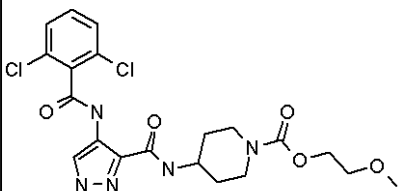
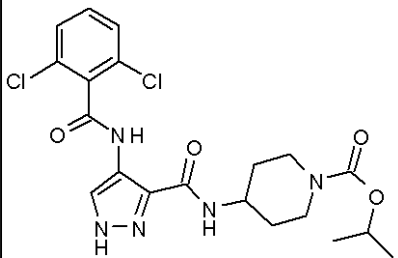
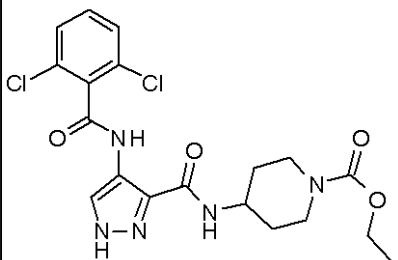
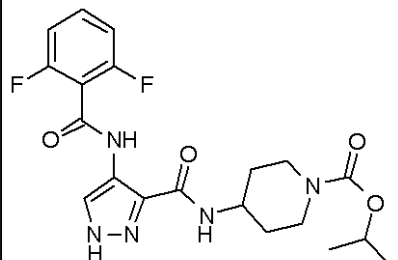
4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 - H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - クロロ - エチルエステル (実施例 7 と同様に製造) (0 . 1 g , 0 . 2 m m o l) を T H F (4 m l) に溶解させ、 1 m l のフッ化テトラブチルアンモニウム (T H F 、 5 重量 % 水中、 1 M) を加えた。この反応混合物を 6 0 で 2 時間加熱した後、真空下で溶媒を除去した。粗生成物を E t O A c に溶解させ、固体を濾去し、濾液を真空蒸発させて残渣を得、これを、E t O A c : ヘキサン 1 : 2 で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (0 . 0 2 g , 2 1 %) (LC / MS : R_t 2.95, [M+H]⁺ 572)。

【 0 4 3 0 】

実施例 9 ~ 3 7

上記で示した方法を用い、実施例 9 ~ 3 7 の化合物を製造した。下表では、各例について、各場合に用いた一般合成経路を、反応物および条件の対する変更 (あれば) とともに示す。

【表 1 1】

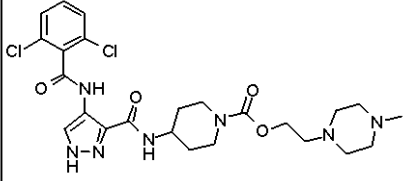
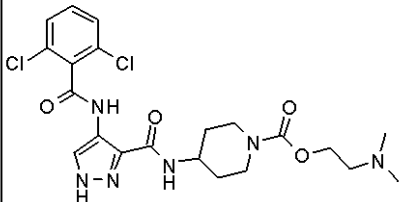
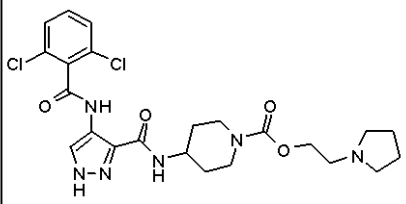
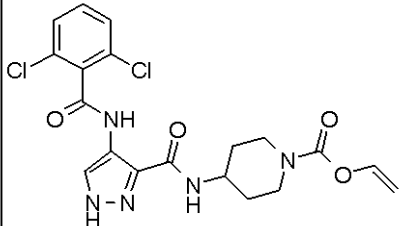
実施例	構造	製造方法	LCMS
9		一般法B(2-メトキシエチルクロロホメートを使用) カラムクロマトグラフィーMeOH/DCM(2%~5%)により精製	$[M+H]^+$ 484 R_t 2.72
10		一般法A(4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(製法I)を使用) 分取LC/MSにより精製	$[M+H]^+$ 468 R_t 3.06
11		一般法A(4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを使用) カラムクロマトグラフィー[P. E. -EtOAc(1:1~0:1)]により精製	$[M+H]^+$ 454 R_t 2.90
12		一般法A(4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(製法I)を使用) 分取LC/MSにより精製	$[M+H]^+$ 436 R_t 2.87

10

20

30

【表 1 2】

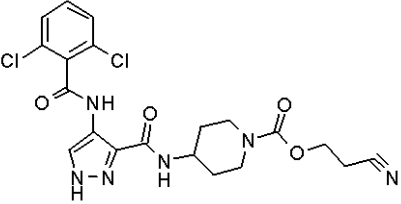
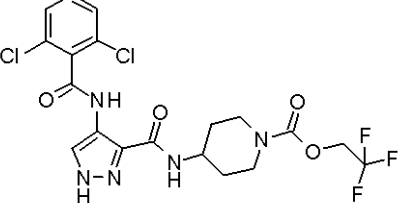
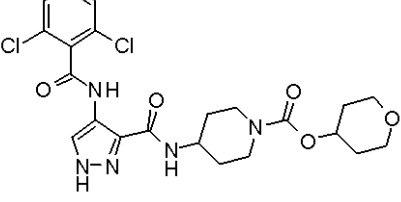
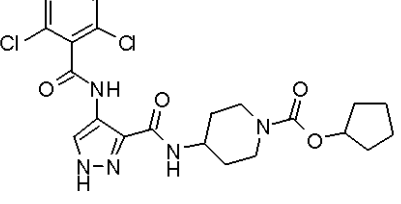
13		N-メチルピペラジンを使用すること以外は実施例2に従う分取LCMSにより精製	$[M+H]^+$ 551 R_t 2.78
14		ジメチルアミンを使用すること以外は実施例2の通り分取LCMSにより精製	$[M+H]^+$ 496 R_t 1.97
15		ピロリジンを使用すること以外は実施例2従う分取LCMSにより精製	$[M+H]^+$ 522 R_t 2.04
16		ビニルクロロホルメートを使用し、実施例1の通り	$[M+H]^+$ 452 R_t 2.98

10

20

30

【表 1 3】

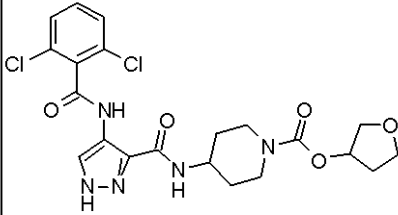
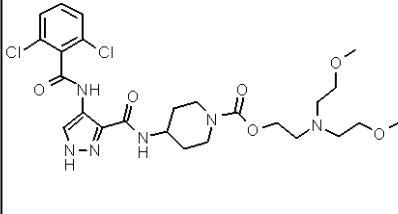
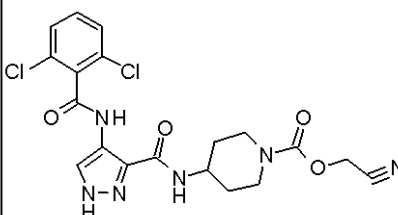
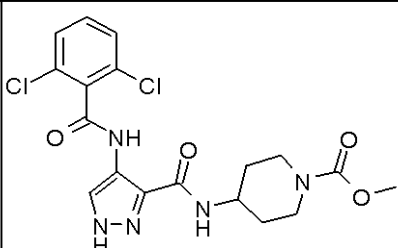
17		3-ヒドロキシプロピオニトリルを使用し、実施例4の通り	$[M+H]^+$ 479 R_t 2.72
18		2, 2, 2-トリフルオロエタノールを使用し、実施例4の通り 粗生成物をEtOAcと2N NaOHとで分液し、有機相を水で2回洗浄し、それ以上の精製は必要なかった	$[M+H]^+$ 508 R_t 11.67
19		4-ヒドロキシテトラヒドロピランを使用し、実施例4の通り	$[M+H]^+$ 510 R_t 2.80
20		シクロペンタノールを使用し、実施例4の通り 粗生成物をEtOAcと2N NaOHとで分液し、有機相を水で2回洗浄し、それ以上の精製は必要なかった	$[M+H]^+$ 494 R_t 3.23

10

20

30

【表 1 4】

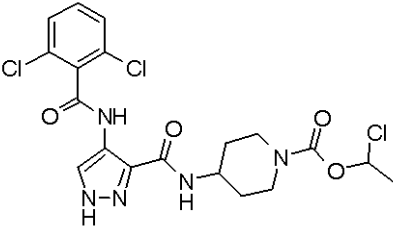
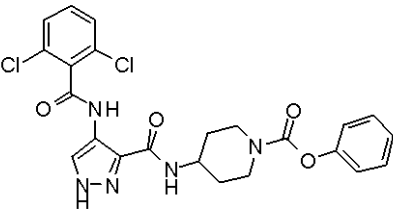
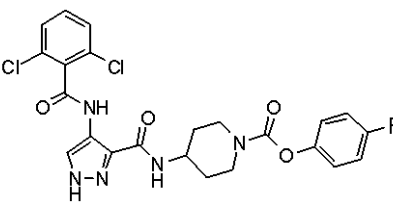
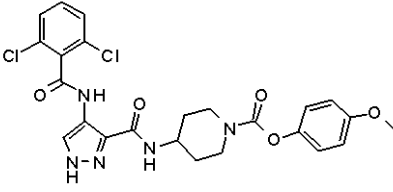
21		3-ヒドロキシテトラヒドロフランを使用し、実施例4の通り粗生成物をEtOAcと2N NaOHとで分液し、有機相を水で2回洗浄し、分取LC/MSによりさらに精製した	$[M+H]^+$ 496 R_t 2.72
22		ビス-(2-メトキシエチル)アミンを使用し、実施例2の通り分取LC/MSにより精製	$[M+H]^+$ 552 R_t 2.78
23		2-ヒドロキシアセトニトリルを使用し、実施例4の通り粗生成物をEtOAcと2N NaOHとで分液し、有機相を水で2回洗浄し、それ以上の精製は必要なかった	$[M+H]^+$ 465 R_t 2.78
24		メチルクロロホルメートを使用し、実施例1の通り	$[M+H]^+$ 440 R_t 2.92

10

20

30

【表 15】

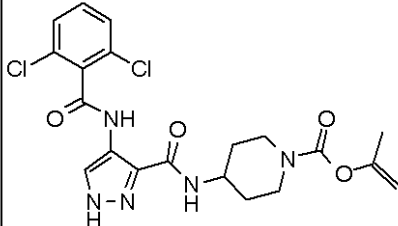
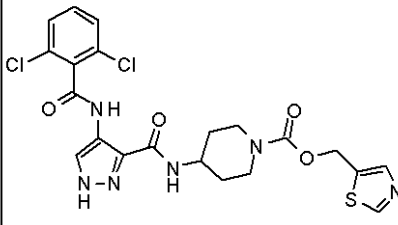
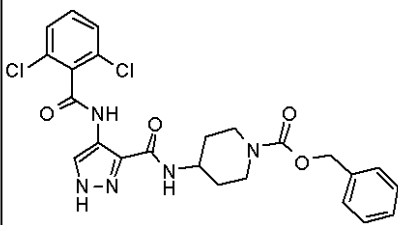
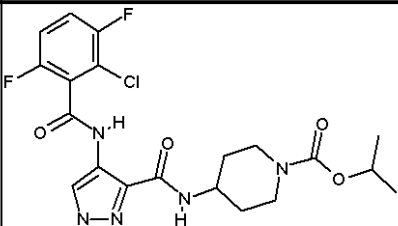
25		1-クロロエチルクロロホルメートを使用し、実施例1の通り塩基としてEt ₃ Nを使用し、反応混合物を20時間還流	[M+H] ⁺ 488 R _t 2.30
26		フェニルクロロホルメートを使用し、実施例1の通り分取LCMSにより精製	[M+H] ⁺ 502 R _t 3.13
27		4-フルオロフェニルクロロホルメートを使用し、実施例1の通り分取LCMSにより精製	[M+H] ⁺ 520 R _t 3.18
28		4-メトキシフェノールを使用し、実施例4の通り粗生成物をEtOAcと2N NaOHとで分液し、有機相を水で2回洗浄し、MgSO ₄ で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー[P. E. -EtOAc (1:1)]により精製	[M+H] ⁺ 532 R _t 3.11

10

20

30

【表 16】

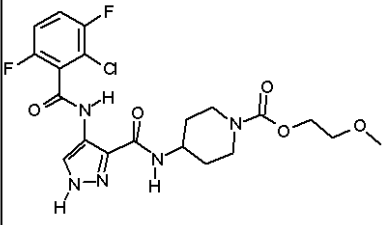
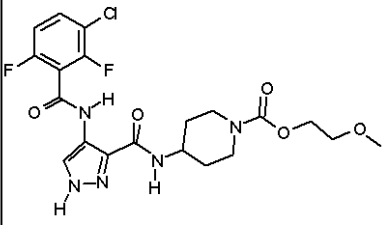
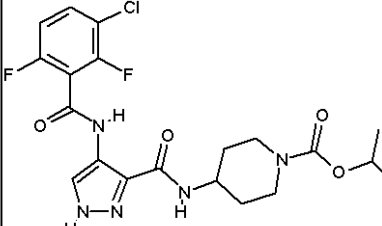
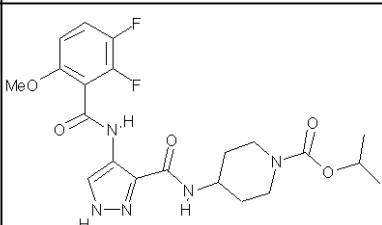
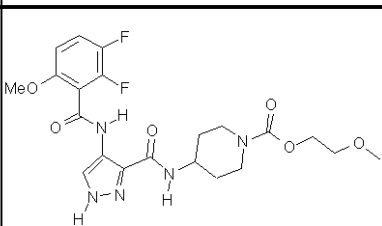
29		(1-メチル) ビニルクロロホルメートを使用し、実施例1の通り 分取LCMSにより精製	$[M+H]^+$ 466 R_t 2.95
30		チアゾール-5-メタノールを使用し、実施例4の通り 粗生成物をEtOAcと2N NaOHとで分液し、有機相を水で2回洗浄し、MgSO ₄ で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー[P. E. -EtOAc (2:1-1:1)]により精製	$[M+H]^+$ 523 R_t 9.98
31		ベンジルクロロホルメートを使用し、実施例1の通り カラムクロマトグラフィー[P. E. -EtOAc(1:1)]により精製	$[M+H]^+$ 516 R_t 3.20
32		2-クロロ-3,6-ジフルオロベンゾイルクロリドを使用すること以外は製法III、次いでIV、その後、イソプロピルクロロホルメート、およびTHFの代わりにDMFを使用すること以外は実施例1	$[M+H]^+$ 470. 17 R_t 3.04

10

20

30

【表 17】

33		2-クロロ-3,6-ジフルオロベン ゾイルクロリドを使用するこ と以外は製法III、次いでIV、 その後、2-メトキシエチルクロ ロホルメート、およびTHFの代 わりにDMFを使用すること以外 は実施例1	[M+H] ⁺ 486. 15 Rt 2.71
34		3-クロロ-2,6-ジフルオロベン ゾイルクロリドを使用するこ と以外は製法III、次いでIV、 その後、2-メトキシエチルクロ ロホルメート、およびTHFの代 わりにDMFを使用すること以外 は実施例1	[M+H] ⁺ 486. 15 Rt 2.81
35		3-クロロ-2,6-ジフルオロベン ゾイルクロリドを使用するこ と以外は製法III、次いでIV、 その後、イソプロピルクロロホ ルメート、およびTHFの代わり にDMFを使用すること以外は実 施例1	[M+H] ⁺ 470. 14 Rt 3.11
36		2,3-ジフルオロ-6-メトキシ 安息香酸(製法XIV)を使用する こと以外は製法V、次いでIV、 その後、イソプロピルクロロホ ルメート、およびTHFの代わり にDMFを使用すること以外は実 施例1	[M+H] ⁺ 466. 18 Rt 2.94
37		2,3-ジフルオロ-6-メトキシ 安息香酸(製法XIV)を使用する こと以外は製法V、次いでIV、 その後、2-メトキシエチルクロ ロホルメート、およびTHFの代 わりにDMFを使用すること以外 は実施例1	[M+H] ⁺ 482. 17 Rt 2.64

【0431】

実施例 38

4 - { [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボ
ニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] o c
t - 3 - イルエステル

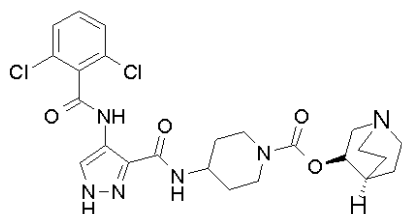
10

20

30

40

【化 5 0】



標題化合物は、シクロプロピルカルビノールの代わりに R - 3 - キヌクリジノールを使用すること以外は実施例 4 の方法により製造することができる。精製は、溶離剤として P . E . - E t O A c (1 : 1) を用いるカラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

10

【 0 4 3 2 】

生物活性

実施例 3 9

活性化 C D K 2 / サイクリン A キナーゼ阻害活性 (I C ₅₀) の測定

本発明の化合物を、次のプロトコルを用いてキナーゼ阻害活性に関して試験した。

【 0 4 3 3 】

活性化 C D K 2 / 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 - グリセロホスフェート、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 (U p s t a t e B i o t e c h n o l o g y 、 5 m g / m l) 、 9 4 0 μ l の H ₂ O 、 3 5 μ C i ³³ P - A T P) と混合し、9 6 ウェルプレートに、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 ウェルプレートに添加する。反応を 2 ~ 4 時間行った後、過剰量のオルトリン酸 (2 % 、 5 μ l) により停止させる。ヒストン H 1 に組み込まれていない ³³ P - A T P を、M i l l i p o r e M A P H 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 % オルトリン酸で湿らせた後、反応物を M i l l i p o r e 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 % オルトリン酸で 2 回洗浄する。フィルターが乾燥したところで、M i c r o s c i n t 2 0 シンチラント 2 0 μ l を添加した後、P a c k a r d T o p c o u n t で 3 0 秒間カウントする。

20

30

【 0 4 3 4 】

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。

【 0 4 3 5 】

実施例 4 0

活性化 C D K 1 / サイクリン B キナーゼ阻害活性 (I C ₅₀) の測定

40

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 (U p s t a t e D i s c o v e r y) 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 C D K 2 / サイクリン A と同じである。

【 0 4 3 6 】

本発明の化合物は 2 0 μ M 未満の I C ₅₀ 値を有するか、または 1 0 μ M 濃度で C D K 2 活性の少なくとも 5 0 % 阻害を示す。本発明の好ましい化合物の I C ₅₀ 値は、この C D K 2 または C D K 1 アッセイでは 1 μ M 未満である。

【 0 4 3 7 】

実施例 4 1

G S K 3 - B キナーゼ阻害活性アッセイ

50

GSK3 - (Upstate Discovery) を、25 mM MOPS、pH 7.00、25 mg/ml BSA、0.0025% Brij-35、1.25% グリセロール、0.5 mM EDTA、25 mM $MgCl_2$ 、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 μ l を基質混合物 10 μ l と混合する。GSK3 - の基質混合物は、35 μ Ci ^{33}P -ATP を含む水 1 ml 中、12.5 μ M のホスホ-グリコーゲンシンターゼペプチド-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 μ l とともに 96 ウェルプレートに添加する。反応を 3 時間 (GSK3 -) 行った後、過剰量のオルトリン酸 (2%、5 μ l) 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

【0438】

実施例 42

抗増殖活性

本発明の化合物の抗増殖活性は、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ことができる。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。細胞系統は全て ECCC (European Collection of cell Cultures) から入手することができる。

20

【0439】

特に、本発明の化合物は、ヒト結腸癌由来の HCT-116 細胞系統 (ECCC 参照番号: 91091005) に対して試験した。

【0440】

本発明の化合物はこのアッセイで 20 μ M 未満の IC_{50} 値を有することが分かった。なお、好ましい化合物の IC_{50} 値は 1 μ M 未満である。

30

【0441】

実施例 43

経口バイオアベイラビリティの測定

式 (I) の化合物の経口バイオアベイラビリティは、次のようにして測定することができる。

【0442】

試験化合物を b a l b / c マウスに溶液として静脈内および経口の双方にて、次の用量レベルおよび投与製剤で投与する。

・ 1 mg / kg IV、10% DMSO / 90% (2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン (25% w/v) 中に調剤

・ 5 mg / kg PO、10% DMSO / 20% 水 / 70% PEG 200 中に調剤

40

【0443】

投与後種々の時点で、血液サンプルをヘパリン処理した試験管に採取し、分析用に血漿画分を回収した。タンパク質沈殿の後、LC-MS/MS により分析を行い、試験化合物に対して作製した標準検量線と比較することにより、サンプルを定量する。標準的な方法により、時間に対する血漿レベルのプロフィールから曲線下面積 (AUC) を算出する。パーセンテージとしての経口バイオアベイラビリティは次の方程式から算出される。

【数 1】

$$\frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{\text{用量IV}}{\text{用量PO}} \times 100$$

【0444】

実施例 44

医薬製剤

(i) 錠剤製剤

式(I)の化合物を含有する錠剤組成物は、化合物50mgと、希釈剤としてのラクトース(BP)197mg、滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム3mg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。

10

【0445】

(ii) カプセル剤処方

カプセル剤は、式(I)の化合物100mgとラクトース100mg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。

【0446】

(iii) 注射製剤 I

注射による投与のための非経口組成物は、式(I)の化合物(例えば、塩の形態)を、10%プロピレングリコールを含有する水に、有効化合物の濃度が1.5重量%となるように溶解させることにより作製することができる。その後、この溶液を濾過除菌し、アンプルに充填し、密閉する。

20

【0447】

(iv) 注射製剤 II

注射用非経口組成物は、式(I)の化合物(例えば、塩の形態)(2mg/ml)およびマンニトール(50mg/ml)を水に溶解させ、この溶液を濾過除菌し、密閉可能な1ml容のバイアルまたはアンプルに充填することにより作製される。

【0448】

v) 注射製剤 III

注射または注入による静脈送達用製剤は、式(I)の化合物(例えば、塩の形態)を水に20mg/mlで溶解させることにより作製することができる。次に、このバイアルを密閉し、オートクレーブにより滅菌する。

30

【0449】

vi) 注射製剤 IV

注射または注入による静脈送達用製剤は、式の化合物(例えば、塩の形態)を、バッファーを含む水(例えば、0.2M酢酸塩 pH4.6)に20mg/mlで溶解させることにより作製することができる。次に、このバイアルを密閉し、オートクレーブにより滅菌する。

【0450】

(vii) 皮下注射製剤

皮下投与用組成物は、式(I)の化合物を、濃度が5mg/mlとなるように、医薬級トウモロコシ油と混合することにより作製される。この組成物を滅菌し、好適な容器に充填する。

40

【0451】

viii) 凍結乾燥製剤

式(I)の調剤したアリコートに50ml容のバイアルに入れ、凍結乾燥した。凍結乾燥では、これらの組成物を一段階凍結プロトコール(-45)を用いて凍結させる。アニーリングのために-10まで昇温した後、-45まで引き下げて凍結させ、その後、+25で約3400分間一次乾燥し、次いで、温度が50になれば、追加工程で二次乾燥を行う。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。

【0452】

50

i x) 固溶体製剤

式 (I) の化合物を、ジクロロメタン / エタノール (1 : 1) に 5 ~ 5 0 % (例えば、16 または 2 0 %) の濃度で溶解させ、その溶液を下表で示されるものに対応する条件を用いて噴霧乾燥させる。表に示されているデータは式 (I) の化合物の濃度、および噴霧乾燥機の入口温度と出口温度を含む。

【表 1 8】

溶液濃度w/vol	入口温度	出口温度
16 %	140℃	80℃
16 %	180℃	80℃
20 %	160℃	80℃
20 %	180℃	100℃

10

【 0 4 5 3 】

式 (I) の化合物と P V P の固溶体をゼラチン硬カプセルまたは H P M C (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) カプセルにそのまま充填することもできるし、あるいは増量剤、磨砕剤または分散剤などの医薬上許容される賦形剤と混合することもできる。これらのカプセル剤は式 (I) の化合物を 2 m g ~ 2 0 0 m g の間、例えば、10、20 および 80 m g の量で含む。

20

【 0 4 5 4 】

実施例 4 5

抗真菌活性の測定

式 (I) の化合物の抗真菌活性は、次のプロトコルを用いて測定することができる。

【 0 4 5 5 】

当該化合物を、カンジダ・パラブシローシス (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) - A T C C 3 6 0 8 2 およびクリプトコックス・ネオフォルマンس (Cryptococcus neoformans) を含む真菌パネルに対して試験する。試験生物は、4、S a b o u r a h d D e x t r o s e A g a r の傾斜培地で維持する。0.05 M 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.) pH 7.0 を含有する酵母 - 窒素基本ブロス (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、各生物の単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.)。単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。

30

【 0 4 5 6 】

試験化合物の活性は、ブ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 1.0 m g / m l 比とした後、MOPS を含む YNB ブロス (pH 7.0) で 64 μ g / m l 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 ブロスをを用いて調製し、化合物溶液の 10 倍希釈液をウェル 2 ~ 11 (濃度範囲は 64 ~ 0.125 μ g / m l) 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ブランクとして用いる。ウェル 12 は増殖対照として用いる。このマイクロタイタープレートのウェル 2 ~ 11 に各々 10 μ l を接種する (最終接種量は、生物 10⁴ / m l 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。I C₅₀ 値は、プレートをボルテックスミキサー (Vorte-Genie 2 Mixer, Scientific Industries, Inc., Boemia, N.Y.) で 2 分間攪拌した後、420 nm 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。I C₅₀ 終

40

50

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（ IC_{50} ）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Sabourahd Dextrose Agar（SDA）プレートで継代培養し、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。

【0457】

実施例46

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（商標）水溶液または0.01% Triton X-100（商標）を添加することにより最終処理量を得る。

10

【0458】

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孢子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。

20

【0459】

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*）およびコムギふ枯病（*Leptosphaeria nodorum*）の防除における本発明の化合物の活性を試験する。

【0460】

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全て本願に含まれるものとする。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/000196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D453/02 C07D401/14 C07D401/12 A61K31/44 A61K31/4545 A61K31/506 A61P35/00 A01N43/56		
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 A61P A01N		
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, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014864 A (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED; BERDINI, VALERIO; PADOVA, ALESSANDRO; SAXTY,) 19 February 2004 (2004-02-19) page 1, line 2 - page 1, line 7; claims; examples 30,34,38	1-59
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 March 2006		27/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000196

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 39-46, 53,57 and 58 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/000196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014864 A	19-02-2004	AU 2003255779 A1	25-02-2004
		EP 1534685 A1	01-06-2005
		JP 2006500348 T	05-01-2006

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	
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

(31)優先権主張番号 60/651,339

(32)優先日 平成17年2月9日(2005.2.9)

(33)優先権主張国 米国(US)

(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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, 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 100062144

弁理士 青山 稔

(72)発明者 ポール・グレーム・ワイアット

英国ディディ 1・5 イーエイチ、ダンディー、ダウ・ストリート、ユニバーシティ・オブ・ダンディー、ディビジョン・オブ・バイオロジカル・ケミストリー・アンド・モレキュラー・マイクロバイオロジー

(72)発明者 ヴァレリオ・ベルディーニ

英国シービー 4・0 キューエイ、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 4 3 6 番

(72)発明者 エイドリアン・リアム・ギル

英国エスケイ 1 0・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミア サイド 3 エス 1 0 1 番、シーブイジーアイ・メディシナル・ケミストリー

(72)発明者 ゲイリー・トレワーサ

英国シービー 4・0 キューエイ、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 4 3 6 番

(72)発明者 アンドリュー・ジェイムズ・ウッドヘッド

英国シービー 4・0 キューエイ、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 4 3 6 番

(72)発明者 エバ・フィゲロア・ナバロ

英国シービー 1・3 ディディ、ケンブリッジ、ロムジー・ロード 3 5 番

(72)発明者 マイケル・アリスティア・オブライエン

英国シービー 4・0 キューエイ、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 4 3 6 番

(72)発明者 テレサ・レイチェル・フィリップス

英国エスケイ 1 0・5 ピーアール、マックルズフィールド、ボーリントン、カンバーランド・ドライブ 3 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC22 CC62 CC78 DD10 EE01

4C064 AA06 CC01 DD01 EE03 FF01 GG09 GG13 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 BC50 BC73 CB17 GA07 GA09

GA12 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC02

【要約の続き】

、溶媒和物もしくはN - オキシドを提供する。これらの化合物はサイクリン依存性キナーゼ (C D K) およびグリコーゲンシンターゼキナーゼ (G S K) の阻害剤として活性を有し、キナーゼが介在する病態または状態の処置または予防に有用である。