

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5122280号
(P5122280)

(45) 発行日 平成25年1月16日 (2013. 1. 16)

(24) 登録日 平成24年11月2日 (2012. 11. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 13 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-519460 (P2007-519460)
(86) (22) 出願日 平成17年6月29日 (2005. 6. 29)
(65) 公表番号 特表2008-513352 (P2008-513352A)
(43) 公表日 平成20年5月1日 (2008. 5. 1)
(86) 国際出願番号 PCT/US2005/023429
(87) 国際公開番号 W02006/004984
(87) 国際公開日 平成18年1月12日 (2006. 1. 12)
審査請求日 平成20年6月27日 (2008. 6. 27)
(31) 優先権主張番号 60/584, 383
(32) 優先日 平成16年6月30日 (2004. 6. 30)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/584, 721
(32) 優先日 平成16年7月1日 (2004. 7. 1)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
バーテックス ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッド
VERTEX PHARMACEUTIC
ALS INCORPORATED
アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
139-4242, ケンブリッジ, ウ
ェーバリー ストリート 130
130 Waverly Street,
Cambridge, Massachu
setts 02139-4242, U
. S. A.
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

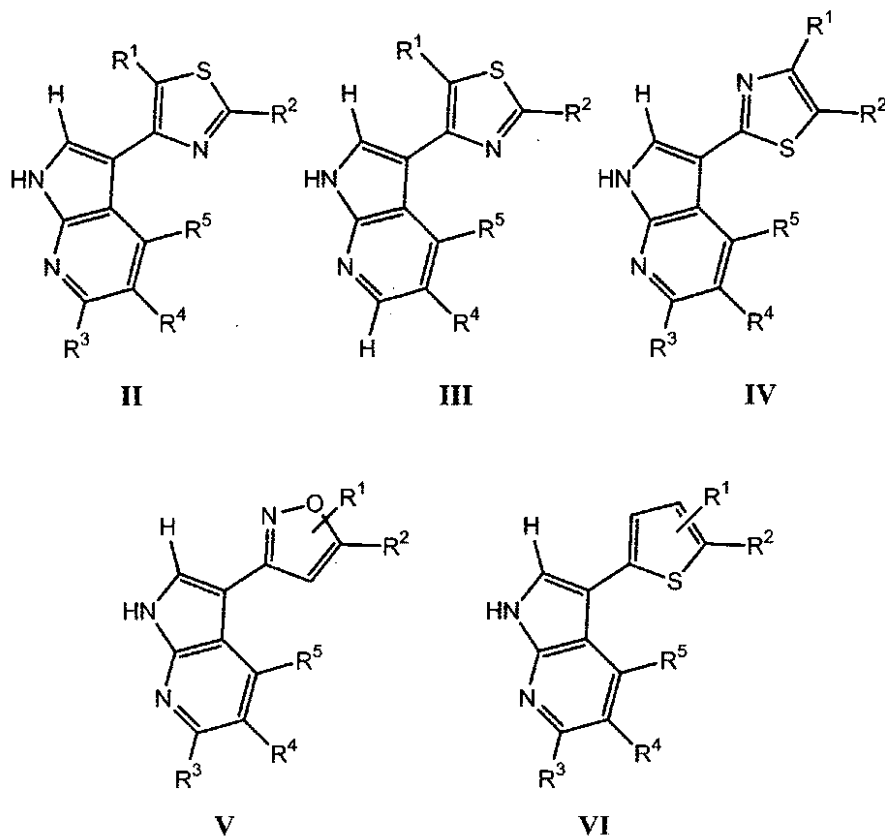
(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼのインヒビターとして有用なアザインドール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

【化 8】



10

20

から選択される式を有する化合物であって、該式中：

R^1 の各出現が、Hまたは CH_3 であり、

R^2 が独立して $T_n - R'$ から選択され、

R^3 が、H；または窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換または非置換の 6 員の不飽和単環であり、 R^4 が、CN；または窒素、酸素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の不飽和または完全飽和の単環であり、そして R^5 が、Hであり；

30

T の各出現は、置換または非置換の C_{1-6} アルキリデン鎖であって、該鎖の最大 2 個のメチレン単位が必要に応じておおよび独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CO_2-$ 、または $-CO-$ によって置換されており、

n は 0 または 1 であり、

R の各出現は、独立して H、または置換または非置換の C_{1-6} 脂肪族基であって、 R' の各出現は、独立して H、または置換または非置換の C_{1-6} 脂肪族基、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環であるか、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式環系であるか、あるいは R および R' 、2 個の R の出現、または 2 個の R' の出現が、それらが結合する 1 個または複数の原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換または非置換の 3 ~ 12 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環または二環式環を形成するが、ただし、

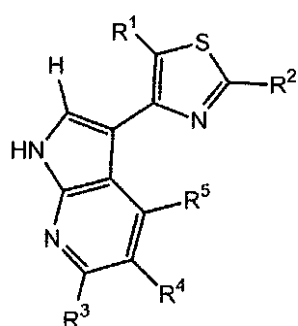
40

n が 0 の場合に R' が H ではない、化合物、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩

【請求項 2】

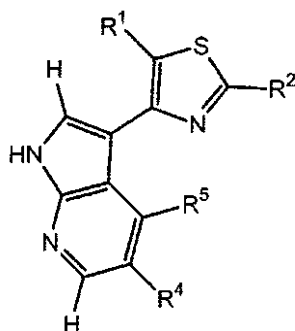
以下：

【化 9】



II

または



III

10

から選択される式を有する、請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

R⁴ が 0 ~ 3 個の窒素ヘテロ原子を有する置換または非置換の 6 員の完全不飽和単環である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記 6 員の完全不飽和単環が、0 ~ 1 個の窒素ヘテロ原子を有する、請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

R³ が H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² が T_nR' であり、n が 1 である、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

T が C₁₋₆ アルキリデン鎖であって、該鎖の最大 2 個のメチレン単位が必要に応じておよび独立して、-NR- または -CO- によって置換される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R² が T_nR' であり、n が 0 である、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

T が -NR- である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

R および R' がともに C₁₋₆ 脂肪族基である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R² が T_nR' であり、n が 0 である、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

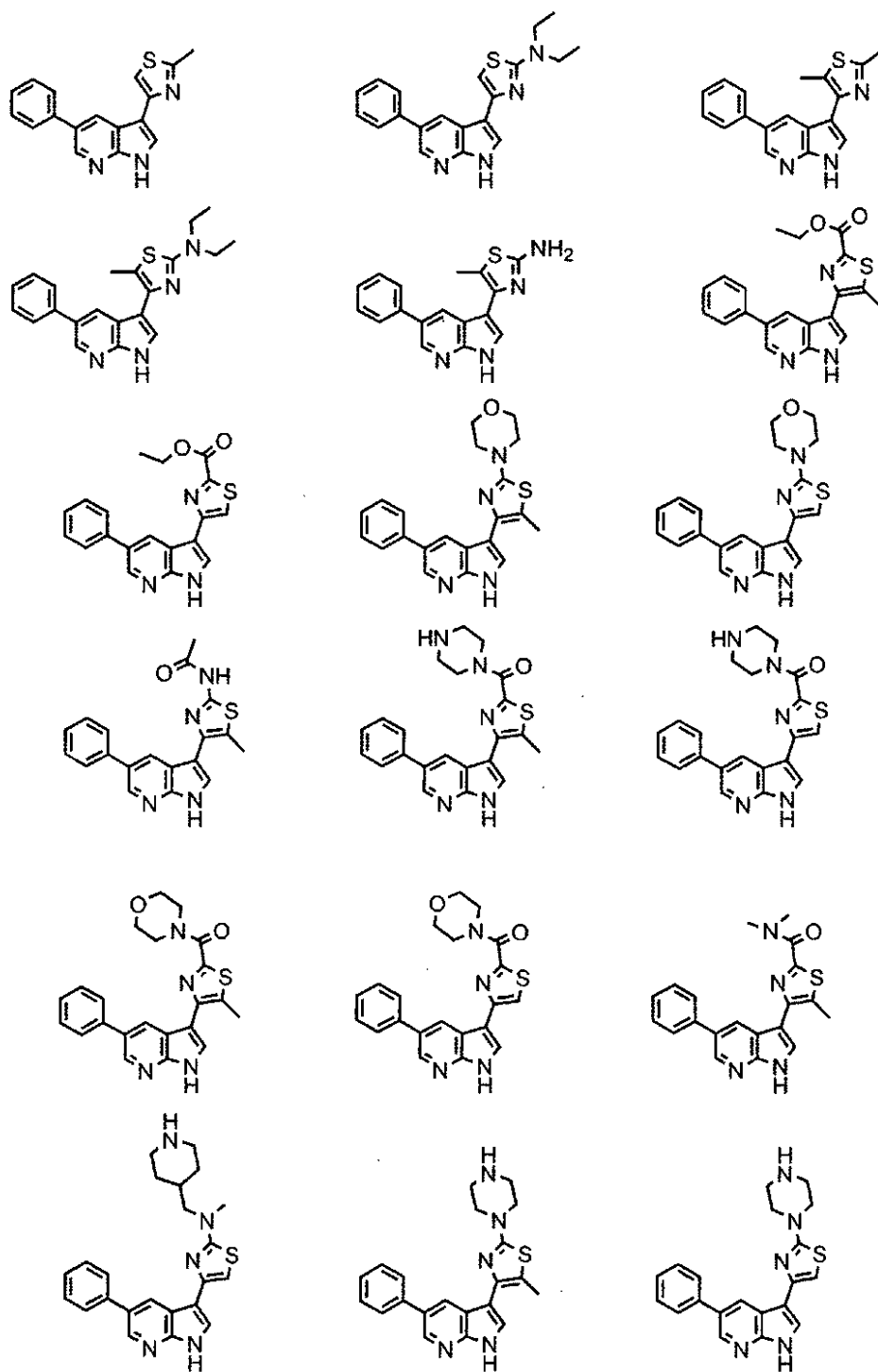
R' が、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびピペラジニルから選択される、必要に応じて置換された N-結合ヘテロシクリルである、請求項 11 に記載の化合物。

40

【請求項 13】

以下：

【化 10】



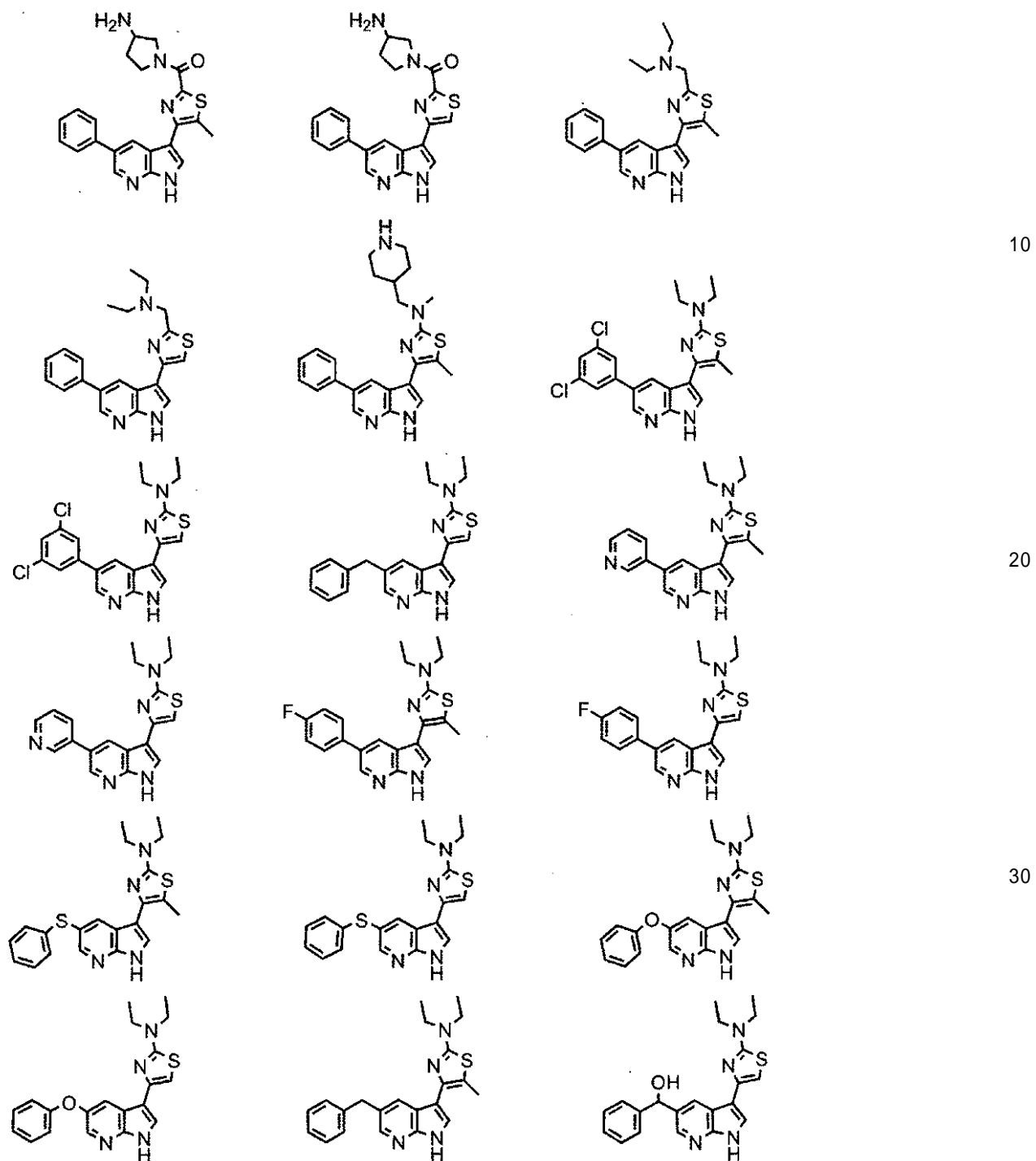
10

20

30

40

【化 1 1】



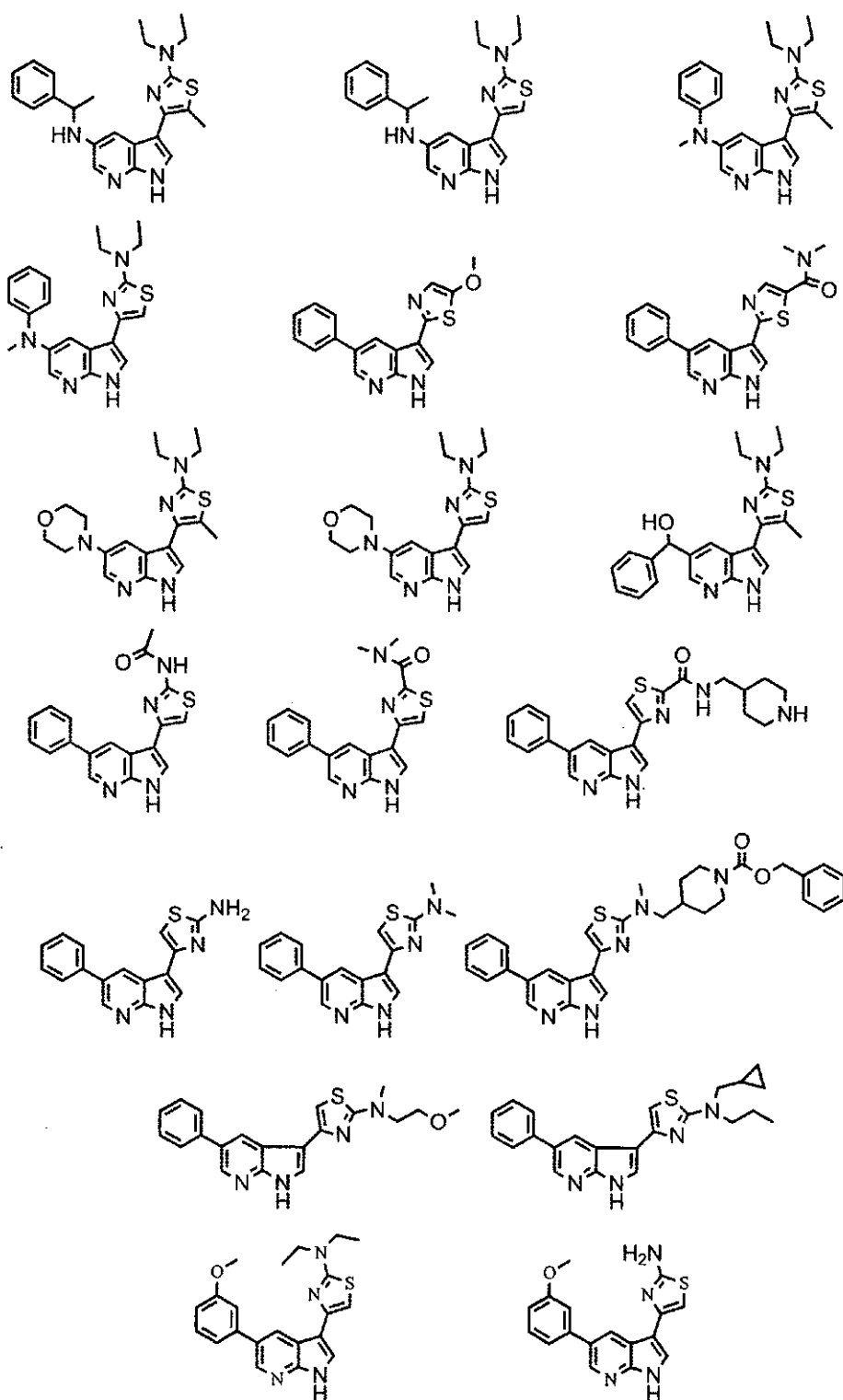
10

20

30

40

【化 1 2】



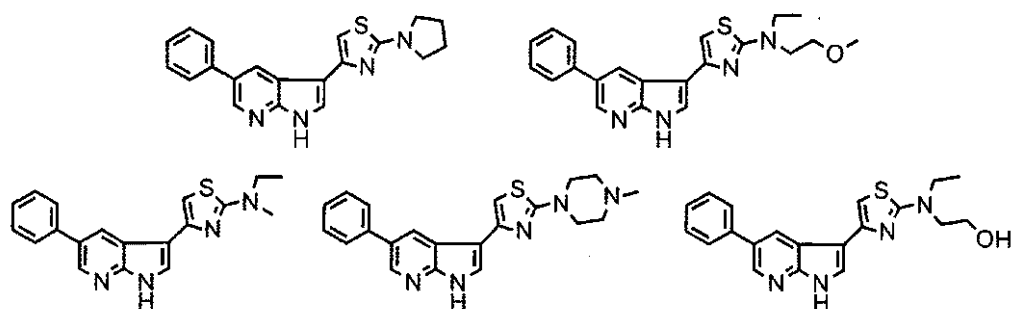
10

20

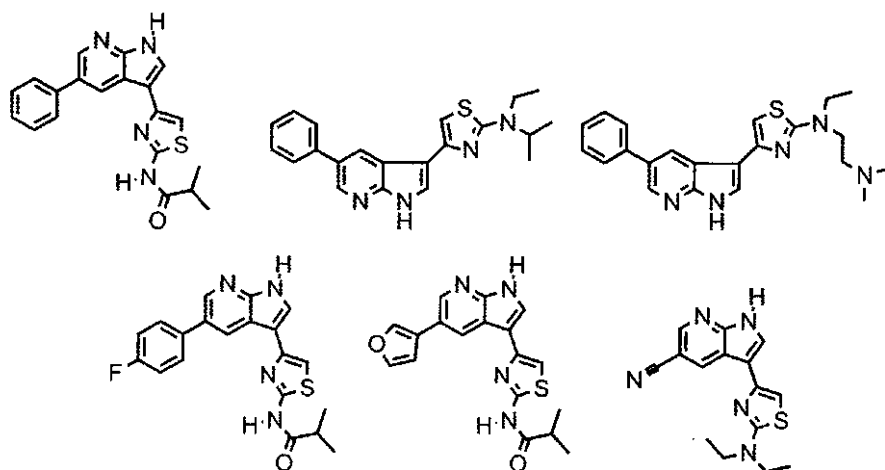
30

40

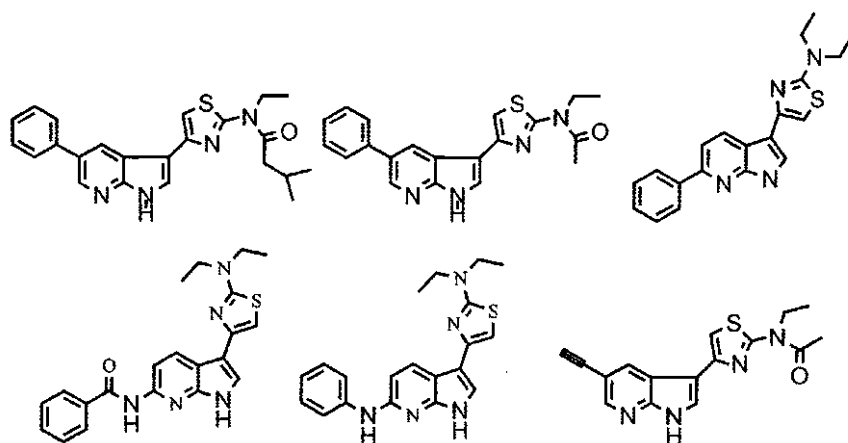
【化 1 3】



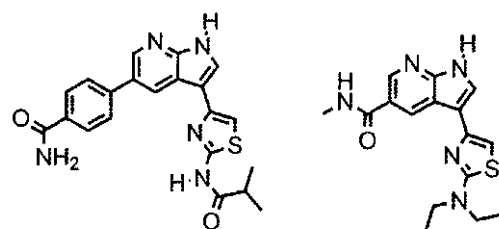
10



20

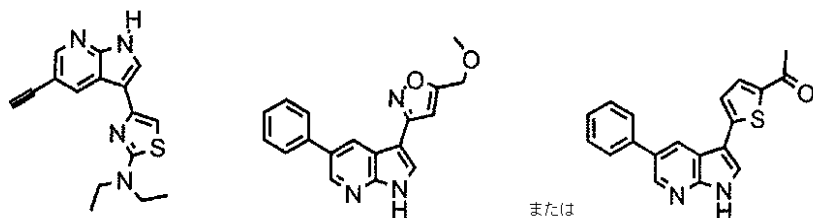


30



40

【化 1 4】



から選択される、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、プロテインキナーゼインヒビターとして有用な化合物に関する。また本発明は、本発明化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の処置におけるその組成物の使用方法も提供する。さらに本発明は、本発明化合物を調製する方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

(背景技術)

近年、疾患に関連する酵素およびそのほかの生体分子の構造についての理解がより深まっているが、これが新規な処置用薬剤の探索に非常に役立っている。広範囲な研究の対象とされてきた酵素類のうちの重要なクラスの一つは、プロテインキナーゼ類である。

【0003】

プロテインキナーゼ類は、細胞内の多様なシグナル伝達プロセスの制御にかかわり、構造的に関連する酵素の一大ファミリーを築いている(非特許文献1および非特許文献2参照)。プロテインキナーゼ類は、それ自体の構造および触媒機能の保存ゆえに、共通する祖先の遺伝子から進化してきたと考えられている。キナーゼ類のほとんどすべてには、250~300個のアミノ酸から成る触媒ドメインがある。キナーゼ類は、リン酸化する基質によっていくつかのファミリーに分類できる(たとえばタンパク質-チロシン、タンパク質-セリン/スレオニン、脂質など)。一般にそれらキナーゼファミリーのそれぞれに対応する配列モチーフが、同定されてきた(非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6および非特許文献7参照)。

【0004】

一般にプロテインキナーゼは、シグナル伝達経路に関与するタンパク質アクセプターに対して、ヌクレオチド三リン酸からリン酸を転移させることにより、細胞内シグナル伝達を媒介する。このようなリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御することができるオン/オフ分子スイッチとしてはたらく。最終的に、細胞外およびそのほかの多様な刺激に対する応答がきっかけとなって、このようなリン酸化事象が生じる。そのような刺激の例としては、環境ストレスおよび化学的ストレスによるシグナル(たとえば浸透ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌のエンドトキシン、および H_2O_2)、サイトカイン類(たとえばインターロイキン-1(IL-1)および腫瘍壊死因子(TNF-))、ならびに成長因子類(たとえば顆粒球マクロファージ-コロニー刺激因子(GM-CSF)および線維芽細胞増殖因子(FGF))が挙げられる。細胞外刺激は、細胞の増殖、遊走、分化、ホルモン分泌、転写因子活性化、筋収縮、グルコース代謝、タンパク質合成調節、および細胞周期制御に関連する一種以上の細胞応答に影響を及ぼし得る。

【0005】

疾患の多くは、上述のようなプロテインキナーゼ媒介事象で引き起こされる異常な細胞

10

20

30

40

50

応答を伴う。それらの疾患には自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経疾患および神経変性疾患、癌、心血管系疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、ならびにホルモン関連疾患が含まれるが、それらに限定されない。このため創薬化学では、治療薬剤として有効なプロテインキナーゼインヒビターを発見しようと、相当な努力が払われてきた。

【0006】

非レセプター型チロシンキナーゼのT e cファミリーは、T C R , B C RおよびF cレセプターのような抗原レセプターを通してシグナル伝達する場合に中心的な役割を果たす(非特許文献8において概説される)。T e cファミリーのキナーゼは、T細胞の活性化に必須のものである。T e cファミリーの3種類のメンバーであるI t k , R l kおよびT e cは、T細胞内の抗原レセプター連結の下流側で活性化され、P L C - を含めた下流側のエフェクターにシグナルを伝達する。マウスにおけるI t kの欠失は、T細胞レセプター(T C R)によって誘導される増殖の低下、ならびにI L - 2、I L - 4、I L - 5、I L - 10およびI F N - のサイトカイン類の分泌の低下をもたらす(非特許文献9、非特許文献10および非特許文献11)。アレルギー性喘息の免疫学的症状は、I t k - / - マウスにおいて減弱する。I t k - / - マウスにおけるアレルゲンであるO V Aによる接種に対する応答において、肺の炎症、好酸球浸潤および粘液産生が劇的に低下する(非特許文献12)。I t kはまた、アトピー性皮膚炎にも関与している。この遺伝子は、コントロールまたは軽度のアトピー性皮膚炎を有する患者とよりも、中程度および/または重度のアトピー性皮膚炎を有する患者に由来する末梢血T細胞において高く発現されることが報告されてきた(非特許文献13)。

【0007】

R l k - / - マウス由来の脾臓細胞では、T C R連結に対する応答において、野生型マウスによって産生されるI L - 2の半分のI L - 2を分泌する(非特許文献9)が、一方、マウスにおけるI t kおよびR l kの同時の欠失は、増殖ならびにサイトカイン類(I L - 2, I L - 4, I L - 5およびI F N -)の産生を含めたT C R誘導型応答の著しい抑制をもたらす(非特許文献9、非特許文献11)。T C R連結後の細胞内シグナル伝達は、I t k / R l kが欠失したT細胞内でもたらされ、イノシトール三リン酸産生、カルシウム可動化、M A Pキナーゼ活性化、およびN F A TおよびA P - 1の転写因子の活性化は、いずれも減少する(非特許文献9、非特許文献11)。

【0008】

またT e cファミリーのキナーゼ類は、B細胞の発達および活性化にも必須である。B t k遺伝子に変異がある患者では、B細胞の発達が著しく抑えられ、その結果、Bリンパ球および血漿細胞がほとんど完全になくなり、I gレベルが極度に低下し、そして記憶済みの(r e c a l l)抗原に対する体液性応答が著しく阻害される(非特許文献14において概説される)。またB t k欠失マウスでは末梢のB細胞数が減少し、I g MおよびI g G 3のレベルが大きく低下する。マウスにおけるB l kの欠失は、抗I g M抗体によって誘導されるB細胞増殖に対する著しい効果を有し、胸腺非依存性I I型抗原に対する免疫応答を抑制する(非特許文献15)。

【0009】

またT e cキナーゼ類は、高親和性I g Eレセプター(F c R I)を通じたマスト細胞活性化においても役割を果たす。I t kおよびB t kはマスト細胞中で発現し、F c R Iの架橋化によって活性化する(非特許文献16)。B t k欠失マウスのマスト細胞では、F c R I架橋化の後に起こる脱顆粒が減少し、炎症促進性サイトカイン類の産生も減少する(非特許文献17)。B t kが欠失はまた、マクロファージのエフェクター機能の減少をもたらす(非特許文献18)。

【0010】

J a n u sキナーゼ(J A K)は、J A K 1、J A K 2、J A K 3およびT Y K 2から成るチロシンキナーゼファミリーの一つである。J A Kはサイトカインのシグナル伝達に重要な役割を果たす。J A Kファミリーのキナーゼの下流側の基質には、シグナル伝達 -

転写活性化タンパク質 (STAT) が含まれる。JAK/STAT のシグナル伝達は、アレルギー、喘息、ならびに移植片拒絶、慢性関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症のような自己免疫疾患、ならびに白血病およびリンパ腫のような固形および血液の悪性腫のような異常な免疫応答の多くの媒介に関連していると考えられている。JAK/STAT 経路における医薬による介入は、すでに概説されている (非特許文献 19、および非特許文献 20)。

【0011】

JAK1, JAK2 および TYK2 は、偏在的に発現するが、JAK3 は主に造血細胞内で発現する。JAK3 は通常のサイトカインレセプター鎖 (c) に独占的に結合し、IL-2、IL-4、IL-7, IL-9 および IL-15 によって活性化される。IL-4 および IL-9 によって誘導されるマウスのマスト細胞の増殖および生存は、実際、JAK3 および c のシグナル伝達に依存することが示されている (非特許文献 21)。

10

【0012】

感作したマスト細胞の高親和性免疫グロブリン (Ig) E レセプターの架橋によって、急性アレルギー応答または即時 (I 型) 過敏症応答を引き起こす多くの血管作動性サイトカインを含めた炎症促進性メディエーターの放出がもたらされる (非特許文献 22、および非特許文献 23)。インビトロおよびインビボにおける IgE レセプター媒介性マスト細胞の応答での JAK3 の重要な役割に関しては、すでに明確になっている (非特許文献 24)。さらに、JAK3 を阻害してマスト細胞を活性化させることで、アナフィラキシーを含めた I 型過敏症応答を予防することについても、すでに報告されている (非特許文献 25)。JAK3 インヒビターによるマスト細胞の標的化は、インビトロでマスト細胞の脱顆粒を調節し、インビボで IgE レセプター/抗原媒介性アナフィラキシー応答を予防した。

20

【0013】

最近の研究では、JAK3 の首尾よい標的化による免疫抑制および同種移植片の受容化が報告された。その研究では、JAK3 のインヒビターの投与の際に、Wistar Furth レシピエントにおける Buffalo 心臓同種移植片の用量依存性生存が示され、移植片対宿主病の望まれない免疫応答が制御される可能性が示された (非特許文献 26)。

30

【0014】

IL-4 によって媒介される STAT-リン酸化は、慢性関節リウマチ (RA) の初期および進行後のステージに関連するメカニズムとして関連付けられている。RA の滑膜および滑液中における炎症促進性サイトカインのアップレギュレーションは、RA 疾患を特徴付けるものである。IL-4/STAT 経路の IL-4 媒介性活性化が Janus キナーゼ (JAK1 および JAK3) によって媒介され、IL-4 関連 JAK キナーゼが RA の滑膜中に発現されることが実証された (非特許文献 27)。

【0015】

家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) は、ALS 患者の約 10% が罹患する致死的な神経変性障害である。FALS マウスの生存率は、JAK3 に特異的なインヒビターで処置すると上昇した。このことから、JAK3 は FALS で或る役割を果たすことが示唆された (非特許文献 28)。

40

【0016】

シグナル伝達/転写活性化タンパク質 (STAT) は、とりわけ、JAK ファミリーのキナーゼ類によって活性化される。最近の研究結果から、白血病の処置のための、JAK ファミリーキナーゼを特異的なインヒビターによって標的化することにより、JAK/STAT シグナル伝達経路における干渉の可能性が示唆された (非特許文献 29)。JAK3 に特異的な化合物については、JAK3 発現性細胞株である DAUDI, RAMOS, LCI-19、NALM-6、MOLT-3 および HL-60 のクローン産生性増殖を抑制することが示されている。

50

【0017】

動物モデルにおいて、TEL/JAK2融合タンパク質が骨髄増殖性障害を誘導しており、造血細胞株においては、TEL/JAK2融合タンパク質の導入によってSTAT1, STAT3およびSTAT5、ならびにサイトカイン依存性の増殖の活性化がもたらされた(非特許文献30)。

【0018】

JAK3およびTYK2の阻害は、STAT3のチロシンリン酸化を抑制し、菌状息肉腫の細胞増殖および皮膚T細胞リンパ腫の形成を阻害した。これら結果から、菌状息肉腫に存在する構造的に活性化したJAK/STAT経路においてJAKファミリーキナーゼが関連していると考えられる(非特許文献31)。同じく、STAT3, STAT5, JAK1およびJAK2は、LCKの過剰発現によって最初に特徴づけられるマウスT細胞リンパ腫において構造的に活性化されていることが実証され、従って、JAK/STAT経路は異常な細胞増殖に関連していると考えられる(非特許文献32)。さらに、IL-6媒介性のSTAT3活性化はJAKのインヒビターでブロックされ、それによって骨髄腫細胞のアポトーシスへの感作がもたらされた(非特許文献33)。

【0019】

したがって、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物の開発のたいなる必要性が存在する。特に、それらのプロテインキナーゼの活性化が関与する障害の大部分の処置が現在不十分であることを考えると、Tecファミリー(たとえばTec, Btk, Itk/Etk/Tsk, Bmx, Txk/Rlk)およびJAKファミリーのプロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物の開発が望ましい。

【非特許文献1】Hardie, G. および Hanks, S., "The Protein Kinase Facts Book, 1995年, 第I巻, Academic Press, San Diego, CA

【非特許文献2】Hardie, G. および Hanks, S., "The Protein Kinase Facts Book, 1995年, 第II巻, Academic Press, San Diego, CA

【非特許文献3】Hanks, S. K., S. K. Hunter, T., FASEB J., 1995年, 第9巻, p. 576 - 596

【非特許文献4】Knighton, Science, 1991年, 第253巻, p. 407 - 414

【非特許文献5】Hiles, Cell, 1992年, 第70巻, p. 419 - 429

【非特許文献6】Kunz, Cell, 1993年, 第73巻, p. 585 - 596

【非特許文献7】Garcia-Bustos, EMBO J., 1994年, 第13巻, p. 2352 - 2361

【非特許文献8】Miller, A., Current Opinion in Immunology, 2002年, 第14巻, p. 331 - 340

【非特許文献9】Schaeffer, Science, 1999年, 第284巻, p. 638 - 641

【非特許文献10】Fowell, Immunity, 1999年, 第11巻, p. 399 - 409

【非特許文献11】Schaeffer, Nature Immunology, 2001年, 第2巻, 第12号, p. 1183 - 1188

【非特許文献12】Mueller, Journal of Immunology, 2003年, 第170巻, p. 5056 - 5063

【非特許文献13】Matsumoto, International Archives of Allergy and Immunology, 2002年, 第129巻, p. 327 - 340

【非特許文献14】Vihinen, Frontiers, Bioscience, 第5巻, p. 917 - 928

10

20

30

40

50

【非特許文献15】Ellmeier R, J. Exp. Med., 2000年, 第192巻, p. 1611 - 1623

【非特許文献16】Kawakami R, Journal of Immunology, 1995年, p. 3556 - 3562

【非特許文献17】Kawakami R, Journal of Leukocyte Biology, 第65巻, p. 286 - 290

【非特許文献18】Mukhopadhyay R, Journal of Immunology, 2002年, 第168巻, p. 2914 - 2921

【非特許文献19】Frank, Mol. Med., 1999年, 第5巻, p. 432 - 456

10

【非特許文献20】Seidel R, Oncogene, 2000年, 第19巻, p. 2645 - 2656

【非特許文献21】Suzuki R, Blood, 2000年, 第96巻, p. 2172 - 2180

【非特許文献22】Gordon R, Nature, 1990年, 第346巻, p. 274 - 276

【非特許文献23】Galli, N. Engl. J. Med., 1993年, 第328巻, p. 257 - 265

【非特許文献24】Malaviya R, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999年, 第257巻, p. 807 - 813

20

【非特許文献25】Malaviya R, J. Biol. Chem., 1999年, 第274巻, p. 27028 - 27038

【非特許文献26】Kirken, Transpl. Proc., 2001年, 第33巻, p. 3268 - 3270

【非特許文献27】Muller-Ladner R, J. Immunol., 2000年, 第164巻, p. 3894 - 3901

【非特許文献28】Trieu R, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000年, 第267巻, p. 22 - 25

【非特許文献29】Sudbeck R, Clin. Cancer Res., 1999年, 第5巻, p. 1569 - 1582

30

【非特許文献30】Schwallier R, EMBO J., 1998年, 第17巻, p. 5321 - 5333

【非特許文献31】Nielsen R, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1997年, 第94巻, p. 6764 - 6769

【非特許文献32】Yu R, J. Immunol., 1997年, 第159巻, p. 5206 - 5210

【非特許文献33】Cattlett-Falcone R, Immunity, 1999年, 第10巻, p. 105 - 115

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

40

【0020】

(発明の要旨)

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物が、プロテインキナーゼインヒターとして有効であることがこのたび見出された。特定の実施形態では、これらの化合物はTecファミリーのプロテインキナーゼ(たとえばTec、Btk、Itk/Etk/Tsk、Bmx、Txk/Rlk)および/またはJAKキナーゼのインヒターとして有効である。これらの化合物は、本明細書で規定される一般式Iで示されるか、またはそれらの薬学的に受容可能な塩である。

【0021】

それらの化合物およびそれらの薬学的に受容可能な組成物については、多様な疾患、障

50

害または症状（自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性または過剰増殖性の疾患、あるいは免疫によって媒介される疾患が挙げられるが、これらに限定されない）の処置または予防に有用である。それらの組成物はまた、トロンビンによって誘導される血小板凝集の予防のための方法にも有用である。本発明で提供される化合物は、生物学的現象および病理学的現象におけるキナーゼ研究、そのようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究、および新規キナーゼインヒビターの比較評価にも有用である。

【0022】

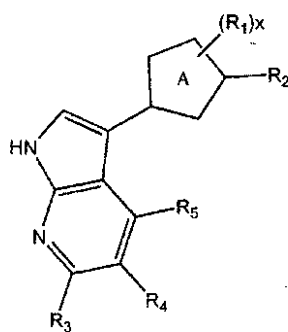
（発明の詳細な説明）

（1．本発明化合物の一般的な記載：）

本発明は、式 I：

【0023】

【化15】



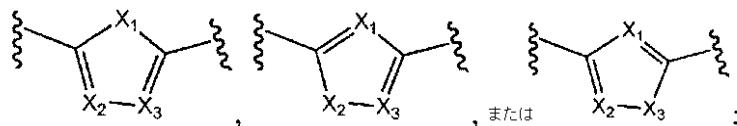
(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、

式中、環 A が、

【0024】

【化16】



から選択される、必要に応じて置換された 5 員環であり、

x が 0, 1 または 2 であり、

R¹ の各出現が、ハロゲン、CN、NO₂ または U_mR であり、

R² が独立して T_n-R' から選択され、

X¹, X² および X³ が各々、独立して CR¹、N、S または O であり、

R³, R⁴ および R⁵ が各々、独立してハロゲン、CN、NO₂ または V_p-R' であり、

T, U または V の各出現は、独立して、必要に応じて置換された C₁₋₆ アルキリデン鎖であって、該鎖の最大 2 個のメチレン単位が必要に応じておよび独立して、-NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, または -POR- であり、

m, n および p は各々、独立して 0 または 1 であり、

R の各出現は、独立して H、または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基であって、R' の各出現は、独立して H、または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環であるか、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和または完全

10

20

30

40

50

不飽和の二環式環系であるか、あるいは2個のRの出現であるRおよびR'、または2個のR'の出現が、1個または複数の原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された3～12員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環または二環式環を形成するが、ただし、R³、R⁴およびR⁵のうちの少なくとも1個の出現がV_p-R'であって、ここでR'がHではないことが条件である。

尚、当然ながら(R¹)_xは、存在する場合は、R²でふさがっていないA環の任意の位置で結合する。

【0025】

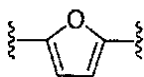
一つの実施形態では、

a) nが0の場合に、R'がHではなく、

b) A環が

【0026】

【化17】



であり、R⁴が2-フェノキシフェニルである場合に、R²がCOOHまたはCONHR^xではなく、ここでR^xがn-プロピル、フェニル、シクロヘキシル、ベンジル、-CH₂CH₂OH、-CH₂-シクロプロピル、-CH₂CH₂OCH₃、3-ピリジル、4-ヒドロキシ-シクロヘキシル、または-CH₂C(CH₃)₂CH₃である。

【0027】

ほかの実施形態では、本発明の化合物には、国際公開第2004/078756号(A2)のp.152-166に記載の請求項9に挙げられた化合物は含まれない。尚、その特許は本明細書において参考文献として収載されている。

【0028】

(2. 化合物および定義：)

本発明の化合物には、上述の一般的記載事項のものが含まれ、さらに本明細書で開示された化合物の群、亜群および種類によって説明される。本明細書において用いられる以下の定義は、別に示す場合を除き、以降適用される。本発明の目的のために、化学元素についてはCAS監修の“Handbook of Chemistry and Physics、第75版”の元素の周期律表にしたがって識別した。さらに、有機化学の一般則については、“Organic Chemistry”(Thomas Sorrell 著、University Science Books(Sausalito)刊、1999年)および“March's Advanced Organic Chemistry”(第5版)(Smith, M.B.およびMarch, J. 著、John Wiley & Sons(New York)刊(2001))に記載されているものとし、それら書籍の全内容は、本明細書において参考文献として収載されている。

【0029】

本明細書に記載の本発明化合物は、上述の一般的事項の説明、または本発明の特定の群、亜群および種類として例に挙げたように、必要に応じて1つ以上の置換基で置換され得る。「必要に応じて置換された」という句は、「置換、または非置換」という句と互換的に用いられることが分かるであろう。一般に「置換された」という用語は、「必要に応じて」という用語が前につけられても、またはそうでなくとも、所定の構造の水素ラジカルが特定の置換基のラジカルと置き換わっていることを指す。別に示されない限り、必要に応じて置換された基は、この基の各々置換可能な位置に置換基を有し得、任意の所定の構造において、1つ以上の位置が特定の基から選択される1つ以上の置換基で置換され得る場合、この置換基は全ての位置において同一であっても、または異なってもよい。本発明で想定される置換基の組合わせについては、安定または化学的に可能な化合物の形成がもたらされるものが好ましい。本明細書で用いられる「安定」という用語は、その産生

10

20

30

40

50

、検出、ならびに好ましくは回収、および精製を可能にし、本明細書に開示された一つ以上の目的のための使用を可能にする諸条件のもとに置いて、実質的に変化しない化合物のことを指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物および化学的に可能な化合物とは、湿気またはほかの化学反応性条件が存在しない40以下の条件で、少なくとも1週間保存しても実質的に変化しないものである。

【0030】

本明細書に記載の、原子の特定の数には、その中の任意の整数が含まれる。たとえば1～4個の原子を有する基とは、1, 2, 3または4個の原子を有し得る。

【0031】

本明細書で用いられる「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和であるか、もしくは1個または複数の不飽和単位を含む、直鎖（すなわち非分枝）もしくは分枝鎖の、置換されているか非置換の炭化水素鎖、または完全に飽和であるか、もしくは1個以上の不飽和単位を含む、芳香族ではない単環式または二環式の炭化水素鎖（本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」と呼ぶ）を意味し、分子の残りの部分に対する1つの結合点を有する。特定されていない限りは、脂肪族基は1～20個の脂肪族炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は1～10個の脂肪族炭素原子を有する。ほかの実施形態では、脂肪族基は1～8個の脂肪族炭素原子を有する。さらにほかの実施形態では、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を持ち、また別の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、「脂環式」（あるいは「炭素環式」または「シクロアルキル」）とは、完全に飽和しているか、あるいは1個以上の不飽和単位を含む単環の $C_3 - C_8$ 炭化水素、または二環式の $C_8 - C_{12}$ 炭化水素であるが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に対する1つの結合点を有する炭化水素をいい、個々で、この二環式環の任意の個々の環は、3～7員環から成る。適した脂肪族基には、直鎖または分枝鎖の、置換されたかまたは非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそれらの混成体である（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルのような基が含まれるが、それらに限定されない。

【0032】

本明細書で用いられる「ヘテロ脂肪族」という用語は、1個または2個の炭素原子が独立して、1個以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素と置換わった脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換されたかまたは非置換の、分枝または非分枝の、環式または非環式であり得、「ヘテロ環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロシクロ脂肪族」基または「ヘテロ環式」基が含まれる。

【0033】

本明細書で用いられる「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環脂肪族」、または「ヘテロ環式」という用語は、1個以上の環員（ring member）が独立して選択されたヘテロ原子である非芳香族の、単環、二環式または三環式を意味する。いくつかの実施形態では、「ヘテロ環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロシクロ脂肪族」基、または「ヘテロ環式」基は、1個または複数の環員が酸素、窒素またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であって、そしてこの系における各環が3～7個の環員を含む、3～14個の環員を有する。適切なヘテロ環類には、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンズイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジ

10

20

30

40

50

ニル、4 - イミダゾリジニル、5 - イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - オンが含まれるが、それらに限定されない。

【0034】

「ヘテロ原子」という用語は、1 個以上の O, S, N, P または Si を意味する（その中には窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化型、任意の塩基性窒素の第四級型、あるいは例えば 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルにおける N、ピロリジニルにおける NH または N - 置換ピロリジニルにおける NR^+ のような複素環の置換可能な窒素が含まれる）。

【0035】

本明細書で用いられる「不飽和」という用語は、1 個以上の不飽和単位を有する部分のことを意味する。

【0036】

本明細書で用いられる「アルコキシ」または「チオアルキル」という用語は、既に規定されているように、酸素原子（「アルコキシ」の場合）または硫黄原子（「チオアルキル」の場合）を介して炭素主鎖に結合したアルキル基を指す。

【0037】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」または「ハロアルコキシ」という用語は、1 個以上のハロゲン原子が置換され得る場合に、アルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。「ハロゲン」という用語は、F, Cl, Br または I を意味する。

【0038】

「アリール」という用語は単独で用いられるか、あるいは「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリーロキシアルキル」におけるようなさらに大きな部分の一部として用いられ、計 5 ~ 14 個の環員を有する単環式、二環式および三環式の環系を指し、ここでこの系における少なくとも 1 つの環は芳香族環であり、この系における各環は 3 ~ 7 個の環員を含む。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に用いられ得る。

【0039】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で用いられるか、あるいは「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリーロキシアルキル」におけるようなさらに大きな部分の一部として用いられ、計 5 ~ 14 個の環員を有する、単環式、二環式および三環式の環系を指し、ここでこの系における少なくとも 1 つの環が芳香族環であって、この系における少なくとも 1 つの環が 1 個以上のヘテロ原子を含み、この系における各環は 3 ~ 7 個の環員を含む。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」または「複素芳香族」という用語と互換的に用いることができる。適切なヘテロアリール環類には、2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - プリジル、3 - プリジル、4 - プリジル、2 - プリミジニル、4 - プリミジニル、5 - プリミジニル、プリダジニル（たとえば 3 - プリダニル）、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル（たとえば 5 - テトラゾリル）、トリアゾリル（たとえば 2 - トリアゾリルおよび 5 - トリアゾリル）、2 - チエニル、3 - チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、インドリル（たとえば 2 - インドリル）、ピラゾリル（たとえば 2 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、キノリニル（たとえば 2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル）、およびイソキノリニル（たとえば 1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニルまたは 4 - イソキノリニル）が含まれるが、それらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

アリール基（アラルキル基、アラルコキシ基、アリールオキシアルキル基なども含める）またはヘテロアリール基（ヘテロアラルキル基、ヘテロアリールアルコキシ基なども含める）は、1個以上の置換基を含み得る。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子に対する適切な置換基は、ハロゲン、 $-R^0$ 、 $-OR^0$ 、 $-SR^0$ 、1, 2-メチレンジオキシ、1, 2-エチレンジオキシ、必要に応じて R^0 で置換されたフェニル（Ph）、必要に応じて R^0 で置換された $-O(Ph)$ 、必要に応じて R^0 で置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、必要に応じて R^0 で置換された $-CH=CH(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0C(S)R^0$ 、 $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0C(S)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0CO_2R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0NR^0CO_2R^0$ 、 $-C(O)C(O)R^0$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(S)R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(S)N(R^0)_2$ 、 $-OC(O)N(R^0)_2$ 、 $-OC(O)R^0$ 、 $-C(O)N(OR^0)R^0$ 、 $-C(NOR^0)R^0$ 、 $-S(O)_2R^0$ 、 $-S(O)_3R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ 、 $-NR^0SO_2R^0$ 、 $-N(OR^0)R^0$ 、 $-C(=NH)-N(R^0)_2$ 、または $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ から選択され、ここで、 R^0 の各独立した出現は、H、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、非置換の5～6員のヘテロアリール基または複素環基、フェニル基、 $-O(Ph)$ 、あるいは $-CH_2(Ph)$ （Ph）であ、上記規定に逆らうことなく、独立した2個の R^0 の出現は、同一の置換基であろうと異なる置換基であろうと、各 R^0 が結合している原子と一緒にあって、N、OまたはSから独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する、5～8員のヘテロシクリル環、アリール環またはヘテロアリール環、あるいは3～8員のシクロアルキル環を形成する。 R^0 の脂肪族基に対する任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 、OH、 $O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、またはハロ $C_{1-4}\text{脂肪族}$ から選択され、ここで、上記 R^0 の $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 基は各々、非置換である。

【 0 0 4 1 】

脂肪族基またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族複素環は、1個以上の置換基を含み得る。脂肪族基またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族複素環の飽和炭素に対する適切な置換基としては、アリール基もしくはヘテロアリール基の不飽和炭素について上で列挙した置換基、ならびに $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(\text{アルキル})$ 、 $=NNHSO_2(\text{アルキル})$ 、または $=NR^*$ を含む置換基から選択され、ここで、各 R^* は、独立してH、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択される。 R^* の脂肪族基に対する任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 、OH、 $O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、またはハロ $(C_{1-4}\text{脂肪族})$ から選択され、ここで、上記 R^* の $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 基は各々、非置換である。

【 0 0 4 2 】

非芳香族複素環の窒素に対する任意の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ から選択され、ここで、 R^+ はH、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された $-O(Ph)$ 、必要に応じて置換された $-CH_2(Ph)$ 、必要に応じて置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、必要に応じて置換された $-CH=CH(Ph)$ 、あるいは酸素、窒素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員のヘテロアリールまたは複素環であり、上記規定に逆らうことなく、独立した2個の R^+ の

出現は、各 R^+ が結合している原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環、アリアル環またはヘテロアリアル環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員のシクロアルキル環を形成する。 R^+ の脂肪族基またはフェニル環に対する任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 、 OH 、 $O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、またはハロ($C_{1-4}\text{脂肪族}$)から選択され、ここで、上記 R^+ の $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 基は各々、非置換である。

【0043】

「アルキリデン鎖」という用語は、完全飽和であるか、あるいは1個以上の不飽和単位を有し、そして分子の残りの部分に対する二つの結合点を有する、直鎖または分枝鎖の炭素鎖を指し、ここで、1個以上のメチレン単位は、必要に応じて独立して以下が挙げられるがこれらには限定されない群から選択される基と置き換わり得る： CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCOR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRCO$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCOR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、 O 、 S 、または NR 。

【0044】

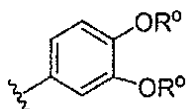
本明細書で用いられる「保護基」という用語は、多官能性化合物中の1個以上の所望の反応性部位を一時的にブロックするのに用いられる薬剤を指す。特定の実施形態では、保護基は以下の特徴のうちの一つ以上、好ましくはすべてを有する：a) 高い収率で選択的に反応して、1種以上のほかの反応性部位で生じる反応に適した保護された基質が得られる、そしてb) 再産生される官能基を攻撃しない試薬によって高い収率で選択的に取り除かれる。保護基の例は、Green, T. W. および Wuts, P. G. 著の“Protective Groups in Organic Synthesis”第3版、John Wiley & Sons (New York) 刊(1999)に詳細記載があり、その内容のすべては、本明細書に参考文献として収載されている。本明細書で用いられる「窒素保護基」という用語は、多官能性化合物中の1個以上の所望の窒素反応性部位を一時的にブロックするのに用いられる薬剤を指す。好ましい窒素保護基はまた、上で例示した特徴を保有し、そして窒素保護基の特定の例はまた、Green, T. W. および Wuts, P. G. 著の“Protective Groups in Organic Synthesis”第3版、John Wiley & Sons (New York) 刊(1999)の第7章に詳細に記載され、その内容のすべては、本明細書において参考文献として収載されている。

【0045】

いくつかの実施形態では、上で詳しく述べたように、2個の独立した R^0 （または R^+ 、あるいは本明細書で同様に規定される他の変数）の出現は、各変数が結合する原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環、アリアル環またはヘテロアリアル環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員のシクロアルキル環を形成する。2個の独立した R^0 （または R^+ 、あるいは本明細書で同様に規定される他の変数）の出現が各変数が結合する原子と一緒にあって形成する環の例としては、以下が挙げられるが、それらに限定されない：a) 2個の独立した R^0 （または R^+ 、あるいは本明細書で同様に規定される他の変数）の出現が、同一の原子に結合して、個の原子と一緒に1個の環を形成する（たとえば $N(R^0)_2$ における両方の R^0 が共にこの窒素原子と一緒にあって、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、またはモルホリン-4-イル基を形成する）、ならびにb) 2個の独立した R^0 （または R^+ 、あるいは本明細書で同様に規定される他の変数）の出現が、異なる原子に結合して、これらと一緒に1個の環を形成する（たとえば、フェニル基が、以下：

【0046】

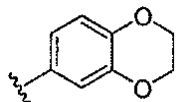
【化 18】



の 2 個の OR^0 と置換される場合、これらの 2 個の R^0 の出現は、これらが結合する酸素原子と一緒にあって、以下の 6 員の酸素含有縮合環：

【0047】

【化 19】



を形成する)。2 個の独立した R^0 (または R^+ 、あるいは本明細書で同様に規定される他の変数) の出現が各変数が結合する原子と一緒にになる場合、種々の環を形成すること、ならびに、上述の例は非限定的であることが、理解される。

【0048】

ほかに特に記載がない場合、本明細書で記述される構造はまた、その構造の異性体 (たとえば鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体 (すなわち立体配座異性体)) (たとえば、不斉中心の各々における R および S の立体配置、(Z) および (E) の二重結合異性体、ならびに (Z) および (E) の立体配座異性体) の形態のすべてをも意味する。したがって本発明の化合物の、1 種類の立体化学異性体ならびに、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および幾何異性体 (すなわち立体配座異性体) の混合物だが、本発明の範囲内にある。別に記述がない限り、本発明の化合物のすべての互変異型は、本発明の範囲内にある。さらに、別に記述がない限り、本明細書で記述される構造は、1 種以上の同位体的に豊富な原子の存在についてのみが異なる化合物をも含むことを意味する。たとえば、水素原子が重水素または三重水素と入れ替わっているか、あるいは炭素原子が ^{13}C が豊富な炭素または ^{14}C が豊富な炭素と入れ替わっていることを除いては本発明の構造を有する化合物もまた、本発明の範囲内である。そのような化合物は、たとえば生物学的アッセイにおける分析用ツールまたはプローブとして有用である。

【0049】

(3. 化合物例の記載)

本明細書における実施形態の記載のすべては、式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V および式 VI の化合物に適用され得る。

【0050】

本発明の特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は各々、独立して $V_p - R'$ である。

【0051】

ほかの実施形態では、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの一つは $V_p - R'$ であり、 R' は窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、必要に応じて置換された 5 員または 6 員の完全不飽和 (すなわち芳香族) 単環であるか、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を含み、必要に応じて置換された 9 員または 10 員の完全不飽和二環式である。

【0052】

ほかの実施形態では、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの一つは、 $V_p - R'$ であり、 R' は、独立して、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環であるか、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式環系である。

【0053】

ほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は、独立して、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~

10

20

30

40

50

3 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環であるか、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式環系である。それらの特定の実施形態では、 R^3 および R^5 は $V_p - R'$ であり、ここで、 p は 0 であり、 R' は H である。

【0054】

ほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は、独立して、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環である。

10

【0055】

ほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環である。

【0056】

ほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 5 ~ 6 員の完全不飽和単環である。

【0057】

ほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は、0 ~ 3 個の窒素ヘテロ原子を有するかまたは 0 ~ 1 個の窒素ヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された 6 員の完全不飽和単環である。

20

【0058】

ほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 ~ 8 員の飽和単環である。

【0059】

ほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 6 員の飽和単環である。

30

【0060】

さらにほかの実施形態では、 R^4 は、 $V_p - R'$ であり、 R' は必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。特定の実施形態では、 R' は C_{1-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R' は $-C \equiv CH$ である。

【0061】

ほかの実施形態では、 p は 0 である。

【0062】

さらにほかの実施形態では、 p は 1 である。

【0063】

ほかの実施形態では、 V は $-NR-$ 、 $-S-$ または $-O-$ である。

40

【0064】

ほかの実施形態では、 R^3 は $V_p - R'$ であり、ここで、 p は 0 であり、 R' は H である。

【0065】

ほかの実施形態では、 R^5 はハロゲンまたは $V_p - R'$ であり、ここで、 p は 0 であり、 R' は H または C_{1-6} 脂肪族基である。さらにほかの実施形態では、この C_{1-6} 脂肪族基は C_{1-3} アルキルである。

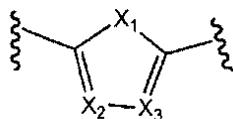
【0066】

ほかの実施形態では、A 環は

【0067】

50

【化 2 0】



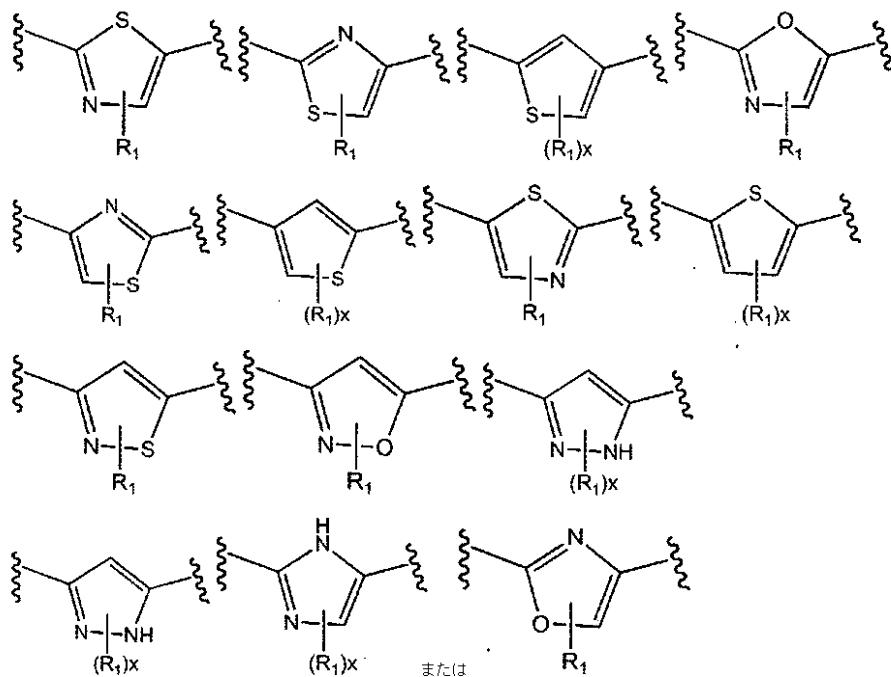
である。これらのうちの特定の実施形態では、 X_2 は CR^1 である。

【0068】

ほかの実施形態では、A 環は

【0069】

【化 2 1】



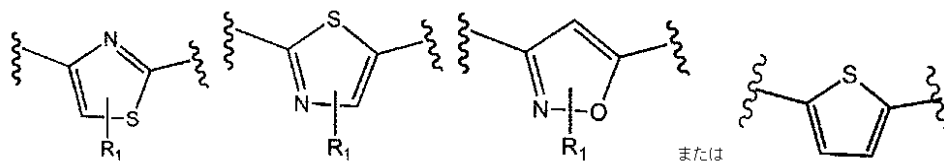
である。

【0070】

ほかの実施形態では、A 環は

【0071】

【化 2 2】



である。

【0072】

特定の実施形態では、 R^1 は $U_m R$ である。ほかの実施形態では、 R^1 は $U_m R$ であり、ここで、 m は 0 であり、 R は H または CH_3 である。

【0073】

特定の実施形態では、 R^2 は $T_n R'$ であり、ここで、 n は 1 である。

【0074】

ほかの実施形態では、 R^2 は $T_n R'$ であり、ここで、 n は 0 である。

【0075】

特定の実施形態では、 T は $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR-$ 、または $-NR$

10

20

30

40

50

C O - である。

【 0 0 7 6 】

特定の実施形態では、Tは - N R - である。特定の実施形態では、Tは - O - である。これらのうちの特定の実施形態では、R'はC₁ - ₆ 脂肪族基である。これらのうちのほかの実施形態では、RおよびR'は両方ともHである。

【 0 0 7 7 】

特定の実施形態では、Tは - N R - であり、R'はC₁ - ₆ 脂肪族基である。これらのうちの特定の実施形態では、RはC₁ - ₆ 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、RおよびR'は両方ともC₁ - ₆ アルキルである。

【 0 0 7 8 】

特定の実施形態では、TはC₁ - ₆ アルキリデン鎖であって、ここで、このアルキリデン鎖はメチレン単位を介して環Aに結合している。これらのうちのいくつかの実施形態では、Tは - (C₁ - ₅ アルキル) N R - である。特定の実施形態では、Tは - C H₂ N R - である。これらのうちのいくつかの実施形態では、R'はC₁ - ₆ 脂肪族基である。

【 0 0 7 9 】

ほかの実施形態では、TはC₁ - ₆ アルキリデン鎖であって、ここで、メチレン単位は、本明細書に開示された基と入れ替わっていない。

【 0 0 8 0 】

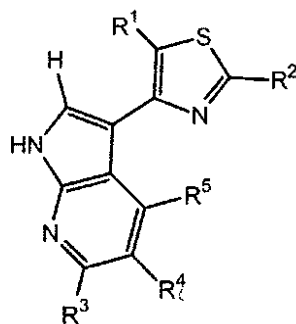
さらにほかの実施形態では、R²は必要に応じて置換された5～7員の、N - 結合ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、上述のN - 結合ヘテロシクリルは、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、およびピペラジニルから選択される。特定の実施形態では、上述のN - 結合ヘテロシクリルは必要に応じて独立して、0～4個のアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはC₁ - ₆ アルキルの出現で置換されている。

【 0 0 8 1 】

上述の一般的な記載のように、本発明のほかの化合物は、式 I I

【 0 0 8 2 】

【 化 2 3 】



II

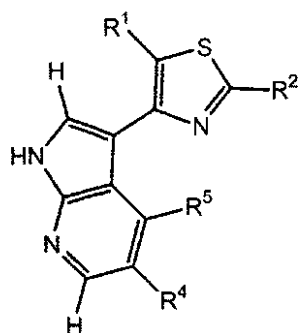
を有する化合物であるか、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 8 3 】

ほかの実施形態では、本発明の化合物は、式 I I I

【 0 0 8 4 】

【化 2 4】



III

10

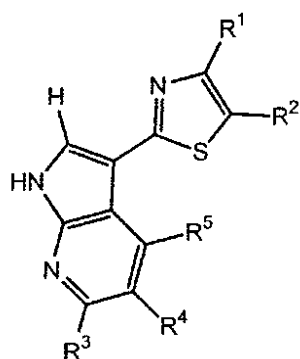
を有する化合物であるか、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 8 5】

さらにほかの実施形態では、化合物は、式 I V

【 0 0 8 6】

【化 2 5】



IV

20

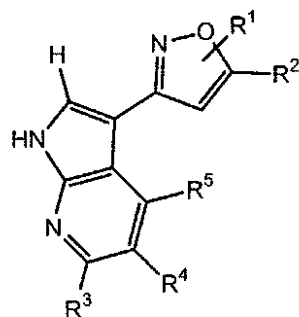
を有する化合物であるか、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 8 7】

さらにほかの実施形態では、化合物は、式 V

【 0 0 8 8】

【化 2 6】



V

40

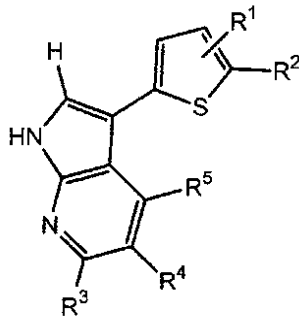
を有する化合物であるか、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 8 9】

さらにほかの実施形態では、化合物は、式 V I

【 0 0 9 0】

【化 27】



VI

10

を有する化合物であるか、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0091】

式 I I ~ V I の化合物に関しては、式 I I ~ V I の化合物における変数は、本明細書の実施形態のいずれかにおいて規定されることが分かるであろう。

【0092】

上述の一般的な記載のように、好ましい置換基および変数（たとえば R ' 基）は、表 1 に記載の化合物において例示される。

【0093】

したがって式 I の化合物の代表例を、以下の表 1 および 2 に記載する。

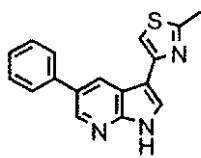
20

【0094】

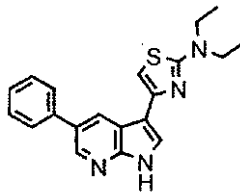
（表 1 . 式 I の化合物の例）

【0095】

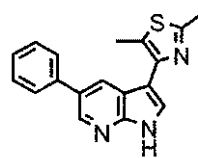
【化 28】



I-1

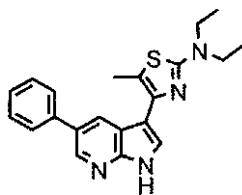


I-2

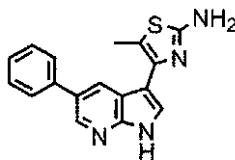


I-3

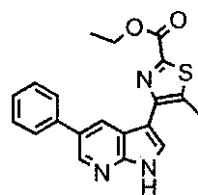
30



I-4



I-5

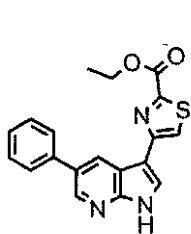


I-6

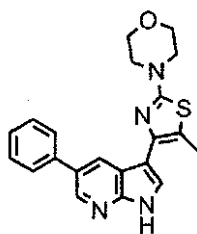
【0096】

40

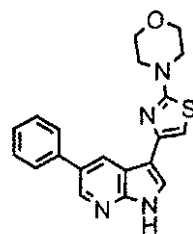
【化 2 9】



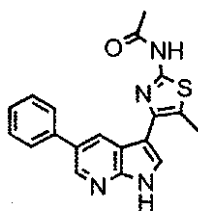
I-7



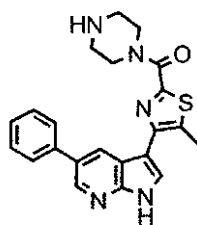
I-8



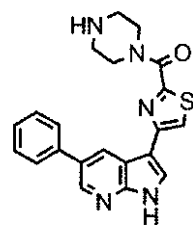
I-9



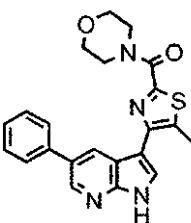
I-10



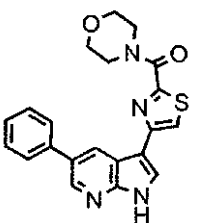
I-11



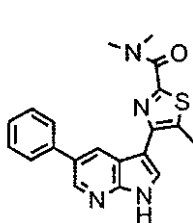
I-12



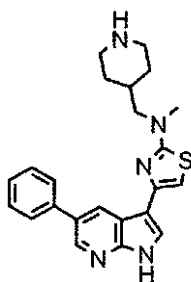
I-13



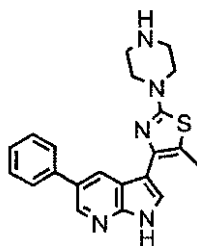
I-14



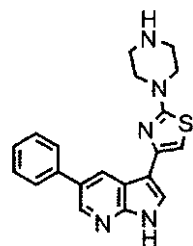
I-15



I-16



I-17



I-18

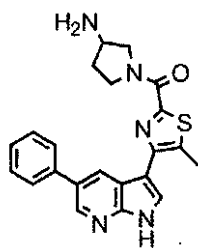
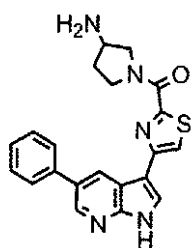
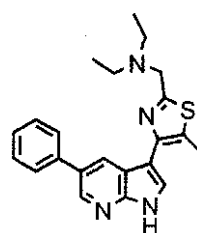
【 0 0 9 7 】

10

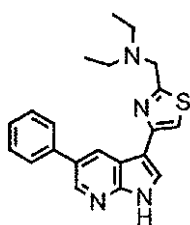
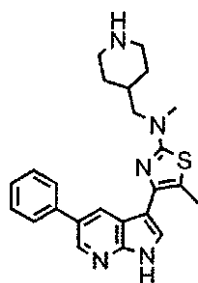
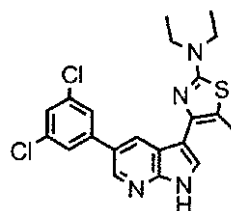
20

30

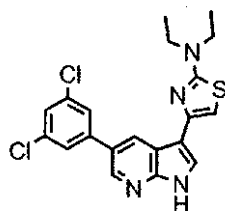
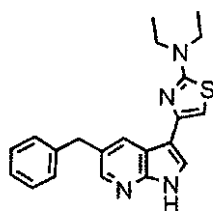
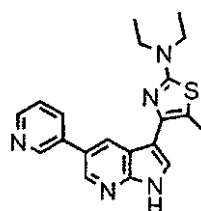
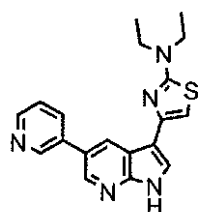
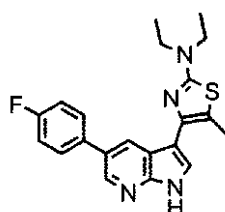
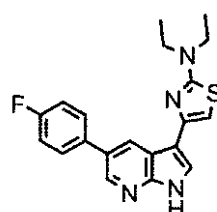
【化 3 0】

**I-19****I-20****I-21**

10

**I-22****I-23****I-24**

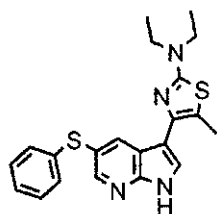
20

**I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30**

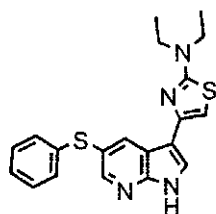
30

【 0 0 9 8 】

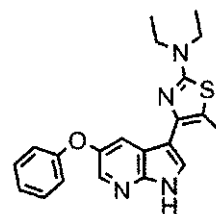
【化 3 1】



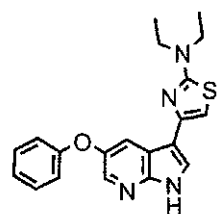
I-31



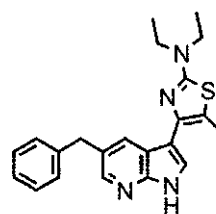
I-32



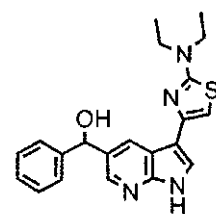
I-33



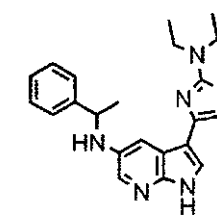
I-34



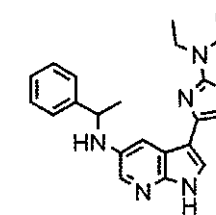
I-35



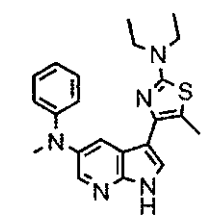
I-36



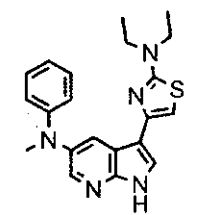
I-37



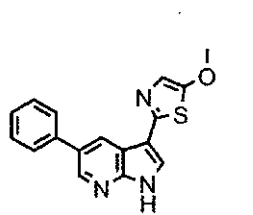
I-38



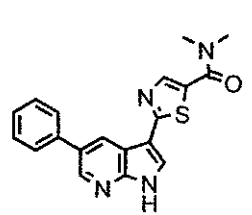
I-39



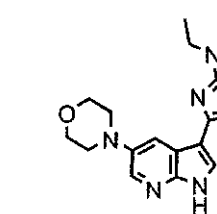
I-40



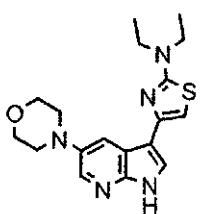
I-41



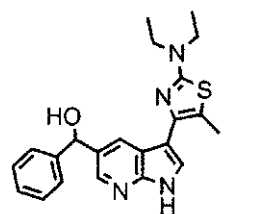
I-42



I-43



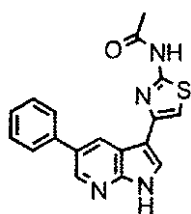
I-44



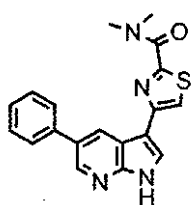
I-45

【 0 0 9 9 】

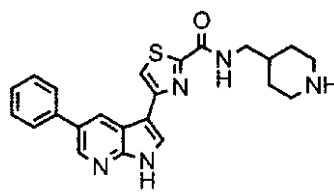
【化 3 2】



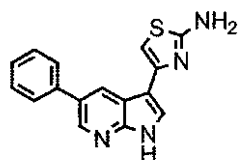
I-46



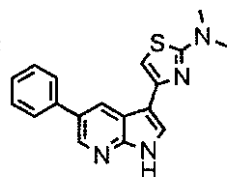
I-47



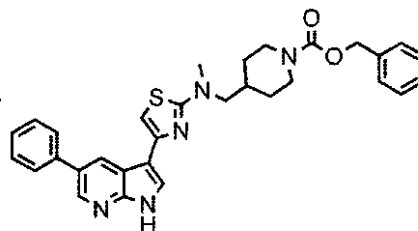
I-48



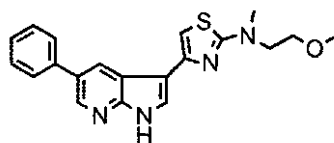
I-49



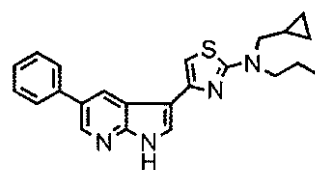
I-50



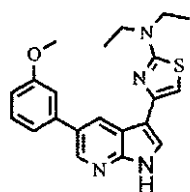
I-51



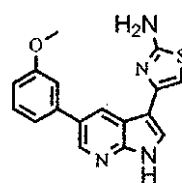
I-52



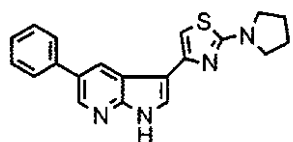
I-53



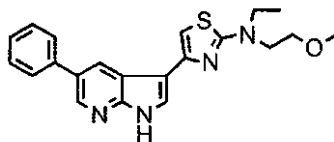
I-54



I-55



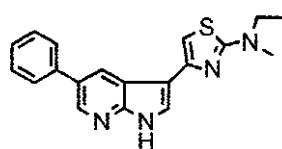
I-56



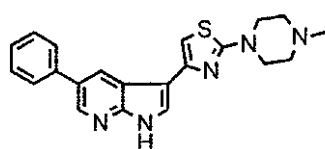
I-57

【 0 1 0 0 】

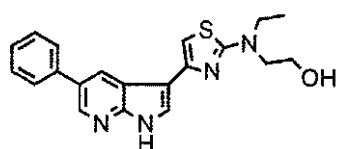
【化 3 3】



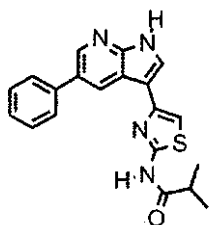
I-58



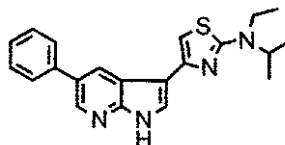
I-59



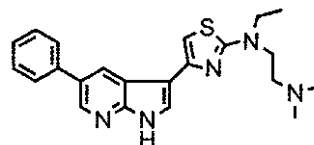
I-60



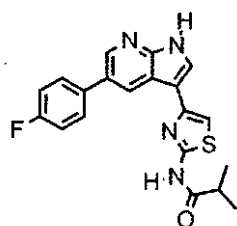
I-61



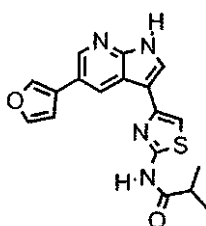
I-62



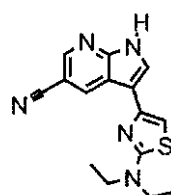
I-63



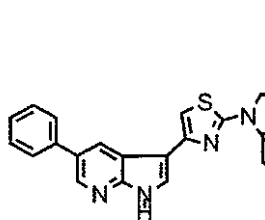
I-64



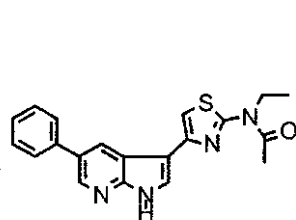
I-65



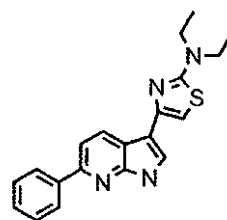
I-66



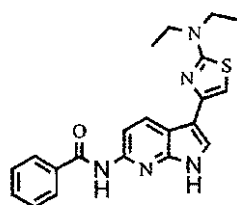
I-67



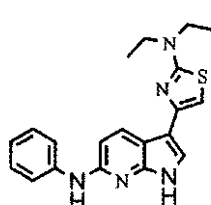
I-68



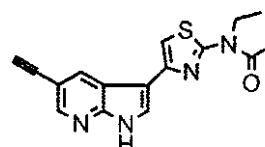
I-69



I-70



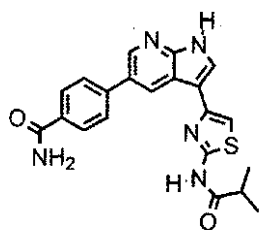
I-71



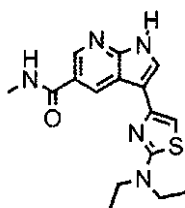
I-72

【 0 1 0 1 】

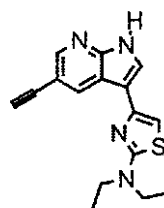
【化 3 4】



I-73



I-74

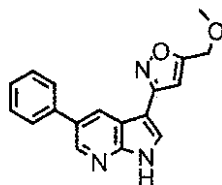


I-75

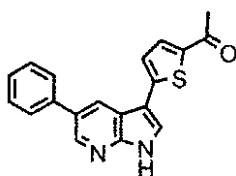
(表 2 . 式 I の化合物の例)

【 0 1 0 2】

【化 3 5】



II-1



II-2

(4 . 全般的な合成方法論 :)

本発明の化合物は、類似の化合物に関する当業者に公知の方法によって一般的に調製することができ、以下の全般的スキームおよび以下の調製実施例によって説明される。

【 0 1 0 3】

以下の略号を用いる。

E t O H はエタノールである。

R T は室温である。

T s はトシルである。

P h はフェニルである。

D M E はジメチルエーテルである。

B u はブチルである。

E D C は 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドである。

D M F はジメチルホルムアミドである。

O / N は一晩である。

E t ₂ O はエーテルである。

C D I は N , N ' - カルボニルジイミダゾールである。

L C M S は液体クロマトグラフィー質量分析である。

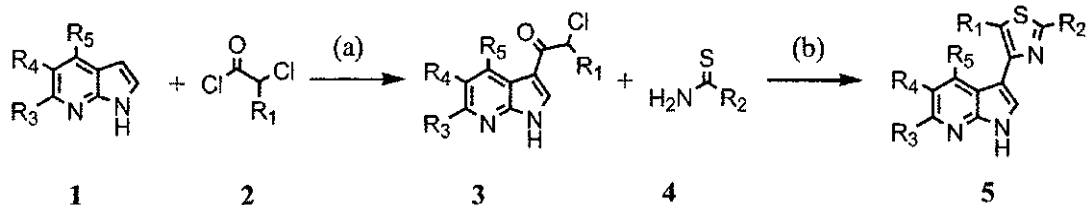
P は適当な保護基である。

【 0 1 0 4】

(スキーム I)

【 0 1 0 5】

【化 3 6】



(試薬類および条件) : (a) A l C l ₃ 、 C H ₂ C l ₂ 、 R T , 1 6 時間 ; (b) E

10

20

30

40

50

t O H、マイクロ波照射、120、10分。

【0106】

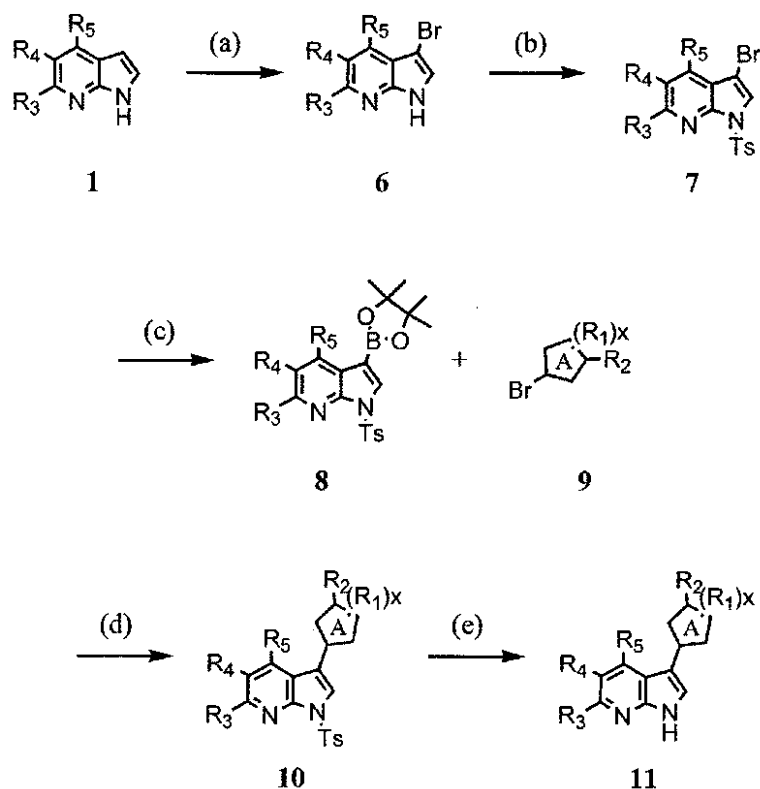
上述のスキーム I は、本発明の化合物 5 の調製に用いられる一般的な合成経路を示し、ここで、 $R_1 \sim R_5$ は本明細書に記載の通りである。中間体 3 は、当該分野で周知の Friedel-Craft アシル化方法を用いて調製される。この反応は、種々の置換された塩化クロロアセチル類に対して反応性であり、式 3 の化合物を形成する。最後に、工程 (b) によって中間体 3 を環化させて式 5 の化合物が得られる。この反応は、式 4 の種々の置換チオアミド類に対して反応性である。

【0107】

(スキーム I I)

【0108】

【化 37】



(試薬類および条件) : (a) Br_2 、 CHCl_3 、0 ~ RT ; (b) $n\text{BuLi}$ 、THF、TsCl ; (c) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、ジオキサン、KOAc、ビス(ピナコールアト)ジボロン、18時間 ; (d) $\text{Pd}(\text{pph}_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、DME、EtOH / H_2O 、マイクロ波照射、120、2時間 ; (e) 3N NaOH、MeOH。

【0109】

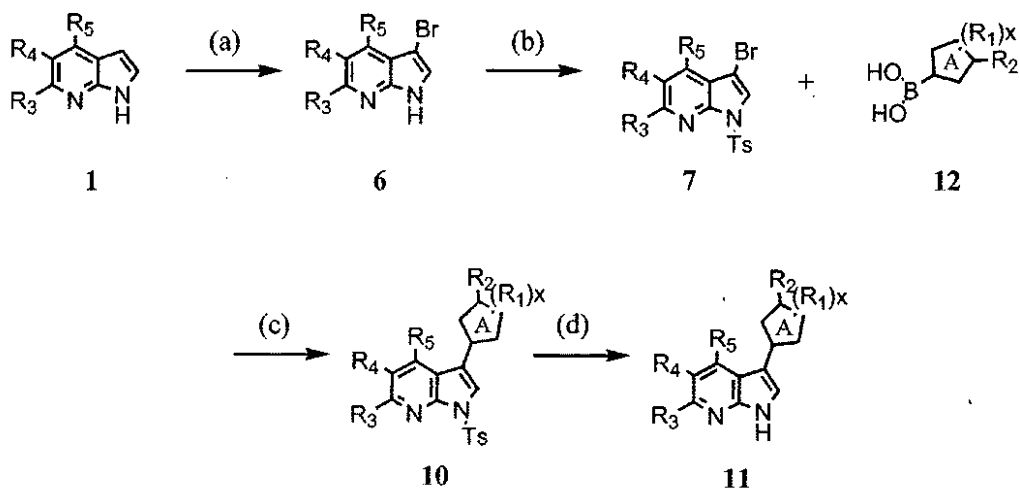
上述のスキーム I I は、本発明の化合物 11 の調製に用いられる一般的な合成経路を示し、ここで、A、 $R_1 \sim R_5$ および x は、本明細書に記載の通りである。中間体 7 は、構造 1 の化合物をブロム化し、その後、中間体 6 を次にトシル基で保護することによって調製される。ボロンエステル 8 は、スキーム I I の工程 (c) によって形成される。バイアリール結合誘導体 10 の形成は、当該分野で周知の Suzuki カップリング法を用い、触媒としてパラジウムの存在下で、臭化物 9 をボロンエステル誘導体 8 で処理することによって達成される。この反応は、種々の置換臭化アリール類または置換臭化ヘテロアリール類 9 に反応性である。最後にそのトシル保護基を、スキーム I I の工程 (e) によって塩基性条件で取り除いて、式 11 の化合物が得られる。

【0110】

(スキーム III)

【0111】

【化38】



(試薬類および条件) : (a) Br_2 、 $CHCl_3$ 、 $0 \sim RT$; (b) $nBuLi$ 、 THF 、 $TsCl$; (c) $Pd(pph_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、 DME 、 $EtOH/H_2O$ 、マイクロ波照射、 $120^\circ C$ 、2時間; (d) $3N NaOH$ 、 $MeOH$ 。

【0112】

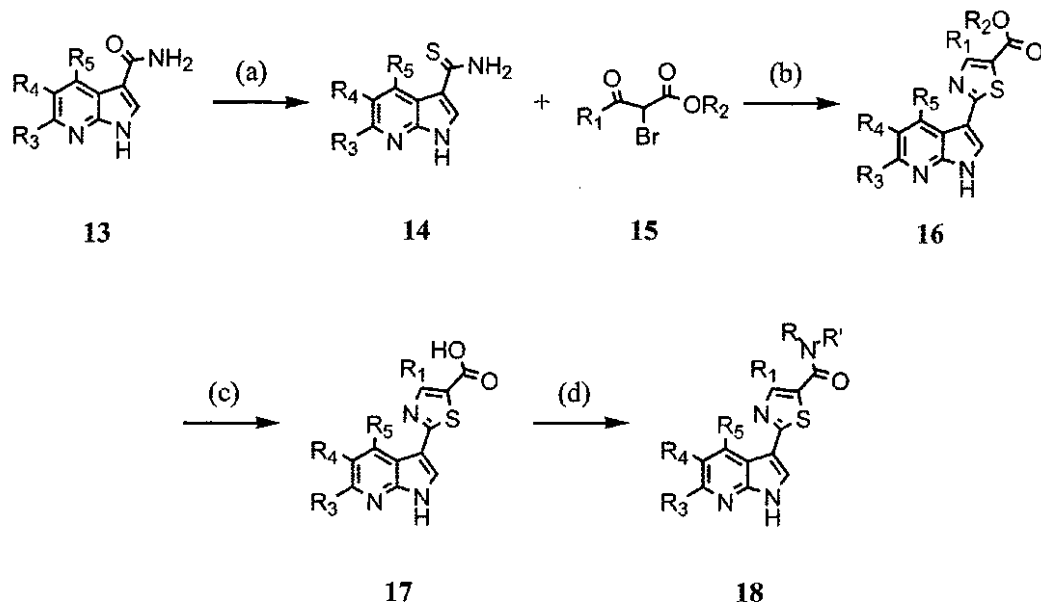
上述のスキーム III は、本発明の化合物 11 の調製に用いられた別の一般的な合成経路を示し、ここで、 A 、 $R_1 - R_5$ および x については、本明細書に記載された通りである。中間体 7 は、上述のスキーム III にしたがって調製される。この場合、バイアリール結合誘導体 10 の形成は、当該分野で周知の Suzuki カップリング法を用い、触媒としてパラジウムの存在下、臭化物 7 をホウ酸誘導体 12 で処理して達成される。その反応は、種々の置換アリールホウ酸または置換ヘテロアリールホウ酸 12 に反応性である。再び、スキーム III の工程 (d) によって、塩基性条件でトシル保護基を取り除いて、式 11 の化合物が得られる。

【0113】

(スキーム IV)

【0114】

【化39】



10

20

30

40

50

(試薬類および条件) : (a) Lawesson試薬、トルエン、110℃、O/N ; (b) EtOH、還流、O/N ; (c) EtOH, 1N NaOH、12時間 ; (d) EDC, HOBT、DMF、NHR'R, RT, O/N。

【0115】

上述のスキームIVは、本発明の化合物18の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、R, R' および R₁ ~ R₅ は、本明細書に記載されている通りである。出発物質13は、SchneellerおよびLuo, J. Org. Chem., 1980, 45, 4045の文献における記載と実質的に同様の方法で調製され得る。誘導体14は、化合物13をLawesson試薬と反応させることによって形成される。β-ケトエステル15の存在下で化合物14を環化して中間体16が得られる。その反応は、種々のβ-ケトエステル15に反応性である。エステル16を塩基性条件下で脱保護処理した後、当業者に周知のカップリング反応工程によって、誘導体18が形成される。

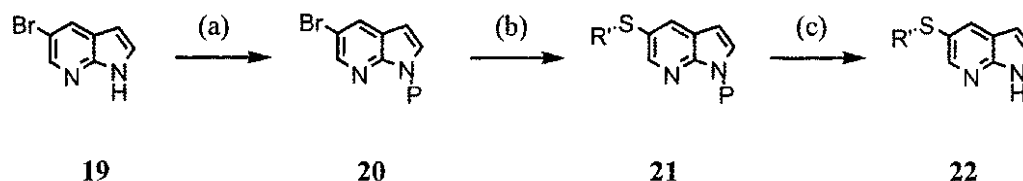
10

【0116】

(スキームV)

【0117】

【化40】



20

(試薬類および条件) : (a) ⁿBuLi, THF, PCl ; (b) i) ^tBuLi, Et₂O、-78℃、1時間、ii) R'SSR' ; (c) 脱保護条件。

【0118】

上述のスキームVは、本発明の化合物18の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、R' は本明細書に記載されているものである。出発物質19は、Mazeasら, Heterocycles, 1999, 50, 1065に記載の方法で調製できる。その化合物19を適当な保護基(P)で保護し、得られた中間体20を、スキームVの工程(b)によって適当なジスルフィドR'SSR'で処理する。インダゾール21の脱保護の後、式22の化合物が形成される。

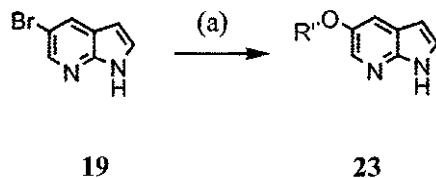
30

【0119】

(スキームVI)

【0120】

【化41】



40

(試薬類および条件) : (a) R'OH、NaOMe, CuBr, DMF, 加熱、2.5時間。

【0121】

上述のスキームVIは、本発明の化合物23の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、R' は本明細書に記載されているものである。スキームVIの工程(a)にしたがい、出発物質19は適当なアルコールR'OHで処理される。

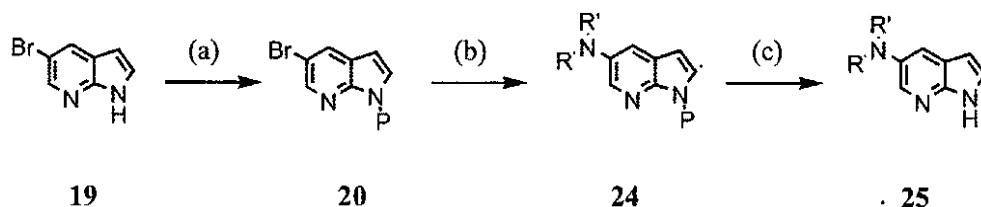
【0122】

(スキームVII)

【0123】

50

【化 4 2】



(試薬類および条件) : (a) $n\text{BuLi}$ 、THF、 PCl ; (b) $\text{NHR}'\text{R}$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 NaO^tBu 、THF、加熱 ; または $\text{HNR}'\text{R}$ 、 Cu 、 K_2CO_3 、ニトロベンゼン、加熱 ; (c) 脱保護条件。

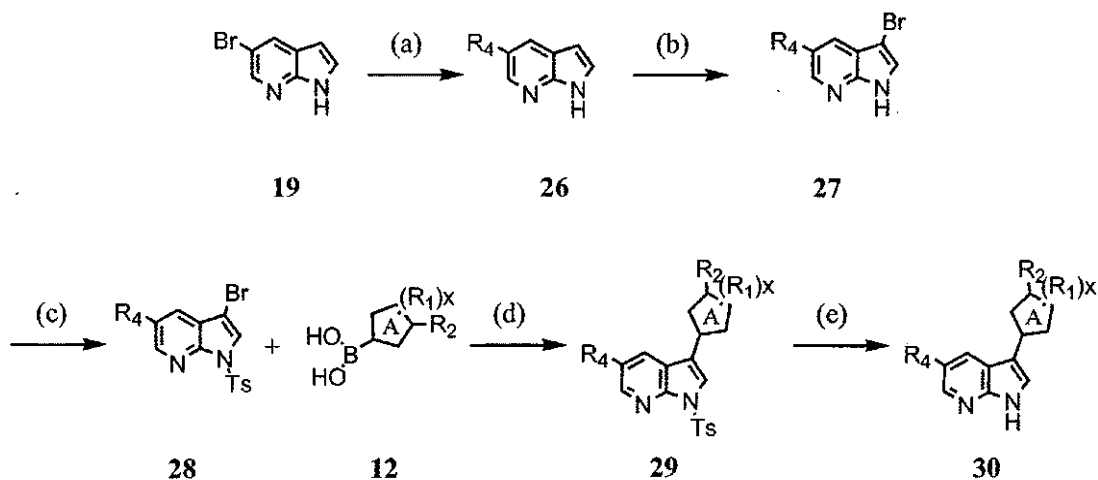
上述のスキーム V I I は、本発明の化合物 25 の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、 R および R' は本明細書に記載されているものである。化合物 19 を適当な保護基 (P) で保護して中間体 20 が得られ、その中間体 20 を、当該分野で周知の Buchwald-Hartwig のクロスカップリング反応を用い、触媒としてパラジウムの存在下でアミン $\text{RR}'\text{NH}$ で処理する。このクロスカップリング反応は、当該分野で周知の Ullmann 反応を用い、触媒として銅の存在下で、中間体 20 をアミン $\text{RR}'\text{NH}$ で処理することによっても達成され得る。両反応ともに、種々の置換アミンに反応性である。インダゾール 24 の脱保護後に、式 25 の化合物が形成される。

【0124】

(スキーム V I I I)

【0125】

【化 4 3】



(試薬類および条件) : (a) $\text{R}_4\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 EtOH 、 H_2O 、DME、100、 O/N ; (b) Br_2 、 CHCl_3 、0 ~ RT ; (c) $n\text{BuLi}$ 、THF、 TsCl ; (d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、DME、 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 、マイクロ波照射、120、2時間 ; (e) 3N NaOH 、 MeOH 。

【0126】

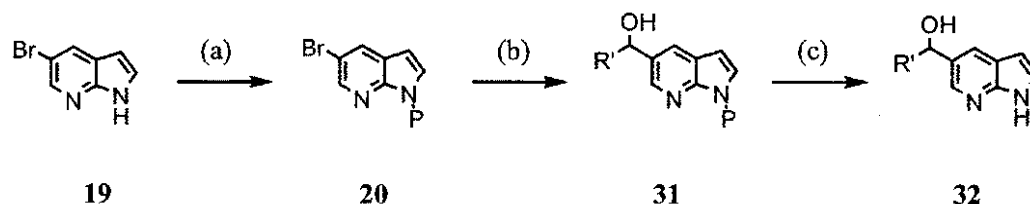
上述のスキーム V I I I は、本発明の化合物 30 の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、 A 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ および x は本明細書に記載されている通りである。構造 19 の化合物は、当該分野で周知の Suzuki カップリング法を用い、触媒としてパラジウムの存在下でホウ酸誘導体 $\text{R}_4\text{B}(\text{OH})_2$ で処理する。この反応は、種々の置換アリールホウ酸類または置換ヘテロアリールホウ酸類に反応性である。中間体 27 は、構造 26 の化合物の臭素化のよって調製され、次にその中間体 27 はトシル基で保護される。もう1つの Suzuki クロスカップリング反応が、スキーム V I I I の工程 (d) に従って達成される。最後に、スキーム V I I I の工程 (e) にしたがって、塩基性条件でトシル保護基を除いて化合物 30 が得られる。

【 0 1 2 7 】

(スキーム I X)

【 0 1 2 8 】

【 化 4 4 】



10

(試薬類および条件) : (a) $n\text{-BuLi}$, THF, PCl; (b) i) $t\text{-BuLi}$, Et_2O , -78°C , 1時間、ii) $\text{R}'\text{CHO}$; (c) 脱保護条件。

【 0 1 2 9 】

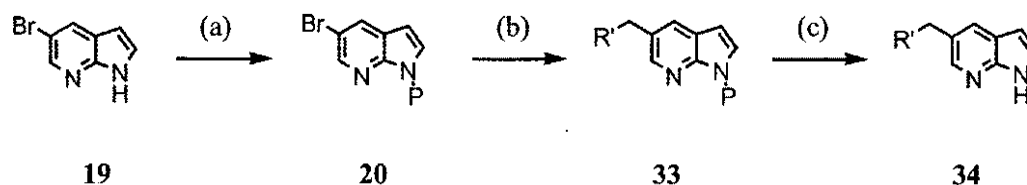
上述のスキームIXは、本発明の化合物32の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、 R' は本明細書に記載されているものである。化合物19を適当な保護基(P)で保護して中間体20が得られ、次にその中間体20を、スキームIXの工程(b)にしたがい、適当なアルデヒド $\text{R}'\text{CHO}$ で処理する。イミダゾール31の脱保護の後、化合物32が形成される。

【 0 1 3 0 】

(スキーム X)

【 0 1 3 1 】

【 化 4 5 】



20

(試薬類および条件) : (a) $n\text{-BuLi}$, THF, PCl; (b) i) $t\text{-BuLi}$, Et_2O , -78°C , 1時間、ii) $\text{R}'\text{CH}_2\text{Br}$; (c) 脱保護条件。

30

【 0 1 3 2 】

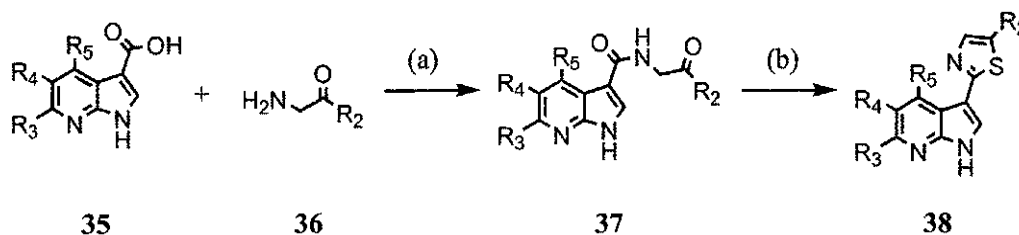
上述のスキームXは、本発明の化合物32の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、 R' は本明細書に記載されているものである。化合物19を適当な保護基(P)で保護して中間体20が得られ、次にその中間体20をスキームXの工程(b)に従い、適当な $\text{R}'\text{CH}_2\text{Br}$ で処理する。イミダゾール33の脱保護の後、化合物34が形成される。

【 0 1 3 3 】

(スキーム X I)

【 0 1 3 4 】

【 化 4 6 】



40

(試薬類および条件) : (a) CDI, DMF; (b) P_2S_5 , ピリジン。

【 0 1 3 5 】

上述のスキームXIは、本発明の化合物38の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、その $\text{R}_2 \sim \text{R}_5$ は本明細書に記載されているものである。出発物質35は、A11e

50

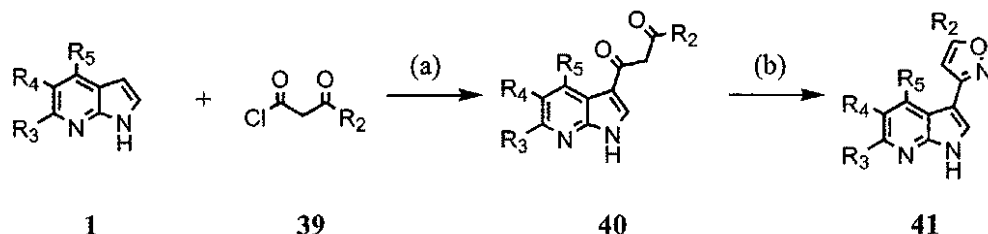
gretiら, Org. Proc. Res. Dev., 2003, 7, 209の文献に記載された方法と実質的に同様の方法で調製できる。中間体35はスキームX Iの工程(a)にしたがってアミン36と反応させる。その反応は、種々のアミン36に反応性である。化合物37を、 P_2S_5 の存在下で環化させて所望の誘導体38が得られる。

【0136】

(スキームX I I)

【0137】

【化47】



(試薬類および条件) : (a) $AlCl_3$ 、 CH_2Cl_2 、RT, 16時間 (b) $NH_2OH \cdot HCl$ 、EtOH、加熱、1時間。

【0138】

上述のスキームX I Iは、本発明の化合物41の調製に用いられた一般的な合成経路を示し、 $R_2 \sim R_5$ は本明細書に記載されているものである。中間体40は、当該分野で公知のFriedel-Craftアシル化法を用いて調製される。この反応は、種々の置換誘導体39に反応性であり、式40の化合物を形成する。化合物41は、工程(b)にしたがい、中間体40の環化によって得られる。

【0139】

特定の実施形態の例が上および本明細書中で記述および記載されているが、本発明の化合物は、当業者が一般に利用できる方法によって、適当な出発物質を用いて、上述の一般的方法に従っても調製できることが分かるであろう。

【0140】

したがって、ほかの実施形態では、本発明は本明細書に記載の、特にスキームおよび実施例に実質的に記載されるような、本発明の化合物を調製する方法を提供する。

【0141】

(5. 使用、処方および投与)

(薬学的に受容可能な組成物)

上で考察したように、本発明はプロテインキナーゼのインヒビターである化合物を提供し、従って、本発明の化合物は、疾患、障害、および症状(自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、過剰増殖性疾患、または免疫媒介性疾患が挙げられるが、それらに限定されない)の処置に有用である。したがって、本発明の別の態様において、本明細書に記載の化合物のいずれかを含有し、必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルも含有する、薬学的に受容可能な組成物も提供される。特定の実施形態では、これらの組成物は、必要に応じて、一種以上のさらなる治療薬剤をもさらに含有する。

【0142】

また本発明の特定の化合物は、処置のための自由な形態で存在し得るか、またはその薬学的に受容可能な適当な誘導体として存在し得ることも分かるであろう。本発明によると、薬学的に受容可能な誘導体としては、薬学的に受容可能な塩類、エステル類、そのエステルの塩類、あるいは必要とする患者に投与される際に本明細書中他所に記載の化合物またはその代謝物もしくは残渣を直接または間接的に供給可能である、それ以外の付加物または誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。

【0143】

本明細書で用いられる「薬学的に受容可能な塩」という用語は、信頼できる医療上の判

10

20

30

40

50

断の範囲内で、ヒトの組織およびより下等な動物の組織と接触における使用に適する、過度の毒性、刺激性およびアレルギー応答などを有さない、合理的な有用性／リスクの比に見合う、塩類のことを指す。「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物の非毒性の塩またはエステル塩を意味し、レシipientへの投与の際に、本発明の化合物、あるいはその阻害活性代謝物または残渣を、直接または間接的に提供可能である。本明細書で用いられる「その阻害活性代謝物または残渣」という用語は、もとの化合物の代謝物または残渣であって、T e cファミリー（たとえばT e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）のプロテインキナーゼ類のインヒビターでもあるものを意味する。

【0144】

薬学的に受容可能な塩類については、当該分野で周知である。たとえば、S . M . B e r g eらによって、“J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9 ”において薬学的に受容可能な塩類が記載されており、これは本明細書に参考文献として収載されている。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩類には、適切な無機および有機の、酸および塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸のような無機酸類、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸のような有機酸と形成されるアミノ基の塩類、あるいはイオン交換法のような当該分野で用いられるそのほかの方法で形成される酸付加塩類が挙げられる。そのほかの薬学的に受容可能な塩類には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコペプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、吉草酸塩などが含まれる。適当な塩基から誘導される塩類には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4}アルキル)_4$ 塩が含まれる。また本発明は、本明細書で開示された化合物の塩基性窒素含有基のいずれかの第四級化についても想定している。そのような第四級化によって、水溶性または油性、あるいは分散性の産物を得ることができる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが含まれる。さらに、薬学的に受容可能な塩類には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などのような対イオンを用いて形成された、非毒性のアンモニウムカチオン、第四級アンモニウムカチオン、およびアミンカチオンが含まれる。

【0145】

上述に述べたように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、さらに薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含有する。本明細書で用いられるそれらとしては、所望される特定の投薬形態に適切である、任意のおよび全ての、溶媒、希釈剤、またはそのほかの液状ビヒクル、分散用助剤または懸濁用助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版、E . W . M a r t i n編 (Merck Publishing Co. Easton, Pa. 刊、1998年)は、薬学的に受容可能な組成物の処方において用いられる種々のキャリア、およびその組成物の調製に用いられる公知の技法について開示している。従来のキャリア媒体

10

20

30

40

50

が、本発明の組成物と不適合性である（たとえば何らかの望まれない生物効果を示すか、またはそうでなければこの薬学的に受容可能な組成物中の任意の他の成分と有害な様式で相互作用する）場合を除き、それらの使用は本発明の範囲内にあると考えられる。薬学的に受容可能なキャリアとして役立つ物質のいくつかの例としては、イオン交換体、ミョウバン、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク質、リン酸塩類、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウムのような緩衝性物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類のような塩類または電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸エステル類、ワックス類、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー類、羊脂、ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖類；トウモロコシデンプン、バレイショデンプンのような澱粉；セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースのようなセルロース誘導体；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ワックス類のような賦形剤；ラッカセイ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油のような油；プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコール類；オレイン酸エチルまたはラウリル酸エチルのようなエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝化剤；アルギン酸；発熱物質不含の水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液が挙げられるが、それらに限定されない。さらに、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムのような非毒性で適合性の滑沢剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香料および芳香剤、保存剤および酸化防止剤もまた、処方者の判断で本組成物に加えることができる。

【 0 1 4 6 】

（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）

さらに別の態様によれば、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）によって媒介される疾患の処置または重篤度の寛解のための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物またはこの化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を、この化合物を必要とする患者に投与する工程を包含する。本発明の特定の実施形態では、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）によって媒介される疾患に対する有効量である。本発明の方法に従う化合物および組成物は、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）によって媒介される疾患の処置または重篤度の軽減に有効な任意の量および任意の投与経路で投与できる。必要とされる正確な量については、患者個人ごとに異なり、被験体の人種、年齢および全身状態、さらに感染重篤度、薬剤種、投与様式などによっても異なるであろう。本発明の化合物は、投与の容易さおよび均一な投薬量のために、単位投薬形態で処方されるのが好ましい。本明細書で用いられる「単位投薬形態」という表現は、処置される患者に適した薬剤の物理的に分離された単位を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日あたりの総使用量は、主治医により、信頼性のある医学的判断の範囲内で決められると理解されよう。任意の患者または生物に対して、特定の有効量レベルには、処置される障害およびこの障害の重篤度；用いる特定の組成物の活性；患者の年齢、体重、全般的健康状態、性別および食餌；用いる特定の化合物に関する投与時間、投与経路および排泄速度；処置期間；使用される特定の化合物と配合または併用される薬物、および医学分野で周知の同様の因子を含めた種々の因子に依存するであろう。本明細書で用いられる「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味するものである。

【 0 1 4 7 】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、ヒトおよびそのほかの動物に対して、経口、直腸内、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所（粉剤、軟膏剤または滴剤）、口腔内、経口噴霧または経鼻噴霧などによって投与可能であり、処置される感染の重篤度にも依存する。

特定の実施形態では、本発明の化合物は経口または非経口で、患者の体重および1日当たり、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの用量レベルで、1日1回以上投与して、所望の治療効果を得ることができる。

【0148】

経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に受容可能な乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれるが、それらに限定されない。液体投薬形態は、活性化合物に加えて、当該分野で一般的に用いられる不活性希釈剤も含有し、これらは、例えば、水、あるいはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール類、ソルビタン脂肪酸エステル、およびそれらの混合物が挙げられる。経口組成物には、不活性希釈剤のほかに、湿潤剤のようなアジュバント、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香料、および芳香剤も含有し得る。

10

【0149】

注射可能調製物（たとえば滅菌注射用の水性または油性の懸濁液）は、適当な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を用いて、公知の技術によって処方され得る。滅菌注射可能調製物については、たとえば1,3-ブタンジオール溶液のような非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の、滅菌注射用の溶液、懸濁液、または乳濁液とすることもできる。使用できる受容可能なビヒクルおよび溶媒としては、水、リンガー液、U.S.P.および等張性塩化ナトリウム水溶液が挙げられる。さらに滅菌した不揮発性油も、溶媒または懸濁ビヒクルとして従来的に用いられる。この目的のために、合成のモノグリセリド類またはジグリセリド類を含めた任意のブランドの不揮発性油が使用できる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸も注射可能な調製物中に用いられる。

20

【0150】

注射可能な処方物は、たとえば除菌フィルターによるろ過、または滅菌剤の導入のような方法で、滅菌固体組成物の形態で滅菌でき、この滅菌固体組成物は、使用前に滅菌水またはほかの滅菌注射可能媒体中に溶解または分散できる。

【0151】

30

本発明の化合物の効果を持続化させるために、皮下または筋肉内注射からの化合物吸収の遅延化がしばしば所望される。このことは、水に難溶性である結晶性または無定形の物質の懸濁液を使用することで達成できる。その場合、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、さらにいうと結晶の大きさおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口投与用化合物形態の吸収遅延化は、油ビヒクル中に化合物を溶解または懸濁させても達成される。注射用デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドのような生分解性のポリマー内に、対象化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成させて製造する。そのポリマーに対する化合物の比率および使用する特定のポリマーの性質に依存して、化合物の放出速度をコントロールできる。そのほかの生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）類およびポリ（無水物）類が挙げられる。またデポ注射用処方物は、体組織適合性のリポ

40

【0152】

直腸内または腔内投与用の組成物は、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスのような適当な非刺激性の賦形剤またはキャリアと本発明の化合物とを混合して調製できる坐剤が好ましく、それらのビヒクルまたはキャリアは外界温度では固体であるが、体温では液体になるため、直腸内腔または腔内腔で融解して活性化合物を放出するものである。

【0153】

経口投与用の固体投薬形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤および顆粒剤が含まれる。そのような固体投薬形態では活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カル

50

シウムのような薬学的に受容可能な少なくとも一種の不活性の賦形剤またはキャリア、および/または a) 澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のような充填剤または増量剤、b) たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩類、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアラビアゴムのような結合剤、c) グリセロールのような湿潤剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、ある種のケイ酸塩類、および炭酸ナトリウムのような崩壊剤、e) パラフィンのような溶解遅延化剤、f) 第四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g) たとえばセチルアルコールおよびステアリン酸モノグリセリドのような湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイのような吸収剤、および i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウムのような滑沢剤、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合では、この投薬形態は、緩衝化剤も含有し得る。

10

【0154】

同様のタイプの固体組成物はまた、軟ゼラチンカプセル剤および硬ゼラチンカプセル剤における充填剤としても使用でき、その賦形剤にはラクトースすなわち乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール類などが用いられる。錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体投薬形態については、腸溶コーティング剤および医薬処方分野で周知のそのほかのコーティング剤のようなコーティング剤および被覆材 (shell) を用いて調製可能である。それらの投薬形態には、必要に応じて、光沢剤も含有でき、さらに活性成分のみが選択的に腸管内の特定の部分で、必要に応じて徐放様式で放出する組成物から構成され得る。使用可能な埋め込み組成物 (embedding composition) の例としては、ポリマー系物質およびワックス類が挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、軟ゼラチンカプセル剤および硬ゼラチンカプセル剤における充填剤としても使用でき、その賦形剤として、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子ポリエチレングリコール類などが用いられる。

20

【0155】

活性化化合物は、上述のような一種以上の賦形剤によってマイクロカプセル形態にすることも可能である。錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体投薬形態は、腸溶コーティング剤、放出制御コーティング剤および医薬処方分野で周知のそのほかのコーティング剤のようなコーティング剤および被覆材を用いて調製できる。そのような固体投薬形態では、活性化化合物はスクロース、ラクトースまたは澱粉のような少なくとも一種の不活性希釈剤と混合できる。またそのような投薬形態は通常の実施では、不活性希釈剤以外のさらなる物質、たとえばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースのような錠剤成形用滑沢剤およびそのほかの錠剤成形補助剤も含有できる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合では、この投薬形態は、緩衝化剤も含有できる。それらの投薬形態には、必要に応じて、光沢剤も含有でき、さらに活性成分のみが選択的に腸管内の特定の部分で、必要に応じて徐放様式で放出する組成物から構成され得る。使用可能な埋め込み組成物の例としては、ポリマー系物質およびワックス類が挙げられる。

30

【0156】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の投薬形態には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉剤、液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチ剤が含まれる。活性成分は、薬学的に受容可能なキャリア、および必要とされ場合は任意の必要な保存剤または緩衝化剤と、滅菌条件下で混合される。眼科用処方物および点眼剤も本発明の範囲内として企図される。さらに本発明では、体内への化合物の制御送達を提供するさらなる利点を有する、経皮パッチ剤の使用も企図される。そのような投薬形態は、適当な倍体中に化合物を溶解または分散して製造できる。また皮膚を横切る化合物の流入を増大させるのには、吸収促進剤も使用可能である。その速度は、速度制御膜を用いるか、またはポリマーマトリックスまたはゲル中に化合物を分散して制御できる。

40

【0157】

上述の一般的な記載のように、本発明の化合物はプロテインキナーゼインヒビターとし

50

て有用である。一つの実施形態では、本発明の化合物および組成物は、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼの一種以上に対するインヒビターであり、従って、いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物および組成物は、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼの一種以上が活性化する疾患、症状、または障害の処置またはそれらの重篤度の軽減に特に有用である。T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼの活性化が特定の疾患、症状、または障害に関連する場合、それらの疾患、症状、または障害は、「T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）媒介性疾患」またはそれらの症候とも、呼ぶことができる。したがって、ほかの態様によれば、本発明はT e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）の一種以上の活性化が疾病状態に関連する疾患、症状、または障害の処置法、またはそれらの重篤度の軽減方法を提供する。

【0158】

T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼのインヒビターとして本発明で用いられる化合物の活性は、インビトロ、インビボ、または細胞株においてアッセイできる。インビトロでのアッセイには、活性化T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼのリン酸化活性またはA T Pアーゼ活性のいずれかの阻害を測定するアッセイが含まれる。代替のインビトロアッセイには、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼに結合するインヒビターの能力についての定量が挙げられる。インヒビターの結合は、予めインヒビターを放射性標識化し、結合させ、インヒビター/T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）複合体を単離し、結合した放射性標識の量を測定することで計測できる。あるいは、既知の放射性リガンドに結合させたT e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼと共に新規インヒビターをインキュベーションさせて競合させる実験を行うことによって、インヒビターの結合が測定できる。

【0159】

本明細書で用いられる「計測可能な阻害を有する」という用語は、対象組成物とT e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼとを含有する試料と、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼを含有する相当試料との間での、T e cファミリー（たとえばT e c , B t k , I t k / E m t / T s k , B m x , T x k / R l k）キナーゼ活性における計測可能な変化を意味する。

【0160】

本明細書で用いられる「T e cファミリーキナーゼ - 媒介性状態」という用語は、T e cファミリーキナーゼが役割を果たすことが知られている疾患またはほかの有害な状態のいずれかを意味する。そのような状態には、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過剰増殖性疾患、および移植臓器または移植組織の拒絶を含めた免疫媒介性疾患、ならびに後天性免疫不全症候群（A I D S）が含まれるが、それらに限定されない。

【0161】

T e cファミリーチロシンキナーゼ - 媒介性状態の例としては、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および綿屑性喘息、特に慢性または習慣的な喘息（たとえば遅発性喘息、気道過敏症）ならびに気管支炎のような喘息を含めた可逆性閉塞性気道疾患が挙げられるが、それらに限定されない呼吸器疾患が挙げられる。さらに、T e cファミリーチロシンキナーゼ媒介性疾患には、鼻粘膜の炎症を特徴とする状態のものが含まれ、それには急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性鼻炎；乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬剤性鼻炎を含めた慢性鼻炎；クループ性鼻炎、線維素

性鼻炎および偽膜性鼻炎を含めた膜性鼻炎；腺病性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱鼻炎）および血管神経性鼻炎を含めた季節性鼻炎；サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患、肺線維症、ならびに突発性間質性肺炎が含まれるが、それらに限定されない。

【0162】

またT e cファミリーチロシンキナーゼ - 媒介性状態には、骨および関節の疾患も含まれ、それには（パンス形成性の）慢性関節リウマチ、血清応答陰性の脊椎関節炎（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン病および全身性硬化症が挙げられるが、それらに限定されない。

【0163】

またT e cファミリーキナーゼ - 媒介性状態には、皮膚の疾患および障害も含まれ、それには乾癬、全身性硬化症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびそのほかの湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管皮膚炎（angiodermas）、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ぶどう膜炎、脱毛症、限局性および春季性結膜炎が挙げられるが、それらに限定されない。

【0164】

またT e cファミリーチロシンキナーゼ媒介性状態には、消化管の疾患および障害も含まれ、それにはセリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、膵炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、あるいは片頭痛、鼻炎および湿疹のような、胃から離れた作用を有する食物関連アレルギー症が挙げられるが、それらに限定されない。

【0165】

またT e cファミリーのチロシンキナーゼ媒介性状態には、そのほかの組織および全身性の疾患および障害も含まれ、それには多発性硬化症、アテローム性硬化症（arteriosclerosis）、後天性免疫不全症候群（AIDS）、狼瘡性紅斑症、全身性狼瘡、紅斑症、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、IgE過剰症候群、らい腫らい、セザリー症候群および突発性血小板減少性紫斑、血管形成術後の再発狭窄症、腫瘍（たとえば白血病、リンパ腫）、アテローム性硬化症（arteriosclerosis）、および全身性狼瘡紅斑症が挙げられるが、それらに限定されない。

【0166】

またT e cファミリーチロシンキナーゼ媒介性状態には、同種移植片拒絶も含まれ、それにはたとえば腎臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植後の、急性および慢性の同種移植片拒絶、ならびに慢性の移植片対宿主病が挙げられるが、それらに限定されない。

【0167】

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物が、併用治療に使用でき、一種以上のほかの所望の治療薬または医療手順と同時、前、または後に投与することも分かるであろう。組合わせレジメンで使用される特別の治療（投薬または医療行為）の組合わせによって、所望の治療および/または手順の適合性、および達成される所望の医療効果が考慮されるであろう。また用いられる治療が、同じ障害に対する所望の効果（たとえば本発明の化合物が、同じ障害の処置に用いられるほかの薬剤と同時に投与できる）、または異なる効果（たとえば副作用の抑制）を達成できることも分かるであろう。本明細書で用いられる追加の処置剤については、特定の疾患または状態の処置または予防のために通常投与されるものであり、「処置される疾患または状態に適切な」であることが知られている。

【0168】

たとえば、化学療法剤またはそれ以外の抗増殖剤については、増殖性疾患および癌の処置のために、本発明の化合物と組み合わせることができる。公知の化学療法剤の例としては、本発明の抗癌剤と合わせて使用できるほかの治療または抗癌剤が含まれるが、それらに限定されず、その療法には外科手術、放射線療法、（一例であるが、線照射、中性子ビーム照射療法、電子線ビーム照射療法、プロトン療法、密封小線源療法、および放射性同位体全身療法ほか）、内分泌療法、生物学的応答調節因子類（インターフェロン、イン

10

20

30

40

50

ターロイキン、および腫瘍壊死因子（TNF）ほか）、温熱療法、低温療法、任意の副作用を低減させる薬剤（たとえば制吐剤）が挙げられる。またそれ以外の適合する化学療法剤には、アルキル化剤（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファン、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（メトトレキサート）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビル、ゲムシタピン）、紡錘体毒素（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタクセル）、ポドフィロトキシン類（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキシソルピシン、ブレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン類（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、およびホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミドおよびメゲストロール）、GleevecTM、アドリアマイシン、デキサメタゾン、およびシクロホスファミドが挙げられるが、それらに限定されない。最新の癌療法のより包括的な考察に関しては、<http://www.nci.nih.gov> を参照されたい。FDA承認の癌処置薬のリストは、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>、およびThe Merck Manual、第17版（1999）で参照でき、それらの全内容は本明細書の参考文献に記載されている。

【0169】

本発明のインヒビターと組合されるそのほかの薬剤の例には、Ariccept（登録商標）およびExcelon（登録商標）のようなアルツハイマー病処置薬；L-DOPA /カルビドーパ、エンタカボン、ロピンロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジルおよびアマンタジンのようなパーキンソン病処置薬； - インターフェロン（たとえばAvonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）およびミトキサントロンのような多発性硬化症（MS）処置薬；アルブテロールおよびSingulair（登録商標）のような喘息処置薬；ジブレキシア、リスベルダール、セロクエルおよびハロペリドールのような統合失調症処置薬；コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジンのような抗炎症薬；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、マイコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロフォスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジンのような免疫調節剤および免疫抑制剤；アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、鎮痙剤、イオンチャンネルブロッカー、リルゾールおよび抗パーキンソン病処置薬のような向神経薬； - ブロッカー、ACEインヒビター、利尿剤、亜硝酸剤、カルシウムチャンネルブロッカーおよびスタチンのような心血管系疾患処置薬；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス剤のような肝疾患処置薬；コルチコステロイド、抗白血病薬および成長因子類のような血液疾患処置薬；ならびに - グロブリンのような免疫不全症処置薬が挙げられるが、それらに限定されない。

【0170】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬剤の量は、活性薬剤のみを治療剤として含有する組成物を通常投与する場合の投与量以下になるであろう。本開示の組成物中のさらなる治療薬剤の量は、好ましくは治療活性薬剤のみを薬剤として含有する組成物中に通常存在する量の約50～100%の範囲となる。

【0171】

本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物は、補綴具、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルのような埋込み用医療デバイスをコーティングするための組成物中に配合することもできる。したがってほかの態様によれば、本発明には一般的な上述のような本発明の化合物を含有する、埋込み用デバイスをコーティングするための組成物も含まれ、その組成物には本明細書の分類および細分類のような、その埋込み用デバイスのコーティングに適したキャリアも含まれる。さらにほかの態様によれば、本発明には

一般的な上述のような本発明の化合物を含有する組成物でコーティングされた埋込み用デバイスも含まれ、その組成物には本明細書で分類および細分類したような、その埋込み用デバイスのコーティングに適したキャリアも含まれる。

【0172】

たとえば、血管ステントは再発狭窄症（血管が傷つけられた後に生じる再狭窄）の克服に用いられてきた。しかしながら、ステント類またはそのほかの埋込み用デバイスを使用している患者では、血栓形成または血小板の活性化のリスクがある。これらの望まれない副作用については、キナーゼインヒビター含有の薬学的に受容可能な組成物でそのデバイスを予めコーティングすることで防止または緩和できる。適したコーティング材およびコーティングされた埋込みデバイスの一般的な調製については、米国特許第6099562号、第5886026号および第5304121号に記載されている。コーティング材としては、ヒドロゲルポリマー、ポリ（メチルジシロキサン）、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびそれらの混合物のような代表的な生分解性ポリマー素材が挙げられる。そのコーティング材は必要に応じて、さらに、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの配合物から成る適当なトップコート（保護膜）で被覆され、本組成物の放出制御特性が付与される。

10

【0173】

本発明の他の態様は、生物学的試料または患者におけるTecファミリー（たとえばTec, Btk, Itk / Emt / Tsk, Bmx, Txk / Rlk）活性の阻害にも関し、その方法は式Iの化合物またはその化合物を含有する組成物を患者に投与するか生物学的試料に接触させる工程を包含する。本明細書で用いられる「生物学的試料」という用語には、細胞培養物またはその抽出物；哺乳類から採取した生検素材またはそれから得られた抽出物；および血液、唾液、尿、便、精液、涙液またはそのほかの体液、あるいはそれらから得られた抽出物が含まれるが、それらに限定されない。

20

【0174】

生物学的試料中のTecファミリー（たとえばTec, Btk, Itk / Emt / Tsk, Bmx, Txk / Rlk）キナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の多様な目的に用いられる。そのような目的の例としては、輸血、臓器移植、生物学的検体の保存、および生物学的アッセイが挙げられるが、それらに限定されない。

30

【実施例】

【0175】

（合成実施例）

本発明で用いられる¹H-NMRとは、核磁気共鳴のことである。HPLCとは高速液体クロマトグラフィーのことである。「Rt（分）」という用語は、対象の化合物に伴うHPLCの保持時間を指し、分の単位で示される。特にほかに説明がなければ、Rtの報告に用いられるHPLC法は、以下のものである。

【0176】

カラム：Ace 5 C8、15 cm × 4.6 mm id

勾配：0 ~ 100% アセトニトリル + メタノール（50 : 50） / 20 mM Tris - リン酸緩衝液（pH 7.0）

40

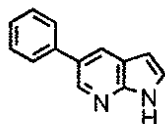
流速：1.5 ml / 分

検出：225 nm

（実施例1）

【0177】

【化 4 8】



(5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン)

5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (2 g、10.15 mmol)、フェニルホウ酸 (1.24 g、10.15 mmol) およびテトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (117 mg、0.10 mmol) を、エタノール (5 ml)、水 (6 ml) および DME (22 ml) 中に懸濁させ、100℃で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、溶離液を石油中 30 % 酢酸エチルとするカラムクロマトグラフィーで反応液を精製して灰白色固体の表題化合物 (1.51 g、収率 77 %) を得た。

10

【 0 1 7 8】

【化 4 9】

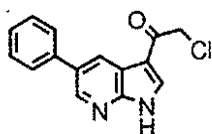
MS (ES⁺) 195, (ES⁻) 193. δ H (CDCl₃) 6.60 (1H, s), 7.36-7.43 (2H, m), 7.68 (2H, d), 8.18 (1H, s), 8.62 (1H, s), 10.39 (1H, br s).

(実施例 2)

20

【 0 1 7 9】

【化 5 0】



(2 - クロロ - 1 - (5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - エタノン)

5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (200 mg、1.03 mmol) および塩化アルミニウム (412 mg、3.09 mmol) を乾燥 DCM 中に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。塩化クロロアセチル (98 μ l、1.24 mmol) を滴加し、生成したコハク色の溶液を室温で一晩攪拌した。反応液をメタノール (5 ml) で希釈し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて橙色の油状物を得た。これを DCM と水との間で分離させた。有機相を減圧下で濃縮し、生成物をジエチルエーテル中で粉碎処理し、ベージュ色固体の表題化合物 (188 mg、収率 67 %) を得た。

30

【 0 1 8 0】

【化 5 1】

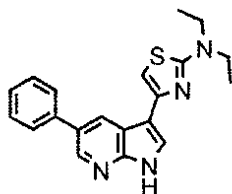
MS (ES⁺) 271, (ES⁻) 269. δ H (CDCl₃) 4.57 (2H, s), 7.44 (1H, t), 7.50 (2H, t), 7.70 (2H, d), 8.23 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.91 (1H, s), 11.59 (1H, br s).

40

(実施例 3)

【 0 1 8 1】

【化 5 2】



50

(ジエチル - [4 - (5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 2 - イル] - アミン)

2 - クロロ - 1 - (5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - エタンオン (50 mg、0.18 mmol) および 1, 1 - ジエチルチオ尿素 (24 mg、0.18 mmol) を、エタノール (2 ml) 中に懸濁 / 溶解させ、マイクロ波照射によって 120 で 10 分間加熱した。溶離液をアセトニトリル / 水とする HPLC で粗製反応混合物を精製して、クリーム色固体の表題化合物 (9.5 mg、収率 15%) を得た。

【 0 1 8 2 】

【 化 5 3 】

10

MS (ES+) 349, (ES-) 347. δ H (CDCl₃) 1.31 (6H, t), 3.59 (4H, q), 6.61 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.50 (2H, t), 7.69 (2H, d), 7.78 (1H, s), 8.56-8.62 (2H, m), 8.94 (1H, br s).

式 I のそのほかの種々の化合物については、本明細書の実施例 3 に記載された方法と実質的に同様の方法で調製した。それらの化合物に関する特性データを、以下の表 3 にまとめ、データには HPLC、LC/MS (実測値) および ¹H-NMR データを含める。

【 0 1 8 3 】

(表 3. 式 I の特定化合物に関する特性データ)

【 0 1 8 4 】

20

【 化 5 4 】

化合物番号 I-	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
1	292	9.60	(CDCl ₃) 2.82 (3H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.52 (2H, t), 7.70 (2H, d), 7.89 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.07 (1H, br s)
2	349	10.72	(CDCl ₃) 1.31 (6H, t), 3.59 (4H, q), 6.61 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.50 (2H, t), 7.69 (2H, d), 7.78 (1H, s), 8.56-8.62 (2H, m), 8.94 (1H, br s)
3	306	9.96	(CDCl ₃) 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 7.39 (1H, t), 7.46-7.53 (3H, m), 7.68 (2H, d), 8.58 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.44 (1H, br s)
4	363	10.98	(CDCl ₃) 1.33 (6H, t), 2.47 (3H, s), 3.54 (4H, q), 7.36 (1H, t), 7.45-7.51 (3H, m), 7.69 (2H, d), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.14 (1H, br s)
5	307	8.74	(CDCl ₃) 2.40 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.34-7.39 (2H, m), 7.46 (2H, t), 7.65 (2H, d), 8.51 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.96 (1H, br s)
6	364	10.17	(CDCl ₃) 1.48 (3H, t), 2.70 (3H, s), 4.50 (2H, q), 7.39 (1H, t), 7.48 (2H, t), 7.61 (1H, s), 7.70 (2H, d), 8.65 (2H, s), 9.07 (1H, br s)
7	350	9.89	(CDCl ₃) 1.50 (3H, t), 4.54 (2H, q), 7.41 (1H, t), 7.52 (2H, t), 7.66-7.72 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.26 (1H, br s)

30

40

【 0 1 8 5 】

【化 5 5】

9	363	9.78	(CDCl ₃) 3.55-3.63 (4H, m), 3.86-3.92 (4H, m), 6.76 (1H, s), 7.36-7.44 (1H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.64 (1H, s)
12	390	8.63	(DMSO) 3.25-3.45 (4H, m), 3.90 (2H, br s), 4.76 (2H, br s), 7.42 (1H, t), 7.54 (2H, t), 7.79 (2H, d), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.63 (2H, d), 8.82 (1H, br s), 12.20 (1H, s).
14	391	9.20	(CDCl ₃) 3.81-3.90 (4H, m), 4.66 (2H, br s), 7.41 (1H, t), 7.54 (2H, t), 7.62-7.69 (3H, m), 7.84 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.11 (1H, br s).
16	404	8.89	(CDCl ₃) 1.18-1.34 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.98-2.37 (3H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.42-3.53 (2H, m), 6.62 (1H, s), 7.33-7.42 (1H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.54-8.59 (2H, m), 9.42 (1H, br s)
18	362		(DMSO) 2.81-2.87 (4H, m), 3.35-3.44 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.45-7.52 (2H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.59 (1H, s), 11.88 (1H, s)
46	335	8.92	(DMSO) 2.18 (3H, s), 7.43 (1H, t), 7.49-7.56 (3H, m), 4.79-4.82 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.71 (1H, s), 12.00 (1H, s), 12.19 (1H, s)
48	418	8.48	(DMSO): 1.40 (2H, t), 1.80-1.95 (3H, m), 2.88 (2H, t), 3.22-3.31 (4H, m), 7.39 (1H, t), 7.51 (2H, t), 7.85 (2H, d), 8.15 (1H, s), 8.29 (2H, br s), 8.60 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.99 (1H, t), 12.17 (1H, s).
49	293		(DMSO) 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.46-7.51 (2H, m), 7.75-7.79 (3H, m), 8.54 (1H, s), 8.59 (1H, s), 11.84 (1H, s)
50	321	10.00	(DMSO) 3.13 (6H, s), 7.10 (1H, s), 7.39 (1H, t), 7.46-7.54 (2H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.62 (1H, s), 11.88 (1H, s)
50	538	10.9	(CDCl ₃) 1.60-1.80 (4H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.2-3.50 (2H, m), 4.10-4.32 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.26-7.40 (6H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.59 (2H, s), 9.20 (1H, s)
52	365	10.0	(CDCl ₃) 3.25 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.68-3.74 (2H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.36-7.44 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.51 (1H, br s)

10

20

30

40

【 0 1 8 6 】

【化 5 6】

53	389	11.22	(CDCl ₃) 0.28-0.40 (2H, m), 0.53-0.63 (2H, m), 0.93-1.02 (3H, m), 1.15-1.26 (1H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.32-7.42 (1H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.62-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.21 (1H, br s)
54	379	10.6	(DMSO) 1.2-1.3(6H, m), 3.4-3.6(4H, m), 3.8-3.9(3H, s), 6.9(1H, m), 7.0(1H, s), 7.3(2H, m), 7.4(1H, m), 7.8-7.9(1H, s), 8.5-8.6(1H, s), 8.7(1H, s), 11.8-11.9(0.7H, s)
55	323	8.5	(DMSO) 3.7-3.8(3H, s), 6.8-7.0(3H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.3-7.4(1H, m), 7.7-7.8(1H, s), 8.5-8.6(2H, m), 11.8(0.6H, s)
56	347	10.38	(CDCl ₃) 2.05-2.14 (4H, m), 3.54-3.61 (4H, m), 6.65 (1H, s), 7.36-7.43 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.76-7.83 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.54-8.59 (2H, m), 9.56 (1H, br s)
57	379	10.39	(CDCl ₃) 1.27-1.33 (3H, m), 3.43 (3H, s), 3.55-3.62 (2H, m), 3.67-3.77 (4H, m), 6.64 (1H, s), 7.35-7.42 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.60 (2H, s), 9.42 (1H, br s)
58	335	10.35	(CDCl ₃) 1.24-1.34 (3H, m), 3.27 (3H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 6.64 (1H, s), 7.35-7.41 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.58-8.63 (2H, m), 9.57 (1H, br s)
59	376	9.82	(CDCl ₃) 2.41(3H, s), 2.53-2.63 (4H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 6.72 (1H, s), 7.37-7.43 (1H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.39 (1H, br s)
60	365	9.61	(CDCl ₃) 1.29-1.35 (3H, m), 3.46-3.53 (2H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 6.66 (1H, s), 7.34-7.40 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.80 (1H, br s)
61	363	9.61	(DMSO) 1.14 (6H, d, J = 6.8Hz), 2.72-2.84 (1H, m), 7.35-7.56 (4H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 8.58 (1H, brs), 8.70 (1H, brs), 11.98 (1H, brs), 12.13 (1H, brs).
62	363	10.97	(CDCl ₃) 0.80-0.92 (6H, m), 1.25-1.35 (3H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.33-7.40 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, s), 9.90 (1H, br s)

【 0 1 8 7 】

10

20

30

40

【化 5 7】

63	392	10.27	(CDCl ₃) 1.34 (3H, t), 2.46 (6H, s), 2.82-2.99 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, q), 3.65-3.80 (2H, m), 6.66 (1H, s), 7.35-7.41 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.29 (1H, br s)
64	381	9.64	(DMSO) 1.14 (6H, d, J = 6.9Hz), 2.72-2.86 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.79-7.91 (3H, m), 8.56 (1H, brs), 8.66 (1H, brs), 11.99 (1H, brs), 12.12 (1H, brs).
65	353	8.98	(DMSO) 1.15 (6H, d, J = 6.8Hz), 2.72-2.86 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.78-7.89 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.56-8.62 (1H, m), 11.90 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).
66	298	9.58	(DMSO) 1.21 (6H, t, J = 7.0Hz), 3.51 (4H, q, J = 7.0Hz), 7.08 (1H, s), 8.04 (1H, brs), 8.65 (1H, brs), 8.91 (1H, brs), 12.48 (1H, brs).
67	405	10.68	(DMSO) 1.00 (6H, d), 1.40 (3H, t), 2.11-2.23 (1H, m), 2.63 (2H, d), 4.34 (2H, q), 7.34-7.41 (1H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.76 (1H, s), 11.95 (1H, s)
68	363	9.80	(DMSO) 1.42 (3H, t), 2.46 (3H, s), 4.35 (2H, q), 7.34-7.40 (1H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.76-7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.74 (1H, s), 12.00 (1H, s)
69	349	10.59	(DMSO) 1.2 (6H, q), 3.5 (4H, t), 6.9 (1H, s), 7.4 (1H, m), 7.5 (2H, m), 7.7 (1H, m), 7.9 (1H, s), 8.1 (2H, m), 8.5 (1H, d), 11.8 (NH, s)
70	392	9.9	(DMSO) 1.2-1.3(6H, m), 3.5-3.6(4H, m), 6.9(1H, s), 7.5-7.6(3H, m), 7.7(1H, s), 7.9-8.1(3H, m), 8.4-8.5(1H, d), 10.6(1H, s), 11.5-11.6(1H, s)
71	364	10.1	(DMSO) 1.2-1.3(6H, m), 3.5(4H, m), 6.6-6.7(1H, d), 6.8(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.4(1H, s), 7.8(2H, m), 8.2(1H, d), 9.0(1H, s), 11.3-11.4(1H, s)
72	311	8.82	(CDCl ₃) 1.51 (3H, t), 2.48 (3H, s), 3.18 (1H, s), 4.42 (2H, q), 7.10 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.91 (1H, br s)
73	406	7.73	(DMSO) 1.14 (6H, d, J = 6.8HZ), 2.74-2.86 (1H, m), 7.42 (1H, brs), 7.58 (1H, s), 7.84-7.94 (3H, m), 7.98-8.12 (3H, m), 8.65 (1H, brs), 8.75 (1H, brs), 12.01 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

【 0 1 8 8 】

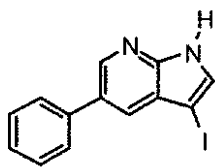
【化 5 8】

74	330	8.32	(DMSO) 1.23 (6H, t, J = 7.0Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.52 (4H, q, J = 7.0Hz), 6.98 (1H, s), 7.90 (1H, brs), 8.50-8.60 (1H, m), 8.74 (1H, brs), 8.86 (1H, brs), 12.01 (1H, brs).
75	297	9.86	(DMSO) 1.31 (6H, t, J = 7.0Hz), 3.16 (1H, s), 3.59 (4H, q, J = 7.0Hz), 6.60 (1H, s), 7.80 (1H, brs), 8.49 (1H, brs), 8.55 (1H, brs), 9.75 (1H, brs).

(実施例 4)

【 0 1 8 9 】

【 化 5 9 】



(3 - ヨード - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン)

無水DMF (6 0 m l) 中に溶解した 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (2 . 9 6 g 、 1 5 . 2 4 m m o l 、 1 当量) の溶液を、大気温度で攪拌しながら、ヨウ素 (7 . 7 4 g 、 3 0 . 5 0 m m o l 、 2 当量) で処理し、さらに水酸化カリウム (3 . 2 0 g 、 5 7 . 1 4 m m o l 、 3 . 7 5 当量) で処理した。反応混合物を室温で 1 5 時間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液 / 酢酸エチル混合物で希釈した。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。生成した油状物を、DCM / MeOH 混合物中に溶解させ、シリカゲル上に吸着させた。この物質をカラムに乾燥装填 (d r y - l o a d e d) し、溶離液として酢酸エチル (1) : 石油エーテル (2) (4 0 : 6 0) 混合液を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに供して、白色固体の 3 - ヨード - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1) (3 . 1 6 g 、 収率 6 5 %) を得た。

【 0 1 9 0 】

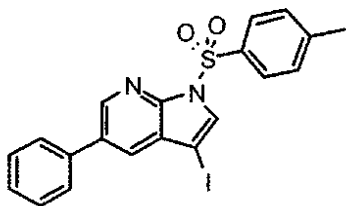
【 化 6 0 】

¹H NMR, (400Mhz, DMSO) 7.34-7.41 (1H, m), 7.46-7.56 (2H, m), 7.70-7.80 (3H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.53-8.60 (1H, m), 12.21 (1H, brs).

(実 施 例 5)

【 0 1 9 1 】

【 化 6 1 】



(3 - ヨード - 5 - フェニル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン)

無水DMF (3 0 m l) およびミネラルオイル (7 9 m g 、 1 . 9 8 m m o l 、 1 . 2 当量) 中の水素化ナトリウムの 6 0 % 懸濁液を、大気温度で攪拌しながら、DMF (5 m l) 中の 3 - ヨード - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1) (5 3 0 m g 、 1 . 6 6 m m o l 、 1 . 0 当量) 溶液で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌後、0 に冷却した。次に無水DMF (5 m l) 中の塩化 p - トルエンスルホン溶液を加え、反応混合物を室温で 1 5 時間インキュベーションした。その反応混合物を、水 / 酢酸エチル混合物で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。溶離液として酢酸エチル (1) / 石油エーテル (2) (4 0 : 6 0) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで生成油状物を精製して白色固体の 3 - ヨード - 5 - フェニル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (2) (7 4 3 m g 、 収率 9 5 %) を得た。

【 0 1 9 2 】

【化 6 2】

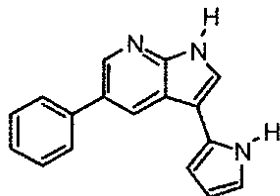
¹H NMR,

(400Mhz, DMSO) 2.37 (3H, s), 7.39-7.56 (5H, m), 7.75 (2H, d), 7.91 (1H, s), 8.05 (2H, d),
8.20 (1H, s), 8.71 (1H, s).

(実施例 6)

【 0 1 9 3 】

【化 6 3】



10

(5 - フェニル - 3 - (1 H - ピロロ - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン)

3 - ヨード - 5 - フェニル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (2)
(150 mg、0.32 mmol、1 当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パ
ラジウム (0) (4 mg、0.0035 mmol、0.01 当量) および 1 - (t - ブト
キシカルボニル) - 1 H - ピロロ - 2 - イル - 2 - ホウ酸 (67 mg、0.32 mmol
、1 当量) の混合物をマイクロ波管内に入れた。その混合物を DME (4 ml)、EtO
H (0.86 ml)、水 (1.14 ml) および 2 N - 炭酸ナトリウム水溶液 (0.63
ml) で処理した。その管をマイクロ波で 160、40 分間加熱した。その管を室温に
まで冷却し、水 / 酢酸エチル混合物で希釈した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥
し、減圧下で濃縮してガム状物を得た。このガム状物を DMSO 中に溶解し、勾配溶離液
として ACN / 水を用いる逆相クロマトグラフィーに供して、固体の 5 - フェニル - 3 -
(1 H - ピロロ - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (3) を得た。

20

【 0 1 9 4 】

【化 6 4】

¹H NMR, (400Mhz,

30

DMSO) 6.10-6.16 (1H, m), 6.45-6.50 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 7.32-7.54 (3H, m), 8.37-
8.42 (1H, m), 8.52-8.58 (1H, m), 11.05 (1H, brs), 11.75 (1H, brs).

式 I のそのほかの種々の化合物では、本明細書の実施例 6 に記載の方法と実質的に同じ
方法で調製された。それらの化合物に関する特性データを以下の表 4 にまとめ、データに
は HPLC、LC/MS (実測値) および ¹H - NMR データを含める。

【 0 1 9 5 】

(表 4 . 式 I の特定化合物の特性データ)

【 0 1 9 6 】

40

【化 6 5】

化合物番号 II-	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
2	319	9.70	(DMSO) 2.55 (3H, s), 7.36-7.45 (1H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.61-7.69 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 7.92-7.99 (1H, m), 8.19-8.25 (1H, m), 8.41-8.48 91H, m), 8.59-8.66 91H, m), 12.34 (1H, brs).

(実施例 7 . I T K 阻害アッセイ :)

放射活性リン酸塩の取込みアッセイを用い、I t k を阻害する能力に関し化合物のスク

50

リーニングを行った。アッセイは、100 mMのHEPES (pH 7.4)、10 mMのMgCl₂、25 mMのNaCl、0.01% BSAおよび1 mMのDTT含有緩衝液中、25 で行い、Itk濃度は30 nMとした。最終基質濃度は、15 μM [- ³³P] ATP (400 μCi - ³³P - ATP / μmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals社製) および2 μMペプチド (SAM68 332 - 443) とした。アッセイ用緩衝液のストック溶液は、上述で挙げた試薬類をすべて含有するものを調製した。但し、ATPおよび目的の試験化合物は含まない。96穴プレートにストック溶液50 μLを入れ、次に試験化合物の連続希釈物 (通常は2倍の連続希釈で、最終濃度15 μMから始める) を含有するDMSOストック1.5 μLを二連で加えた (DMSOの最終濃度は1.5%)。プレートを25 で10分間予備インキュベーション後、50 μLの [- ³³P] ATPを加えて (最終濃度15 μM) 反応を開始させた。

10

【0197】

10分後に50 μLのTCA / ATP混合物 (20% TCA、0.4 mMのATP) を加えて反応を停止させた。Unifilter GF / C 96穴プレート (Perkin Elmer Lite Science社製、カタログNo. 6005174) を、MilliQ水50 μLで事前に処理し、全反応混合物 (150 μL) を加えた。そのプレートをMilliQ水200 μLで洗浄後、TCA / ATP混合物 (5% TCA、1 mM ATP) 200 μLで洗浄した。この洗浄サイクルをさらに2回繰返した。乾燥後、30 μLのOptiphaser ' Super Mix ' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer社製) をウェルに加え、シンチレーションのカウントを行った (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter、Wallac社製)。

20

【0198】

IC₅₀のデータは、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prismバージョン3.0a、マッキントッシュ用、GraphPad Software社 (San Diego, California, USA) 製) を用い、初速データの非線形回帰分析から計算した。

【0199】

アッセイは、20 mMのMOPS (pH 7.0)、10 mMのMgCl₂、0.1% BSAおよび1 mMのDTTの混合物中で行った。最終基質濃度は、7.5 μMの [- ³³P] ATP (400 mCiの³³P - ATP / mmolのATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals社製) および3 μMのペプチド (SAM68タンパク質D332 - 443) とした。アッセイは25で行い、Itk濃度は50 nMとした。アッセイ緩衝液のストック溶液については、上述の試薬類をすべて含むように調製した。但し、ATPおよび目的の試験化合物は含まない。そのストック溶液50 μLを96穴プレートに入れ、試験化合物の連続希釈物 (通常は2倍連続希釈で、最終濃度50 μMから始める) を含有するDMSOストック液2 μLを二連で加えた (DMSOの最終濃度は2%)。そのプレートを事前に25で10分間インキュベーション後、50 μLの [- ³³P] ATPを加えて (最終濃度7.5 μM) 反応を開始させた。

30

40

【0200】

10分後に0.2 Mリン酸 + 0.01% TWEEN 20、100 μLを加えて反応を停止させた。マルチスクリーンのホスホセルロースフィルター96穴プレート (Millipore社製、カタログNo. MAPHN0B50) を予め0.2 Mリン酸 + 0.01% TWEEN 20、100 μLで処理してから、反応停止済みのアッセイ混合物170 mLを加えた。そのプレートを0.2 Mリン酸 + 0.01% TWEEN 20、200 μLで4回洗浄した。乾燥後、30 μLのOptiphaser ' Super Mix ' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer社製) をウェルに加え、シンチレーションのカウントを行った (1450 Microbeta Liquid Scintill

50

ation Counter、Wallac社製)。

【0201】

Ki (見かけの値) データについては、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prismバージョン3.0cx、マッキントッシュ用、GraphPad Software社 (San Diego, California, USA) 製) を用い、初速データの非線形回帰分析から計算した。

【0202】

(実施例8: ITK阻害アッセイ (AlphaScreenTM):)

Vertex Pharmaceuticals社製のAlphaScreenTM ホスホチロシン - アッセイを用い、Itkを阻害する能力に関し化合物のスクリーニングを行った。アッセイは、20mMのMOPS (pH7.0)、10mMのMgCl₂、0.1% BSAおよび1mMのDTTの混合物中で行った。アッセイにおける最終基質濃度は、100μMのATP (Sigma Chemicals社製) および2μMのペプチド (ピオチン化SAM68 332-443) とした。アッセイは25で行い、Itk濃度は30nMとした。アッセイ用緩衝液のストック溶液については、上述で挙げた試薬類のすべてを含むように調製した。但し、ATPおよび目的の試験化合物は含まない。25μLのストック溶液を96穴プレートの各ウエルに入れ、次に試験化合物の連続希釈物 (通常は最終濃度15μMから始める) を含有するDMSO 1μLを二連で加えた (DMSOの最終濃度は2%)。そのプレートを事前に25で10分間インキュベーションし、25μLのATPを加えて (最終濃度100μM) 反応を開始させた。バックグラウンドのカウントは、アッセイ用ストック緩衝液およびDMSOを含む対照ウエルに、5μLの500mMのEDTAを加え、さらに開始前にATPを加えて測定した。

【0203】

30分後に、50mMのEDTA含有のMOPS緩衝液 (20mMのMOPS (pH7.0)、1mMのDTT、10mMのMgCl₂、0.1% BSA) を反応液に加えて225倍希釈して反応を停止させた。ピオチン - SAM68の最終濃度は9nMになるようにした。

【0204】

AlphaScreenTM 試薬については、製造業者の使用説明書 (AlphaScreenTM ホスホチロシン (P-Tyr-100) アッセイキット、PerkinElmer社、カタログNo. 6760620C) に従って調製した。弱光条件下で、20μLのAlphaScreenTM 試薬を、上述の反応停止済み希釈キナーゼ反応液30μLと共に、白色ハーフエリア96穴プレート (Corning社製、COSTAR3693) の各ウエルに入れた。そのプレートを暗所で60分間インキュベーション後、Fusion Alphaプレートリーダー (PerkinElmer社製) 上で読取りを行った。

【0205】

Ki (見かけの値) データは、データポイントのすべてに対するバックグラウンド平均値を除いた後で、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prismバージョン3.0cx、マッキントッシュ用、GraphPad Software社 (San Diego, California, USA) 製) を用いる非線形回帰分析から計算した。

【0206】

表1および表2中の化合物を含む本発明の化合物は、全般的にITK阻害に有効である。

【0207】

(実施例9: ITK阻害アッセイ (UV):)

標準的な共役酵素アッセイ (Foxら、Protein Sci., (1998) 7, 2249) を用い、Itkを阻害する能力に関し化合物のスクリーニングを行った。アッセイは、20mMのMOPS (pH7.0)、10mMのMgCl₂、0.1% BSA、

1 mMのDTT、2.5 mMのホスホエノールピルビン酸、300 μ MのNADH、30 μ g/mlピルビン酸キナーゼおよび10 μ g/ml乳酸デヒドロゲナーゼの混合物中に行った。アッセイ中の最終基質濃度は、100 μ MのATP (Sigma Chemicals社製) および3 μ Mのペプチド (ピオチン化SAM68 332-443) とした。アッセイは25で行い、Itk濃度は100 nMとした。

【0208】

アッセイ用緩衝液のストック溶液は、上述で挙げた試薬類のすべてを含むように調製した。但し、ATPおよび目的の試験化合物は含まない。60 μ Lのストック溶液を96穴プレートに入れ、次に試験化合物の連続希釈物 (通常は最終濃度15 μ Mから始める) 含有のDMSOストック液2 μ Lを加えた。そのプレートを予め25で10分間インキュベーション後、5 μ LのATPを加えて反応を開始させた。反応の初速に関しては、Molecular Devices SpectraMax Plusプレートリーダーを用い、10分間の経時変化で求めた。IC₅₀ およびKiデータについては、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prismバージョン3.0cx、マッキントッシュ用、GraphPad Software社 (San Diego, California, USA) 製) を用い、非線形回帰分析から計算した。

【0209】

表1および表2中の化合物を含む本発明の化合物は、全般的にITK阻害に有効である。

【0210】

(実施例10: BTK阻害アッセイ:)

Vertex Pharmaceuticals社製の放射活性リン酸取込みアッセイを用いてBtkを阻害する能力に関し化合物のスクリーニングを行った。アッセイは、100 mMのHEPES (pH7.5)、10 mMのMgCl₂、25 mMのNaCl、0.01% BSAおよび1 mMのDTTの混合物中に行った。アッセイにおける最終基質濃度は、100 μ MのATP (Sigma Chemicals製) および5 μ Mのペプチド (SAM68 332-443) とした。アッセイは25で行い、Btk濃度は25 nMとし、[⁻³³P]ATP (100 μ Ci ³³P-ATP/ μ mol ATP、Amersham Pharmacia Biotech社 (Amersham UK) 製) の存在下で行った。アッセイ用緩衝液のストック溶液については、上述で挙げた試薬類のすべてを含むように調製した。但し、SAM68および目的の試験化合物は含まない。75 μ Lのストック溶液を96穴プレートに入れ、試験化合物の連続希釈物 (通常は、最終濃度15 μ Mから始める) 含有のDMSOストック液1.5 μ Lを二連で加えた (DMSOの最終濃度は1.5%)。そのプレートを予め25で15分間インキュベーションし、25 μ LのSAM68を加えて (最終濃度5 μ M) 反応を開始させた。バックグラウンドのカウントについては、アッセイ用ストック緩衝液およびDMSOを含む対照のウェルに、20% TCA + 0.4 mMのATP、50 μ Lを加え、次に開始前にSAM68を加えて求めた。

【0211】

60分後に20% TCA + 0.4 mMのATP、50 μ Lを加えて反応を停止させた。Unifiler GF/C 96穴プレート (Perkin Elmer Life Sciences社製、カタログNo. 6005174) を予め50 μ LのMilliQ水で処理後、上述の反応混合物全体 (150 μ L) を加えた。そのプレートを200 μ LのMilliQ水で洗浄後、5% TCA + 1 mMのATP、200 μ Lで洗浄した。この水/TCA洗浄サイクルをさらに2回繰返した。乾燥後、30 μ LのOptiphaser[®] Super Mix[®] 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer社製) をウェルに加え、シンチレーションのカウント (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter、Wallac社製) を行った。

【0212】

データポイントのすべてに対するバックグラウンドの平均値を除去後、Ki (見かけの値

データについては、Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Prismバージョン3.0a、マッキントッシュ用、GraphPad Software社(San Diego, California, USA)製)を用い、非線形回帰分析から計算した。

【0213】

Vertex Pharmaceuticals社製のAlphaScreenTMホスホチロシンアッセイを用い、Btkを阻害する能力に関し化合物のスクリーニングを行った。アッセイは、20mMのMOPS(pH7.0)、10mMのMgCl₂、0.1%BSAおよび1mMのDTTの混合物中で行った。アッセイの最終基質濃度は、50μMのATP(Sigma Chemicals社製)および2μMのペプチド(ビオチン化SAM68 332-443)とした。アッセイは25で行い、Btk濃度は25nMとした。アッセイ用緩衝液のストック溶液については、上述で挙げた試薬類をすべて含むように調製した。但し、ビオチン-SAM68および目的の試験化合物は含まない。37.5μLのストック溶液を96穴プレートの各ウエルに入れ、次に試験化合物の連続希釈物(通常は、最終濃度15μMから始める)含有のDMSOストック液1μLを二連で加えた。そのプレートを事前に25で15分間インキュベーション後、12.5μLのビオチン-SAM68を加えて(最終濃度2μM)反応を開始させた。バックグラウンドのカウントについては、アッセイ用ストック緩衝液およびDMSOを含む対照のウエルに、5μLの500mMEDTAを加え、さらに開始前にビオチン-SAM68を加えて求めた。

【0214】

30分後、50mMEDTA含有のMOPS緩衝液(20mM MOPS(pH7.0)、1mMのDTT、10mMのMgCl₂、0.1%BSA)で反応液を225倍に希釈して反応を停止させた。ビオチン-SAM68の最終濃度は9nMになるようにした。

【0215】

AlphaScreenTM試薬については、製造業者の使用説明書(AlphaScreenTMホスホチロシン(P-Tyr-100)アッセイキット、PerkinElmer社製、カタログNo.6760620C)にしたがって調製した。弱光条件で20μLのAlphaScreenTM試薬を、白色ハーフエリア96穴プレート(Corning社製、COSTAR3693)の各ウエルに、上述のすでに反応を停止させた希釈キナーゼ反応液30μLと共に入れた。そのプレートを暗所で60分間インキュベーション後、Fusion Alphaプレートリーダー(PerkinElmer社製)上で読取りを行った。

【0216】

Ki(見かけの値)データについては、データポイントのすべてに対するバックグラウンドの平均値を除去後、Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Prismバージョン3.0cx、マッキントッシュ用、GraphPad Software社(San Diego, California, USA)製)を用い、非線形回帰分析から計算した。

【0217】

表1および表2中の化合物を含む本発明の化合物は、全般的にBtk阻害に有効である。

【0218】

(実施例11:RLK阻害アッセイ:)

標準的な共役酵素アッセイ(Foxら、Protein Sci.,(1998)7,2249)を用い、そのRLKを阻害する能力に関し化合物のスクリーニングを行った。アッセイは、20mMのMOPS(pH7.0)、10mMのMgCl₂、0.1%BSAおよび1mMのDTTの混合物中で行った。アッセイの最終基質濃度は、100μMのATP(Sigma Chemicals社製)および10μMのペプチド(ポリGlu

: Tyr 4 : 1) とした。アッセイは 30 で行い、R1k 濃度は 40 nM とした。共役酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM のホスホエノールピルビン酸、300 μM の NADH、30 μg / ml のピルビン酸キナーゼおよび 10 μg / ml の乳酸デヒドロゲナーゼとした。

【0219】

アッセイ用緩衝液のストック溶液については、上述で挙げた試薬類のすべてを含むように調製した。但し、ATP および目的の試験化合物は含まない。60 μL のストック溶液を 96 穴プレートに入れ、次に連続希釈の試験化合物 (通常は最終濃度 7.5 μM から開始する) 含有の DMSO ストック液 2 μL を加えた。そのプレートを予め 30 で 10 分間インキュベーション後、5 μL の ATP を加えて反応を開始させた。反応の初速については、Molecular Devices SpectraMax Plus プレートリーダーを用い、10 分間の経時変化で求めた。IC₅₀ および K_i のデータについては、Prism ソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism バージョン 3.0 ex、マッキントッシュ用、GraphPad Software 社 (San Diego, California, USA) 製) を用い、非線形回帰分析から計算した。

10

【0220】

表 1 および表 2 中の化合物を含む本発明の化合物は、全般的に R L K 阻害に有効である。

【0221】

(実施例 12 : JAK3 阻害アッセイ :)

20

以下に示すアッセイを用い、その JAK を阻害する能力に関し化合物のスクリーニングを行った。反応は、100 mM の HEPES (pH 7.4)、1 mM の DTT、10 mM の MgCl₂、25 mM の NaCl および 0.01 % BSA 含有のキナーゼ緩衝液中で行った。

【0222】

アッセイの基質濃度は、5 μM の ATP (200 μCi / μmol の ATP) および 1 μM のポリ (Glu)₄ Tyr とした。反応は 25 で行い、JAK3 濃度は 1 nM とした。

【0223】

96 穴ポリカーボネート製プレートの各ウェルに、1.5 μL の候補 JAK3 インヒビターを入れ、2 μM ポリ (Glu)₄ Tyr および 10 μM ATP 含有のキナーゼ緩衝液 50 μL を加えた。混合後、2 nM の JAK3 酵素含有のキナーゼ緩衝液 50 μL を加えて反応を開始させた。室温 (25) で 20 分反応させた後、0.4 mM の ATP 含有の 20 % トリクロロ酢酸 (TCA) 溶液 50 μL で反応を停止させた。次に各ウェルの全内容物を、TomTek Cell Harvester を用いて 96 穴ガラス繊維フィルタープレートに移した。洗浄後、60 μL のシンチレーション流体を加え、³³P の取込みを Perkin Elmer TopCount 上で検出した。

30

【0224】

表 1 および表 2 中の化合物を含む本発明の化合物は、全般的に JAK (たとえば JAK3) 阻害に有効である。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 21/04	

(31)優先権主張番号 11/098,751

(32)優先日 平成17年4月4日(2005.4.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/US05/11358

(32)優先日 平成17年4月4日(2005.4.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ピラルル, フランソワ

イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88

(72)発明者 ヒメネス, ジャン - ミゲル

- イギリス国 オーエックス 14 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88
- (72)発明者 ケンテル, ロナルド
イギリス国 オーエックス 14 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88
- (72)発明者 プレンチレイ, ガイ
イギリス国 オーエックス 14 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88
- (72)発明者 モルティモア, マイケル
イギリス国 オーエックス 14 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88
- (72)発明者 マツエイ, フランセスカ
イギリス国 オーエックス 14 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特表 2007-531740 (JP, A)
特表 2002-535331 (JP, A)
国際公開第 2004/016609 (WO, A1)
特表 2003-525291 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04
A61K 31/437
A61K 31/444
A61K 31/4545
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61P 1/02
A61P 1/04
A61P 1/18
A61P 3/10
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/02
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 17/00
A61P 17/04
A61P 17/06
A61P 17/14
A61P 19/02
A61P 19/08
A61P 21/04
A61P 25/00
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 31/18
A61P 35/00

A61P 37/02
A61P 37/06
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)