

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5255438号  
(P5255438)

(45) 発行日 平成25年8月7日(2013.8.7)

(24) 登録日 平成25年4月26日(2013.4.26)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

請求項の数 30 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-523972 (P2008-523972)  
 (86) (22) 出願日 平成18年7月21日 (2006.7.21)  
 (65) 公表番号 特表2009-502921 (P2009-502921A)  
 (43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/028149  
 (87) 国際公開番号 W02007/015923  
 (87) 国際公開日 平成19年2月8日 (2007.2.8)  
 審査請求日 平成21年7月16日 (2009.7.16)  
 (31) 優先権主張番号 60/702,399  
 (32) 優先日 平成17年7月26日 (2005.7.26)  
 (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 PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 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

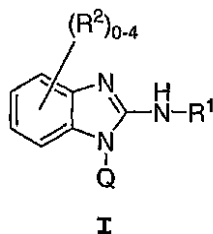
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害薬として有用なベンズイミダゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

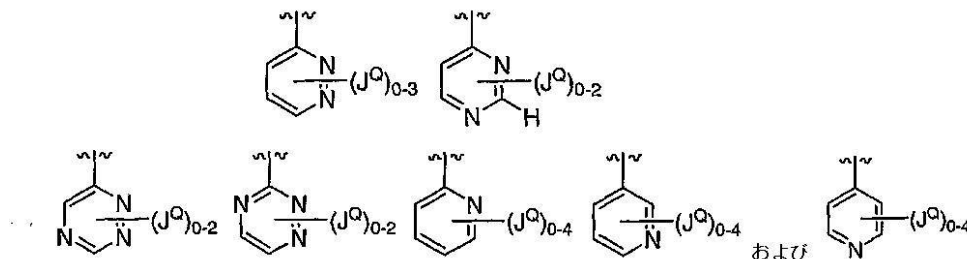
式(I)の化合物

【化1】



または薬学上受容可能なその塩であって、  
 ここで、  
 Qは、

## 【化 2】



からなる群から選択され、

10

$R^1$  は、H、必要に応じて 0 ~ 4 個の  $J^R$  で置換された、 $C_1 \sim 6$  脂肪族または  $C_3 \sim 8$  脂環式であり、

各  $R^2$  は、独立に、 $C_1 \sim 4$  アルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリールまたは  $-O(C_1 \sim 4$  アルキル)であり、

各  $J^Q$  は、独立に、 $Z^Q$ 、 $M^Q$ 、 $(L^Q) - Z^Q$ 、または  $(X^Q) - M^Q$  であり、

各  $L^Q$ 、および  $X^Q$  は、独立に、 $C_1 \sim 6$  アルキルであり、該  $C_1 \sim 6$  アルキルには、最大で 2 つまでの  $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-C(=N-OH)$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、または  $-SO_2-$  の存在

20

が必要に応じて割り込まれており、

ここで、

各  $L^Q$  は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の  $J^{L^Q}$  で置換されており、

各  $X^Q$  は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の  $J^{X^Q}$  で置換されており、

各  $Z^Q$  は、独立に、H； $C_1 \sim 6$  脂肪族；窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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式環；あるいは窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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り、ここで、

各  $Z^Q$  は、独立に、必要に応じて、0 ~ 4 個の  $J^{Z^Q}$  で置換されており、

各  $M^Q$  は、独立に、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、OR、SR、または  $N(R)_2$  であり、

30

各  $J^R$  は、独立に、 $C_1 \sim 6$  脂肪族、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、 $NO_2$ 、または CN であり、

各  $J^{L^Q}$ 、 $J^{X^Q}$  および  $J^{Z^Q}$  は、独立に、V、M、 $(L^V) - V$ 、 $(L^M) - M$ 、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、ハロ、OH、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、 $NO_2$ 、または CN であり、

各 R は、独立に、H、 $C_1 \sim 6$  脂肪族、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $-(C_1 \sim 6$  脂肪族) -  $(C_6 \sim 10$  アリール)、 $C_3 \sim 8$  脂環式、 $-C(=O)(C_1 \sim 6$  脂肪族)、 $-C(=O)(C_3 \sim 8$  脂環式)、または  $C(=O)O(C_1 \sim 6$  脂肪族) であり、ここで、各 R は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の J で置換されており、

各  $L^V$  および  $L^M$  は、独立に、 $C_1 \sim 6$  アルキルであり、該  $C_1 \sim 6$  アルキルには、最大で 2 つまでの  $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-C(=N-OH)$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、または  $-SO_2-$  の存在が必要に応じて割り込まれており、

40

ここで、

各  $L^V$  は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の  $J^{L^V}$  で置換されており、

各  $L^M$  は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の  $J^{L^M}$  で置換されており、

各 V は、独立に、H； $C_1 \sim 6$  脂肪族；窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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式

50

環；あるいは窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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り、ここで、各 V は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の J<sup>V</sup> で置換されており、

各 J、J<sup>L</sup>、J<sup>L</sup>M、および J<sup>V</sup> は、独立に、R'、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロ、NO<sub>2</sub>、CN、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、COH、COR'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CON(R')<sub>2</sub>、NHCOR'、NR'COR'、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHR'、NHCON(R')<sub>2</sub>、NR'CONH<sub>2</sub>、NR'CONHR'、NR'CON(R')<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHR'、SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R'、または NR'SO<sub>2</sub>R' であり、

10

R' は、非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 脂肪族であるか、あるいは 2 つの R' 基が、それらが結合している原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 0 ~ 1 個のヘテロ原子を有する非置換の 3 ~ 8 員の飽和または部分飽和の単環式環を形成し、

各 M は、独立に、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、SH、S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、または N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub> である、化合物または薬学上受容可能なその塩。

【請求項 2】

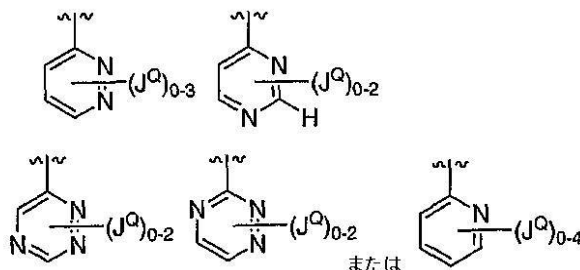
R<sup>1</sup> が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q が、

20

【化 1 1】



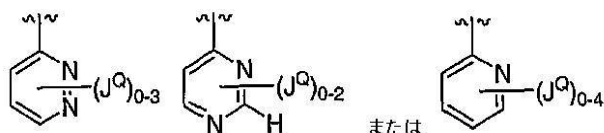
である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

30

【請求項 4】

Q が、

【化 1 2】



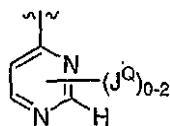
である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Q が、

40

【化 1 3】



である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

J<sup>Q</sup> が、(L<sup>Q</sup>) - Z<sup>Q</sup> または (X<sup>Q</sup>) - M<sup>Q</sup> である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

50

$L^Q$  が、最大で 2 つまでの  $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-SO_2NR-$ 、または  $-NRSO_2-$  の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$L^Q$  が、最大で 1 つまでの  $-NR-$  の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

1 つの  $-NR-$  の存在が、環 Q に直接的に結合している、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$J^Q$  が、 $Z^Q$  または  $M^Q$  である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 11】

$Z^Q$  が、H であるか、または  $C_1 \sim 6$  脂肪族、 $C_3 \sim 8$  脂環式、フェニル、5 ~ 8 員のヘテロアリール、および 5 ~ 8 員のヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換された基である、請求項 6 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

$X^Q$  が、最大で 2 つまでの  $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-SO_2NR-$ 、または  $-NRSO_2-$  の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである、請求項 6 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

$X^Q$  が、最大で 1 つまでの  $-NR-$  の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである、請求項 12 に記載の化合物。

20

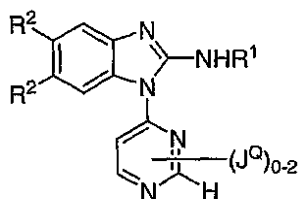
【請求項 14】

環 Q が、2 つの  $J^Q$  の存在で置換され、一方の  $J^Q$  が  $(L^Q) - Z^Q$  または  $(X^Q) - M^Q$  であり、他方の  $J^Q$  が  $Z^Q$  または  $M^Q$  である、請求項 6 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

式 III

【化 14】



30

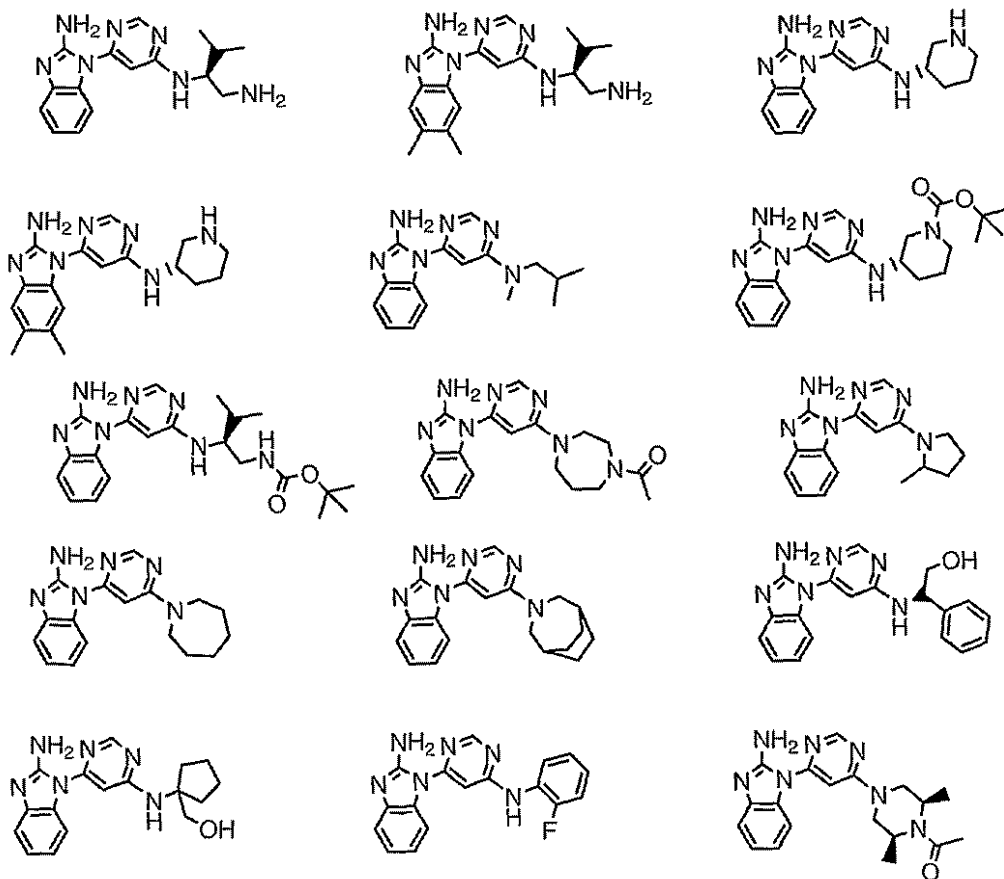
式III

に示される通りに置換された、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

以下から選択される化合物

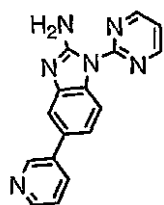
## 【化 15】



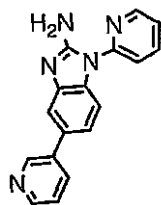
10

20

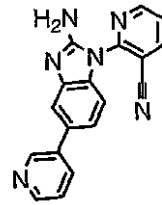
## 【化 16】



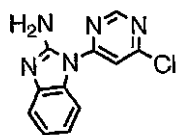
16



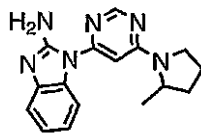
17



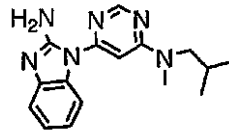
18



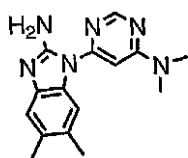
19



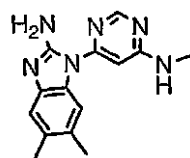
20



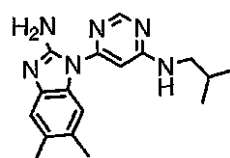
21



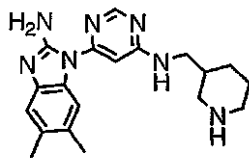
22



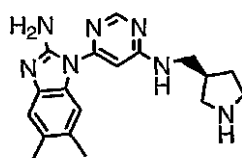
23



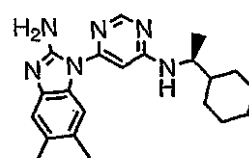
24



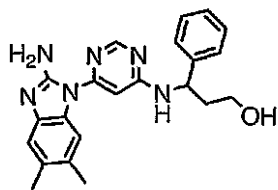
25



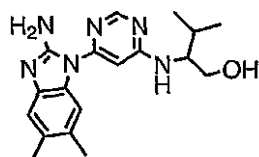
26



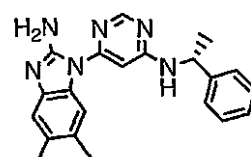
27



28



29



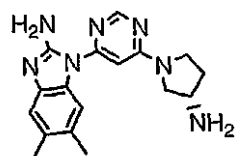
30

10

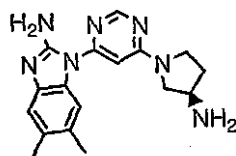
20

30

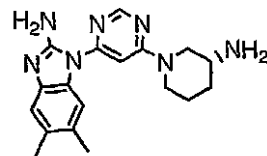
## 【化 17】



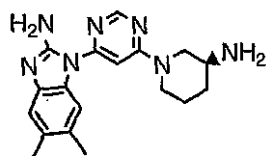
31



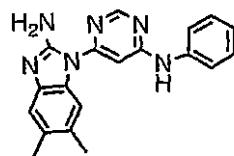
32



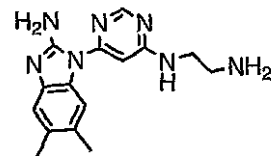
33



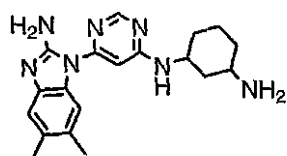
34



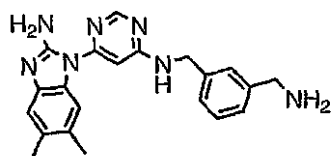
35



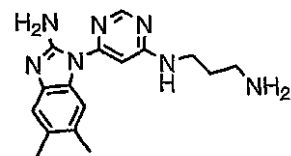
36



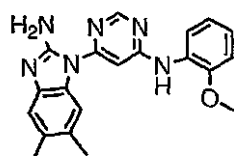
37



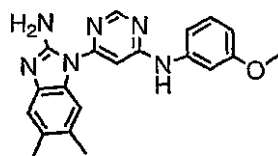
38



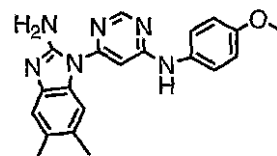
39



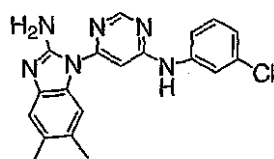
40



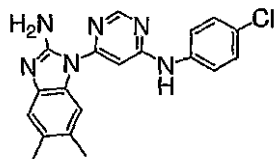
41



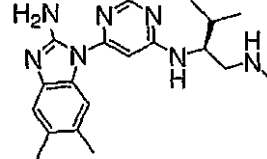
42



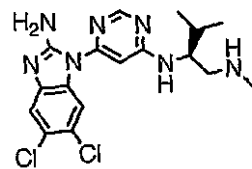
43



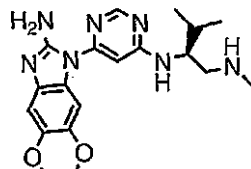
44



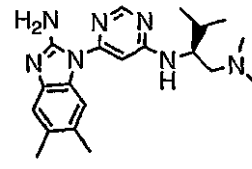
45



46



47



48

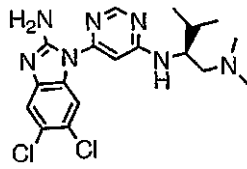
10

20

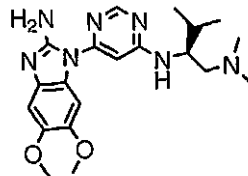
30

40

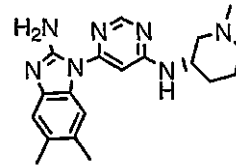
## 【化 1 8】



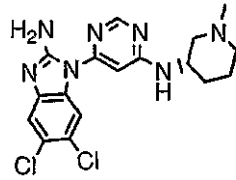
49



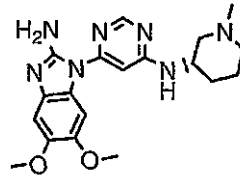
50



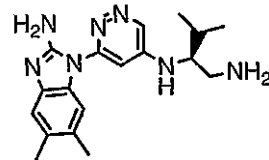
51



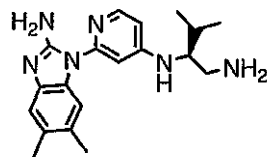
52



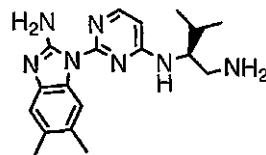
53



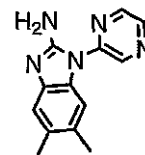
54



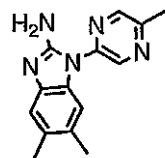
55



56



57



58

## 【請求項 1 7】

患者におけるオーロラプロテインキナーゼの活性を阻害するための組成物であって、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

## 【請求項 1 8】

生物学的試料におけるオーロラプロテインキナーゼの活性を阻害する方法であって、該生物学的試料を請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

## 【請求項 1 9】

患者における F L T - 3 プロテインキナーゼの活性を阻害するための組成物であって、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

## 【請求項 2 0】

生物学的試料における F L T - 3 プロテインキナーゼの活性を阻害する方法であって、該生物学的試料を請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

## 【請求項 2 1】

患者における増殖性障害を治療するための組成物であって、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

## 【請求項 2 2】

10

20

30

40

50



追加の治療薬物が、単回剤形として前記組成物と一緒に、または複数回剤形の一部として前記組成物と別個に、前記患者に対して投与されることを特徴とする、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、中枢神経系（CNS）癌、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、脳の癌（神経膠腫）、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、黒色腫、肉腫または甲状腺癌から選択される癌をその治療を必要とする患者において治療するための組成物であって、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 4】

オーロラを阻害することによって癌細胞の有糸分裂を妨害することにより、癌をその治療を必要とする患者において治療するための組成物であって、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

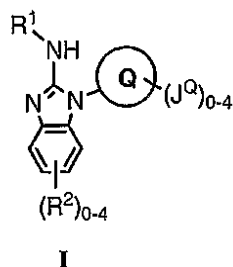
【請求項 2 5】

FLT-3 を阻害することによって癌細胞の有糸分裂を妨害することにより、癌をその治療を必要とする患者において治療するための組成物であって、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 6】

式 I の化合物

【化 1 9】



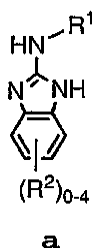
の調製プロセスであって、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $J^Q$  は請求項 1 から 1 6 のいずれか一項で定義される通りであり、環 Q は、

【化 2 0】



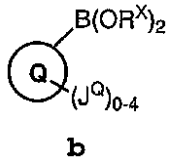
であり、該プロセスは、式 a の化合物

【化 2 1】



（ここで、 $R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項で定義される通りである）を式 b の化合物

【化 2 2】



(ここで、環 Q は、

【化 2 3】



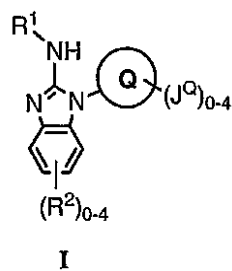
10

であり、 $J^Q$  は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りである)と、適切なボロン酸またはボロン酸エステルカップリング条件下で反応させることを含む、プロセス。

【請求項 27】

式 I の化合物

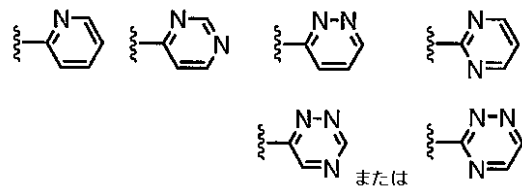
【化 2 4】



20

の調製プロセスであって、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $J^Q$  は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りであり、環 Q は、

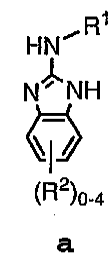
【化 2 5】



30

であり、該プロセスは、式 a の化合物

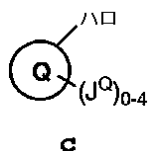
【化 2 6】



40

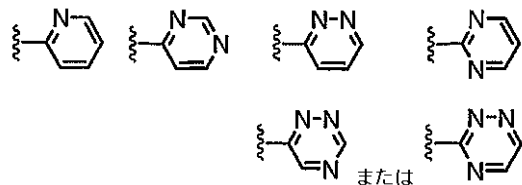
(ここで、 $R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りである)を式 c の化合物

【化 2 7】



(ここで、 $J^Q$  は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りであり、環 Q は、

【化 2 8】



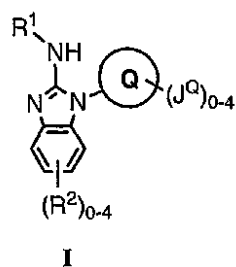
10

である) と、適切な置換条件下で反応させることを含む、プロセス。

【請求項 2 8】

式 I の化合物

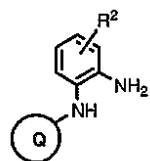
【化 2 9】



20

の調製プロセスであって、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、環 Q、および  $J^Q$  は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りであり、該プロセスは、式 7 の化合物

【化 3 0】



30

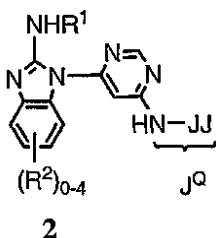
7

(ここで、 $R^2$  および環 Q は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りである) を  $CN - Br$  と、適切な環化条件下で環化することを含む、プロセス。

【請求項 2 9】

式 2 の化合物

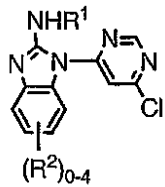
【化 3 1】



40

の調製プロセスであって、式 1 の化合物

## 【化 3 1 A】

**1**

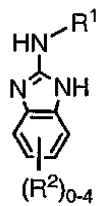
(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $J^Q$  は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りである)を  $NH_2 - J^Q$  と、適切な置換条件下で加熱して式 2 の化合物を形成することを

10

## 【請求項 30】

式 a の化合物

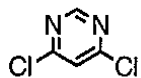
## 【化 3 2】

**a**

20

(ここで、 $R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 から 16 のいずれか一項で定義される通りである)を

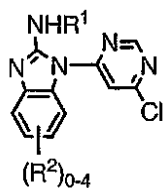
## 【化 3 3】



と、適切な置換条件下で反応させて式 1 の化合物

## 【化 3 4】

30

**1**

を形成することを含む、請求項 29 に記載のプロセス。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

40

## 【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、プロテインキナーゼ阻害薬である化合物、該化合物を含有する組成物、該化合物の製造方法、および使用方法に関する。より詳細には、該化合物は、FLT-3、PDK1、およびオーロラ(Aurora)キナーゼの阻害薬であり、これらのキナーゼ阻害薬で軽減される癌などの疾患状態を治療するのに有用である。

## 【背景技術】

## 【0002】

(発明の背景)

オーロラタンパク質は、有糸分裂期を経る細胞周期の進行にとって必須である3つの高

50

度に関連したセリン/トレオニンキナーゼ（オーロラ - A、 - B および C - と称される）である。特に、オーロラ - A は、中心体の成熟および分離、有糸分裂紡錘体の形成および染色体の正確な分離で決定的に重要な役割を演じる。オーロラ - B は、中期赤道面上での染色体の整列、紡錘体凝集のチェックポイントを規制することにおいて、ならびに細胞質分裂の正しい完成にとって中心的な役割を演じる染色体パッセンジャータンパク質である。

#### 【 0 0 0 3 】

オーロラ - A、 - B または - C の過剰発現は、結腸直腸、卵巣、胃および浸襲性管腺癌を始めとする一連のヒトの癌で観察されている。

#### 【 0 0 0 4 】

いくつかの研究は、s i R N A、優勢ネガティブまたは中和抗体によるヒト癌細胞系におけるオーロラ - A または - B の過剰または阻害が、4 N DNA をもつ細胞の蓄積を伴う有糸分裂を経る進行を妨害し、場合によっては、これに、核内倍化および細胞死が続くことを明らかにしている。

#### 【 0 0 0 5 】

F L T - 3 は、造血および非造血細胞の維持、増殖および発生で有用な役割を演じる。[ 非特許文献 1 および非特許文献 2 ]。F L T - 3 は、幹細胞 / 初期前駆細胞プールの維持、および成熟リンパおよび骨髄細胞の発生を調節する受容体型チロシンキナーゼである [ 非特許文献 3 ]。

#### 【 0 0 0 6 】

F L T - 3 は、各種の造血器および非造血器悪性腫瘍で役割を演じることがわかっている。F L T - 3 のリガンド非依存性活性化を誘発する突然変異は、急性骨髄性白血病（A M L）、急性リンパ性白血病（A L L）、肥満細胞症および胃腸間質腫瘍（G I S T）に関連付けられている。突然変異を誘発することに加え、過剰発現した野生型 F L T - 3 のリガンド依存性（自己分泌または傍分泌）刺激は、悪性表現型 [ 非特許文献 1 ] の一因となる可能性がある。

#### 【 0 0 0 7 】

P D K - 1（3 - ホスホイノシチド - 依存性プロテインキナーゼ - 1）は、細胞の生存、成長、増殖、およびグルコース調節などの過程を制御する重要な役割を演じる重要な調節タンパク質をリン酸化することによって、多くの多様な細胞事象を左右する鍵となる役割を演じる [ 非特許文献 4、非特許文献 5 ]。前立腺および N S C L を始めとするヒトの癌の多くは、P T E N 突然変異または特定の鍵となる調節タンパク質の過剰発現など、いくつかの明白な遺伝子事象に由来する高い情報伝達経路機能を有する [ 非特許文献 6、非特許文献 7 ]。癌を治療するための機構としての P D K 1 の阻害は、P D L 1 に向けられたアンチセンスオリゴヌクレオチドでの P T E N 陰性ヒト癌細胞系（U 8 7 M G）のトランスフェクションによって立証された。生じた P D K 1 タンパク質レベルの低下は、細胞の増殖および生存の低下につながった [ 非特許文献 8 ]。

【非特許文献 1】Scheijen, B, Griffin JD、Oncogene、2002 年、21、3314 - 3333

【非特許文献 2】Reilly, JT、British Journal of Hematology、2002 年、116、744 - 757

【非特許文献 3】Lyman, S, Jacobsen, S、Blood、1998 年、91、1101 - 1134

【非特許文献 4】Lawlor, M.A.ら、J. Cell Sci.、114、pp. 2903 - 2910、2001 年

【非特許文献 5】Lawlor, M.A.ら、EMBO J.、21、pp. 3728 - 3738、2002 年

【非特許文献 6】Graff, J.R.、Expert Opin. Ther. Targets、6、pp. 103 - 113、2002 年

【非特許文献 7】Brognaard, J.ら、Cancer Res.、61、pp.

10

20

30

40

50

3986 - 3997、2001年

【非特許文献8】Flynn, P.ら、Curr. Biol., 10, pp. 1439 - 1442、2000年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

プロテインキナーゼは、グリーベック (Gleevec) およびタルセバ (Tarceva) を始めとする例を含め、一連のヒトの疾患を治療するための新規治療薬に対する魅力的で証明された標的である。オーロラ、FLT-3 および PDK1 キナーゼは、ヒトの多くの癌と関連性、およびこれらの癌細胞の増殖で演じる役割ゆえに、特に魅力的である。したがって、プロテインキナーゼを阻害する化合物が必要とされている。

10

【課題を解決するための手段】

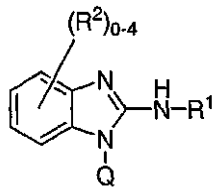
【0009】

(発明の要旨)

本発明は、オーロラプロテインキナーゼ (オーロラA、オーロラB、オーロラC)、FLT-3 キナーゼ、および PDK1 キナーゼなどのプロテインキナーゼの阻害薬として有用である化合物および薬学上受容可能なその組成物を提供する。これらの化合物は、式I

【0010】

【化35】



I

20

(ここで、Q、R¹、およびR²は、後記の通りである) を有するか、あるいは薬学上受容可能なその塩である。

【0011】

これらの化合物および薬学上受容可能なその組成物は、限定はされないが、癌およびその他の増殖性障害を始めとする各種の疾患、障害または状態を治療または予防するのに有用である。

30

【0012】

本発明によって提供される化合物は、また、生物学および病理学的現象におけるキナーゼの研究、このようなキナーゼが介在する細胞内情報伝達経路の研究、ならびに新規キナーゼ阻害薬の比較評価において有用である。

【0013】

本発明は、また、本発明の化合物の製造方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

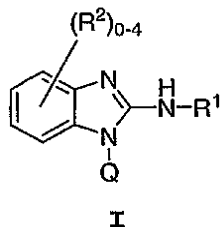
(発明の詳細な説明)

本発明は、式Iの化合物

【0015】

40

## 【化 3 6】

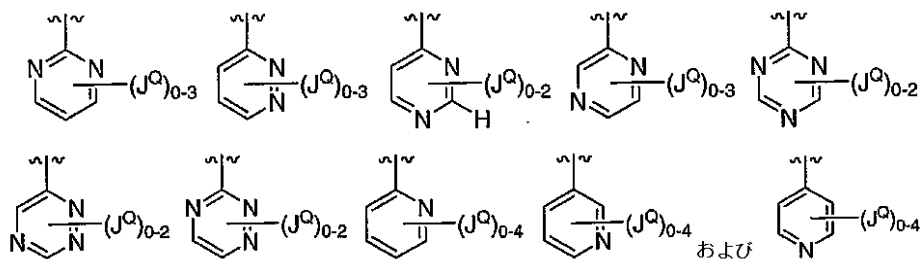


または薬学上受容可能なその塩に関するものであり、ここで、

Q は、

## 【 0 0 1 6 】

## 【化 3 7】



からなる群から選択され、

R<sup>1</sup> は、H、必要に応じて 0 ~ 4 個の J<sup>R</sup> で置換された、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族または C<sub>3</sub> ~ 8 脂環式であり、

各 R<sup>2</sup> は、独立に、Z<sup>R</sup>、M<sup>R</sup>、(L<sup>R</sup>) - Z<sup>R</sup> または (X<sup>R</sup>) - M<sup>R</sup> であり、

各 J<sup>Q</sup> は、独立に、Z<sup>Q</sup>、M<sup>Q</sup>、(L<sup>Q</sup>) - Z<sup>Q</sup>、または (X<sup>Q</sup>) - M<sup>Q</sup> であり、

各 L<sup>R</sup>、L<sup>Q</sup>、X<sup>R</sup>、および X<sup>Q</sup> は、独立に、最大で 2 つまでの -NR-、-O-、-S-、-CO<sub>2</sub>-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-C(=N-OH)-、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO<sub>2</sub>NR-、-NRSO<sub>2</sub>-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRSO<sub>2</sub>NR-、-SO-、または -SO<sub>2</sub>- の存在が必要に応じて割り込まれている C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、ここで、

各 L<sup>R</sup> は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の J<sup>L R</sup> で置換されており、

各 L<sup>Q</sup> は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の J<sup>L Q</sup> で置換されており、

各 X<sup>R</sup> は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の J<sup>X R</sup> で置換されており、

各 X<sup>Q</sup> は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の J<sup>X Q</sup> で置換されており、

各 Z<sup>R</sup> および Z<sup>Q</sup> は、独立に、H；C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族；窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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式環；あるいは窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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であり、ここで、

各 Z<sup>R</sup> は、独立に、必要に応じて、0 ~ 4 個の J<sup>Z R</sup> で置換されており、

各 Z<sup>Q</sup> は、独立に、必要に応じて、0 ~ 4 個の J<sup>Z Q</sup> で置換されており、

各 M<sup>R</sup> および M<sup>Q</sup> は、独立に、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OR、SR、または N(R)<sub>2</sub> であり、

各 J<sup>R</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、ハロ、OH、C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ、NO<sub>2</sub>、または CN であり、

各 J<sup>L R</sup>、J<sup>L Q</sup>、J<sup>X R</sup>、J<sup>X Q</sup>、J<sup>Z R</sup>、および J<sup>Z Q</sup> は、独立に、V、M、(L<sup>V</sup>) - V、(L<sup>M</sup>) - M、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、ハロ、OH、C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ、NO<sub>2</sub>、または CN であり、

各 R は、独立に、H、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、-(C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族) -

10

20

30

40

50

( $C_6 \sim 10$  アリール)、 $C_3 \sim 8$  脂環式、 $-C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim 8 \text{ 脂環式})$ 、または $C(=O)O(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ であり、ここで、各 R は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の J で置換されており、

各  $L^V$  および  $L^M$  は、独立に、最大で 2 つまでの  $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-C(=N-OH)$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、または  $-SO_2-$  の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルであり、ここで、

各  $L^V$  は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の  $J^{L^V}$  で置換されており、

各  $L^M$  は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の  $J^{L^M}$  で置換されており、

各 V は、独立に、H ;  $C_1 \sim 6$  脂肪族 ; 窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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式環 ; あるいは窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 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であり、ここで、各 V は、独立に、必要に応じて、0 ~ 2 個の  $J^V$  で置換されており、

各 J、 $J^{L^V}$ 、 $K^{L^M}$ 、および  $J^V$  は、独立に、 $R'$ 、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、ハロ、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $OR'$ 、 $SH$ 、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $COH$ 、 $COR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $NHCOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR'$ 、 $NHCON(R')_2$ 、 $NR'CONH_2$ 、 $NR'CONHR'$ 、 $NR'CON(R')_2$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHR'$ 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、または  $NR'SO_2R'$  であり、

$R'$  は、非置換の  $C_1 \sim 6$  脂肪族であるか、あるいは 2 つの  $R'$  基が、それらが結合されている原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される 0 ~ 1 個のヘテロ原子を有する非置換の 3 ~ 8 員の飽和または部分飽和の単環式環を形成し、

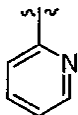
各 M は、独立に、ハロ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $SH$ 、 $S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、または  $N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$  である。

【0017】

ただし、一実施形態において、Q が

【0018】

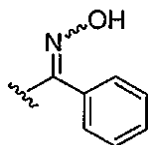
【化38】



である場合、 $R^2$  は、ベンズイミダゾール環の 5 位または 6 位の

【0019】

【化39】



ではなく、

Q が、

【0020】

10

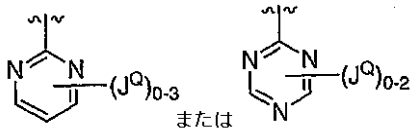
20

30

40



【化 4 0】



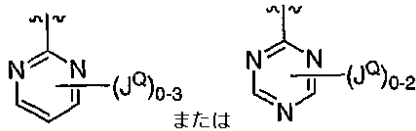
であり、かつ  $R^2$  が、ベンズイミダゾール環の 5 または 6 位の H、F、Cl、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、または  $OCH_2CH_3$  である場合、 $J^Q$  は、 $-O-$  ( $C_1 \sim 3$  脂肪族) ではなく、

Q が、

【0 0 2 1】

10

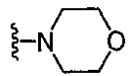
【化 4 1】



である場合、 $J^Q$  は、必要に応じてメチルで置換された

【0 0 2 2】

【化 4 2】



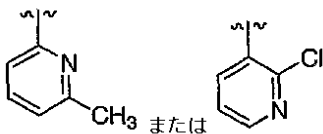
20

ではなく、

$R^1$  および  $R^2$  が H である場合、Q は、

【0 0 2 3】

【化 4 3】



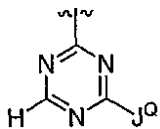
30

のいずれでもなく、

Q が、

【0 0 2 4】

【化 4 4】

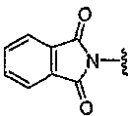


である場合、 $J^Q$  は Cl、 $NH_2$ 、

【0 0 2 5】

40

【化 4 5】



、または  $NR'' - Ar$  のいずれでもなく、ここで、

Ar は、フェニル、ピペロニル、またはピリジルから選択される、必要に応じて置換された基であり、

$R''$  は、H、または必要に応じて置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族である。

【0 0 2 6】

50

本発明の化合物は、本明細書に包括的に記載される化合物を包含し、さらには、本明細書中で開示されるクラス、サブクラス、および種によって例示される。本明細書中で使用する場合、特記しない限り以下の定義を適用するものとする。本発明の目的の場合、化学元素は、元素の周期表、C A S バージョン、H a n d b o o k o f C h e m i s t r y a n d P h y s i c s、第75版により識別される。さらに、有機化学の一般的原理は、「O r g a n i c C h e m i s t r y」T h o m a s S o r r e l l、U n i v e r s i t y S c i e n c e B o o k s、S a u s a l i t o、1999年、および「M a r c h ' s A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y」第5版、S m i t h, M. B. および M a r c h, J. 編、J o h n W i l e y & S o n s、N e w Y o r k、2001年に記載されており、これらのすべての内容を参照により本明細書に組み込む。

10

## 【0027】

本明細書中で説明する場合、原子の指定数値範囲には、その範囲中の任意の整数が含まれる。例えば、1～4個の原子を有する基とは、1、2、3、または4個の原子を有する可能性がある。

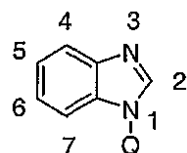
## 【0028】

本明細書中で説明する場合、ベンズイミダゾール環に対する番号付けは、次の通りである

## 【0029】

## 【化46】

20



。

## 【0030】

本明細書中で説明する場合、本発明の化合物は、前に包括的に例示したように、あるいは本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるように、1つまたは複数の置換基で必要に応じて置換される。表現「必要に応じて置換される」は、表現「置換されたまたは置換されていない」と互換的に使用されることを認識されたい。一般に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」が前にあるか否かにかかわらず、所与の構造中の水素ラジカルを指定された置換基のラジカルで置き替えることを指す。別に指定しない限り、置換されていてもよい基は、その基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有することができ、ある所定の構造中の1つを超える位置を指定した基から選択される1つを超える置換基で置換する場合には、その置換基は、すべての位置において同一または異なってもよい。本発明が想定する置換基の組合せは、好ましくは、安定な、または化学的に存在し得る化合物の形成をもたらす組合せである。

30

## 【0031】

用語「安定な」は、本明細書中で使用する場合、それらの製造、検出、ならびに好ましくはそれらの回収、精製、および本明細書中で開示する1つまたは複数の目的のための使用を可能にする条件にさらした場合に、実質上変化しない化合物を指す。若干の実施形態において、安定な化合物または化学的に存在し得る化合物は、水分またはその他の化学的に反応性のある条件の不存在下に40℃以下の温度で保持した場合に、少なくとも1週間実質上変化しない化合物である。

40

## 【0032】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書中で使用する場合、分子の残部に対してただ1つの結合点を有する、完全に飽和されたあるいは1つまたは複数の不飽和部分を含む直鎖（すなわち、非分枝）または分枝の置換または非置換の炭化水素鎖を意味する。特に指定しない限り、脂肪族基は、1～20個の脂肪族性炭素原子を含む。若干の実施形

50

態において、脂肪族基は、1～10個の脂肪族性炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1～8個の脂肪族性炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1～6個の脂肪族性炭素原子を含み、さらにいっそう他の実施形態において、脂肪族基は、1～4個の脂肪族性炭素原子を含む。適切な脂肪族基には、限定はされないが、直鎖または分枝の、置換または非置換のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基が含まれる。具体的な例には、限定はされないが、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*sec*-ブチル、ビニル、*n*-ブテニル、エチニル、および *tert*-ブチルが含まれる。

#### 【0033】

用語「脂環式」（または「炭素環式」もしくは「カルボシクリル」もしくは「シクロアルキル」）は、分子の残部に対してただ1つの結合点を有する、完全に飽和された、あるいは芳香族ではないが1つまたは複数の不飽和部分を含む単環式  $C_3 \sim 8$  炭化水素または  $C_8 \sim 12$  炭化水素を指す。適切な脂環式基には、限定はされないが、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基が含まれる。具体的な例には、限定はされないが、シクロヘキシル、シクロプロペニル、およびシクロブチルが含まれる。若干の実施形態において、前記脂環式基は、「橋かけ」されていてもよい。

#### 【0034】

「橋かけ」環は、追加のアルキル鎖を含む環から構成され、前記アルキル鎖の各末端は、環の環員に結合している（ただし、鎖の両末端は、同一の環員には結合していない）。前記のアルキル鎖は、O、N、およびSから選択されるヘテロ原子が必要に応じて割り込まれている。橋かけ環状脂肪族基の例には、限定はされないが、ビスクロ[3.3.2]デカン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、およびビスクロ[3.2.2]ノナンが含まれる。

#### 【0035】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「複素環式」は、本明細書中で使用する場合、1つまたは複数の環員がヘテロ原子から独立に選択される、非芳香族の、単環式、二環式、または三環系を意味する。若干の実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環脂肪族」、または「複素環式」基は、1つまたは複数の環員が、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立に選択されるヘテロ原子である3～14個の環員を有し、系中の各環は、3～7この環員を含む。若干の実施形態において、前記の環は、架橋されている。橋かけ複素環の例には、限定はされないが、7-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンおよび3-アザ-ビスクロ[3.2.2]ノナンが含まれる。

#### 【0036】

適切な複素環には、限定はされないが、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エニル、3-テトラヒドロチオフエニル、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、ベンゾチオロラン、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。

#### 【0037】

用語「ヘテロ原子」は、1つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素[窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素、または複素環の置

10

20

30

40

50

換可能な窒素、例えばN(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリル中のような)、NH(ピロリジニル中のような)またはNR<sup>+</sup>(N-置換ピロリジニル中のような)の第四級化形態を含む]を意味する。

#### 【0038】

用語「不飽和の」は、本明細書中で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和部分を有することを意味する。

#### 【0039】

用語「アルコキシ」または「チオアルキル」は、本明細書中で使用する場合、酸素(「アルコキシ」)または硫黄(「チオアルキル」)原子を経て主炭素鎖に結合した、前に定義した通りのアルキル基を指す。

#### 【0040】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニルまたはアルコキシをそれぞれ意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

#### 【0041】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリアルオキシアルキル」中のようなより大きな部分の一部として使用される用語「アリアル」は、全部で5~14個の環員を有し、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ系中の各環が3~7個の環員を含む、単環式、二環式、および三環系を指す。用語「アリアル」は、用語「アリアル環」と互換的に使用できる。

#### 【0042】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリアルアルコキシ」中のようなより大きな部分の一部として使用される用語「ヘテロアリアル」は、全部で5~14個の環員を有し、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の少なくとも1つの環が1つまたは複数のヘテロ原子を含み、かつ系中の各環が3~7個の環員を含む、単環式、二環式、および三環系を指す。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」または用語「ヘテロ芳香族」と互換的に使用できる。適切なヘテロアリアル環には、限定はされないが、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-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル(例えば、5-テトラゾリル)、トリアゾリル(例えば、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(例えば、2-インドリル)、ピラゾリル(例えば、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(例えば、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(例えば、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。

#### 【0043】

アリアル(アラルキル、アラルコキシ、アリアルオキシアルキルなどを含む)またはヘテロアリアル(ヘテロアラルキルおよびヘテロアリアルアルコキシなどを含む)基は、1つまたは複数の置換基を含むことができ、したがって「必要に応じて置換されうる」。前記または本明細書中で別途に定義されない限り、アリアルまたはヘテロアリアル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、ハロゲン、-R<sup>o</sup>、-OR<sup>o</sup>、-SR<sup>o</sup>、(R<sup>o</sup>で必要に応じて置換された)フェニル(Ph)、(R<sup>o</sup>で必要に応じて置換された)-O(Ph)、(R<sup>o</sup>で必要に応じて置換された)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(Ph)、(R<sup>o</sup>で必要に

10

20

30

40

50

じて置換された)  $-CH=CH(Ph)$ 、 $(-NO_2)$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0C(S)R^0$ 、 $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0C(S)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0CO_2R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0NR^0CO_2R^0$ 、 $-C(O)C(O)R^0$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(S)R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(S)N(R^0)_2$ 、 $-OC(O)N(R^0)_2$ 、 $-OC(O)R^0$ 、 $-C(O)N(OR^0)R^0$ 、 $-C(NOR^0)R^0$ 、 $-S(O)_2R^0$ 、 $-S(O)_3R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ 、 $-NR^0SO_2R^0$ 、 $-N(OR^0)R^0$ 、 $-C(=NH)-N(R^0)_2$ 、 $-P(O)_2R^0$ 、 $-PO(R^0)_2$ 、 $-OPO(R^0)_2$ 、または  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$  で必要に応じて置換された) 5 ~ 6 員のヘテロアリールまたは複素環から一般的には選択され、ここで、 $R^0$  は、存在する毎に独立に、水素、必要に応じて置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、非置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは複素環、フェニル、 $-O(Ph)$ 、または  $-CH_2(Ph)$  から選択されるか、あるいは、上記の定義にもかかわらず、同一置換基または異なる置換基上での 2 つの独立な  $R^0$  の存在は、各  $R^0$  が結合している原子(群)と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 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式または二環を形成する。

10

#### 【0044】

$R^0$  の脂肪族基上の任意選択による置換基は、 $HN_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$  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  $C_{1-4}$  脂肪族から選択され、ここで、 $R^0$  の前記  $C_{1-4}$  脂肪族基は置換されていない。

20

#### 【0045】

脂肪族基または非芳香族複素環は、1 つまたは複数の置換基を含んでいてもよく、したがって、「必要に応じて置換され」うる。前におよび本明細書中で別途に定義されない限り、脂肪族またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素に関して前に列挙した置換基から選択され、さらに、次の基、すなわち、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(\text{アルキル})$ 、 $=NNHSO_2(\text{アルキル})$ 、または  $=NR^*$  (ここで、各  $R^*$  は、水素または必要に応じて置換された  $C_{1-6}$  脂肪族基から独立に選択される) が含まれる。

30

#### 【0046】

前記および本明細書中で別途に定義されない限り、非芳香族複素環の窒素上の任意選択による置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^{+1})_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または  $-NR^+SO_2R^+$  から一般には選択され、ここで、 $R^+$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、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  $-CH=CH(Ph)$ 、または酸素、窒素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは複素環であるか、あるいは、前の定義にもかかわらず、同一置換基または異なる置換基上での 2 つの独立な  $R^+$  の存在は、各  $R^+$  基が結合している原子(群)と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 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式、または二環を形成する。

40

#### 【0047】

$R^+$  の脂肪族基またはフェニル環上の任意選択による置換基は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C$

50

$C_{1-4}$  脂肪族) - N ( $C_{1-4}$  脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$  脂肪族、-OH、-O ( $C_{1-4}$  脂肪族)、-NO $_2$ 、-CN、-CO $_2$ H、-CO $_2$  ( $C_{1-4}$  脂肪族)、-O (ハロC $_{1-4}$  脂肪族)、またはハロ ( $C_{1-4}$  脂肪族) から選択され、ここで、R $^+$  の前記  $C_{1-4}$  脂肪族基のそれぞれは、置換されていない。

#### 【0048】

用語「アルキリデン鎖」は、完全に飽和されていてもよく、あるいは1つまたは複数の不飽和部分を有し、かつ分子の残部に対して2つの結合点を有する直鎖または分枝の炭素鎖を指す。

#### 【0049】

用語「保護基」は、本明細書中で使用する場合、多官能性化合物中の1つまたは複数の所望する反応部位を一時的に封鎖するのに使用される薬剤を指す。特定の実施形態において、保護基は、次の特徴、すなわち、a) 良好な収率で選択的に反応して、1つまたは複数のその他の反応部位で起こる反応に対して安定である保護された基質を与えること、およびb) 再生される官能基を攻撃しない試薬によって良好な収率で選択的に除去されること、の中の1つまたは複数、あるいは好ましくはすべてを備える。典型的な保護基は、その全体が参照により本明細書中に組み込まれる、Greene, T. W., Wuts, P. G. の著作、「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、John Wiley & Sons, New York、1999年の中に詳述されている。用語「窒素保護基」は、本明細書中で使用する場合、多官能性化合物中の1つまたは複数の所望する窒素の反応部位を一時的に封鎖するのに使用される薬剤を指す。好ましい窒素保護基も、上で例示した特徴を備え、特定の典型的な窒素保護基も、その全体が参照により本明細書中に組み込まれる、Greene, T. W., Wuts, P. G. の著作、「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、John Wiley & Sons, New York、1999年の中の第7章に詳述されている。

#### 【0050】

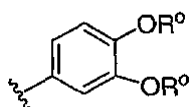
前に詳述したように、若干の実施形態において、2つの独立なR $^0$  (または、R $^+$ 、R、R $^+$ 、あるいは本明細書中で同様に定義される任意のその他の可変体) の存在は、それらが結合している原子 (群) と一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された3~12員の飽和、部分不飽和、または完全不飽和の単環式または二環を形成する。

#### 【0051】

2つの独立なR $^0$  (または、R $^+$ 、R、R $^+$ 、あるいは本明細書中で同様に定義される任意のその他の可変体) の存在が、各可変体が結合している原子 (群) と一緒になっている場合に形成される典型的な環には、限定はされないが、次のもの、すなわち、a) 同一原子に結合し、その原子と一緒に環を形成している2つの独立なR $^0$  (または、R $^+$ 、R、R $^+$ 、あるいは本明細書中で同様に定義される任意のその他の可変体) の存在、例えば、R $^0$  の双方の存在が窒素原子と一緒に環を形成してピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成するN(R $^0$ ) $_2$ 、およびb) 異なる原子に結合し、それらの原子の双方と一緒に環を形成する2つの独立なR $^0$  (または、R $^+$ 、R、R $^+$ 、あるいは本明細書中で同様に定義される任意のその他の可変体) の存在、例えば、フェニル基が2つのOR $^0$  の存在で置換された

#### 【0052】

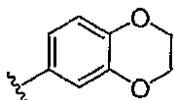
#### 【化47】



の場合、これら2つのR $^0$  の存在が、それらが結合した酸素原子と一緒に環を形成して縮合した6員の酸素含有環

【 0 0 5 3 】

【 化 4 8 】



を形成する。2つの独立な  $R^\circ$ （または、 $R^+$ 、 $R$ 、 $R'$ 、あるいは本明細書中で同様に定義される任意のその他の可変体）の存在が、各可変体が結合している原子（群）と一緒にになっている場合に、各種のその他の環を形成できること、および前におよび本明細書中に詳述する例は、限定することを意図していないことを認識されたい。

【 0 0 5 4 】

10

若干の実施形態において、アルキルまたは脂肪族鎖は、別の原子または基が必要に応じて割り込まれている。このことは、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位が、前記のその他の原子または基で置き換えられていてもよいことを意味する。このような原子または基の例には、限定はされないが、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、または  $-SO_2-$  が含まれ、ここで、 $R$ は、本明細書中で定義される。別途指定しない限り、任意選択による置き換えは、化学的に安定な化合物を形成する。任意選択による割り込みは、鎖内および鎖の一方の端、すなわち結合点および/または終端の双方で起こり得る。任意選択による2つの置き換えは、それが化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖内で互いに隣接していてもよい。別途指定しない限り、置き換え、または割り込みが、末端で起こるなら、置き換え原子は、末端のHに結合している。例えば、 $-CH_2CH_2CH_3$  に  $-O-$  が必要に応じて割り込んでよいならば、生じる化合物は、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または  $-CH_2CH_2OH$  でよい。

20

【 0 0 5 5 】

特記しない限り、本明細書に描かれた構造は、また、該構造のすべての異性体（例えば、エナンチオ、ジアステレオ、および幾何（または配座）異性体）形態、例えば、各不斉中心に関して  $R$  および  $S$  配置、 $(Z)$  および  $(E)$  二重結合異性体、および  $(Z)$  および  $(E)$  配座異性体が含まれる。したがって、本発明化合物の単一の立体化学異性体、およびエナンチオ、ジアステレオおよび幾何（または配座）異性体混合物は、本発明の範囲に包含される。

30

【 0 0 5 6 】

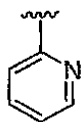
特記しない限り、本発明化合物の互変異性形態は、本発明の範囲に包含される。

【 0 0 5 7 】

特記しない限り、置換基は、任意の回転可能な結合の周りを自由に回転できる。例えば、

【 0 0 5 8 】

【 化 4 9 】

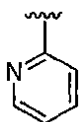


40

として描かれる置換基は、また、

【 0 0 5 9 】

【 化 5 0 】



50

を意味する。

【 0 0 6 0 】

さらに、特記しない限り、本明細書中に描かれた構造は、また、1つまたは複数の同位体的に富化された原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き替えることを除いては呈示の構造を有する化合物、または炭素を $^{13}\text{C}$ または $^{14}\text{C}$ が富化された炭素で置き替えることは、本発明の範囲に包含される。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【 0 0 6 1 】

次の省略形を使用する。

【 0 0 6 2 】

DBUは、ジアザピシクロウンデカンであり、  
DCMは、ジクロロメタンであり、  
DIEAは、ジイソプロピルエチルアミンであり、  
DMSOは、ジメチルスルホキシドであり、  
DMFは、ジメチルホルムアミドであり、  
EtOAcは、酢酸エチルであり、  
HPLCは、高速液体クロマトグラフィーであり、  
i-PrOHは、イソプロピルアルコールであり、  
MeCNは、アセトニトリルであり、  
TEAは、トリエチルアミンであり、  
TFAは、トリフルオロ酢酸であり、  
TMPは、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンであり、  
Rtは、保持時間であり、  
LCMSは、液体クロマトグラフィー質量分光法であり、  
 $^1\text{H}$  NMRは、核磁気共鳴である。

【 0 0 6 3 】

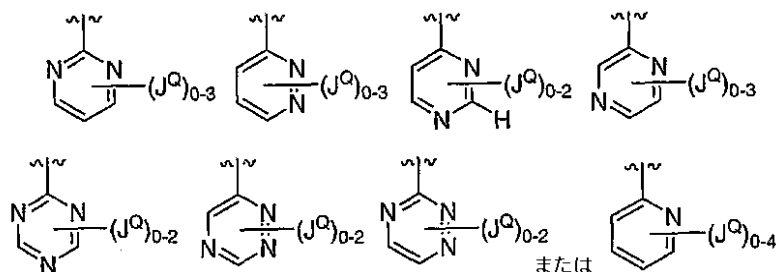
本発明の一実施形態によれば、 $\text{R}^1$ はHである。

【 0 0 6 4 】

別の実施形態において、Qは、

【 0 0 6 5 】

【 化 5 1 】



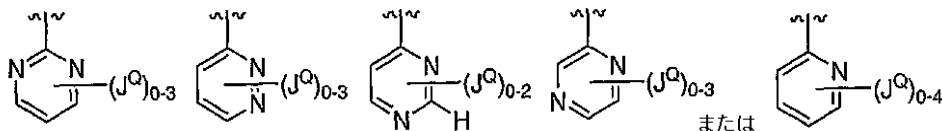
である。

【 0 0 6 6 】

若干の実施形態において、Qは、

【 0 0 6 7 】

【 化 5 2 】



である。

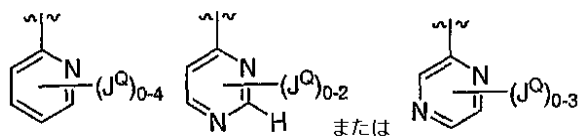


【 0 0 6 8 】

若干の実施形態において、Q は、

【 0 0 6 9 】

【 化 5 3 】



である。

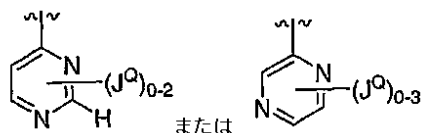
【 0 0 7 0 】

10

他の実施形態において、Q は、

【 0 0 7 1 】

【 化 5 4 】



である。

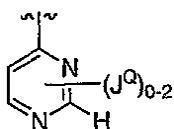
【 0 0 7 2 】

さらに他の実施形態において、Q は、

20

【 0 0 7 3 】

【 化 5 5 】



である。

【 0 0 7 4 】

若干の実施形態において、J<sup>Q</sup> は、(L<sup>Q</sup>) - Z<sup>Q</sup> または (X<sup>Q</sup>) - M<sup>Q</sup> である。

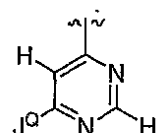
【 0 0 7 5 】

30

本発明の若干の実施形態において、Q は、式 I I

【 0 0 7 6 】

【 化 5 6 】

**II**に示すようにJ<sup>Q</sup>で単置換されている。

40

【 0 0 7 7 】

若干の実施形態において、J<sup>Q</sup> は、(L<sup>Q</sup>) - Z<sup>Q</sup> である。

【 0 0 7 8 】

特定の実施形態において、L<sup>Q</sup> は、最大で2つの - NR - 、 - O - 、 - S - 、 - C ( O ) - 、 - C ( O ) NR - 、 - N R C O - 、 - S O <sub>2</sub> NR - 、または - N R S O <sub>2</sub> - の存在が必要に応じて割り込まれているC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルである。

【 0 0 7 9 】

他の実施形態において、L<sup>Q</sup> は、最大で2つの - NR - 、 - O - 、または - S - の存在が必要に応じて割り込まれているC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルである。

【 0 0 8 0 】

50

若干の実施形態において、 $L^Q$ は、最大で1つの - NR - の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである。特定の実施形態において、1つの - NR - の存在は、環Qに直接結合している。

【0081】

若干の実施形態において、 $L^Q$ は、- NH -、- NR -、- NH ( $C_1 \sim 5$  アルキル) -、または - NR ( $C_1 \sim 5$  アルキル) - であり、ここでRは  $C_1 \sim 6$  アルキルである。

【0082】

本発明の若干の実施形態において、各  $J^L$  は、独立に、ハロ、 $C_1 \sim 6$  脂肪族、または  $C_1 \sim 6$  ハロアルキルである。

【0083】

本発明の別の実施形態において、 $Z^Q$ は、H、または  $C_1 \sim 6$  脂肪族、 $C_3 \sim 10$  脂環式、フェニル、5～8員のヘテロアリール、および5～8員のヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基から選択される。

【0084】

若干の実施形態において、 $Z^Q$ は、H、または置換されていてもよい  $C_1 \sim 6$  脂肪族である。

【0085】

他の実施形態において、 $Z^Q$ は、置換されていてもよいフェニルである。

【0086】

さらに他の実施形態において、 $Z^Q$ は、O、N、およびSからなる群から選択される最大で2個のヘテロ原子を含む5～8員のヘテロシクリルである。若干の実施形態において、 $Z^Q$ は、最大で2個の窒素原子を含む5～8員のヘテロシクリルである。若干の実施形態において、前記ヘテロシクリルは、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン、またはホモピペラジンである。若干の実施形態において、前記ヘテロシクリルは、ピペリジンまたはピペラジンである。

【0087】

本発明の別の実施形態において、 $J^Q$ は、( $X^Q$ ) -  $M^Q$  である。

【0088】

若干の実施形態において、 $X^Q$ は、最大で2つの - NR -、- O -、- S -、- C (O) -、- C (O) NR -、- NR CO -、- SO<sub>2</sub> NR -、または - NR SO<sub>2</sub> - の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである。若干の実施形態において、 $X^Q$ は、最大で2つの - NR -、- O -、または - S - の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである。他の実施形態において、 $X^Q$ は、最大で1つの - NR - の存在が必要に応じて割り込まれている  $C_1 \sim 6$  アルキルである。さらに他の実施形態において、1つの - NR - の存在は、環Qに直接結合している。

【0089】

本発明の若干の実施形態において、各  $J^{X^Q}$  は、独立に、ハロ、 $C_1 \sim 6$  脂肪族、または  $C_1 \sim 6$  ハロアルキルである。

【0090】

特定の実施形態において、 $M^Q$ は、ORまたはN(R)<sub>2</sub>である。他の実施形態において、 $M^Q$ はNH<sub>2</sub>である。

【0091】

若干の実施形態において、 $J^Q$ は、 $Z^Q$ または $M^Q$ である。若干の実施形態において、 $J^Q$ は $Z^Q$ である。他の実施形態において、 $J^Q$ は $M^Q$ である。

【0092】

若干の実施形態において、 $J^Q$ は、N(R)<sub>2</sub>、- NR - ( $C_1 \sim 3$  アルキル) - N(R)<sub>2</sub>、または - NR - (5～8員ヘテロシクリル) から選択される置換されていてもよい基である。

【0093】

本発明の一実施形態において、 $J^Q$ は、NH<sub>2</sub>、- NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- NHC

10

20

30

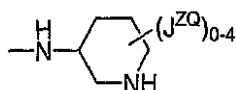
40

50

$H(J^{XQ})CH_2NH_2$ 、または

【0094】

【化57】



である。

【0095】

若干の実施形態において、 $J^Q$ は、 $-NHCH(J^{XQ})CH_2NH_2$ である。

【0096】

若干の実施形態において、 $J^{XQ}$ は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0097】

別の実施形態において、 $R^2$ は、 $Z^R$ または $M^R$ から選択される。

【0098】

特定の実施形態において、 $Z^R$ は、H、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、および $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。若干の実施形態において、 $Z^R$ は、H、または置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。若干の実施形態において、 $Z^R$ は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、および $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。

【0099】

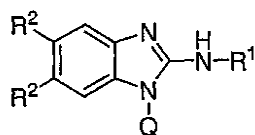
若干の実施形態において、 $M^R$ は、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、OR、または $N(R)_2$ であり、ここで、RはHまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0100】

本発明の一実施形態は、式II-a

【0101】

【化58】



II-a

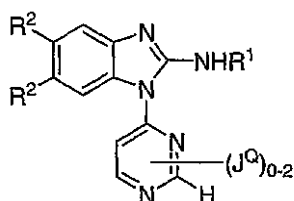
で表すことができる。

【0102】

本発明の別の実施形態は、式III

【0103】

【化59】



III

で表すことができる。

【0104】

本発明の実施形態は、式III-a

【0105】

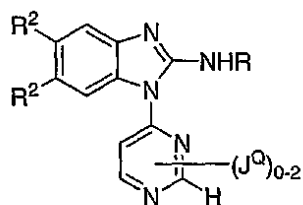
10

20

30

40

【化 6 0】



IIII-a

で表すことができる。

10

【0106】

本発明の若干の実施形態において、少なくとも1つの $R^2$ はHでない。若干の実施形態において、 $R^2$ はHでない。若干の実施形態において、各 $R^2$ は、独立に、 $Z^R$ または $M^R$ である。若干の実施形態において、双方の $R^2$ 基が、 $Z^R$ または $M^R$ ある。若干の実施形態において、双方の $R^2$ 基が、 $Z^R$ である。他の実施形態において、 $R^2$ は、 $C_{1-3}$ アルキルである。若干の実施形態において、 $R^2$ はメチルである。

【0107】

若干の実施形態において、 $Z^R$ は、 $C_{1-6}$ 脂肪族；窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される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式環；あるいは、窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される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。

20

【0108】

若干の実施形態において、変形体は、表1の化合物中に描かれた通りである。

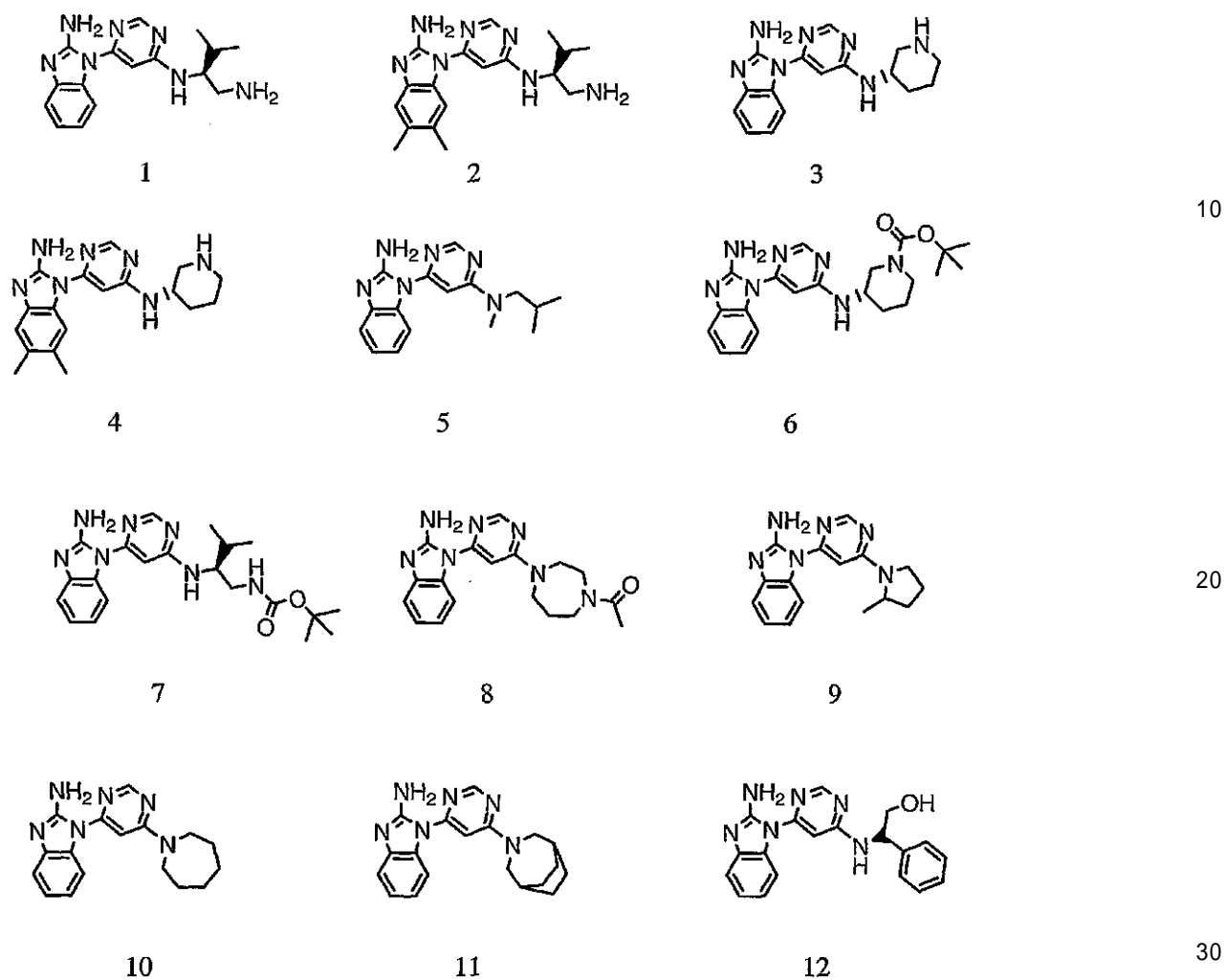
【0109】

本発明の代表的な化合物を、下表1に示す。

【0110】

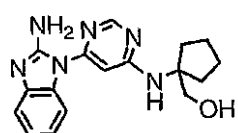
【表 1 - 1】

表1: 式Iの化合物の例

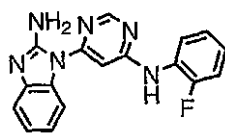


【 0 1 1 1 】

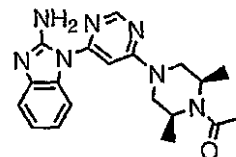
【表 1 - 2】



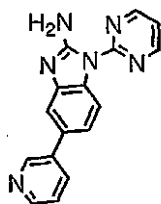
13



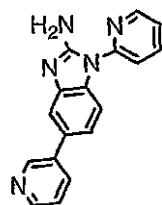
14



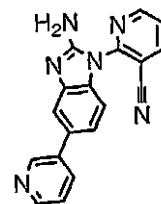
15



16

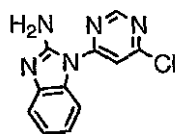


17

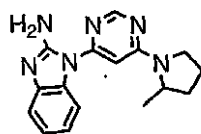


18

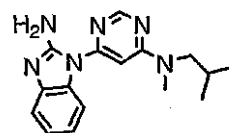
10



19

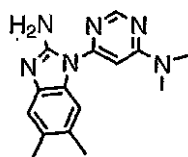


20

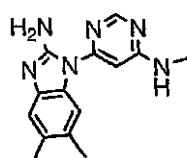


21

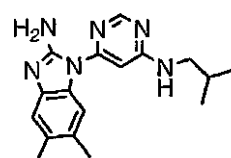
20



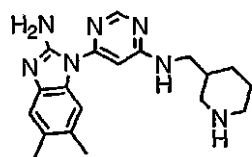
22



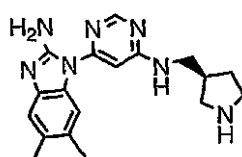
23



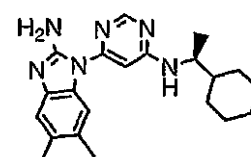
24



25

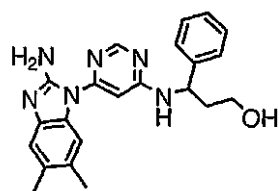


26

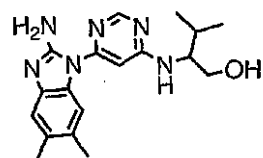


27

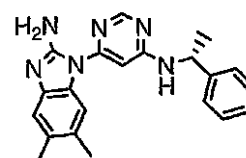
30



28



29



30

40

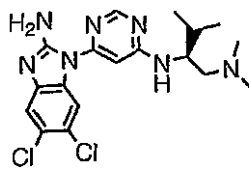
【 0 1 1 2 】

【表 1 - 3】

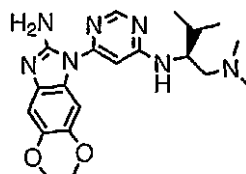
			10
31	32	33	
34	35	36	
			20
37	38	39	
40	41	42	
			30
43	44	45	
46	47	48	40

【 0 1 1 3 】

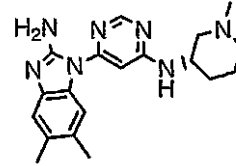
【表 1 - 4】



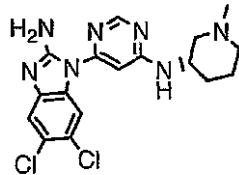
49



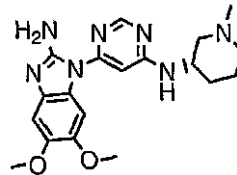
50



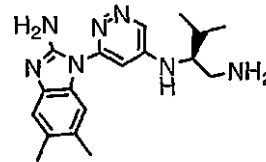
51



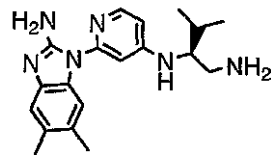
52



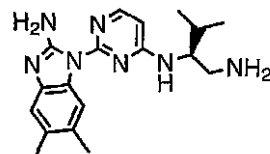
53



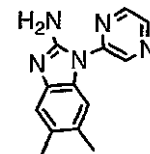
54



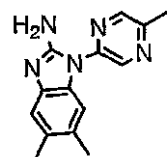
55



56



57



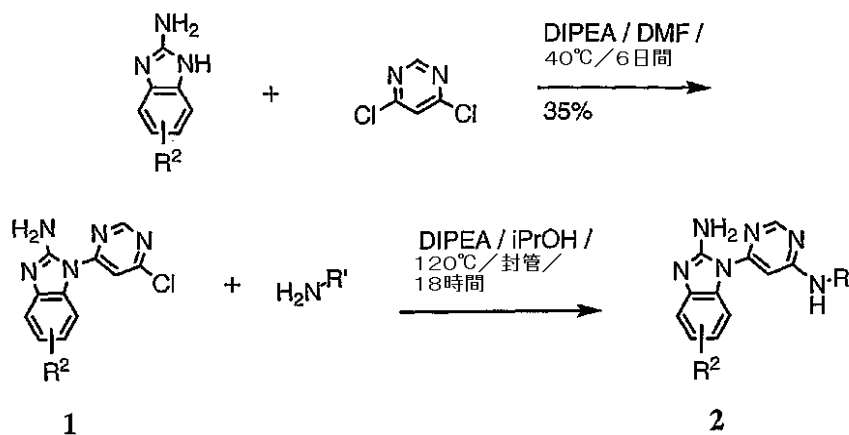
58

本発明の化合物は、概略的には、類似化合物に関して当業者に周知の方法、および下記のスキームによって例示されるような方法によって調製できる。

【0114】

【化61】

スキームI



10

20

30

40

50

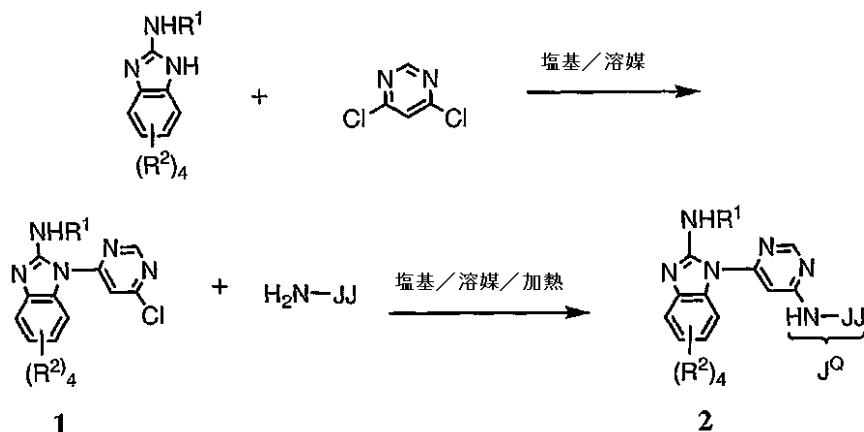


スキーム 1 は、Q が 2, 4 - ピリミジンである化合物の製造方法を図示する。NHR' は J<sup>Q</sup> 基に相当し、その J<sup>Q</sup> は窒素原子を經由してピリミジンに結合している。

【0115】

【化62】

スキームI'



10

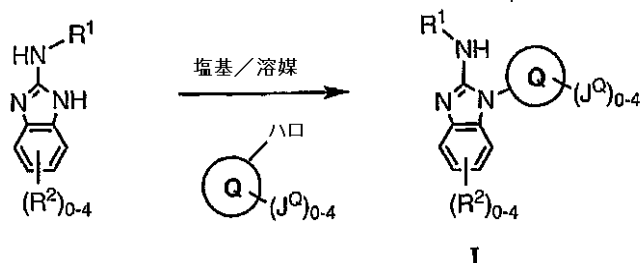
スキーム I' は、Q が 2, 4 - ピリミジンである化合物の製造方法を図示する。NH-JJ は J<sup>Q</sup> 基に相当し、その J<sup>Q</sup> は窒素原子を經由してピリミジンに結合している。

【0116】

【化63】

20

スキームI-a

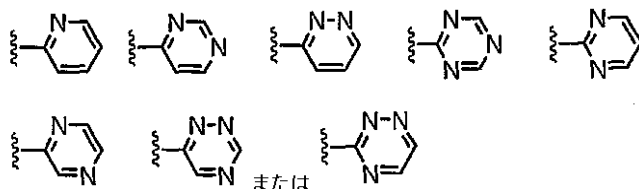


30

スキーム I - a は、Q が、

【0117】

【化64】



であり、かつ R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および J<sup>Q</sup> が本明細書で定義される通りである化合物の製造方法を図示する。

40

【0118】

スキーム I - a で使用できる適切な塩基の例には、限定はされないが、DIPEA、TEA、DBU、およびTMPが含まれる。

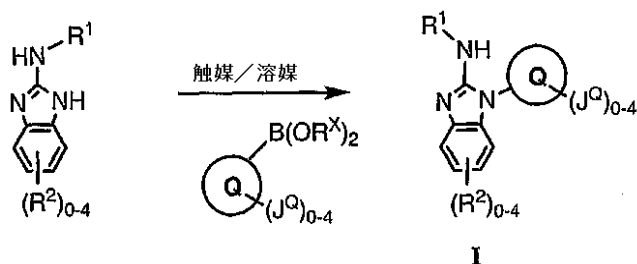
【0119】

スキーム I - a で使用できる適切な溶媒の例には、限定はされないが、DMF、i-PrOH、n-ブタノール、t-ブタノール、アセトニトリル、THF、およびジオキサンが含まれる。

【0120】

## 【化 6 5】

## スキームI-b

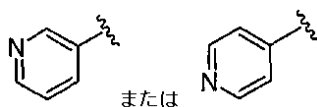


10

スキーム I - b は、Q が

【 0 1 2 1 】

【化 6 6】



であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $J^Q$  が本明細書中で定義される通りであり化合物の製造方法を図示し、 $-B(OR^x)_2$  は、当業者に周知のボロン酸エステルまたはボロン酸を表す。

【 0 1 2 2 】

20

当業者が認めるように、ボロン酸およびボロン酸エステルは、種々の周知の条件でベンズイミダゾールの窒素原子に結合できる。典型的には、該条件には、限定はされないが、適切な溶媒中の触媒、塩基、および配位子が含まれる。

【 0 1 2 3 】

適切な触媒の例には、限定はされないが、 $Pd(OAc)_2$  および  $Pd_2(dba)_3$  が含まれる。

【 0 1 2 4 】

適切な溶媒の例には、限定はされないが、トルエン、キシレン、およびジオキサンが含まれる。

【 0 1 2 5 】

30

適切な塩基の例には、限定はされないが、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、および  $Cs_2CO_3$  が含まれる。

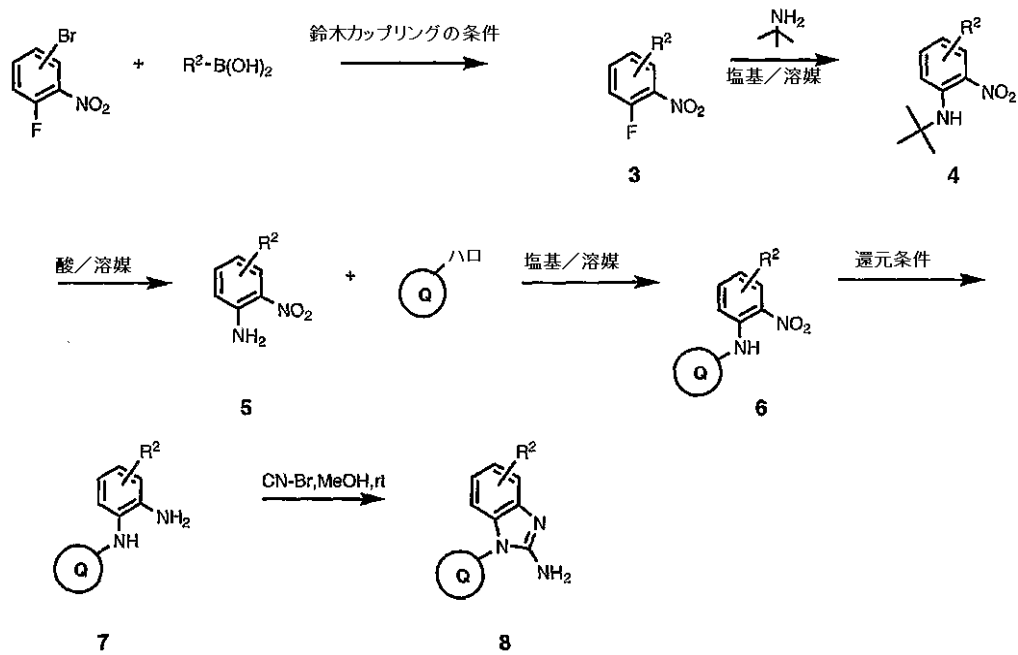
【 0 1 2 6 】

適切な配位子の例には、限定はされないが、BINAP、DPPF、(*o*-tol)<sub>3</sub>P、および (±)PPF-OMe が含まれる。

【 0 1 2 7 】

## 【化 6 7】

## スキームII



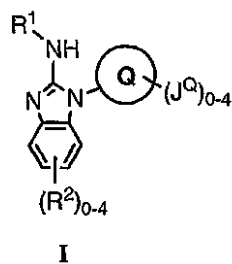
スキームIIは、R<sup>2</sup>がアリールまたはヘテロアリールである化合物の製造方法を図示する。

## 【0128】

一実施形態は、式Iの化合物

## 【0129】

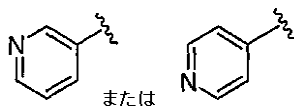
## 【化 6 8】



(ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびJ<sup>Q</sup>は、本明細書中で定義される通りであり、環Qは、

## 【0130】

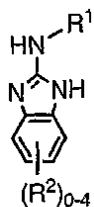
## 【化 6 9】



である)の調製プロセスを提供し、該プロセスは、式aの化合物

## 【0131】

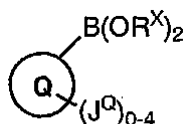
【化 7 0】

**a**(ここで、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、本明細書中で定義される通りである)を、式 b の化合物

【 0 1 3 2】

10

【化 7 1】

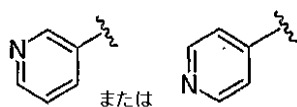
**b**

(ここで、環 Q は、

【 0 1 3 3】

【化 7 2】

20



であり、 $\text{J}^{\text{Q}}$  は本明細書中で定義される通りである)と適切なボロン酸 / ボロン酸エステルカップリング条件下で反応させることを含む。

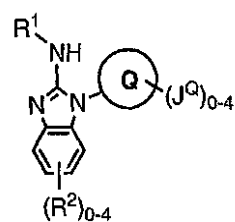
【 0 1 3 4】

別の実施形態は、式 I の化合物

【 0 1 3 5】

【化 7 3】

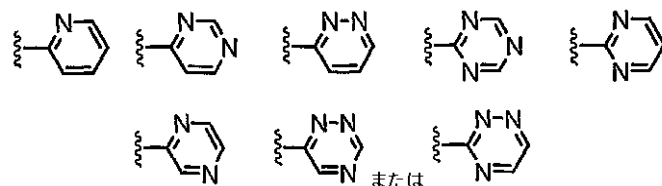
30

**I**(ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および  $\text{J}^{\text{Q}}$  は、本明細書中で定義される通りであり、環 Q は、

【 0 1 3 6】

【化 7 4】

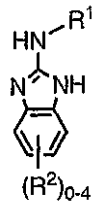
40



である)の調製プロセスを提供し、該プロセスは、式 a の化合物

【 0 1 3 7】

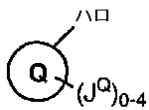
【化 7 5】

**a**(ここで、 $R^1$  および  $R^2$  は、本明細書中で定義される通りである) を、式 c の化合物

10

【0138】

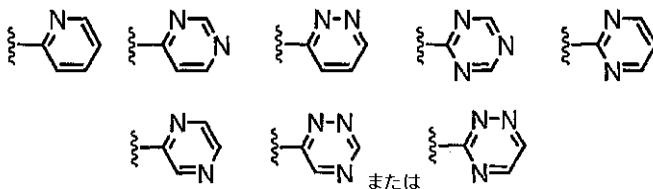
【化 7 6】

**c**(ここで、 $J^Q$  は本明細書中で定義される通りであり、環 Q は、

【0139】

【化 7 7】

20



である) と適切な置換条件下で反応させることを含む。

【0140】

若干の実施形態において、式 c 中のハロはクロロである。

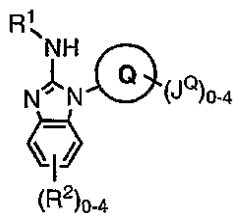
【0141】

30

別の実施形態は、式 I の化合物

【0142】

【化 7 8】

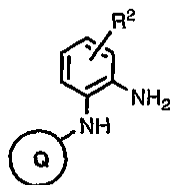
**I**

40

(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、環 Q、および  $J^Q$  は、本明細書中で定義された通りである) の調製プロセスを提供し、該方法は、式 7 の化合物

【0143】

【化 7 9】



7

(ここで、 $R^2$  および環 Q は、本明細書中で定義された通りである) を  $CN - Br$  で適切な環化条件下で環化することを含む。環化条件の例には、限定はされないが、 $MeOH$  中、室温で 30 時間攪拌することが含まれる。

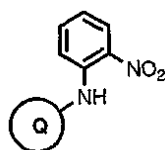
10

【0144】

別の実施形態は、式 6 の化合物

【0145】

【化 8 0】



6

(ここで、 $R^2$  および環 Q は本明細書中で定義される通りである) を当業者に周知の還元条件下で還元し、式 7 の化合物を形成することを含む、式 7 の化合物の調製プロセスを提供する。還元条件の例には、限定はされないが、 $SnCl_2 / EtOH$ 、 $Fe / AcOH$ 、 $In / HCl$ 、および  $Pd / C$  が含まれる。

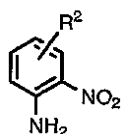
20

【0146】

別の実施形態は、式 5 の化合物

【0147】

【化 8 1】

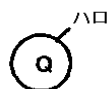


5

(ここで、 $R^2$  は本明細書中で定義される通りである) を

【0148】

【化 8 2】



30

40

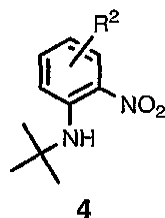
(ここで、環 Q は本明細書中で定義される通りである) と、適切な条件下で反応させて式 6 の化合物を形成することを含む、式 6 の化合物の調製プロセスを提供する。適切な置換条件には、限定はされないが、塩基および溶媒が含まれる。適切な塩基の例には、限定はされないが、 $Cs_2CO_3$  および  $K_2CO_3$  が含まれる。適切な溶媒には、限定はされないが、 $DMF$  および  $EtOH$  が含まれる。

【0149】

別の実施形態は、式 4 の化合物

【0150】

## 【化 8 3】



を当業者に周知の適切な脱保護条件下で脱保護して式 5 の化合物を形成することを含む、式 5 の化合物の調製プロセスを提供する。適切な脱保護条件の例には、限定はされないが、適切な溶媒（MeOH、EtOH など）中での酸（HCl または  $H_2SO_4$  など）の使用が含まれる。

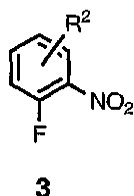
10

## 【0151】

別の実施形態は、式 3 の化合物

## 【0152】

## 【化 8 4】



20

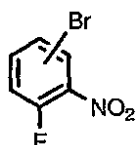
を  $H_2N-C(CH_3)_3$  と適切な置換条件下で反応させて式 4 の化合物を形成することを含む、式 4 の化合物の調製プロセスを提供する。適切な置換条件には、限定はされないが、適切な溶媒（DMF、ジオキサン、または THF など）中の、適切な塩基（DIEA、TEA、DBU、または TMP など）が含まれる。

## 【0153】

別の実施形態は、

## 【0154】

## 【化 8 5】



30

を  $R^2-B(OR^X)_2$ （ここで、 $R^2$  は本明細書中で定義される通りであり、 $-B(OR^X)_2$  は当業者に周知のボロン酸エステルまたはボロン酸を表す）と、当業者に周知の適切な鈴木（ボロン酸 / ボロン酸エステル）カップリング条件下でカップリングさせて式 3 の化合物を形成することを含む、式 3 の化合物の調製方法を提供する。適切な鈴木カップリングの条件には、典型的には、適切な溶媒中での触媒、塩基、およびボロン酸またはボロン酸エステルの使用が含まれる。適切な触媒の例には、限定はされないが、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、および  $PdCl_2(dppf)$  が含まれる。適切な塩基には、限定はされないが、 $K_2CO_3$  および  $Na_2CO_3$  が含まれる。適切な溶媒には、限定はされないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、およびエタノールが含まれる。

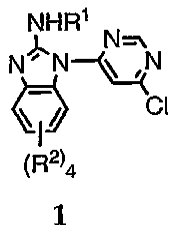
40

## 【0155】

別の実施形態は、式 1 の化合物

## 【0156】

【化 8 6】

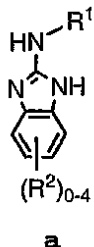


の調製方法を提供し、該方法は、式 a の化合物

【 0 1 5 7】

10

【化 8 7】

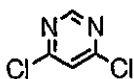


(ここで、R¹ および R² は、本明細書中で定義される通りである)を、

【 0 1 5 8】

20

【化 8 8】



と、適切な置換条件下で反応させて式 1 の化合物を形成することを含む。適切な置換条件には、限定はされないが、適切な溶媒 (DMF、ジオキサン、または THF など) 中の適切な塩基 (DIPEA、TEA、DBU、または TMP など) が含まれる。

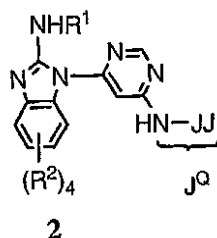
【 0 1 5 9】

別の実施形態は、式 1 の化合物を NH₂ - JJ (反応性アミノ基を含む J<sup>Q</sup> 基) と共に、適切な置換条件下で加熱して式 2 の化合物を形成することを含む、式 2 の化合物

30

【 0 1 6 0】

【化 8 9】



の調製方法を提供する。適切な置換条件には、限定はされないが、適切な溶媒 (DMF、イソプロパノール、ジオキサン、または THF など) 中で適切な塩基 (DIPEA、TEA、DBU、または TMP など) を加熱することが含まれる。

40

【 0 1 6 1】

本発明の一態様は、プロテインキナーゼ阻害薬を用いる治療によって軽減される、患者の疾患状態を治療する方法に関するものであり、該方法は、このような治療を必要とする患者に対して治療上有効な量の式 I の化合物を投与することを含む。

【 0 1 6 2】

該方法は、オーロラキナーゼ (オーロラ A、オーロラ B、オーロラ C)、FLT-3、または PDK1 の阻害薬を使用することによって軽減される疾患状態を治療するのに特に有用である。

50



## 【 0 1 6 3 】

プロテインキナーゼとしての化合物の活性は、*in vitro*、*in vivo*、または細胞系でアッセイできる。*in vitro*アッセイには、キナーゼ活性または活性化キナーゼのATPアーゼ活性の阻害を測定するアッセイが含まれる。代替りの*in vitro*アッセイは、阻害薬がプロテインキナーゼに結合する能力を定量し、結合に先立って阻害薬を放射能で標識すること、阻害薬/キナーゼ複合体を単離すること、および結合した放射能標識の量を測定することによって、あるいは新規な阻害薬を既知の放射性リガンドに結合したキナーゼと共にインキュベートする競合実験を実施することによって測定できる。

## 【 0 1 6 4 】

10

本発明の別の態様は、治療を必要とする対象における癌の治療方法に向けられ、該方法は、本発明の化合物または薬学上受容可能なその塩、および抗癌剤の逐次的または同時的投与を含む。若干の実施形態において、前記の抗癌剤は、カンプトテシン、ドキソルビシン、イダルビシン、シスプラチン、タキソール、タキソテル、ビンクリスチン、タルセバ、MEK阻害薬、U0126、KSP阻害薬、またはポリノスタットから選択される。

## 【 0 1 6 5 】

プロテインキナーゼ阻害薬または薬学上受容可能なその塩は、動物またはヒトに投与するための医薬組成物に製剤することができる。オーロラ、FTL-3、またはPDK1が介在する健康状態を治療または予防するのに有効な量のタンパク質阻害薬、および薬学上受容可能な担体を含有するこれらの医薬組成物は、本発明のもう1つの実施形態である。

20

## 【 0 1 6 6 】

用語「プロテインキナーゼが介在する健康状態」は、本明細書中で使用する場合、プロテインキナーゼが役割を演じることが知られている任意の疾患またはその他の有害な健康状態を意味する。このような健康状態には、限定はされないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経学的および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息が含まれる。

## 【 0 1 6 7 】

用語「癌」には、限定はされないが、次の癌類、すなわち、口部類表皮腫：口腔、口唇、舌、口、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支癌（扁平上皮細胞または類表皮腫、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫、過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮細胞癌、喉頭、腺癌、平滑筋腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋腫）、膵臓（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛状腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸 - 直腸、結腸直腸；直腸、尿生殖器管：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮細胞癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、テラトカルシノーマ、絨毛癌、肉腫、腸細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞線腫、血管腫、胆道通路；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫；神経系：頭骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、脳質上皮、ジャーミノーマ〔松果体腫〕、多発性膠芽腫、乏突起膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔重症嚢胞腺癌、ムチン様嚢胞腺癌、未分類癌〕、顆粒莢膜細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）

30

40

50

、ファロピウス管（癌）、乳房；血液性：血液（骨髄白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ芽球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕、毛様細胞；リンパ球性疾患；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、ケラトアカントーマ、異型母斑症候群、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：乳頭様甲状腺癌、濾胞様甲状腺癌；髓様甲状腺癌、未分化甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍 2 A 型、多発性内分泌腫瘍 2 B 型、家族性髓様甲状腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫；および副腎：神経芽細胞腫が含まれる。したがって、用語「癌性細胞」には、本明細書中で規定される場合、上記で識別される健康状態のいずれか 1 つで傷害された細胞が含まれる。若干の実施において、癌は、結腸直腸、甲状腺、または乳癌から選択される。用語「オーロラが介在する健康状態」または「オーロラが介在する疾患」は、本明細書中で使用する場合、オーロラ（オーロラ A、オーロラ B、およびオーロラ C）が役割を演じることが知られている任意の疾患またはその他の有害な健康状態を意味する。このような健康状態には、限定はされないが、結腸直腸、甲状腺、および乳癌などの癌、ならびに真性赤血球増加症、血小板増加症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病、過好酸球症候群、若年性骨髄単球性白血病などの骨髄増殖性障害、ならびに全身性肥満細性疾患が含まれる。

10

**【0168】**

用語「FLT-3 が介在する疾患」または「FLT-3 が介在する健康状態」は、本明細書中で使用する場合、FLT-3 ファミリーのキナーゼが役割を演じることが知られている任意の疾患またはその他の有害な健康状態を意味する。このような健康状態には、限定はされないが、造血障害、特に急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、および急性リンパ性白血病が含まれる。

20

**【0169】**

本発明の化合物に加え、本発明の化合物の薬学上受容可能な誘導体またはプロドラッグも、上記で識別される障害を治療または予防するための組成物中に採用できる。

**【0170】**

「薬学上受容可能な誘導体またはプロドラッグ」は、受容者に投与した際に、本発明の化合物または阻害する上で有効な代謝産物もしくはその残渣を直接または間接的に提供する能力のある本発明化合物の薬学上受容可能な任意の塩、エステル、エステルの塩、またはその他の誘導体を意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物を患者に投与した場合に、（例えば、経口で投与された化合物がより容易に血中に吸収されることを可能にすることによって）本発明化合物の生物学的利用能を増大させるもの、あるいは生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を親種よりも高めるものである。

30

**【0171】**

本発明化合物の薬学上受容可能なプロドラッグには、限定はされないが、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが含まれる。

**【0172】**

本発明には、また、本発明化合物の薬学上受容可能な塩が含まれる。

40

**【0173】**

本発明化合物の薬学上受容可能な塩には、薬学上受容可能な無機および有機酸と塩基から誘導されるものが含まれる。適切な酸塩の例には、限定はされないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファール酸塩、カンファールスルホン酸塩、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、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、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、シュウ酸塩、パーム酸塩（palmoate）、

50

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、サリチル酸塩、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、およびウンデカン酸塩が含まれる。シュウ酸などのその他の酸も、本質的には薬学上許容されないが、本発明の化合物および薬学上受容可能なその酸付加塩を得る際の間体として有用な塩を調製するのに採用できる。

【0174】

適切な塩基から誘導される塩には、限定はされないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。本発明は、また、本明細書中で開示される化合物中の任意の塩基性窒素含有基の第四級化を想定している。このような第四級化によって水溶性もしくは油溶性または分散性生成物を得ることができる。

10

【0175】

これらの医薬組成物中で使用できる薬学上受容可能な担体には、限定はされないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝性物質（リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなど）、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質（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、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、トリケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースにした物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリ

20

【0176】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入スプレー、局所、経直腸、経鼻、経口腔、経膈で、または埋込みレザバーを経由して投与できる。用語「非経口」には、本明細書中で使用する場合、皮下、静脈内、筋内、関節内、滑液内、胸骨内、鞘内、肝内、病巣内、頭蓋内の注射または点滴技術が含まれる。好ましくは、組成物は、経口、腹膜内または静脈内で投与される。

【0177】

本発明組成物の無菌の注射可能な形態は、水性または油性懸濁液である。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用する当技術分野で周知の技術により製剤できる。無菌の注射可能な製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール溶液のような、無毒の非経口で許容される希釈剤または溶剤中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液でもよい。採用できる許容されるビヒクルおよび溶剤の中には、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性オイルが、溶剤または懸濁媒体として通常的に採用される。この目的の場合、合成のモノ-またはジグリセリドを始めとする刺激の強くない任意の不揮発性オイルを採用できる。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、注射可能薬物の調製で有用であり、特にそのポリオキシエチル化型のオリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学上受容可能なオイルなどが存在する。これらの油性の溶液または懸濁液は、また、長鎖アルコール希釈剤、あるいはカルボキシメチルセルロースなどの分散剤、またはエマルジョンおよび懸濁液を始めとする薬学上受容可能な剤形の製剤で普通に使用される類似の分散剤を含むことができる。その他の普通に使用される界面活性剤（Tween、Spanなど）、ならびに薬学上受容可能な固体、液体またはその他の剤形の製造で普通に使用されるその他の乳化剤または生物学的利用能増強剤も、製剤の目的のために使用できる。

30

40

【0178】

本発明の医薬組成物は、限定はされないが、カプセル、錠剤、水性の懸濁液または溶液を始めとする経口で許容される剤形で経口的に投与できる。経口で使用するための錠剤の場合、普通に使用される担体には、限定はされないが、乳糖およびコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、一般的に添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤には、限定はされないが、乳糖および乾燥コーンスター

50

チが含まれる。経口での使用のために水性懸濁液が必要な場合には、有効成分を乳化および懸濁剤と組み合わせる。所望なら、特定の甘味剤、着香剤または着色剤も添加できる。

【0179】

別法として、本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与できる。これらの坐剤は、薬物を、室温では固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製できる。このような材料には、限定はされないが、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0180】

本発明の医薬組成物は、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を始めとする、治療の標的が局所適用によって容易に接近可能な区域または器官を含む場合には特に、局所で投与することもできる。適切な局所製剤は、これらの区域または器官のそれぞれに向けて容易に調製される。

10

【0181】

下部腸管に対する局所適用は、直腸用坐薬製剤（上記参照）または適切な浣腸製剤で実施できる。局所経皮パッチも使用できる。

【0182】

局所適用の場合、医薬組成物は、1種または複数の担体中に懸濁または溶解された有効成分を含有する適切な軟膏の状態での調製できる。本発明の化合物を局所投与するための担体には、限定はされないが、ミネラルオイル、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化性ワックス、および水が含まれる。別法として、医薬組成物は、1種または複数の薬学上受容可能な担体中に懸濁または溶解された有効成分を含有する適切なローションまたはクリームの状態で調製できる。適切な担体には、限定はされないが、ミネラルオイル、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セタリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が含まれる。

20

【0183】

眼に使用する場合、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤を含むまたは含まない、等張性でpHを調整した無菌の生理食塩水中のミクロ化懸濁液として、または、好ましくは等張性でpHを調整した無菌の生理食塩水中の溶液として調製できる。別法として、眼に使用する場合、医薬組成物は、ワセリンなどの軟膏の状態での調製できる。

30

【0184】

本発明の医薬組成物は、また、経鼻エアゾールまたは吸入によって投与できる。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技術により調製され、ベンジルアルコールまたはその他の適切な保存剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/またはその他の従来からの可溶化もしくは分散剤を採用して、生理食塩水中の溶液として調製できる。

【0185】

単回剤形を製造するために担体材料と組み合わせることのできるキナーゼ阻害薬の量は、治療される宿主、個々の投与方式に応じて変化する。好ましくは、組成物は、0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の投与量の阻害薬をこれらの組成物を受容する患者に対して投与できるように、調製されるべきである。

40

【0186】

任意の個々の患者に対する具体的な投与および治療計画は、採用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食餌、投与時間、排泄速度、薬物の組合せ、治療担当医師の判断、および治療されている個々の疾患の重症度を含む種々の因子によって左右されることを理解すべきである。阻害薬の量は、また、組成物中の個々の化合物によって左右される。

【0187】

本発明の一実施形態は、患者に対して本明細書中に記載の化合物または組成物の1つを

50

投与するステップを含む、オーロラが介在する健康状態の治療または予防方法を提供する。用語「患者」は、本明細書中で使用する場合、動物、好ましくはヒトを意味する。

【0188】

別の実施形態は、患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与するステップを含む、FLT-3が介在する健康状態の治療または予防方法を提供する。

【0189】

さらに別の実施形態は、患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与するステップを含む、増殖性障害または癌の治療または予防方法を提供する。

【0190】

本発明の別の態様は、患者におけるオーロラまたはFLT-3の活性を阻害することに関するものであり、その方法は、患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与することを含む。

【0191】

一実施形態は、患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与することを含む、患者におけるオーロラプロテインキナーゼ活性の阻害方法を提供する。

【0192】

別の実施形態は、患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与することを含む、患者におけるFLT-3プロテインキナーゼ活性の阻害方法を提供する。

【0193】

さらに別の実施形態は、患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与することを含む、患者におけるPDK1活性の阻害方法を提供する。

【0194】

若干の実施形態において、これらの方法は、乳房、結腸、前立腺、皮膚、脾臓、脳、尿生殖器管、リンパ系、胃、喉頭、および肺（肺腺癌および小細胞肺癌を含む）の癌などの癌、脳卒中、糖尿病、骨髄腫、肝腫大、心臓肥大、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、およびウイルス性疾患、または本明細書中に記載の任意の具体的な疾患または障害から選択される健康状態を治療および予防するのに使用される。

【0195】

別の実施形態によれば、本発明は、患者に対して本明細書中に記載の化合物または医薬組成物の1つを投与するステップを含む、増殖性障害または癌から選択される健康状態の治療または予防方法を提供する。

【0196】

若干の実施形態において、本発明は、患者に対して本明細書中に記載の化合物または医薬組成物の1つを投与するステップを含む、癌の治療または予防方法を提供する。若干の実施形態において、前記の癌は、脳（神経膠腫）、乳房、結腸、頭および首、腎臓、肺、肝臓、黒色腫、卵巣、脾臓、前立腺、肉腫、または甲状腺から選択される。他の実施形態において、前記の癌は、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫から選択されるか、あるいは癌は、結腸、乳房、胃、卵巣、子宮頸部、肺、中枢神経系（CNS）、腎臓、前立腺、膀胱、または脾臓癌から選択される。さらに他の実施形態において、前記の癌は、脾臓、前立腺、または卵巣癌から選択される。

【0197】

別の実施形態によれば、本発明は、患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与するステップを含む、FLT-3が介在する健康状態の治療または予防方法を提供する。

【0198】

好ましくは、その方法は、造血障害、特に、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性骨髄性白血病（CML）、および急性リンパ球性白血病（ALL）から選択される健康状態を治療または予防するのに使用される。

【0199】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、方法が患者に対して式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物を投与することを含む、患者におけるオーロラ、FLT-3、またはPDK1の活性を阻害することに関する。

#### 【0200】

本発明の別の態様は、生物学的試料または患者におけるオーロラ、FLT-3、またはPDK1の活性を阻害することに関するものであり、その方法は、前記の生物学的試料を式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物と接触させることを含む。用語「生物学的試料」は、本明細書中で使用する場合、*in vitro*または*ex vivo*の試料を意味し、限定はされないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得られる生検材料またはその抽出物、血液、唾液、尿、糞、精液、涙、あるいはその他の体液またはその抽出物が含まれる。

10

#### 【0201】

生物学的試料中のオーロラ、FLT-3、またはPDK1活性の阻害は、当業者に周知である各種の目的のために有用である。このような目的の例には、限定はされないが、輸血、臓器移植、生物学的標本の貯蔵、および生物学的アッセイが含まれる。

#### 【0202】

別の実施形態は、オーロラを式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物で阻害することによって癌細胞の有糸分裂を妨害するステップを含む、治療を必要とする患者における癌の治療方法を提供する。

20

#### 【0203】

別の実施形態は、FLT-3を式Ⅰの化合物または前記化合物を含有する組成物で阻害することによって癌細胞の有糸分裂を妨害するステップを含む、治療を必要とする患者における癌の治療方法を提供する。

#### 【0204】

治療または予防すべき個々の疾患または健康状態に応じて、その健康状態を治療または予防するのに通常的に投与される追加の薬物を、本発明の阻害薬と一緒に投与できる。例えば、化学療法剤またはその他の抗増殖剤を、本発明のオーロラ、FLT-3、またはPDK1の阻害薬と組み合わせて増殖性疾患を治療できる。

#### 【0205】

それらの追加の薬物は、複合的な投与計画の一部として、オーロラ、FLT-3、またはPDK1阻害薬を含有する化合物または組成物と別個に投与できる。別法として、それらの薬物は、オーロラ、FLT-3またはPDK1阻害薬と一緒に1つの組成物の状態に混合された単回剤形の一部でもよい。

30

#### 【0206】

本発明がより完全に理解されるように、以下の調製例および試験例を示す。これらの実施例は、単に例示目的のためであり、いかなる点でも本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでない。

#### 【実施例】

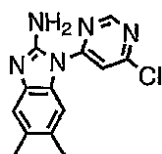
#### 【0207】

(実施例1)

40

#### 【0208】

#### 【化90】



(1)

1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミン (1) :

50

丸底フラスコに、4, 6 - ジクロロピリミド (1.69 g、11.3ミリモル)、2 - アミノ - 5, 6 - ジメチルベンズイミダゾール (1.83 g、11.3ミリモル)、D I P E A (1.92 mL、11.3ミリモル) および D M F (50 mL) を仕込んだ。反応混合物を、80 で6時間激しく攪拌し、次いで、室温まで放冷した。次いで、反応混合物中の揮発性成分を真空で除去し、残留物をシリカに吸着させ、次いで、溶離液として100% ~ 0%ヘキサン異性体混合物 (留分40 ~ 60) / E t O A cを使用するカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得た (1.09 g、35%)。

【0209】

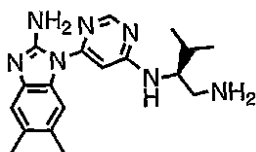
【化91】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.43 (2H, brs), 7.25 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.93 (1H, s).  
LC/MS 374.30 [M+H] 372.50 [M-H].

10

【0210】

【化92】



(2)

20

1 - (6 - ((S) - 1 - アミノ - 3 - メチルブタン - 2 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミン、d i T F A 塩 (化合物2) :

管に、1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミン (1) (0.27 g、1.0ミリモル)、(S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチルカルバミン酸 tert - ブチル (0.20 g、1.0ミリモル)、D I P E A (0.34 mL、2.0ミリモル) およびイソプロピルアルコール (5 mL) を仕込み、次いで、密封して120 で2日間加熱した。室温まで冷却した後、揮発性成分を真空で除去し、残留物を、溶離液として0% ~ 100%ヘキサン異性体混合物 (留分40 ~ 60) / E t O A cを使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、ワックス状の白色固体を得た。この材料を、D C M (5 mL) およびT F A (2 mL) 中に溶解し、室温で2時間攪拌した。次いで、揮発性成分を真空で除去し、残留物を、溶離液として0% ~ 100% M e C N / 水 (0.05% w / v T F A 含有) のグラジエントを使用する、C - 18 逆相カラムでの分取H P L Cで精製した。次いで、生成物を含む画分を凍結乾燥し、白色固体として所望の生成物を得た (0.13 g、29.6%)。

30

【0211】

【化93】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.94 (6H, m), 1.95 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.87 (1H, m), 3.11 (1H, m), 4.34 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.94 (4H, m), 8.55 (1H, s), 8.84 (2H, s); LC/MS 340.45 [M+H] 338.63 [M-H].

40

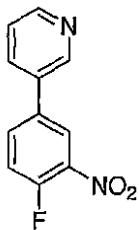
実施例1に類似した方法で化合物1 ~ 15および19 ~ 44を調製した。化合物45 ~ 58も、実施例1に類似した方法で調製できる。

(実施例2)

【0212】

50

## 【化 9 4】



(3)

3 - ( 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル ) ピリジン :

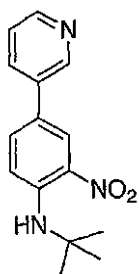
10

2 . 0 g の 3 - ピリジンボロン酸、3 . 2 2 g の 4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン、および 2 8 5 m g の  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  を、5 0 m L の脱気した 1 , 4 - ジオキサンに逐次的に添加し、混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。5 0 m L の脱気した炭酸ナトリウム水溶液 ( 1 M ) を添加し、反応混合物をアルゴン下に 1 . 5 時間加熱還流した。溶媒を真空で除去し、酢酸エチルを添加し、溶液を、セライトを通して濾過した。濾液を食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濃縮して暗褐色の固体として粗化合物 3 を得た。粗混合物を、溶離液として 2 %  $\text{MeOH} / \text{CHCl}_3$  を使用する 6 0 ~ 1 2 0 メッシュのシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得た ( 1 . 5 8 g 、 8 0 % ) 。  $\text{mp} . 8 7 \sim 8 8$  。

## 【 0 2 1 3 】

20

## 【化 9 5】



(4)

30

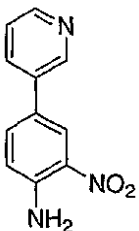
N - tert - ブチル - 2 - ニトロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) ベンゼンアミン :

1 . 5 8 g の 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル ) ピリジンの  $\text{DMF}$  ( 5 . 0 m L ) 溶液に、窒素雰囲気下で攪拌しながら 1 . 1 2 4 g の N - エチルジイソプロピルアミン、続いて 2 . 1 1 6 g の tert - ブチルアミンを添加した。反応混合物を 5 0 で 5 . 0 時間維持した。反応混合物を、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、水、続いて食塩水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて橙色の固体を得た ( 1 . 5 7 g 、 8 5 % )  $\text{mp} . 6 7 \sim 6 9$  。

## 【 0 2 1 4 】

## 【化 9 6】

40



(5)

2 - ニトロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) ベンゼンアミン :

1 . 5 g の N - tert - ブチル - 2 - ニトロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) ベンゼンアミンのメタノール ( 1 5 m L ) 溶液に、攪拌しながら 9 m L の 6 N  $\text{HCl}$  を添加した

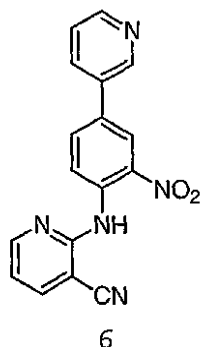
50



。溶液を3時間還流した。次いで、反応物をクロロホルムで希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液を使用してpHを7に調整した。有機層を分離し、水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて橙色固体を得た(1.06 g、90%)。

【0215】

【化97】



10

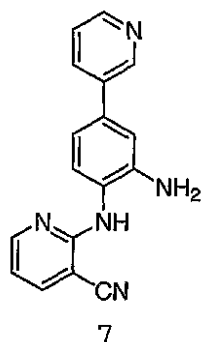
2-(2-(2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)ピリジン-3-カルボニトリル:

0.5 gの2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イル)ベンゼンアミンのDMF(3 mL)溶液に、攪拌しながら2.267 gの $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、続いて0.386 gの2-クロロ-3-シアノ-ピリジンを添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に130℃で5時間加熱した。次いで、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて黄色固体を得た(0.440 g、60%) mp: 91~92℃。

20

【0216】

【化98】



30

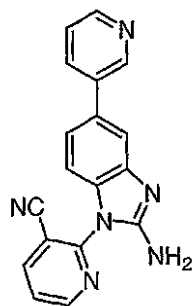
2-(2-(2-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)ピリジン-3-カルボニトリル:

0.3 gの2-(2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)ピリジン-3-カルボニトリルのエタノール(15 mL)溶液に、攪拌しながら室温で0.471 gの塩化第一錫を添加した。反応混合物を2.5時間還流した。反応物を20 mLの酢酸エチル、15 mLの水で希釈し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和溶液を使用してpH8~9までアルカリ性とした。有機層を分離し、水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて黄色固体を得た(0.217 g、80%) mp: 67~68℃。

40

【0217】

## 【化 9 9】



8

10

2 - ( 2 - アミノ - 5 - ( ピリミジン - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 化合物 1 8 ) :

170 mg の 2 - ( 2 - アミノ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - カルボニトリルのメタノール ( 5 mL ) と水 ( 5 mL ) との溶液に、攪拌しながら 0 で 65 mg の臭化シアンを添加した。反応混合物を放置して室温とし、窒素雰囲気下にこの温度で 3 時間攪拌した。反応物を 20 mL の酢酸エチル、15 mL の水で希釈し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和溶液を使用して pH 8 までアルカリ性にした。有機層を分離し、水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて粗固体を得た。粗化合物を、溶離液として 5 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> を使用する分取 TLC で精製して淡黄色固体を得た ( 25 mg、10.6 % )。LC / MS 313.2 [ M + H ]

20

## 【 0 2 1 8 】

## 【化 1 0 0】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.99 (br.d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 3.3 Hz, 1H), 8.24 (br.s, 1H), 8.18 (dt, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.65 (m, 3H), 7.51 (q, 2H, J = 4.8 Hz).

実施例 2 に類似した方法で化合物 16 ~ 18 を調製した。

30

## 【 0 2 1 9 】

特定の典型的な化合物に対するデータを下表 2 に示す。それらの化合物に対応する化合物番号を表 1 に示す。

## 【 0 2 2 0 】

次の分析法を使用した。

## 【 0 2 2 1 】

( 方法 A )

質量スペクトル試料は、エレクトロスプレーイオン化を用いるシングル MS 方式で操作される Micro Mass Quattro Micro 質量分光計で分析した。試料は、クロマトグラフィーを使用して質量分光計中に導入した。質量スペクトル分析用の移動相は、すべて、pH 7 の 10 mM 酢酸アンモニウムおよび 1 : 1 のアセトニトリル - メタノール混合物からなり、カラムのグラジエント条件は、ACE C8 3.0 x 75 mm カラムでの、4.5 分間の 5 % ~ 100 % アセトニトリル / メタノールのグラジエント、および 6.2 分の分析時間である。流速は 1.0 mL / 分である。

40

## 【 0 2 2 2 】

( 方法 B )

質量スペクトル試料は、エレクトロスプレーイオン化を用いるシングル MS 方式で操作される Micro Mass ZQ、ZMD または Quattro II 質量分光計で分析した。試料は、フローインジェクション ( FIA ) またはクロマトグラフィーを使用して質量分光計中に導入した。質量スペクトル分析用の移動相は、すべて、調整剤として 0 .

50

2 %ギ酸または0 . 1 % T F Aを含むアセトニトリル - 水混合物から構成した。カラムのグラジエント条件は、W a t e r s Y M C P r o - C 1 8 4 . 6 × 5 0 m mカラムでの、3 分間の1 0 % ~ 9 0 %のアセトニトリルのグラジエント、および5 分の分析時間である。流速は1 . 5 m L / 分である。

【 0 2 2 3 】

( 方法 C )

カラムのグラジエント条件が、W a t e r s Y M C P r o - C 1 8 2 × 5 0 m mカラムでの、5 分間の5 % ~ 4 5 %アセトニトリルのグラジエント、および7 分間の分析時間であることを除けば、方法 C と同様。流速は、1 . 0 m L / 分である。

【 0 2 2 4 】

表 2

【 0 2 2 5 】

【表 2 - 1】

表2

No	M+1 (obs)	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	質量分析 方法
1	312.5	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.94 (6H, s), 1.95 (1H, m), 2.86 (1H, br s), 3.13 (1H, br s), 4.34 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.93 (4H, m), 8.56 (1H, s), 8.83 (2H, br s)	6.796	A
2	340.45	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.94 (6H, m), 1.95 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.87 (1H, m), 3.11 (1H, m), 4.34 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.94 (4H, m), 8.55 (1H, s), 8.84 (2H, s)	7.939	A
3	310.49	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.58 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.38 (1H, m), 4.33 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.46 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.11 (2H, s), 9.24 (1H, s), 9.35 (1H, s)	5.874	A
4	338.43	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.62 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.94 (1H, d), 2.03 (1H, d), 2.30 (6H, d), 2.84 (2H, m), 3.22 (1H, d), 3.42 (1H, d), 4.27 (1H, br s), 6.85 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.85 (1H, m), 8.97 (3H, m)	7.134	A
5	297	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 0.91 (d, 6H), 2.03-2.14 (m, 1H), 3.02-3.67 (m, 5H), 6.84-7.11 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52-7.66 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.91 (s, br., 2H)	2.00	B
6	410.5	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.48 (9H, s), 1.76 (5H, m), 2.01 (1H, m), 3.60 (3H, m), 5.36 (1H, br s), 6.37 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.44 (2H, d), 8.58 (1H, s)	9.263	A

【 0 2 2 6 】

【表 2 - 2】

7	412.58	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.58 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.38 (1H, m), 4.33 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.46 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.11 (2H, s), 9.24 (1H, s), 9.35 (1H, s)	9.295	A
8	352.1	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.75-1.81 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 3.87-4.08 (m, 2H), 7.05-7.18 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.96 (s, br., 2H)	2.10	C
9	294.9	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.14-1.29 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 4H), 3.27-3.74 (m, 2H), 6.72-6.90 (m, 1H), 7.26-7.63 (m, 4H), 8.61 (s, 1H), 8.92 (s, br., 2H)	1.80	B
10	309	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.48-1.58 (m, 4H), 1.71-1.79 (m, 4H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.85 (s, br., 2H)	2.00	B
11	335	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.61-1.68 (m, 8H), 2.12-2.19 (m, 2H), 3.52-4.41 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.85 (s, br., 2H)	2.30	B
12	346.9	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 3.67-3.76 (m, 2H), 5.22-5.30 (m, 1H), 6.99-7.61 (m, 10H), 8.38-8.68 (m, 2H), 9.00 (s, br., 2H)	1.80	B
13	324.9	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.56-2.02 (m, 8H), 3.69 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.28-7.74 (m, 5H), 8.52 (s, 1H), 8.99 (s, br., 2H)	1.80	B
14	320.9	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 7.16-7.64 (m, 8H), 7.95-8.02 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.85 (s, br., 2H), 9.89 (s, 1H)	2.00	B

10

20

30

40

【 0 2 2 7 】

【表 2 - 3】

15	366.1	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.08-1.27 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 3.17-3.32 (m, 2H), 4.00-4.75 (m, 4H), 7.23-7.49 (m, 5H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, br., 2H)	1.60	B
16	-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): d 8.92 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.10 (bs, 1H).	-	-
17	-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz): 8.9 (s, 1H), 8.6 (br. t, J = 7.5Hz, 2H), 7.9 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.4 (bs, 2H).	-	-
18	-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz): 8.99 (br. d, J = 3.0Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.1Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 3.3Hz, 1H), 8.24 (br. s, 1H), 8.18 (dt, J = 2.1Hz, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 1.5Hz), 7.65 (m, 3H), 7.51 (q, 2H, J = 4.8Hz).	-	-
19	246.26	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.01 (1H, t), 7.14 (1H, t), 7.18 (2H, s), 7.27 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.97 (1H, s), 9.08 (1H, s); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 7.23-7.28 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.81 (s, br., 2H), 9.22 (s, 1H)	7.778	A
20	294.90	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.14-1.29 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 4H), 3.27-3.74 (m, 2H), 6.72-6.90 (m, 1H), 7.26-7.63 (m, 4H), 8.61 (s, 1H), 8.92 (s, br., 2H)	1.80	B
21	366.10	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> , 400 MHz): d 1.08-1.27 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 3.17-3.32 (m, 2H), 4.00-4.75 (m, 4H), 7.23-7.49 (m, 5H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, br., 2H)	1.60	B
22	283.29	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.28 (6H, d), 3.16 (6H, s), 6.71 (1H, s), 6.95 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.53 (1H, s)	8.862	A

10

20

30

40

【 0 2 2 8 】

【表 2 - 4】

23	269.31	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.24 (6H, d), 2.90 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.72 (1H, m), 8.48 (1H, s)	8.862	A
24	311.32	<sup>1</sup> H NMR (DMSO): 0.95 (6H, d), 1.88 (1H, m), 2.24 (6H, d), 3.23 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.80 (1H, t), 8.44 (1H, s)	9.69	A
25	352.36	<sup>1</sup> H NMR (DMSO): 1.26 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.84 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.31 (6H, d), 2.67 (3H, m), 3.27 (2H, t), 6.84 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H, s), 8.21 (1H, t), 8.56 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.97 (2H, s)	7.235	A
26	338.37	<sup>1</sup> H NMR (DMSO): 1.81 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.31 (6H, d), 2.59 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.37 (4H, m), 3.50 (1H, t), 6.83 (1H, s), 7.35 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.24 (1H, t), 8.57 (1H, s), 8.81 (2H, br s), 8.95 (1H, s)	9.984	A
27	365.44	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.19 (3H, m), 1.23 (6H, m), 1.55 (1H, br s), 1.80 (6H, m), 2.34 (5H, m), 5.70 (1H, br s), 6.58 (1H, s), 6.60 (1H, br s), 7.22 (2H, s), 7.73 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, s)	10.888	A
28	389.42	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.14 (3H, m), 2.21 (6H, m), 3.83 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.38 (3H, m), 7.43 (4H, m), 8.43 (1H, s)	9.016	A
29	341.38	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.07 (6H, d), 2.06 (2H, m), 2.20 (6H, d), 3.85 (1H, m), 3.92 (1H, m), 6.00 (1H, d), 6.37 (1H, s), 6.70 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, s), 8.35 (1H, s)	8.801	A
30	359.35	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.65 (3H, d), 2.12 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.72 (1H, br s), 6.39 (2H, br s), 6.94 (2H, br s), 7.14 (1H, s), 7.40 (5H, m), 8.49 (1H, s)	9.872	A
31	324.32	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.15 (1H, br s), 2.31 (6H, d), 2.38 (1H, br s), 3.75 (5H, br m), 6.86 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, s), 8.25 (3H, d), 8.66 (1H, s), 8.91 (2H, s)	7.189	A

【 0 2 2 9 】

【表 2 - 5】

32	324.32	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.18 (1H, br s), 2.31 (6H, d), 2.46 (1H, s), 3.84 (5H, br m), 6.86 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.35 (1H, s), 8.27 (2H, d), 8.66 (1H, s), 8.94 (2H, s)	7.200	A
33	338.37	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.64 (4H, m), 1.85 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.31 (6H, d), 3.23 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.08 (3H, s), 8.67 (1H, s), 8.89 (2H, s)	7.572	A
34	338.37	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.67 (4H, m), 1.85 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.31 (6H, d), 3.23 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.10 (3H, s), 8.67 (1H, s), 8.90 (2H, s)	7.550	A
35	331.32	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.35 (6H, d), 7.27 (4H, m), 7.44 (2H, t), 7.64 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.95 (1H, s)	9.768	A
36	298.31	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.33 (6H, d), 3.04 (2H, d), 3.66 (2H, d), 6.86 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.92 (3H, br s), 8.22 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.87 (2H, s)	6.640	A
37	352.43	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.24 (4H, m), 1.91 (4H, m), 2.29 (6H, d), 2.51 (1H, br s), 3.89 (1H, br s), 6.73 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.30 (1H, s), 8.02 (3H, br s), 8.16 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.83 (2H, s)	7.514	A
38	374.39	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.33 (6H, d), 4.05 (2H, d), 4.69 (2H, d), 6.92 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.40 (5H, m), 8.19 (3H, br s), 8.56 (2H, m), 8.89 (2H, s)	7.799	A
39	312.29	<sup>1</sup> H NMR (MeOD): 2.04 (2H, m), 2.35 (6H, d), 3.07 (2H, t), 3.66 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.37 (1H, s), 8.56 (1H, s)	6.816	A
40	361.38	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.31 (6H, d), 3.87 (3H, s), 7.02 (1H, m), 7.18 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.88 (2H, s), 9.50 (1H, s)	9.739	A
41	361.31	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.31 (6H, d), 3.78 (3H, s), 6.71 (1H, d), 7.23 (2H, s), 7.28 (1H, m), 7.42 (2H, s), 8.78 (3H, m), 10.14 (1H, s), 13.06 (1H, br s)	9.770	A



【表 2 - 6】

42	361.31	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.31 (6H, d), 3.76 (3H, s), 6.99 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.59 (2H, s), 8.81 (1H, s), 8.97 (2H, s), 9.98 (1H, s)	9.557	A
43	365.30	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.33 (6H, d), 7.15 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.58 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.81 (3H, m), 10.32 (1H, s)	10.366	A
44	365.30	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.47 (6H, d), 7.24 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.60 (3H, m), 7.94 (2H, d), 8.92 (3H, m), 10.58 (1H, s)	10.238	A

10

(生物学的方法)

(実施例 1)

オーロラ B 阻害アッセイ (放射能測定)

25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% BSA および 10% グリセロールからなるアッセイ用緩衝液を調製した。1.7 mM DTT および 1.5 mM Kemptide (LRRASLG) をも含む 22 nM オーロラ - B 溶液を、アッセイ緩衝液中で調製した。96 ウェルプレート中の 22 μL のオーロラ - B 溶液に、DMSO 中の化合物原液 2 μL を添加し、混合物を 25 で 10 分間放置して平衡化した。アッセイ緩衝液中で調製した [γ-<sup>33</sup>P]-ATP 原液 (~20 nCi/μL) 16 μL を添加して最終アッセイ濃度を 800 μM とし、酵素反応を開始した。3 時間後、16 μL の 500 mM リン酸を添加して反応を停止し、ペプチド基質中への <sup>33</sup>P の組込みレベルを、次の方法で測定した。酵素反応混合物 (40 μL) を添加するのに先立って、ホスホセルロースの 96 ウェルプレート (Millipore、カタログ番号 MAPHN0B50) を 100 μL の 100 mM リン酸で前処理した。溶液をホスホセルロース膜上に 30 分間放置して吸収させ、引き続き、200 μL の 100 mM リン酸で 4 回洗浄した。シンチレーション計数 (1450 Microbeta 液体シンチレーションカウンター、Wallac) に先立って、乾燥プレートのそれぞれのウェルに 30 μL の OptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) を添加した。[γ-<sup>33</sup>P]-ATP 溶液を添加するのに先立って、すべてのアッセイ成分 (酵素を変性するように作用する) を含む対照ウェルに 16 μL の 500 mM リン酸を添加して、非酵素的に触媒されるバックグラウンド放射能のレベルを測定した。酵素で触媒される <sup>33</sup>P の組込みを、各阻害薬濃度で測定した計数値から平均バックグラウンド計数値を差し引いて計算した。各 K<sub>i</sub> の決定については、典型的には 0 ~ 10 μM の化合物濃度範囲を包含する 8 個のデータ点を二重に収得した (DMSO 原液は、10 mM の最初の化合物原液から、続いて行われる 1 : 2.5 の逐次希釈で調製した)。Prism ソフトウェアパッケージ (Prism 3.0、Graphpad Software、サンジエゴ、カリフォルニア州) を使用する非線形回帰により、初期の速度データから K<sub>i</sub> 値を計算した。

20

30

40

【0231】

次の化合物、すなわち、化合物 1 ~ 4、14、および 28 は、< 1 μM の K<sub>i</sub> 値でオーロラ - B を阻害した。

【0232】

(実施例 2)

FLT - 3 阻害アッセイ

放射能測定フィルター結合アッセイを使用して、化合物を、FLT - 3 の活性を阻害するそれらの能力についてスクリーニングした。このアッセイは、基質ポリ (Glu、Tr

50

y) 4 : 1 ( p E 4 Y ) 中への  $^{33}\text{P}$  の組込みを観察する。反応は、100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、25 mM NaCl、1 mM DTT、0.01% BSA、および2.5% DMSOを含有する溶液中で実施した。アッセイ中の最終基質濃度は、90  $\mu\text{M}$  ATPおよび0.5 mg/mL pE4Y (双方とも、Sigma Chemicals、セントルイス、ミズーリ州) から入手) とした。本発明の化合物の最終濃度は、一般に0.01 ~ 5  $\mu\text{M}$  である。典型的には、試験化合物の10 mM DMSO原液から逐次希釈によって12点の滴定を行った。反応は室温で実施した。

#### 【0233】

2種のアッセイ溶液を調製した。溶液1は、100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、25 mM NaCl、1 mg/mL pE4Y、180 mM ATP (各反応に対して0.3 mCiの[ $^{33}\text{P}$ ] ATPを含む) を含有する。溶液2は、100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、25 mM NaCl、2 mM DTT、0.02% BSA、および3 nM FLT-3を含有する。アッセイは、96ウェルプレート上で各50  $\mu\text{L}$ の溶液1および2.5 mLの本発明の化合物を混合することによって実行した。溶液2を用いて反応を開始した。室温で20分間インキュベートした後、50  $\mu\text{L}$ の20% TCA (0.4 mMのATPを含有する) で反応を停止した。次いで、すべての反応物をフィルタープレートに移し、TOMTEC (ハムデン、コネティカット州) からのHarvester 9600を使って5% TCAで洗浄した。pE4Y中への $^{33}\text{P}$ 組込み量を、Packard Top Count Microplateシンチレーションカウンター (メリデン、コネティカット州) を使って分析した。Prismソフトウェアを使用してデータをフィットさせ、 $\text{IC}_{50}$  または $\text{Ki}$ を得た。

#### 【0234】

次の化合物、すなわち、化合物1 ~ 5、8 ~ 17、20 ~ 42、および44は、 $< 1 \mu\text{M}$ の $\text{Ki}$ 値でFLT-3を阻害した。

#### 【0235】

##### (実施例3)

##### PDK1阻害アッセイ

放射性リン酸エステルの組込みアッセイを使用して、化合物を、PDK-1を阻害するそれらの能力についてスクリーニングした (PitttおよびLee、J. Biomol. Screen.、1996年、1巻、47頁)。アッセイは、100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、25 mM NaCl、2 mM DTTの混合物中で実施した。アッセイ中の最終基質濃度は、40  $\mu\text{M}$  ATP (Sigma Chemicals) および65  $\mu\text{M}$  ペプチド (PDKtide、Upstate、レークブラシッド、ニューヨーク州) である。アッセイは、 $\sim 27.5 \text{ nCi}/\mu\text{L}$ の[ $^{32}\text{P}$ ] ATP (Amersham Pharmacia Biotech、Amersham、英国) の存在下に30 および25 nM PDK-1で実施した。ATPおよび問題の試験化合物を除く上に挙げた試薬のすべてを含めてアッセイの緩衝原液を調製した。15  $\mu\text{L}$ の原液を96ウェルプレートに置き、続いて、試験化合物を含有する1  $\mu\text{L}$ の0.5 mM DMSO原液 (最終化合物濃度25  $\mu\text{M}$ 、最終DMSO濃度5%) を添加した。プレートを30 で約10分間予備インキュベートし、4  $\mu\text{L}$ のATPを添加 (最終濃度40  $\mu\text{M}$ ) して反応を開始した。

#### 【0236】

10分後に、100  $\mu\text{L}$ の100 mMリン酸 (0.01% Tween-20) を添加して反応を停止する。ホスホセルロースの96ウェルプレート (Millipore、カタログ番号MAPHNOB50) を、反応混合物 (100  $\mu\text{L}$ ) を添加するに先立って、100  $\mu\text{L}$ の100 mMリン酸 (0.01% Tween-20) で前処理した。洗浄ステップ (200  $\mu\text{L}$ の100 mMリン酸 (0.01% Tween-20) で4回) に先立って、少なくとも5分間染みこませてスポットを残した。乾燥後、シンチレーション計数 (1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac) に先立って

、ウェルに20  $\mu$ LのOptiphse「Super Mix」液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)を添加した。

【0237】

試験化合物以外のアッセイ混合物およびDMSOを含む標準ウェルに対して50%を超える阻害を示す化合物を滴定してIC<sub>50</sub>値を決定した。

【0238】

本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、本発明者らによる基本的実施例を変更して、本発明の化合物、方法、および過程を利用するその他の実施形態を提供できることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、本明細書中で実施例を挙げて呈示された具体的実施形態よりはむしろ添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであることを認識されたい。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02

(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 ピンチ, ヘイリー

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 エベリット, サイモン

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 ロビンソン, ダニエル

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 スタモス, ディーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01701, フレーミングハム, ジェイ ドライブ 12

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第02/088112(WO, A1)

特開2000-212181(JP, A)

特表2003-511378(JP, A)

国際公開第2005/066156(WO, A1)

国際公開第03/099811(WO, A1)

特表2003-532635(JP, A)

国際公開第2004/046120(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/, 403/

A61K 31/

REGISTRY/CAPLUS(STN)