

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6649540号
(P6649540)

(45) 発行日 令和2年2月19日(2020.2.19)

(24) 登録日 令和2年1月21日(2020.1.21)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C 07 D 401/14	C S P
A61K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506	
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1

請求項の数 18 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-519817 (P2017-519817)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月10日 (2015.10.10)
 (65) 公表番号 特表2017-531000 (P2017-531000A)
 (43) 公表日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/055034
 (87) 國際公開番号 WO2016/060963
 (87) 國際公開日 平成28年4月21日 (2016.4.21)
 審査請求日 平成30年9月20日 (2018.9.20)
 (31) 優先権主張番号 62/063,460
 (32) 優先日 平成26年10月14日 (2014.10.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 519213713
ノース・アンド・サウス・ブラザー・ファーマシー・インベストメント・カンパニー・リミテッド
中華人民共和国、ホンコン、ワンチャイ、ロックハート・ロード 160-174、ユエ・シウ・ビルディング、フォーティーンスフロア、ルーム 1

最終頁に続く

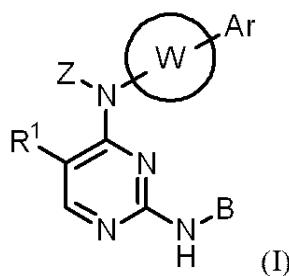
(54) 【発明の名称】置換されたヘテロアリール化合物および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I):

【化 1】



10

[式中、

Wは、4~7員飽和单環式ヘテロシリレン環であり、ここでWは、所望により1、2、3、4または5つのR²基により置換されていてもよい；

Arは、C₆-C₁₂アリールまたは5~12員ヘテロアリールであり、ここでArは、所望により1、2、3、4または5つのR³基により置換されていてもよい；Zは、H、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルまたは3~12員ヘテロサイクリルであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルおよび3~12員ヘテロサイクリル

20

の各々は、所望により、独立して1、2、3、4または5つのR³基により置換されていてもよい；

Bは、ピラゾリル、イミダゾリルまたはインダゾリルであり、ここでBは、所望により1、2、3、4または5つのR⁴基により置換されていてもよい；

R¹は、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3~12員ヘテロサイクリル、C₆-C₁₂アリール、5~12員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵、-N(R^c)S(=O)_mR⁵または-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3~12員ヘテロサイクリル、C₆-C₁₂アリールおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい；

R²、R³、R⁴およびR⁸の各々は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリル、5~12員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵、-N(R^c)S(=O)_mR⁵または-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2、3、4または5つのR⁹基により置換されていてもよい；

各R⁵は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルまたは5~6員ヘテロアリールであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい；

R⁶およびR⁷の各々は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリールであるか、あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリール基を形成しており、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい；

各R⁹は、独立して、F、Cl、Br、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アミノアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリル、5~6員ヘテロアリール、-NH(CH₂)_n-(C₃-C₆シクロアルキル)、-NH(CH₂)_n-フェニル、-NH(CH₂)_n-(3~6員ヘテロサイクリル)、-NH(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)、-N[(CH₂)_n-(C₃-C₆シクロアルキル)]₂、-N[(CH₂)_n-フェニル]₂、-N[(CH₂)_n-(3~6員ヘテロサイクリル)]₂、-N[(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)]₂、-O(CH₂)_n-(C₃-C₆シクロアルキル)、-O(CH₂)_n-フェニル、-O(CH₂)_n-(3~6員ヘテロサイクリル)または-O(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)であり；

R^a、R^bおよびR^cの各々は、独立して、H、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アル

キニル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、-(C_1 - C_2 アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、フェニル、-(C_1 - C_2 アルキレン)-フェニル、5~6員ヘテロアリールまたは-(C_1 - C_2 アルキレン)-(5~6員ヘテロアリール)であるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、3~6員ヘテロサイクリル基を形成しており、前記 C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、 C_2 - C_4 アルキニル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、-(C_1 - C_2 アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、フェニル、-(C_1 - C_2 アルキレン)-フェニル、5~6員ヘテロアリールおよび-(C_1 - C_2 アルキレン)-(5~6員ヘテロアリール)の各々は、所望により、F、Cl、CN、 N_3 、OH、 NH_2 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、 C_1 - C_4 アルコキシおよび C_1 - C_4 アルキルアミノから独立して選択される、1
、2または3つの置換基により置換されていてもよい；

各nは、独立して0、1、2、3または4であり；および

各mは、独立して1または2である]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Ar が、フェニルであるか、または5~6員ヘテロアリールであり、ここで Ar は、所望により1、2、3または4つの R^8 基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

10

【請求項3】

Ar が、フェニル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリドニル、ピリミジニル、ピリミドニル、ピリダジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアシアゾリル、ピラジニルまたはトリアジニルであり、ここで Ar は、所望により1、2または3つの R^8 基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

20

【請求項4】

Z が、H、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキルまたは3~6員ヘテロサイクリルであり、ここで前記 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキルおよび3~6員ヘテロサイクリルの各々は、所望により独立して、1、2または3つの R^3 基により置換されていてもよい、請求項1~3項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

30

【請求項5】

Z が、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピルまたはシクロブチルである、請求項1~3項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項6】

R^1 が、H、F、Cl、Br、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 アルコキシリル、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、 C_3 - C_6 シクロアルキル、3~6員ヘテロサイクリル、-(CR^6R^7)_n-OR^c、-(CR^6R^7)_n-NR^aR^b、-(CR^6R^7)_nC(=O)R⁵、-(CR^6R^7)_nOC(=O)R⁵、-O(CR^6R^7)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR^6R^7)_nC(=O)OR^c、-(CR^6R^7)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 アルコキシリル、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、 C_3 - C_6 シクロアルキルおよび3~6員ヘテロサイクリルの各々は、所望により独立して、1、2または3つの R^9 基により置換されていてもよい、請求項1~5項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

40

【請求項7】

R^1 が、H、F、Cl、Br、CN、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、

50

ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルであり、ここで前記メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい、請求項1～5項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項8】

R²、R⁴およびR⁸の各々が、独立してH、F、Cl、Br、CN、N₃、NO₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、3～6員ヘテロサイクリル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロサイクリルおよび5～6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい、請求項1～7項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項9】

R²、R⁴およびR⁸の各々が、独立して、H、F、Cl、CN、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、C₃-C₆シクロアルキル、4～6員ヘテロサイクリル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、C₃-C₆シクロアルキル、4～6員ヘテロサイクリル、フェニルおよび5～6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい、請求項1～7項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

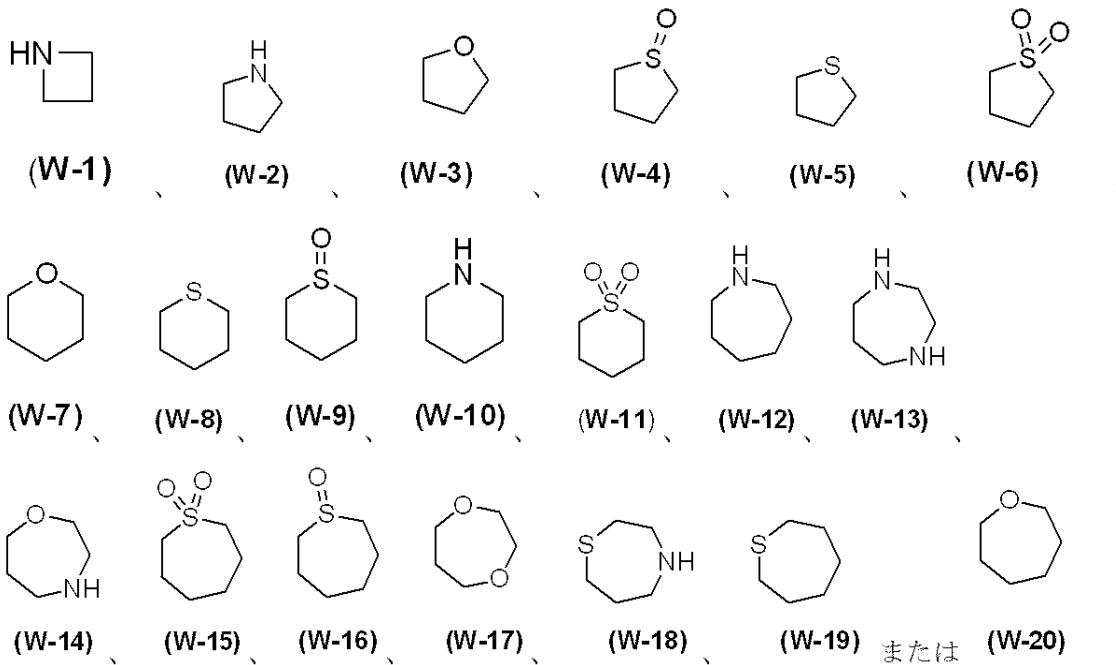
【請求項10】

R⁶およびR⁷の各々が、独立して、H、F、Cl、Br、CN、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロサイクリルまたは5～6員ヘテロアリールであるか、あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロサイクリルまたは5～6員ヘテロアリール基を形成しており、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3～6員ヘテロサイクリルおよび5～6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい、請求項1～9項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項11】

Wが、下記複素環化合物：

【化2】



10

20

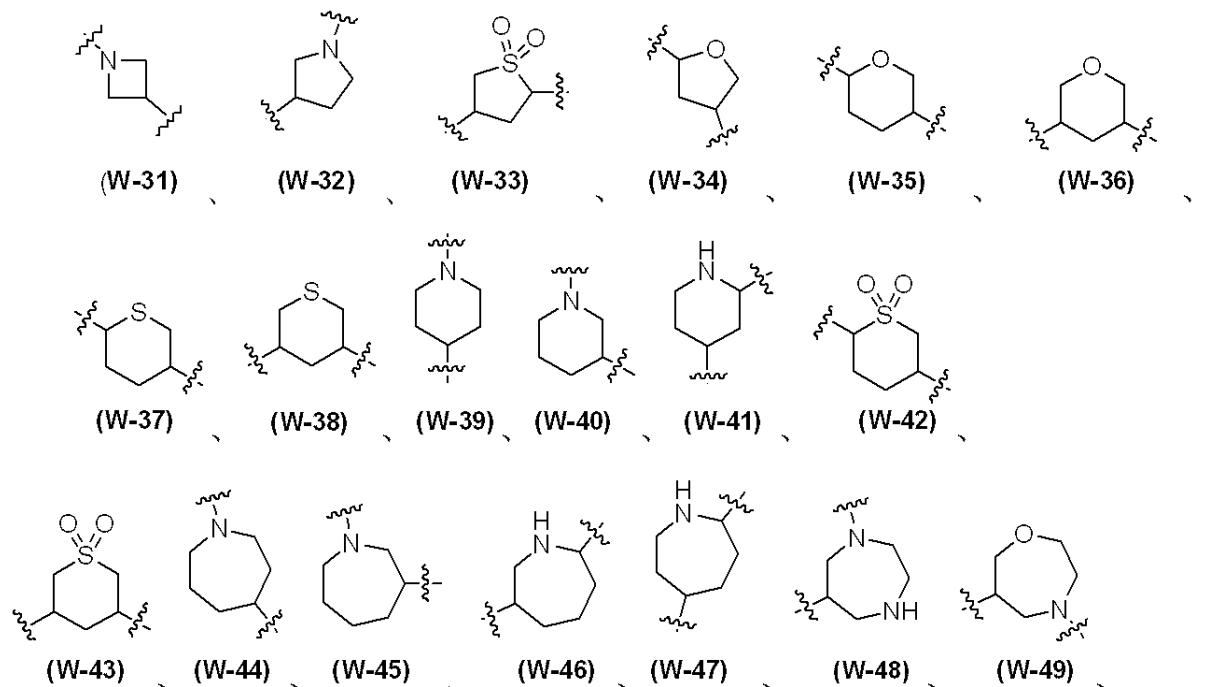
のうちの1つから得られる飽和单環式ヘテロシクリン環であって、Wは、所望により、1、2または3つのR²基により置換されていてもよい。

請求項1～10項のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項12】

Wが、

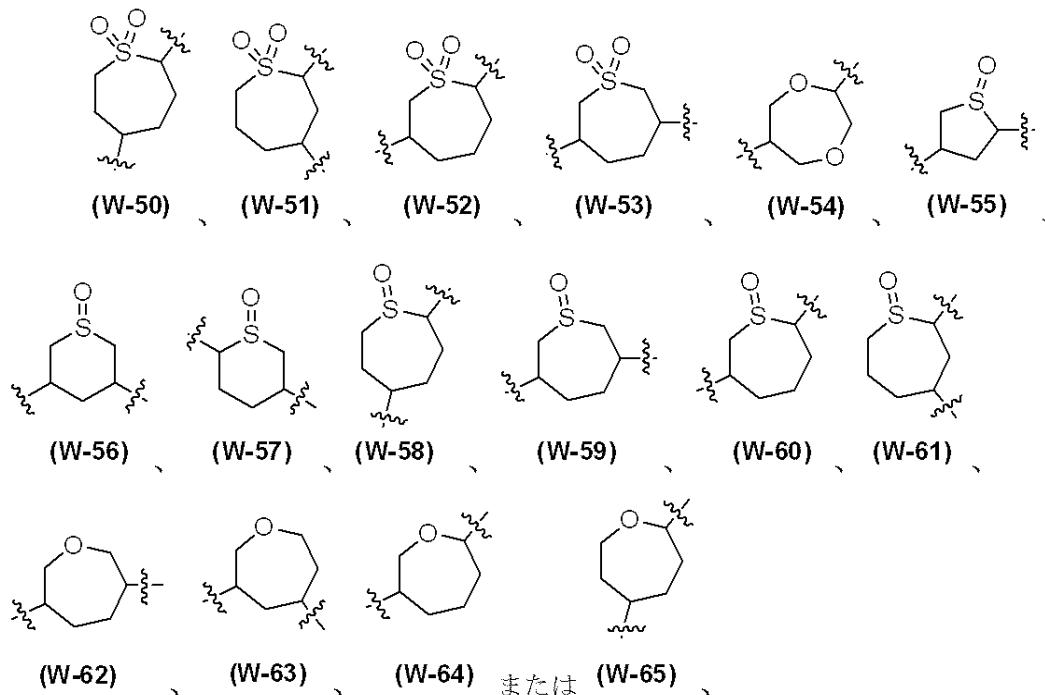
【化3】



30

40

【化4】

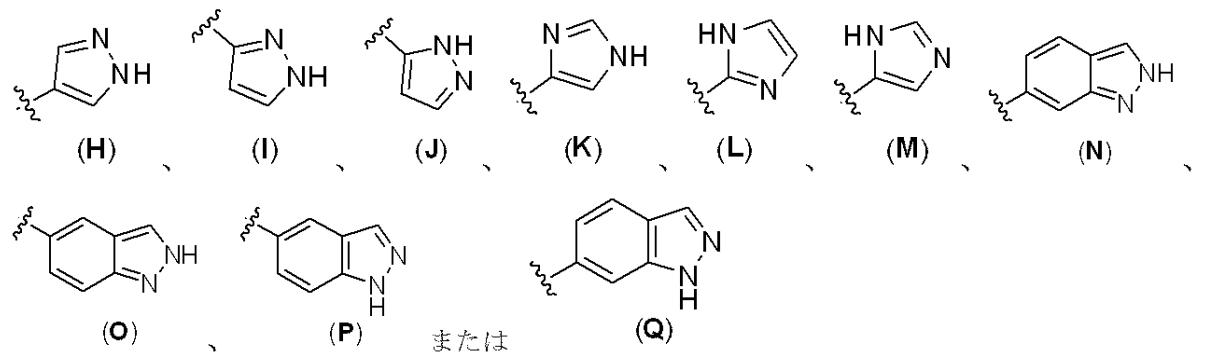


であり、Wが、所望により1、2または3つのR²基により置換されていてもよい、
請求項1～10のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項13】

Bが、

【化5】

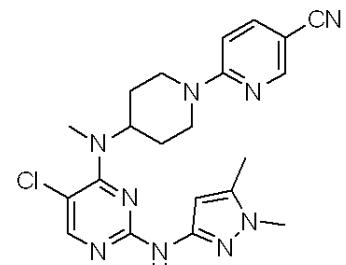
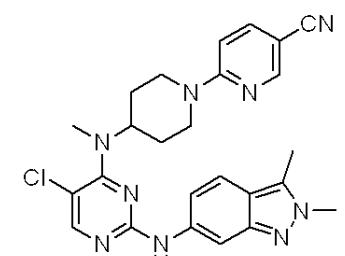
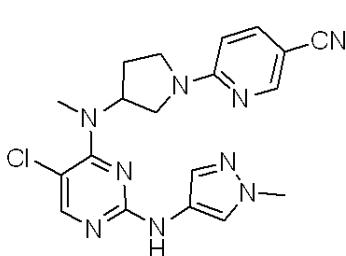
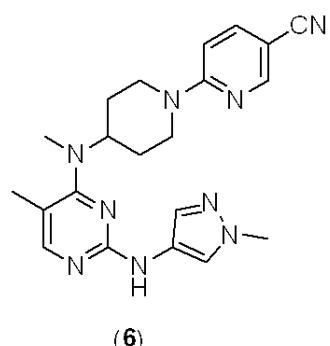
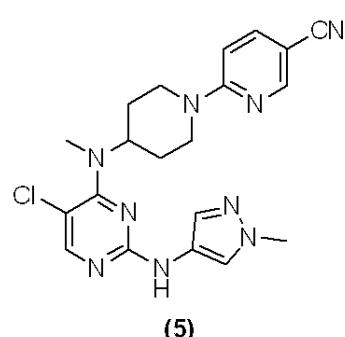
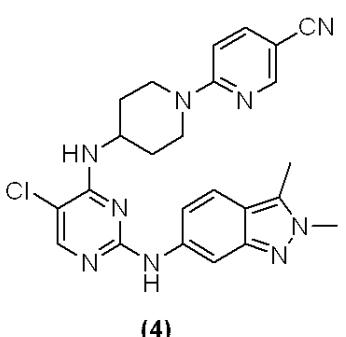
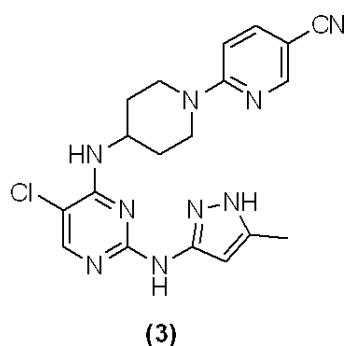
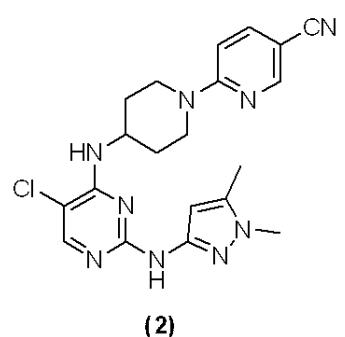
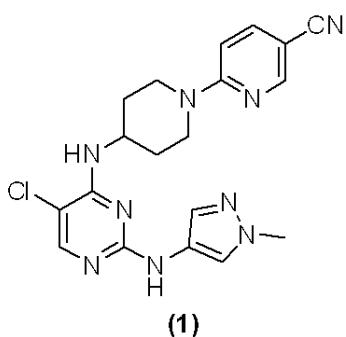


であり、Bが、所望により1、2または3つのR⁴基により置換されていてもよい、
請求項1～12のいずれか一項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

【請求項14】

下記構造：

【化 6】

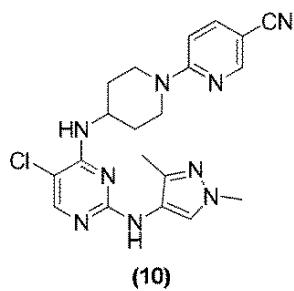


10

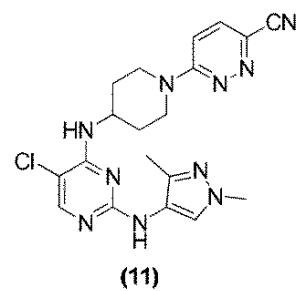
20

30

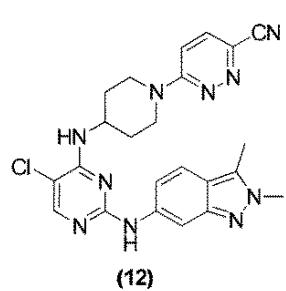
【化 7】



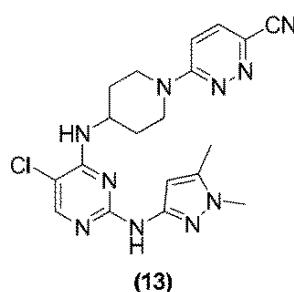
(10)



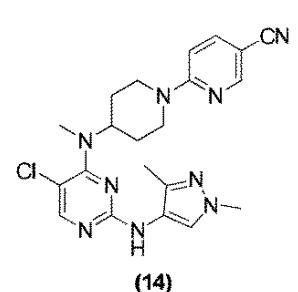
(11)



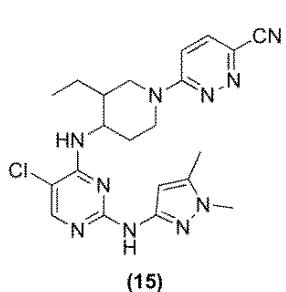
(12)



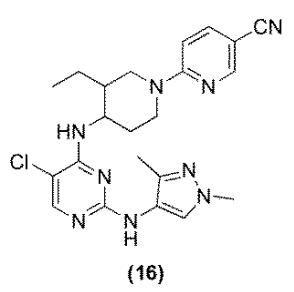
(13)



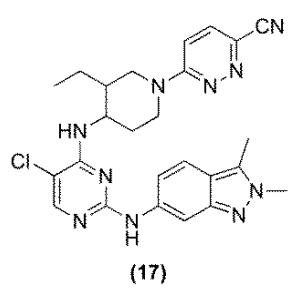
(14)



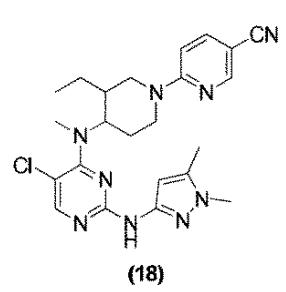
(15)



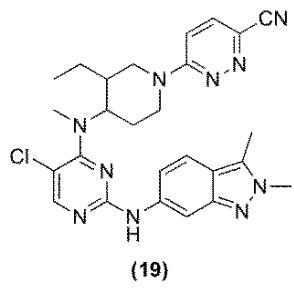
(16)



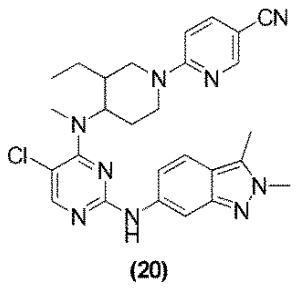
(17)



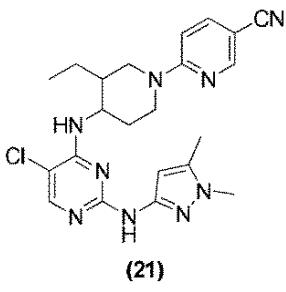
(18)



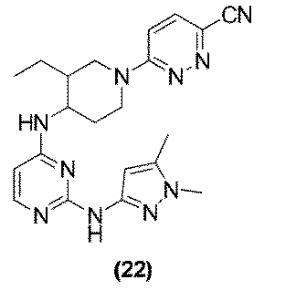
(19)



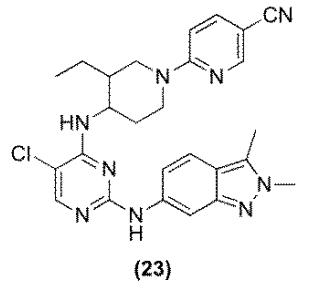
(20)



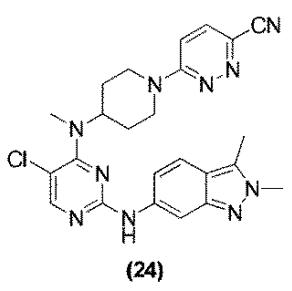
(21)



(22)

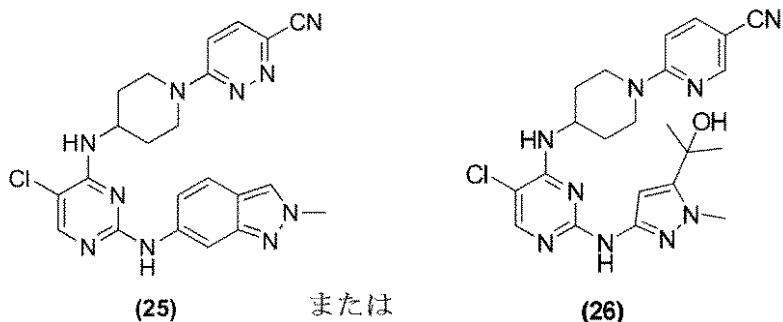


(23)



{24}

【化8】



10

のいずれか1つを有する、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物または医薬的に許容される塩。

【請求項15】

請求項1~14のいずれか1項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、ビヒクルまたはそれらの組合せを含む、医薬組成物。

【請求項16】

化学療法剤、抗増殖剤、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイドGRアゴニスト、抗コリン剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、免疫修飾因子、アテローム性動脈硬化症治療剤、肺線維症治療剤およびその組合せ、からなる群から選択される治療薬を更に含む、請求項15記載の医薬組成物。

20

【請求項17】

患者におけるタンパク質キナーゼ介在性疾患の重症度の予防、管理、治療または緩和における使用ための、請求項1~14のいずれか1項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩であって、

タンパク質キナーゼ介在性疾患が、JAK-介在性疾患、FLT3-介在性疾患、オーロラ-介在性疾患、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶反応、癌、真性赤血球增加症、本態性血小板增加症、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、全身性紅斑性狼瘡、皮膚紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、I型糖尿病、アレルギー性気道疾患、副鼻腔炎、湿疹、蕁麻疹、食品アレルギー、昆虫毒アレルギー、炎症性腸症候群、クローン病疾患、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、臓器移植拒絶反応、組織移植拒絶反応または細胞移植拒絶反応である、該化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

30

【請求項18】

タンパク質キナーゼの活性の調節における使用ための、請求項1~14のいずれか1項記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩であって、

タンパク質キナーゼが、JAKキナーゼ、FLT3キナーゼ、オーロラキナーゼまたはその組合せである、該化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、または医薬的に許容される塩。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

50

本出願は、2014年10月14日に提出された米国仮出願番号第62/063,460号の利益を享受するものであって、その全ては参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、新規の置換されたアミノピリミジン化合物およびその塩を提供するものであり、これは哺乳類における増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶反応および他の疾患の治療に有用である。特に、この発明は、JAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼの活性を調節して、その結果、細胞間および/または細胞内シグナル伝達の調節をもたらす化合物に関連する。本発明は、前記化合物を、哺乳類(特にヒト)における増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶反応および他の疾患の治療に使用する方法および前記化合物を含有する医薬組成物にも関連する。10

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

タンパク質キナーゼは、細胞内における様々なシグナル伝達経路の制御に関与している構造的に関連性がある酵素の多くのファミリーの構成要素である。類似した250～300個のアミノ酸触媒性ドメインを含んでいるタンパク質キナーゼは、標的タンパク質基質のリン酸化を触媒する。多くの疾患は、タンパク質キナーゼが介在する事象により開始される異常な細胞応答に関連があることが報告されている。これらの疾患には、良性および悪性の細胞増殖性疾患、免疫系の不適切な活性化から生じる疾患類、同種移植拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨系統疾患、代謝性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病およびホルモン関連疾患が含まれる。従って、治療薬として有効であるタンパク質キナーゼ阻害剤を発見するために、医化学分野において多大な努力が為されている。20

【0004】

キナーゼは、リン酸エステル化(例えば、タンパク質-チロシン、タンパク質-セリン/スレオニン、脂質など)における基質により、複数のファミリーに分類され得る。チロシンリン酸化は、多様な生物学的過程、例えば、細胞増殖、遊走、分化および生存の制御における中心的な事象である。幾つかの受容体および非受容体チロシンキナーゼファミリーは、ATPから標的とする特定細胞のタンパク質のチロシン残基へとリン酸基の移行を触媒することにより、これらの事象を制御する。配列モチーフは同定されており、これらのキナーゼファミリーの夫々に広く対応している(Hanks et al., FASEB J., 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science, 1991, 253, 407-414; Garcia-Bustos et al., EMBO J., 1994, 13:2352-2361)。タンパク質キナーゼの幾つかの非限定的例には、abl、Aurora、Akt、bcr-abl、Btk、Brk、Btk、c-kit、c-Met、c-src、c-fms、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1 R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、Flt-3、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、Flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、JAK、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、Tie、Tie-2、TRK、YesおよびZap70が挙げられる。30

【0005】

オーロラキナーゼファミリーは、関連性が高いセリン/スレオニンキナーゼのコレクションであって、これは有糸分裂の重要な調節因子であり、また親から娘細胞へのゲノム物質の正確かつ均等な分割にとって必須である。オーロラキナーゼファミリーのメンバーには、オーロラ-A、オーロラ-Bおよびオーロラ-C(オーロラ-1、オーロラ-2およびオーロラ-3としても知られる)として知られる3つの関連性のあるキナーゼが含まれる。配列のホモロジーは有意であるにも関わらず、これらのキナーゼの局在性および機能は、互いに大きく異なっている(Richard D. Carvajal, et al. Clin Cancer Res., 2006, 12(23):6869-6875; Daruka Mahadevan, et al., Expert Opin. Drug Discov., 2007 2(7):1011-1026)。

【0006】

オーロラ-Aは、遍在的に発現しており、S期後期からM期におこる細胞サイクルの事象、50

例えば、中心体の成熟(Berdnik D, et al., *Curr Biol.*, 2002, 12: 640-647)、有糸分裂の開始(Hirota T, et al., *Cell*, 2003, 114:585-598; Dutertre S, et al., *J Cell Sci.*, 2004, 117:2523-2531)、中心体の分離(Marumoto T, et al. *J Biol. Chem.*, 2003, 278:51786-51795)、双極紡錘体のアセンブリ(Kufer TA, et al. *J. Cell Biol.*, 2002;158:6 17-623; Evers PA, et al., *Curr Biol.*, 2003;13:691-697)、中期核板時の染色体アライメント(Marumoto T, et al. *J Biol. Chem.*, 2003, 278:51786-51795; Kunitoku N, et al., *Dev Cell.*, 2003, 5: 853- 864)、細胞質分裂(Marumoto T, et al., *J Biol. Chem.*, 2003, 278:51786-51795)および有糸分裂の終了を制御する。オーロラ-A タンパク質レベルおよびキナーゼ活性の双方は、G2後期からM期を通して増加して、前中期にてピーク活性を示す。一旦活性化されると、オーロラ-Aは、様々な基質(例えば、セントロソミン(centrosomin)、トランスフォーミング酸性コイルドコイルタンパク質、cdc25b、Eg5およびセントロメアタンパク質A)との相互作用により、複数の機能を媒介する。
10

【 0 0 0 7 】

オーロラ-Bは、正確な染色体分配、細胞質分裂(Hauf S., et al. *J Cell Biol.*, 2003, 161:281- 94; Ditchfield C, et al., *J Cell Biol.*, 2003, 161:267-80; Giet R, et al., *J Cell Biol.*, 2001, 152:669-682; Goto H, et al., *J Biol. Chem.*, 2003, 278:85 26-8530)、セントロメアおよび動原体へのタンパク質の局在化、正しい微小管-動原体の結合(Murata-Hori M, et al., *Curr. Biol.*, 2002, 12:894-899)および有糸分裂のチェックポイントの制御に重要な染色体パッセンジャータンパク質である。オーロラ-Bは、前期において染色体を先ず局在化させて、その後、前中期と中期の間に姉妹染色分体をセントロメア内部領域へと局在化させる(Zeitlin SG, et al. *J Cell Biol.*, 2001, 155:1147-1 157)。オーロラ-Bは、染色体の二方向性結合の確立、即ち姉妹動原体が両糸性(amphitelic)接着により双極紡錘体の相対する極性に結合される状態に関与している。この過程での錯誤は、後期開始前に修正され無ければ、メロテリック(merotelic)な接着状態(片側の動原体が同一極由来の微小管に接着される)またはシンテリック(syntelic)な接着状態(両方の姉妹動原体が同一極由来の微小管に接着される)として顕在化して、染色体の不安定性および異数性をもたらす。有糸分裂のこの時点でオーロラ-Bの中心的役割は、誤った微小管-動原体接着を修復することである(Hauf S, et al., *J Cell Biol.*, 2003, 161 :281-2 94; Ditchfield C, et al., *J Cell Biol.*, 2003, 161:267-280; Lan W, et al. *Curr Biol.*, 2004, 14:273-286)。オーロラ-Bの活性が無ければ、有糸分裂のチェックポイントは破綻をきたし、異数性の細胞数の増加、遺伝的不安定性および腫瘍形成に至る(Weaver BA, et al., *Cancer Cell.*, 2005, 8:7-12)。
20
30

【 0 0 0 8 】

オーロラ-Aの過剰発現は、オーロラ-A誘導性腫瘍形成の必要な特徴である。オーロラ-Aが過剰発現した細胞では、有糸分裂は、複数のセントロメアおよび多極スピンドルの存在が特徴的である(Meraldi P et al., *EMBO J.*, 2002, 21:483-492.)。得られる異常な微小管-動原体接着であっても、細胞は、有糸分裂のチェックポイントを廃止し、中期から後期に進み、多くの染色体分配異常となる。これらの細胞は、細胞質分裂を受けることができず、更なる細胞周期につれて、倍数性および進行性の染色体不安定性がおこる(Anand S, et al., *Cancer Cell.*, 2003, 3:51-62)。
40

【 0 0 0 9 】

オーロラの過剰発現と悪性細胞増殖障害、例えば大腸、乳房、肺、膵臓、前立腺、膀胱、頭部、首、頸部および卵巣癌、肝臓、胃および膵臓腫瘍とを結びつける証拠は、癌治療のためのオーロラ阻害剤を開発する際に興味深いものである。正常細胞においては、オーロラ-Aの阻害により、遅れるが遮断されていない、有糸分裂の開始、単極性の有糸分裂の紡錘体をもたらす中心体分配不全および細胞質分裂不全へと至る(Marumoto T, et al., *J Biol. Chem.*, 2003, 278:51786-51795)。オーロラ-Aの阻害による有望な抗腫瘍効果は、3つのヒト膵臓癌細胞系(Panc-1、MIA PaCa-2およびSU.86.86)において、細胞培養中の増殖抑制およびマウス異種移植の腫瘍原性のほぼ完全な廃止を示した(Hata T, et al., *Cancer Res.*, 2005, 65:2899-2905)。
50

【0010】

オーロラ-Bの阻害は、異常な動原体-微小管接着、染色体二方向性結合不全および細胞質分裂不全をもたらす(Goto H, et al. J Biol Chem., 2003, 278:8526-30; Severson AF, et al. Curr Biol., 2000, 10:1162-1171)。細胞質分裂が無い異常な有糸分裂の反復サイクルにより、大幅な倍数性となり、最終的にはアポトーシスへと至る(Hauf S, et al., J Cell Biol., 2003, 161:281-294; Ditchfield C, et al., J Cell Biol., 2003, 161:267-80; Giet R, et al., J Cell Biol., 2001, 152:669-682; Murata-Hori M, Curr. Biol., 2002, 12:894-899; Kallio MJ, et al., Curr Biol., 2002, 12:900-905)。

【0011】

腫瘍細胞内におけるオーロラ-Aまたはオーロラ-Bの活性の阻害は、染色体アラインメント不全、有糸分裂のチェックポイントの停止、倍数化およびその後の細胞死をもたらす。これらのインビトロでの効果は、非形質転換細胞または非分離細胞のいずれかよりも、形質転換細胞において高い(Ditchfield C, et al. J Cell Biol., 2003, 161:267-280)。従って、オーロラを標的化することにより、インビボでの癌に対する選択性を達成することができる。造血系および胃腸系の急速に分裂する細胞に対する毒性が予測されるが、異種移植モデルにおいて示される活性および臨床的忍容性は、合理的な治療インデックスの存在を示す。前臨床抗腫瘍活性および腫瘍選択性に対する可能性を考慮して、いくつかのオーロラキナーゼ阻害剤が開発されている。

【0012】

FLT3(FLT3、FMS-関連チロシンキナーゼ3)は、FLK-2(胎児肝臓キナーゼ2)およびSTK-1(ヒト幹細胞キナーゼ1)としても知られ、KIT、PDGFR、FMSおよびFLT1を含むクラスIII受容体チロシンキナーゼ(RTK-III)ファミリーのメンバーに属している(Stirewalt DL, et al., Nat. Rev. Cancer, 2003, 3:650-665; Rosnet O, et al., Genomics 1991, 9:380-385; Yarden Y, et al., Nature, 1986, 323: 226-232; Stanley E R, et al., J. Cell. Biochem., 1983, 21:151-159; Yarden Y, et al., EMBO J., 1987, 6:3341-3351)。FLT3は、4つのドメイン；5つの免疫グロブリン様構造からなる細胞外リガンド結合ドメイン、トランスマンプレン(TM)ドメイン、膜近傍(JM)ドメインおよび細胞質性C末端チロシンキナーゼ(TK)ドメインから構成される膜貫通タンパク質である(Agnes F, et al., Gene, 1994, 145:283-288, Scheijen B, et al., Oncogene, 2002, 21:3314-3333)。

【0013】

FLT3(FLT3またはFL)に対するリガンドは、1993年にクローニングされ、骨髄線維芽細胞および別の細胞などを含めた造血性骨髄微環境の細胞内で発現されたタイプI膜貫通タンパク質であることが示された(Lyman SD, et al. Cell 1993, 75:1157-1167)。膜結合および可溶化形態の双方は、受容体のチロシンキナーゼ活性を活性化して、骨髄および血液中の前駆細胞の増殖を刺激することができる。受容体へのリガンドの結合は、受容体の二量体化およびキナーゼドメインの活性化を誘導し；次いで、自己リン酸化して、細胞の細胞増殖、分化および生存において重要な役割を果たす様々なシグナル伝達経路の基質タンパク質のリン酸化を触媒する(例えば、シグナルトランスデュサーおよび転写のアクチベーター-5(STAT5)、RAS/分裂促進因子-活性化タンパク質キナーゼ(RAS/MAPK)、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)、src相同遺伝子およびコラーゲン遺伝子(SHC)、SH2-含有イノシトール-5-ホスファターゼ(SHIP)および2つのSrc-ホモロジー2(SH2)ドメイン(SHP2)を含む細胞質性チロシンホスファターゼ)(Dosi L M, et al. Mol Cell Biol., 1993, 13:6572-6585. Zhang S, Biochem Biophys Res Commun., 1999, 254:440-445)。造血細胞に加えて、FLT3遺伝子は、胎盤、生殖腺および脳内でも発現されており(Maroc N, et al. Oncogene, 1993, 8: 909-918)、免疫応答における重要な役割も果たす(deLapeyrière O, et al., Leukemia, 1995, 9:1212-1218)。

【0014】

FLT3は、造血性疾患にも関与しており、造血性疾患とは、骨髄増殖性疾患(例えば、血小板血症、本態性血小板増加症(ET)、骨髄線維症(MF)、慢性突発性骨髄線維症(IMF)および真性赤血球増加症(PV)、前悪性骨髄異形性症候群)を含めた前悪性疾患である。血液学

10

20

30

40

50

的悪性腫瘍には、白血病、リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、ホジキン疾患(ホジキンリンパ腫とも呼ばれる)ならびに骨髄腫、例えば急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球白血病(CNL))が挙げられる。FLT3は、急性骨髄性白血病(AML)の症例の70~100%およびT-急性リンパ性白血病(ALL)の症例の高い%にて過剰発現している(Griffin JD, et al., Haematol J. 2004, 5: 188-190)。それは、急性転化期の慢性骨髄性白血病(CML)のさらに小さいサブセットにおいても過剰発現されている。この試験は、B細胞系ALLおよびAMLの白血病細胞は、FLを高い頻度で共発現しており、これがFLT3の構成的活性化をもたらすオートクリンまたはパラクリンのシグナル伝達ループを開始させることを示している(Zheng R, et. al., Blood., 2004, 103: 267-274)。高レベルのFLT3リガンドは、ランゲルハンス細胞の細胞組織球症および全身性狼瘡紅斑の罹患者の血清中に見出されており、患者の自己免疫疾患における樹状細胞前駆細胞の異常調節におけるFLT3シグナル伝達にも関与している(Rolland et al., J. Immunol., 2005, 174:3067-3071)。

【 0 0 1 5 】

白血病および骨髄増殖性症候群の多くのタイプは、チロシンキナーゼの突然変異を有しているという証拠が、急速に蓄積している。FLT3の突然変異は、AMLにおける最も頻度の高い体細胞変異の1つであり、およそ1/3の患者においておこる。白血病患者について記述されたFLT3の突然変異を活性化する2つのタイプが存在する。これらには、自己抑制性膜近傍ドメイン内で起こる遺伝子内縦列重複(ITD)(Nakao M, et al., Leukemia, 1996, 10:1911-1918; Thiede C, et al., Blood, 2002, 99:4326-4335)ならびに活性化ループ突然変異(Asp835Tyr(D835Y)、Asp835Val(D835V)、Asp835His(D835H)、Asp835Glu(D835E)、Asp835Ala(D835A)、Asp835Asn(D835N)、Asp835欠失およびIle836欠失を含む)(Yamamoto Y, et al., Blood 2001, 97:2434-2439; Abu-Duhier FM, et al., Br. J. Haematol., 2001, 113:983-988)が挙げられる。JMドメインでの遺伝子内縦列重複(ITD)突然変異は、AMLにおけるFLT3活性化突然変異のうち約17~34%に関与している。FLT3-ITDは、骨髄異形性症候群(MDS)においては低頻度で検知されている(Yokota S, et al., Leukemia, 1997, 11:1605-1609; Horiike S, et al., Leukemia, 1997, 11:1442-1446)。ITDは、常にインフレームであり、JMドメインに限定されている。しかし、それらは、患者間で長さや位置が変化する。これらの反復配列は、JMドメインの自己抑制活性を破壊するよう機能し、その結果FLT3の構成的活性化に至り得る。FLT3-ITDおよびFLT3-Asp835の突然変異の双方は、FLT3の自己リン酸化および下流標的のリン酸化と関連がある(Mizuki M, et al. Blood, 2000, 96:3907-3914; Mizuki M, et al. Blood, 2003, 101:3164-3173; Hayakawa F, et al., Oncogene, 2000, 19: 624-631)。

【 0 0 1 6 】

FLT3の複数の阻害剤が研究中であり、再発または難治性AML患者における単剤治療として臨床試験に到達しており、この数人または全ての患者がFLT3突然変異を示していた。まとめると、これらのデータは、FLT3は、AMLおよび関連疾患のためのキナーゼ阻害剤を開発するための魅力的な治療標的であることを示唆している。

【 0 0 1 7 】

Janusキナーゼ(JAK)は、JAK-STAT経路を介してサイトカイン介在性のシグナルを変換する細胞内の非受容体チロシンキナーゼのファミリーである。JAKファミリーは、細胞増殖および免疫応答に関連がある細胞機能に関するサイトカイン依存性調節に関与する。サイトカイン類は、その受容体に結合して、受容体を二量体化して、これによりJAKが夫々をリン酸化し、さらにサイトカイン受容体内の独特なチロシンモチーフをリン酸化することができる。これらのホスホチロシンモチーフを認識するSTATは、受容体に集約されて、次いでそれら自体がJAK依存性チロシンリン酸化イベントにより活性化される。活性化により、STATは、受容体から離れて、二量体となり、核へと移行して、特異的なDNA部位に結合し、転写を変化させる。

【 0 0 1 8 】

現在、4つの既知の哺乳類のJAKファミリーメンバー：JAK1(Janusキナーゼ-1)、JAK2(Ja

10

20

30

40

50

nusキナーゼ-2)、JAK3(Janusキナーゼ、白血球；JAKL；L-JAKおよびJanusキナーゼ-3)およびTYK2(タンパク質-チロシンキナーゼ2)が存在している。JAK1、JAK2およびTYK2は偏在的に発現しているが、JAK3は、ナチュラルキラー(NK)細胞内で優先的に発現されており、休眠T細胞には発現されていないことが報告されている("Biology and significance of the JAK/STAT signaling pathways." *Growth Factors*, April 2012; 30(2):88).

【0019】

JAK1は、特定のタイプIおよびタイプIIサイトカイン類に対するシグナル伝達に重要である。JAK1は、タイプIのサイトカイン受容体の共通鎖(c)と相互作用して、IL-2受容体ファミリー、IL-4受容体ファミリー、gp130受容体ファミリーからのシグナルを引き起こす。JAK1は、タイプIIサイトカイン受容体を介するタイプI(IFN- /)およびタイプII(IFN- /)インターフェロンおよびIL-10ファミリーのメンバーによるシグナル変換にとっても重要である。遺伝的および生物学的試験は、JAK1が、タイプIインターフェロン(例えば、IFN)、タイプIIインターフェロン(例えば、IFN)、IL-2およびIL-6サイトカイン受容体複合体と機能的かつ生理学的に関連があることを示している。さらに、JAK1ノックアウトマウスから得られた組織特徴は、IFN、IL-10、IL-2/IL-4およびIL-6経路におけるこのキナーゼの重要な役割を示している。

【0020】

癌細胞内でのJAK1の発現は、個々の細胞を収縮させることができ、それらの腫瘍を浸潤させて、身体の別の部分への転移を可能とする。JAK1を介するシグナルであるサイトカインの高いレベルは、多くの免疫および炎症性疾患に関与している。JAK1またはJAKファミリーキナーゼ阻害剤は、前記疾患における調節または治療にとって有用であり得る(Kisseleva et al., *Gene*, 2002, 285:1-24; Levy et al., 2005, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3:651-662)。IL-6経路を標的とするヒト化モノクローナル抗体(Tocilizumab)は、中程度から重度の関節リウマチの治療用として欧州委員会から承認されている(Scheinecker et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009, 8:273-274)。

【0021】

JAK2は、タイプIIサイトカイン受容体ファミリー(例えば、インターフェロン受容体)、GM-CSF受容体ファミリー、gp130受容体ファミリーのメンバーによるシグナル伝達に関与している。JAK2シグナル伝達は、プロラクチン受容体から下流で活性化される。複数の研究により、骨髄増殖性疾患、例えば真性赤血球増加症、重要な血小板血症および突発性骨髄線維症などにおける後天的な活性化JAK2突然変異(JAK2V617F)についての高い有病率が確認されている。突然変異JAK2タンパク質は、サイトカイン刺激の非存在下において、下流シグナル伝達を活性化して、自律増殖および/またはサイトカイン類に対する過感受性を引き起こし、これらの疾患を発症させる際に機能すると考えられている。JAK2機能調節不全を引き起こす更なる突然変異または転座は、その他の悪性腫瘍にて記述されている(Ihle J.N. and Gilliland D.G., *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2007, 17:8; Sayyah J. and Sayeski P.P., *Curr. Oncol. Rep.*, 2009, 11: 117)。JAK2の阻害剤は、骨髄増殖性疾患において有用であることが記述されている(Santos et al., *Blood*, 2010, 115:1131; Barosi G. and Rosti V., *Curr. Opin. Hematol.*, 2009, 16:129, Atallah E. and Versotvsek S., *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2009, 9:663)。

【0022】

JAK3は、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15およびIL-21サイトカイン受容体の複合体中に存在している共通サイトカイン受容体鎖と独占的に関連がある。JAK3は、免疫細胞内で優先的に発現しており、インターロイキン受容体によるチロシンリン酸化を介して、その活性化に応答するシグナルを変換する。JAK3の発現は、大部分が造血性細胞に限られており、サイトカインシグナル伝達におけるその役割は、その他のJAK類よりも更に制限されると考えられる。JAK3の突然変異は、重症複合免疫不全症(SCID)へと至らしめる(O'Shea et al., 2002, *Cell*, 109(suppl.):S121-S131)。リンパ球を調節する場合のその役割に基づいて、JAK3およびJAK3が介在する経路は、免疫抑制の適応症(例えば、移植拒絶反応および関節リウマチ関節炎)についての標的とされている(Baslund et al., 2005, *Arthritis* 50

s & Rheumatism 52:2686-2692; Changelian et al., Science 2003, 302: 875-878)。

【0023】

TYK2は、IFN- γ 、IL-6、IL-10およびIL-12シグナル伝達に関与している。生物化学試験および標的化遺伝子マウスにより、免疫力におけるTYK2の極めて重要な役割が見出された。Tyk2-欠損マウスは、生存能力および繁殖能力が高いが、複数の免疫学的欠陥を示し、感染に対する高感受性および腫瘍監視機構の欠損が顕著である。一方で、TYK2の阻害により、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患および炎症性疾患への耐性は高くなつた。特に、Tyk2標的化は、IL-12-、IL-23-またはタイプ1-IFN介在性疾患を治療するための有望なストラテジーであると思われる。これらには、関節リウマチ、多発性硬化症、狼瘡、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、サルコイドーシスおよび腫瘍が挙げられるが、これらに限定するものではない(Shaw, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 11594-11599; Ortmann, R.A., and Shevach, E.M. Clin. Immunol., 2001, 98, 109-118; Watford et al., Immunol. Rev., 2004, 202: 139) ["Janus Kinase(JAK) Inhibitors in Rheumatoid Arthritis." Current Rheumatology Reviews, 2011, 7, 306-312]。

【0024】

IL-12およびIL-23サイトカイン(Ustekinumab)の共通p40サブユニットを標的とする完全なヒトモノクローナル抗体は、最近、中程度から重度のブラーク乾癬の治療用として欧州委員会により承認された(Krueger et al., 2007, N. Engl. J. Med. 356:580-92; Reich et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2009, 8:355-356)。さらに、IL-12およびIL-23経路を標的とする抗体は、クローグン病を治療するための治験に供された(Mannon et al., N. Engl. J. Med. 2004, 351: 2069-79)。

【0025】

調節不全のJAK-介在性応答が、細胞に正または負の影響を及ぼして、過剰活性化および悪化または免疫不全症および造血不全症各々へと至らしめる場合に、JAKキナーゼの阻害剤を使用するための有用性が示唆される。JAK/STATシグナル伝達経路は、様々な過剰増殖プロセスおよび癌関連プロセス、例えば細胞周期の進行、アポトーシス、血管形成、浸潤、転移および免疫系の回避に関係がある(Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434)。さらに、JAK/STATシグナル伝達経路は、造血性細胞の発生および分化、炎症促進および炎症抑制の双方ならびに免疫応答の制御に重要である(O'Sullivan et al., Molecular Immunology 2007, 44:2497)。

【0026】

故に、JAK/STAT経路、特に4つのJAKファミリーの全てのメンバーは、喘息反応、慢性閉塞性肺疾患、気管支および下気道の他の関連炎症性疾患に関する発症機序において関与すると考えられる。JAK/STAT経路は、炎症性疾患/眼の症状、例えば、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎ならびに慢性アレルギー性応答において機能することにも関与している。サイトカインは、JAKキナーゼの様々なタイプを活用するので(O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623)、特定のサイトカインと関連する疾患またはJAK/STAT経路における突然変異または多形性に関連する疾患において、ファミリー内で選択的プロファイルが異なるJAKキナーゼのアンタゴニストが有用であり得る。

【0027】

関節リウマチ(RA)は、慢性の関節炎を特徴とする自己免疫疾患である。JAK阻害剤を用いて治療された関節リウマチ患者では、JAK1およびJAK3の阻害が、リンパ球の機能に重要である複数のサイトカイン類、例えば、インターロイキン-2(IL-2)、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15およびIL-21によるシグナル伝達を遮断することが示された[Fleischmann, R. et al. "Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis." N. Engl. J. Med. 2012, 367, 495-507]。特異的なJAKアイソフォームを直接不活性化する低分子阻害剤は、RAの臨床的症状を減少させるのみならず、RA疾患の進行を駆動させる場合に重要である多くの炎症促進サイトカインの上方調節も抑制するということが推測さ

れる["Inhibitor of JAK for the treatment of rheumatoid arthritis: rationale and clinical data." Clin. Invest. (2012) 2(1), 39-47]。

【0028】

STAT3またはSTAT5の持続的活性化は、広範囲の固形ヒト腫瘍、例えば乳房、膵臓、前立腺、卵巣および肝臓癌、ならびに大多数の造血性腫瘍、例えばリンパ腫および白血病においても実証されている。即ち、多くの造血性腫瘍においてJAK/STATシグナル伝達の不活性化は、細胞増殖の阻害および/またはアポトーシスの誘導をもたらす。腫瘍細胞内のSTAT3は、様々なキナーゼにより活性化され得るが、JAK2は、様々な固体腫瘍に由来するヒト腫瘍細胞系においてSTAT3活性化を介在する最も重要な上流アクチベーターであることを示している [Mohamad Bassam Sonbol, Belal Firwana, Ahmad Zarzour, Mohammad Morad, Vishal Rana and Ramon V. Tiu "Comprehensive review of JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms." Therapeutic Advances in Hematology 2013, 4(1), 15-35; Hedvat M, Huszar D, Herrmann A, Gozgit J M, Schroeder A, Sheehy A, et al. "The JAK2 inhibitors AZD1480 potently blocks Stat3 signaling and oncogenesis in solid tumors." Cancer Cell 2009; 16(6):487-97.]。それ故に、JAKキナーゼの阻害は、これら疾患の治療的処置において有益な役割を有し得る。

10

【0029】

タンパク質キナーゼ阻害剤が、免疫抑制剤および抗炎症薬ならびに癌用薬剤双方の新規薬剤カテゴリーとして注目を集めていることは疑いがない。そのため、臓器移植のための免疫抑制剤および抗腫瘍剤、ならびに自己免疫疾患(例えば、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、喘息、I型糖尿病、炎症性腸疾患、クロhn病、真性赤血球增加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、自己免疫性の甲状腺疾患、アルツハイマー病)、過活動炎症応答に関する疾患(例えば、湿疹)、アレルギー、慢性の閉塞性肺疾患、気管支炎、癌(例えば、前立腺、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、白血病、多発性骨髄腫)、ならびに数例挙げた他の治療剤を原因とする幾つかの免疫反応(例えば、皮膚皮疹または接触皮膚炎または下痢)が関与する疾患を、予防および治療するための剤として作用するタンパク質キナーゼを阻害する新規または改良された薬剤(例えば、オーロラ阻害剤、FLT3阻害剤およびJanusキナーゼ阻害剤)が、依然として必要とされている。本明細書に記述された化合物、組成物および方法は、これらの必要性およびその他の目標を解決する。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0030】

本発明は、1以上のタンパク質キナーゼ(例えば、JAK、FLT3およびオーロラキナーゼ活性)を阻害、制御および/または調節する化合物を提供するものであり、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶反応およびその併存疾患を治療するために有用である。本発明は、化合物の製造方法、哺乳類(特にヒト)における前記疾患の治療において前記化合物を使用する方法およびこれらの化合物を含有する医薬組成物も提供する。本明細書に開示された化合物または医薬組成物は、臨床的用途としての良好な可能性を有する。類似の化合物と比較すると、本明細書に開示された化合物は、良好な薬理学的活性、薬物動態特性、物理学的および化学特性および/または低毒性を有する。特に、本発明の化合物は、インビボの薬物動態実験において、標的キナーゼに対する強力な阻害活性、最適な選択性、提示された良好な吸収および高いバイオアベイラビリティを示した。

30

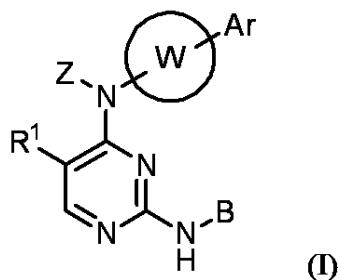
【課題を解決するための手段】

【0031】

具体的には、一態様において、本明細書は、式(I):

40

【化1】



10

(式中、W、Ar、Z、BおよびR¹の各々は、本明細書に定義されたとおりである)
の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、代謝物、医薬的に許容される塩またはプロドラッグを提供する。

【0032】

一実施形態において、

Wは、4~7員飽和单環式ヘテロシクリレン(heterocyclylene)環であり、ここでWは、所望により1、2、3、4または5つのR²基により置換されていてもよい；

Arは、C₆-C₁₂アリールまたは5~12員ヘテロアリールであり、ここでArは、所望により1、2、3、4または5つのR⁸基により置換されていてもよい；

Zは、H、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルまたは3~12員ヘテロサイクリルであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルおよび3~12員ヘテロサイクリルの各々は、所望により、独立して1、2、3、4または5つのR³基により置換されていてもよい；

Bは、ピラゾリル、イミダゾリルまたはインダゾリルであり、ここでBは、所望により1、2、3、4または5つのR⁴基により置換されていてもよい；

R¹は、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3~12員ヘテロサイクリル、C₆-C₁₂アリール、5~12員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵、-N(R^c)S(=O)_mR⁵または-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3~12員ヘテロサイクリル、C₆-C₁₂アリールおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよく；

各R²、R³、R⁴およびR⁸は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリル、5~12員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵、-N(R^c)S(=O)_mR⁵または-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2、3、4または5つのR⁹基により置換されていてもよい；

各R⁵は、独立して、H、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アミノアルキル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリールであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂ア 40

50

ルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アミノアルキル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい；

各々R⁶およびR⁷は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリールであるか、あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリール基を形成しており、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されていてもよい；

各R⁹は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、N₃、OH、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アミノアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリル、5~12員ヘテロアリール、-NH(CH₂)_n-(C₃-C₁₂シクロアルキル)、-NH(CH₂)_n-(C₆-C₁₂アリール)、-NH(CH₂)_n-(3~12員ヘテロサイクリル)、-NH(CH₂)_n-(5~12員ヘテロアリール)、-N[(CH₂)_n-(C₃-C₁₂シクロアルキル)]₂、-N[(CH₂)_n-(C₆-C₁₂アリール)]₂、-N[(CH₂)_n-(3~12員ヘテロサイクリル)]₂、-N[(CH₂)_n-(5~12員ヘテロアリール)]₂、-O(CH₂)_n-(C₃-C₁₂シクロアルキル)、-O(CH₂)_n-(C₆-C₁₂アリール)、-O(CH₂)_n-(3~12員ヘテロサイクリル)または-O(CH₂)_n-(5~12員ヘテロアリール)であり；

各々R^a、R^bおよびR^cは、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3~6員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₄アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、C₆-C₁₂アリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₆-C₁₂アリール)、5~12員ヘテロアリールまたは-(C₁-C₄アルキレン)-(5~12員ヘテロアリール)であるか、あるいはR^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、3~8員ヘテロサイクリル基を形成しており、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3~6員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₄アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、C₆-C₁₂アリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₆-C₁₂アリール)、5~12員ヘテロアリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(5~12員ヘテロアリール)および3~8員ヘテロサイクリル基は、所望により、F、Cl、Br、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシリルおよびC₁-C₆アルキルアミノから独立して選択される1、2、3または4つの置換基により置換されていてもよい；

各nは、独立して、0、1、2、3または4であり；および

各mは、独立して、1または2である。

【0033】

別の実施形態において、Ar¹は、フェニルであるか、または5~6員ヘテロアリールであり、ここでAr¹は、所望により、1、2、3または4つのR⁸基により置換されていてもよい。

【0034】

一実施形態において、Ar¹は、フェニル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリドニル、ピリミジニル、ピリミドニル、ピリダジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニルまたはトリアジニルであり、ここでAr¹は、所望により1、2または3つのR⁸基により置換されていてもよい。

【0035】

別の実施形態において、Z¹は、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキルまたは3~6員ヘテロサイクリルであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキルおよび3~6員ヘテロサイクリルの各々は、所望により独立して1、2または3つのR³基により置換されていてもよい。

てもよい。

【 0 0 3 6 】

一実施形態において、Zは、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【 0 0 3 7 】

別の実施形態において、R¹は、H、F、Cl、Br、CN、N₃、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、3~6員ヘテロサイクリル、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキルおよび3~6員ヘテロサイクリルの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されてもよい。
10

【 0 0 3 8 】

一実施形態において、R¹は、H、F、Cl、Br、CN、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルであり、ここで前記メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されてもよい。
20

【 0 0 3 9 】

別の実施形態において、R²、R⁴およびR⁸の各々は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、N₃、NO₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、3~6員ヘテロサイクリル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されてもよい。
30

【 0 0 4 0 】

一実施形態において、R²、R⁴およびR⁸の各々は、独立して、H、F、Cl、CN、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、C₃-C₆シクロアルキル、4~6員ヘテロサイクリル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、C₃-C₆シクロアルキル、4~6員ヘテロサイクリル、フェニルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つのR⁹基により置換されてもよい。
40

【 0 0 4 1 】

別の実施形態において、各R⁵は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-
50

C_6 アミノアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ アルキルアミノ、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルまたは5~6員ヘテロアリールであり、ここで前記 $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_2\text{-}C_6$ アルケニル、 $C_2\text{-}C_6$ アルキニル、 $C_1\text{-}C_6$ ハロアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ アルコキシル、 $C_1\text{-}C_6$ アミノアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ アルキルアミノ、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つの R^9 基により置換されていてもよい。

【0042】

一実施形態において、 R^6 および R^7 の各々は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、 $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_2\text{-}C_6$ アルケニル、 $C_2\text{-}C_6$ アルキニル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルまたは5~6員ヘテロアリールであるか、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルまたは5~6員ヘテロアリール基を形成しており、ここで前記 $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_2\text{-}C_6$ アルケニル、 $C_2\text{-}C_6$ アルキニル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により独立して、1、2または3つの R^9 基により置換されていてもよい。

【0043】

別の実施形態において、各 R^9 は、独立して、F、Cl、Br、CN、 N_3 、OH、 NH_2 、 $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_2\text{-}C_6$ アルケニル、 $C_2\text{-}C_6$ アルキニル、 $C_1\text{-}C_6$ ハロアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ アルコキシル、 $C_1\text{-}C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ アルキルアミノ、 $C_1\text{-}C_6$ アミノアルキル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリル、5~6員ヘテロアリール、 $-NH(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_6\text{シクロアルキル})$ 、 $-NH(CH_2)_n\text{-}$ フェニル、 $-NH(CH_2)_n\text{-}$ (3~6員ヘテロサイクリル)、 $-NH(CH_2)_n\text{-}$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-N[(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_6\text{シクロアルキル})]_2$ 、 $-N[(CH_2)_n\text{-}$ フェニル] $_2$ 、 $-N[(CH_2)_n\text{-}$ (3~6員ヘテロサイクリル)] $_2$ 、 $-N[(CH_2)_n\text{-}$ (5~6員ヘテロアリール)] $_2$ 、 $-O(C_2H_5)_n\text{-}(C_3\text{-}C_6\text{シクロアルキル})$ 、 $-O(CH_2)_n\text{-}$ フェニル、 $-O(CH_2)_n\text{-}$ (3~6員ヘテロサイクリル)または $-O(CH_2)_n\text{-}$ (5~6員ヘテロアリール)である。

【0044】

一実施形態において、各 R^a 、 R^b および R^c は、独立して、H、 $C_1\text{-}C_4$ アルキル、 $C_2\text{-}C_4$ アルケニル、 $C_2\text{-}C_4$ アルキニル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、 $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}(C_3\text{-}C_6\text{シクロアルキル})$ 、3~6員ヘテロサイクリル、 $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}$ (3~6員ヘテロサイクリル)、フェニル、 $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}$ フェニル、5~6員ヘテロアリールまたは $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}$ (5~6員ヘテロアリール)であるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、3~6員ヘテロサイクリル基を形成しており、ここで前記 $C_1\text{-}C_4$ アルキル、 $C_2\text{-}C_4$ アルケニル、 $C_2\text{-}C_4$ アルキニル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、 $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}(C_3\text{-}C_6\text{シクロアルキル})$ 、3~6員ヘテロサイクリル、 $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}$ (3~6員ヘテロサイクリル)、フェニル、 $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}$ フェニル、5~6員ヘテロアリールおよび $-(C_1\text{-}C_2\text{アルキレン})\text{-}$ (5~6員ヘテロアリール)の各々は、所望により、F、Cl、CN、 N_3 、OH、 NH_2 、 $C_1\text{-}C_4$ アルキル、 $C_1\text{-}C_4$ ハロアルキル、 $C_1\text{-}C_4$ アルコキシおよび $C_1\text{-}C_4$ アルキルアミノから独立して選択される1、2または3つの置換基により置換されていてもよい。

【0045】

別の実施形態において、Wは、下記複素環化合物の内の1つから得られる飽和单環式ヘテロシクリン環である：

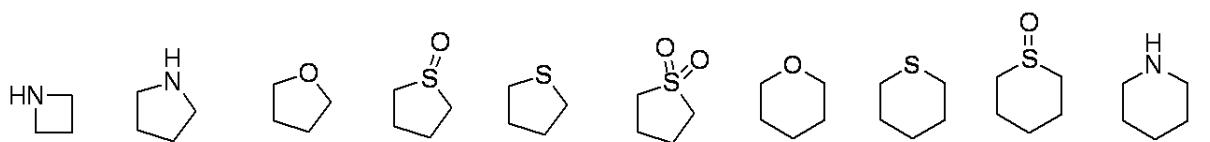
10

20

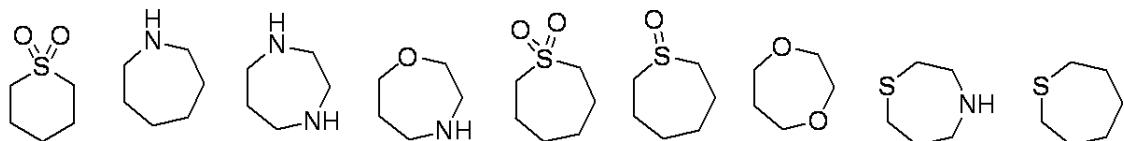
30

40

【化2】

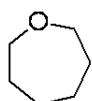


(W-1)、(W-2)、(W-3)、(W-4)、(W-5)、(W-6)、(W-7)、(W-8)、(W-9)、(W-10),



10

(W-11)、(W-12)、(W-13)、(W-14)、(W-15)、(W-16)、(W-17)、(W-18)、(W-19)



または (W-20)、

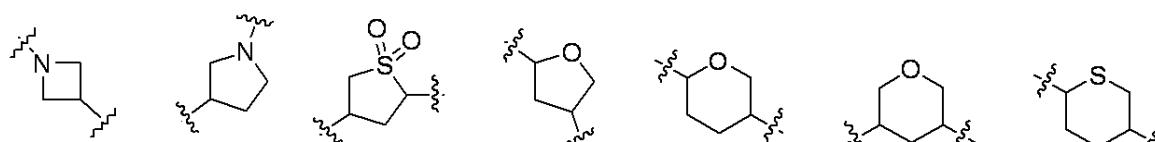
20

であり、ここでWは、所望により、1、2または3つのR²基により置換されていてもよい。

【0046】

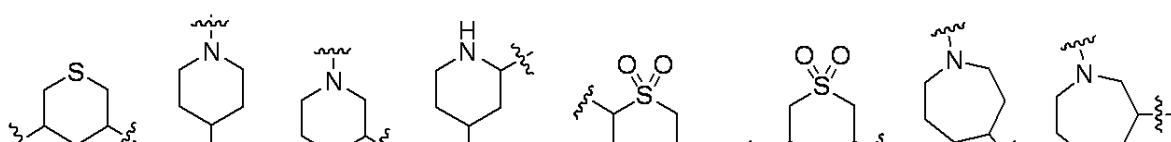
一実施形態において、Wは、下記：

【化3】



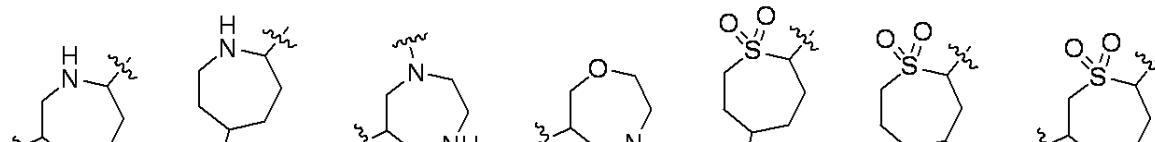
(W-31)、(W-32)、(W-33)、(W-34)、(W-35)、(W-36)、(W-37)、

30



(W-38)、(W-39)、(W-40)、(W-41)、(W-42)、(W-43)、(W-44)、(W-45)、

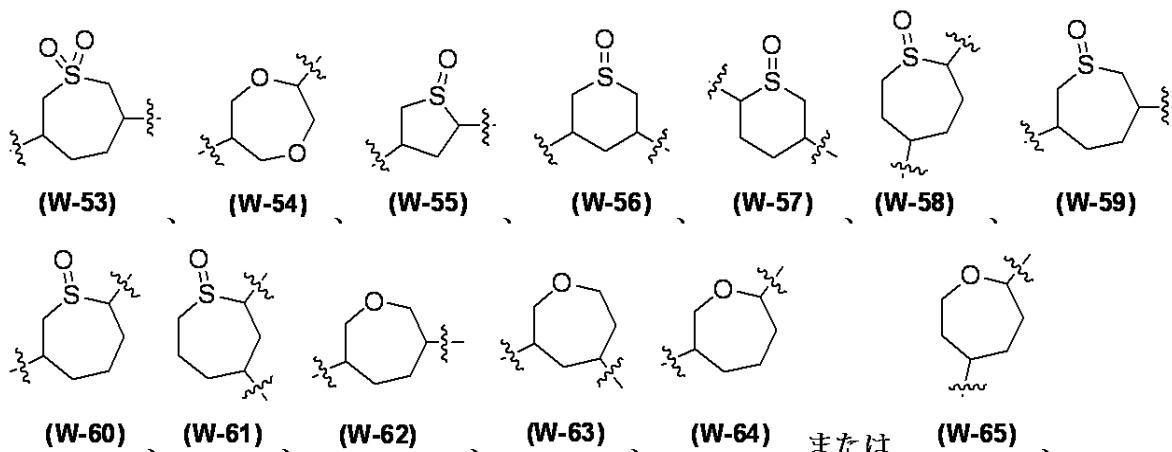
30



(W-46)、(W-47)、(W-48)、(W-49)、(W-50)、(W-51)、(W-52)、

40

【化4】

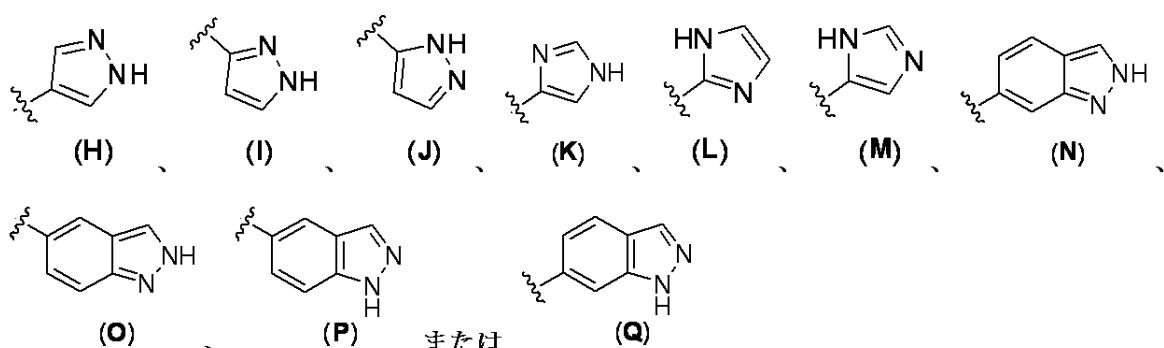


であり、ここでWは、所望により、1、2または3つのR²基により置換されていてもよい。

【0047】

別の実施形態において、Bは下記：

【化5】



であり、ここでBは、所望により、1、2または3つのR⁴基により置換されていてもよい。

【0048】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、本明細書に開示された化合物、および医薬的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、ビヒクルまたはその組み合わせを含む医薬組成物である。

【0049】

一態様において、化学療法剤、抗増殖剤、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤、アドレナリン作動受容体アゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイドGRアゴニスト、抗コリン剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、免疫修飾因子、アテローム性動脈硬化症の治療剤、肺線維症の治療剤およびその組合せからなる群から選択される治療薬をさらに含む、本明細書に開示された医薬組成物が提供される。

【0050】

別の態様において、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された医薬組成物を、患者に投与することにより、患者におけるタンパク質キナーゼ介在性疾患の重症度を防止、管理、治療または軽減する方法である。

【0051】

一態様において、タンパク質キナーゼ介在性疾患は、JAK-、FLT3-またはオーロラ介在性疾患である。

【0052】

別の態様において、タンパク質キナーゼ介在性疾患は、増殖性疾患、自己免疫疾患、ア

20

30

40

50

レルギー性疾患、炎症性疾患または移植拒絶反応である。

【0053】

別の態様において、タンパク質キナーゼ介在性疾患とは、癌、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、全身性紅斑性狼瘡、皮膚紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、I型糖尿病、アレルギー性気道疾患、副鼻腔炎、湿疹、蕁麻疹、食品アレルギー、昆虫毒アレルギー、炎症性腸症候群、クローン病疾患、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、臓器移植拒絶反応、組織移植拒絶反応または細胞移植拒絶反応である。

【0054】

10

別の態様において、本明細書において提供されるものは、患者におけるタンパク質キナーゼ介在性疾患の重症度を予防、管理、治療または軽減する際に使用するための本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。

【0055】

20

別の態様において、本明細書において提供されるものは、癌、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、全身性および皮膚紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、I型糖尿病、アレルギー性気道疾患、副鼻腔炎、湿疹、蕁麻疹、食品アレルギー、昆虫毒アレルギー、炎症性腸症候群、クローン病、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、臓器移植拒絶反応、組織移植拒絶反応または細胞移植拒絶反応を治療するための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。

【0056】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、本明細書に開示された化合物または医薬組成物を用いるタンパク質キナーゼの活性を調節する方法である。

【0057】

一態様において、タンパク質キナーゼは、JAKキナーゼ、FLT3キナーゼ、オーロラキナーゼまたはその組み合わせである。

【0058】

30

別の態様において、本明細書において提供されるものは、タンパク質キナーゼの活性を調節する際に使用するための、本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。

【0059】

さらに別の態様において、本明細書において提供されるものは、タンパク質キナーゼの活性を調節するための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。

【0060】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、式(1)により示される化合物の製造、分離および精製のための方法である。

【0061】

40

別の態様において、本明細書において提供されるものは、本明細書に開示された化合物または医薬組成物を用いて、Janusキナーゼの活性を調節する方法である。

【0062】

生物学的試験結果は、本明細書において提供される化合物は、Janusキナーゼのより望ましい阻害剤として使用され得ることを示す。

【0063】

本明細書において開示されるあらゆる態様は、態様が本発明の異なる態様として記載されていたとしても、それらが互いに矛盾しない限り他の態様と組み合わされ得る。さらに、一態様において任意の技術的特徴は、態様が本発明の異なる態様の下で記載されていたとしても、それらが互いに矛盾しない限り、他の態様において対応する技術的特徴に適用され得る。

50

【 0 0 6 4 】

先の記載は、本発明の特定の態様を単に要約するのみであり、制限することを意図したものでは全くない。これらの態様ならびに他の態様および態様を、以下にさらに十分に記載する。

【発明の詳細な説明】**【 0 0 6 5 】****定義および一般用語**

本発明の特定の態様に詳しく言及し、その例を付随する構造および式で例示する。本発明は、請求の範囲により定義される本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替物、改良物および等価物に及ぶことを意図する。当業者は、本発明の実施に際して用いられ得る本明細書に記載するものと同様または同等の多くの方法および物質を認識する。本発明は、本明細書に記載の方法および物質に制限されることはない。1以上の組み込まれる文献、特許および同様の資料が、本願(例えば、定義される用語、用語の用法、記載される技術などが挙げられるが、これらに限定されない)と異なるか、または相反する場合には本願に従う。10

【 0 0 6 6 】

さらに、本発明のある特徴は、明確性のために、様々な態様の内容において記述されることが更に理解され、1つの態様を組合せて提供され得ることが理解されよう。反対に、簡潔性のために、1つの態様の内容に記述された様々な発明の特徴は、別々またはあらゆる適切なサブコンビネーションにおいて提供される。20

【 0 0 6 7 】

他に定義しない限り、本明細書で用いるすべての技術的及び科学的用語は、通常当業者により理解されることと同じ意味を有する。本明細書で参照する全ての特許および公報は、出典明示により本明細書の一部とする。

【 0 0 6 8 】

本明細書で用いる場合、他に断りのない限り、以下の定義が適用できる。本発明の目的で、化学元素を、Periodic Table of the Elements、CAS version、and the Handbook of Chemistry and Physics、75th Ed. 1994に従って特定する。さらに、有機化学の一般原則は、Sorrell et al., "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito:1999、and Smith et al., "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York:2007に記載されており、この内容全体は出典明示により本明細書の一部とする。30

【 0 0 6 9 】

本明細書で用いる文法上の冠詞「a」、「an」および「the」は、本明細書で他に断りのない限り、あるいは文脈から明らかに矛盾しない限り、「少なくとも1つの」または「1以上の」を包含すると解される。従って、本明細書に使用される冠詞は、文法上の冠詞の対象の1または1以上(即ち、少なくとも1つの)を言う。一例として、「成分」とは、1以上の成分を意味し、そのため可能であれば、記載した態様の実施において、1以上の成分が検討されるか、実施されるか、または用いられ得る。

【 0 0 7 0 】

用語「対象」は、動物を意味する。典型的には、動物とは哺乳類である。対象はまた、例えば、霊長類(例えばヒト、雄または雌)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥などを指す。ある特定の態様において、対象は霊長類である。またさらに他の態様において、対象はヒトである。40

【 0 0 7 1 】

本明細書で用いるように、「患者」は、ヒト(成人および子供を含む)または他の動物を意味する。一態様において、「患者」はヒトを指す。

【 0 0 7 2 】

用語「含む」は、オープンエンドを意味し、これは提示された成分を含むが、他の要素を排除しない事を意味している。50

【0073】

「立体異性体」は、同一の化学構成成分を有するが、空間における原子または基の配置が異なる化合物をいう。立体異性体には、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体(ロタマー)、幾何異性体(シス/トランス)アイソマー、アトロブ異性体などが含まれる。

【0074】

「キラル」は、鏡像パートナーが重なり得ないという性質を有する分子をいうが、一方で用語「アキラル」は、それらの鏡像パートナーに対して重なり得る分子を言う。

【0075】

「エナンチオマー」は、互いに重なり合わない鏡像体である化合物の2つの立体異性体を言う。10

【0076】

「ジアステレオマー」は、2以上のキラル中心を持ち、その分子が互いに鏡像ではない化合物の立体異性体を言う。ジアステレオマーは、異なる物理学的特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性または生物学的活性を有する。ジアステレオマー混合物は、高分解能性分析方法(例えば、HPLCなどの電気泳動およびクロマトグラフィー)の下で分離してもよい。

【0077】

本明細書で用いられる立体化学の定義および慣習は、一般的にはParker et al., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York and Eliel et al., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。20

【0078】

多くの有機化合物は光学活性な形態で存在し、即ち、それらは平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性な化合物を記載する際、接頭語DおよびL、またはRおよびSを、そのキラル中心について分子の絶対配置を示すために用いる。接頭語dおよびl、または(+)および(-)を、化合物による平面偏光の回転の向きを指定するために用い、(-)またはlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdの接頭語がつく化合物は、右旋性である。特定の立体異性体は、エナンチオマーと呼んでもよく、該異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と呼ばれ、化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がない時に生じ得る。30

【0079】

本明細書に開示された化合物のあらゆる対称的な原子(例えば、炭素など)は、ラセミ体またはエナンチオマー過剰、例えば(R)-、(S)-または(R,S)-配置にて存在し得る。特定の態様において、各対称な原子は、(R)-または(S)-配置において、少なくとも 50 %エナンチオマー過剰、少なくとも 60 %エナンチオマー過剰、少なくとも 70 %エナンチオマー過剰、少なくとも 80 %エナンチオマー過剰、少なくとも 90 %エナンチオマー過剰、少なくとも 95 %エナンチオマー過剰、または少なくとも 99 %エナンチオマー過剰を有する。

【0080】

出発物質および手順の選択に応じて、化合物は、生じ得る立体異性体のうちの1つの形態もしくはその混合物として、例えばラセミ体およびジアステレオ異性体混合物のような異性体の混合物として、不斉炭素原子の数に応じて存在できる。光学活性な(R)-および(S)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて製造されるか、あるいは従来技術を用いて分割されてもよい。化合物が二重結合を含む場合、置換基はEまたはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基はcis-またはtrans-配置を有し得る。40

【0081】

いずれの得られる立体異性体の混合物も、構成成分の物理化学的差異に基づいて、純粋な、または実質的に純粋な、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーに、例えば50

クロマトグラフィーおよび／または分別結晶により分離され得る。

【0082】

最終生成物または中間体の得られるラセミ体のいずれも、当業者に公知の方法により、例えばそのジアステレオマー塩の分離により、光学アンチポードに分割できる。ラセミ生成物はまた、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を用いる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分割できる。好ましいエナンチオマーはまた、不斉合成により製造できる。例えば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981); Principles of Asymmetric Synthesis(2nd Ed. Robert et al., Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel et al., Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY, 1962); および、Wilen et al., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Chiral Separation Techniques: A Practical Approach(Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)を参照されたい。
10

【0083】

用語「互変異性体」または「互変異性体の形態」は、低いエネルギー障壁を介して相互互換できる異なるエネルギーの構造異性体を意味する。互変異性化が可能である(例えば溶液中である)とき、互変異性体の化学平衡に達し得る。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピー互変異性体(prototropic tautomer)としても知られる)は、プロトンの移動を介する相互変換を含んでおり、例えばケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化が挙げられる。原子価互変異性体は、いくつかの結合性電子の再構成による相互変換を含む。ケト-エノール互変異性化の具体的な例は、ペンタン-2,4-ジオンおよび4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オン互変異性体の相互変換である。互変異性化の別の一例は、フェノール-ケト互変異性化である。フェノール-ケト互変異性化の具体的な例は、ピリジン-4-オールおよびピリジン-4(1H)-オン互変異性体の相互変換である。他に断りのない限り、本明細書に記載の化合物のすべての互変異性体の形態は、本発明の範囲内である。
20

【0084】

本明細書に記載するとおり、本明細書に開示した化合物は、1以上の置換基で、例えば、以下に例示される置換基、あるいは本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種類により例示されるような1以上の置換基で所望により置換されてもよい。語句「所望により置換されてもよい」は、語句「置換または非置換」と区別しないで用いられることが理解されよう。用語「所望の」または「所望により」は、その次に記載される事象または状況が生じ得るが、必ずしも生じる必要はないこと、ならびに該記載が事象または状況が生じる場合およびそれが生じない場合を含むことを意味する。通例、用語「置換される」は、所与の構造中における1以上の水素基と特定の置換基の基との置き換えを意味する。他に断りのない限り、所望により置換されている基は、該基の各々置換可能な位置で置換基を有し得る。所与の構造における2以上の位置が特定の群より選択される2以上の置換基で置換され得る場合、該置換基は各位置で同一または異なっていてもよい。
30

【0085】

置換基の幾つかの非限定的例には、D、F、Cl、Br、I、CN、N₃、-CN、NO₂、-OH、-SH、-NH₂、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシリ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオリル、アルキルアミノ、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵、-N(R^c)S(=O)_mR⁵または-S(=O)_mNR^aR^bなどが挙げられ、ここで各R^a、R^b、R^c、R⁵、R⁶、R⁷、mおよびnは、本明細書に記述された定義に従う。
40

【0086】

明細書中において種々の位置で、本明細書中に開示された化合物の置換基は、群または範囲にて開示される。本発明は、前記群および範囲のメンバーのどのサブコンビネーショ
50

ンも包含することが、具体的に意図される。例えば、用語「C₁-C₆アルキル」は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキルおよびC₆アルキルを個別に開示するために具体的に意図される：用語「4~7員ヘテロサイクリル」は、4員ヘテロサイクリル、5員ヘテロサイクリル、6員ヘテロサイクリルおよび7員ヘテロサイクリルを個別に開示するために具体的に意図される。

【0087】

明細書において様々な位置で、結合基が記述される。その構造が明確に結合基を必要とする場合、その基について記載するマーカッシュ形式の変数群が、結合基であると理解される。例えば、その構造には結合基が必要であり、その変数群のためのマーカッシュ形式の基の定義が「アルキル」、「ヘテロサイクリル」または「アリール」を記載するならば、この「アルキル」、「ヘテロサイクリル」または「アリール」は、各々、連結アルキレン基、ヘテロサイクレン(heterocyclene)基またはアリーレン基を示すことが理解される。
。

【0088】

用語「アルキル」または「アルキル基」は、1~20個の炭素原子の飽和の直鎖または分枝鎖の一価炭化水素基をいい、ここで該アルキル基は、所望により、下記に記述される1以上の置換基により独立して置換されていてもよい。別段の記載が無ければ、アルキル基は、1~20個の炭素原子を含有する。一態様において、アルキル基は、1~12個の炭素原子を含有する。別の態様において、アルキル基は、1~6個の炭素原子を含有する。さらに別の態様において、アルキル基は、1~4個の炭素原子を含有する。さらに別の態様において、アルキル基は、1~3個の炭素原子を含有する。アルキル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基により独立して置換されていてもよい。
。

【0089】

アルキル基の幾つかの非限定的例は、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-ブロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、2-ブロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-ブロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-ブロピル(t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘキシリル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシリル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシリル(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂C_H₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH₃)C(CH₃)₃、1-ヘプチル、1-オクチルなどである。
。

【0090】

用語「アルキレン」は、2つ以上の水素原子の除去により、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から得られる飽和の2価または多価の炭化水素基をいう。別段の記載が無ければ、アルキレン基は、1~12個の炭素原子を含有する。一態様において、アルキレン基は、1~6個の炭素原子を含有する。別の態様において、アルキレン基は1~4個の炭素原子を含有する。別の態様において、アルキレン基は0~4個の炭素原子を含有する。別の態様において、アルキレン基は0~3個の炭素原子を含有する。さらなる別の態様において、アルキレン基は、1~2個の炭素原子を含有する。0個の炭素原子を含有するアルキレン基は、単結合をさす。アルキレン基は、メチレン(-CH₂-)、エチリデン(-CH₂CH₂-)、イソプロピリデン(-CH(CH₃)CH₂-)などにより例示される。
。

【0091】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和の部位、即ち、炭素-炭素、sp²二重結合を有する2~12個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素基をいい、ここでアルケニル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基により独立して置換さ
。

10

20

30

40

50

れでいてもよく、そして「cis」および「trans」配向性または、別方法として、「E」および「Z」配向性を有する基を含む。一態様において、アルケニル基は、2~8個の炭素原子を含有する。別の態様において、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を含有する。さらに別の態様において、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を含有する。アルケニル基の幾つかの非限定的例は、エチレニルまたはビニル(-CH=CH₂)、アリル(-CH₂CH=CH₂)などを包含する。

【0092】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和の部位、すなわち炭素-炭素、sp三重結合を有する、2~12個の炭素原子の直鎖または分岐鎖の一価の炭化水素基を意味し、ここでアルキニル基は、本明細書に記載の1以上の置換基で所望により置換されていてよい。
10 アルキニル基は、2~8個の炭素原子を含む。別の態様において、アルキニル基は、2~6個の炭素原子を含有する。さらに別の態様において、アルキニル基は、2~4個の炭素原子を含有する。アルキニル基の幾つかの非限定的例は、エチニル(-C≡CH)、プロピニル(-C≡C-CH₃)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)などを包含する。アルキニル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基により独立して置換されていてよい。

【0093】

用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して主鎖炭素原子に結合する前記で定義されるアルキル基を意味する。別段の記載が無ければ、アルコキシ基は1~12個の炭素原子を含有する。一態様において、アルコキシ基は1~6個の炭素原子を含む。別の態様において、アルコキシ基は、1~4個の炭素原子を含有する。さらに別の態様において、前記アルコキシ基は、1~3個の炭素原子を含有する。アルコキシ基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基により独立して置換されていてよい。
20

【0094】

幾つかの非限定的なアルコキシ基の例としては、メトキシ(MeO、-OCH₃)、エトキシ(EtO、-OCH₂CH₃)、1-プロポキシ(n-PrO、n-プロポキシ、-OCH₂CH₂CH₃)、2-プロポキシ(i-PrO、i-プロポキシ、-OCH(CH₃)₂)、1-ブトキシ(n-BuO、n-ブトキシ、-OCH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロポキシ(i-BuO、i-ブトキシ、-OCH₂CH(CH₃)₂)、2-ブトキシ(s-BuO、s-ブトキシ、-OCH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロポキシ(t-BuO、t-ブトキシ、-OC(CH₃)₃)、1-ペントキシ(n-ペントキシ、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペントキシ(-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペントキシ(-OCH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブトキシ(-OC(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブトキシ(-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブトキシ(-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブトキシ(-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)などが挙げられる。
30

【0095】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」または「ハロアルコキシ」は、場合に応じて、1以上のハロゲン原子で置換されていてよいアルキル、アルケニル、またはアルコキシであってもよい。ハロアルキルおよびハロアルコキシの幾つかの非限定的例は、トリフルオロメチル(-CF₃)、トリフルオロメトキシ(-OCF₃)、ジフルオロエチル(-CH₂CHF₂、-CF₂CH₃、-CHFCH₂F)、トリフルオロエチル(-CH₂CF₃、-CF₂CH₂F、-CFHCHF₂)などを包含する。
40

【0096】

用語「ヒドロキシアルキル」および「ヒドロキシアルコキシ」とは、アルキルまたはアルコキシをいい、場合に応じて、1以上のヒドロキシで置換されていてよい。ヒドロキシアルキルおよびヒドロキシアルコキシの幾つかの非限定的例には、ヒドロキシメチル(-CH₂OH)、2-ヒドロキシエチル(-CH₂CH₂OH)、1-ヒドロキシエチル(-CH(OH)CH₃)、2-ヒドロキシプロパン-2-イル(-COH(CH₃)₂)、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル(-CH₂COH(CH₃)₂)、3-ヒドロキシプロピル(-CH₂CH₂CH₂OH)、2-ヒドロキシプロピル(-CH₂CH(OH)CH₃)、ヒドロキシメトキシ(-OCH₂OH)などが挙げられる。

【0097】

用語「炭素環」、「カルボサイクリル」または「炭素環式環」は、単環式、二環式、または三環式の環系として3~12個の炭素原子を有する、一価または多価の非芳香族性の飽
50

和または部分不飽和の環を意味する。一態様において、カルボビサイクリル系を指すカルボサイクリルには、スピロカルボビサイクリル、縮合カルボビサイクリルまたは架橋カルボビサイクリルが包含される。カルボサイクリル基の幾つかの非限定的例は、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニルを包含する。カルボサイクリル基の非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペニタ-1-エニル、1-シクロペニタ-2-エニル、1-シクロペニタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニルなどを包含する。

【0098】

用語「シクロアルキル」は、単環式、二環式、または三環式の環系として3~12個の炭素原子を有する、一価または多価の飽和環を意味する。このビシクロアルキルは、スピロビシクロアルキル、縮合ビシクロアルキルまたは架橋ビシクロアルキルをいう。一態様において、シクロアルキルは、3~12個の炭素原子を含有する。別の態様において、シクロアルキルは、3~8個の炭素原子を含有する。さらに別の態様において、シクロアルキルは、3~6個の炭素原子を含有する。シクロアルキルの幾つかの非限定的な例には、C₃-C₆シクロアルキルが挙げられ、これはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルをいう。シクロアルキル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基により独立して置換されていてもよい。

【0099】

本明細書において互換的に使用される用語「複素環」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロシクリレン環」または「複素環式環」は、3~12個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分的な不飽和の、非芳香族性単環式、二環式または三環式環をいい、この少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、結合された炭素または窒素であってもよく、この中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、所望により酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。ヘテロサイクリルは、飽和ヘテロサイクリル(即ち、ヘテロシクロアルキル)および部分不飽和ヘテロサイクリルを含有する。ヘテロサイクリルは、分子の残余部分との1以上の結合点を有する。ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、1,3-ジオキソラニル、ジチオラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサンニル、チオキサンニル、ジチアニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、オキサゼピニル(例えば、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサゼピニル)、ジアゼピニル(例えば、1,4-ジアゼピニル、1,2-ジアゼピニル)、ジオキシピニル(例えば、1,4-ジオキシピニル、1,2-ジオキシピニル)、チアゼピニル(例えば、1,4-チアゼピニル、1,2-チアゼピニル)、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル、2-アザスピロ[4.4]ノナニル、1,6-ジオキサスピロ[4.4]ノナニル、2-アザスピロ[4.5]デカニル、8-アザスピロ[4.5]デカニル、7-アザスピロ[4.5]デカニル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカニル、2-アザスピロ[5.5]ウンデカニル、オクタヒドロ-1H-イソインドリル、オクタヒドロシクロペニタ[c]ピロリル、インドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラニル、デカヒドロイソキノリニルなどが挙げられる。3~12員ヘテロサイクリル(-CH₂-基は、-C(=O)-官能基により置換されている)の幾つかの非限定的例には、2-オキソピロリジニル、オキソ-1,3-チアゾリジニル、2-ピペラジノニルおよび3,5-ジオキソピペリジニルが挙げられる。3~12員ヘテロサイクリル(環硫黄原子が酸化されている)の幾つかの非限定的例は、スルホラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニルなどである。ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基により置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0100】

一態様において、ヘテロサイクリルは、3~8員ヘテロサイクリルであってもよく、これは3~8個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分不飽和の非芳香族環の単環式環または二環式環をいい、少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であってもよく、この環中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。3~8員ヘテロサイクリルは、3~8員飽和ヘテロサイクリルおよび部分不飽和ヘテロサイクリルを含有する。環窒素原子は、所望により、酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。3~8員ヘテロサイクリルは、分子の残余部分との1以上の結合点を有する。3~8員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサンニル、チオキサンニル、ジチアニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニルおよびチアゼピニルなどが挙げられる。3~8員ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0101】

別の態様において、ヘテロサイクリルは、4員ヘテロサイクリルであってもよく、これは4個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分的な不飽和の非芳香族の単環式環をいい、この少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であり、この環中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、所望により酸化され、N-オキシドを形成してもよい。4員ヘテロサイクリルは、4員の飽和または部分不飽和のヘテロサイクリルを包含する。4員ヘテロサイクリルは、分子の残余部分との1以上の結合点を有する。4員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニルなどが挙げられる。4員ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0102】

別の態様において、ヘテロサイクリルは、5員ヘテロサイクリルであってもよく、これは5個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分不飽和の非芳香族環の単環式環をいい、少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であり、この環中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、所望により、酸化され、N-オキシドを形成してもよい。5員ヘテロサイクリルは、5員飽和ヘテロサイクリルおよび部分不飽和ヘテロサイクリルを含有する。5員複素環は、分子の残余部分との1以上の結合点を有する。5員複素環の幾つかの非限定的例には、ピロリジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ジヒドロピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、1,3-ジオキソラニル、ジチオラニル、イソキサンジニル、イソチアゾリジニルなどが挙げられる。-CH₂-基が-C(=O)-基により置換されている5員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、2-オキソピロリジニル、オキソ-1,3-チアゾリジニルなどが挙げられる。環硫黄原子が酸化されている5員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例は、1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェニルである。5員ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0103】

別の態様において、ヘテロサイクリルは、6員ヘテロサイクリルであってもよく、これ

は6個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分不飽和の非芳香族環の単環式環をいい、少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であり、この環中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、所望により酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。6員ヘテロサイクリルは、6員飽和ヘテロサイクリルおよび部分不飽和ヘテロサイクリルを含有する。6員ヘテロサイクリルは、分子の残余部分との1以上の結合点を有する。6員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサン二量体、チオキサン二量体、ジチアニルなどが挙げられる。-CH₂-基が-C(=O)-基により置換されている6員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、2-ピペリジノイル、3,5-ジオキソピペリジニル、1,2-オキサジナニル、1,2-チアジナニル、ヘキサヒドロピリダジニルなどが挙げられる。環硫黄原子が酸化されている6員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例は、1,1-ジオキソテトラヒドロチオモルホリニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラニルなどである。6員ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0104】

別の態様において、複素環は、7員ヘテロサイクリルであってもよく、これは7個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分不飽和の非芳香族環の単環式環をいい、少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であり、この環中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、所望により酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。7員ヘテロサイクリルは、7員飽和ヘテロサイクリルおよび部分不飽和ヘテロサイクリルを含有する。7員ヘテロサイクリルは、分子の残余部分との1以上の結合点を有する。7員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル(1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサゼピニル)、ジアゼピニル(1,4-ジアゼピニル、1,2-ジアゼピニル)、ジオキピニル(1,4-ジオキシピニル、1,2-ジオキシピニル)、チアゼピニル(1,4-チアゼピニル、1,2-チアゼピニル)などが挙げられる。-CH₂-基が-C(=O)-基により置換されている7員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例には、7-オキソアゼパニルなどが挙げられる。環硫黄原子が酸化されている7員ヘテロサイクリルの幾つかの非限定的例は、1,1-ジオキソチエパニルなどである。7員ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0105】

別の態様において、ヘテロサイクリルは、3~6員ヘテロサイクリルであってもよく、これは3~6個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分不飽和の非芳香族環の単環式環をいい、少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であり、この環中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、所望により、酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。3~6員ヘテロサイクリルは、分子の残余部分との1以上の結合点を有しており、かつ3~6員ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0106】

別の態様において、ヘテロサイクリルは、4~6員ヘテロサイクリルであってもよく、これは4~6個の環原子を含有する一価または多価の、飽和または部分不飽和の非芳香族環の単環式環をいい、少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であり、この環中の-CH₂-基は、所

10

20

30

40

50

望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されてもよい。環窒素原子は、所望により、酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。4~6員ヘテロサイクリルは、分子の残余部分との1以上の結合点を有しており、かつ4~6員ヘテロサイクリル基は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0107】

別の態様において、ヘテロサイクリルは、4~7員飽和単環式ヘテロシクリレン環であってもよく、これは4~7個の環原子を含有する一価または多価の、飽和の単環式環をいい、環の少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され、別段の記載が無ければ、これは結合された炭素または窒素であり、この環中の-CH₂-基は、所望により-C(=O)-基により置換されていてもよい。環硫黄原子は、所望により酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、所望により酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。4~7員飽和単環式ヘテロシクリレン環は、分子の残余部分との1以上の結合点を有する。4~7員飽和単環式ヘテロシクリレン環は、4員飽和単環式ヘテロシクリレン環、5員飽和単環式ヘテロシクリレン環、6員飽和単環式ヘテロシクリレン環および7員飽和単環式ヘテロシクリレン環を含有する。4~7員飽和単環式ヘテロシクリレン環は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0108】

4~7員飽和単環式ヘテロシクリレン環の幾つかの非限定的例には、4員飽和単環式ヘテロシクリレン環、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル;5員飽和単環式ヘテロシクリレン環、例えば、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、1,3-ジオキソラニル、ジチオラニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル;6員飽和単環式ヘテロシクリレン環、例えば、1,2-オキサジナニル、1,2-チアジナニル、ヘキサヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、チオキサニル、ジチアニル;7員飽和単環式ヘテロシクリレン環、例えば、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル(1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサゼピニル)、ジアゼピニル(1,4-ジアゼピニル、1,2-ジアゼピニル)、ジオキシピニル(1,4-ジオキシピニル、1,2-ジオキシピニル)、チアゼピニル(1,4-チアゼピニル、1,2-チアゼピニル)などが挙げられる。-CH₂-基が、-C(=O)-基により置換されている4~7員飽和単環式ヘテロシクリレン環の幾つかの非限定的例には、2-オキソピロリジニル、オキソ-1,3-チアゾリジニル、2-ピペリジノニル、3,5-ジオキソピペリジニルなどが挙げられる。環硫黄原子が酸化されている4~7員飽和単環式ヘテロシクリレン環の幾つかの非限定的例には、スルホラニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニルなどが挙げられる。

【0109】

用語「縮合二環式」および「縮合ビサイクリル」は、互換的に用いられ、一価または多価の飽和または部分不飽和の架橋された環系をいい、芳香環ではない二環式環系をいう。該系は、孤立または共役した不飽和を含んでもよいが、その骨格構造において芳香環またはヘテロ芳香環ではない(しかし、それに対して芳香族性の置換を有していてもよい)。

【0110】

用語「スピロビサイクリル」および「スピロ二環式」は、互換的に用いられ、一価または多価の飽和または部分不飽和の環系をいい、ここで1つの環は別の環の特定の環状炭素に由来する環を意味する。例えば、次の構造aで描かれるように、飽和した環系(環UおよびU')は、「縮合二環式」と呼ばれ、一方で、環Vおよび環U'は、2つの飽和環系の間の原子を共有しており、これは「スピロビサイクリル」と呼ばれる。縮合ビサイクリルまたはスピロビサイクリルにおける各環は、カルボサイクリルまたはヘテロサイクリルのいずれかであり、各環は、所望により、本明細書に記述された1以上の置換基により独立して置換されていてもよい。

10

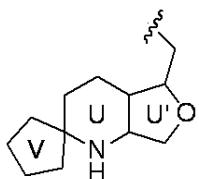
20

30

40

50

【化6】



構造 a

【0111】

10

用語「ヘテロシクロアルキル」は、単環式、二環式、または三環式環系として3~12個の環原子を有する一価または多価の飽和環をいい、この少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素から選択される。

【0112】

n が整数である用語「n員」は、環形成原子数が n である部分における環形成原子の数を典型的には示す。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキルの例であり、そして1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルは、10員カルボサイクリル基の例である。

【0113】

用語「不飽和」は、1以上の不飽和ユニットを有する部分をいう。

【0114】

20

用語「ヘテロ原子」は、1以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素を意味し、窒素、硫黄、もしくはリンが酸化された形態のいずれか；いずれかの塩基性窒素が4級化された形態；またはヘテロ環式環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどの場合)、NH(ピロリジニルなどの場合)もしくはNR(N-置換ピロリジニルなどの場合)を含む。

【0115】

用語「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、またヨード(I)をいう。

【0116】

用語「アジド」または「 N_3 」は、アジド官能基を意味する。この基は、例えば、メチル基に結合してアジドメタン(メチルアジド、 MeN_3)を形成するか；あるいはフェニル基に結合してフェニルアジド(PhN_3)を形成してもよい。

30

【0117】

用語「アリール」は、合計6~14の環員、好ましくは6~12の環員、より好ましくは6~10の環員を有する単環式、二環式および三環式炭素環式環系をいい、ここで該系中の少なくとも1個の環が芳香族であり、ここで該系中の各環が3~7個の環員を含み、そして分子の残余部への1以上の結合位を有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」または「芳香族炭素環式環」と区別しないで使用され得る。アリール環の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルが挙げられる。アリール基は、独立して本明細書に記載の1以上の置換基で所望により置換されていてもよい。

【0118】

40

用語「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香環」は、合計で5~12の環員、好ましくは5~10の環員、より好ましくは5~6の環員を有する単環式、二環式および三環式環系をいい、ここで該系中の少なくとも1個の環が芳香族であり、該系中の少なくとも1個の環が1以上のヘテロ原子を含み、ここで該系中の各環が5~7個の環構成要素を含み、そして分子の残余部への1以上の結合位を有する。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香環」と区別しないで用いられ得る。一態様において、ヘテロアリールは、独立してO、SおよびNより選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5~12員ヘテロアリールをいう。別の態様において、ヘテロアリールは、独立してO、SおよびNより選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリールをいう。別の態様において、ヘテロアリールは、独立してO、SおよびNより選択される1、2、3また

50

は4個のヘテロ原子を含む5~6員ヘテロアリールをいう。ヘテロアリール基は、独立して、本明細書に記述された1以上の置換基で所望により置換されていてもよい。

【0119】

幾つかの非限定的な5~12員ヘテロアリール基の例には、後記のビサイクリルヘテロアリールを包含する:ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル(例えば、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、ブリニル、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)、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、4-イソキノリニル)、インダゾリル(例えば、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニルおよび[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、ブリニルなどが挙げられる。5~12員ヘテロアリール基には、5~6員ヘテロアリール基も含まれる。幾つかの非限定的な5~6員ヘテロアリール基の例には、フラニル(例えば、2-フラニル、3-フラニル)、イミダゾリル(例えば、1-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)、イソオキサゾリル(例えば、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリドニル、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、ピリミドニル、ピリミジンジオニル、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(2-ピラジニル、3-ピラジニル)、チアゾリル(例えば、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)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル)、ピラゾロニル、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、ピラジニル、1,3,5-トリアジニルなどが挙げられる。

【0120】

用語「アゾリル」は、少なくとも1つの窒素原子を含有する5員または9員のヘテロアリール環系をいう。アゾリルの幾つかの非限定的例には、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジアゾリルなどが挙げられる。9員アゾリル環の幾つかの非限定的例には、インダゾリル、ピラゾロピリジニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリルなどが挙げられる。

【0121】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、単独で用いられるか、または「カルボキシアルキル」のようにその他の用語と共に用いられるかに拘わらず、-CO₂Hを意味する。用語「カルボニル」は、単独で用いられるか、または「アミノカルボニル」のように、その他の用語と共に用いられるかに拘わらず、-(C=O)-を意味する。

【0122】

用語「アルキルアミノ」は、それぞれ、アミノ基が、1個のアルキル基または2個のアルキル基で独立して置換されている「N-アルキルアミノ」および「N,N-ジアルキルアミノ」を含む。一態様において、アルキルアミノは、窒素原子に結合している1~12個の炭素原子の1または2つのアルキル基を有する。別の態様において、アルキルアミノは、窒素原子に結合している1~6個の炭素原子の1または2つのアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。別の態様において、アルキルアミノは、窒素原子に結合している1~4個の炭素原子の1または2つのアルキル基を有するアルキルアミノ基である。更に別の実施形態において、アルキルアミノは、窒素原子に結合している1~3個の炭素原子の1または2つのアルキル基を有するアルキルアミノ基である。幾つかの非限定的なアルキルアミノの例に

10

20

30

40

50

は、N-メチルアミノ(-NHCH₃)、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ(-NH(CH₃)₂)、N,N-ジエチルアミノ、N-エチルプロパン-2-アミノなどが挙げられる。

【0123】

用語「アリールアミノ」は、1または2個のアリール基で置換されているアミノ基を意味し、例えばN-フェニルアミノが挙げられる。アリールアミノ基は、該基のアリール環部分がさらに置換されてもよい。

【0124】

用語「アミノアルキル」は、1～約12個の炭素原子を有し、そのうちのいずれか1個が1以上のアミノ基で置換され得る、直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。一態様において、該アミノアルキル基は、1～12個の炭素原子および1以上のアミノ基を有する。別の態様において、該アミノアルキル基は、1～6個の炭素原子および1以上のアミノ基を有する「低級アミノアルキル」基である。別の実施形態において、アミノアルキルは、1～4個の炭素原子および1以上のアミノ基を有する。また別の実施形態において、アミノアルキルは、1～3個の炭素原子および1以上のアミノ基を有する。このような基の例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルおよびアミノヘキシルが挙げられる。

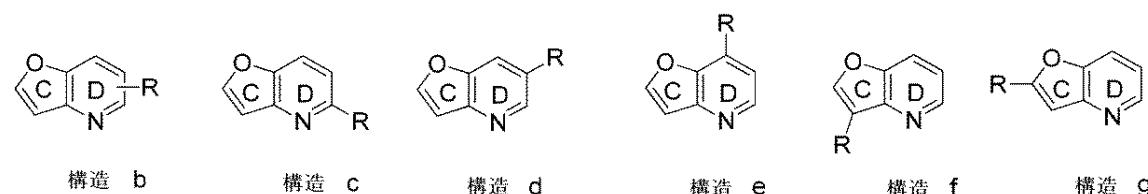
10

【0125】

本明細書に記述されるように、置換基から環系内の1つの環の中心へ描かれている(以下の構造b～gに示す)結合は、それが結合する環上の置換可能な位置のいずれかにおける置換基の置換を意味する。例えば、下記のとおり、構造bは、構造c～gに示される環Cおよび環D上のいずれかの位置において生じ得る置換を表す。

20

【化7】

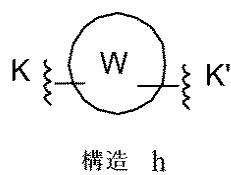


【0126】

30

本明細書に記述されるように、環系内の1個の環の中心から描かれている連結する2つの連結結合(構造hに示されるとおり)は、環系上でのあらゆる2つの置換可能な位置で分子の残余部分と結合される連結結合の連結を示し、この2つの結合点(KおよびK')は交換可能である。例えば、構造hは、環W上のいずれか2つの位置において分子の残余部分に結合した連結可能部分を示す。

【化8】

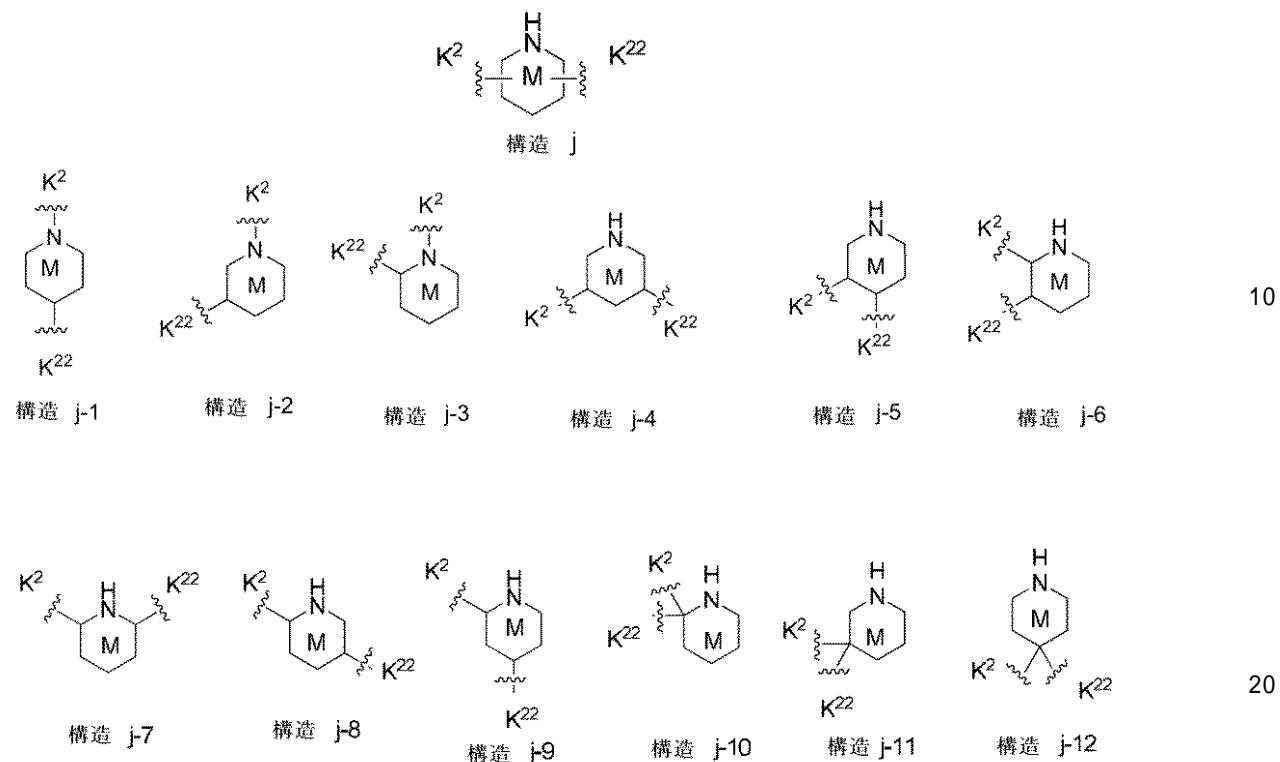


40

【0127】

例えば、ピペラジンの中心から描かれている連結する2つの連結結合(構造jに示されるとおり)は、ピペラジン環上でのあらゆる2つの置換可能な位置で分子の残余部分と結合される連結結合の連結を示し、この2つの結合点(K²およびK²²)は交換可能である。構造jは、環M(構造j-1～構造j-12に示されるとおり)上の位置のいずれか2つにおいて分子の残余部に結合した連結可能部分を示す。

【化9】



【0128】

用語「保護基」または「PG」は、化合物上の別の官能基が反応している間に、特定の官能性を遮断または保護するために一般的に用いられる置換基をいう。例えば、「アミノ保護基」は、化合物におけるアミノ官能基を遮断または保護するアミノ基に結合した置換基である。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシ-カルボニル(BOC、Boc)、ベンジルオキシカルボニル(CBZ、Cbz)および9-フルオレニルメチレンオキシ-カルボニル(Fmoc)が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ-保護基」は、ヒドロキシ官能基を遮断または保護するヒドロキシ基の置換基をいう。適切な保護基には、アセチルおよびシリルが挙げられる。「カルボキシ-保護基」は、カルボキシ官能基を遮断または保護するカルボキシ基の置換基をいう。一般的なカルボキシ-保護基には、 $-CH_2CH_2SO_2Ph$ 、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシ-メチル、2-(p-トルエンスルホニル)-エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)-エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチルなどが挙げられる。保護基およびその使用についての一般的な記述については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005を参照されたい。

【0129】

本明細書で用いる用語「プロドラッグ」は、インピボにおいて式(I)で示される化合物に変換される化合物を意味する。この変換は、例えば、血液中での加水分解、あるいは血液もしくは組織中のプロドラッグ形態の親形態への酵素変換により為され得る。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、例えばエステルであってもよい。本発明においてプロドラッグとして用いられ得るエステルは、フェニルエステル、脂肪族(C_1-C_{24})エステル、アシルオキシメチルエステル、カルボネート、カルバメートおよびアミノ酸エステルである。例えば、OH基を含む本明細書に記載の化合物は、そのプロドラッグ形態におけるこの位置にてアシル化され得る。他のプロドラッグ形態としては、ホスフェートが挙げられ、例えばこのホスフェートは親化合物上のOH基のリン酸化により得られる。プロドラッグの徹底的な議論は、Higuchi et al., Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Roche et al., Bioreversible Carriers in Drug Design, Am 40

erican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 ; Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nat. Rev. Drug Discovery, 2008, 7, 255-270、およびHecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, J. Med. Chem., 2008, 51, 2328-2345に示されており、これらすべては出典明示により本明細書の一部とする。

【0130】

「代謝物」は、特定の化合物またはその塩の体内での代謝により產生される生成物をいう。化合物の代謝物は、当該技術分野で公知の通常の技術を用いて同定され、それらの活性は本明細書に記載のような試験を用いて測定され得る。前記生成物は、例えば、投与された化合物の、酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素分解などにより生じ得る。従って、本発明は、本明細書に記載の化合物の代謝物を含んでおり、例えば本明細書に記載の化合物の代謝生成物を得るのに十分な時間、本明細書に記載の化合物を哺乳類と接触させることを含むプロセスにより產生された化合物を含む。10

【0131】

「医薬的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物の有機または無機塩を意味する。医薬的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、Bergeらは、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に医薬的に許容される塩を詳細に記載しており、これは出典明示により本明細書の一部とする。非限定的な医薬的に許容される塩の例としては、無機酸、20 例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸と、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸と共に形成されるアミノ基の塩が挙げられる。

【0132】

医薬的に許容される塩の他の例としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ラウリル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタン-スルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、30 シュウ酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、ベクチン酸塩、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、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【0133】

適切な塩基に由来する医薬的に許容される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびN⁺(C₁₋₄アルキル)₄の塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書に記載の化合物の塩基性窒素含有基のいずれかの4級化を想定する。水または油に可溶性または分散性の生成物を、このような4級化により得ることができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。医薬的に許容される塩の更なる例としては、適切な場合、カウンターイオン、例えばハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルホネート、ホスフェート、ニトレート、C₁₋₈スルホネートおよびアリールスルホネートを用いて形成される、無毒性のアンモニウム、第4級アンモニウム、およびアミンカチオングが挙げられる。40

【0134】

「溶媒和物」は、1以上の溶媒分子と本明細書に開示された化合物の会合体または複合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが挙げられるが、これ50

に限定するものではない。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を意味する。

【0135】

本明細書で用いる任意の疾患または障害を「治療する」、「治療すること」または「治療」の用語は、一態様において、疾患または障害を改善すること(すなわち、疾患または少なくとも1つのその臨床的症状の発症を、遅らせる、止めるまたは減少させること)を意味する。別の一態様において、「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、少なくとも1つの身体パラメーター(患者が認識できなくてもよいものを含む)を軽減するまたは改善することを意味する。またさらに別の態様において、用語「治療する」、「治療すること」または「治療」は、疾患または障害を、身体的(例えば、認識できる症状の安定化)、生理学的(例えば、身体パラメーターの安定化)のいずれか、または両方において、調節することを意味する。またさらに別の態様において、用語「治療する」、「治療すること」または「治療」は、疾患もしくは障害の発病、発症または進行を、予防するまたは遅らせることを意味する。
10

【0136】

本明細書に使用されるとおり「炎症性障害/疾患」は、過剰な炎症性応答または未制御の炎症性応答により、過剰な炎症性症候、宿主の組織損傷または組織機能損失へと至らしめるあらゆる疾患、障害または症候群を指し得る。「炎症性障害/疾患」とは、白血球の流入および/または好中球の走化により介在される病状もいう。

【0137】

本明細書に使用されるとおり「炎症」は、組織の傷害または破壊により誘起される局所性の保護的応答をいい、これは有害な物質および損傷した組織双方の破壊、希釈または遮断(即ち、隔離)するように働く。炎症は、特に白血球の流入および/または好中球走化性と関連がある。炎症は、病原体やウイルスによる感染および非感染的手段(例えば、外傷または再灌流後の心筋梗塞または脳卒中)、外来抗原に対する免疫応答ならびに自己免疫応答に起因する。従って、本明細書に開示された化合物を用いる治療に適している炎症性障害は、特異的な防御系の反応ならびに非特異性の防御系の反応と関連のある障害を含む。
20

【0138】

「特異的な防御系」とは、特異的な抗原の存在に対して反応する免疫系の構成成分をいう。特異性が高い防御系の応答から生じる炎症の例には、外来抗原、自己免疫疾患およびT細胞により介在される遅延型過感受性応答に対する標準的応答が挙げられる。慢性炎症性疾患、固体物質が移植された組織および臓器(例えば、腎臓および骨髄移植)の拒絶反応ならびに移植片対宿主疾患(GVHD)、特異性が高い防御系の炎症反応の更なる例である。
30

【0139】

本明細書において使用される「自己免疫疾患」は、組織損傷が、身体自体を構成する成分に対する体液性または細胞介在性応答に関連があるあらゆる障害群をいう。

【0140】

本明細書において使用される「アレルギー性疾患」は、アレルギーに起因するあらゆる症状、組織損傷または組織機能喪失をいう。本明細書において使用される「関節炎疾患」は、様々な病因に関する関節の炎症性病変を特徴とするあらゆる疾患をいう。本明細書において使用される「皮膚炎」は、様々な病因に関する皮膚の炎症を特徴とする皮膚疾患の大きなファミリーをいう。本明細書において使用される「移植拒絶反応」は、移植組織および周辺組織の機能喪失、疼痛、膨潤、白血球増加症および血小板減少症を特徴とする、移植組織、例えば臓器または細胞(例えば、骨髄)に対するあらゆる免疫反応をいう。本発明の治療方法は、炎症細胞活性化と関連のある障害の治療のための方法を含む。
40

【0141】

「癌」および「癌様物」とは、典型的には、非制御の細胞増殖を特徴とする哺乳類における生理的症状を言うか、または記述する。「腫瘍」は、1以上の癌様細胞を含む。癌の例には、癌、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および白血病またはリンパ系悪性腫瘍が挙げられるが、これに限定するものではない。前記癌のより具体的な例には、扁平上皮癌細胞癌(
50

例えば、扁平上皮癌細胞癌)、肺癌、例えば小細胞肺癌、非小細胞肺癌("NSCLC")、肺の腺癌および肺の扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃または腸癌(例えば、胃腸癌)、膵臓癌、膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝臓癌、乳房癌、大腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓または腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝臓癌、肛門癌、陰茎癌ならびに頭頸部癌が挙げられる。

【0142】

(本発明の化合物の記載)

本発明において、タンパク質キナーゼ活性の阻害剤、特にJAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼ活性である新規化合物を開示するものである。タンパク質キナーゼ阻害剤である化合物は、不適切なキナーゼ活性、特に、不適切なJAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼ活性に関連する疾患の治療、例えばシグナル伝達経路に関するJAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼにより介在される疾患の治療および予防に有用であり得る。前記疾患には、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶反応およびその併存疾患が挙げられる。特に、本発明の化合物は、疾患群、例えば、幾つか例に挙げると、癌、真性赤血球增加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、全身性および皮膚紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、I型糖尿病、アレルギー性気道疾患、副鼻腔炎、湿疹、蕁麻疹、食品アレルギー、昆虫毒アレルギー、炎症性腸症候群、クローン病、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、臓器移植拒絶反応、組織移植拒絶反応および細胞移植拒絶反応の治療に有用であり得る。
10
20

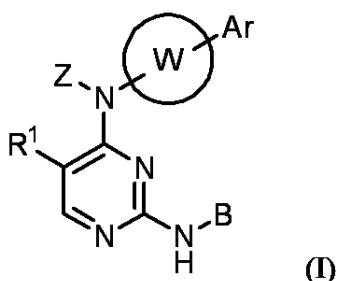
【0143】

一態様において、本明細書に開示された化合物は、1以上のタンパク質キナーゼに対して強力な阻害活性を示し得る。

【0144】

一態様において、本明細書において提供されるものは、式(I):

【化10】



(式中、各々W、Ar、Z、BおよびR¹は、本明細書に規定されたとおり)
の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、代謝物、医薬的に許容される塩またはそのプロドラッグである。

【0145】

一実施形態において、

Wは、4~7員飽和单環式ヘテロシリレン環であり、ここでWは、所望により1、2、3、4または5つのR²基により置換されていてもよく；

Arは、C₆-C₁₂アリールまたは5~12員ヘテロアリールであり、ここでArは、所望により1、2、3、4または5つのR⁸基により置換されていてもよく；

Zは、H、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルまたは3~12員ヘテロサイクリルであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルおよび3~12員ヘテロサイクリルの各々は、所望により、独立して1、2、3、4または5つのR³基により置換されていてもよく；

Bは、ピラゾリル、イミダゾリルまたはインダゾリルであり、ここでBは、所望により1

30

40

50

、2、3、4または5つのR⁴基により置換されていてもよい；

R¹は、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3~12員ヘテロサイクリル、C₆-C₁₂アリール、5~12員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵、-N(R^c)S(=O)_mR⁵または-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3~12員ヘテロサイクリル、C₆-C₁₂アリールおよび5~12員ヘテロアリールの各々が、所望により1、2または3つのR⁹基により独立して置換されており；

各々R²、R³、R⁴およびR⁸は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリル、5~12員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵、-N(R^c)S(=O)_mR⁵または-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により1、2、3、4または5つのR⁹基により独立して置換されていてもよい；

各R⁵は、独立して、H、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アミノアルキル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリールであり、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂アミノアルキル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい；

各々R⁶およびR⁷は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリールであるか、あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルまたは5~12員ヘテロアリール基を形成しており、ここで前記C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリルおよび5~12員ヘテロアリールの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい；

各R⁹は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、N₃、NH₂、OH、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂アルコキシリル、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁-C₁₂アルキルアミノ、C₁-C₁₂アミノアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、3~12員ヘテロサイクリル、5~12員ヘテロアリール、-NH(CH₂)_n-(C₃-C₁₂シクロアルキル)、-NH(CH₂)_n-(C₆-C₁₂アリール)、-NH(CH₂)_n-(3~12員ヘテロサイクリル)、-NH(CH₂)_n-(5~12員ヘテロアリール)、-N[(CH₂)_n-(C₃-C₁₂シクロアルキル)]₂、-N[(CH₂)_n-(C₆-C₁₂アリール)]₂、-N[(CH₂)_n-(3~12員ヘテロサイクリル)]₂、-N[(CH₂)_n-(5~12員ヘテロアリール)]₂、-O(CH₂)_n-(C₃-C₁₂シクロアルキル)、-O(CH₂)_n-(C₆-C₁₂アリール)、-O(CH₂)_n-(3~12員ヘテロサイクリル)または-O(CH₂)_n-(5~12員ヘテロアリール)であり；

各R^a、R^bおよびR^cは、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3~6員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₄アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、C₆-C₁₂アリール、-(C₁-C₄

10

20

30

40

50

アルキレン)-(C₆-C₁₂アリール)、5~12員ヘテロアリールまたは-(C₁-C₄アルキレン)-(5~12員ヘテロアリール)であるか、あるいはR^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、3~8員ヘテロサイクリル基を形成しており、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3~6員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₄アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、C₆-C₁₂アリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₆-C₁₂アリール)、5~12員ヘテロアリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(5~12員ヘテロアリール)および3~8員ヘテロサイクリル基の各々は、所望により、F、Cl、Br、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシおよびC₁-C₆アルキルアミノから独立して選択される1、2、3または4つの置換基により置換されていてもよい；

10

各nは、独立して、0、1、2、3または4であり；ならびに

各mは、独立して、1または2である。

【0146】

別の実施形態において、Arは、フェニルであるか、または5~6員ヘテロアリールであり、ここでArは、所望により、1、2、3または4つのR⁸基により置換されていてもよい。

【0147】

一実施形態において、Arは、フェニル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリドニル、ピリミジニル、ピリミドニル、ピリダジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニルまたはトリアジニルであり、ここでArは、所望により1、2または3つのR⁸基により置換されていてもよい。

20

【0148】

別の実施形態において、Zは、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキルまたは3~6員ヘテロサイクリルであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキルおよび3~6員ヘテロサイクリルの各々は、独立して、所望により1、2または3つのR³基により置換されていてもよい。

【0149】

一実施形態において、Zは、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0150】

30

別の実施形態において、R¹は、H、F、Cl、Br、CN、N₃、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、3~6員ヘテロサイクリル、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキルおよび3~6員ヘテロサイクリルの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい。

【0151】

一実施形態において、R¹は、H、F、Cl、Br、CN、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルであり、ここで前記メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい。

40

【0152】

別の実施形態において、各々R²、R⁴およびR⁸は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、N₃、NO₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、3~6員ヘテロサイクリル

50

、フェニル、5~6員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-O(CR⁶R⁷)_n-R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい。

【0153】

一実施形態において、各々R²、R⁴およびR⁸は、独立して、H、F、Cl、CN、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、C₃-C₆シクロアルキル、4~6員ヘテロサイクリル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、-(CR⁶R⁷)_n-OR^c、-(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵、-N(R^c)C(=O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c、-(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^bまたは-S(=O)_mNR^aR^bであり、ここで前記メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、C₃-C₆シクロアルキル、4~6員ヘテロサイクリル、フェニルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい。

【0154】

別の実施形態において、各R⁵は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルまたは5~6員ヘテロアリールであり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい。

【0155】

一実施形態において、各々R⁶およびR⁷は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルまたは5~6員ヘテロアリールであるか、あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルまたは5~6員ヘテロアリール基を形成しており、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリルおよび5~6員ヘテロアリールの各々は、所望により、1、2または3つのR⁹基により独立して置換されていてもよい。

【0156】

別の実施形態において、各R⁹は、独立して、F、Cl、Br、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシリル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アミノアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、3~6員ヘテロサイクリル、5~6員ヘテロアリール、-NH(CH₂)_n-(C₃-C₆シクロアルキル)、-NH(CH₂)_n-フェニル、-NH(CH₂)_n-(3~6員ヘテロサイクリル)、-NH(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)、-N[(CH₂)_n-(C₃-C₆シクロアルキル)]₂、-N[(CH₂)_n-フェニル]₂、-N[(CH₂)_n-(3~6員ヘテロサイクリル)]₂、-N[(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)]₂、-O(CH₂)_n-(C₃-C₆シクロアルキル)、-O(CH₂)_n-フェニル、-O(CH₂)_n-(3~6員ヘテロサイクリル)または-O(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)である。

【0157】

10

20

30

40

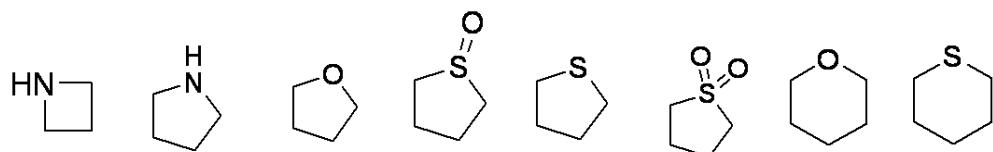
50

一実施形態において、各々R^a、R^bおよびR^cは、独立して、H、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₂アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3~6員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₂アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、フェニル、-(C₁-C₂アルキレン)-フェニル、5~6員ヘテロアリールまたは-(C₁-C₂アルキレン)-(5~6員ヘテロアリール)であるか、あるいはR^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、3~6員ヘテロサイクリル基を形成しており、ここで前記C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₂アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3~6員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₂アルキレン)-(3~6員ヘテロサイクリル)、フェニル、-(C₁-C₂アルキレン)-フェニル、5~6員ヘテロアリールおよび-(C₁-C₂アルキレン)-(5~6員ヘテロアリール)の各々は、所望により、F、Cl、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄アルコキシおよびC₁-C₄アルキルアミノから独立して選択される1、2または3つの置換基により置換されていてもよい。

【0158】

別の実施形態において、Wは、下記複素環化合物のうちの1つから得られる飽和单環式ヘテロシクリン環：

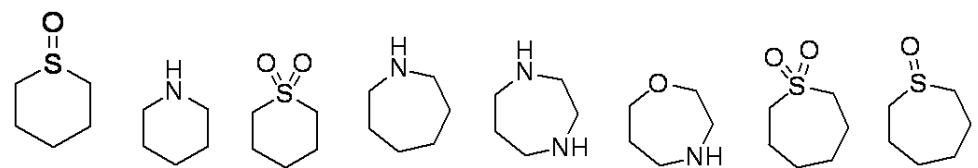
【化11】



10

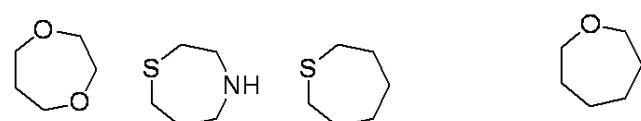
(W-9) (W-10) (W-11) (W-12) (W-13) (W-14) (W-15) (W-16)

20



(W-17) (W-18) (W-19) または (W-20)

30



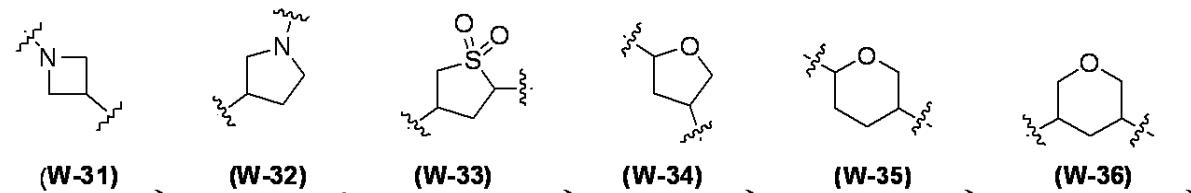
(W-20)

であり、ここでWは、所望により、1、2または3つのR²基により置換されていてもよい。

【0159】

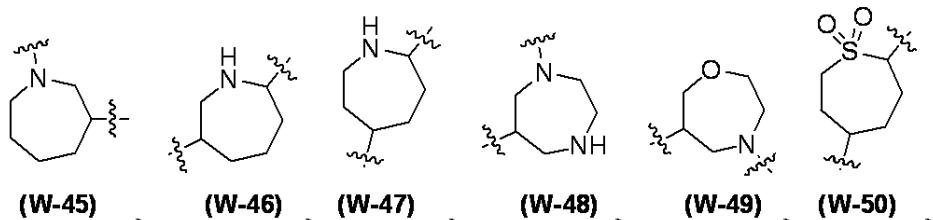
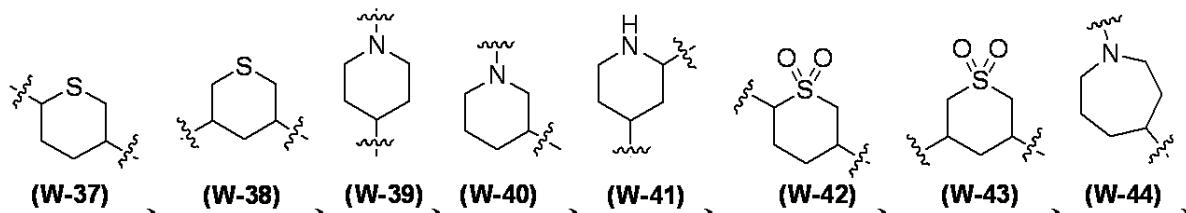
一実施形態において、Wは、下記：

【化12】



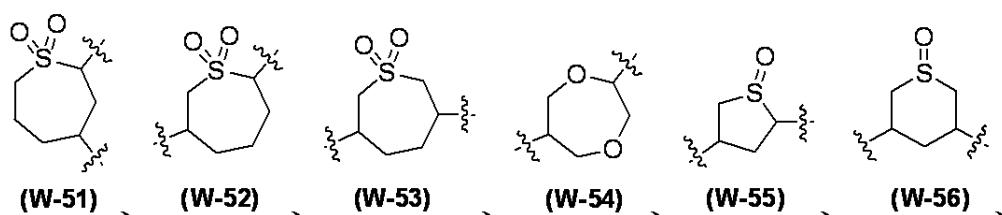
40

【化13】

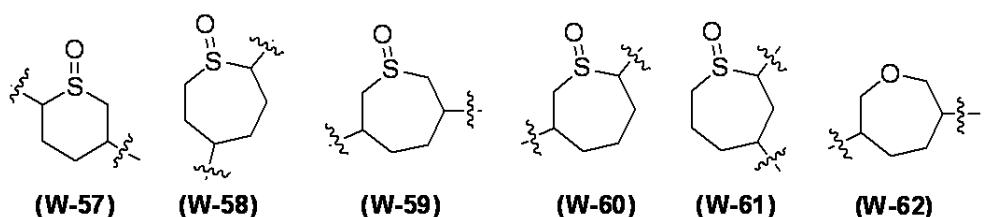


10

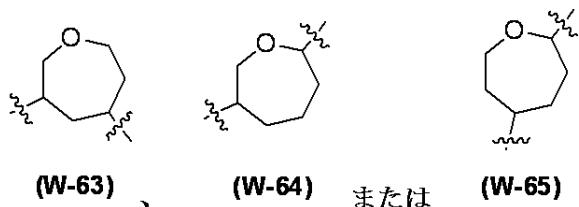
【化14】



20



30



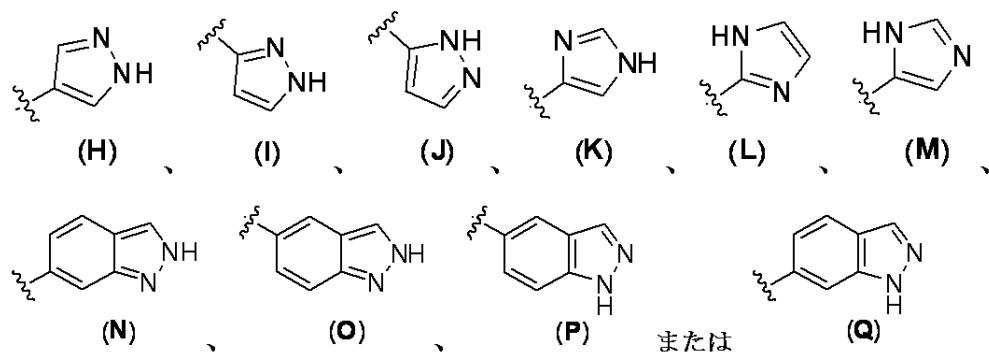
であり、ここでWは、所望により、1、2または3つのR²基により置換されていてもよい。

【0160】

別の実施形態において、Bは、下記：

40

【化15】



10

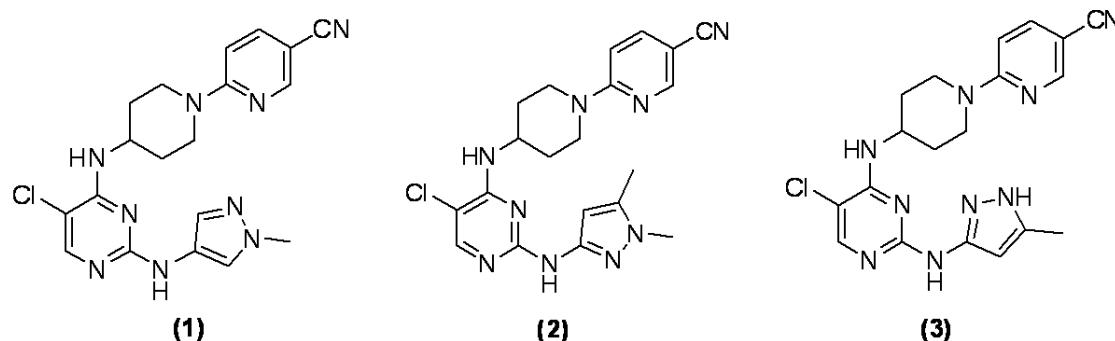
であり、ここでBは、所望により、1、2または3つのR⁴基により置換されていてもよい。

【0161】

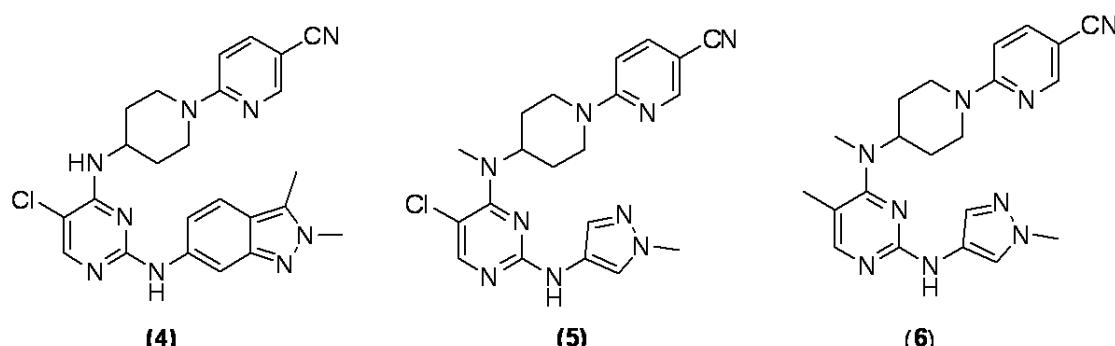
さらに別の実施形態において、本明細書に開示された化合物、ならびにその医薬的に許容される塩および溶媒和物の幾つかの非制限的例は、下記に示される：

表1

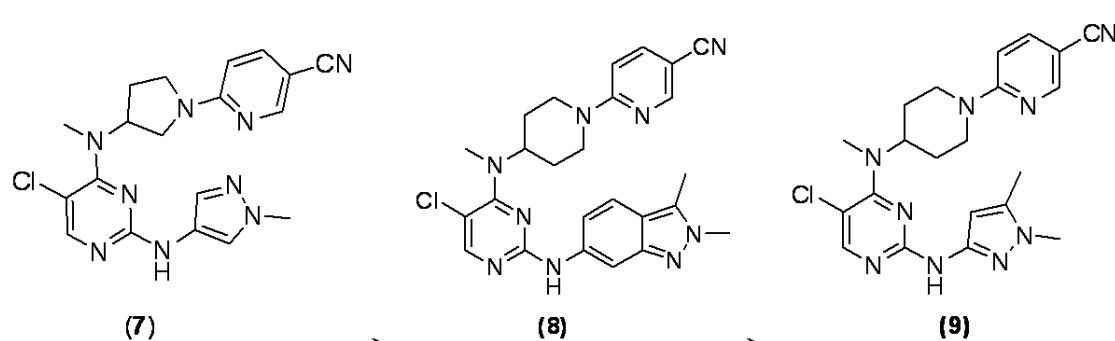
【表1 - 1】



20

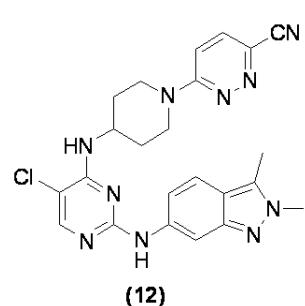
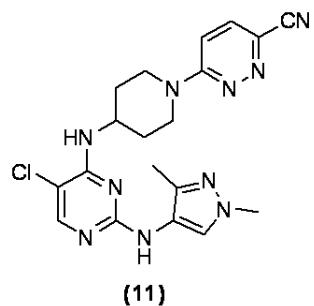
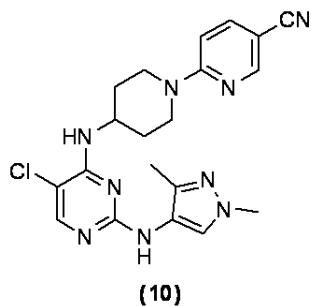


30



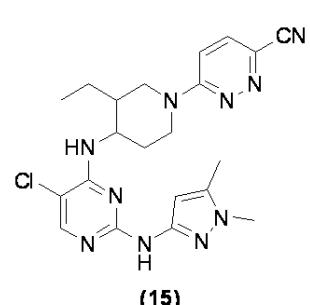
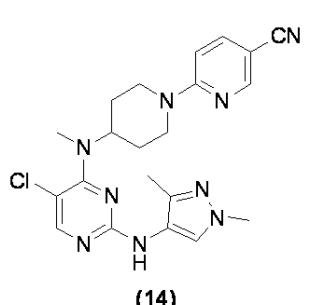
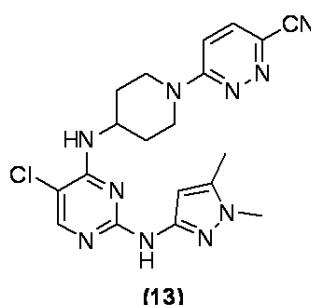
40

【表 1 - 2】

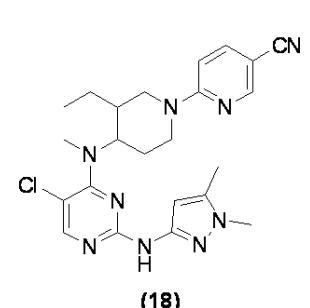
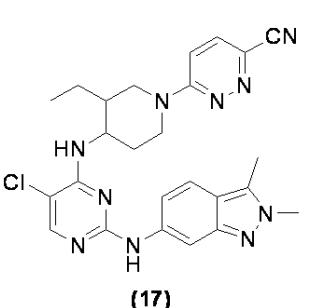
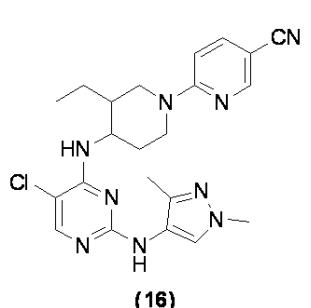


10

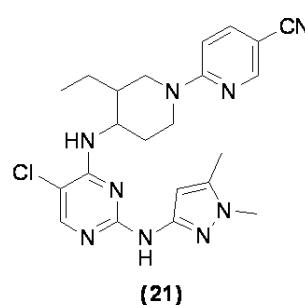
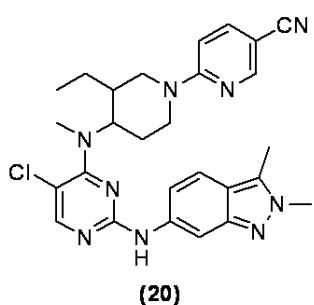
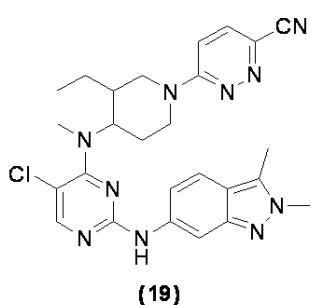
【表 1 - 3】



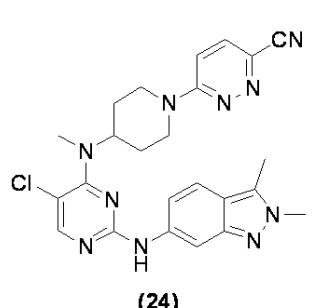
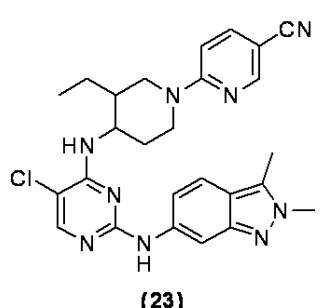
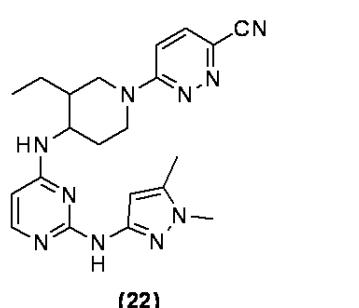
20



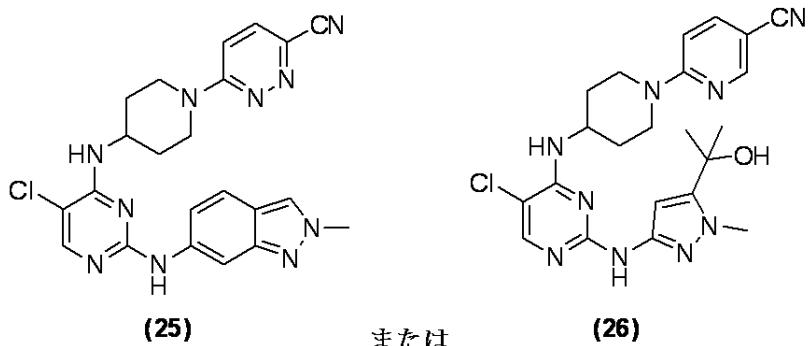
30



40



【表 1 - 4】



[0 1 6 2]

別段の記載が無ければ、式(1)の化合物の全ての立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、塩および医薬上許容し得るプロドラッグは、本発明の範囲内である。

【 0 1 6 3 】

本明細書に開示された化合物は、不斉中心またはキラル中心を含み得るので、異なる立体異性体形態が存在する。式(1)の化合物の全ての立体異性体形態は、後記に限定しないが、ジアステレオマー、エナンチオマー、アトロブ異性体、配座異性体(ロタマー)および幾何異性体(シス/トランス)ならびにその混合物(例えば、ラセミ混合物)を含み、本発明の一部を形成することが意図される。

[0 1 6 4]

本明細書における構造において、あらゆる特定のキラル原子の立体化学が特定されない場合には、全ての立体異性体が、本発明の化合物として検討および包含されるものである。立体化学が、特定の配置を示すくさび状の実線または点線により特定される場合、立体異性体は、そのように特定および規定される。

[0 1 6 5]

式(I)の化合物は、様々な互変異性体形態にて存在し得て、請求の範囲により規定された発明の範囲に含まれる。

【 0 1 6 6 】

式(I)の化合物は、塩の形態で存在し得る。一態様において、塩は、医薬的に許容される塩である。語句「医薬的に許容される」は、物質または組成物が、製剤を含む他の成分および／またはそれにより治療される哺乳類と、化学的および／または毒性学的に適合しなければならないことを意味する。別の態様において、該塩は、必ずしも医薬的に許容される塩である必要はなく、式(I)の化合物を製造および／または精製するための中間体ならびに／あるいは式(I)の化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用なものであってもよい。

【 0 1 6 7 】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と形成され得て、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ショウノウスルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィロン酸塩(chlorophyllonate)、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフト工酸塩、ナブシリ酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スブサリチル酸塩(subsalicylate)、酒石酸塩、トシリル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

[0 1 6 8]

10

30

30

40

50

塩が由来し得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

【0169】

塩が由来し得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。

【0170】

医薬的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基と形成され得る。

【0171】

塩が由来し得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩および周期表のI~XII列の金属が挙げられる。ある特定の態様において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅に由来し；特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。

【0172】

塩が由来し得る有機塩基としては、例えば、第1級、第2級および第3級アミン、置換アミン(天然に存在する置換アミンを含む)、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。いくつかの有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート(cholinate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが挙げられる。

【0173】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性または酸性部分から、従来の化学的方法により合成され得る。一般的にこのような塩は、これら化合物の遊離酸形態を化学量論的量の適切な塩基(例えばNa、Ca、Mg、またはKの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩など)と反応させること、あるいはこれら化合物の遊離塩基形態を化学量論的量の適切な酸と反応させることより製造され得る。このような反応は、典型的には水中もしくは有機溶媒中、またはこれら2つの混合物中で行われる。一般的に、実施可能であれば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒質の使用が望ましい。更なる適切な塩のリストは、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences," 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985; および"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002に見出される。

【0174】

さらに、本明細書に開示された化合物(その塩を含む)はまた、その水和物の形態で得ることもでき、あるいはその結晶化のために用いられる他の溶媒、例えば、エタノール、DMSOを含み得る。本明細書に記載の化合物は、本質的にまたは意図的に医薬的に許容される溶媒(水を含む)との溶媒和物の形態を形成してもよく；それ故に、本発明は溶媒和物および非溶媒和物の両形態を包含することを意図する。

【0175】

本明細書に記載されている任意の式はまた、化合物の非同位体標識形態および同位体標識した形態を表すことを意図する。同位体標識化合物は、1以上の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子により置き換えられていることを除き、本明細書に記載の式により表現される構造を有する。本明細書に記載の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられ、例えば各々²H(デュートリウム、D)、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、¹²⁵Iが挙げられる。

【0176】

別の一態様において、本明細書に記載の化合物は、本明細書で定義するとおり同位体標識化合物を含み、例えば、³H、¹⁴Cおよび¹⁸Fのような放射性同位体が存在するもの、また

10

20

30

40

50

は²Hおよび¹³Cのような非放射性同位体が存在するものが挙げられる。このような同位体標識化合物は、代謝研究(¹⁴Cを用いる)、反応速度研究(例えば、²Hまたは³Hを用いる)、検出または画像化技術(例えば、薬物または基質の組織分布アッセイを含む陽電子放出断層撮影(PET)または単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT))、または患者の放射性同位体による治療において有用である。具体的には、¹⁸F標識化合物は、特にPETまたはSPECT研究に望ましい。同位体標識した式(I)で示される化合物は、一般的に、当該技術分野で公知の従来の技術によって、または以前用いられていた非標識試薬に代わり適切な同位体標識試薬を用いる下記の実施例および製造例に記載する手順に類似する手順によって製造され得る。

【0177】

10

さらに、より重い同位体、特に重水素(すなわち、²HまたはD)との置換は、より良好な代謝安定性、例えばインビオ半減期の増加または必要用量の減少、または治療的指標の向上により生じる治療上の利点を提供し得る。これに関連して重水素は、式(I)で示される化合物の置換基として見なされると解される。このようなより重い同位体(特に重水素)の濃度は、同位体濃縮計数(isotopic enrichment factor)によって定義され得る。本明細書で用いる用語「同位体濃縮計数」は、特定の同位体の、同位体存在度と天然存在度との間の比を意味する。本明細書に記載の化合物中の置換基が重水素を示す場合、このような化合物は、各々指定された重水素原子について、少なくとも3500(各指定された重水素原子において52.5%の重水素組み込み)、少なくとも4000(60%の重水素組み込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素組み込み)、少なくとも5000(75%の重水素組み込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素組み込み)、少なくとも6000(90%の重水素組み込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組み込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組み込み)、少なくとも6600(99%の重水素組み込み)、または少なくとも6633.3(99.5%の重水素組み込み)の、同位体濃縮計数を有する。本発明に従って医薬的に許容される溶媒和物としては、結晶化の溶媒が同位体で置換され得るもの、例えばD₂O、d₆-アセトンまたはDMSO-d₆が挙げられる。

【0178】

20

別の態様において、本明細書において提供されるものは、本明細書に開示された化合物を製造するための中間体である。

【0179】

30

別の態様において、本明細書において提供されるものは、本明細書に開示された化合物の製造方法、分離方法および精製方法である。

【0180】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、治療上有効量の本明細書に開示された化合物、および医薬的に許容される賦形剤、担体、アジュバンド、ビヒクリルまたはその組み合わせを含む医薬組成物である。いくつかの態様において、組成物は、液体、固体、半固体、ゲルまたはエアロゾル形態である。

【0181】

40

別の態様において、本明細書において提供されるものは、1以上のタンパク質キナーゼ、例えばJAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼにより調節される疾患または障害の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に、本明細書に開示された有効量の化合物または医薬組成物を投与することを特徴とする、治療方法である。一態様において、該疾患または障害は、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患または移植拒絶反応から選択される。

【0182】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患または移植拒絶反応から選択される疾患または障害の治療に使用するための本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。

【0183】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、増殖性疾患、自己免疫疾患、

50

アレルギー性疾患、炎症性疾患または移植拒絶反応から選択される疾患または障害を治療するための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。

【 0 1 8 4 】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、タンパク質キナーゼの活性を調節するための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。

【 0 1 8 5 】

本明細書に記載の化合物の医薬組成物、製剤および投与

本発明は、本明細書に記載の化合物または表1に記載の化合物；および医薬的に許容される担体、アジュバント、ビヒクリ、またはその組合せを含む医薬組成物を提供する。本明細書に開示された医薬組成物中の化合物の量は、プロテインキナーゼを生物学的検体または患者において検出可能な程度に阻害するのに有効な量である。

10

【 0 1 8 6 】

本明細書に開示されたいくつかの化合物は、治療のために遊離型で、または適切な場合にはその医薬的に許容される誘導体として存在し得ることが理解されるであろう。非限定的な医薬的に許容される誘導体の例としては、医薬的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、該エステルの塩、または必要とする患者への投与が本明細書に他に記載する化合物またはその代謝物もしくは残留物を直接的または間接的に提供することが可能なその他の付加体または誘導体が挙げられる。

20

【 0 1 8 7 】

本明細書に開示された医薬組成物は、バルク形態で製造され、また包装されてもよく、これは安全かつ有効な量の本明細書に開示された化合物を取り出し、その後、散剤またはシロップ剤として患者に与えることができる。別法として、本明細書に開示された医薬組成物は、単位用量形態で製造および包装されてもよく、その形態の各々物理的に分離したユニットが本明細書に開示された化合物を含んでいる。単位用量形態で製造されるとき、本明細書の医薬組成物は、典型的には、例えば、0.5 mg ~ 1 gまたは1 mg ~ 700 mg、または5 mg ~ 100 mgにて、本明細書に開示された化合物を含んでもよい。

【 0 1 8 8 】

本明細書で用いる「医薬的に許容される賦形剤」は、医薬組成物に形態性または稠度を与えることに関する、医薬的に許容される物質、組成物またはビヒクリを意味する。各賦形剤は、患者に投与された時に本明細書に開示された化合物またはその医薬的に許容される塩の有効性を実質的に減少させる相互作用ならびに医薬的に許容されない医薬組成物となる相互作用を避けるように、混合された時に医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。さらに各賦形剤は、当然、医薬的に許容されなければならず、例えば十分に高純度でなければならない。

30

【 0 1 8 9 】

適切な医薬的に許容される賦形剤は、選択される特定の剤形に応じて変化する。さらに、適切な医薬的に許容される賦形剤は、組成物において果たし得る特定の機能のために選択されてもよい。例えば、いくつかの医薬的に許容される賦形剤は、単位投与形態の製造を容易にできる能力で選択され得る。いくつかの医薬的に許容される賦形剤は、安定な剤形の製造を容易にできる能力で選択され得る。いくつかの医薬的に許容される賦形剤は、患者に投与されるとすぐに、本明細書に開示された化合物がある臓器もしくは体の一部から別の臓器もしくは体の一部へ運搬または輸送されることを容易にできる能力にて選択され得る。いくつかの医薬的に許容される賦形剤は、患者のコンプライアンスを向上させることができるもので選択され得る。

40

【 0 1 9 0 】

適切な医薬的に許容される賦形剤としては、次の種類の賦形剤を含む：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、造粒剤、コーティング剤、潤滑剤、溶剤、共溶媒

50

、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、着香剤、着香マスキング剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤(hemectants)、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、防腐剤、安定化剤、界面活性剤および緩衝剤。製剤中にどれだけの賦形剤が存在するかおよび製剤中に他にどんな賦形剤が存在するかに応じて、特定の医薬的に許容される賦形剤が2以上の機能を果たし得て、また代替機能を果たし得ることを、当業者は理解するであろう。

【0191】

当該技術分野における知識および技術を有する当業者は、本発明において用いるために適切な量で、適切な医薬的に許容される賦形剤を選択することが可能である。さらに、当業者が利用できる多数の供給源があり、これは医薬的に許容される賦形剤を記載し、適切な医薬的に許容される賦形剤を選択するのに有用であり得る。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、および The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。10

【0192】

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkにおいて、医薬的に許容される組成物およびその製造のための既知の技術に使用される様々な担体が開示されており、この内容は本明細書において参照により組み込まれる。従来の担体媒体が、本明細書に開示された化合物と適合しない場合、例えば、望ましくない生物学的効果または医薬的に許容される組成物の別の成分との有害な様式での相互作用が生じることにより適合しない場合を除いて、その使用は、本明細書の範囲にあると理解される。20

【0193】

本明細書に開示された医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて製造される。当該技術分野で普通に用いられるいくつかの方法は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0194】

それ故に、別の一態様において、本発明は、明細書に開示された化合物および医薬的に許容される賦形剤、担体、アジュバンド、ビヒクルまたは組み合わせを含む医薬組成物の製造方法であって、前記成分を混合することを特徴とする方法に関する。明細書に開示された化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、例えば、周囲環境温度で大気圧下において、混合により製造され得る。30

【0195】

本明細書に開示された化合物は、典型的には、目的とする投与経路により、患者に投与するために適用される剤形にて製剤化される。例えば、剤形としては、(1)経口投与に適するもの、例えば錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェおよびカシェ剤；(2)非経口投与に適するもの、例えば無菌の液剤、懸濁剤およびフリーズドライ粉末剤；(3)経皮投与に適するもの、例えば経皮貼付剤；(4)直腸投与に適するもの、例えば坐剤；(5)吸入に適するもの、例えばエアロゾル剤、液剤および乾燥粉末剤；ならびに(6)局所投与に適するもの、例えばクリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、ペースト剤、スプレー剤、フォーム剤およびゲル剤が挙げられる。40

【0196】

一態様において、本明細書に開示された化合物は、経口投与用に製剤化される。別の一態様において、本明細書に開示された化合物は、吸入投与用に製剤化される。更なる態様において、本明細書に開示された化合物は、鼻腔内投与用に製剤化される。別の態様において、本明細書に開示された化合物は、経皮投与用に製剤化される。別の態様において、本明細書に開示された化合物は、局所投与用に製剤化される。50

【0197】

本明細書に開示された医薬組成物は、圧縮化錠剤、湿製錠剤、チュアブルロゼンジ、即時溶解性錠剤、多重圧縮錠剤または腸溶コーティング錠剤、糖衣錠剤またはフィルムコート錠剤として提供され得る。腸溶コーティング錠剤とは、胃酸の作用に耐性があるが、腸内で溶解または崩壊する、即ち活性成分を胃の酸環境から保護する物質で被覆された圧縮錠剤である。腸溶コーティングには、次のものが挙げられるが、これらに限定するものではない：脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、シェラック、アンモニア性シェラックおよび酢酸セルロースフタレート。糖衣錠剤とは、糖衣に包まれた圧縮錠剤であり、これは好ましくない味または匂いを遮蔽する際および錠剤を酸化から保護する際に有益であり得る。フィルムコート錠剤は、水可溶性材の薄層またはフィルムで被覆された圧縮錠剤である。フィルム被覆には、次のものが挙げられるが、これらに限定するものではない：ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000、およびフタル酸酢酸セルロース。フィルム被覆は、糖衣と同じ一般的な特性を担う。多重圧縮錠剤は、1以上の圧縮サイクルにより製造された圧縮錠剤であり、これには多層錠剤および圧縮コーティング錠または有核錠が含まれる。

10

【0198】

錠剤の投与形態は、粉末、結晶化または顆粒形態にある活性成分を、単独で、または本明細書に記述された1以上の担体または賦形剤、例えば、結合剤、崩壊剤、徐放性ポリマー、滑沢剤、希釈剤および／または着色剤と組み合わせて製造され得る。風味剤および甘味剤は、チュアブル錠剤およびロゼンジの形成に特に有用である。

20

【0199】

本明細書に提供された医薬組成物は、軟または硬カプセルとして提供され得るが、これはゼラチン、メチルセルロース、デンプンまたはアルギン酸カルシウムから製造され得る。硬ゼラチンカプセルは、2つの区分からなる乾燥充填カプセル(DFC)としても知られ、1つの区分をもう一方の区分にはめ込んで、活性成分を完全に包んでいる。軟弾性カプセル(SEC)は、柔らかい球形外殻、例えばゼラチン外殻であり、これはグリセリン、ソルビトールまたは類似のポリオールを添加することにより可塑化される。軟ゼラチン外殻は、微生物の増殖を防止するための保存料を含有してもよい。適切な保存料は、本明細書に記述されたものであり、例えば、メチルおよびプロピル-パラベンおよびソルビン酸である。本明細書に提供される液体、半固体および固体の剤形は、カプセルに封入されていてもよい。適切な液体および半固体の剤形には、炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中の溶液および懸濁液が挙げられる。前記溶液を含有するカプセルは、米国特許番号第4,328,245号；4,409,239号；および4,410,545号に記載されたとおりに製造され得る。このカプセルは、活性成分の崩壊を改変または維持するために、当業者には既知のとおりに被覆され得る。

30

【0200】

本明細書において提供される医薬組成物は、液体および半固体の投与形態、例えば乳濁液、溶液、懸濁、エリキシル剤およびシロップにて提供され得る。乳濁液は、2相系であり、このうち1つの液体は、別の液体が全体に小さな球状形態に分散されており、これらは水中油型または油中水型であってもよい。乳濁液には、医薬的に許容される非水性液体または溶媒、乳化剤および保存剤が挙げられ得る。懸濁液には、医薬的に許容される懸濁剤および保存剤が挙げられ得る。水性アルコール溶液には、医薬的に許容されるアセタール(例えば、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタール；および1以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒、例えばプロピレングリコールおよびエタノールが挙げられ得る。エリキシル剤は、透明で甘味付与された含水アルコール溶液である。シロップは、糖、例えばショ糖の水溶液が濃縮されたものであり、また保存剤を含有してもよい。液体投与形態として、例えば、ポリエチレングリコール溶液は、十分量の医薬的に許容される液体担体(例えば、水)で希釈して、投与のために便宜的に調整されてもよい。

40

【0201】

50

その他の有用な液体および半固体の投与形態には、本明細書において提供される活性成分(複数含む)、ならびにジアルキル化モノまたはポリアルキレングリコール(例えば、1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル、ここで350、550および750とは、およそ平均分子量のポリエチレングリコールを指す)を含有するものが挙げられるが、これらに限定するものではない。このような製剤は、1以上の抗酸化剤、例えばブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバミン酸塩を更に含有する。

【0202】

適切な場合には、経口投与のための投薬単位製剤は、マイクロカプセル化され得る。組成物は、この放出を長期化または持続させるように、例えば、コーティングすることによるか、またはポリマー、ワックスなどの中に微粒子状の物質を組み込むことにより、製造され得る。

【0203】

経口投与のために本明細書において提供される医薬組成物は、リポソーム、ミセル、マイクロスフェアまたはナノシステムの形態にて提供され得る。ミセルの投与形態は、米国特許第6,350,458号に記述されるように製造され得る。

【0204】

本明細書で提供される医薬組成物は、非発泡剤または発泡剤、顆粒剤および散剤として提供され、液体の投与形態で再構成され得る。非発泡性顆粒剤または散剤中で使用される医薬上許容し得る担体および賦形剤は、希釈剤、甘味剤および潤滑剤を包含し得る。発泡性顆粒剤または散剤に使用される医薬上許容し得る担体および賦形剤は、有機酸および二酸化炭素源を包含し得る。

【0205】

着色剤および香味剤は、上記投与形態の全てに使用され得る。

【0206】

本明細書に開示された化合物は、標的化可能な薬剤担体として可溶性ポリマーと共に連結され得る。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリシン(パルミトイール残基で置換された)を包含し得る。さらに、本明細書に開示された化合物は、薬物の徐放性を達成する際に有用な生物分解性ポリマー類、例えばポリ乳酸、ポリエラクロン、カブロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに結合されてもよい。

【0207】

医薬組成物は、即時性または調節性放出の投与形態として製剤化され、例えば、遅延性放出、徐放性放出、パルス性放出、制御放出、標的化放出およびプログラム化放出の放出形態が含まれる。

【0208】

本明細書において提供される医薬組成物は、目的の治療効果を損なわないか、または目的の効果を補強する他の活性成分と同時投与され得る。

【0209】

本明細書において提供される医薬組成物は、局所または全身投与のために注射、点滴またはインプラントにより非経口投与され得る。本明細書で使用される非経口投与には、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、脳内、筋肉内、滑膜内、膀胱内および皮下投与が挙げられる。

【0210】

10

20

30

40

50

本明細書において提供される医薬組成物は、非経口投与に適切なあらゆる投与形態へと製剤され得る。例えば、溶液、懸濁、乳濁液、ミセル、リポソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、および液体中で溶液または懸濁液として好適な注射前固体形態の形態である。前記投与形態は、医薬化学分野の当業者には既知の従来方法に従って製造され得る(参照、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 上掲)。

【0211】

非経口投与を目的とした医薬組成物は、1以上の医薬的に許容される担体および賦形剤を含み、これらには、例えば、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤または微生物の増殖に対する防腐剤、安定化剤、溶解度増強剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、封鎖剤またはキレート化剤、抗凍結剤、凍結防止剤、増粘剤、pH調整剤および不活性ガスが挙げられるが、これらに限定するものではない。10

【0212】

適切な水性ビヒクルは、次のものを含むが、これらに限定するものではない：水、生理食塩水またはリン酸塩緩衝生理食塩水(PBS)、塩化ナトリウム液、リングル液、等張性デキストロース液、滅菌水、デキストロースおよび乳酸リングル液。非水性ビヒクルは、植物由来の不揮発性油、ヒマシ油、コーン油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ペパーミント油、ヒマワリ油、ゴマ油、大豆油、水素化植物油、水素化大豆油およびココナッツ油の中鎖トリグリセリドおよびパーム核油。水相溶性ビヒクルには、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレンギリコール(例えば、ポリエチレンギリコール300およびポリエチレンギリコール400)、プロピレンギリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドが挙げられるが、これらに限定するものではない。20

【0213】

適切な抗微生物剤または保存剤には、フェノール、クレゾール、含水銀物、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、チメロサール、塩化ベンザルコニウム(例えば、塩化ベンゼトニウム)、メチルおよびプロピル-パラベンならびにソルビン酸が挙げられるが、これらに限定するものではない。適切な等張剤には、塩化ナトリウム、グリセリンおよびデキストロースが挙げられるが、これらに限定するものではない。適切な緩衝剤には、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられるが、これらに限定するものではない。適切な抗酸化剤は、本明細書に記述されたものであって、例えば、亜硫酸水素塩およびピロ亜硫酸ナトリウムが含まれる。30

【0214】

適切な局所麻酔剤には、プロカイン塩酸塩が挙げられるが、これらに限定するものではない。適切な懸濁剤および分散剤は、本明細書に記述されたものであって、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンである。適切な乳化剤は、本明細書に記述されたものを含んでおり、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80、およびトリエタノールアミンオレエートである。適切な封鎖剤またはキレート剤は、EDTAを含むがこれに限定するものではない。適切なpH調整剤は、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸および乳酸を含むが、これに限定するものではない。適切な錯化剤は、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-P-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル 7-P-シクロデキストリン(CAPTISOL^(登録商標), CyDex, Lenexa, KS)である。40

【0215】

本明細書において提供される医薬組成物は、単回または多回用量投与として製剤されてもよい。単回用量製剤は、アンプル、バイアルまたはシリングに充填される。多回用量投与の非経口用製剤は、制菌性または静真菌性濃度にて抗微生物剤を含有すべきである。あらゆる非経口製剤は、滅菌性でなければならず、当技術分野においては既知であり、かつ50

実施されている。

【0216】

一態様において、医薬組成物は、即時使用可能な滅菌溶液として提供される。別の態様において、医薬組成物は、滅菌性の乾燥可溶性製品、例えば、使用する前にビヒクルに溶解される凍結乾燥された散剤および皮下注射用錠剤として提供される。また別の態様において、医薬組成物は、即時使用可能な滅菌懸濁として提供される。また別の態様において、医薬組成物は、使用する前にビヒクルで溶解されるような滅菌不溶性製品として提供される。さらに別の態様において、医薬組成物は、即時使用用の滅菌乳濁液として提供される。

【0217】

10

本明細書において提供される医薬組成物は、即時性または調節性放出の投与形態として製剤され、例えば、遅延性放出、徐放性放出、パルス性放出、制御放出、標的化放出およびプログラム化放出の放出形態が含まれる。

【0218】

医薬組成物は、埋め込み式デポーとして投与するための、懸濁物、固体、半固体またはチキソトロピー液として製剤されてもよい。一態様において、本明細書において提供される医薬組成物は、体液には不溶性であるが、医薬組成物中の活性成分を全体に拡散させる外殻ポリマー膜に包まれた固体インナーマトリックス中に分散される。

【0219】

20

適切な内部マトリックスには、ポリメチルメタクリレート、ポリブチル-メタクリレート、可塑性または非可塑性塩化ポリビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-ビニルアセテート共重合体、シリコンラバー、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコン共重合体、親水性ポリマー、例えばアクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋された部分加水分解された酢酸ポリビニルが挙げられる。

【0220】

30

適切な外殻ポリマー膜には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/エチルアクリレート共重合体、エチレン/ビニル酢酸共重合体、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオブレンゴム、塩化ポリエチレン、塩化ポリビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニル共重合体、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマー・ポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/ビニル酢酸/ビニルアルコールターポリマーならびにエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体が挙げられる。

【0221】

40

別の態様において、本明細書に開示された医薬組成物は、吸入による患者への投与に適する任意の剤形にて、例えば乾燥粉末、エアロゾル、懸濁液または液体組成物として製剤化され得る。一態様において、本発明に開示された医薬組成物は、乾燥粉末として吸入による患者への投与に適合される剤形で製剤され得る。さらなる態様において、本明細書に開示された医薬組成物は、ネプライザーを介して吸入により患者への投与に適合される剤形で製剤化され得る。吸入により肺に送達するための乾燥粉末組成物は、通常、1以上の医薬的に許容される賦形剤と共に微細粉末散剤として本明細書に開示された化合物を含む。医薬的に許容される賦形剤、特に、乾燥散剤に使用するために好適な賦形剤は、当業者に知られており、ラクトース、デンプン、マンニトールおよびモノ、ジおよびポリサッカライドを包含する。微細粉末は、例えば、微粒子化および粉碎により製造され得る。一般的には、サイズが低下した(例えば、微粒子化)化合物は、約1~約10ミクロンのD₅₀値(例えば、レーザー回析を用いて計測される)により定義され得る。

【0222】

エアロゾル剤は、本明細書に開示された化合物を、液化噴射剤中に懸濁または溶解することにより形成され得る。適切な噴射剤としては、ハロゲン化炭素、炭化水素、および他

50

の液化ガスが挙げられる。代表的な噴射剤としては：トリクロロフルオロメタン（噴射剤11）、ジクロロフルオロメタン（噴射剤12）、ジクロロテトラフルオロエタン（噴射剤114）、テトラフルオロエタン（HFA-134a）、1,1-ジフルオロエタン（HFA-152a）、ジフルオロメタン（HFA-32）、ペンタフルオロエタン（HFA-12）、ヘプタフルオロプロパン（HFA-227a）、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン、ペルフルオロベンタン、ブタン、イソブタン、およびペンタンが挙げられる。本明細書に開示された化合物を含むエアロゾル剤は、典型的には、定量吸入器（MDI）を介して患者に投与される。該デバイスは、当業者に知られている。

【0223】

エアロゾル剤は、典型的には、MDIと共に用いられる更なる医薬的に許容される賦形剤を含んでもよく、該賦形剤としては、例えば界面活性剤、滑沢剤、共溶媒、および製剤の物理的安定性を向上させるか、バルブ性能を向上させるか、溶解性を向上させるか、または味を向上させるための他の賦形剤が挙げられる。10

【0224】

経皮投与に適した医薬組成物は、長時間、患者の表皮との密接に接触させたまま維持することを意図する別個の貼付剤として提供され得る。例えば、活性成分は、一般的にPharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)に記載のように、イオントフォレシスによって貼付剤から送達され得る。

【0225】

局所投与に適した医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤または油剤として製剤化されてもよい。軟膏剤、クリーム剤およびゲル剤は、例えば、水性または油性の基剤と共に、適切な増粘剤および/またはゲル化剤および/または溶剤を添加して製剤化され得る。従って、該基剤は、例えば、水および/または油、例えば流動パラフィンもしくは植物油（例えば、落花生油もしくはヒマシ油）、または溶剤、例えばポリエチレングリコールを含み得る。基剤の性質によって用いられ得る増粘剤およびゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、蜜蠟、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体、および/またはモノステアリン酸グリセリルおよび/または非イオン性乳化剤が挙げられる。20

【0226】

ローション剤は、水性または油性の基剤と共に製剤化され得て、一般に、1以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤または増粘剤も含む。30

【0227】

外用の散剤は、任意の適切な粉体の基剤、例えば、タルク、ラクトースまたはデンプンを用いて形成され得る。滴剤は、水性または非水性の基剤と共に製剤化され得て、1以上の分散剤、可溶化剤、懸濁化剤または防腐剤もまた含む。

【0228】

局所製剤は、患部に1日1回以上塗布することにより投与されてもよく；有利には皮膚領域を覆う密封包帯が用いられてもよい。継続的または長時間の送達は、粘着性のリザーバーシステムにより達成し得る。40

【0229】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療について、組成物が局所用の軟膏剤またはクリーム剤として適用され得る。軟膏剤に製剤化されるとき、本明細書に開示された化合物は、パラフィンまたは水混和性軟膏基剤のいずれかと一緒に用いられ得る。あるいは、本明細書に開示された化合物は、水中油型クリーム剤基剤または油中水型基剤を有するクリーム剤に製剤化され得る。

【0230】

発明の化合物および組成物の使用

本発明は、1以上のタンパク質キナーゼ活性、例えばJAKキナーゼ（JAK1、JAK2、JAK3またはTYK2キナーゼを含む）、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼ（オーロラ-A、オーロラ

-BおよびオーロラCを含む)活性により介在または影響される疾患または障害、あるいは1以上のタンパク質キナーゼ活性、例えばJAKキナーゼ(JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2キナーゼを含む)、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼ(オーロラ-A、オーロラ-BおよびオーロラCを含む)活性により介在または影響される疾患または障害の1以上の症状の治療、予防または緩和するために、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物を用いる方法を提供する。

【0231】

FLT3キナーゼは、FLT3キナーゼの野性型および／または変異型であってもよい。

【0232】

JAKキナーゼは、JAK1、JAK2、JAK3またはTYK2キナーゼの野性型および／または変異型であってもよい。 10

【0233】

一態様において、本明細書において提供されるものは、不適切なJAK1キナーゼ活性により介在または影響される疾患または障害あるいは不適切なJAK1キナーゼ活性により介在または影響される疾患または障害の1以上の症状を、治療、予防または緩和するために、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物を用いる方法である。別の態様において、疾患、障害あるいは該疾患または該障害の1以上の症状は、不適切なJAK2キナーゼ活性に関連がある。さらに別の態様において、疾患、障害あるいは該疾患または該障害の1以上の症状は、不適切なJAK3キナーゼ活性と関連がある。

【0234】

一態様において、本明細書において提供されるものは、不適切なFLT3キナーゼ活性により介在または影響される疾患または障害、あるいは不適切なFLT3キナーゼ活性により介在または影響される疾患または障害の1以上の症状を、治療、予防または緩和するために、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物を使用する方法である。 20

【0235】

一態様において、本明細書において提供されるものは、不適切なオーロラ-Aキナーゼ活性により介在または影響される疾患または障害、あるいは不適切なオーロラ-Aキナーゼ活性により介在または影響される疾患または障害の1以上の症状を、治療、予防または緩和するために、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物を使用する方法である。別の態様において、障害、疾患あるいは該障害または該疾患の1以上の症状は、不適切なオーロラ-Bキナーゼ活性に関連がある。また別の態様において、疾患、障害あるいは該疾患または該障害の1以上の症状は、不適切なオーロラCキナーゼ活性に関連がある。 30

【0236】

「不適切なJAKキナーゼ活性」は、特定患者に期待される正常なJAKキナーゼ活性から生じるあらゆるJAKキナーゼ活性をいう。不適切なJAKキナーゼは、例えば、活性の異常な増加、あるいはJAKキナーゼ活性の時期および／または制御の異常という形態をとり得る。前記不適切な活性は、例えば、タンパク質キナーゼの過剰発現または突然変異から生じて、不適切または無制御な活性化へと至りうる。従って、別の態様において、本発明は、前記疾患および障害を治療する方法に関する。 40

【0237】

上記記載と一致している疾患または障害には、次のものが含まれるが、これらに限定するものではない：骨髄増殖性障害、例えば真性赤血球增加症(PCV)、本態性血小板増加症および突発性骨髄線維症(IMF)；白血病、例えば骨髄性白血病、例えば慢性骨髄性白血病(CML)、CMLのイマチニブ耐性型、急性骨髄性白血病(AML)およびAMLのサブタイプ、急性巨核芽球性白血病(AMKL)；リンパ増殖性疾患、例えば急性リンパ性白血病(ALL)および骨髄腫；癌、例えば頭頸部癌、前立腺癌、乳房癌、卵巣癌、メラノーマ、肺癌、脳腫瘍、膵臓癌および腎臓癌；ならびに、免疫機能不全、免疫不全、免疫調節、自己免疫疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、創傷治癒、腎臓疾患、多発性硬化症、甲状腺炎、I型糖尿病、 50

サルコイドーシス、乾癬、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎(UC))、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、骨粗しょ症、喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)およびドライアイ症候群(または、乾性角結膜炎(KCS))に関連のあるアレルギー性または炎症性疾患または障害。

【0238】

一態様において、本明細書において提供されるものは、ヒトを含む哺乳類における増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患または移植拒絶反応を、予防および/または治療するための本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。

【0239】

また別の態様において、本明細書において提供されるものは、疾患または本明細書に開示された疾患に罹患しているか、または罹患するリスクがある哺乳類を治療する方法であって、前記方法は、症状を治療する有効量または症状を防止する有効量の1以上の医薬組成物または本明細書に開示された化合物を投与することを特徴とする。特定の態様において、本明細書において提供されるものは、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患または移植拒絶反応に罹患するか、または罹患する危険性がある哺乳類を治療する方法である。10

【0240】

治療態様の更なる方法において、本明細書において提供されるものは、増殖性疾患に罹患し易いか、または罹患している哺乳類を治療および/または予防する方法であって、前記方法は、症状を治療する有効量または症状を防止する有効量の本明細書に開示された1以上の医薬組成物または本明細書に開示された化合物を投与することを特徴とする。特定の態様において、増殖性疾患は、癌(例えば、固体腫瘍、例えば子宮の平滑筋肉腫または前立腺癌)、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、白血病(例えば、AML、CML、ALLまたはCLL)および多発性骨髄腫から選択される。20

【0241】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、増殖性疾患の治療および/または予防に使用するための本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。特定の態様において、増殖性疾患は、癌(例えば、固体腫瘍、例えば子宮の平滑筋肉腫または前立腺癌)、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、白血病(例えば、AML、CML、ALLまたはCLL)および多発性骨髄腫から選択される。30

【0242】

さらに別の態様において、本明細書において提供されるものは、増殖性疾患を治療および/または予防するための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。特定の態様において、増殖性疾患は、癌(例えば、固体腫瘍、例えば子宮の平滑筋肉腫または前立腺癌)、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、白血病(例えば、AML、CML、ALLまたはCLL)および多発性骨髄腫から選択される。

【0243】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、自己免疫疾患に罹患し易いかまたは罹患している哺乳類の治療および/または予防方法である。前記方法は、症状を治療する有効量または症状を防止する有効量の、本明細書に開示された1以上の医薬組成物または本明細書に開示された化合物を投与することを特徴とする。特定の態様において、前記自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性および皮膚紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬およびI型糖尿病である。40

【0244】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、自己免疫疾患の治療および/または予防において使用するための本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された医薬組成物である。特定の態様において、前記自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性および皮膚紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬およびI型糖尿病から選択される。

【0245】

50

20

30

40

50

さらに別の態様において、本明細書において提供されるものは、自己免疫疾患の治療および／または予防のための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。特定の態様において、前記自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性および皮膚紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬およびⅠ型糖尿病の治療および／または予防から選択される。

【0246】

治療態様の方法において、本明細書において提供されるものは、アレルギー性疾患に罹患し易いか、または罹患している哺乳類の治療および／または予防方法である。前記方法は、症状を治療する有効量または症状を防止する有効量の、本明細書に開示された1以上の医薬組成物または本明細書に開示された化合物を投与することを特徴とする。特定の態様において、アレルギー性疾患は、アレルギー性気道疾患、副鼻腔炎、湿疹および蕁麻疹、食品アレルギーおよび昆虫毒アレルギーから選択される。10

【0247】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、アレルギー性疾患の治療および／または予防において使用するための本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。特定の態様において、アレルギー性疾患は、アレルギー性気道疾患、副鼻腔炎、湿疹および蕁麻疹、食品アレルギーおよび昆虫毒アレルギーから選択される。

【0248】

また別の態様において、本明細書において提供されるものは、アレルギー性疾患の治療および／または予防のための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。特定の態様において、アレルギー性疾患は、アレルギー性気道疾患、副鼻腔炎、湿疹および蕁麻疹、食品アレルギーおよび昆虫毒アレルギーから選択される。20

【0249】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、炎症性疾患に罹患し易いか、または罹患している哺乳類を治療および／または予防する方法である。前記方法は、症状を治療する有効量または症状を防止する有効量の、本明細書に開示された1以上の医薬組成物または本明細書に開示された化合物を投与することを特徴とする。特定の態様において、前記炎症性疾患は、炎症性腸症候群、クローン病、関節リウマチ、若年性関節炎および乾癬性関節炎から選択される。30

【0250】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、炎症性疾患の治療および／または予防における使用のための本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。特定の態様において、前記炎症性疾患は、炎症性腸症候群、クローン病、関節リウマチ、若年性関節炎および乾癬性関節炎から選択される。

【0251】

また別の態様において、本明細書において提供されるものは、炎症性疾患を治療および／または予防するための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。特定の態様において、炎症性疾患は、炎症性腸症候群、クローン病、関節リウマチ、若年性関節炎および乾癬性関節炎から選択される。40

【0252】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、移植拒絶反応に罹患し易いかまたは罹患している哺乳類の治療および／または予防方法である。前記方法は、症状を治療する有効量または症状を防止する有効量の、本明細書に開示された1以上の医薬組成物または本明細書に開示された化合物を投与することを特徴とする。特定の態様において、前記移植拒絶反応は、臓器移植拒絶反応、組織移植拒絶反応および細胞移植拒絶反応である。

【0253】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、移植拒絶反応の治療および／または予防における使用のための本明細書に開示された化合物または医薬組成物である。50

特定の態様において、前記移植拒絶反応は、臓器移植拒絶反応、組織移植拒絶反応および細胞移植拒絶反応である。

【0254】

さらに別の態様において、本明細書において提供されるものは、移植拒絶反応を治療および／または予防するための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。特定の態様において、前記移植拒絶反応は、臓器移植拒絶反応、組織移植拒絶反応および細胞移植拒絶反応である。

【0255】

本発明は、医薬として、特に、前記疾患または障害の治療および／または予防において使用するための本明細書に開示された化合物または医薬組成物を提供する。また、本明細書において提供されるものは、前記疾患または障害のうちの1つの治療および／または予防のための医薬品製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用である。10

【0256】

本発明の特定の療法は、対象における炎症レベルを低下させるのに、好ましくは前記炎症が関与するプロセスを終結させるのに十分な期間、本明細書に開示された化合物の有効量を、炎症に関与する疾患に罹患している患者に投与することを特徴とする。本方法の特定の態様は、本明細書に開示された化合物の有効量を、関節リウマチを発症しているか、または関節リウマチに罹患し易い対象に、前記対象の関節の炎症を減少または防止するために、好ましくは前記炎症が関与するプロセスを終結させるために十分な期間投与することを特徴とする。20

【0257】

本方法の更なる特定の療法は、増殖性疾患に関与する疾患に罹患している対象に、有効量の本明細書に開示された化合物を、前記対象における増殖性疾患のレベルを低下させるのに、好ましくは前記増殖性疾患が関与するプロセスを終結させるのに十分な期間投与することを特徴とする。本方法の特定の態様は、有効量の本明細書に開示された化合物を、癌に罹患しているか、または癌に罹患している疑いのある対象に、前記対象の固体腫瘍を低下または防止するために、好ましくは前記固体腫瘍に関与するプロセスを終結させるために十分な期間投与することを特徴とする。30

【0258】

併用療法

本明細書に開示された化合物は、唯一の活性剤として、または別の治療薬(例えば、前記併用投与に対して安全かつ有効であると決定される同一または類似の治療活性を示す別の化合物)と組み合わせて投与され得る。

【0259】

一態様において、本明細書において提供されるものは、疾患または障害を治療、予防、管理または緩和する方法であって、本明細書に開示された化合物を1以上の治療上有効な剤と共に含む安全かつ有効な量の組合せを投与することを特徴とする。一態様において、この組合せは、1または2つの別の治療薬を特徴とする。

【0260】

他の治療薬の例には、抗癌剤、例えば、化学療法剤および抗増殖剤；抗炎症剤および免疫調節剤または免疫抑制剤が挙げられるが、これらに限定するものではない。40

【0261】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、本明細書に開示された化合物および少なくとも1つの別の治療薬を、同時に、別々に、または順に治療の際に使用するための組み合わせ製剤として含む製品である。一態様において、治療とは、1以上のタンパク質キナーゼ活性、例えばJAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼの活性により介在される疾患または障害の治療である。併用製剤として提供される製品は、本明細書に開示された化合物および別の治療剤(複数を含む)と同じ医薬組成物中にて一緒に含む組成物、または本明細書に開示された化合物および別の治療薬(複数を含む)を別形態で50

含む、例えばキットの形態で含む。

【0262】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、本明細書に開示された化合物および別の治療薬(複数を含む)を含む医薬組成物である。一態様において、医薬組成物は、上記したような、医薬的に許容される賦形剤、担体、アジュバントまたはビヒクルを含み得る。

【0263】

一態様において、本発明は、2以上の別々の医薬組成物を含むキットを提供し、ここで該医薬組成物の少なくとも1つが本明細書に開示された化合物を含む。一態様において、キットは、該組成物を別々に保存するための手段、例えば容器、分割ボトル、または分割ホイルポケット(foil packet)を含む。該キットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に典型的に用いられるような、プリスター包装である。

10

【0264】

本発明はまた、1以上のタンパク質キナーゼ、例えばJAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼの活性が介在する疾患または症状を治療するための、本明細書に開示された化合物の使用を提供するものであって、ここで前記患者は、事前(例えば24時間以内)に別の治療薬で処置されている。本発明は、1以上のタンパク質キナーゼ、例えばJAKキナーゼ、FLT3キナーゼおよびオーロラキナーゼの活性が介在する疾患または病態を治療するための別の治療薬の使用を提供するものであり、ここで前記患者は、事前(例えば24時間以内)に本明細書に開示された化合物で治療されている。

20

【0265】

本明細書に開示された化合物は、唯一の活性成分として、あるいは他の治療剤と組み合わせて、例えばそのアジュバントとして、投与されてもよい。

【0266】

一実施形態において、別の治療剤とは、化学療法剤または抗増殖剤をいう。幾つかの非制限的例示の既知の化学療法剤には、本発明の本願新規抗癌剤と共に組み合わせて使用され得る別の治療剤または抗癌剤が含まれ、また手術、放射線治療(幾つかを例として挙げると、線、中性子ビーム放射線治療、電子線照射放射線治療、プロトン療法、小線源療法および全身性放射性同位体)、内分泌治療、タキサン類(タキソール、タキソテールなど)、白金誘導体類(シスプラチニン、カルボプラチニン)、生体応答調節剤(インターフェロン、インターロイキン)、腫瘍壊死ファクター(幾つか例を挙げるとTNF、TRAIL受容体標的剤など)、温熱療法および凍結療法、何らかの副作用(例えば、制吐薬)を減弱させる薬剤ならびに他の承認された化学療法剤、例えばアルキル化剤(メクロレタミン、クロランプシル、シクロホスファミド、メルファラン、イフォスファミド)、抗代謝物(メトトレキサート、ペメトレキセドなど)、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト(6-メルカブトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビル、ゲムシタビン)、紡錘体毒(ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、ビノレルビン)、ポドフィロ毒素(エトポシド、イリノテカン、トポテカン)、抗生素(ドキソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン)、ニトロソ尿素(カルムスチニン、ロムスチニン)、細胞周期阻害剤(KSP 有糸分裂キネシン阻害剤、CENP-EおよびCDK阻害剤)、酵素類(アスパラギナーゼ)、ホルモン類(タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、メゲストロール、デキサメタゾン)、抗血管新生剤(アバスチンなど)、モノクローナル抗体(BENLYSTA(登録商標))、ブレンツキシマブ(ADCETRIS(登録商標))、セツキシマブ(エルビタックス(登録商標))、ゲムツズマブ(MYLOTARG(登録商標))、イピリムマブ(YEROVY(登録商標))、オファツムマブ(ARZERRA(登録商標))、パニツムマブ(VECTIBIX(登録商標))、ラニビズマブ(LUCERTIS(登録商標))、リツキシマブ(RITUXAN(登録商標))、トシツモマブ(BEXXAR(登録商標))、トラスツズマブ(ハーセプチニブ(登録商標)))、キナーゼ阻害剤(イマチニブ(GLEEVEC(登録商標))、スニチニブ(SUTENT(登録商標))、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標))、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))、ダサチニブ(SPRYCEL(登録商標))、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、ラバチニブ(TYKERB(登録商標))、クリゾチニブ(XALKORI(登録商標))、ルキソリチニブ(JAKAFI(登録商標))

30

40

50

商標))、ベムラフェニブ(ZELBORAF(登録商標))、バンデタニブ(CAPRELSA(登録商標))、パゾパニブ(VOTRIENT(登録商標))など)、癌経路を阻害または活性化する薬剤、例えば、mTOR、HIF(低酸素症誘導ファクター)経路(例えば、エベロリムスおよびテムシロリムス)など。最新の癌療法に関するより包括的考察のために、<http://www.nci.nih.gov/>, FDAが承認した腫瘍薬剤のリスト<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rare.htm>, and The Merck Manual, Eighteenth Ed. 2006を参照されたい、これらの全ては、その全てを参照により本明細書に組み込まれる。別の実施形態において、本発明の化合物は、細胞毒性抗癌剤と組み合され得る。かかる薬剤の例示は、Merck Index(2001)13版に見られ得る。これらの薬剤は、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチニン、カルムスチン、クロランプシル、シスプラチニン、コラスパーーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、エピルビシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシウレア、イフォスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカブトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンプラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシンを包含するが、これらに限定するものではない。
10

【0267】

本発明の化合物と共に使用するために適切である別の細胞毒性剤は、これらに限定するものではないが、腫瘍疾患の治療に使用されることが認められたそれらの化合物、例えば、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill)に記載されたそれらの化合物である。これらの薬剤には、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン、クラドリビン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2,2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシリジン、5-フルオロデオキシリジンモノリン酸塩、フルダラビンリン酸塩、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、イダルビシン、インターフェロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、メgestrolアセテート、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパルテート(PALA)、ブリカマイシン、セムスチン、テニポシド、テストステロンプロピオン酸エステル、チオテバ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびビノレルビンが挙げられるが、これらに限定するものではない。
20

【0268】

本発明の化合物と組み合わせて使用するために適切な別の細胞毒性の抗癌剤は、新規に発見された細胞毒性原理、例えば、オキサリプラチニン、ベムラフェニブ、カベシタビン、エポシロンおよびその天然または合成誘導体、テモゾロミド(Quinn et al., J. Clin. Oncol., 2003, 21(4), 646-651)、トシツモマブ(BEXXAR(登録商標))、トラベデクチン(Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3181)ならびにキネシン紡錘タンパク質 Eg5の阻害剤(Wood et al., Curr. Opin. Pharmacol., 2001, 1, 370-377)も包含する。
30

【0269】

別の実施形態において、本発明の化合物は、他のシグナル変換阻害剤と組み合わせられ得る。EGFRファミリーは、標的シグナル変換阻害剤、例えば、EGFR、HER-2およびHER-4(Raymond et al., Drugs, 2000, 60(Suppl.1), 15-23; Harari et al., Oncogene, 2000, 19(53), 6102-6114)ならびにそのリガンドの内の1つである。かかる治療の例示は、低分子キナーゼ阻害剤、例えば、イマチニブ(GLEEVEC(登録商標))、スニチニブ(SUTENT(登録商標))、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標))、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))、ダサチニブ(SPRYCEL(登録商標))、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、ラパチニブ(TYKERB(登録商標))、クリゾチニブ(XALKORI(登録商標))、ルキソリチニブ(JAKAFI(登録商標))、ベムラフェニブ(ZELBORAF(登録商標))、バンデタニブ(CAPRE
40

LSA(登録商標))、パゾパニブ(VOTRIENT(登録商標))、アファチニブ、アリセリチブ、アムバチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、ブリバニブ、カネルチニブ、カボザンチニブ、セジラニブ、クレノラニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ダヌセルチブ、ドビチニブ、フォレチニブ、ガネテスピブ、イブルチニブ、イニパリブ、レンバチニブ、リニファニブ、リンスチニブ、マスチニブ、モメロチニブ、モテサニブ、ネラチニブ、ニラパリブ、オプロゾミブ、オラパリブ、ピクチリシブ、ボナチニブ、クイザルチニブ、レゴラフェニブ、リゴセルチブ、ルカパリブ、サラカチニブ、サリデギブ、タンドウチニブ、タソシチニブ、テラチニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トファシチニブ、トラメチニブ、バタラニブ、ベリパリブ、ビスマデギブ、ボラセルチブ、BMS-540215、BMS777607、JNJ38877605、TKI258、GDC-0941(Folkes et al. J. Med. Chem. 2008, 51:5522)、BZE235などが挙げられるが、これらに限定するものではない。 10

【0270】

一実施形態において、本明細書に開示された化合物は、同種もしくは異種移植の急性もしくは慢性の拒絶反応、または炎症性もしくは自己免疫性障害を治療または予防するための薬物、例えば、免疫抑制剤、免疫調節剤または他の抗炎症薬あるいは化学療法剤（例えば、悪性細胞抗増殖剤）と組み合わせて、例えばそのアジュvantとして、投与されてもよい。例えば、本明細書に開示された化合物は、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスボリンAもしくはFK 506；mTOR阻害剤、例えばラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)ラパマイシン、CCI779、ABT578、AP23573、TAFA-93、バイオリムス-7もしくはバイオリムス-9；免疫抑制特性を有するアスコマイシン、例えばABT-281、ASM981など；コルチコステロイド；シクロホスファアミド；アザチオプレン (azathioprene)；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸もしくはその塩；ミコフェノール酸モフェチル；15-デオキシスペルグアリン (15-deoxyspergualine) またはそれらの免疫抑制ホモログ、アナログもしくは誘導体；PKC阻害剤、例えば国際公開第02/38561号もしくは国際公開第03/82859号で開示される、例えば実施例56もしくは70に記載の化合物；免疫抑制モノクローナル抗体、例えば、白血球受容体、例えば、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86もしくはそれらのリガンドに対するモノクローナル抗体；他の免疫調節化合物、例えば、CTLA4の少なくとも細胞外ドメイン部分またはそれらの変異体を有する組換え結合分子、例えば、非CTLA4タンパク質配列に結合しているCTLA4の少なくとも細胞外部分またはそれらの変異体を有する組換え結合分子、例えばCTLA4 Ig(例えば、ATCC 68629で示される)もしくはその変異体(例えば、LEA29Y)；接着分子阻害剤、例えばLFA-1アンタゴニスト、ICAM-1もしくは-3アンタゴニスト、VCAM-4アンタゴニストまたはVLA-4アンタゴニスト；抗ヒスタミン薬；鎮咳薬もしくは気管支拡張薬；アンジオテンシン受容体ブロッカー；または抗感染症薬と組み合わせて用いられる。 20

【0271】

本明細書に開示された化合物が、別の免疫抑制／免疫調節療法、抗炎症療法、化学治療法または抗感染症療法と組み合わせて投与されるとき、共投与される免疫抑制化合物、免疫調節化合物、抗炎症化合物、化学療法化合物または抗感染症化合物の用量は、共投与薬物の種類、例えばそれがステロイドまたはカルシニューリン阻害剤のいずれであるか、用いられる特定の薬物、および治療される症状などに応じて当然変化する。 40

【0272】

一態様において、本明細書において提供されるものは、 α_2 -アドレナリン作動受容体アゴニストと本明細書に開示された化合物を共に含む組合せを包含する。 α_2 -アドレナリン作動受容体アゴニストの例としては、サルメテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメファモール、フェノテロール、カルモテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブテロール、ピルブテロール、フレルブテロール (flerbuterol)、レプロテロール、パンブテロール、インダカテロール、テルブタリンおよびその塩、例えばサルメテロールのキシナホ酸 (1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸) 塩、サルブタモールの硫酸塩もしくは遊離塩基、またはフォルモテロールのフマル酸塩が挙げられる。一態様 50

において、長時間作用の α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、例えば約12時間または12時間以上有効な気管支拡張作用を提供する化合物が好ましい。

【0273】

α_2 -アドレナリン受容体アゴニストは、硫酸、塩酸、フマル酸、ヒドロキシナフト工酸（例えば、1-または3-ヒドロキシ-2-ナフト工酸）、ケイ皮酸、置換ケイ皮酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ナフタレンアクリル酸、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-または4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸および4-フェニル安息香酸より選択される医薬的に許容される酸と共に形成された塩の形態であってもよい。

【0274】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、コルチコステロイドと共に本明細書に開示された化合物を含む組合せである。適切なコルチコステロイドは、抗炎症性活性を有する経口および吸入のコルチコステロイドおよびそのプロドラッグである。例としては、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメサゾン、プロピオン酸フルチカゾン、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-17₅-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6₁,9₂-ジフルオロ-17₃-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11₄-ヒドロキシ-16₅-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フルチカゾンフロ酸エステル)、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-3-オキソ-17₅-プロピオニルオキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-3-オキソ-17₅-(2,2,3,3-テトラメチシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-シアノメチルエステルおよび6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-17₅-(1-エチシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、ベクロメタゾンエステル（例えば、17-プロピオン酸エステルまたは17,21-ジプロピオン酸エステル）、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル（例えば、モメタゾンフロ酸エステル）、トリアムシノロンアセトニド、ロフレポニド、シクレソニド（16₁,17₂-[(R)-シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)]-11₃,21-ジヒドロキシ-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン）、ブチキソコルトプロピオネート、RPR-106541ならびにST-126が挙げられる。好ましいコルチコステロイドとしては、プロピオン酸フルチカゾン、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-17₅-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6₁,9₂-ジフルオロ-17₃-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11₄-ヒドロキシ-16₅-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-3-オキソ-17₅-(2,2,3,3-テトラメチシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-シアノメチルエステルおよび6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-17₅-(1-メチシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルが挙げられる。一態様において、コルチコステロイドは、6₁,9₂-ジフルオロ-17₃-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11₄-ヒドロキシ-16₅-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルである。

【0275】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、非ステロイドGRアゴニストと共に本明細書に開示された化合物を含む組合せである。転写活性と比べて転写抑制に対する選択性を有し得て、かつ併用療法において有用であり得る、グルココルチコイド作動性を示す非ステロイド性化合物としては、以下の特許に記載されているものが挙げられる：国際公開第03/082827号、国際公開第98/54159号、国際公開第04/005229号、国際公開第04/009017号、国際公開第04/018429号、国際公開第03/104195号、国際公開第03/082787号、国際公開第03/082280号、国際公開第03/059899号、国際公開第03/101932号、国際公開第0

10

20

30

40

50

2/02565号、国際公開第01/16128号、国際公開第00/66590号、国際公開第03/086294号、国際公開第04/026248号、国際公開第03/061651号および国際公開第03/08277号。別の非ステロイド化合物は、国際公開第2006/000401号、国際公開第2006/000398号および国際公開第2006/015870号に記載されている。

【0276】

別の態様において、本明細書は、非ステロイド抗炎症剤(NSAID)と共に本明細書に開示された化合物を含む組合せを提供する。NSAIDの例としては、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤(例えば、テオフィリン、PDE4阻害剤またはPDE3/PDE4混合阻害剤)、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン合成の阻害剤(例えば、モンテルカスト)、iNOS阻害剤、トリプターゼおよびエラスターーゼ阻害剤、ベータ-2インテグリンアンタゴニストおよびアデノシン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト(例えば、アデノシン2aアゴニスト)、サイトカインアンタゴニスト(例えば、ケモカインアンタゴニスト、例えば、CCR3アンタゴニスト)、サイトカイン合成の阻害剤または5-リポキシゲナーーゼ阻害剤が挙げられる。iNOS(一酸化窒素合成酵素阻害剤を含む)は、経口投与用が好ましい。iNOS阻害剤の例としては、国際公開第93/13055号、国際公開第98/30537号、国際公開第02/50021号、国際公開第95/34534号および国際公開第99/62875号に開示されているものが挙げられる。CCR3阻害剤の例としては、国際公開第02/26722号に開示されているものが挙げられる。

10

【0277】

一態様において、本発明は、特に吸入に適した製剤の場合に、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤との組合せにおいて本明細書に開示された化合物の使用を提供する。本発明のこの態様において有用であるPDE4特異的阻害剤は、PDE4酵素を阻害すると知られているか、あるいはPDE4阻害剤として作用すると判っているあらゆる化合物であり得て、そしてこれは唯一PDE4阻害剤のみであり、PDE4だけでなくPDEファミリーの他のメンバー、例えばPDE3およびPDE5を阻害する化合物ではない。化合物は、cis-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンおよびcis-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]を含む。また、cis-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロミラストとしても知られる)およびその塩、エステル、プロドラッグまたは物理的形態があり、これは1996年9月3日に発行された米国特許第5,552,438号に記載されており；この特許およびそれが開示する化合物は、出典明示によりすべて本明細書の一部とする。

20

【0278】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、抗コリン薬と共に、本明細書に開示された化合物を含む組合せである。抗コリン薬の例は、ムスカリーン受容体でアンタゴニストとして作用する化合物、特に、M₁またはM₃受容体のアンタゴニスト、M₁/M₃またはM₂/M₃のデュアルアンタゴニスト、M₁/M₂/M₃受容体の受容体またはパンアンタゴニストである化合物である。吸入による投与のための典型的な化合物としては、イプラトロピウム(例えば、臭化物として、CAS 22254-24-6、アトロベント(ATROVENT(登録商標))という名称で販売されている)、オキシトロピウム(例えば、臭化物として、CAS 30286-75-0)およびチオトロピウム(例えば、臭化物として、CAS 136310-93-5、スピリーバ(SPIRIVA(登録商標))という名称で販売されている)が挙げられる。レバトロペート(例えば、臭化水素酸塩として、CAS 262586-79-8)および国際公開第01/04118号において開示されているLAS-34273もまた興味深い。経口投与のための典型的な化合物としては、ピレンゼピン(CAS 28797-61-7)、ダリフェナシン(CAS 133099-04-4または臭化水素酸塩としてCAS 133099-07-7、エナブレックス(ENABLEX(登録商標))という名称で販売されている)、オキシブチニン(CAS 5633-20-5、ディトロパン(DITROPAN(登録商標))という名称で販売されている)、テロジリン(CAS 15793-40-5)、トルテロジン(CAS 124937-51-5、または酒石酸についてCAS 124937-52-6、デトロール(DETROL(登録商標))という名称で

30

40

50

販売されている)、オチロニウム(例えば、臭化物として、CAS 26095-59-0、スパスモメン(SPASMOMEN(登録商標))という名称で販売されている)、塩化トロスピウム(CAS 10405-02-4)およびソリフェナシン(CAS 242478-37-1、またはコハク酸塩としてCAS 242478-38-2、YM-905としても知られ、ベシケア(VESICARE(登録商標))という名称で販売されている)が挙げられる。

【0279】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、H1アンタゴニストと共に、本明細書に開示された化合物を含む組合せである。H1アンタゴニストの例としては、アメレキサノクス(amelexanox)、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、プロンフェニラミン、セチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デカルボエトキシロラタジン、ドキシラミン、ジメチンドン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノルアステミゾール、オロパタジン、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレンナミン、テメラスチン、トリメプラジンおよびトリプロリジン、特にセチリジン、レボセチリジン、エフレチリジンおよびフェキソフェナジンが挙げられるが、これらに限定するものではない。更なる態様において、本発明は、H3アンタゴニスト(および/またはインバースアゴニスト)と共に、本明細書に開示された化合物を含む組合せを提供する。H3アンタゴニストの例としては、例えば、国際公開第2004/035556号および国際公開第2006/045416号で開示される化合物が挙げられる。本明細書に開示された化合物と組み合わせて用いられ得る他のヒスタミン受容体アンタゴニストとしては、H4受容体のアンタゴニスト(および/またはインバースアゴニスト)が挙げられ、例えば、Jablonowski et al., J. Med. Chem., 46, 3957-3960(2003)で開示される化合物が挙げられる。

【0280】

さらに別の態様において、本明細書において提供されるものは、PDE4阻害剤および₂-アドレナリン受容体アゴニストと共に、本明細書に開示された化合物を含む組合せである。

【0281】

更に別の態様において、本明細書において提供されるものは、抗コリン作用薬およびPDE-4阻害剤と共に、本明細書に開示された化合物を含む組合せである。

【0282】

上記に言及した組合せは、好都合には医薬組成物の形態にて使用するために提供され得て、それ故に上記で定義される医薬的に許容される賦形剤または担体と共に組合せて含む医薬組成物は、本発明の更なる態様を表す。

【0283】

前記組合せの個々の化合物は、別々のまたは組み合わされた医薬製剤中で、連続的にまたは同時に投与され得る。一態様において、個々の化合物は、組み合わされた医薬製剤中で同時に投与される。公知の治療薬の適切な用量は、当業者により容易に理解されるであろう。

【0284】

そのため、本発明は、本明細書に開示された化合物を、別の治療的に活性な剤と共に組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【0285】

一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示された化合物を化学治療剤と共に組み合わせて含む。

【0286】

一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示された化合物を抗増殖剤と共に組み合わせて含む。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 7 】

一態様において、医薬組成物は、本明細書中に開示された化合物をPDE4阻害剤と共に組み合わせて含む。

【 0 2 8 8 】

別の態様において、医薬組成物は、本明細書中に開示された化合物を、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストと共に組合せて含む。

【 0 2 8 9 】

別の態様において、医薬組成物は、本明細書中に開示された化合物を、コルチコステロイドと共に組合せて含む。

【 0 2 9 0 】

別の態様において、医薬組成物は、本明細書中に開示された化合物を、非ステロイドGRアゴニストと共に組合せて含む。 10

【 0 2 9 1 】

別の態様において、医薬組成物は、本明細書中に開示された化合物を、抗コリン作用薬と共に組合せて含む。

【 0 2 9 2 】

さらに別の態様において、医薬組成物は、本明細書に開示された化合物を、抗ヒスタミン剤と共に組合せて含む。

【 0 2 9 3 】

別の実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示された化合物を、抗炎症剤と共に組合せて含む。 20

【 0 2 9 4 】

別の実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示された化合物を、免疫修飾因子と共に組合せて含む。

【 0 2 9 5 】

別の実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示された化合物を、アテローム硬化症を治療するための薬剤と共に含む。

【 0 2 9 6 】

別の実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示された化合物を、肺線維症を治療するための薬剤と共に含む。 30

【 0 2 9 7 】

医療腫瘍学の分野において、それは、癌に罹患している患者を治療するために様々な治療形態を組合せて使用することは、通常の実施である。内科的腫瘍学において、本明細書に開示された組成物に加えて、前記共同治療の他の成分は、例えば、手術、放射線療法、化学療法、シグナル伝達経路阻害剤または修飾因子(例えば、キナーゼ阻害剤または修飾因子)および/またはモノクローナル抗体であってもよい。

【 0 2 9 8 】

本明細書に開示された化合物はまた、互いに組み合わせて、または他の治療薬、特に他の抗増殖剤と組み合わせて利益を得るために用いられてもよい。該抗増殖剤としては、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン薬；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化剤；アルキル化剤；ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤；細胞分化プロセスを誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；白金(platin)化合物；タンパク質または脂質のキナーゼ活性を標的とする/減少させる化合物および更なる抗血管新生化合物；タンパク質または脂質のホスファターゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニニアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答調節剤；抗増殖性抗体；ヘパラナーーゼ阻害剤；Ras発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；造血器腫瘍の治療において用いられる薬剤；Flt-3の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；Hsp90阻害剤；テモゾロミド(テモダール(TEMODAL)(登録商標))；およびロイコボリンが挙げら 40

れるが、これらに限定されない。

【0299】

本明細書で用いる用語「アロマターゼ阻害剤」は、エストロゲン産生、すなわち基質アンドロステンジオンおよびテストステロンを各々エストロンおよびエストラジオールへと変換することを阻害する化合物を意味する。該用語は、ステロイド類、特にアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン；ならびに、特に、非ステロイド類、特にアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば商標アロマシン（AROMASIN）として販売されているような形態で投与され得る。フォルメスタンは、例えば商標レンタロン（LENTARON）として販売されているような形態で投与され得る。ファドロゾールは、例えば商標アフェマ（AFEMA）として販売されているような形態で投与され得る。アナストロゾールは、例えば商標アリミデクス（ARIMIDEX）として販売されているような形態で投与され得る。レトロゾールは、例えば商標フェマーラ（FEMARA）またはフェマル（FEMAR）として販売されているような形態で投与され得る。アミノグルテチミドは、例えば商標オリメテン（ORIMETEN）として販売されているような形態で投与され得る。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本願に記載の組合せは、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳房の腫瘍の治療に特に有用である。
10

【0300】

本明細書で用いる用語「抗エストロゲン」は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用を拮抗する化合物を意味する。該用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩を含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば商標ノルバデックス（NOLVADEX）として販売されているような形態で投与され得る。ラロキシフェン塩酸塩は、例えば商標エビスタ（EVISTA）として販売されているような形態で投与され得る。フルベストラントは、米国特許第4,659,516号で開示されるように製剤化され得て、あるいはそれは、例えば商標フェソロデックス（FASLODEX）として販売されているような形態で投与され得る。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本願に記載の組合せは、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳房の腫瘍の治療に特に有用である。
20

【0301】

本明細書で用いる用語「抗アンドロゲン」は、アンドロゲンホルモンの生物学的作用を阻害できる任意の物質を意味し、ビカルタミド（カソデックス（CASODEX））が挙げられるがこれに限定されず、これは米国特許第4,636,505号で開示されるように製剤化され得る。
30

【0302】

本明細書で用いる用語「ゴナドレリンアゴニスト」としては、アバレリクス、ゴセレリンおよびゴセレリン酢酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。ゴセレリンは、米国特許第4,100,274号に開示されており、例えば商標ゾラデックス（ZOLADEX）として販売されているような形態で投与され得る。アバレリクスは、米国特許第5,843,901号に開示されるように製剤化され得る。本明細書で用いる用語「トボイソメラーゼ阻害剤」としては、トポテカン、ギマテカン（gimatecan）、イリノテカン、カンプトテシアン（camptothecian）およびその類似体、9-ニトロカンプトテシンならびに高分子カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148（国際公開第99/17804号における化合物A1）が挙げられるが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば商標カンプトサー（CAMPTOSAR）として販売されているような形態で投与され得る。トポテカンは、例えば商標ハイカムチン（HYCAMTIN）として販売されているような形態で投与され得る。
40

【0303】

本明細書で用いる用語「トボイソメラーゼII阻害剤」としては、アントラサイクリン系、例えばドキソルビシン（リポソーム製剤、例えばキャエリクス（CAELYX）を含む）；ダウノルビシン；エピルビシン；イダルビシン；ネモルビシン（nemorubicin）；アントラ
50

キノン系ミトキサントロンおよびロソキサントロン；ならびにポドフィロトキシン系エトポシドおよびテニポシドが挙げられるが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば商標エトポフォス (ETOPOPHOS) として販売されているような形態で投与され得る。テニポシドは、例えば商標VM 26-ブリストル (VM 26-BRISTOL) として販売されているような形態で投与され得る。ドキソルビシンは、例えば商標アドリblastin (ADRIBLASTIN) またはアドリアマイシン (ADRIAMYCIN) として販売されているような形態で投与され得る。

【 0 3 0 4 】

エピルビシンは、例えば商標ファルモルビシン (FARMORUBICIN) として販売されているような形態で投与され得る。イダルビシンは、例えば商標ザベドス (ZAVEDOS) として販売されているような形態で投与され得る。ミトキサントロンは、例えば商標ノバントロン (NOVANTRON) として販売されているような形態で投与され得る。10

【 0 3 0 5 】

用語「微小管活性化剤」は、微小管安定化剤、微小管不安定化剤および微小管重合阻害剤を意味し、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル；ピンカアルカロイド類、例えばビンプラスチン、特にビンプラスチン硫酸塩；ビンクリスチン、特にビンクリスチン硫酸塩およびビノレルビン；ディスコデルモライド類；コヒチン (cochicine) ；ならびにエポチロン類およびその誘導体、例えばエポチロンBもしくはDまたはその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセルは、例えばタキソール (TAXOL) として販売されているような形態で投与され得る。ドセタキセルは、例えば商標タキソール (TAXOTERE) として販売されているような形態で投与され得る。ビンプラスチン硫酸塩は、例えば商標ビンプラスチンR.P. (VINBLASTIN R.P.) として販売されているような形態で投与され得る。ビンクリスチン硫酸塩は、例えば商標ファーミスチン (FARMICITIN) として販売されているような形態で投与され得る。ディスコデルモライドは、例えば、米国特許第5,010,099号に開示されるとおりに得ることができる。また、国際公開第98/10121号、米国特許第6,194,181号、国際公開第98/25929号、国際公開第98/08849号、国際公開第99/43653号、国際公開第98/22461号および国際公開第00/31247号で開示されるエポチロン誘導体が挙げられる。特にエポチロンAおよび／またはBが好ましい。20

【 0 3 0 6 】

本明細書で用いる用語「アルキル化剤」としては、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソウレア (BCNUもしくはグリアデル) が挙げられるが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば商標シクロスチン (CYCLOSTIN) として販売されているような形態で投与され得る。イホスファミドは、例えば商標ホロキサン (HOLOXAN) として販売されているような形態で投与され得る。30

【 0 3 0 7 】

用語「ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤」または「HDAC阻害剤」は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、抗増殖活性を有する化合物に関する。これには、国際公開第02/22577号で開示される化合物、特にN-ヒドロキシ-3-[4-[[[(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロパンアミド、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロパンアミドおよびその医薬的に許容される塩が挙げられる。そのようなものには、また特にスペロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA) が挙げられる。40

【 0 3 0 8 】

用語「抗新生物代謝拮抗剤」としては、5-フルオロウラシルまたは5-FU；カペシタбин；ゲムシタбин；DNA脱メチル化剤、例えば5-アザシチジンおよびデシタбин；メトトレキサートおよびエダトレキサート；ならびに葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドが挙げられるが、これらに限定されない。カペシタбинは、例えば商標ゼローダ (XELODA) として販売されているような形態で投与され得る。ゲムシタбинは、例えば商標ジェムザール (GEMZAR) として販売されているような形態で投与され得る。また、モノクローナル抗体のトラスツマブが挙げられ、これは、例えば商標ハーセプチン (HERCEPTIN) とし50

て販売されているような形態で投与され得る。

【0309】

本明細書で用いる用語「白金 (platin) 化合物」としては、カルボプラチニン、シスプラチニン、シスプラスチナムおよびオキサリプラチニンが挙げられるが、これらに限定されない。カルボプラチニンは、例えば商標カルボプラット (CARBOPLAT) として販売されているような形態で投与され得る。オキサリプラチニンは、例えば商標エロキサチン (ELOXATIN) として販売されているような形態で投与され得る。

【0310】

本明細書で用いる用語「タンパク質もしくは脂質のキナーゼ活性；タンパク質もしくは脂質のホスファターゼ活性；または更なる抗血管新生化合物、を標的とする／減少させる化合物」としては、プロテインチロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されず、例えば以下のものが挙げられる：

【0311】

a) 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、例えば、PDGFRの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、特に、PDGF受容体を阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；

【0312】

b) 線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；

【0313】

c) インシュリン様増殖因子受容体I (IGF-IR) の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、例えば、IGF-IRの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、特に、IGF-IR受容体を阻害する化合物、例えば、国際公開第02/092599号で開示される化合物；

【0314】

d) Trk受容体型チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；

【0315】

e) Axl受容体型チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；

【0316】

f) c-Met受容体の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；

【0317】

g) Kit/SCFR受容体型チロシンキナーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；

【0318】

h) C-kit受容体型チロシンキナーゼ- (PDGFRファミリーの一部) の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、例えば、c-Kit受容体型チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、特に、c-Kit受容体を阻害する化合物、例えば、イマチニブ；

【0319】

i) c-Ablファミリーのメンバーおよびその遺伝子融合生成物 (例えばBCR-Ab1キナーゼ) の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、例えば、c-Ablファミリーメンバーおよびその遺伝子融合生成物の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブ、PD180970、AG957、NSC 680410またはPD173955 (パークデービス製)；

【0320】

j) プロテインキナーゼC (PKC) およびセリン／スレオニンキナーゼ群のRafファミリー

10

20

30

40

50

のメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDKおよびRas/MAPKファミリーのメンバー、またはPI(3)キナーゼファミリーのメンバー、またはPI(3)-キナーゼ関連キナーゼファミリーのメンバー、および/またはサイクリン依存キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、特に、米国特許第5,093,330号で開示されるスタウロスボリン誘導体、例えば、ミドスタウリン；更なる化合物の例としては、例えば、UCN-01；サフィンゴール；BAY 43-9006；ブリオスタチン1；ペリホシン；ルモホシン；RO 318220およびRO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；イソキノリン(isochinoline)化合物、例えば国際公開第00/09495号に開示されるもの；FTIs；PD 184352；またはQAN697(P13K阻害剤)が挙げられる；

k) タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、例えば、タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物としては、イマチニブメシレート(グリベック(GLEEVE C))またはチロホスチンが挙げられる。チロホスチンは、好ましくは、低分子量の($M_r < 1500$)化合物、またはその医薬的に許容される塩であり、特に、ベンジリデンマロニトリル類より選択される化合物またはS-アリールベンゼンマロニトリルまたはビスブストレートキノリン化合物類、より具体的には、チロホスチンA23/RG-50810、AG 99、チロホスチンAG 213、チロホスチンAG 1748、チロホスチンAG 490、チロホスチンB44、チロホスチンB44(+エナンチオマー、チロホスチンAG 555、AG 494、チロホスチンAG 556、AG 957およびアダホスチン(4-{[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル、NSC 680410、アダホスチンからなる群より選択される化合物のいずれか；そして

I)受容体型チロシンキナーゼの上皮細胞増殖因子ファミリー(ホモ-またはヘテロ-ダイマーとしてEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物、例えば、上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物は、特に、EGF受容体型チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えば、EGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErbB4を阻害するかあるいはEGFまたはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、そして特に、一般的かつ具体的には、国際公開第97/02266号(例えば、実施例39に記載の化合物)、または欧州特許第0564409号；国際公開第99/03854号；欧州特許第0520722号；欧州特許第0566226号；欧州特許第0787722号；欧州特許第0837063号；米国特許第5,747,498号；国際公開第98/10767号；国際公開第97/30034号；国際公開第97/49688号；国際公開第97/38983号、および特に、国際公開第96/30347号(例えば、CP 358774として知られる化合物)；国際公開第96/33980号(例えば、化合物ZD 1839)；および国際公開第95/03283号(例えば、化合物ZM105180)に開示される化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体であり、例えば、トラスツマブ(ハーセプチニン(HERCEPTIN))、セツキシマブ、イレッサ、タルセバ、0 SI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016.E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3；ならびに国際公開第03/013541号に開示される7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体が挙げられる。

【0321】

更なる抗血管新生化合物としては、それらの活性に対して別のメカニズムを有する、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に関与しない化合物、例えば、サリドマイド(サロミド(THALOMID))およびTNP-470が挙げられる。

【0322】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、PTENまたはCDC25の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体である。

【0323】

細胞分化過程を誘導する化合物は、例えば、レチノイン酸、-、-もしくは-トコフェロールまたは-、-もしくは-トコトリエノールである。

【0324】

10

20

30

40

50

本明細書で用いる用語シクロオキシゲナーゼ阻害剤としては、例えば、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸およびその誘導体、例えば、セレコキシブ(セレブレックス(CELEBREX))、ロフェコキシブ(バイオックス(VIOXX))、エトロコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸またはルミラコキシブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0325】

本明細書で用いる用語「ビスホスホネート」としては、エチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が挙げられるが、これらに限定されない。「エチドロン酸」は、例えば商標ダイドロネル(DIDRONEL)として販売されているような形態で投与され得る。「クロドロン酸」は、例えば商標ボネフォス(BONEFOS)として販売されているような形態で投与され得る。「チルドロン酸」は、例えば商標スケリッド(SKELID)として販売されているような形態で投与され得る。「パミドロン酸」は、例えば商標アレディア(AREDIATM)として販売されているような形態で投与され得る。「アレンドロン酸」は、例えば商標フォサマックス(FOSAMAX)として販売されているような形態で投与され得る。「イバンドロン酸」は、例えば商標ボンドラナット(BONDRENAT)として販売されているような形態で投与され得る。「リセドロン酸」は、例えば商標アクトネル(ACTONEL)として販売されているような形態で投与され得る。「ゾレドロン酸」は、例えば商標ゾメタ(ZOMETRA)として販売されているような形態で投与され得る。

10

20

【0326】

用語「mTOR阻害剤」は、哺乳類ラパマイシン標的(mTOR)を阻害し、抗増殖活性を有する化合物に関し、例えば、シロリムス(ラパミューン(RAPAMUNE)(登録商標))、エベロリムス(サーティカン(CERTICAN)TM)、CCI-779およびABT578が挙げられる。

【0327】

本明細書で用いる用語「ヘパラナーーゼ阻害剤」は、ヘパリン硫酸分解物を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物を意味する。該用語は、PI-88を含むがこれに限定されない。

【0328】

本明細書で用いる用語「生物学的応答調節剤」は、リンホカインまたはインターフェロン群、例えばインターフェロン を意味する。

30

【0329】

本明細書で用いる用語「Ras発癌性アイソフォーム阻害剤」(例えば、H-Ras、K-RasまたはN-Ras)は、Rasの発癌性活性を標的とするか、減少させるか、または抑制する化合物を意味し、例えば「ファルネシリルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えば、L-744832、DK8G557またはR115777(ザルネストラ(Zarnestra))が挙げられる。

【0330】

本明細書で用いる用語「テロメラーゼ阻害剤」は、テロメラーゼの活性を標的とするか、減少させるか、または抑制する化合物を意味する。テロメラーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物は、特にテロメラーゼ受容体を阻害する化合物であり、例えばテロメスタチンが挙げられる。

40

【0331】

本明細書で用いる用語「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、減少させるか、または抑制する化合物を意味する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物は、例えばベンガミドまたはその誘導体である。

【0332】

本明細書で用いる用語「プロテアソーム阻害剤」は、プロテアソームの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物を意味する。プロテアソームの活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物としては、例えばPS-341およびMLN 341が挙げ

50

られる。

【0333】

本明細書で用いる用語「マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤」または「MMP阻害剤」としては、コラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤バチマスタッフおよびその経口で生物学的に利用可能な類似体マリマスタッフ (BB-2516)、プリノマスタッフ (AG3340)、メタスタッフ (NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996が挙げられるが、これらに限定されない。

【0334】

本明細書で用いる用語「造血器腫瘍の治療において用いられる薬剤」としては、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、FMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフルシルシトシン (ara-c) およびビスルファン (bisulfan)；ならびに、ALK阻害剤、例えば、未分化のリンパ腫キナーゼを標的とするか、減少させるか、または抑制する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0335】

FMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物は、特に、Flt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体であり、例えば、PKC412、ミドスタウリン、スタウロスボリン誘導体、SU1 1248およびMLN518が挙げられる。

20

【0336】

本明細書で用いる用語「HSP90阻害剤」としては、HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物；ユピキチンプロテアソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解するか、標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的とするか、減少させるかまたは抑制する化合物は、特に、HSP90のATPアーゼの活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体であり、例えば、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン (17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体、他のゲルダナマイシン関連化合物、ラジシコールおよびHDAC阻害剤が挙げられる。

30

【0337】

本明細書で用いる用語「抗増殖性抗体」としては、トラスツマブ (ハーセプチニン (Herceptin) TM)、トラスツマブ-DM1、エルロチニブ (タルセバ (Tarceva) TM)、ベバシズマブ (アバストチン (Avastin) TM)、リツキシマブ (リツキサン (Rituxan) (登録商標))、PR064553 (抗CD40) および2C4抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗体は、例えば、完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの完全抗体から形成される多重特異性抗体、および所望の生物学的活性を示す長さの抗体フラグメントを意味する。急性骨髄性白血病 (AML) の治療について、本明細書に開示された化合物は、標準的な白血病治療と組み合わせて、特にAMLの治療のために用いられる治療と組み合わせて用いられ得る。特に、本明細書に開示された化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および/またはAMLの治療に有用な他の薬物、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチニンおよびPKC412と組み合わせて投与され得る。

40

【0338】

本明細書に開示された化合物は、互いに組み合わせて、または他の治療薬、特に他の抗マラリア剤と組み合わせて利点を得るために用いられてもよい。該抗マラリア剤としては、プログアニル、クロルプログアニル、トリメトプリム、クロロキン、メフロキン、ルメファントリין、アトバコン、ピリメタミン-スルファドキシン、ピリメタミン-ダプソン、ハロファントリין、キニン、キニジン、アモジアキン、アモピロキン、スルホンアミド類、アーテミシニン、アルテフレン、アルテメテル、アーテスネット、プリマキン、吸入NO、L-アルギニン、ジプロピレントリ-アミンNONOate (NOドナー)、ロシグリタゾン (Rosiglitazone) が挙げられる。

50

glitzone) (PPAR γ アゴニスト)、活性炭、エリスロポエチン、レバミソール、およびピロナリジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0339】

本明細書に開示された化合物はまた、互いに組み合わせて、または他の治療薬と組み合わせて利点を得るために用いられてもよく、例えば、リーシュマニア症、トリパノソーマ症、トキソプラズマ症および神経囊虫症の治療のために用いられ得る。該剤としては、クロロキン硫酸塩、アトバコン-プログアニル、アルテメテル-ルメファントリン、キニン硫酸塩、アーテスネット、キニン、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、メグルミンアンチモン酸塩、スチボグルコン酸ナトリウム、ミルテホシン、ケトコナゾール、ペントミジン、アムホテリシンB (AmB)、リポソーム-AmB、パロモマイシン、エフロルニチン、ニフルチモックス、スラミン、メラルソプロール、ブレドニゾロン、ベンズニダゾール、スルファジアジン、ピリメタミン、クリンダマイシン、トリメトプリム(trimetoprim)、スルファメトキサゾール、アジスロマイシン(azitromycin)、アトバコン、デキサメサゾン、プラジカンテル、アルベンダゾール、ベータ-ラクタム類、フルオロキノロン類、マクロリド類、アミノグリコシド類、スルファジアジンおよびピリメタミンが挙げられるが、これらに限定されない。
10

【0340】

コード番号、一般名、商品名により特定される活性物質の構造は、標準的な概説書「The Merck Index」の現行版から、またはデータベース、例えばPatents International、例えればIMS World Publicationsから取得してもよい。
20

【0341】

本明細書に開示された化合物と組み合わせて用いられ得る上記化合物は、当該分野で、例えば上記の文書に記載されているとおり、製造および投与され得る。

【0342】

本明細書に開示された化合物はまた、公知の治療法、例えばホルモンの投与または特に放射線療法と組み合わせて利点を得るために用いられてもよい。本明細書に開示された化合物は、特に放射線療法に感度を示しにくい腫瘍の治療のために、放射線増感剤として特に用いられてもよい。

【0343】

「組合せ」は、1つの用量単位形態における固定組合せ(fixed combination)、あるいは本明細書に開示された化合物および併用相手(combination partner)が、同時に、あるいは併用相手が共同効果(例えば、相乗効果)もしくは任意のその併用効果を示すことが特に可能となる時間間隔内で別々に、独立して投与され得る併用投与のための複数部からなるキットを意味する。本明細書で用いられる用語「共投与」または「併用投与」などは、それを必要とする対象(例えば、患者)に、選択された併用相手を投与することを包含することを意味し、かつ必ずしも、薬剤を同じ投与経路にて、または同時に投与しなくともよい治療計画を含むことを意図する。本明細書において用いる用語「医薬的組合せ」とは、1以上の活性成分の混合および組合せにより得られる製品を意味し、複数の活性成分の固定組合せおよび非固定組合せ(non-fixed combination)の両方を含む。用語「固定組合せ」とは、活性成分、例えば本明細書に開示された化合物および併用相手を、単回の実体物または投与の形態で患者に同時に両方を投与することを意味する。用語「非固定組合せ」とは、活性成分、例えば本明細書に開示された化合物および併用相手を、患者に別々の実体物として、同時に(simultaneously)、並行して(concurrently)または連続して特定の時間制限を設けずに両方を投与することを意味し、該投与は、患者の体内で治療上有効な濃度の2つの化合物を提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば3以上の活性成分の投与に適用される。
30
40

【0344】

治療方法

一態様において、本明細書に開示された治療方法は、安全かつ有効量の本明細書に開示された化合物または医薬用組成物を、その必要がある患者に投与することを特徴とするも
50

のである。本明細書に開示された個々の態様には、安全かつ有効量の本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含有する医薬組成物を、その必要がある患者に投与することにより、上記障害のいずれか1つを治療する方法が挙げられる。

【0345】

一態様において、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含有する医薬組成物は、全身投与および局所的投与の両方を含むあらゆる適切な投与経路により投与され得る。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与および直腸投与が挙げられる。非経口投与は、典型的には注射または点滴、例えは、静脈内注射、筋肉内注射および皮下注射または点滴による。局所投与は、皮膚への適用ならびに眼内、耳、腫内、吸入および鼻腔内の投与を含む。一態様において、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物は、経口投与され得る。別の一態様において、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物は、吸入によって投与され得る。更なる態様において、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物は、鼻腔内投与され得る。

10

【0346】

別の態様において、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含有する医薬組成物は、1回で、または多回用量が、所与の期間に所定の時間間隔で投与される投与計画に従い、投与され得る。例えは、用量は、1日当たり1、2、3または4回投与されてもよい。一態様において、用量は1日当たり1回投与される。更なる態様において、用量は1日当たり2回投与される。用量は、所望の治療効果が得られるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に、投与され得る。本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物についての適切な投与計画は、該化合物の薬物動態学的特性、例えは吸收、分布および半減期に依存し、これは当業者によって決定される。さらに、適切な投与計画（該計画が施される期間を含む）は、本明細書に開示された化合物または本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物について、治療される障害、治療される障害の重症度、治療される患者の年齢および健康状態、治療される患者の病歴、並行する治療の性質、所望の治療効果、ならびに当業者の知識及び専門的知識の範囲内での同等のファクターに応じて、実施される。適切な投与計画は、投与計画に対する個々の患者の応答を考慮して、または個々の患者が変更を必要とする場合には、経時に調節を必要とし得ることは、該当業者によりさらに理解されるであろう。

20

【0347】

本明細書の化合物は、1以上の他の治療薬と、同時にまたはその前もしくは後に投与され得る。本明細書の化合物は、同じ、もしくは異なる投与経路により、別々に、または他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に投与され得る。

30

【0348】

本明細書に記載の医薬組成物または組合せは、約50～70 kgの対象に対して、約1～1000 mgの活性成分、または約1～500 mg、約1～250 mg、約1～150 mg、約0.5～100 mgもしくは約1～50 mgの活性成分の単位用量であり得る。化合物、医薬組成物、またはその組合せの治療上有効な用量は、対象の種、体重、年齢および個々の状態、治療される障害もしくは疾患またはその重症度に依存する。通常の技術を有する医師、臨床医または獣医は、障害または疾患の進行を、予防、治療または阻害するのに必要な各活性成分の有効量を容易に決定できる。上記の用量特性は、有利には哺乳類、例えはマウス、ラット、イヌ、サル、または単離された臓器、組織およびそれらの調製物を用いるインビトロおよびインビボの試験において実証できる。本明細書に記載の化合物は、インビトロにおいては溶液の形態、例えは水溶液で投与され得て、そしてインビボにおいては経腸的または非経口的のいずれかで、有利には静脈内、例えは懸濁液としてまたは水溶液中で投与され得る。

40

【0349】

一態様において、治療上有効な投薬量は、本明細書に提供される化合物の約0.1 mg～約2,000 mg/日である。医薬組成物は、それ故に約0.1 mg～約2000 mgの化合物の投薬量を提供するべきである。特定の態様において、医薬投薬単位形態は、約1 mg～約2000 m

50

g、約 10 mg ~ 約 1000 mg、約 20 mg ~ 約 500 mg または約 25 mg ~ 約 250 mg の必須活性成分または投薬単位あたりの必須成分の組合せを提供するように製造される。特定の態様において、医薬投薬単位形態は、約 10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg、1000 mg または 2000 mg の必須活性成分を提供するように製造される。

【 0 3 5 0 】

さらに、本明細書に開示された化合物は、プロドラッグとして投与され得る。本明細書で用いるものとして、本明細書に開示された化合物の「プロドラッグ」とは、患者に投与された際にインビボにおいて本明細書に開示された化合物を、最終的に遊離させる化合物の機能誘導体である。プロドラッグとして本明細書に開示された化合物を投与することにより、当業者が次のうちの1つ以上を行うことを可能にする：(a)インビボにおける化合物の活性の開始を変更すること；(b)インビボにおける化合物の作用の持続性を変更すること；(c)インビボにおける化合物の輸送または分布を変更すること；(d)インビボにおける化合物の溶解性を変更すること；および(e)副作用または化合物により生じる他の障害を克服すること。プロドラッグを製造するために用いられる典型的な機能的誘導体は、インビボにおいて化学的または酵素的に解離できる化合物の修飾を含む。該修飾は、リン酸塩、アミド、エステル、チオエステル、炭酸塩、およびカルバミン酸塩の製造を含んでおり、これは当業者に周知である。

10

【 0 3 5 1 】

一般的な合成手順

本発明を例示するために、以下の実施例を挙げる。しかしながら、これら実施例は本発明を制限するものではなく、本発明を実施する方法を示唆することのみを意味すると解される。

20

【 0 3 5 2 】

一般的に、本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の方法により製造され得て、ここで置換基は、さらに注記する場合を除き、式(I)について上記に定義されるとおりである。以下の制限されないスキームおよび実施例は、本発明をさらに実証するために示される。当業者は、本明細書に記載の化学反応を適応させて、本明細書に記載の多くの他の化合物を製造することができ、また本明細書に記載の化合物を製造するための代替方法は、本発明の範囲内として見なされることを認識するであろう。例えば、本発明に関する例示されていない化合物の合成は、当業者には明白な変更により、例えば、干渉基(interfering group)を適切に保護することにより、記載されているもの以外の既知の他の適切な試薬を用いることにより、および／または反応条件の日常的な変更を為すことにより成功され得る。あるいは、本明細書に記載されているか、または当該分野において知られている他の反応は、本明細書に記載の他の化合物を製造するための適用可能性を有していると認められるであろう。

30

【 0 3 5 3 】

以下に記載の実施例において、他に断らない限り、すべての温度を摂氏度で示す。試薬は、商業供給業者、例えばAldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep. Co Ltd, Aladdin-Shanghai Jinchun Reagents, Ltdから購入し、別段断りのない限り、さらに精製せずに使用された。共通の溶媒は、商業供給業者、例えばShantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. およびQingdao Ocean Chemical Factoryから購入した。

40

【 0 3 5 4 】

無水のTHF、ジオキサン、トルエンおよびエーテルは、ナトリウムと溶媒を還流することにより得られた。無水のCH₂Cl₂およびCHCl₃は、溶媒をCaH₂と還流することにより得られた。EtOAc、PE、ヘキサン、DMAおよびDMFは、使用前に無水Na₂SO₄で処理された。

【 0 3 5 5 】

以下に示す反応を、通常、窒素もしくはアルゴンの陽圧下または乾燥管（他に断りのな

50

い限り)を用いて無水溶媒中で行い、また典型的には、基質および試薬をシリンジにより導入するために反応フラスコにゴム製のセプタムを取り付けた。ガラス器具を、オープン乾燥および/または熱乾燥した。

【0356】

カラムクロマトグラフィーを、シリカゲルカラム用いて実施した。シリカゲル(300~400メッシュ)を、Qingdao Ocean Chemical Factoryから購入した。

【0357】

¹H NMRスペクトルを、Bruker 300 MHz、400 MHzまたは600 MHz分光計で周囲環境温度において記録した。¹H NMRスペクトルを、CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃ODまたはアセトン-d₆溶液において(ppmで示す)、参照基準としてTMS(0 ppm)またはクロロホルム(7.26 ppm)を用いて得た。ピークの多重性を示す場合、以下の略語を用いる:s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、br(ブロード)、dd(二重の二重線)、dt(三重の二重線)、td(二重の三重線)。カップリング定数を示すときは、ヘルツ(Hz)で示す。

10

【0358】

低分解能質量スペクトル(MS)データを、UV検出器(210 nm/254 nm)およびエレクトロスプレーイオン化モード(ESI)を備える、Agilent 6120 Quadrupole HPLC-MS(Zorbax SB-C18、2.1 x 30 mm、3.5ミクロン、ランタイム6分、流速0.6 mL/min、5%~95%の0.1%ギ酸/CH₃CN/0.1%ギ酸/H₂Oで通常測定した。

【0359】

化合物の精製を、UV検出器(210 nm/254 nm)を備える、Agilent 1260 Pre-HPLCまたはCharles Pump 250 Pre-HPLC(カラムNOVASEP 50/80 mm DAC)により分析した。

20

【0360】

以下の略語を、本明細書を通して用いる:

AcOH、HAc、CH ₃ COOH	酢酸	
ACN、MeCN、CH ₃ CN	アセトニトリル	
BOC、Boc	ブチルオキシカルボニル	
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
n-BuOH	ブチルアルコール	
Cbz-Cl	ベンジルクロロホルメート	
CH ₂ Cl ₂ 、DCM	塩化メチレン	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	10
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
DIEA、DIPEA、i-Pr ₂ NEt	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC、EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸塩	
Et ₃ N、TEA	トリエチルアミン	
EtOAc、EA	酢酸エチル	20
g	グラム	
h	時間	
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	
HCl	塩酸	
HOAT	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
KOH	水酸化カリウム	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
mL、ml	ミリリットル	30
min	分	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
M	mol/L	

Na_2CO_3	炭酸ナトリウム	
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
$t\text{-BuONa}$	ナトリウム tert-ブトキシド	
Pd/C	パラジウム炭素	
$\text{Pd}(\text{OH})_2$	水酸化パラジウム	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	酢酸二パラジウム	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	10
PE	石油エーテル(60~90°C)	
RT、rt、r.t.	室温	
Rt	保持時間	
TFA	トリフルオロ酢酸	

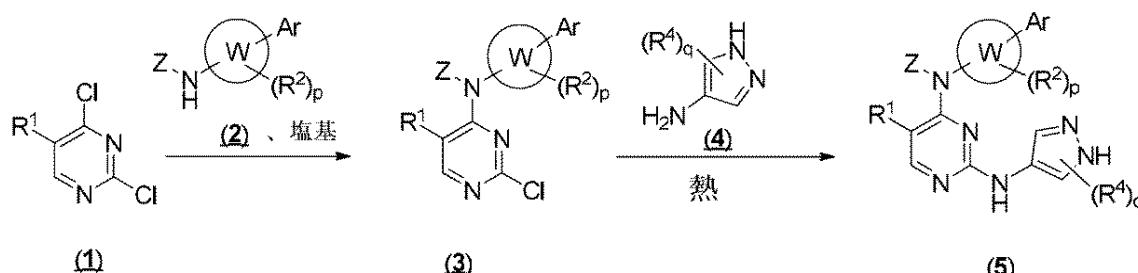
【0361】

本明細書に開示された化合物を製造するための代表的な合成手順を、以下のスキーム1からスキーム8で概説する。他に断らない限り、各々 R^1 、 R^2 、 R^4 、 Z 、 Ar および W は、式(1)に関連して上記定義のとおりである；PGは保護基であり；Xはハロゲン原子であり； p は、0、1、2、3、4または5であり； q は0、1、2または3である。

【0362】

【化16】

スキーム 1：

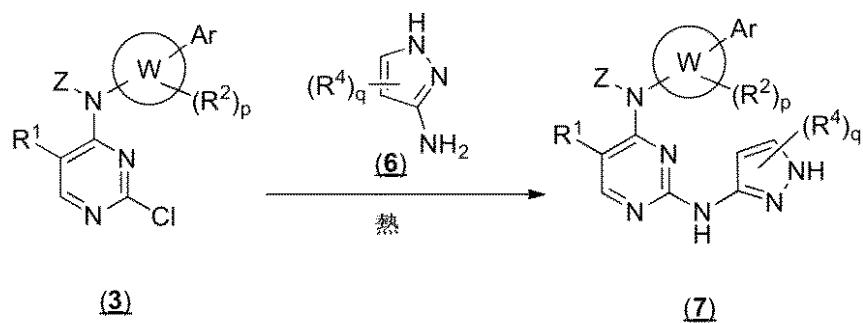


式(5)を有する幾つかの化合物は、スキーム1に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム1に示すとおり、置換された2,4-ジクロロピリミジン(1)を、塩基、例えば、 Et_3N またはDIPEAを用いて、アミン化合物(2)と反応させて、化合物(3)を得る。次いで、化合物(3)を、酸(例えば、TFA、 HCl 水溶液)の存在下、または塩基(例えば、TEA、DIPEA、 Cs_2CO_3)の存在下、または適切なPd触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)の存在下において、かつマイクロ波照射を用いて高温(50~200 °Cの範囲)で、所望により置換された1H-ピラゾール-4-アミン(4)またはその塩酸塩で処理して、目的とするキナーゼ阻害剤(5)を得る。

【0363】

【化17】

スキーム2:



10

(3)

(7)

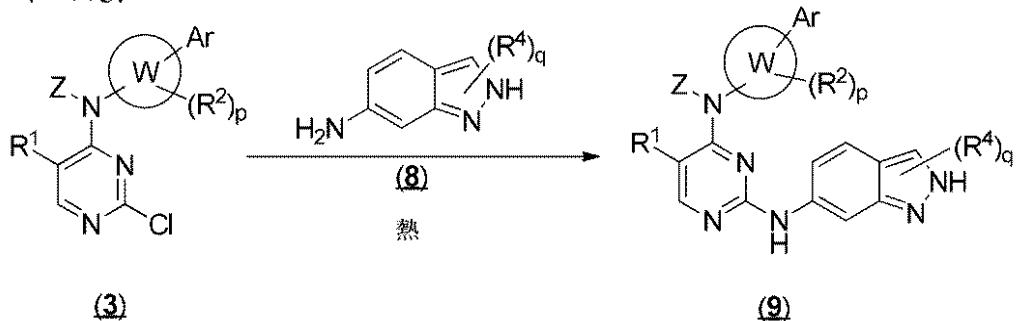
式(7)を有する幾つかの化合物は、スキーム2に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム2に示したとおり、中間体(3)を、酸(例えば、TFA、HCl水溶液)の存在下、または塩基(例えば、TEA、DIPEA、 Cs_2CO_3)の存在下、または適切なPd触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)の存在下において、かつマイクロ波照射を用いて高温(50 ~ 200 の範囲)で、所望により置換された1H-ピラゾール-3-アミン(6)またはその塩酸塩で処理して、目的とするキナーゼ阻害剤(7)を得る。

【0364】

20

【化18】

スキーム3:



30

(3)

(9)

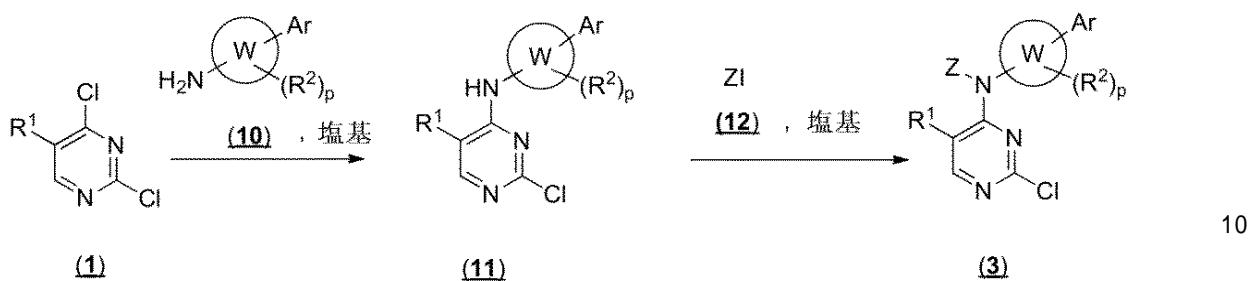
式(9)を有する幾つかの化合物は、スキーム3に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム3に示したとおり、中間体(3)を、酸(例えば、TFA、HCl水溶液)の存在下、または塩基(例えば、TEA、DIPEA、 Cs_2CO_3)の存在下、または適切なPd触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)の存在下において、かつマイクロ波照射を用いて高温(50 ~ 200 の範囲)で、所望により置換された6-アミノ-2H-インダゾール(8)またはその塩酸塩を用いて処理して、目的とするキナーゼ阻害剤(9)を得る。

40

【0365】

【化19】

スキーム4:



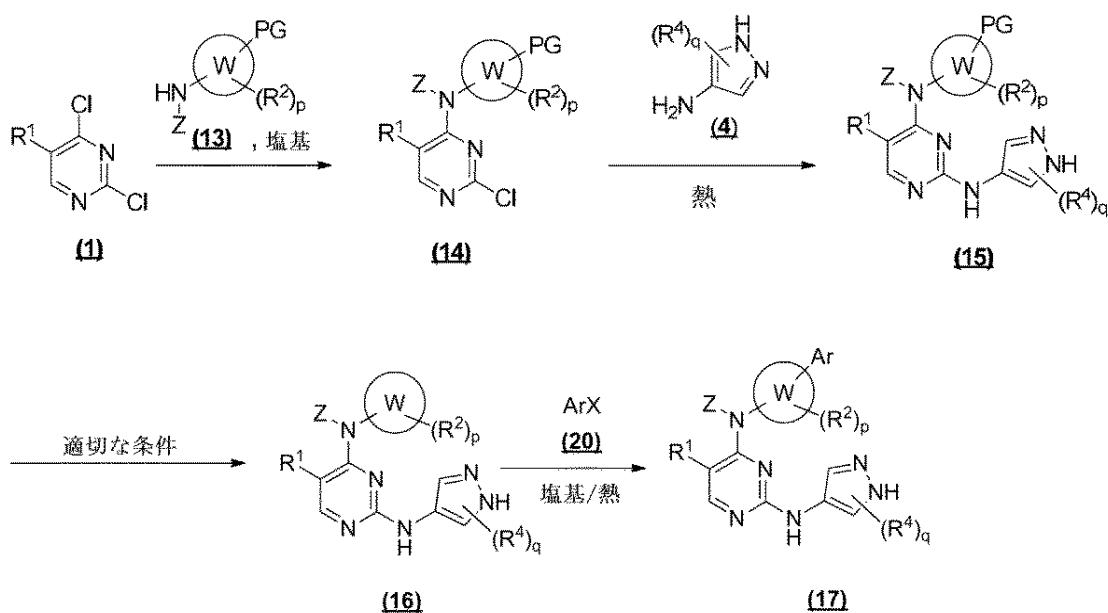
式(3)を有する幾つかの中間体は、スキーム4に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム4に示したとおり、置換された2,4-ジクロロピリミジン(1)を、塩基(例えば、 Et_3N 、DIPEA)と共に、アミン化合物(10)を用いて反応させ、化合物(11)を得る。次いで、化合物(11)を、塩基(例えば、 NaH 、 NaOH)の存在下において、ヨウ化物(12)で処理して、中間化合物(3)を得る。

【0366】

【化20】

20

スキーム5:



40

式(17)を有する幾つかの化合物は、スキーム5に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム5に示したとおり、置換された2,4-ジクロロピリミジン(1)を、アミン化合物(13)と共に、塩基(例えば、 Et_3N またはDIPEA)を用いて反応させて、化合物(14)を得る。化合物(14)を、酸(例えば、TFA、 HCl 水溶液)の存在下、または塩基(例えば、TEA、DIPEA、 Cs_2CO_3)の存在下、または適切なPd触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{OA})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)の存在下で、かつマイクロ波照射を用いて高温(50 ~ 200の範囲)で、所望により置換された1H-ピラゾール-4-アミン(4)またはその塩酸塩で処理して、化合物(15)を得る。化合物(15)の保護基を、酸性条件下において、例えば、トリフルオロ酢酸、 HCl/EtOAc の溶液下またはその他の適切な条件下において除去して、化合物(16)を得る。化合物(16)を、アルカリ条件下において、芳香族化合物(20)と反応させて、

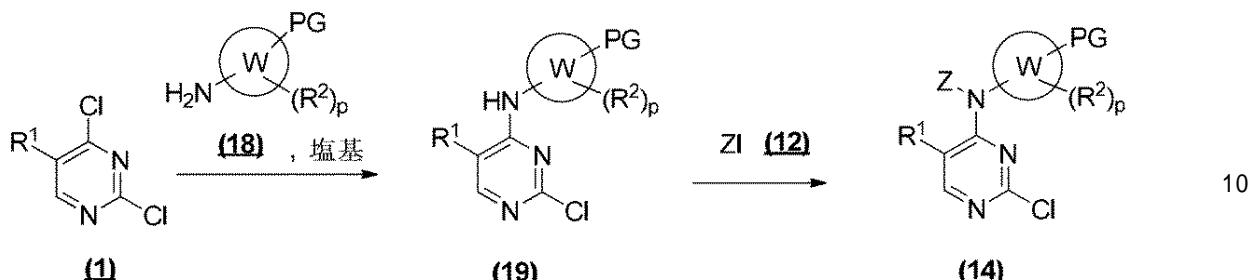
50

目的とするタンパク質キナーゼ阻害剤(17)を得る。

【0367】

【化21】

スキーム6:



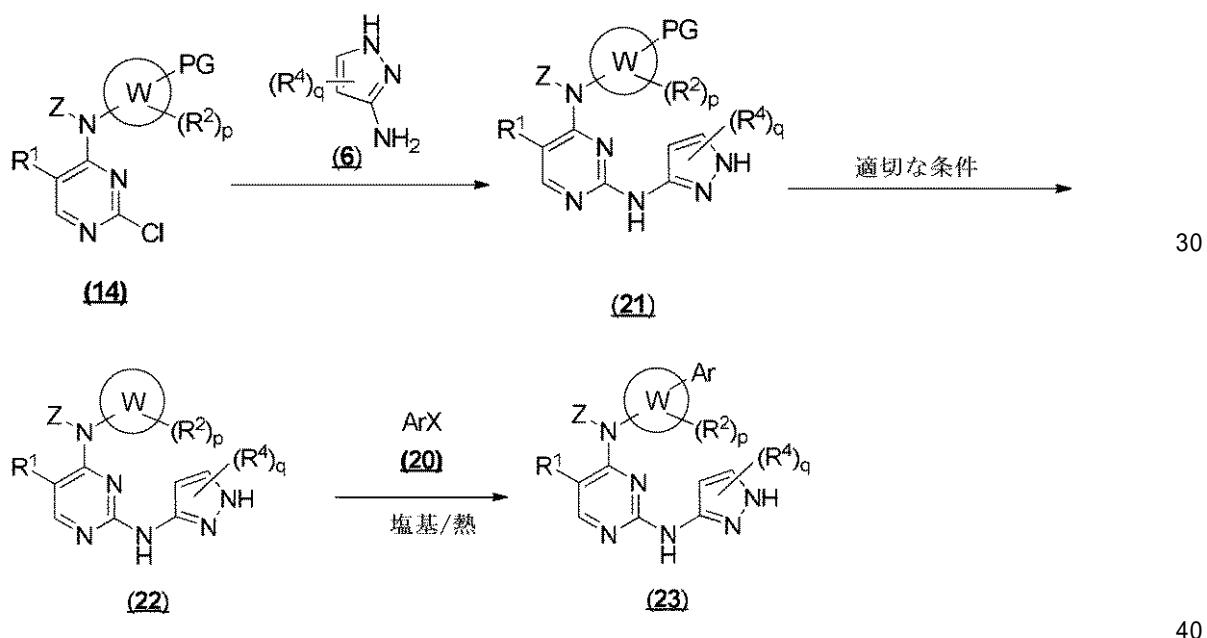
式(14)を有する幾つかの化合物は、スキーム6に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム6に示したとおり、置換された2,4-ジクロロピリミジン(1)を、塩基(例えば、Et₃N、DIPEA)と共に、アミン化合物(18)と反応させて、化合物(19)を得る。次いで、化合物(19)を、塩基(例えば、NaH、NaOH)の存在下において、ヨウ化物(12)で処理して、中間化合物(14)を得る。

【0368】

【化22】

20

スキーム7:



式(23)を有する幾つかの化合物は、スキーム7に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム7に示したとおり、化合物(14)を、酸(例えば、TFA、HCl水溶液)の存在下、または塩基(例えば、TEA、DIPEA、Cs₂CO₃)の存在下、または適切なPd触媒(例えば、Pd(OAc)₂、Pd(dppf)Cl₂、Pd₂(dba)₃)の存在下で、かつマイクロ波照射を用いて高温(50 ~ 200 の範囲)で、所望により置換された1H-ピラゾール-3-アミン(6)またはその塩酸塩で処理して、化合物(21)を得る。化合物(21)の保護基を、酸性条件下において、例えば、トリフルオロ酢酸、HCl/EtOAcの溶液下にて、またはその他の適切な条件下において除去して、化合物(22)を得る。化合物(22)を、アルカリ条件下に

40

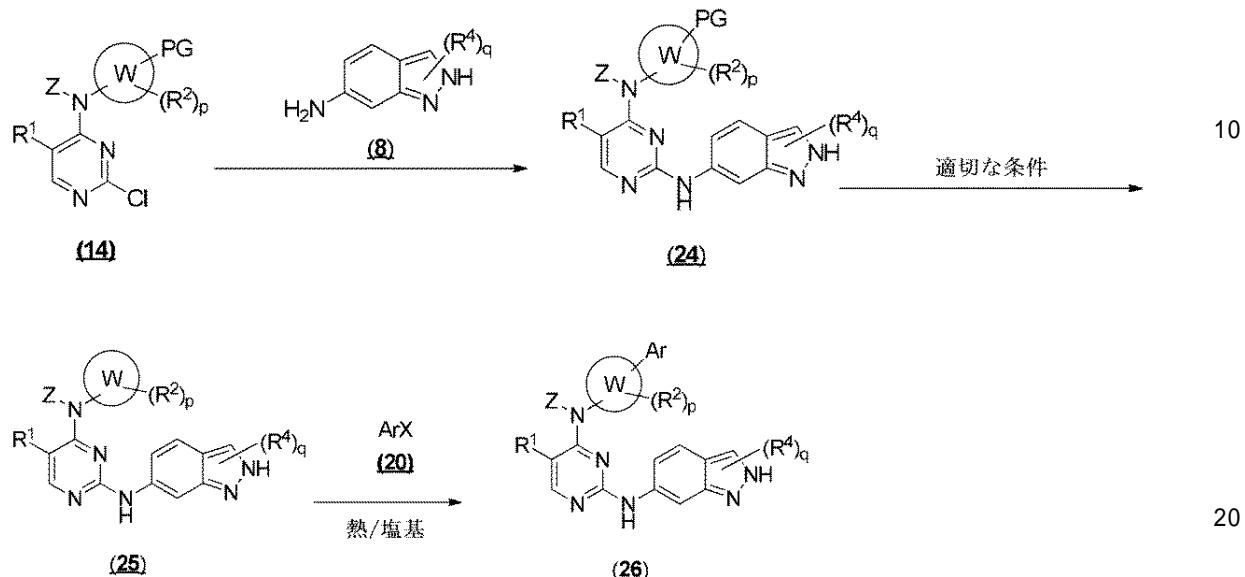
50

において、芳香族化合物(20)と反応させて、目的とするタンパク質キナーゼ阻害剤(23)を得る。

【0369】

【化23】

スキーム8:



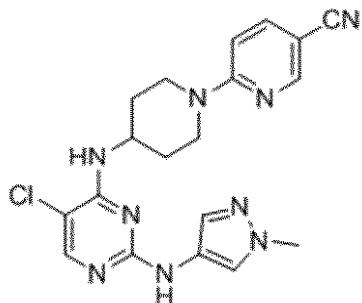
式(26)を有する幾つかの化合物は、スキーム8に図示され、かつ実施例に詳細に記述された一般的方法により製造され得る。スキーム8に示したとおり、化合物(14)を、酸(例えば、TFA、HCl水溶液)の存在下、または塩基(例えば、TEA、DIPEA、Cs₂CO₃)の存在下、または適切なPd触媒(例えば、Pd(OAc)₂、Pd(dppf)Cl₂、Pd₂(dba)₃)の存在下で、かつマイクロ波照射を用いて高温(50 ~ 200 の範囲)で、所望により置換された6-アミノ-2H-インダゾール(8)またはその塩酸塩で処理して、化合物(24)を得る。化合物(24)の保護基を、酸性条件下において、例えば、トリフルオロ酢酸、HCl/EtOAcの溶液下にて、または他の適切な条件下において除去して、化合物(25)を得る。化合物(25)を、アルカリ条件下において、芳香族化合物(20)と反応させて、目的とするタンパク質キナーゼ阻害剤(26)を得る。

【実施例】

【0370】

実施例1: 6-((4-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化24】



工程1) *tert*-ブチル(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

DMF(40 mL)中の*tert*-ブチル ピペリジン-4-イルカルバメート(3.00 g, 15.00 mmol)、6

50

-クロロニコチノニトリル(2.08 g, 15.00 mmol)およびNa₂CO₃(3.20 g, 30.19 mmol)の混合物を、90 °Cに加熱して、4時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却して、水(120 mL)を用いて希釈して、次いでEtOAc(100 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(300 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、PEおよびEtOAc(10/1(v/v), 80 mL)混合物と共に強くかき混ぜて、濾過して、表題化合物を白色固体(4.50g, 収率 99 %)として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 247.0 [(M-C₄H₈)+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.40(d, J = 2.36 Hz, 1H), 7.62-7.59(dd, J = 2.36 Hz, 9.08 Hz, 1H), 6.63(d, J = 9.08 Hz, 1H), 4.45(m, 1H), 4.36-4.33(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.14-3.07(m, 2H), 2.08-2.06(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.43-1.37(m, 2H).

10

【0371】

工程2) 6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

tert-ブチル(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(1.79 g, 5.92 mmol)/DCM(20 mL)の溶液に、HCl/EtOAcの溶液(3.0 M, 6.0 mL, 18 mmol)を0 °Cで滴加した。この反応を、室温まで昇温させて、終夜攪拌して、次いで混合物を、真空濃縮した。残留物を、水(20 mL)で希釈して、得られる溶液を、DCM(30 mL × 2)で抽出した。水層を分離して、飽和Na₂CO₃水溶液を用いてpH=9に調整して、次いでDCMおよびMeOH溶液(10/1(v/v), 30 mL × 3)を用いて抽出した。有機相を合わせて、塩水(50 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮して、表題化合物を白色固体(1.08 g, 90%収率)として得た。

20

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 203.0 [M+H]⁺;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (ppm): 8.39(d, J = 2.37 Hz, 1H), 7.58(dd, J = 9.06 Hz, 2.37 Hz, 1H), 6.61(d, J = 9.09 Hz, 1H), 4.39-4.32(m, 2H), 3.05-2.05(m, 3H), 1.96-1.90(m, 2H), 1.45-1.26(m, 2H).

【0372】

工程3) 6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

イソプロパノール(35 mL)中の2,4,5-トリクロロピリミジン(500 mg, 2.75 mmol)および6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(670 mg, 3.3 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(560 mg, 5.5 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cで2時間攪拌して、次いで室温へ冷却して、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(50 mL)と水(25 mL)との間に分配した。有機層を、分離して、次いで塩水(20 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/EtOAc(v/v) = 15/1)、表題化合物を白色固体(750 mg, 収率 78%)として得た。

30

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 348.8 [M+H]⁺;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (ppm): 8.42(d, J = 3Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 6.66(dd, J = 3Hz, 3Hz, 1H), 6.66(d, J = 9 Hz, 1H), 5.35(d, J = 9 Hz, 1H), 4.38(m, 3H), 3.20(t, J = 12Hz, 2H), 2.19(d, J = 9Hz, 2H), 1.55(m, 2H).

【0373】

工程4) 6-(4-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

40

イソプロパノール(7 mL)中の6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(120 mg, 0.34 mmol)および1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(40 mg, 0.41 mmol)の溶液に、3M HCl水溶液(1.5 mL)を加えた。反応混合物を、80 °Cで12時間攪拌して、次いで室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(30 mL)と水(15 mL)との間に分配した。有機層を、分離して、塩水(20 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 120/1)、表題化合物をクリーム色の固体(90 mg, 収率 63.8%)として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 409.8 [M+H]⁺;

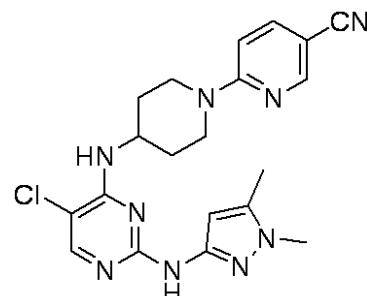
50

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.05(s, 1H), 8.50(d, J = 3 Hz, 1H), 7.85(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.99(d, J = 6 Hz, 1H), 6.75(d, J = 6 Hz, 1H), 4.53(m, 2H), 4.28(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.08(t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.97(m, 2H), 1.59(m, 2H).

【0374】

実施例2：6-(4-(5-クロロ-2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化25】



10

6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(100 mg, 0.286 mmol)/n-ブタノール(5 mL)の溶液に、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン(95 mg, 0.859 mmol)およびTFA(212 μL, 2.86 mmol)を加えた。反応混合物を、密封管内において120 ℃で24時間攪拌して、次いで、室温に冷却して、EtOAc(50 mL)で希釈して、水(15 mL × 3)、続いて塩水(20 mL)を用いて洗った。有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/EA/MeOH(v/v/v) = 25/5/1)、表題化合物(53 mg, 収率 44%)を白色固体として得た。

20

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 423.7 [M+H]⁺;

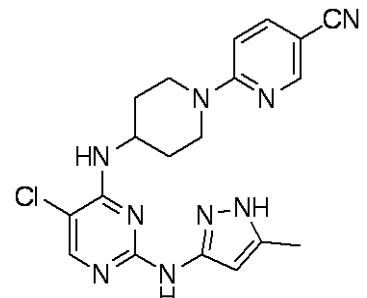
¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.17(s, 1H), 8.49(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.84(dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.00(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 4.57-4.51(m, 2H), 4.32-4.19(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.00-1.95(m, 2H), 1.65-1.52(m, 2H).

30

【0375】

実施例3：6-(4-(5-クロロ-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化26】



40

イソプロパノール(10 mL)中の6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(100 mg, 0.286 mmol)および5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(114 mg, 0.858 mmol)の溶液に、TFA(106 μL, 1.43 mmol)を加えた。反応混合物を、密封管内において80 ℃で48時間攪拌して、次いで室温に冷却して、0.5 mLまで真空濃縮した。残留物を、水(20 mL)で希釈して、次いで1M NaHCO₃水溶液を用いてpH=8に調整して、DCM(15mL × 5)で抽出した。DCM層を合わせて、塩水(30 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに

50

より精製して(DCM/MeOH(v/v) = 30/1)、表題化合物(48 mg, 収率 41 %)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 409.7 [M+H]⁺;

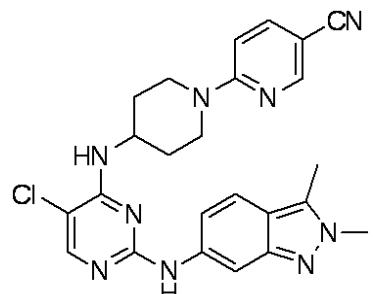
¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.76(brs, 1H), 9.11(s, 1H), 8.49(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.84(dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.00(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.80(brs, 1H), 6.32(brs, 1H), 4.57-4.51(m, 2H), 4.33-4.21(m, 1H), 3.07-2.98(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.00-1.95(m, 2H), 1.67-1.50(m, 2H).

【0376】

実施例4: 6-(4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

10

【化27】



20

6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(100 mg, 0.29 mmol)および2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-アミノ塩酸塩(68 mg, 0.35 mmol)/イソプロパノール(10 mL)の溶液に、3M HCl水溶液(1mL)を加えた。反応混合物を、80 °Cで24時間攪拌して、次いで、室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(30 mL)および水(15 mL)との間に分配した。有機層を、分離して、次いで塩水(20 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 100/1)、表題化合物(90 mg, 収率 63.8%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 474.1 [M+H]⁺;

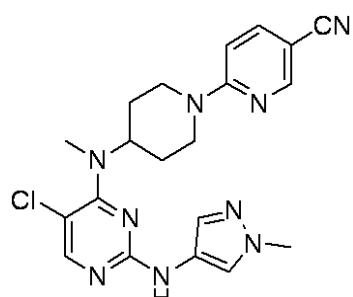
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.23(s, 1H), 8.51(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.86(dd, J = 9.0 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48(d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.15(dd, J = 9.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.02(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.92(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58-4.52(m, 2H), 4.43-4.30(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.08-3.17(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.05-1.98(m, 2H), 1.69-1.55(m, 2H).

30

【0377】

実施例5: 6-(4-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化28】



40

工程1) tert-ブチル(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

DMF(20 mL)中の6-クロロニコチノニトリル(200 mg, 1.44 mmol)およびtert-ブチルメ

50

チル(ピペリジン-4-イル)カルバメート(620 mg, 2.88 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (600 mg, 4.32 mmol)を加えた。反応混合物を、120 °Cで2時間攪拌して、次いで室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、DCM(40 mL)に溶解して、得られる混合物を、水(20 mL)、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(100% DCM)、表題化合物(394 mg, 収率 86%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 316.8 [M+H]⁺;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (ppm): 8.40(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60(dd, J = 2.4 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6.61(d, J = 9 Hz, 1H), 4.51-4.56(m, 3H), 2.91-3.01(m, 1H), 2.70(s, 4H), 1.80-1.74(m, 2H), 1.55-1.69(m, 2H), 1.45(s, 9H).

10

【0378】

工程2) 6-(4-(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

tert-ブチル(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート(430 mg, 1.36 mmol)/DCM(40 mL)の溶液に、TFA(2.33 g, 20.4 mmol)を加えた。反応混合物を、50 °Cで6時間攪拌して、次いで、室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、DCM(40 mL)で希釈して、次いで1M NaOH水溶液(30 mL)に続いて塩水(50 mL)で洗った。有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮して、表題化合物(265 mg, 収率 100%)を淡黄色油状物として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 216.9 [M+1]⁺;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (ppm): 8.39(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58(dd, J = 2.4 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6.61(d, J = 9 Hz, 1H), 4.33(m, 2H), 3.07(m, 2H), 2.69(m, 1H), 2.47(s, 3H), 1.99(m, 2H), 1.36(m, 2H).

20

【0379】

工程3) 6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

2,4,5-トリクロロピリミジン(185 mg, 1.02 mmol)および6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(265 mg, 1.224 mmol)/イソプロパノール(40 mL)の溶液に、トリエチルアミン(206 mg, 2.04 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cで2時間攪拌して、次いで、室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(50 mL)および水(30 mL)の間に分配した。有機層を、分離して、塩水(20 mL)で洗い、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(PE/EtOAc(v/v) = 8/1)、表題化合物(266 mg, 収率 72%)を白色固体として得た。

30

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (ppm): 8.42(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.62(dd, J = 2.1Hz, J = 9.3Hz, 1H), 6.66(d, J = 9Hz, 1H), 5.66-4.73(m, 1H), 4.56-4.64(m, 2H), 3.06(s, 3H), 3.10-3.00(m, 2H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.87-1.74(m, 2H).

【0380】

工程4) 6-(4-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

イソプロパノール(25mL)中の6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(250mg, 0.69mmol)および1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(80mg, 0.82mmol)の溶液に、3M HCl水溶液(2.5mL)を加えた。反応混合物を、80 °Cで24時間攪拌して、次いで室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(50 mL)および水(30 mL)の間に分配した。有機層を、分離して、塩水(20 mL)で洗い、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 100/1)、表題化合物(230mg, 収率 78.8%)を白色固体として得た。

40

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 423.7 [M+H]⁺;

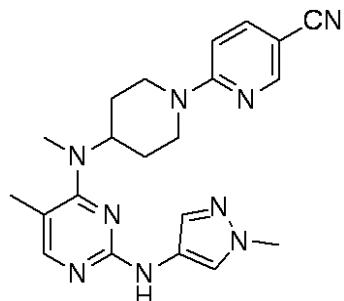
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.15(brs, 1H), 8.49(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.83(dd, J = 2.4 Hz, J = 6.3Hz, 1H), 7.74(brs, 1H), 7.44(s, 1H), 7.01(d, J = 50

= 9.0 Hz, 1H), 4.65-4.59(m, 2H), 4.42-4.53(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.06-2.97(m, 2H), 2.98(s, 3H), 1.85-1.72(m, 4H).

【0381】

実施例6：6-(4-(メチル(5-メチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化29】



10

工程1) 6-(4-((2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(401.3 mg, 2.462 mmol)/EtOH(25 mL)の溶液に、TEA(747.5 mg, 7.387 mmol)および6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(704.2 mg, 2.950 mmol)を加えた。反応混合物を、還流加熱して、22時間攪拌した。反応溶液を、室温に冷却して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(PE/EtOAc(v/v) = 1/1)、表題化合物(490 mg, 収率 60.7%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 328.9 [M+H]⁺.

【0382】

工程2) 6-(4-((2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

水素化ナトリウム(91.1 mg, 2.28 mmol, 60 % 懸濁液/鉛油)/無水 THF(10 mL)の溶液に、6-(4-((2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(490 mg, 1.490 mmol)/無水THF(15 mL)の溶液を、0 度滴加した。得られる混合物を、30分間室温にて攪拌して、次いでヨードメタン(423.8 mg, 2.986 mmol)を滴加した。反応混合物を、更に6時間室温にて、攪拌して、更にヨードメタン(423.8 mg, 2.986 mmol)を、滴加した。得られる反応混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで、H₂O(50 mL)でクエンチして、EtOAc(100mL × 3)で抽出した。有機層を合わせて、塩水(100 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(PE/EtOAc(v/v) = 3/2)、表題化合物(120 mg, 収率 23.5%)を淡黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 342.9 [M+H]⁺.

【0383】

工程3) 6-(4-(メチル(5-メチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

n-BuOH(3 mL)中の6-(4-((2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(120 mg, 0.3501 mmol)、DIPEA(146.2 mg, 1.131 mmol)および1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(76.7 mg, 0.574 mmol)の溶液を、密封管内において150 度20時間攪拌して、次いで室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 40/1)、淡黄色固体を得た。粗生成物を、アセトンから再結晶化して、表題化合物(78.6 mg, 収率 55.7%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 404.0 [M+H]⁺;

¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.13(s, 1H), 8.48(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83(dd,

20

30

40

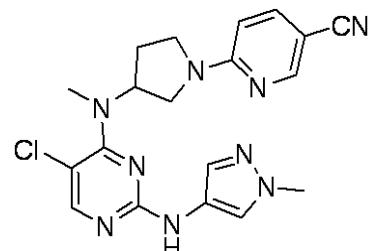
50

$J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.77(s, 2H), 7.47(s, 1H), 6.99(d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.60(d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 4.38(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.03(t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.88(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.83-1.70(m, 4H).

【0384】

実施例7：6-(3-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化30】



10

工程1) tert-ブチル(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート

tert-ブチル メチル(ピロリジン-3-イル)カルバメート(1.01 g, 5.04 mmol)/EtOH(25 mL)の溶液に、TEA(1.52 g, 15.0 mmol)および6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(692.6 mg, 4.999 mmol)を加えた。反応混合物を、14時間室温にて攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(PE/EtOAc(v/v) = 4/1)、表題化合物(1.02 g, 収率 66.6%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 303.0 [M+H]⁺.

【0385】

工程2) 6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩

tert-ブチル(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(1.02 g, 3.37 mmol)/EtOAc(20 mL)の溶液に、塩化水素/酢酸エチルの溶液(3M, 20 mL, 60 mmol)を加えた。反応混合物を、2時間室温で攪拌して、次いで真空濃縮して、表題化合物(800 mg, 収率 99%)をオフホワイトの固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 203.1 [M+H]⁺.

30

【0386】

工程3) 6-(3-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル

2,4,5-トリクロロピリミジン(303 mg, 1.6519 mmol)/EtOH(25 mL)の溶液に、TEA(665.7 mg, 6.579 mmol)および6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(587.9 mg, 2.463 mmol)を加えた。反応混合物を、18時間室温にて攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(PE/EtOAc(v/v) = 4/1)、表題化合物(350 mg, 収率 40.7%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 349.2 [M+H]⁺;

¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.45(dd, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.65(dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.43-6.39(m, 1H), 5.24(dd, $J = 8.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.96(s, 1H), 3.83(s, 1H), 3.60-3.48(m, 2H), 3.20(s, 3H), 2.41(dd, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.31(dd, $J = 12.7, 9.0$ Hz, 1H).

40

【0387】

工程4) 6-(3-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル

n-BuOH(5 mL)中の6-(3-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル(330 mg, 0.9450 mmol)、DIPEA(491.3 mg, 3.801 mmol)および1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(254.1 mg, 1.902 mmol)の溶液に、密封管内において150 °Cで16時間攪拌した。反応溶液を、室温に冷却して、次いで真空濃縮した。残

50

留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 80/1)、淡黄色固体を得た。粗生成物を、アセトンから再結晶化して、表題化合物(220 mg, 収率 56.7%)を白色固体として得た。

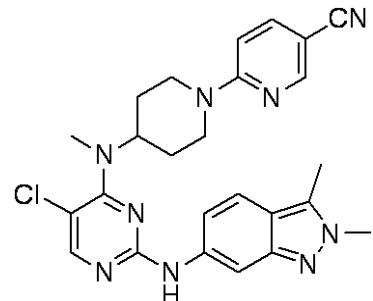
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 410.2 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.45(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.71-7.59(m, 2H), 7.49(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.39(d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.15-5.04(m, 1H), 3.91(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.82-3.73(m, 1H), 3.52(dd, J = 18.1, 9.0 Hz, 2H), 3.11(s, 3H), 2.43-2.23(m, 2H).

【0388】

実施例8: 6-(4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化31】



10

20

6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(250 mg, 0.6883 mmol)、2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-アミン塩酸塩(138.6 mg, 0.7012 mmol)、パラジウム二酢酸塩(30.2 mg, 0.135 mmol)、BINAP(83.5 mg, 0.134 mmol)および炭酸セシウム(675.4 mg, 2.073 mmol)の混合物を、無水1,4-ジオキサン(10 mL)中に懸濁した。反応混合物を、マイクロ波照射下において150 °Cで2時間、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 60/1)、粗生成物を白色固体として得た。粗生成物を、メタノール(10 mL)から再結晶化して、表題化合物(145 mg, 収率 43%)を白色固体として得た。

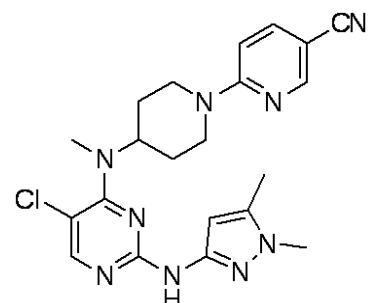
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 488.30 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.38(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.59(dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94(dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.64(d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.65(ddd, J = 12.0, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 4.54(d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.96(d, J = 17.3 Hz, 3H), 3.07(t, J = 10.6 Hz, 2H), 3.03(s, 3H), 2.51(d, J = 18.2 Hz, 3H), 2.02-1.90(m, 2H), 1.78(qd, J = 12.4, 4.1 Hz, 2H).

【0389】

実施例9: 6-(4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化32】



30

40

1,4-ジオキサン(15 mL)中の6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(250 mg, 0.6883 mmol)および1,5-ジメチル-1H-ビ

50

ラゾール-3-アミン(153 mg, 1.3766 mmol)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(392.5 mg, 3.442 mmol)を加えた。混合物を、100で終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 100/1)、表題生成物(155 mg, 収率 51.42%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 438.3 [M+H]⁺;

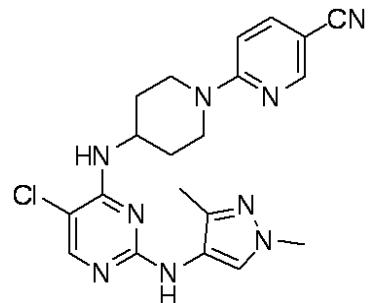
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.59(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.88-7.79(m, 1H), 7.00(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 4.62(d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.56(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.01(d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.95(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.83(d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.74(dd, J = 20.9, 11.9 Hz, 2H).

【0390】

10

実施例10：6-((4-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化33】



20

n-BuOH(5 mL)中の6-((4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(153.2 mg, 0.4387 mmol)、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(104.2 mg, 0.7059 mmol)およびDIPEA(230.8 mg, 1.786 mmol)の混合物を、密封管内において150℃で10時間攪拌した。反応溶液を、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 80/1)、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物を、分取TLCにより精製して(DCM/MeOH)(v/v) = 20/1)、表題化合物(43.9 mg, 収率 23.6%)をオフホワイトの固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 424.20 [M+H]⁺;

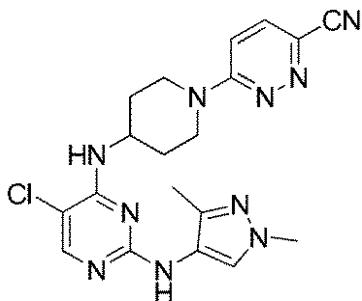
30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.41(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.61(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.58-6.34(m, 1H), 5.11(d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.42(d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.24(dt, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.17(t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.21-2.14(m, 2H), 1.54(td, J = 15.0, 3.9 Hz, 2H).

【0391】

実施例11：6-((4-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化34】



40

工程1) tert-ブチル(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

50

EtOH(20 mL)中のtert-ブチル ピペリジン-4-イル カルバメート(1.40 g, 6.99 mmol)および6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(967.4 mg, 6.93 mmol)の溶液に、Et₃N(976.2 mg, 9.65 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、EtOHおよび水(10 mL/1 mL)の混合物と共に、0.5時間激しく攪拌して、濾過して、表題化合物(2.13 g, 収率 100%)を淡褐色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 304.2 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 7.83(d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.36(d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.89(d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.40(d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.60(s, 1H), 3.18(m, 2H), 1.84(d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.35(m, 2H), 1.39(s, 9H).

【0392】

10

工程2) 6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

tert-ブチル(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(2.03 g, 6.69 mmol)/DCM(15 mL)の懸濁液に、HCl/EtOAc(4 M, 15 mL, 60 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を、室温で0.5時間攪拌して、真空濃縮した。残留物を、水(30 mL)に溶解して、飽和Na₂CO₃水溶液を用いてpH = 10に調整して、次いでDCM(250 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(250 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮して、表題化合物(1.20 g, 収率 88.2%)を橙色の固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 204.2 [M+H]⁺.

【0393】

20

工程3) 6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

EtOH(30 mL)中の6-(4-アミノ-1-ピペリジル)ピリダジン-3-カルボニトリル(1.20 g, 5.90 mmol)および2,4,5-トリクロロピリミジン(1.50 g, 8.18 mmol)の懸濁液に、Et₃N(1.74 g, 17.20 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で4時間攪拌して、次いで水(50 mL)でクエンチして、EtOAc(250 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(250 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc/PE(v/v) = 1/2)、表題化合物(1.06 g, 収率 51.3%)を橙色の固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 349.9 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.07(s, 1H), 7.47(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.92(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.42(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.59(d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.43(m, 1H), 3.33(m, 2H), 2.27(dd, J = 12.6, 2.8 Hz, 2H), 1.62(dd, J = 12.0, 3.7 Hz, 2H).

【0394】

30

工程4) 6-(4-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

1,4-ジオキサン(15 mL)中の6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル(276.6 mg, 0.79 mmol)および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(210.0 mg, 1.42 mmol)の懸濁液に、Pd(OAc)₂(51.5 mg, 0.23 mmol)、BINAP(105.6 mg, 0.16 mmol)および炭酸セシウム(778.9 mg, 2.39 mmol)を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下において150 °Cで攪拌して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/40)、表題化合物(64.4 mg, 収率 19.2%)を、肌色の固体として得た。

40

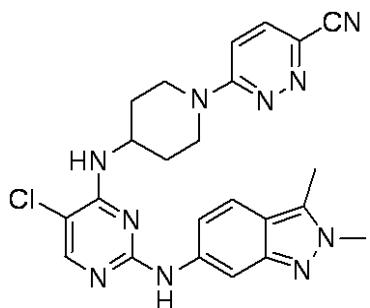
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 425.3 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.92(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.48(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.91(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.32(br. s, 1H), 5.12(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56(d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.31(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.32(m, 2H), 2.28(m, 5H), 1.67(m, 2H).

【0395】

実施例12: 6-(4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化35】



10

1,4-ジオキサン(15 mL)中の6-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル(167.3 mg, 0.478 mmol)および2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-アミン塩酸塩(199.5 mg, 1.01 mmol)の懸濁液に、Pd(OAc)₂(30.2 mg, 0.14 mmol)、BINAP(78.6 mg, 0.12 mmol)および炭酸セシウム(481.0 mg, 1.48 mmol)を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下において、150 °Cで2時間攪拌して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/40)、表題化合物(94.2 mg, 収率 41.5%)を肌色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 475.3 [M+H]⁺;

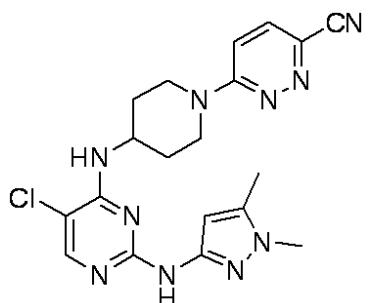
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.22(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.89(d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 15.0, 9.3 Hz, 2H), 7.16(dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.92(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.65(d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.40(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.24(t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 2.07(d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.68(qd, J = 12.6, 3.9 Hz, 2H).

20

【0396】

実施例13：6-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化36】



30

1,4-ジオキサン(15 mL)中の6-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル(167.2 mg, 0.478 mmol)および1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン(145.1 mg, 1.31 mmol)の懸濁液に、Pd(OAc)₂(26.9 mg, 0.12 mmol)、BINAP(80.7 mg, 0.12 mmol)および炭酸セシウム(346.6 mg, 1.06 mmol)を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下において150 °Cで2時間攪拌して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/40)、表題化合物(143.5 mg, 収率 70.7%)を、肌色の固体として得た。

40

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 425.1 [M+H]⁺;

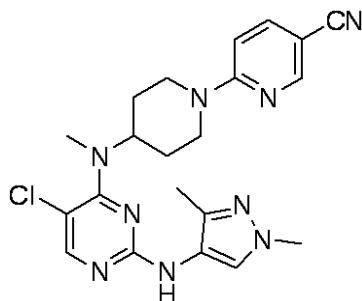
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.14(s, 1H), 7.88(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.87(d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.43(d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.80(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 4.63(d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.28(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.14(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.04(d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.63(qd, J = 12.7, 3.8 Hz, 2H).

【0397】

実施例14：6-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

50

【化37】



10

n-BuOH(4 mL)中の6-((4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(156.7 mg, 0.4314 mmol)、DIPEA(242.5 mg, 1.876 mmol)および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(122.4 mg, 0.8292 mmol)の混合物を、密封管内において150℃に加熱して、16時間攪拌した。反応溶液を、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 60/1)、次いで分取TLC(DCM/MeOH)(v/v) = 20/1)により精製して、表題化合物(87.5mg, 収率 46%)を灰色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 438.3 [M+H]⁺;

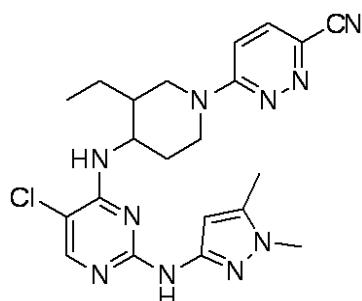
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.41(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65-7.57(m, 2H), 6.65(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.25-6.38(m, 1H), 4.63-4.47(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.02-2.91(m, 5H), 2.22(s, 3H), 1.88-1.94(m, 2H), 1.85-1.77(m, 2H).

20

【0398】

実施例15：6-((4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化38】



30

工程1) (S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)-1-フェニルエタンアミン

トルエン(300 mL)中の1-ベンジルピペリジン-4-オン(30.06 g, 158.8 mmol)および(1*S*)-1-フェニルエタンアミン(28.92 g, 238.7 mmol)の混合物を、46時間還流加熱して、水をDean-Starkトラップにより除去した。反応混合物を、室温に冷却して、真空濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、更なる精製をせずに次工程に直接使用した。

【0399】

40

工程2) 1-ベンジル-3-エチル-N-((R)-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-アミン

THF(250 mL)中の(S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)-1-フェニルエタンアミン(46.35 g, 158.5 mmol)溶液に、-10℃で、THF中のLDA溶液(125 mL, 2 M)を滴加した。反応を、N₂雰囲気下において2時間攪拌した。ヨードエタン(20.5 mL, 255 mmol)を、上記溶液に加えて、反応混合物を2時間攪拌した。-78℃に冷却した後に、エタノール(250 mL)および水素化ホウ素ナトリウム(9.62 g, 254 mmol)を、反応混合物に加えた。得られる混合物を、15分間-78℃で攪拌して、次いで-10℃に移して、終夜攪拌した。この反応を、水でクエンチして(500 mL)、EtOAc(200mL × 3)で抽出した。有機層を合わせて、塩水(300 mL)で洗い、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc/PE(v/v) = 1/3 ~ 1/1 ~ 100%EtOAc)、目的とする生成物(12.50 g, 収率 24.5%)を黄

50

色油状物として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 323.4 [M+H]⁺.

【 0 4 0 0 】

工程3) 3-エチル-N-((R)-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-アミン

1-ベンジル-3-エチル-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペリジン-4-アミン(12.50 g, 38.7 10 mmol)/1,2-ジクロロエタン(200 mL)の溶液に、0 度で、1-クロロエチルカルボノクロリデート(5.0 mL, 46 mmol)を滴加した。反応混合物を、30分間攪拌して、次いで還流加熱して、さらに1時間攪拌した。反応混合物を、真空濃縮して、残留物を、メタノール(200 mL)に溶解した。混合物を、還流加熱して、終夜攪拌して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH(3M)中のNH₃溶液/DCM(v/v) = 1/30~1/10)、目的とする生成物(6.15 g, 収率 68.3%)を褐色油状物として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 233.1 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.35-7.27(m, 4H), 7.24-7.21(m, 1H), 3.96(q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.41(td, J = 12.3, 2.6 Hz, 1H), 2.14-2.07(m, 2H), 2.00-1.94(m, 1H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.32(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17-0.95(m, 3H), 0.81(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【 0 4 0 1 】

工程4) tert-ブチル 3-エチル-4-(((R)-1-フェニルエチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

0 度で、3-エチル-N-((1R)-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-アミン(6.15 g, 26.5 mmol) / ジクロロメタン(100 mL)の溶液に、トリエチルアミン(9.2 mL, 66 mmol)およびBoc₂O(9.1 mL, 40 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、真空濃縮して、表題化合物(8.80 g, 収率 100%)を褐色油状物として得た。粗生成物を、さらなる精製をせずに次工程に使用した。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 333.1 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.36-7.20(m, 5H), 3.96-3.89(m, 2H), 2.68(s, 1H), 2.06-1.97(m, 2H), 1.79(s, 1H), 1.44(s, 9H), 1.33(d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.27-0.96(m, 5H), 0.84(t, J = 7.4 Hz, 3H).

【 0 4 0 2 】

工程5) tert-ブチル 4-アミノ-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレートアセテート

tert-ブチル 3-エチル-4-(((R)-1-フェニルエチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(8.80 g, 26.5 mmol) / 酢酸(100 mL)の溶液に、水酸化パラジウム/炭素(0.90 g)を加えた。反応混合物を、H₂雰囲気下において、70 度で終夜攪拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過して、次いで濾液を真空濃縮して、目的とする生成物(7.63 g, 収率 10%)を黄色油状物として得た。粗生成物を、さらなる精製をせずに次工程に使用した。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 173.2 [M-55]⁺.

【 0 4 0 3 】

工程6) tert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-アミノ-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレートアセテート(6.04 g, 26.5 mmol) / エタノール(100 mL)の溶液に、2,4,5-トリクロロピリミジン(4.85 g, 26.4 mmol)およびトリエタンアミン(14.7 mL, 105 mmol)を加えた。反応混合物を、室温にて12時間攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc/PE(v/v) = 1/10~1/8)、表題生成物(4.80 g, 収率 48.3%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 375.2 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.00(s, 1H), 5.27(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31-4.10(m, 1H), 4.10-3.98(m, 2H), 3.00-2.84(m, 1H), 2.56(s, 1H), 2.05-1.92(m, 1H), 1.55-1.50(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.40-1.38(m, 2H), 1.24-1.10(m, 1H), 0.91(t, J = 7.5 Hz, 3H).

20

30

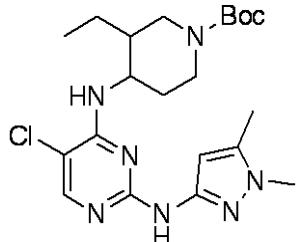
40

50

【0404】

工程7) tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化39】

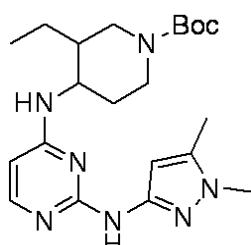


10

および

tert-ブチル 4-((2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化40】



20

tert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.27 g, 0.71 mmol)/無水1,4-ジオキサン(6.0 mL)の懸濁液に、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン(0.16 g, 1.44 mmol)、パラジウム二酢酸(32 mg, 0.14 mmol)、BINAP(90 mg, 0.14 mmol)および炭酸セシウム(0.47 g, 1.43 mmol)を加えた。混合物を脱気して、窒素を密封管内において数回再充填して、次いで150 °Cで2時間マイクロ波照射下において攪拌した。混合物を、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH中のNH₃溶液(3M)(v/v) = 100/1 ~ 50/1 ~ 30/1 ~ 10/1)、tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.19g, 収率 60%)を黄色固体として得て、またtert-ブチル4-((2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.20g, 67%, 不純物)を褐色固体として得た。

tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレートについて

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 450.4 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.90(s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.38(s, 1H), 4.99(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12-3.91(m, 3H), 3.67(s, 3H), 2.93(t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.61(br, 1H), 2.25(s, 3H), 2.14-2.06(m, 1H), 1.77-1.66(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.45-1.38(m, 2H), 1.22(s, 1H), 0.94(t, J = 7.5 Hz, 3H).

tert-ブチル4-((2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレートについて

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 416.0 [M+H]⁺.

【0405】

工程8) 5-クロロ-N²-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン

tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.19 g, 0.42 mmol)/DCM(1

30

40

50

0 mL)の懸濁液に、塩化水素/EtOAc(10 mL, 30 mmol, 3 M)の溶液を加えた。混合物を、室温にて4時間攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、DCM(10 mL)および飽和Na₂CO₃水溶液(10 mL)で希釈して、得られる混合物を15分間攪拌した。有機層を分離して、水層をDCM(20 mL × 3)、順にDCM/MeOH(v/v) = 10/1(20 mL × 3)で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH中のNH₃溶液(3M)(v/v) = 30/1 ~ 20/1)、表題化合物(0.13g, 収率 88%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 350.3 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.89(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.41(s, 1H), 5.00(d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99-3.87(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.27(dd, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 3.19-3.10(m, 1H), 2.76-2.67(m, 1H), 2.45-2.36(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.18-2.11(m, 1H), 1.65-1.59(m, 1H), 1.44-1.37(m, 2H), 1.22-1.13(m, 1H), 0.89(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0406】

工程9) 6-((4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

5-クロロ-N²-((1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(0.12 g, 0.34 mmol)/EtOH(10.0 mL)の懸濁液に、6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(96 mg, 0.69 mmol)およびN,N-ジエチルエタンアミン(0.15 mL, 1.10 mmol)を加えた。反応混合物を、40℃で終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH中のNH₃の溶液(3M)(v/v) = 100/1 ~ 75/1 ~ 50/1)、表題化合物(45 mg, 収率 29%)を黄色固体として得た。

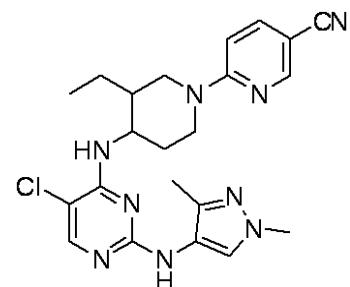
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 453.3 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.95(s, 1H), 7.48(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 6.91(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 5.09-4.97(m, 1H), 4.78-4.65(m, 1H), 4.56-4.42(m, 1H), 4.27-4.14(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.35-3.22(m, 1H), 3.05-2.93(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.81-1.70(m, 1H), 1.69-1.61(m, 2H), 1.40-1.30(m, 2H), 1.03(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0407】

実施例16: 6-((4-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化41】



工程1) tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート

n-BuOH(5 mL)中のtert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(306.2 mg, 0.8159 mmol)、DIPEA(423.4 mg, 3.276 mmol)および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(234.6 mg, 1.589 mmol)の混合物を、150℃に加熱して、密封管内において終夜攪拌した。反応溶液を、真空濃縮して、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 90/1)、表題化合物(204 mg, 収率 55%)を褐色の半固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 449.95 [M+H]⁺.

10

20

30

40

50

【0408】

工程2) 5-クロロ-N²-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン

tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(204 mg, 0.4533 mmol)/DCM(10 mL)の溶液に、塩化水素/酢酸エチルの溶液(20 mL, 30 mmol, 1.5 M)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、飽和Na₂CO₃水溶液(40 mL)で中和して、得られる混合物を、DCMおよびMeOH(v/v = 10/1, 100 mLx4)の混合物で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、分取TLCにより精製して(DCM/ NH₃/MeOH溶液(3M)(v/v) = 10/1)、表題化合物(98mg, 収率 62%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 349.95 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.90(s, 1H), 7.71(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.05(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.32(t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99-3.89(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.40(dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 3.30(d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.81(t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.51(t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.25(s, 3H), 2.17(dd, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.50-1.42(m, 1H), 0.92(t, J = 7.4 Hz, 4H).

【0409】

工程3) 6-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

5-クロロ-N²-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(98 mg, 0.2801 mmol)/EtOH(10 mL)の溶液に、N,N-ジエチルエタンアミン(89.7 mg, 0.886 mmol)および6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(51.2 mg, 0.370 mmol)を加えた。反応混合物を、還流加熱して、終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、分取TLCにより精製して(DCM/MeOH(v/v)=20/1)、表題化合物を白色固体(54 mg, 収率 42%)として得た。

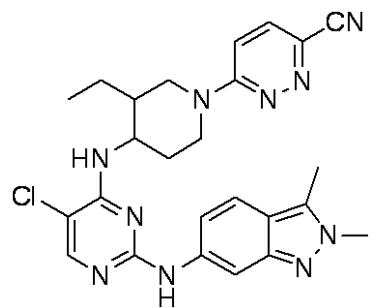
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 452.30 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.42(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.62(dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.64(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 4.99(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54(d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.39(d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.11(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.13(t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.83(dd, J = 13.6, 10.7 Hz, 1H), 2.23(s, 3H), 2.18(d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.74-1.66(m, 2H), 1.33-1.27(m, 2H), 1.00(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0410】

実施例17: 6-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化42】

工程1) tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(10 mL)中のtert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(457 mg, 1.218 mmol)、2,3-ジメチル-6-アミ

10

20

30

40

50

N-2H-インダゾール塩酸塩(288.8 mg, 1.461 mmol)および炭酸ナトリウム(387.5 mg, 3.656 mmol)溶液に、パラジウム二酢酸塩(54.7 mg, 0.244 mmol)およびBINAP(152.5 mg, 0.2449 mmol)を加えた。反応混合物を脱気して、N₂で10分間再充填した。混合物を、マイクロ波照射下において150 °Cで2時間攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 100/1)、表題生成物(365 mg, 収率 59.95%)を黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 500.4 [M+H]⁺.

【0411】

工程2) 5-クロロ-N²-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン

tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(365 mg, 0.7300 mmol)/ジクロロメタン(10 mL)の溶液に、塩化水素/EtOAc溶液(5 mL, 3M)を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、水(20 mL)に溶解して、飽和NaHCO₃水溶液を用いてpH = 10に調整して、次いでDCM/MeOH(v/v = 10/1, 50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(50 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/50 ~ 20/1)、表題化合物(138 mg, 収率 47.27%)を、黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 200.7 [(M+H)/2]⁺.

【0412】

工程3) 6-((4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

エタノール(10 mL)中の5-クロロ-N²-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(138 mg, 0.345 mmol)および6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(72.5 mg, 0.520 mmol)の溶液に、N,N-ジエチルエタンアミン(70 mg, 0.692 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 100/1 ~ 20/1)、表題化合物(62 mg, 収率 35.72%)を黄色固体として得た。

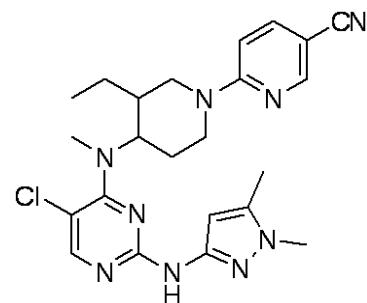
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 503.3 [M+H]⁺;

1H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.07(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.43(t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 6.99(dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.86(d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.08(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.73(d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.42(d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.23(dt, J = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.35(dd, J = 18.7, 7.1 Hz, 1H), 3.02-2.93(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.37(dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 1.80-1.67(m, 1H), 1.59(dt, J = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 1.32(dd, J = 15.1, 7.1 Hz, 2H), 0.98(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0413】

実施例18: 6-((4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化43】



工程1) tert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピ

10

20

30

40

50

ペリジン-1-カルボキシレート

0 度 tert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(1.31 g, 3.49 mmol)/テトラヒドロフラン(30 mL)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中で60%懸濁, 98.6 mg, 2.47 mmol)を加えて、混合物を、0 度30分間攪拌した。ヨードメタン(0.2 mL, 3 mmol)を、上記溶液に滴加した。得られる混合物を、室温へ移動させて、8時間攪拌した。この反応を、水(50mL)でクエンチして、EtOAc(100mL × 3)で抽出した。有機層を合わせて、真空濃縮して、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE(v/v) = 1/10)により精製して、目的とする生成物(662.3 mg, 収率 48.7%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 389.2 [M+H]⁺.

10

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.05(s, 1H), 4.36-4.29(m, 2H), 3.04(s, 3H), 2.86-2.79(m, 1H), 2.42-2.36(m, 1H), 1.86-1.83(m, 1H), 1.78-1.63(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.45-1.38(m, 1H), 1.27-1.24(m, 1H), 1.03-0.93(m, 1H), 0.89(t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0414】

工程2) tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(5 mL)中のtert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(212.4 mg, 0.55 mmol)および1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン(94.2 mg, 0.85 mmol)の溶液に、パラジウム二酢酸塩(12.5 mg, 0.06 mmol)、BINAP(69.1 mg, 0.11 mmol)および炭酸ナトリウム(117.8 mg, 1.11 mmol)を加えた。混合物を、マイクロ波照射下において150 度2時間、N₂雰囲気において攪拌した。混合物を真空濃縮して、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/100)、表題化合物(203.0 mg, 収率 80.2%)を黄色油状物として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 463.9 [M+H]⁺.

【0415】

工程3) 5-クロロ-N²-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミン

HCl/EtOAcの溶液(10 mL, 3M)に、tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(203.0 mg, 0.44 mmol, 実施例15工程7の方法に従って)を加えた。混合物を、室温にて終夜攪拌して、次いで水(50 mL)でクエンチして、1M NaOH水溶液でpH=8に調整した。混合物をDCM(50mL × 3)で抽出した。有機層を合わせて、真空濃縮して、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH中のNH₃溶液(3M)/DCM(v/v) = 1/50 ~ 1/30)、表題化合物(87.3 mg, 収率 54.8%)を白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 364.2 [M+H]⁺;

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.94(s, 1H), 6.40(s, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.31-3.15(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.75-2.69(m, 1H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.98-1.86(m, 1H), 1.76-1.65(m, 2H), 1.48-1.42(m, 1H), 0.99-0.91(m, 1H), 0.83(t, J = 7.4 Hz, 3H).

40

【0416】

工程4) 6-((4-((5-クロロ-2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

5-クロロ-N²-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(80.0 mg, 0.22 mmol)/エタノール(3 mL)の溶液に、6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(57.2 mg, 0.41 mmol)およびトリエタノアミン(0.15 mL, 1.1 mmol)を加えた。混合物を、70 度8時間攪拌して、真空濃縮した。残留物を、分取TLCにより精製して(MeOH/DCM(v/v)=1/10)、目的とする化合物(68.5 mg, 収率 66.9%)を、白色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 466.3 [M+H]⁺;

50

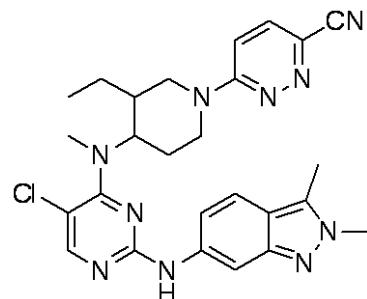
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.42(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.62(dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 6.64(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 4.66-4.56(m, 2H), 4.42(t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.03-2.98(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.66-2.59(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.06-2.02(m, 1H), 1.83-1.69(m, 2H), 1.15-1.04(m, 1H), 0.95(t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0417】

実施例19: 6-(4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化44】

10



工程1) 5-クロロ-N²-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミン

20

1,4-ジオキサン(10 mL)中のtert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(662.3 mg, 1.70 mmol)および2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-アミン塩酸塩(505.1 mg, 2.56 mmol)の溶液に、パラジウムニア酢酸塩(38.7 mg, 0.17 mmol)、BINAP(213.2 mg, 0.34 mmol)および炭酸ナトリウム(542.8 mg, 5.12 mmol)を加えた。混合物を、N₂雰囲気下において、マイクロ波照射下において150 度2時間攪拌した。混合物を、真空濃縮して、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH中のNH₃溶液(3M)/DCM(v/v) = 1/100 ~ 1/10)、表題化合物(293.3 mg, 収率 41.6%)を黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 207.6 [(M+2H)/2]⁺;

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.02(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.44(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99-6.96(m, 1H), 4.32-4.29(m, 1H), 4.06(s, 3H), 3.33-3.17(m, 2H), 3.08(s, 3H), 2.68-2.81(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.39-2.33(m, 1H), 1.98-1.95(m, 1H), 1.81-1.70(m, 2H), 1.49-1.41(m, 1H), 0.98-0.94(m, 1H), 0.83(t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0418】

工程2) 6-(4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

5-クロロ-N²-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(134.5 mg, 0.33 mmol)/エタノール(5 mL)の溶液に、6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(69.1 mg, 0.50 mmol)およびトリエタノアミン(0.15 mL, 1.1 mmol)を加えた。混合物を、30 度終夜攪拌して、真空濃縮した。残留物を、分取TLCにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/15)、標的化合物(87.4 mg, 収率 52.0 %)を黄色固体として得た。

40

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 517.3 [M+H]⁺.

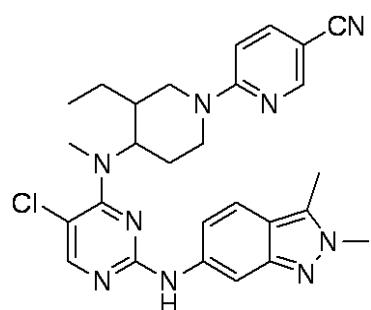
¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.05(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.48-7.42(m, 2H), 7.05(s, 1H), 6.91(dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.88(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.83-4.81(m, 1H), 4.61-4.54(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.33(t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.04(s, 3H), 2.84-2.76(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.17-2.14(m, 1H), 1.85-1.77(m, 2H), 1.63-1.59(m, 1H), 1.16-1.09(m, 1H), 0.95(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0419】

50

実施例20 : 6-((4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化45】



10

5-クロロ-N²-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(155.3 mg, 0.38 mmol)/エタノール(5 mL)の溶液に、6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(78.6 mg, 0.57 mmol)およびトリエタンアミン(0.16 mL, 1.1 mmol)を加えた。混合物を、還流加熱して、終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、分取TLCにより精製して(MeOH中のNH₃溶液(3M)/DCM(v/v) = 1/30)、標的化合物(67.3 mg, 収率 34.8%)を黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 516.4 [M+H]⁺;

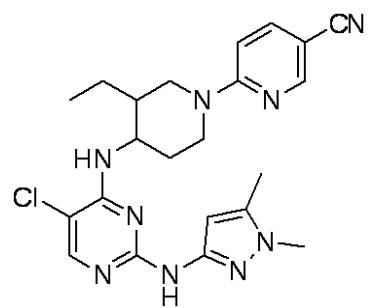
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.42(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.61(dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.94(d d, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.65(d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.67(d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.59-4.42(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.18(t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.03(s, 3H), 2.75-2.60(m, 1 H), 2.57(s, 3H), 2.08(d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.86-1.61(m, 3H), 1.12-1.06(m, 1H), 0.95(t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

【0420】

実施例21 : 6-((4-((5-クロロ-2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化46】



30

5-クロロ-N²-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(202.7 mg, 0.58 mmol)/エタノール(10 mL)の溶液に、6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(162.3 mg, 1.17 mmol)およびTEA(0.35 mL, 2.5 mmol)を加えた。混合物を、還流加熱して、終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、分取TLCにより精製して(MeOH中のNH₃溶液(3M)/DCM(v/v) = 1/20)、標的化合物(91.9 mg, 収率 35.1%)を白色固体として得た。

40

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 452.3 [M+H]⁺;

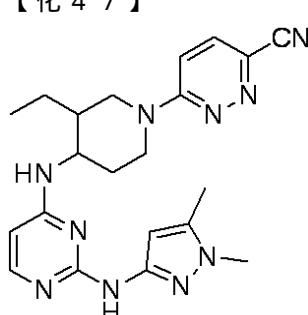
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.42(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.61(dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 6.64(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.02(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55-4.52(m, 1H), 4.40-4.37(m, 1H), 4.17-4.10(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.20-3.09(m, 1H), 2.88-2.82(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.22-2.20(m, 1H), 1.72-1.66(m, 2H), 1.56-1.50(m, 1H), 1.34-1.28(m, 1H), 1.00(t, J = 7.5 Hz, 3H).

50

【0421】

実施例22：6-(4-((2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化47】



10

工程1) N²-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン

tert-ブチル 4-((2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.20 g, 0.48 mmol)/DCM(10 mL)の懸濁液に、塩化水素/EtOAc(10 mL, 30 mmol, 3 M)の溶液を加えた。混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、DCM(20 mL)および飽和Na₂CO₃(20 mL)水溶液で希釈して、得られる混合物を15分間攪拌した。有機層を分離して、水層をDCM(20 mL × 3)およびDCM/MeOH(v/v = 10/1, 20 mL × 3)で順に抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH中のNH₃溶液(3M)(v/v) = 50/1 ~ 30/1 ~ 15/1 ~ 10/1)、表題化合物(70 mg, 収率 46%)を褐色固体として得た。

20

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 316.1 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.93(d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.81(d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.63(br, 1H), 3.69(s, 3H), 3.28(dd, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H), 3.19-3.09(m, 1H), 2.71(td, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 2.46-2.34(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.18-2.06(m, 1H), 1.75-1.69(m, 1H), 1.42-1.30(m, 3H), 1.21-1.12(m, 1H), 0.90(t, J = 7.5 Hz, 3H).

30

【0422】

工程2) 6-(4-((2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

N²-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(70 mg, 0.22 mmol)/EtOH(3.0 mL)の懸濁液に、6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(63 mg, 0.45 mmol)およびN,N-ジエチルエタンアミン(0.10 mL, 0.72 mmol)を加えた。混合物を35℃で終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH中のNH₃溶液(3M)(v/v) = 50/1 ~ 30/1 ~ 15/1)、表題化合物(46 mg, 収率 50%)を黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 419.4 [M+H]⁺;

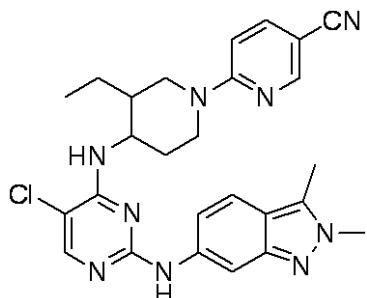
40

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.90-7.81(m, 1H), 7.44(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87(d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 5.99(br, 1H), 4.69-4.58(m, J = 12.8 Hz, 1H), 4.47-4.35(m, J = 13.5 Hz, 1H), 3.94(s, 1H), 3.67(s, 3H), 3.31-3.19(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.79-1.69(m, 2H), 1.62-1.53(m, 2H), 1.33-1.28(m, 1H), 0.97(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0423】

実施例23：6-(4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-エチルピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化48】



10

5-クロロ-N²-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(3-エチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(85 mg, 0.21 mmol)/エタノール(3 mL)の溶液に、6-クロロニコチノニトリル(44 mg, 0.32 mmol)およびトリエタンアミン(64 mg, 0.63 mmol)を加えた。混合物を、80 °Cで8時間攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、分取TLCにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/20)、標的化合物(57.3 mg, 収率 53.7%)を緑色の固体として得た。

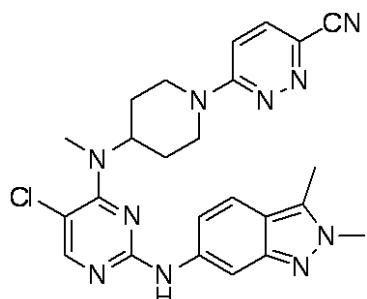
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 501.9 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.42(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.61(dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.65(d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.59(d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.38(d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.20(d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.25(d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.93-2.86(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.32(d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.26-2.18(m, 1H), 2.01(d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.00(q, J = 7.4 Hz, 3H). 20

【0424】

実施例24 : 6-(4-((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化49】



30

工程1) tert-ブチル(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

tert-ブチル メチル(ピペリジン-4-イル)カルバメート(605.8 mg, 2.83 mmol)および6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(796.5 mg, 5.71 mmol)/EtOH(15 mL)の溶液に、Et₃N(1.14 g, 11.30 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc/PE(v/v) = 1/1)、表題化合物(252.0 mg, 収率 28.1%)を、黄色固体として得た。 40

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 318.0 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.45(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.68(d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.33(t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.11(t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.73(s, 3H), 1.85(d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.71(m, 2H), 1.50(s, 9H).

【0425】

工程2) 6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル塩酸塩

tert-ブチル(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメー-

50

ト(235.4 mg, 0.74 mmol)/DCM(10 mL)の懸濁液に、HCl/EtOAcの溶液(4 M, 10 mL, 40 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で20分間攪拌して、真空濃縮して、表題化合物(188.2 mg, 収率 100%)を黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 218.2 [M+H]⁺.

【 0 4 2 6 】

工程3) 6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

EtOH(10 mL)中の6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル塩酸塩(188.2 mg, 0.74 mmol)および2,4,5-トリクロロピリミジン(208.9 mg, 1.14 mmol)の懸濁液に、Et₃N(270.6 mg, 2.67 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc/PE(v/v) = 1/1)、表題化合物(85.4 mg, 収率 31.6%)を、淡黄色の固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 364.1 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.13(s, 1H), 7.48(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.92(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.74(m, 3H), 3.19(dd, J = 18.8, 7.2 Hz, 2H), 3.09(s, 3H), 2.03(d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.88(ddd, J = 24.6, 12.3, 4.1 Hz, 2H).

【 0 4 2 7 】

工程4) 6-((4-(((5-クロロ-2-((2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

1,4-ジオキサン(12 mL)中の6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル(66.9 mg, 0.18 mmol)および2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-アミン塩酸塩(60.8 mg, 0.31 mmol)の懸濁液に、Pd(OAc)₂(14.0 mg, 0.06 mmol)、BINAP(31.0 mg, 0.05 mmol)および炭酸セシウム(207.0 mg, 0.64 mmol)を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下において、150 °Cで2時間加えて、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/60)、表題化合物(29.5 mg, 収率 32.8%)を肌色の固体として得た。

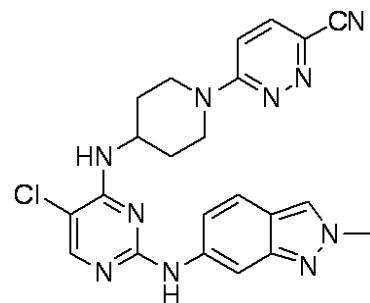
LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 488.8 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.08(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.47(d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.98(s, 1H), 6.92(m, 2H), 4.76(m, 1H), 4.73(m, 2H), 4.05(s, 3H), 3.29(t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.09(s, 3H), 2.59(s, 3H), 2.08(d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.88(qd, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H).

[0 4 2 8]

実施例25：6-(4-((5-クロロ-2-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化 5 0】



工程1) N-(ジフェニルメチレン)-2-メチル-2H-インダゾール-6-アミン

1,4-ジオキサン(25 mL)中の6-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール(1 g, 4.738 mmol)、ジフェニルメタンイミン(1.29 g, 7.12 mmol)およびtert-ブトキシナトリウム(911 mg, 9.480 mmol)の溶液に、BINAP(295 mg, 0.474 mmol)およびPd₂(dba)₃(224 mg, 0.237 mmol)を加えた。混合物を5分間脱気して、N₂で再充填した。反応混合物を、100 °Cで終夜攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し

て(PE/EtOAc(v/v) = 10/1 ~ 1/1)、表題化合物(1.45 g, 収率 98.3%)を黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 312.4 [M+H]⁺.

【 0 4 2 9 】

工程2) 2-メチル-2H-インダゾール-6-アミン

N-(ジフェニルメチレン)-2-メチル-2H-インダゾール-6-アミン(1.45 g, 4.66 mmol)/ジクロロメタン(15 mL)の溶液に、HCl/EtOAcの溶液(10 mL, 4M)を加えた。反応混合物を、室温で4時間攪拌して、次いで真空濃縮した。残留物を、水(15 mL)に溶解して、混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH = 8 ~ 9に調整した。得られる混合物を、DCM(40 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(50 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 50/1 ~ 10/1)、表題化合物(678 mg, 収率 98.9%)を黄色固体として得た。
10

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 148.2 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.70(s, 1H), 7.43(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.58(dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 3.66(s, 2H).

【 0 4 3 0 】

工程3) tert-ブチル4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

2,4,5-トリクロロピリミジン(2 g, 10.904 mmol)/エタノール(50 mL)の溶液に、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(2.62 g, 13.1 mmol)およびTEA(2.21 g, 21.8 mmol)を加えた。反応混合物を、室温にて終夜攪拌した。溶媒を、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE(v/v) = 1/20 ~ 1/10)により精製して、表題化合物(3.2 g, 収率 85%)を白色固体として得た。
20

MS(ESI, pos. ion) m/z: 347.3 [M+H]⁺.

【 0 4 3 1 】

工程4) tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(25 mL)中のtert-ブチル 4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(300 mg, 0.8641 mmol)、2-メチル-2H-インダゾール-6-アミン(191 mg, 1.2977 mmol)および炭酸セシウム(845 mg, 2.594 mmol)溶液に、ジアセトキシパラジウム(19.5 mg, 0.0869 mmol)およびBINAP(54 mg, 0.0867 mmol)を加えた。混合物を、2分間脱気して、N₂で再充填した。反応混合物を、攪拌して、100 ℃に加熱して、4時間攪拌した。混合物を、真空濃縮して、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH(v/v) = 50/1)により精製して、表題化合物(385 mg, 収率 97.29%)を黄色固体として得た。
30

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 458.5 [M+H]⁺.

【 0 4 3 2 】

工程5) 5-クロロ-N²-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン

tert-ブチル 4-((5-クロロ-2-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(385 mg, 0.8406 mmol)/ジクロロメタン(15 mL)の溶液に、HCl/EtOAcの溶液(10 mL, 4M)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、真空濃縮した。残留物を、水(15 mL)に溶解して、混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH=8 ~ 9に調整して、得られる混合物を、DCM(10 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(20 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH(v/v) = 10/1)、表題化合物(277 mg, 収率 92.10%)を、オフホワイトの固体として得た。
40

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 358.3 [M+H]⁺.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.20(s, 1H), 8.16(d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 7.51(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81(d, J = 7.7 Hz, 1H)
50

), 4.08(s, 4H), 3.04(d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.67(t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.88(d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.57(tt, $J = 11.7, 6.0$ Hz, 2H).

[0 4 3 3]

工程6) 6-((4-((5-クロロ-2-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

5-クロロ-N²-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-N⁴-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(257 mg, 0.718 mmol)/エタノール(10 mL)の溶液に、6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(151 mg, 1.082 mmol)およびN,N-ジエチルエタンアミン(145.5 mg, 1.438 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、濾過した。フィルター-ケーキを、EtOH(50mL × 3)で洗い、次いでフィルター-ケーキを集めて、表題生成物(252.2 mg, 収率 76.18%)を淡黄色固体として得た。
10

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z : 461.4 [$M+H$]⁺:

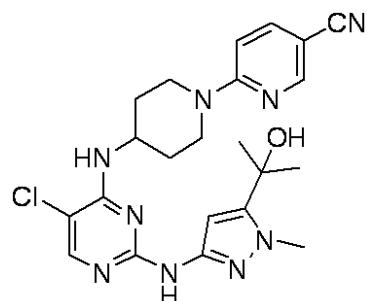
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.27(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.88(d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45(d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.22(dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.92(d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.64(d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.46-4.32(m, 1H), 4.07(s, 3H), 3.23(t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.08(d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.75-1.63(m, 2H).

¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 159.1, 158.6, 157.2, 153.9, 149.5, 138.4, 131.6, 128.8, 124.5, 120.3, 118.0, 117.7, 111.6, 103.8, 102.9, 48.6, 44.4, 40.2, 31.0.

HRMS(ESI, pos. ion) m/z: 461.1759 [M+H]⁺, C₂₂H₂₂CIN₁₀[M+H]⁺についての計算値は461.1712である。

[0 4 3 4]

実施例26：6-((4-((5-クロロ-2-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル
【化51】



工程1) 3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(3.90 g, 40.16 mmol)およびヘキサン-2,5-ジオン(4.58 g, 40.13 mmol)/トルエン(80 mL)の溶液に、酢酸(0.73 g, 12.16 mmol)を加えた。反応混合物を、155 °C に加熱して、終夜攪拌して、次いで室温に冷却して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc/PE(v/v) = 1/10)、表題化合物(6.90 g、収率 98.1%)を黄色固体として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z : 176.3 [M+H]⁺:

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : (ppm) 7.41(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.87(s, 2H), 3.94(s, 3H), 2.13(s, 6H).

(0 4 3 5)

工程2) 2-(3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オール

-78 °C で、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(708.5 mg, 4.04 mmol)/THF(8 mL)の溶液に、n-BuLi(2.4M/THF, 2.5 mL, 6.00 mmol)を滴加した。反応混合物を、-78 °C で0.5時間攪拌して、次いで0 °C で2時間移した。アセトン(362.1 mg, 6 50

.24 mmol)を、溶液に加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌して、水(20 mL)でクエンチして、EtOAc(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(50 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc/PE(v/v) = 1/5)、表題化合物(353.0 mg, 収率 37.4%)を、黄色油状物として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 234.4 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : (ppm) 5.99(s, 1H), 5.85(s, 2H), 4.10(s, 3H), 2.12(s, 6H), 1.88(br. s, 1H), 1.70(s, 6H).

【 0 4 3 6 】

工程3) 2-(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オール

10

ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.13 g, 16.26 mmol)/EtOH(20 mL)の溶液に、水(12 mL)およびEtOH(12 mL)(85%, 544.0 mg, 8.24 mmol)混合物中の水酸化カリウム溶液ならびに2-(3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オール(619.7 mg, 2.66 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を、室温で48時間攪拌して、水(20 mL)でクエンチして、次いでEtOAc(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(50 mL)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/50)、表題化合物(400.2 mg, 収率 97.1%)を黄色油状物として得た。

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 156.3 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : (ppm) 5.39(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.21(br. s, 2H), 1.56(s, 6H).

【 0 4 3 7 】

工程4) 6-(4-((5-クロロ-2-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

1,4-ジオキサン(8 mL)中の6-(4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル(70.1 mg, 0.20 mmol)および2-(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オール(39.9 mg, 0.26 mmol)の懸濁液に、Pd(OAc)₂(11.8 mg, 0.05 mmol)、BINAP(98%, 29.2 mg, 0.05 mmol)および炭酸セシウム(98%, 145.2 mg, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、100 °Cで終夜攪拌して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(MeOH/DCM(v/v) = 1/40)、表題化合物(41.2 mg, 収率 43.9%)を肌色の固体として得た。

30

LC-MS(ESI, pos. ion) m/z: 468.5 [M+H]⁺;

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : (ppm) 9.19(s, 1H), 8.50(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.85(dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.00(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.77(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 5.27(s, 1H), 4.52(d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.32(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.00(t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.95(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.51(s, 6H).

¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) : (ppm) 158.8, 157.5, 156.8, 153.4, 152.5, 148.5, 146.0, 139.9, 118.6, 106.4, 102.7, 94.8, 94.2, 66.8, 47.7, 43.8, 37.8, 30.5, 30.2.

HRMS(ESI, pos. ion) m/z: 468.2018[M+H]⁺, C₂₂H₂₇CIN₉O[M+H]⁺についての計算値は468.2027である。

40

【 0 4 3 8 】

生物学的試験

分析に用いるLC/MS/MSシステムは、Agilent 1200シリーズの真空デガッサー、バイナリポンプ、ウェルプレートオートサンプラー、サーモスタットカラムコンパートメント、エレクトロスプレーイオン化(ESI)源を有するAgilent G6430三連四重極質量分析計から構成される。定量分析は、MRMモードを用いて行った。MRMトランジションについてのパラメーターを表Aに示す。

【表2】

表A

MRM	490.2→383.1
フラグメンター	230 V
CE	55 V
乾燥ガス温度	350°C
ネプライズ	40 psi
乾燥ガス流量	10 L/分

10

【0439】

Agilent XDB-C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 μMカラムを分析に用いた。5 μLの試料を注入した。分析条件：移動相は、(A) 0.1% ギ酸/水および(B) 0.1% ギ酸/メタノールである。流量は、0.4 mL/分である。移動相のグラジエントを表Bに示す。

【表3】

表B

時間	移動相Bのグラジエント
0.5分	5%
1.0分	95%
2.2分	95%
2.3分	5%
5.0分	停止

20

【0440】

別法として、G1312Aバイナリポンプ、G1367AオートサンプラーおよびG1314C UV検出器を備えるAgilent 6330シリーズのLC/MS/MS分析計を分析に用いた。ESI源をLC/MS/MS分析計に用いた。分析は、必要に応じて陽イオンモードで行い、各分析物のMRMトランジションは標準溶液を用いて最適化された。Capcell MP-C18 100 x 4.6 mm I.D., 5 μM カラム (Phenomenex, Torrance, California, USA) を分析中に用いた。移動相は、(A) 5 mM 酢酸アンモニア、0.1% MeOH/水 : (B) 5 mM 酢酸アンモニア、0.1% MeOH/アセトニトリル (70:30, v/v) である。流量は0.6 mL/分であった。カラムを周囲環境温度で維持した。20 μLの試料を注入した。

30

【0441】

実施例A:ヒトおよびラットの肝ミクロソームにおける化合物安定性

ヒトまたはラットの肝ミクロソームのインキュベーションを、ポリプロピレンチューブ中で2回行った。通常のインキュベーション混合物は、200 μLのリン酸カリウム緩衝液 (PBS、100 mM、pH 7.4) の全量にて、ヒトまたはラットの肝ミクロソーム (0.5 mg タンパク質/mL)、目的とする化合物 (5 μM) およびNADPH (1.0 mM) で構成される。化合物をDMSOに溶解し、DMSOの最終濃度が0.05%となるようにPBSで希釗した。酵素反応を、3分間のプレインキュベーション後に、タンパク質の添加により開始させて、空気開放系の水浴中ににおいて、37 °Cでインキュベートした。反応を、等量の氷冷アセトニトリルを添加することにより様々な時点 (0、5、10、15、30、60分) で終了させた。試料を、LC/MS/MSアッセイまで-80 °Cで保管した。

40

【0442】

ヒトまたはラットの肝ミクロソームのインキュベーション混合物中の化合物濃度を、LC/MS/MS法により測定した。濃度範囲内の直線範囲を、各試験化合物について決定した。

【0443】

並列培養を、陰性コントロールとして変性させたミクロソームを用いて行い、反応を37 °Cでインキュベーション後の様々な時点 (0、15、60分) で停止した。

50

【 0 4 4 4 】

ベラパミル(1 μM)を、陽性コントロールとして選択し、反応を37[°]でインキュベーション後、様々な時点(0、5、10、15、30、60分)で終了させた。陽性および陰性コントロールの試料の両方を、ミクロソームのインキュベーション系の完全性を保証するために各アッセイに含める。

【 0 4 4 5 】

さらに、ヒトおよびラット肝ミクロソームにおける化合物の安定性データは、以下の方法によっても得られた。ヒトまたはラット肝ミクロソームのインキュベーションを、ポリプロピレンチューブ中で2回行なった。通常のインキュベーション混合物は、30 μL のリン酸カリウム塩緩衝液(PBS, 100 mM, pH 7.4)の全量中にて、ヒトまたはラット肝ミクロソーム(0.5 mg タンパク質/mL)、目的とする化合物(1.5 μM)およびEDTA(1.0 mM)から構成される。化合物を、DMSOに溶解して、DMSOの最終濃度が0.2%となるようにPBSで希釈した。酵素反応を、10分間のブレインキュベーション後に15 μL NADPH(終濃度：2 mM)を添加することにより開始して、空気開放系の水浴中において37[°]でインキュベーションした。この反応を、135 μL アセトニトリル(IS含有)を加えることにより、様々な時点で(0、15、30、60分)終了させた。試料を、4000rpmで10分間遠心分離を行ない、タンパク質を除去して、上清を、LC/MS/MSアッセイ時まで-80[°]で貯蔵した。ケタンセリン(1 μM)を、陽性コントロールとして選択して、反応を、37[°]でインキュベーションした後に様々な時点(0、15、30、60分)で終了させた。陽性および陰性コントロールの試料の両方を、ミクロソームのインキュベーション系の完全性を保証するために各アッセイに含める。

【 0 4 4 6 】データ分析

ヒトまたはラットの肝ミクロソームのインキュベーションにおける化合物濃度を、各反応について0の時点のコントロールに対するパーセンテージとしてプロットした。インビオにおけるCL_{int}を外挿した(参照：Naritomi, Y.; Terashita, S.; Kimura, S.; Suzuki, A.; Kagayama, A.; and Sugiyama, Y.; Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metab. Dispos., 2001, 29:1316-1324)。

【 0 4 4 7 】

本発明の選択化合物から得た結果の例は、表2に示される。化合物がヒトおよびラットの肝ミクロソームにてインキュベートされた場合に、本明細書に開示された化合物は目的とする安定性を示す。

10

20

30

【表4】

表2：ヒトおよびラットの肝ミクロソームにおける本発明の選択化合物の安定性

実施例#	ヒト		ラット	
	T _{1/2} (分)	CL _{int} (mL/分/kg)	T _{1/2} (分)	CL _{int} (mL/分/kg)
実施例1	40.80	42.61	27.70	89.66
実施例2	36.30	47.89	17.70	140.32
実施例3	163.1	10.66	74.55	33.32
実施例4	13.24	131.29	23.21	107.01
実施例5	22.95	75.74	16.51	150.44
実施例6	15.61	111.36	4.30	577.34
実施例7	14.5	119.88	9.2	269.97
実施例9	17.94	96.90	10.36	239.74
実施例10	5.51	315.37	17.44	142.41
実施例11	13.10	132.70	23.56	105.42
実施例12	25.28	68.76	18.94	131.14
実施例13	68.21	25.48	9.68	256.53
実施例14	7.99	217.45	1.71	1450.77
実施例15	23.32	74.54	35.00	70.96
実施例16	3.94	441.76	6.85	362.59
実施例17	11.14	156.04	3.81	652.06
実施例18	22.89	75.94	37.59	66.07
実施例19	10.54	164.93	6.55	379.02
実施例20	25.98	66.91	14.97	165.91
実施例21	17.86	97.33	38.84	63.95
実施例22	62.57	27.78	45.46	54.64
実施例23	15.53	111.93	20.45	121.45
実施例24	6.40	271.78	7.12	348.93
実施例25	25.71	67.61	20.78	119.52

ND:未決定

【0448】

実施例B：マウス、ラット、イヌおよびサルにおける本明細書に記載の化合物の静脈内および経口投与後の薬物動態の評価

本明細書に開示された化合物を、マウス、ラット、イヌまたはサルにおける薬物動態試験で評価した。化合物を、水溶液、2% HPMC + 1% TWEEN(登録商標)80/水溶液、5% DMSO + 5% solutol/生理食塩水、4% MC 懸濁液またはカプセルとして投与した。静脈内投与について、動物は、通常1または2 mg/kgの投与量で投与される。経口(p.o.)投与について、マウスおよびラットは、通常5または10 mg/kgの投与量で投与され、そしてイヌおよびサルは、通常10 mg/kgの投与量で投与される。血液試料(0.3 mL)を、0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12および24時間の時点で、または0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0および24時間の時点で採取し、3,000または4000 rpmで2~10分間遠心分離する。血漿液を回収し、上記のとおりLC/MS/MSにより分析するまで-20 または-70 で保管する。

【0449】

本明細書に開示された実施例からの試験結果の例は、表3に挙げられる。化合物が経口または静脈内投与された場合に、本明細書に開示された化合物は、所望の経口アベイラビリティ(F)および半減期(T_{1/2})と共に適切な薬物動態特性を示した。

10

20

30

40

50

【表5】

表3. ラットにおける本発明の選択化合物の薬物動態プロファイル

実施例#	iv 投与					F(%)
	投与量 (mg/kg)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng.h/ml)	Cl/F (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	
実施例1	1	0.98	4660	0.23	0.31	136.8
実施例3	1	0.94	1060	1.03	0.94	112.01
実施例4	1	1.71	2340	0.43	0.72	78.76
実施例5	1	0.51	572	1.78	0.67	182.46
実施例6	1	0.598	1360	1.21	0.56	22.2
実施例7	1	0.34	445	2.26	0.86	67.1
実施例9	1	0.90	350	2.93	2.63	45.8
実施例10	1	0.72	1740	0.58	0.63	75.3
実施例11	1	0.45	931	1.06	0.62	61.8
実施例12	1	0.49	1480	0.68	0.50	39.2
実施例14	1	0.49	273	3.67	1.19	107.1
実施例15	1	0.76	1930	0.52	0.48	92.2
実施例16	1	0.66	722	1.40	0.96	60.9
実施例17	1	0.67	911	1.10	0.45	36.0
実施例18	1	1.81	663	1.42	2.88	66.8
実施例19	1	0.45	381	2.63	1.40	23.4
実施例20	1	1.50	881	1.10	1.90	30.4
実施例21	1	1.56	2320	0.41	0.81	106.1
実施例22	1	0.66	512	1.99	1.66	62.7
実施例23	1	1.35	2430	0.41	0.84	31.0
実施例25	1	0.47	1220	0.84	0.33	62.8

10

20

30

【0450】

実施例C: キナーゼ活性アッセイ

タンパク質キナーゼの阻害剤として、本明細書に開示の化合物の有効性を、以下のとおり評価できる。

【0451】

キナーゼアッセイのための一般的な記載

キナーゼアッセイを、⁻³³P ATPの固定化ミエリン塩基性タンパク質(MBP)への取り込みを測定することにより実施できる。高結合能白色384ウェルプレート(Greiner)を、60 μL/ウェルで、トリス緩衝生理食塩水(TBS; 50 mM Tris pH 8.0, 138 mM NaCl, 2.7 mM KCl)中の20 μg/mL MBPを、4℃で24時間インキュベーションすることにより、MBP(Sigma #M-1891)で被覆する。プレートを100 μLのTBSで3回洗浄する。キナーゼ反応を、キナーゼ緩衝液(調製する必要性に拠る、例えば5 mM Hepes, pH 7.6, 15 mM NaCl, 0.01%ウシグロブリン(Sigma #I-5506), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.02% TritonX-100)中の全量34 μL中で行う。化合物の希釈をDMSOで行い、アッセイウェルに1%の最終DMSO濃度で加える。各データ点を2回測定し、個々の化合物の測定について少なくとも2回の重複アッセイを行う。酵素を、例えば10 nMまたは20 nMの最終濃度で加える。未標識ATPおよび⁻³³P ATPの混合物を加え、反応を開始する(典型的には、ウェル当たり2 × 10⁶ cpmの⁻³³P ATP(3000 Ci/mmol)および10 μM未標識ATP)。反応を、室温で1時間振とうしながら行う。プレートをTBSで7回洗浄し、続いて50 μL/ウェルのシンチレーション液体(ウォレス(Wallac))を加える。プレートを、ウォレス製トリルックス(Trilux)カウンターを用いて

40

50

読み取る。これは、上記アッセイに関する単なる1つの形式に過ぎず；当業者には公知の様々な他の形式が実施できる。

【0452】

上記アッセイ手順を、阻害についてのIC₅₀および／または阻害定数K_iを測定するために用いることができる。IC₅₀は、アッセイ条件下に酵素活性を50%減少させるのに必要とされる化合物濃度として定義される。IC₅₀値は、1/2 log希釈系列を用いる10点の曲線を作成することにより評価される(例えば、典型的な曲線を、以下の化合物濃度を用いて作成し得る：3 μM、1 μM、0.3 μM、0.1 μM、0.03 μM、0.01 μM、0.003 μM、0.001 μM、0.0003 μMおよび0 μM)。

【0453】

JAKキナーゼの一般的なアッセイ手順

JAK1(h)

JAK1(h)を、20 mM Tris/HCl pH 7.5、0.2 mM EDTA、500 μM GEEPLYWSFPAKKK、10 mM 酢酸Mgおよび[⁻³³P-ATP](比活性 約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度)と共にインキュベートする。反応を、Mg ATP混合物の添加により開始する。室温で40分間、インキュベーション後に、3% リン酸溶液の添加により、反応を停止する。次いで、この反応溶液(10 μL)を、P30 filtermat 上にスポットして、75 mM リン酸中で3回5分間洗い、メタノールで1回洗った後に、乾燥させて、シンチレーション計測を行う。

【0454】

JAK2(h)

JAK2(h)を、8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、100 μM KTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEM FRDFDYIADWC、10 mM 酢酸Mgおよび[⁻³³P-ATP](比活性 約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度)と共にインキュベートする。反応を、MgATP混合物の添加により開始した。室温で40分間インキュベーションした後に、3% リン酸溶液の添加により反応を停止する。この反応溶液(10 μL)を、P30 filtermat上にスポットして、75 mM リン酸中で3回5分間洗い、メタノールで1回洗った後に、乾燥させて、シンチレーション計測を行う。

【0455】

JAK3(h)

JAK3(h)を、8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、500 μM GGEEEEYFELVKKKK、10 mM 酢酸Mgおよび[⁻³³P-ATP](比活性 約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度)と共にインキュベートする。反応を、MgATP混合物の添加により開始した。室温で40分間インキュベーションした後に、3% リン酸溶液の添加により反応を停止する。この反応溶液(10 μL)を、P30 filtermat上にスポットして、75 mM リン酸中で3回5分間洗い、メタノールで1回洗った後に、乾燥させて、シンチレーション計測を行う。

【0456】

TYK2 (h)

TYK2(h)を、8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、250 μM GGMDIYFEFMGGKKK、10 mM 酢酸Mgおよび[⁻³³P-ATP](比活性 約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度)と共にインキュベートする。反応を、MgATP混合物の添加により開始した。室温で40分間インキュベーションした後に、3% リン酸溶液の添加により反応を停止する。この反応溶液(10 μL)を、P30 filtermat上にスポットして、75 mM リン酸中で3回5分間洗い、メタノールで1回洗った後に、乾燥させて、シンチレーション計測を行う。

【0457】

FLT3(h)

FLT3(h)を、8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、50 μM EAIIYAAPFAKKK、10 mM 酢酸Mgおよび[⁻³³P-ATP](比活性 約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度)と共にインキュベートする。反応を、MgATP混合物の添加により開始した。室温にて40分間インキュベーションした後に、反応を、3% リン酸溶液の添加により停止させた。次いで、反応溶液(10 μL)を、P30 filtermat上にスポットして、75 mM リン酸中で3回5分間洗い、メタノールで1回洗った後に、乾燥させて、シンチレーション計測を行う。

10

20

30

40

50

【0458】

オーロラ-A(h)

オーロラ-A(h)を、8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、200 μM LRRASLG (Kemptide)、10 mM 酢酸Mgおよび[⁻³³P-ATP] (比活性 約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度)と共にインキュベートする。反応を、MgATP混合物の添加により開始した。室温にて40分間インキュベーションした後に、反応を、3% リン酸溶液の添加により停止させた。次いで、反応溶液(10 μL)を、P30 filtermat上にスポットして、75 mM リン酸中で3回5分間洗い、メタノールで1回洗った後に、乾燥させて、シンチレーション計測を行う。

【0459】

オーロラ-B(h)

10

オーロラ-B(h)を、8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、30 μM AKRRRLSSLRA、10 mM 酢酸Mgおよび[⁻³³PATP] (比活性 約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度)と共にインキュベートする。反応を、MgATP混合物の添加により開始した。室温にて40分間インキュベーションした後に、反応を、3% リン酸溶液の添加により停止させた。反応溶液(10 μL)を、P30 filtermat上にスポットして、75 mM リン酸中で3回5分間洗い、メタノールで1回洗った後に、乾燥させて、シンチレーション計測を行う。

【0460】

本明細書に記述されたキナーゼアッセイを、Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD2 1SW, UKで行った。

【0461】

20

別法として、化合物のキナーゼ活性を、キノームスキャン (KINOMEscan) (登録商標) を用いて測定することができ、これは、化合物が固定された活性部位特異的リガンドと競合する能力を定量的に測定する競合結合アッセイに基づくものである。アッセイを、DNA-タグ化キナーゼ；固定化リガンド；および試験化合物の3成分を結合させることにより行った。試験化合物が固定化リガンドと競合する能力を、DNAタグの定量的PCRにより測定した。

【0462】

ほとんどのアッセイについて、キナーゼ-タグ化T7ファージ株をBL21株由来のE・コリ宿主において調製した。E・コリを対数期に増殖し、T7ファージに感染させ、振とうしながら32℃で溶解するまでインキュベートした。溶解物を遠心分離し、濾過して、細胞残屑を取り除いた。残りのキナーゼを、HEK-293細胞中で產生させ、次にqPCR検出のためにDNAでタグ化した。ストレプトアビジン-被覆磁気ビーズを、ビオチン化小分子リガンドと共に、室温で30分間処理し、キナーゼアッセイのためのアフィニティ樹脂を作成した。リガンド化ビーズを、過剰なビオチンでブロックし、ブロッキングバッファー(シープロック (S EABLOCK) TM (ピアース)、1% BSA、0.05% ツイーン (登録商標) 20、1 mM DTT)で洗浄して、結合していないリガンドを取り除き、非特異的結合を減少させた。結合反応物を、キナーゼ、リガンド化アフィニティビーズおよび試験化合物を1 x 結合バッファー (20% シープロック TM、0.17 x PBS、0.05% ツイーン (登録商標) 20、6 mM DTT) 中で結合させることにより会合させた。すべての反応を、ポリスチレン製の96-ウェルプレートにおいて0.135 mLの最終容量中で行った。アッセイプレートを、室温で振とうしながら1時間インキュベートし、アフィニティビーズを洗浄バッファー (1 x PBS、0.05% ツイーン (登録商標) 20) で洗浄した。その後、ビーズを溶離バッファー (1 x PBS、0.05% ツイーン (登録商標) 20、0.5 μM 非ビオチン化親和性リガンド) 中に再懸濁させ、室温で振とうしながら30分間インキュベートする。溶離液中のキナーゼ濃度を、qPCRにより測定した。

【0463】

本明細書に記載のキナーゼアッセイは、KINOMEscan(登録商標) Profiling Service (DiscoverX Corporation, 42501 Albrae St. Fremont, CA 94538, USA)を用いて行った。

【0464】

本明細書に開示された実施例由来の試験例を、表4および表5に挙げる。本明細書に開示された化合物は、対応するキナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、オーロ

40

50

ラ-A、オーロラ-Bおよび/またはFLT3キナーゼに対する強力な阻害活性を提示した。

【0465】

表4は、JAK1およびJAK2キナーゼアッセイにおける本明細書に記述された幾つかの化合物のIC₅₀を列挙したものである。表5は、TYK2、JAK3、オーロラ-AおよびFLT3キナーゼアッセイにおける本明細書に記述された幾つかの化合物のIC₅₀を列挙したものである。

【表6】

表4. 本明細書の選択化合物のJAK1およびJAK2キナーゼ阻害データ

実施例#	IC ₅₀ (nM)	
	JAK1(h)	JAK2(h)
実施例1	<0.3	0.5
実施例2	0.6	3
実施例3	<0.3	2
実施例4	0.3	2
実施例5	0.8	17
実施例6	2	NT
実施例7	22	NT
実施例8	3	NT
実施例9	4	NT
実施例10	<0.3	1
実施例11	0.4	2
実施例12	<0.3	<0.3
実施例13	0.4	1
実施例14	1	175
実施例15	0.6	0.6
実施例25	<0.3	NT
実施例26	1	0.8
NT:未試験		

10

20

30

【表7】

表5. 本発明の選択化合物のTYK2、JAK3、オーロラ-AおよびFLT3キナーゼ阻害データ

実施例#	IC ₅₀ (nM)			
	TYK2(h)	オーロラ-A(h)	FLT3(h)	JAK3(h)
実施例1	NT	68	6	NT
実施例4	2	503	151	21
実施例5	22	66	42	13
実施例10	NT	NT	9	82
実施例11	NT	NT	21	263
実施例12	NT	NT	4	20
実施例13	NT	NT	48	73

40

NT: 未試験

【0466】

最後に、本発明を実施する代替方法があることに留意するべきである。従って、発明の態様は、限定的な例ではなく、例示的な例であると考えられるべきであり、また本発明は、本明細書に記載される詳細に制限されるものではないが、添付の請求の範囲の範囲および等価な範囲の範囲内において変更され得る。本明細書に列挙したすべての刊行物および

50

特許は、出典明示により本明細書の一部とする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
	A 6 1 P 19/02
	A 6 1 P 29/00 101

(73)特許権者 516083586

キャリター・サイエンシーズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
 CALITOR SCIENCES, LLC
 アメリカ合衆国91320カリフォルニア州ニューベリー・パーク、サウス・ビア・エル・トロ1
 07番

(74)代理人 100100158

弁理士 鮫島 瞳

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 ニン・シー

アメリカ合衆国91320カリフォルニア州ニューバリー・パーク、サウス・ビア・エル・トロ1
 07番

(72)発明者 リ・ミンション

中華人民共和国523871グアンドン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジ
 エン・アン・ロード、ナンバー368、ドンヤングアン・ハイ - テク・パーク

(72)発明者 リ・シャオボ

中華人民共和国523871グアンドン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジ
 エン・アン・ロード、ナンバー368、ドンヤングアン・ハイ - テク・パーク

(72)発明者 ダイ・ウェイロン

中華人民共和国523871グアンドン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジ
 エン・アン・ロード、ナンバー368、ドンヤングアン・ハイ - テク・パーク

(72)発明者 ホウ・ハイヤン

中華人民共和国523871グアンドン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジ
 エン・アン・ロード、ナンバー368、ドンヤングアン・ハイ - テク・パーク

(72)発明者 ジャン・タオ

中華人民共和国523871グアンドン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジ
 エン・アン・ロード、ナンバー368、ドンヤングアン・ハイ - テク・パーク

(72)発明者 チェン・ウーホン

中華人民共和国523871グアンドン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジエン・アン・ロード・ナンバー368、ドンヤングアン・ハイ - テク・パーク

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2002-523497(JP,A)

特表2009-540013(JP,A)

特表2014-513724(JP,A)

特表2012-529522(JP,A)

特表2012-513480(JP,A)

特表2012-526113(JP,A)

特表2008-526759(JP,A)

特表2014-521673(JP,A)

特表2010-533733(JP,A)

特表2011-518158(JP,A)

国際公開第2010/058846(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14

A61K 31/506

A61K 45/00

A61P 1/04

A61P 3/10

A61P 7/00

A61P 11/00~06

A61P 13/12

A61P 17/00~06

A61P 19/02

A61P 21/00

A61P 27/16

A61P 29/00

A61P 35/00~02

A61P 37/06~08

A61P 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)