

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4845379号
(P4845379)

(45) 発行日 平成23年12月28日 (2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日 (2011.10.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 E

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 29 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-538237 (P2004-538237)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月17日 (2003.9.17)
 (65) 公表番号 特表2006-507254 (P2006-507254A)
 (43) 公表日 平成18年3月2日 (2006.3.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/029498
 (87) 国際公開番号 W02004/026867
 (87) 国際公開日 平成16年4月1日 (2004.4.1)
 審査請求日 平成18年8月16日 (2006.8.16)
 (31) 優先権主張番号 60/412,063
 (32) 優先日 平成14年9月19日 (2002.9.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国, ニュージャージー O
 7065, ローウェイ, アールワイ60
 -30, イースト リンカーン アベニ
 ュー 126
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

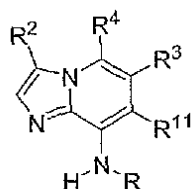
(54) 【発明の名称】 サイクリン依存性キナーゼインヒビターとしてのイミダゾピリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式：

【化1】



式 III

によって表される化合物であって、ここで：

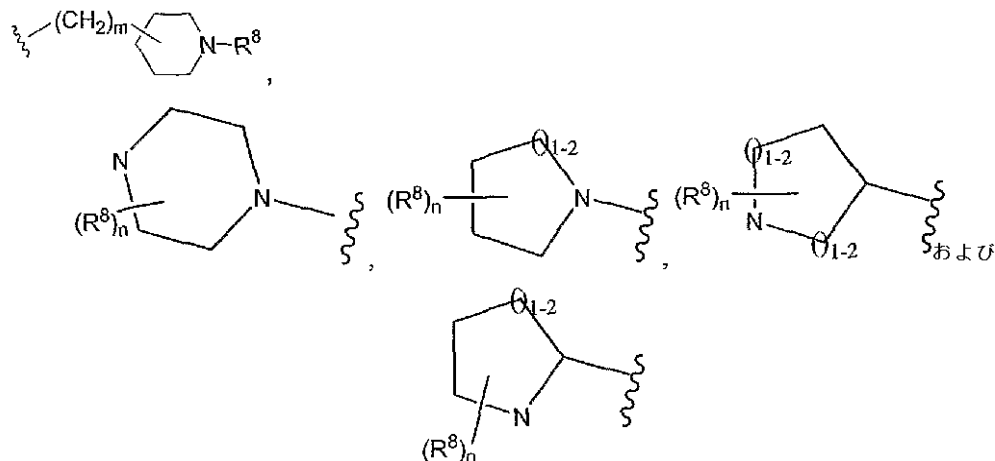
R は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、-NR⁶R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷ および -S(O₂)R⁷ からなる群より選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、およびアリールアルキルの各々は、置換されていなくてもよく、または、同じであってももしくは異なってもよい一つ以上の部分で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、CF₃、CN、-OCF₃、-OR⁶、-C(O)R⁷

、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ および NO_2 からなる群より独立に選択され、

R^2 は、H およびハロゲンからなる群より選択され、

R^3 は、ハロゲン、 $-NR^5R^6$ 、 CF_3 、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキニル、アルケニル、 $-(CHR^5)_n$ -アリール、 $-(CHR^5)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CH(アリール)_2$ 、 $-(CH_2)_m-NR^8$ 、

【化 3】



からなる群より選択され、ここで、 R^3 についての該アリール、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル、ならびに R^3 についてのヘテロシクリル部分であって、その構造がすぐ上に示したヘテロシクリル部分は、置換されていなくてもよく、または、同じであってももしくは異なってもよい一つ以上の部分で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(R^4R^5)_nOR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(R^4R^5)_nNR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ からなる群より独立して選択され；

R^4 は、H であり；

R^5 は H、アルキルまたはアリールであり；

R^6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、置換されていなくてもよく、または、同じであってももしくは異なってもよい一つ以上の部分で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-C(R^4R^5)OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ からなる群より独立に選択され；

R^{10} は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからな

る群より選択され、ここで、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、置換されていなくてもよく、または、同じであってももしくは異なっているもよい一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ からなる群より独立に選択されるか；

または、必要に応じて、(i) 該部分 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 中の R^5 および R^{10} 、もしくは (ii) 該部分 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中の R^5 および R^6 は、一緒に結合して、シクロアルキル部分またはヘテロシクリル部分を形成し得、該シクロアルキル部分またはヘテロシクリル部分のそれぞれは、置換されていなく、または、必要に応じて、独立に、一つ以上の R^9 基で置換されており；

R^7 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびアリールアルキルのそれぞれは、置換されていなく、または、同じであってももしくは異なっているもよい一つ以上の部分で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ からなる群より独立に選択され；

R^8 は、 R^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ および $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ からなる群より選択され；

R^9 は、ハロゲン、 CN 、 NR^5R^{10} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ からなる群より選択され；

R^{11} は、 H であり；

m は 0 ~ 4 であって；そして、

n は 1 ~ 4 である、

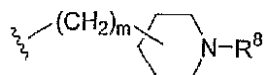
化合物。

【請求項 2】

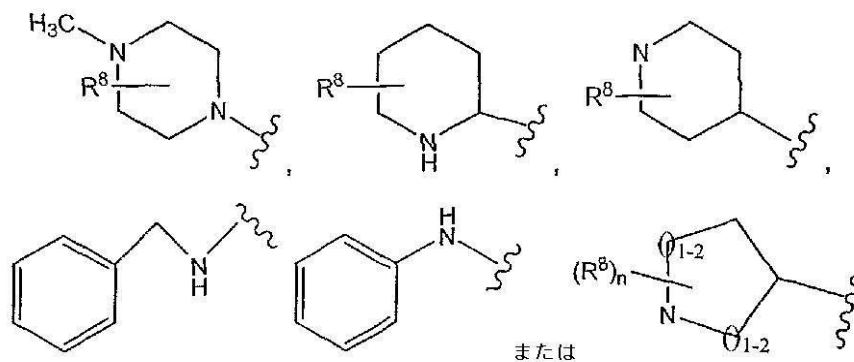
請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 R は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキル、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ からなる群より選択され、ここで、該アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびアルキルのそれぞれは、置換されていなく、または、同じであってももしくは異なっているもよい一つ以上の部分で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、および $-\text{OR}^6$ からなる群より独立に選択され；

R^3 は、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{CHR}^5)_n$ -アリール、 $-(\text{CHR}^5)_n$ -ヘテロアリール、 $-(\text{CHR}^5)_n$ - OR^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、シクロアルキル、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CH}(\text{アリール})_2$ 、

【化 5】



【化 6】



10

からなる群より選択され、ここで、 R^3 についての該アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールのそれぞれおよびすぐ上に示した該ヘテロシクリル構造は、置換されていてもよく、または、同じであってももしくは異なってもよい一つ以上の部分で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、 CN 、アリール、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、ヒドロキシアルキル、 $-SR^6$ 、および OR^5 からなる群より独立に選択され、但し、ヘテロシクリル環の窒素原子に隣接する炭素は、 $-OR^5$ 部分を有さず；

20

R^5 は H 、アリールまたは低級アルキルであり；

m は、 $0 \sim 2$ であり；そして、

n は、 $1 \sim 3$ である、

化合物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで、 R は、フェニル、ベンジル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、チエニル、チエニルアルキル、チエニルカルボニル、チエニルスルホニル、フリル、フリルアルキル、フリルカルボニル、フリルスルホニル、ピリジル、ピリジルアルキル、ピリジルカルボニル、ピリジルスルホニル、ピロリル、ピロリルアルキル、ピロリルカルボニル、ピロリルスルホニル、オキサゾリル、オキサゾリルアルキル、オキサゾリルカルボニル、オキサゾリルスルホニル、チアゾリル、チアゾリルアルキル、チアゾリルカルボニル、チアゾリルスルホニル、ピラジニル、ピラジニルアルキル、ピラジニルカルボニル、ピラジニルスルホニル、ピリダジニル、ピリダジニルアルキル、ピリダジニルカルボニル、ピリダジニルスルホニル、ピリミジニル、ピリミジニルアルキル、ピリミジニルカルボニル、ピリミジニルスルホニル、 $-S(O_2)CH_3$ 、および $-C(O)CH_3$ 、ならびにそれらの適用可能な N -酸化物からなる群より選択され、ここで、該フェニル（該ベンジルの該フェニルを含む）、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニルおよびピリミジニルのそれぞれは、置換されていなくてもよく、または、同じであってももしくは異なってもよい一つ以上の部分で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、 Cl 、 Br 、 I 、低級アルキル、 CF_3 、 CN 、 $-NR^6R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-OCF_3$ および $-OH$ からなる群より独立に選択される、

30

40

化合物。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで、 R は、非置換フェニル、非置換ピリジル、フェニルが置換されていなくてもよく、もしくは F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CF_3 および $-N(H)C(O)CH_3$ からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換され

50

ていてもよいベンジル、フェニルが置換されていなくてもよく、もしくはF、Cl、Br、CN、CF₃および-N(H)C(O)CH₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよいベンゾイル、フェニルが置換されていなくてもよく、もしくはF、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃およびCF₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよいフェニルスルホニル、ピリジルが置換されていなくてもよく、もしくはF、Cl、Br、CN、CF₃、および-N(H)C(O)CH₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよいピリジルメチル、ピリジルが置換されていなくてもよく、もしくはF、Cl、Br、CN、CF₃、および-N(H)C(O)CH₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよいピリジルカルボニル、ピリジルが置換されていなくてもよく、もしくはF、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃およびCF₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよいピリジルスルホニル、ピリミジルが置換されていなくてもよく、もしくはF、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃およびCF₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよいピリミジルメチル、ピリミジルが置換されていなくてもよく、もしくはF、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃およびCF₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されていてもよいピリミジルスルホニルである、化合物。

10

20

【請求項5】

Rが非置換フェニル、非置換ピリジルまたは非置換ピリミジニルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

Rは、フェニルが、置換されていないか、またはF、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃およびCF₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されているベンジルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項7】

Rは、ピリジルが、置換されていないか、またはF、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃およびCF₃からなる群より選択される一つ以上の部分で必要に応じて置換されているピリジルメチルである、請求項2に記載の化合物。

30

【請求項8】

前記ピリジルが2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Rがフェニル、ピリジルまたはピリミジニルであって、該フェニル、ピリジルまたはピリミジニルの各々は、同じであってももしくは異なってもよい一つ以上の部分で置換され、各部分はそれぞれ、Cl、Br、-NH₂、-N(H)C(O)CH₃または-CF₃からなる群より独立に選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項10】

R²がH、F、Cl、Br、またはIである、請求項2に記載の化合物。

40

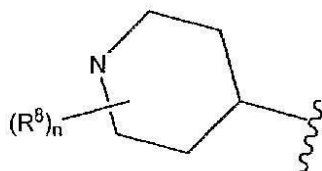
【請求項11】

R²がBrまたはIである、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R³が、アルキル、アリール、-NR⁵R⁶、または

【化 8】



であって、ここで、 R^3 についての該アルキルおよびアリアルおよびすぐ上に示した該ヘテロシクリル部分は、置換されていなくてもよく、または、同じであってももしくは異なっているてもよい一つ以上の部分（任意の R^8 に加えて）で必要に応じて独立に置換されていてもよく、各部分は、F、Cl、Br、 CF_3 、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、 $-S(O_2)R^6$ 、およびCNからなる群より独立に選択される、請求項2に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

R^5 がHである、請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 4】

mが0である、請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 5】

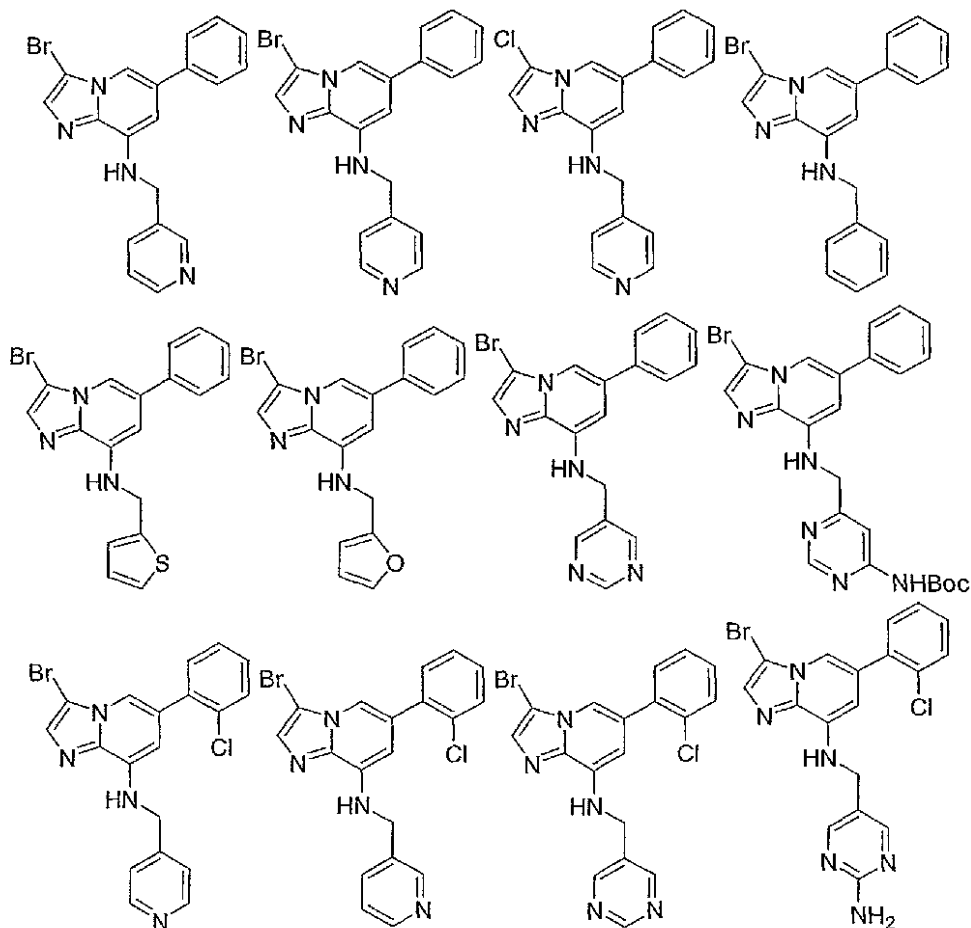
nが1である、請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 6】

化学式：

20

【化 9】



30

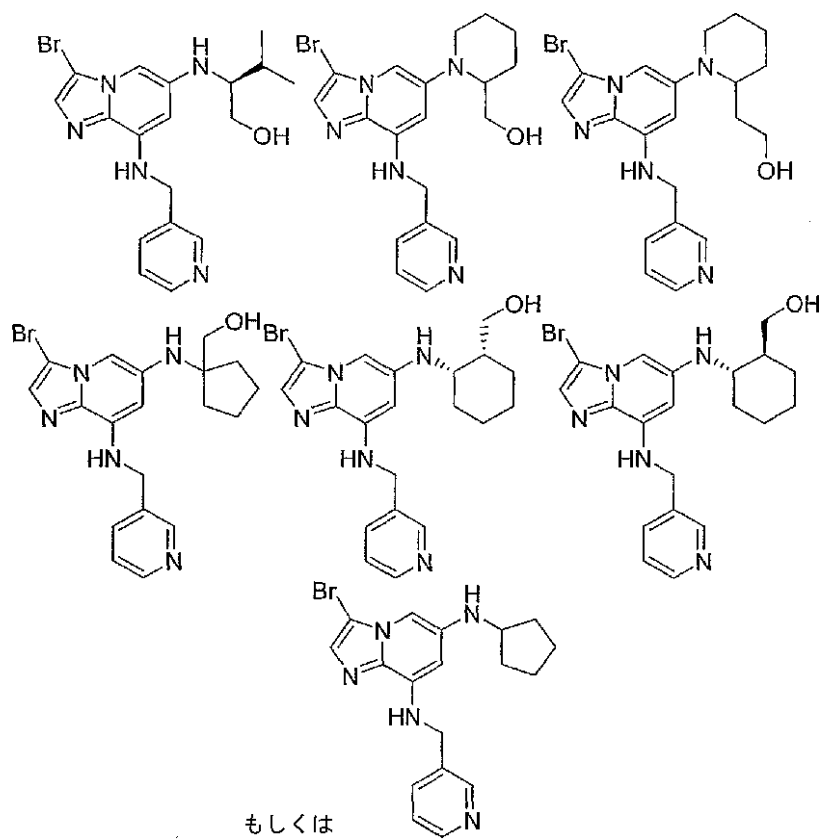
40

Chemical structures of 12 novel pyrimidinone derivatives (12a-12l) are shown. The structures are based on a 2-bromo-4-substituted-6-methyl-2,4-dihydropyrimidin-5(1H)-one core. The substituents at the 4-position are as follows:

- 12a: 4-(4-chlorophenyl)
- 12b: 4-(4-chlorophenyl)
- 12c: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)
- 12d: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)
- 12e: 4-(4-chlorophenyl)
- 12f: 4-(4-chlorophenyl)
- 12g: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)
- 12h: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)
- 12i: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)
- 12j: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)
- 12k: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)
- 12l: 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)

40

【化 1 1】

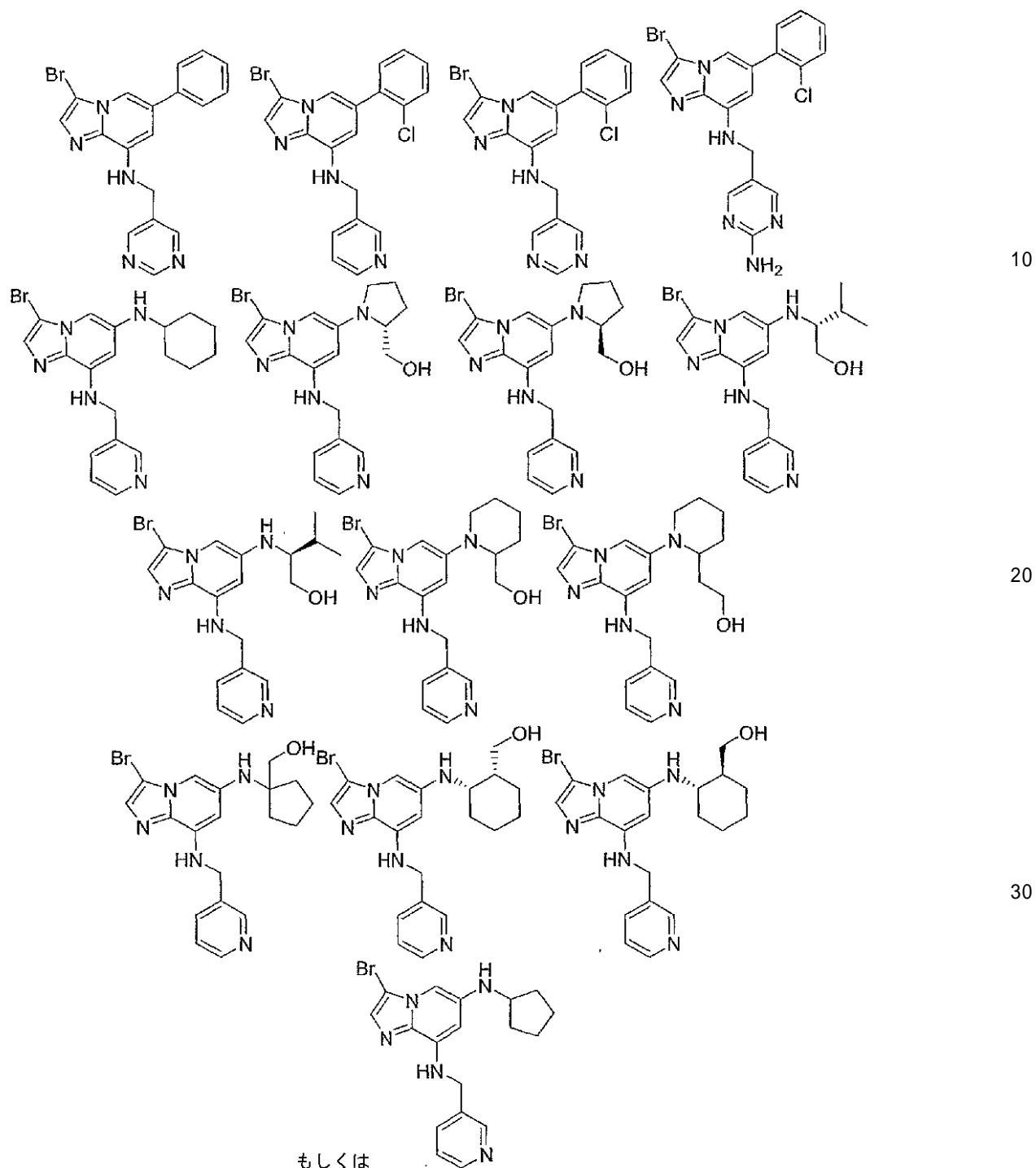


の化合物、または薬学的に受容可能なこれらの塩、またはこれらの溶媒和物。

【請求項 17】

化学式：

【化 1 2】



の化合物、または薬学的に受容可能なこれらの塩、またはこれらの溶媒和物。

【請求項 1 8】

一つ以上のサイクリン依存性キナーゼを阻害するための組成物であって、少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物の治療的に有効な量を含む、組成物。

【請求項 1 9】

サイクリン依存性キナーゼと関連する一つ以上の疾患を処置するための組成物であって、少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物の治療的に有効な量を含む、組成物。

【請求項 2 0】

前記サイクリン依存性キナーゼが C D K 2 である、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記サイクリン依存性キナーゼがマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M A P K / E

40

30

10

50

R K) である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記サイクリン依存性キナーゼがグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 (G S K 3) である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記疾患が、以下

膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、小細胞肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸部癌、甲状腺癌、前立腺癌、および扁平上皮癌を含む皮膚癌；

白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫およびバーケットリンパ腫；

急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病；

線維肉腫、横紋筋肉腫；

星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン腫；

黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺小胞癌およびカボージ肉腫

からなる群より選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 24】

サイクリン依存性キナーゼと関連する一つ以上の疾患を処置するための組成物であって、該組成物は、

一定量の請求項 1 に記載の化合物である第一の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくはそれらの溶媒和物；および

一定量の少なくとも一つの第二の化合物であって、該第二化合物が抗癌剤である、化合物；

を含み、該第一化合物の量および該第二化合物の量は、治療効果を生じる量である、組成物。

【請求項 25】

放射線療法と組み合わせて使用されることが意図される、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記抗癌剤が、細胞成長抑止剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、CPT-11、イリノテカン、カムプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、5FU、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、イレッサ、タルセバ、EGFR に対する抗体、グリーベク、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、サイトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンホスフェート、オキサリプラチン、ロイコボリン (leucovorin)、ELOXATINTM、ペントスタチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿

10

20

30

40

50

素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトーテン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルペン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタピン、レロキサフィン、ドロロキサフィンおよびヘキサメチルメラミンからなる群より選択される、請求項24に記載の組成物。

【請求項27】

治療的に有効な量の少なくとも一つの請求項1に記載の化合物を、少なくとも一つの薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含有する、薬学的組成物。

【請求項28】

請求項27に記載の薬学的組成物であって、細胞成長抑制剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテル、タキソール、エトポシド、CPT-11、イリノテカン、カムプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、5FU、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、イレッサ、タルセバ、EGFRに対する抗体、グリーベク、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、サイトキサン、ゲムシタピン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンホスフェート、ペントスタチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシprogesterone、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシprogesterone、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトーテン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルペン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタピン、レロキサフィン、ドロロキサフィンおよびヘキサメチルメラミンからなる群より選択される抗癌剤をさらに一種以上含有する、薬学的組成物。

【請求項29】

精製された形態である、請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、プロテインキナーゼインヒビター（例えば、サイクリン依存性キナーゼ、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK/ERK)、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3(GSK3)などのインヒビター)として有用なイミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物、この化合物を含有する薬学的化合物、ならびに、疾患（例えば、癌、炎症、関節炎、ウイルス性疾患、アルツハイマー病のような神経変性疾患、心臓血管疾患、および真菌性疾患）を処置するために、この化合物および組成物を使用する処置方法に関連する。この出願は、米国仮特許出願第60/412,063号（2002年9月19日出願された）に由来する優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

プロテインキナーゼインヒビターとしては、例えば、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK/ERK)、グリコーゲンシン

ターゼキナーゼ3 (GSK3) などのインヒビターが、挙げられる。サイクリン依存性キナーゼは、セリン / スレオニンプロテインキナーゼであり、これは細胞周期および細胞増殖の原因となる原動力である。個々のCDK (例えば、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6およびCDK7、CDK8など) は、細胞周期の進行において明確な役割を果たし、そしてG1期の酵素、S期の酵素、またはG2M期の酵素のいずれかとして分類され得る。非制御増殖は、癌細胞の顕著な特徴であり、そしてCDK機能の誤調節は、多くの重要な固形腫瘍において高頻度に生じる。CDK2およびCDK4は、特定の関心事である。なぜならばこれらの活性は、広範なヒトの癌において頻繁に誤調節されるからである。CDK2活性は、細胞周期のG1期からS期にわたる進行に必要とされ、そしてCDK2は、G1チェックポイントの重要な構成要素の一つである。チェックポイントは、細胞周期事象の適切な順序の維持に役立ち、細胞が傷害または増殖性シグナルに対して反応することを可能とし、一方、癌細胞における適切なチェックポイントの制御の喪失は、腫瘍形成の一因となる。CDK2経路は、腫瘍抑制機能 (例えば、p52、RB、およびp27) ならびに癌遺伝子の活性化 (サイクリンE) のレベルで腫瘍形成に影響を及ぼす。多くの報告は、CDK2のコアクチベーター (サイクリンE) およびインヒビター (p27) が共に、乳癌、結腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、非ホジキンスリンパ腫、卵巣癌、および他の癌において、それぞれ過剰発現されるか、または抑制発現されるかのいずれかであることを示した。これらの変化した発現は、増加したCDK2活性レベルおよび不十分な生存全体に関連することが示された。この知見は、CDK2およびその調節経路を、進行年月についての標的にならしめ、多くのアデノシン5' - 3リン酸塩 (ATP) 競合性の低有機分子およびペプチドが、癌の強力な処置のためのCDKインヒビターとして文献に報告された。米国特許第6,413,974号、1段、23行~15段、10行は、種々のCDKおよび、種々の型の癌とこれらの関連性の良い解説を与える。

10

20

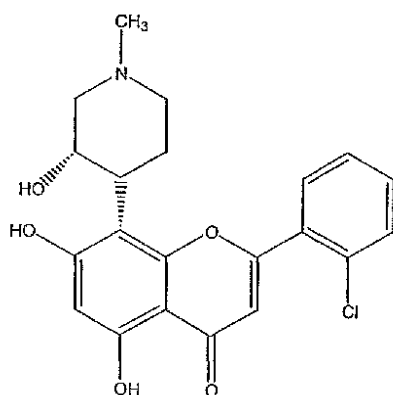
【0003】

CDKインヒビターは、公知である。例えば、フラボピリドール (式I) は、非選択性のCDKインヒビターであり、これは近年、ヒトの臨床試験を受けている (A.M.Sanderowiczら、J.Clin.Oncol. (1998) 16, 2986 - 2999)。

【0004】

30

【化13】



式I

40

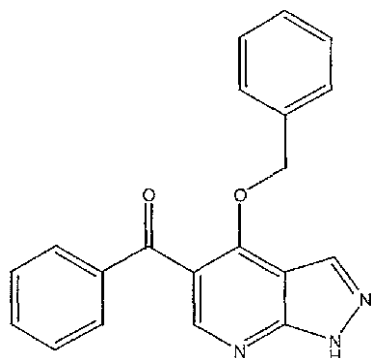
CDKの他の公知のインヒビターとしては、例えば、オロモウシン (olomoucine) (J.Veselyら、Eur.J.Biochem.、(1994) 224、771 - 786) およびロスコビチン (roscovitine) (I.Meijerら、Eur.J.Biochem.、(1997) 243、527 - 536) が挙げられる。米国特許第6,107,305号は、CDKインヒビターとして特定のピラゾロ [3,4-b] ピリジン化合物を記載する。'305患者に由来する例示的な化合物は、式IIの

50

構造を有する：

【 0 0 0 5 】

【 化 1 4 】



式II

10

K . S . K i m ら、J . M e d . C h e m . 4 5 (2 0 0 2) 3 9 0 5 - 3 9 2 7 およ
びW O 0 2 / 1 0 1 6 2 は、C D K インヒビターとして特定のアミノチアゾール化合物を
開示する。

【 0 0 0 6 】

ピラゾロピリミジンは、公知である。例えば、W O 9 2 / 1 8 5 0 4、W O 0 2 / 5 0
0 7 9、W O 9 5 / 3 5 2 9 8、W O 0 2 / 4 0 4 8 5、E P 9 4 3 0 4 1 0 4 . 6、E
P 0 6 2 8 5 5 9 (米国特許第 5 , 6 0 2 , 1 3 6 号、同第 5 , 6 0 2 , 1 3 7 号および
同第 5 , 5 7 1 , 8 1 3 号に対応する)、米国特許第 6 , 3 8 3 , 7 9 0 号、C h e m .
P h a r m . B u l l .、(1 9 9 9) 4 7 9 2 8、J . M e d . C h e m .、(1 9
7 7) 2 0 , 2 9 6、J . M e d . C h e m .、(1 9 7 6) 1 9 5 1 7 ならびに C h
e m . P h a r m . B u l l .、(1 9 6 2) 1 0 6 2 0 は、種々のピラゾロピリミジ
ンを開示する。

20

【 0 0 0 7 】

C D K に関連する疾患および障害を処置するための新規の化合物、処方物、処置、なら
びに治療の必要性が存在する。そのため、本発明の目的は、このような疾患および障害の
処置、または予防もしくは改善に有用な化合物を提供することである。

30

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

(発明の要旨)

本発明の多くの実施形態において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼのインヒビタ
ーとして、新規クラスのイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン化合物、このような化合物を調
製する方法、一以上のこのような化合物を含有する薬学的組成物、一以上のこのような化
合物を含有する薬学的組成物を調製する方法、および、このような化合物もしくは薬学的
組成物を使用する、C D K に関連する一以上の疾患の処置方法、予防方法、阻害方法また
は改善方法を提供する。

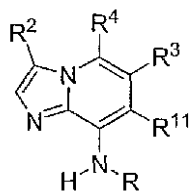
40

【 0 0 0 9 】

一つの局面において、本出願は、化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩も
しくは溶媒和物を開示し、この化合物は以下の式 I I I に示される一般構造式を有する。

【 0 0 1 0 】

【化 1 5】



式 III

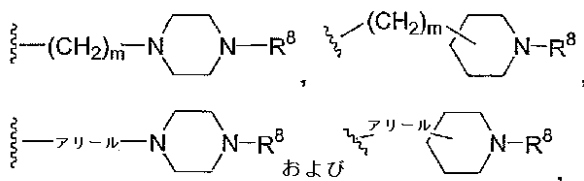
ここで：

R は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ および $-S(O_2)R^7$ からなる群から選択され、ここでこのアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、およびアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ および NO_2 からなる群より独立して選択され；

R^2 は、H、 R^9 、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(O)R^7$ 、1 ~ 6 R^9 基と置換されたアルキル（この基は独立して選択されたそれぞれの R^9 と同一であり得るか、または異なるものであり得る）、

【 0 0 1 1】

【化 1 6】

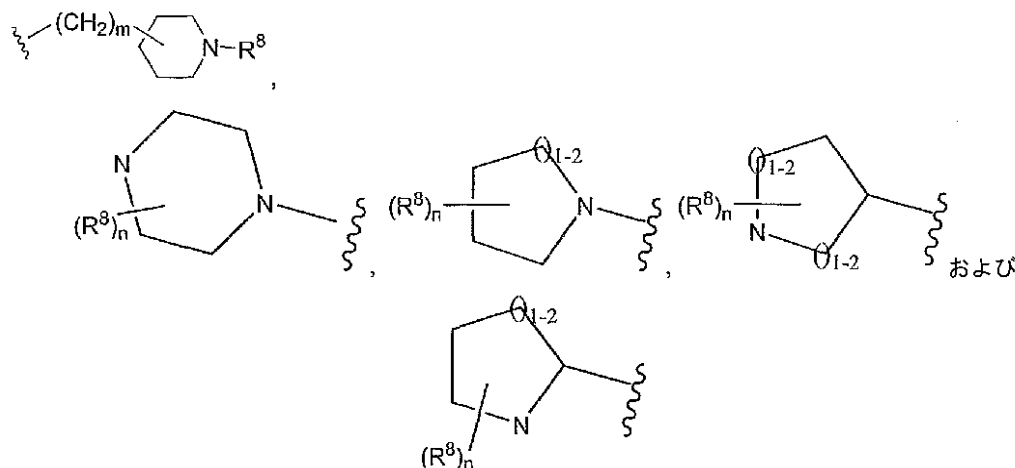


からなる群より選択され；ここでこのアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロシクリルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ からなる群より独立して選択され；

R^3 は、H、ハロゲン、 $-NR^5R^6$ 、 CF_3 、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキニル、アルケニル、 $-(CHR^5)_n$ -アリール、 $-(CHR^5)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CH(アリール)_2$ 、 $-(CH_2)_m-NR^8$ 、

【 0 0 1 2】

【化 17】



10

からなる群より選択され、

ここで R^3 についてのこのアリール、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルの各々ならびに R^3 についてのヘテロシクリル部分であって、その構造がすぐ上に示されるヘテロシクリル部分は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分

は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(R^4R^5)_nOR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(R^4R^5)_nNR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、および $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、からなる群より独立して選択される；

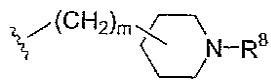
20

R^4 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキニル、アルケニル、 $-(CHR^5)_n$ - アリール、 $-(CHR^5)_n$ - ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n - OR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、シクロアルキル、 $-CH(アリール)_2$ 、 $-(CH_2)_m - NR^8$ 、および、

30

【0013】

【化 18】



からなる群より選択され、ここでこのアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ および $-S(O_2)R^6$ からなる群より独立して選択され；

40

R^5 は、 H 、アルキル、またはアリールであり；

R^6 は、 H 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、ここでこのアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン

50

、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、からなる群より独立して選択され；

R^{10} は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここでこのアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分で置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ からなる群より独立して選択されるか；

または、必要に応じて(i) $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 部分における R^5 および R^{10} 、または、(ii) $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 部分における R^5 および R^6 は、シクロアルキル部分もしくは、ヘテロシクリル部分を形成するために、非置換であるかまたは必要に応じて一以上の R^9 基と独立して置換されるこのシクロアルキル部分もしくはヘテロシクリル部分の各々と一緒に結合され得る；

R^7 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここでこのアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ からなる群より独立して選択される；

R^8 は、 R^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ および $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ からなる群より選択され；

R^9 は、ハロゲン、 CN 、 NR^5R^{10} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ からなる群より選択され；

R^{11} は、H、アルキル、またはアリールであり；

mは、0～4であり；そして

nは、1～4である。

【0014】

式IIIの化合物は、プロテインキナーゼインヒビターとして有用であり得、そして増殖性疾患（例えば、癌、炎症および関節炎）の処置および予防に有用であり得る。これらはまた、アルツハイマー病のような神経変性疾患、心臓血管疾患、ウィルス性疾患および真菌性疾患の処置においても有用であり得る。

【0015】

（詳細な説明）

一つの実施形態において、本発明は、構造式IIIにより示されるイミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を開示し、ここ

10

20

30

40

50

で種々の部分は、上記のとおりである。

【0016】

別の実施形態において、Rは、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキル、 $-S(O_2)R^7$ 、および $-C(O)R^7$ からなる群から選択され、ここでこのアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびアルキルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、および $-OR^6$ からなる群より独立して選択される。

【0017】

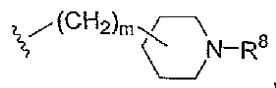
別の実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、および $-C(O)R^7$ からなる群から選択され、ここで各アルキル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、および $-OR^6$ からなる群から独立して選択される。

【0018】

別の実施形態において、 R^3 は、H、アリール、ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n$ -アリール、 $-(CHR^5)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、シクロアルキル、 $-NR^5R^6$ 、 $-CH(アリール)_2$ 、

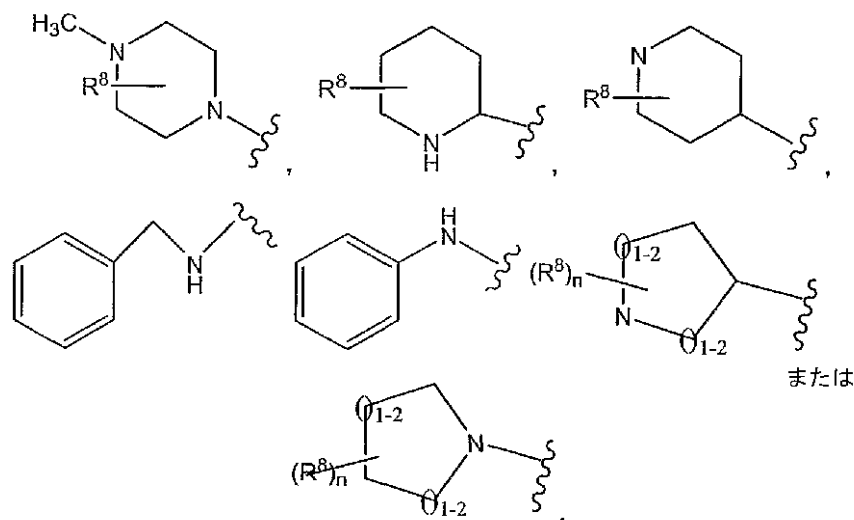
【0019】

【化19】



【0020】

【化20】



からなる群より選択され、

ここでこのアリール、シクロアルキルおよびヘテロアリール、ならびに R^3 について真上に示されるヘテロシクリル構造の各々は、置換され得るか、または必要に応じて一以上の部分で独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、 CN 、アリール、 $-C(O)R^5$

、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=CN)-NH_2$ 、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、 $-SR^6$ 、および OR^5 からなる群から独立して選択されるが、但し、ヘテロシクリル環上の窒素原子に隣接する炭素原子は、 $-OR^5$ 部分を保有しない。

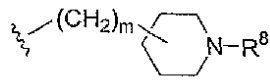
【0021】

式IIIの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n$ -アリール、 $-(CHR^5)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、シクロアルキル、 $-CH$ (アリール) $_2$ および、

【0022】

【化21】

10



からなる群から選択され、ここでこのアリール、およびヘテロアリの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分で独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、 CF_3 、 CN 、 $-C(O_2)R^5$ 、および $-S(O_2)R^6$ からなる群から独立して選択される。

【0023】

別の実施形態において、 R^5 は、H、アリール、または低級アルキルである。

20

【0024】

式IIIの化合物の別の実施形態において、 R^{11} は、Hまたは低級アルキルである。

【0025】

別の実施形態において、 m は、0～2である。

【0026】

別の実施形態において、 n は、1～3である。

【0027】

さらなる実施形態において、 R は、フェニル、ベンジル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、チエニル、チエニルアルキル、チエニルカルボニル、チエニルスルホニル、フリル、フリルアルキル、フリルカルボニル、フリルスルホニル、ピリジル、ピリジルアルキル、ピリジルカルボニル、ピリジルスルホニル、ピロリル、ピロリルアルキル、ピロリルカルボニル、ピロリルスルホニル、オキサゾリル、オキサゾリルアルキル、オキサゾリルカルボニル、オキサゾリルスルホニル、チアゾリル、チアゾリルアルキル、チアゾリルカルボニル、チアゾリルスルホニル、ピラジニルアルキル、ピラジニルカルボニル、ピラジニルスルホニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリダジニルアルキル、ピリダジニルカルボニル、ピリダジニルスルホニル、ピリミジニル、ピリミジニルアルキル、ピリミジニルカルボニル、ピリミジニルスルホニル、 $-S(O_2)CH_3$ 、および $-C(O)CH_3$ 、ならびにこれらの適用可能なN-オキシドからなる群から選択され、ここでこのフェニル(ベンジルのフェニルを含む)、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、およびピリミジニルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分で独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、 Cl 、 Br 、 I 、低級アルキル、 CF_3 、 CN 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OH$ からなる群から独立して選択される。

30

40

【0028】

さらなる実施形態において、 R は、非置換フェニル、非置換ピリジル、ベンジル(そのフェニルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CF_3 、 $-NH_2$ 、および $-N(H)C(O)CH_3$ からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)、ベンゾイル(そのフェニルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CF_3 、 $-NH_2$ および $-N(H)C(O)CH_3$ からなる群

50

から選択される一以上の部分と置換され得る)、フェニルスルホニル(そのフェニルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)、ピリジルメチル(そのピリジルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 、および $-N(H)C(O)CH_3$ からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)、ピリジルカルボニル(そのピリジルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ および $-N(H)C(O)CH_3$ からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)、ピリジルスルホニル(そのピリジルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)、ピリミジルメチル(そのピリミジルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 、および CF_3 からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)、ピリミジルカルボニル(そのピリミジルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)、あるいはピリミジルスルホニル(そのピリミジルは、非置換であり得るかまたは必要に応じて、F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される一以上の部分で置換され得る)である。

【0029】

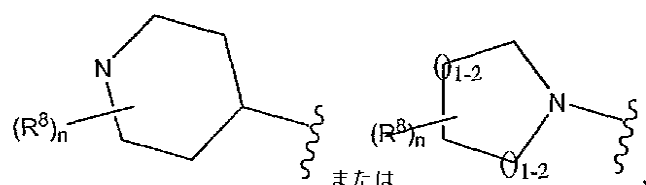
さらなる実施形態において、 R^2 は、H、F、Cl、Br、I、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、または低級アルキルである。

【0030】

さらなる実施形態において、 R^3 は、H、アルキル、アリール、 $-NR^5R^6$ 、

【0031】

【化22】



であり、ここで R^3 について真上に示されるこのアルキルおよびアリールならびにヘテロシクリル部分は、非置換であり得るかまたは必要に応じて一以上の部分で独立して置換され得(任意の R^8 を加えて)、この部分は同一であるか異なるものであり得、各部分は、F、Cl、Br、 CF_3 、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、 $-S(O_2)R^6$ 、および CN からなる群から独立して選択される。

【0032】

さらなる実施形態において、 R^4 は、H、アルキル、または、アリールであり、ここでこのアルキルまたはアリールは、非置換であり得るか、または必要に応じて一以上の部分と独立して置換され得、この部分は、同一であり得るかもしくは異なるものであり得、各部分は、F、Cl、Br、 CF_3 、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、 $-S(O_2)R^6$ 、および CN からなる群から独立して選択される。

【0033】

さらなる実施形態において、 R^5 は、H である。

【0034】

さらなる実施形態において、 R^{11} は、H である。

【0035】

さらなる実施形態において、m は、0 である。

【0036】

さらなる実施形態において、n は、1 または 2 である。

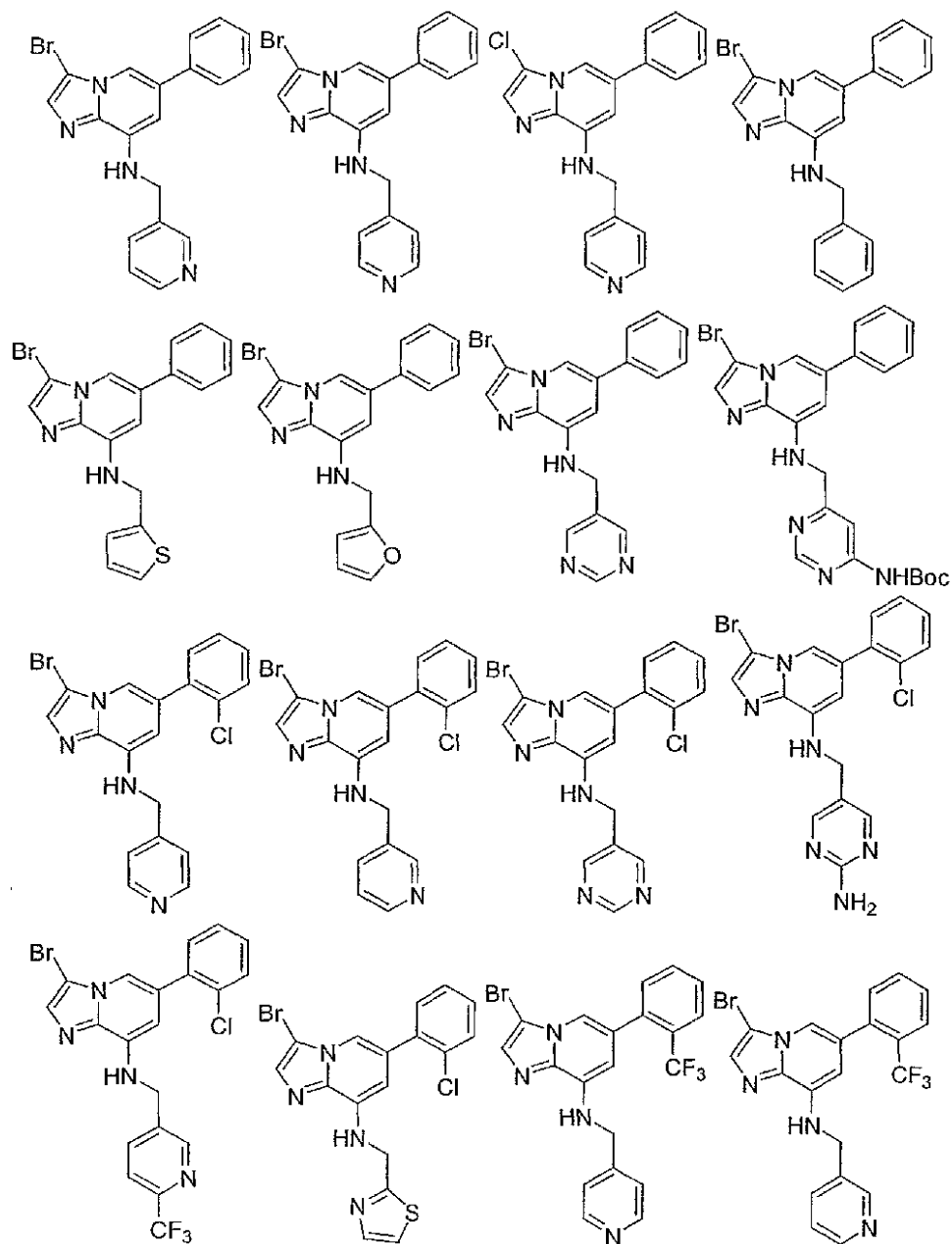
【 0 0 3 7 】

発明の化合物の群は、表 1 に示される。

【 0 0 3 8 】

【 化 2 3 】

表 1



【 0 0 3 9 】

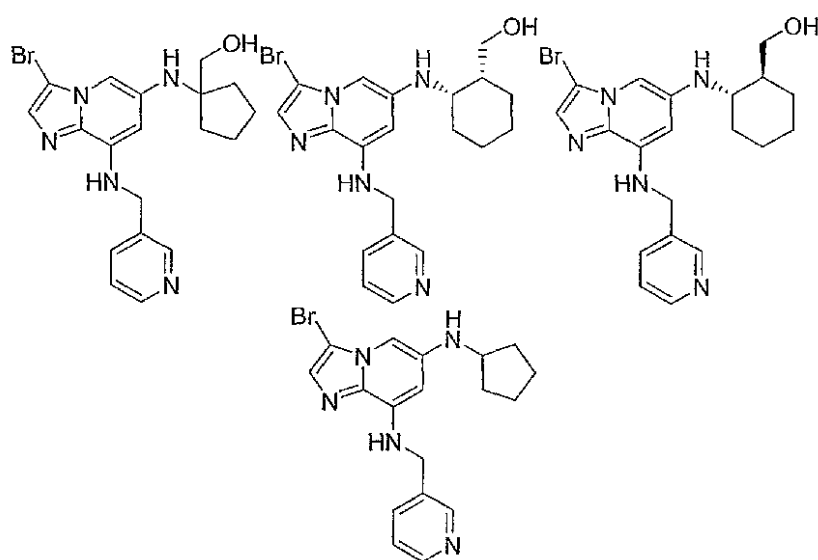
The image displays three chemical structures of pyrazoloquinoline derivatives, labeled 1, 2, and 3. Each structure consists of a pyrazolo[1,5-a]quinoline core. The pyrazole ring is substituted with a bromine atom (Br) at the 2-position. The quinoline ring is substituted with a 3-chlorophenyl group at the 4-position and a 4-pyridylmethyl group at the 6-position. The structures are identical except for the substituent at the 3-position of the phenyl ring attached at the 4-position of the quinoline ring: structure 1 has a chlorine atom (Cl), structure 2 has a chlorine atom (Cl), and structure 3 has a trifluoromethyl group (CF₃).

Chemical structures of three pyrimidine derivatives (10, 11, and 12) are shown. Each structure features a pyrimidine ring substituted with a bromine atom (Br) at the 5-position and a 4-pyridylmethyl group (HN-CH₂-C₅H₄N) at the 2-position. The substituents at the 4-position are:

- Structure 10:** A 1-hydroxy-2-methylpropyl group (HN-CH(CH₃)-CH₂-OH).
- Structure 11:** A 2-(hydroxymethyl)pyrrolidine group (HN-pyrrolidine-CH₂-OH).
- Structure 12:** A 2-(hydroxymethyl)piperidine group (HN-piperidine-CH₂-OH).

【 0 0 4 0 】

【化 25】



10

上記、および本開示全体にわたって使用される場合、以下の用語は、以下の意味を有すると理解されなければならない（他に指示のない限り）。

20

【0041】

「患者」は、ヒトおよび動物を共に含む。

【0042】

「哺乳動物」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0043】

「アルキル」は、脂肪族炭化水素基（直鎖であるか、または分枝鎖であり得、鎖内に約1～約12個の炭素原子を含む）を意味する。好ましいアルキル基は、鎖内に約1～約12個の炭素原子を含む。より好ましくは、アルキル基は、鎖内に約1～約6個の炭素原子を含む。分枝は、一以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、またはプロピル）が線状アルキル鎖に対して結合されることを意味する。「低級アルキル」は、鎖内に約1～約6個の炭素原子を有する基を意味し、これは直鎖であるか、または分枝鎖であり得る。用語「置換アルキル基」は、一以上の置換基により置換され得るアルキル基を意味し、この置換基は、同一であるか異なるものであり得、各置換基は、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、 $-NH$ （アルキル）、 $-NH$ （シクロアルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、カルボキシ、および $-C(O)O$ -アルキルからなる群から独立して選択される。適切なアルキル基の非限定的な例示としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、および*t*-ブチルが挙げられる。

30

【0044】

「アルキニル」は、少なくとも一つ炭素-炭素三重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、そしてこれは直鎖であるか、または分鎖であり得、および鎖内に約2～約15個の炭素原子を含む。好ましいアルキニル基は、鎖内に約2～約12個の炭素原子を有し；および、より好ましくは、鎖内に約2～約4個の炭素原子を有する。分枝は、一以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、またはプロピル）が直鎖状のアルキニル鎖に対して結合されることを意味する。「低級アルキニル」は、鎖内に約2～約6個の炭素原子を有する基を意味し、これは直鎖であり得るか、または分鎖であり得る。適切なアルキニル基の非限定的な例示としては、エチニル、プロピニル、2-ブチニル、および3-メチルブチニルが挙げられる。用語「置換アルキニル」は、一以上の置換基により置換され得るアルキニル基を意味し、この置換基は、同一であるか、または異なるものであり得、各置換基は、アルキル、アリール、およびシクロアルキルからなる群から独立して選択される。

40

50

【 0 0 4 5 】

「アリール」は、約 6 ～ 約 1 4 個の炭素原子、好ましくは、約 6 ～ 約 1 0 個の炭素原子を含む、芳香族の単環式、または複環式の環系を意味する。アリール基は、一以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この置換基は、同一であるか、または異なるものであり得、および本明細書中に定義されるとおりである。適切なアリール基の非限定的な例示としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

「ヘテロアリール」は、約 5 ～ 約 1 4 個の環原子、好ましくは約 5 ～ 約 1 0 個の環原子を有する、芳香族の単環式のまたは複環式の環系を意味し、ここで一以上の環原子は、単一のまたは組み合わせの、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素、もしくは硫黄）である。好ましいヘテロアリールは、約 5 ～ 約 6 個の環原子を含む。「ヘテロアリール」は、一以上の「環系置換基」により必要に応じて置換され得、この置換基は、同一であるか、異なるものであり得、および本明細書中に定義されるとおりである。ヘテロアリールの基本名称の前の接頭語、アザ（a z a）、オキサ（o x a）またはチア（t h i a）は、それぞれ少なくとも窒素原子、酸素原子、または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、対応する N - オキシドまで必要に応じて酸化され得る。適切なヘテロアリールの非限定的な例示としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（N - 置換ピリドンを含む）、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニル、イミダゾ[2, 1 - b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4 - トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。用語「ヘテロアリール」はまた、部分的に飽和されたヘテロアリール部分（例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）をいう。

【 0 0 4 7 】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリール - アルキル基を意味し、ここでアリールおよびアルキルは、先述のとおりである。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的な例示としては、ベンジル、2 - フェネチルおよびナフタレニルメチルが挙げられる。元の部分に対する結合は、アルキルを介する。

【 0 0 4 8 】

「アルキルアリール」は、アルキル - アリール基を意味し、ここでアルキルおよびアリールは、先述のとおりである。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を含む。適切なアルキルアリール基の非制限的な例示としては、トリルである。元の部分に対する結合は、アリールを介する。

【 0 0 4 9 】

シクロアルキルは、約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子、好ましくは約 5 ～ 約 1 0 個の炭素原子を含む非芳香族の単環式の環系または複環式の環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は、約 5 ～ 約 7 個の環原子を含む。シクロアルキルは、一以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この置換基は、同一であるかまたは異なるものであり得、および上に定義されるとおりである。適切な単環式シクロアルキルの非限定的な例示としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。適切な複環式のシクロアルキルの非限定的な例示としては、1 - デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなど、および部分的に飽和された種（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

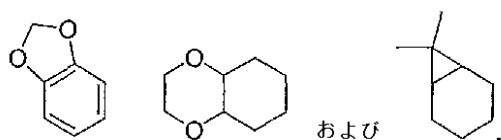
「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素および臭素が好ましい。

【 0 0 5 1 】

「環系置換基」は、例えば、環系上の利用可能な水素と置換する、芳香族環系または非芳香族環系に結合される置換基を意味する。環系置換基は、同一であるか、または異なるものであり得、それぞれアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ (アルキル)、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N -アルキル-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ および $-SO_2NY_1Y_2$ からなる群から独立して選択され、ここで Y_1 および Y_2 は、同一であるか、または異なるものであり得、ならびに水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびアラルキルからなる群から独立して選択される。「環系置換基」はまた、単一の部分を意味し得、これは同時に環系上の二つの隣接する炭素原子上の二個の利用可能な水素(各炭素上の一つのH)を置換する。このような部分の例示としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $-C(CH_3)_2-$ などが挙げられ、これは例えば、

【 0 0 5 2 】

【 化 2 6 】



のような部分を形成する。

【 0 0 5 3 】

「ヘテロシクリル」は、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む、非芳香族の飽和した単環式または複環式の環系を意味し、ここで環系の一以上の原子は、単一もしくは組み合わせにおいて、炭素以外の元素(例えば、窒素、酸素、または硫黄)である。環系に隣接して存在する酸素原子および/または硫黄原子はない。好ましいヘテロシクリルは、約5個～約6個の環原子を含む。ヘテロシクリルの基本名称の前の接頭語、アザ(aza)、オキサ(oxa)またはチア(thia)は、少なくとも窒素原子、酸素原子、または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリル環の任意の-NHは、例えば、保護された、 $-N(Boc)$ 基、 $-N(Cbz)$ 基、 $-N(Tos)$ 基などのように存在し得る；このような保護はまた、本発明の一部と考えられる。ヘテロシクリルは、必要に応じて一以上の「環系置換基」により置換され得、この置換基は、同一であるか、または異なるものであり得、および本明細書中に定義されるとおりである。ヘテロシクリルの窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて対応するN-オキシド、S-酸化物、もしくはS、S-二酸化物まで酸化され得る。適切な単環式のヘテロシクリル環の非限定的な例示としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ラクタム、ラクトン、などが挙げられる。

【 0 0 5 4 】

本発明のヘテロ原子含有環系において、N、O、またはSに隣接する炭素原子上のヒドロキシル基はなく、および、別の隣接する炭素上のN基、またはS基はない。このため、例えば、以下の環、

【 0 0 5 5 】

10

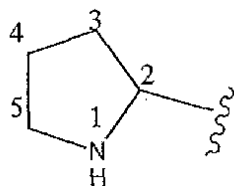
20

30

40

50

【化 27】



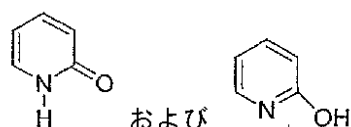
において、2 および 5 と印を付けた炭素に対して直接結合した - O H は存在しない。

【0056】

互変異性形態（例えば、以下の物質：

【0057】

【化 28】



など）は、本発明の特定の実施形態において、等価であるとみなされることにもまた注意すべきである。

【0058】

「アルキニルアルキル」とは、アルキニル - アルキル - 基を意味する。ここで、アルキニルおよびアルキルは、前述の通りである。好ましいアルキニルアルキルは、低級アルキニルおよび低級アルキル基を含む。親部分への結合は、アルキルを通じてである。適切なアルキニルアルキル基の非限定的な例としては、プロパルギルメチルが挙げられる。

【0059】

「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリール - アルキル - 基を意味する。ここで、ヘテロアリールおよびアルキルは、前述の通りである。好ましいヘテロアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的な例としては、ピリジルメチルおよびキノリン - 3 - イルメチルが挙げられる。親部分への結合は、アルキルを通じてである。

【0060】

「ヒドロキシアルキル」とは、H O - アルキル - 基を意味する。ここで、アルキルは、前述の通りである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含む。適切なヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチルおよび 2 - ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0061】

「アシル」とは、H - C (O) - 基、アルキル - C (O) - 基、もしくはシクロアルキル - C (O) - 基を意味する。ここで、種々の基は、前述の通りである。親部分への結合は、カルボニルを通じてである。好ましいアシルは、低級アルキルを含む。適切なアシル基の非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、およびプロパノイルが挙げられる。

【0062】

「アロイル」とは、アリール - C (O) - 基を意味する。ここで、アリール基は、前述の通りである。親部分への結合は、カルボニルを通じてである。適切な基の非限定的な例としては、ベンゾイルおよび 1 - ナフトイルが挙げられる。

【0063】

「アルコキシ」とは、アルキル - O - 基を意味する。ここで、アルキル基は、前述の通りである。適切なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシおよび n - ブトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を通じてである。

【0064】

「アリールオキシ」とは、アリール - O - 基を意味する。ここで、アリール基は、前述の通りである。適切なアリールオキシ基の非限定的な例としては、フェノキシおよびナフ

10

20

30

40

50

トキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を通じてである。

【 0 0 6 5 】

「アラルキルオキシ」とは、アラルキル - O - 基を意味する。ここで、アラルキル基は、前述の通りである。適切なアラルキルオキシ基の非限定的な例としては、ベンジルオキシおよび 1 - ナフタレンメトキシもしくは 2 - ナフタレンメトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を通じてである。

【 0 0 6 6 】

「アルキルチオ」とは、アルキル - S - 基を意味する。ここで、アルキル基は、前述の通りである。適切なアルキルチオ基の非限定的な例としては、メチルチオおよびエチルチオが挙げられる。親部分への結合は、硫黄を通じてである。

10

【 0 0 6 7 】

「アリールチオ」とは、アリール - S - 基を意味する。ここで、アリール基は、前述の通りである。適切なアリールチオ基の非限定的な例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。親部分への結合は、硫黄を通じてである。

【 0 0 6 8 】

「アラルキルチオ」とは、アラルキル - S - 基を意味する。ここで、アラルキル基は、前述の通りである。適切なアラルキルチオ基の非限定的な例は、ベンジルチオである。親部分への結合は、硫黄を通じてである。

【 0 0 6 9 】

「アルコキシカルボニル」とは、アルキル - O - C(=O) - 基を意味する。適切なアルコキシカルボニル基の非限定的な例としては、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合は、カルボニルを通じてである。

20

【 0 0 7 0 】

「アリールオキシカルボニル」とは、アリール - O - C(=O) - 基を意味する。適切なアリールオキシカルボニル基の非限定的な例としては、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合は、カルボニルを通じてである。

【 0 0 7 1 】

「アラルコキシカルボニル」とは、アラルキル - O - C(=O) - 基を意味する。適切なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例は、ベンジルオキシカルボニルである。親部分への結合は、カルボニルを通じてである。

30

【 0 0 7 2 】

「アルキルスルホニル」とは、アルキル - S(=O)₂ - 基を意味する。好ましい基は、そのアルキル基が低級アルキルである基である。親部分への結合は、スルホニルを通じてである。

【 0 0 7 3 】

「アリールスルホニル」とは、アリール - S(=O)₂ - 基を意味する。親部分への結合は、スルホニルを通じてである。

【 0 0 7 4 】

用語「置換（置換された）」とは、存在する状況下で指定された原子のノルマル原子価が限度を超えない限り、およびその置換が安定な化合物を生じるのであれば、指定された原子上の 1 個以上の水素は、示された基からの選択で置換されていることを意味する。置換基および / もしくは可変部の組み合わせは、このような組み合わせが安定化合物をもたらす場合のみに許容される。「安定化合物」もしくは「安定構造体」とは、反応混合物から有用な純度への単離および有効な治療剤への処方に耐える十分に強い化合物を意味する。

40

【 0 0 7 5 】

用語「必要に応じて置換された」とは、特定の基、ラジカル、もしくは部分による任意の置換を意味する。

【 0 0 7 6 】

化合物に関する用語「単離された」または「単離された形態で」とは、合成プロセスも

50

しくは天然供給源、またはそれらの組合せから単離された後の、その化合物の物理的状態を指す。化合物に関する用語「精製された」または「精製された形態の」とは、本明細書中で記載されるかもしくは当業者に公知である標準的な分析技術によって特徴付け可能な十分な純度で、本明細書中で記載されるかしくは当業者に公知である精製プロセスから得られた後の、その化合物の物理的状態を指す。

【0077】

本明細書中の本文、スキーム、実施例および表における満たされていない原子価を有する任意のヘテロ原子が、水素原子を有してその原子価を満たすと仮定されることに、また注意すべきである。

【0078】

化合物の官能基が、「保護された」と呼ばれる場合、これは、この基が、改変形態であって、この化合物が反応に供される場合、この保護された部位における望ましくない副反応を防止することを意味する。適切な保護基は、当業者によって、かつ標準的な教科書（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New Yorkなど）を参照することによって、認識される。

【0079】

任意の構造体または式IIIにおいて、任意の可変部（例えば、アリール、複素環、R²など）が1回以上生じる場合、各発生におけるその定義は、他の全ての発生におけるその定義と独立である。

【0080】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含有する生成物、および特定の成分の特定の量での組合せから直接的もしくは間接的に生じる任意の生成物を含むことを意図される。

【0081】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書中で検討される。本明細書中で使用される場合、用語「プロドラッグ」とは、薬物前駆体である化合物を意味する。この化合物は、被験体への投与下で、代謝もしくは化学的プロセスによって化学的変換を受け、式IIIの化合物もしくは塩、および/またはそれらの溶媒和物をもたらす。プロドラッグについての議論は、T. HiguchiおよびV. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series、ならびにBioversible Carriers in Drug Design (1987) Edward B. Roche (編) American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (この両方は、本明細書中で参考として援用される) によって提供される。

【0082】

「溶媒和物」とは、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、イオン結合および共有結合（水素結合を含む）の変動の程度に關与する。特定の例において、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合、単離し得る。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を含む。適切な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」とは、溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

【0083】

「有効量」もしくは「治療的有效量」とは、CDKを阻害するのに有効な、したがって、所望の治療効果、回復効果、阻害効果、および予防効果をもたらすのに有効な、本発明の化合物もしくは組成物の量を記載することを意味する。

【0084】

式IIIの化合物は、やはり本発明の範囲内である塩を形成し得る。本明細書中における式IIIの化合物への参照が、他に指示されない限り、それらの塩への参照を含むこと

10

20

30

40

50

が理解される。本明細書中で使用される場合、用語「塩」とは、無機酸および有機酸とともに形成された酸性塩、ならびに無機塩基および有機塩基とともに形成された塩基性塩を意味する。加えて、式ⅠⅠⅠの化合物が塩基性部分（例えば、限定ではないが、ピリジンもしくはイミダゾール）および酸性部分（例えば、限定ではないが、カルボン酸）の両方を含む場合、両性イオン（「内部塩」）が形成され得、本明細書で使用される用語「塩」に含まれる。他の塩もまた有用であるが、薬学的に受容可能な（すなわち、無毒性の、生理学的に受容可能な）塩が好ましい。式ⅠⅠⅠの化合物の塩は、例えば、塩が沈殿するような媒体中での式ⅠⅠⅠの化合物と所定量（例えば、等量）の酸もしくは塩基との反応によって、または水性媒体中での式ⅠⅠⅠの化合物と所定量（例えば、等量）の酸もしくは塩基との反応に続く凍結乾燥によって、形成され得る。

10

【0085】

例示的な酸付加塩としては、アセテート、アスコルベート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、シトレート、カンフォレート、カンフルスルホネート、フマレート、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、ニトレート、オキサレート、ホスフェート、プロピオネート、サリチレート、スクシネート、サルフェート、タルタレート、チオシアネート、トルエンスルホネート（トシレートとしても公知）などが挙げられる。加えて、塩基性薬学的化合物からの薬学的に有用な塩の形成のために適切であると一般に考えられる酸が、例えば、S. Berge ら、Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson ら、The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York によって、および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., ウェブサイト上) において議論される。以上の開示は、本明細書中で参考として援用される。

20

【0086】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩、有機塩基（例えば、有機アミン）を有する塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、t-ブチルアミン）、およびアミノ酸を有する塩（例えば、アルギニン、リジン）などが挙げられる。塩基性窒素含有群は、低級アルキルハロゲン化物（例えば、メチル、エチル、およびブチルクロリド、メチル、エチル、およびブチルプロミド、ならびにメチル、エチル、およびブチルヨージド）、ジアルキルサルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、およびジブチルサルフェート）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、およびステアリルクロリド、デシル、ラウリル、およびステアリルプロミド、ならびにデシル、ラウリル、およびステアリルヨージド）、アラルキルハロゲン化物（例えば、ベンジルプロミドおよびフェネチルプロミド）、およびその他のような薬剤によって、四級化され得る。

30

【0087】

全てのこのような酸性塩および塩基性塩は、本発明の範囲内の薬学的に受容可能な塩であることを意図され、そして全ての酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的に対応する化合物の遊離形態に相当すると考えられる。

40

【0088】

式ⅠⅠⅠの化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物、およびプロドラッグは、それらの互変異性形態で（例えば、アミドもしくはイミノエーテルとして）存在し得る。全てのこのような互変異性形態は、本発明の一部として、本明細書中で検討される。

【0089】

鏡像体形態（不斉炭素の非存在下でさえ存在し得る）、回転異性体、アトロプ異性体、ジアステレオ異性体形態を含む、種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るような

50

、本化合物の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（この化合物の塩、溶媒和物、およびプロドラッグ、ならびにこのプロドラッグの塩および溶媒和物の立体異性体を含む）が、位置異性体（例えば、4 - ピリジルおよび3 - ピリジルなど）として、本発明中で検討される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含み得ないか、または、例えば、ラセミ化合物などとして、もしくは他の選択された、立体異性体と混合され得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって定義されるように、SもしくはR構造を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用途は、鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物の塩、溶媒和物、およびプロドラッグ、または発明化合物のプロドラッグに対して同様に適用されることが意図される。

10

【0090】

本発明による化合物は、薬理的性質を有する；特に、式IIIの化合物は、プロテインキナーゼのインヒビター（例えば、サイクリン依存性キナーゼ、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK/ERK）、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3（GSK3 β ）などのインヒビター）であり得る。サイクリン依存性キナーゼ（CDK）としては、例えば、CDC2（CDK1）、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、およびCDK8が挙げられる。式IIIの新規化合物は、癌のような増殖性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、真菌性疾患、神経学的/神経変性障害、関節炎、炎症、抗増殖（例えば、眼の網膜症）、神経疾患、脱毛症、および心血管性疾患の治療に有用であると予期される。これらの疾患および障害の多くは、前に引用された米国特許第6,413,974号（この開示内容は、本明細書中で援用される）に列挙される。

20

【0091】

より具体的には、式IIIの化合物は、以下を含む種々の癌（限定ではない）の処置に有用であり得る：膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（小細胞性肺癌を含む）、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、頸部癌、甲状腺癌、前立腺癌、および皮膚癌（扁平上皮癌を含む）を含む癌腫；

白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞白血病、T細胞白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、およびパーキットリンパ腫を含むリンパ系の造血性腫瘍；

急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および前骨髄性白血病を含む骨髄系の造血性腫瘍；

30

線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉器官の腫瘍；

星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、および神経鞘腫を含む中枢および末梢神経系の腫瘍；

および黒色腫、セミノーマ、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞状癌、およびカボジ肉腫を含む他の腫瘍。

【0092】

一般に細胞増殖の調節におけるCDKの主要な役割に起因して、インヒビターは、異常な細胞増殖を特徴とする任意の疾患プロセス（例えば、良性の前立腺過形成）、家族性腺腫性ポリポーシス、神経線維腫症、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成もしくは血管手術に続く再狭窄、肥大性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植拒絶、内毒素性ショック、および真菌感染の処置に有用であり得る、可逆性の細胞増殖抑制剤として作用し得る。

40

【0093】

式IIIの化合物はまた、CDK5がtauタンパク質のリン酸化に関与する（J. Biochem, (1995) 117, 741-749）という最近の発見によって示唆されるように、アルツハイマー病の処置に有用であり得る。

【0094】

式IIIの化合物は、アポトーシスを誘導もしくは阻害する。アポトーシス反応は、種々のヒト疾患中にある異常である。式IIIの化合物は、アポトーシスのモジュレーター

50

として、癌（限定ではないが、本明細書で上記に述べた癌の型を含む）、ウイルス感染（限定ではないが、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン - バーウイルス、シンドビスウイルス、およびアデノウイルスを含む）、HIV感染個体におけるAIDS発生の防止、自己免疫疾患（限定ではないが、全身性狼瘡、エリテマトーデス、自己免疫媒介性糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性糖尿病を含む）、神経変性障害（限定ではなく、アルツハイマー病、AIDSに関連する痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、脊髄性筋萎縮症、および小脳変性を含む）、骨髄異形成症候群、形成性貧血、心筋梗塞関連する虚血性傷害、脳卒中、再灌流傷害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘導性肝疾患もしくはアルコールに関連する肝疾患、造血性疾患（限定ではなく、慢性貧血および形成性貧血を含む）、骨筋格系の

10

【0095】

式IIIの化合物は、CDKのインヒビターとして、細胞のRNAおよびDNA合成のレベルを調節(modulate)し得る。したがって、これらの薬剤は、ウイルス感染（限定ではなく、HIV、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン - バーウイルス、シンドビスウイルス、およびアデノウイルスを含む）の処置に有用である。

【0096】

式IIIの化合物はまた、癌の化学予防に有用であり得る。化学予防は、突然変異現象の開始をブロックすることによってかもしくは既に傷害を被っている前転移細胞の進行をブロックすることによって、侵襲的癌の発生を阻害することとしてか、または腫瘍の再発を阻害することとして定義される。

20

【0097】

式IIIの化合物はまた、腫瘍の新脈管形成および転移を阻害することに有用であり得る。

【0098】

式IIIの化合物はまた、他のプロテインキナーゼ（例えば、プロテインキナーゼC、her2、raf1、MEK1、MAPキナーゼ、EGFレセプター、PDGFRレセプター、IGFレセプター、P13キナーゼ、wee1キナーゼ、Src、Abl）のインヒビターとして作用し得、したがって、他のプロテインキナーゼに関連する疾患の処置に有効である。

30

【0099】

本発明の別の局面は、CDKに関連する疾患もしくは状態を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を、治療的に有効な量の、少なくとも一種の式IIIの化合物またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物をこの哺乳動物に投与することによって処置する方法である。

【0100】

好ましい投薬量は、約0.001～約500mg/体重1kg/日の式IIIの化合物である。特に好ましい投薬量は、約0.01～25mg/体重1kg/日の式IIIの化合物またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である。

40

【0101】

本発明の化合物はまた、一つ以上の抗癌処置（例えば、放射線療法、および/もしくは以下：細胞成長抑止剤、細胞障害剤（例えば、限定ではないが、DNA相互作用剤（例えば、シスプラチンもしくはドキソルビシン）など）；タキサン（例えば、タキソテル、タクソール）；トポイソメラーゼIIインヒビター（例えば、エトポシド）；トポイソメラーゼIインヒビター（例えば、イリノテカン（もしくはCPT-11）、カンプトスター(campthostar)、もしくはトポテカン）；チューブリン相互作用剤（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、またはエポシロン）；ホルモン剤（例えば、タモキシフェン）；チミジレートシンターゼインヒビター（例えば、5-フルオロウラシル）；抗

50

代謝産物剤（例えば、メトキリトレセート（methoxtrexate））；アルキル化剤（例えば、テモゾロミド（temozolomide）（Schering - Plough Corporation、Kenilworth、New Jerseyから提供されるTEMODARTM）、シクロホスファミド）；ファルネシルタンパク質転移酵素インヒビター（例えば、SARASARTM（4 - [2 - [4 - [(11R) - 3, 10 - ジブロモ - 8 - クロロ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ[5, 6]シクロヘプタ[1, 2 - b]ピリジン - 11 - イル -] - 1 - ピペリジニル] - 2 - オキソエチル（oxoethyl）] - 1 - ピペリジンカルボキサミド、もしくはSchering - Plough Corporation、Kenilworth、New Jerseyから提供されるSCH66336）、ティピファルニブ（tipifarnib）（Zarnestra（登録商標）もしくはJanssen Pharmaceuticalsから提供されるR115777）、L778、123（Merck & Company、Whitehouse Station、New Jerseyから提供されるファルネシルタンパク質転移酵素インヒビター）、BMS214662（Bristol - Myers Squibb Pharmaceuticals、Princeton、New Jerseyから提供されるファルネシルタンパク質転移酵素インヒビター）；シグナル伝達インヒビター（例えば、Astra Zeneca Pharmaceuticals、Englandから提供されるイレッサ）、タルセバ（Tarceva）（EGFRキナーゼインヒビター）、EGFRに対する抗体（例えば、C225）、GLEEVECTM（Novartis Pharmaceuticals、East Hanover、New Jerseyから提供されるC - ablキナーゼインヒビター）；インターフェロン（例えば、Schering - Plough Corporationから提供されるイントロン、Schering - Plough Corporationから提供されるPeg - インtron；ホルモン治療の組み合わせ；アロマターゼの組み合わせ；ara - C、アドリアマイシン、サイトキサン、およびゲムシタビン、からなる群から選択された一種以上）の組み合わせ（同時もしくは経時的な投与）に有用であり得る。

【0102】

他の抗癌剤（また、抗腫瘍剤としても公知である）としては、以下が挙げられるが、これに限定されない：ウラシルマスタード、クロルメザノン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、リン酸フルダラビン（リン酸フルダラビン）、オキサリプラチン、ロイコボリン、オキサリプラチン（Sanofi - Synthelabo Pharmaceuticals、Franceから提供されるELOXATINTM）、ペントスタチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン - C、L - アスパラギナーゼ、テニポシド17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルベン（Navelbene）、アナストラゾール（Anastrozole）、レトラゾール（Letrozole）、カペシタビン（Capecitabine）、レロキサフィン（Reloxafine）、ドロキサフィン（Droloxafine）、もしくはヘキサメチルメラミン。

【0103】

固定用量として処方される場合、このような組み合わせ生成物は、本明細書に記載され

10

20

30

40

50

る投薬範囲内の本発明の化合物と、他の薬学的に活性な因子またはその投薬範囲内での処置を使用する。例えば、CDC2インヒビターであるオロムシン (olomucine) は、アポトーシスを誘導する公知の細胞傷害剤との相乗作用を見出されている (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897)。式IIIの化合物はまた、組み合わせ処方適切でない場合、公知の抗癌剤または細胞傷害剤と連続して投与され得る。本発明は、連続投与に限定されない；式IIIの化合物は、公知の抗癌剤または細胞傷害剤の投与前または後のいずれかで投与され得る。例えば、サイクリン依存性インヒビターであるフラボピリドール (flavopiridol) の細胞傷害活性は、抗癌剤との連続投与によってもたらされる。Cancer Research, (1997) 57, 3375。このような技術は、当業者ならびに主治医の技術範囲内である。

10

【0104】

従って、1つの局面において、本発明は、ある量の少なくとも1つの式IIIの化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物と、ある量の上に列挙される1つ以上の抗癌治療および抗癌剤とを含む組み合わせを包含し、ここで、化合物/治療の量は、所望の治療効果を生じる量である。

【0105】

本発明の化合物の薬理学的特性は、多くの薬理学的アッセイによって確認され得る。以下に記載される例示的な薬理学的アッセイは、本発明に従う化合物およびそれらの塩を用いて実施されている。

【0106】

本発明はまた、少なくとも1つの式IIIの化合物、または上記化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1つの薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的組成物に関する。

20

【0107】

本発明によって記載される化合物から薬学的組成物を調製することに関して、不活性な薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれでもよい。固体形態の調製物としては、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。散剤および錠剤は、約5パーセント～約95パーセントの活性成分から構成され得る。適切な固体キャリア（例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖またはラクトース）は、当該分野で公知である。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適切な固体投薬形態として用いられ得る。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物の製造方法の例は、A. Gennaro編、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版(1990)、Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvaniaに見出され得る。

30

【0108】

液体形態調製物としては、液剤、懸濁剤および乳濁剤が挙げられる。一例は、非経口注射のための、言及した水溶液もしくは水-プロピレングリコール溶液、または経口用の液剤、懸濁剤および乳濁剤のための甘味料および乳白剤の添加であり得る。液体形態調製物としてはまた、鼻腔内投与用溶液が挙げられ得る。

40

【0109】

吸入に適切なエアロゾル調製物としては、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性圧縮ガス（例えば、窒素））と組み合わせられ得る、溶液および散剤形態の固体が挙げられ得る。

【0110】

また挙げられるのは、使用の少し前に、経口投与用または非経口投与用のいずれかの液体形態調製物へと転換されることが意図される、固体形態の調製物である。このような液体形態としては、液剤、懸濁剤および乳濁剤が挙げられる。

【0111】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。経皮組成物は、この目的で当該

50

分野で従来行われるように、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤および／または乳濁剤の形態を採り得、そしてマトリクス型またはレザバ型の経皮パッチ中に含まれ得る。

【 0 1 1 2 】

本発明の化合物はまた、皮下送達され得る。

【 0 1 1 3 】

好ましくは、この化合物は、経口投与される。

【 0 1 1 4 】

好ましくは、この薬学的調製物は、単位投薬量形態にある。このような形態では、この調製物は、適切な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含む適切なサイズの単位用量に細分される。

10

【 0 1 1 5 】

単位用量調製物中の活性化合物の量は、特定の適用によって、約 1 m g ~ 約 1 0 0 m g、好ましくは約 1 m g ~ 約 5 0 m g、好ましくは約 1 m g ~ 約 2 5 m g に変動し得るかまたは調整され得る。

【 0 1 1 6 】

用いられる実際の投薬量は、患者の必要要件および処置される状態の重篤度に依存して変動し得る。特定の状況での適切な投薬レジメンの決定は、当該分野の技術範囲内である。便宜上、総日投薬量は、必要に応じて分割され得、そして 1 日の間に少しずつ投与され得る。

【 0 1 1 7 】

20

本発明の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩の投与量および投与頻度は、患者の年齢、状態およびサイズ、ならびに処置されるべき症状の重篤度のような要因を考慮して、担当医の判断に従って調節される。経口投与に関する代表的推奨一日投薬レジメンは、2 ~ 4 回に分割された用量において、約 1 m g / 日 ~ 約 5 0 0 m g / 日、より好ましくは約 1 m g / 日 ~ 約 2 0 0 m g / 日の範囲であり得る。

【 0 1 1 8 】

本発明の別の局面は、治療有効量の少なくとも 1 つの式 I I I の化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルもしくは希釈剤とを備えるキットである。

【 0 1 1 9 】

30

本発明のさらに別の局面は、ある量の少なくとも 1 つの式 I I I の化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物と、ある量の上に列挙される抗癌治療および／もしくは抗癌剤とを少なくとも 1 つ備えるキットであり、ここで、2 つ以上の成分の量は、治療の量は、所望の治療効果を生じる量である。

【 0 1 2 0 】

本明細書に開示される本発明は、以下の調製および実施例によって例示されるが、この開示の範囲に限定すると解釈されるべきではない。代替の機構系および類似構築物は、当業者に明らかである。

【 0 1 2 1 】

NMR データを表す場合、¹H スペクトルは、Varian VXR - 200 (200 MHz, ¹H)、Varian Gemini - 300 (300 MHz) または XL - 400 (400 MHz) のいずれかにより得られ、そして括弧に示したヘルツでのプロトンの数、多重度、およびカップリング定数で、Me₄Si からの ppm ダウンフィールドとして報告される。LC/MS データが示される場合、分析は以下を用いて実施した：Applied Biosystems API - 100 質量分析計および Shimadzu SCL - 10A LC カラム：Altech platinum C18, 3 ミクロン、3.3 mm x 7 mm ID; 勾配フロー：0 分 - 10% CH₃CN, 5 分 - 95% CH₃CN, 7 分 - 95% CH₃CN, 7.5 分 - 10% CH₃CN, 9 分 - 停止。保持時間および観察された親イオンが提供される。

40

【 0 1 2 2 】

50

以下の溶媒および試薬は、カッコ内のその略語によって参照され得る：

薄層クロマトグラフィー：T L C

ジクロロメタン： CH_2Cl_2

酢酸エチル： AcOEt または EtOAc

メタノール： MeOH

トリフルオロアセテート： TFA

トリエチルアミン： Et_3N または TEA

ブトキシカルボニル： $n\text{-Boc}$ または Boc

核磁気共鳴分光計： NMR

液体クロマトグラフィー質量分析計： LCMS

高分解能質量分析計： HRMS

ミリリットル： mL

ミリモル： mmol

マイクロリットル： μL

グラム： g

ミリグラム： mg

室温または rt （周囲）：約 25

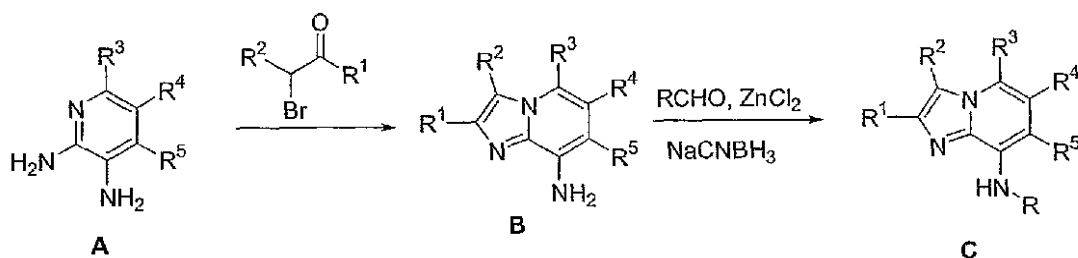
【実施例】

【0123】

（スキーム1）

【0124】

【化29】



化合物（ $\text{R}^2 = \text{H}$ ； $\text{R}^4 =$ ハロ、アルキル、トリフルオロメチルなど）の調製について、A型の公知のジアミノピリジン（*J. Med. Chem.* 1997, 40, 3679）を、環化付加条件下で処理し、イミダゾ[1,2-a]ピリジン骨格Bを得る。アルデヒドとの還元アミノ化は、C型の化合物を生じる。

【0125】

（スキーム2）

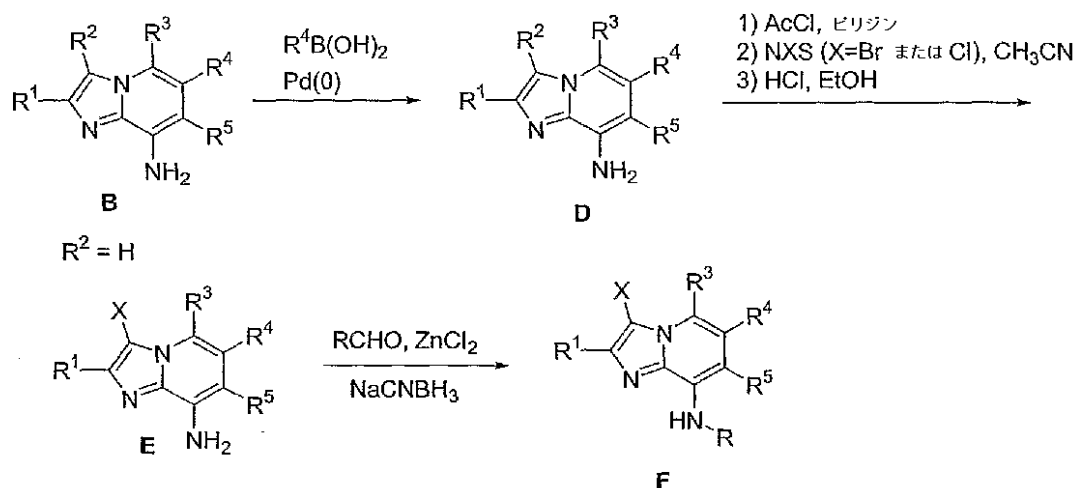
【0126】

10

20

30

【化 3 0】



10

誘導体 ($R^2 = Br, Cl$; $R^4 =$ アリールまたはヘテロアリール) をより高度に合成するために、B 型の親化合物を、Suzuki カップリング条件下で処理し、D 型化合物を得る。N - アセチル化の後位置選択的ハロゲン化を行い、E 型化合物を得る。中間物を、上でスキーム 1 において示したように還元アミノ化を介して合成し、F 型化合物を得る。

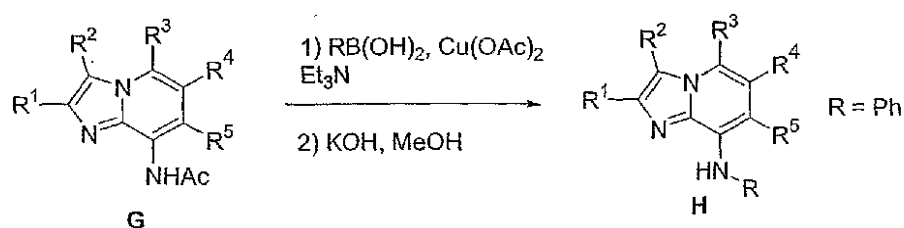
20

【 0 1 2 7】

(スキーム 3)

【 0 1 2 8】

【化 3 1】



30

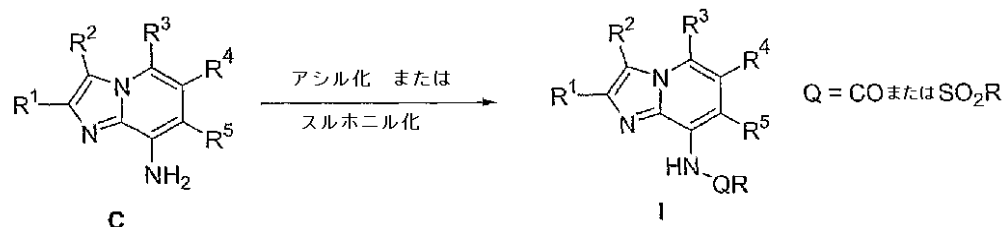
G 型の N - アシル化誘導体を、アリール化条件下で処理し、その後塩基性条件下でアセテートを切断し、F 型最終生成物を得る。

【 0 1 2 9】

(スキーム 4)

【 0 1 3 0】

【化 3 2】



40

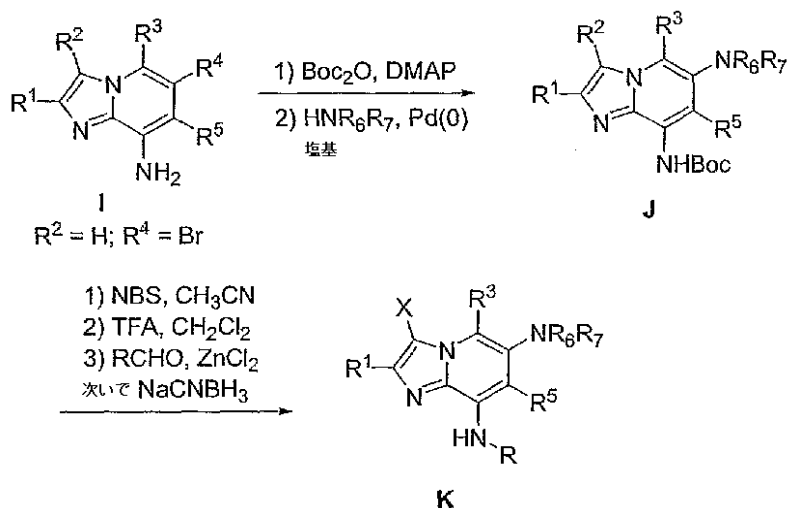
標準的なアシル化条件またはスルホニル条件下での C 型のアニリンコア構造の処理により、最終生成物 I を得る。

【 0 1 3 1】

(スキーム 5)

【 0 1 3 2】

【化 3 3】



10

I 型 (R² = H, R⁴ = Br) のアニリンコア I の窒素保護の後、パラジウム媒介性アミノ化反応を行い、付加物 J を得る。スキーム 2 に類似の様式で、ブロム化後脱保護および還元アミノ化を行い、K 型の付加物を得る。

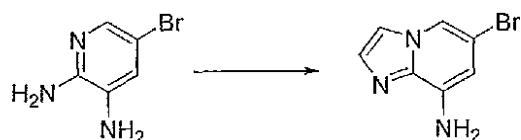
【 0 1 3 3 】

(調製実施例 1 0)

20

【 0 1 3 4 】

【化 3 4】



ジオキサン / H₂O (2 : 1 / 15 mL) 中プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (2 . 37 mL, 15 . 4 mmol) 溶液に、室温で、濃 HCl (0 . 3 mL) を加え、この混合物を 30 分間還流させた。この混合物を、室温まで冷却し、ここで NaHCO₃ (2 . 6 g, 30 . 8 mmol) を注意深く加え、その後、ジオキサン / H₂O (2 : 1 / 15 mL) 中ジアミノ誘導体 (1 . 5 g, 7 . 7 mmol) を滴下する。得られた混合物を、14 時間還流し、そして室温まで冷却した。この混合物を 1 M NaOH (30 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した (3 × 35 mL)。有気層を合わせ、ブラインで洗浄し (1 × 20 mL)、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、1 . 5 g (92 %) の所望の化合物を得た [M + H = 214 . 0]。

30

【 0 1 3 5 】

(調製実施例 1 1、1 2)

調製実施例 1 0 に示した手順に従い、但し公知のジアミノピリジン (J . Med . Chem . 1997, 40, 3679) を利用して、以下のイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンコア (生成物) を、表 2 に示したように調製した。

40

【 0 1 3 6 】

(表 2)

【 0 1 3 7 】

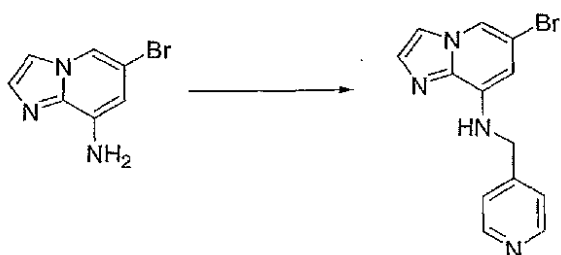
【化 3 5】

調製実施例	ピリジン	生成物	1. 収率 (%) 2. MH ⁺
11			1. 73 2. 168.0
12			1. 84 2. 148.0

(実施例 2 0)

【 0 1 3 8 】

【化 3 6】



MeOH (3 mL) 中の調製実施例 1 0 からのアニリン (0 . 1 0 g 、 0 . 4 7 mmol) の溶液に、室温で、4 - ピリジンカルボキシアルデヒド (5 5 μ L 、 0 . 5 9 mmol) および ZnCl₂ (1 1 2 mg 、 0 . 8 2 mmol) を加えた。得られた混合物を、1 時間攪拌し、ここで、NaCNBH₃ (3 7 mg 、 0 . 5 9 mmol) を一度に加えた。この混合物を、還流で 1 4 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を CH₂Cl₂ (7 mL) と 2 M NaOH (3 mL) との間に分配し、そして層を分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出し (2 × 7 mL) 、そして有機層を合わせた。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、CH₂Cl₂ / MeOH (2 0 : 1) を溶出液として用いる分取 TLC (6 × 1 0 0 0 μ M) によって精製し、5 2 mg (3 7 %) の赤茶色固体を得た [M + H = 3 0 5 . 0] ; mp 1 6 7 ~ 1 7 2 。

【 0 1 3 9 】

(実施例 2 1 ~ 2 6)

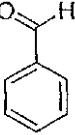
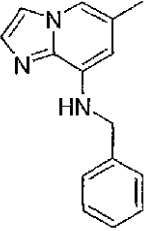
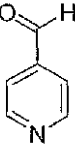
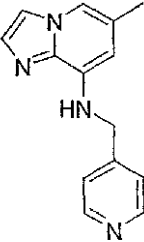
実施例 2 0 に示した手順に従い、但し、表 3 に示す調製したアニリン誘導体 (調製実施例 1 1 & 1 2) および市販のアルデヒドを用いて、置換イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン付加物を調整した (生成物) 。

【 0 1 4 0 】

(表 3)

【 0 1 4 1 】

【化 3 7】

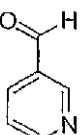
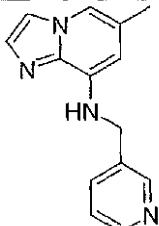
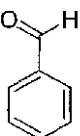
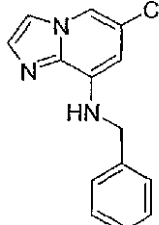
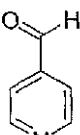
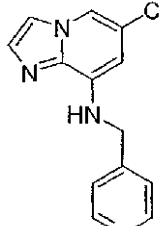
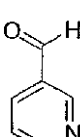
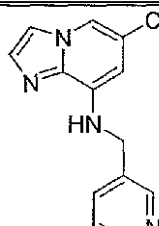
実施例	調製実施例 アニリン	アルデヒド	生成物	1. 収率 (%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
21	11			1. 73 2. 238.0 3. 135-137
22	11			1. 57 2. 239.0 3. 131-133

10

20

【 0 1 4 2 】

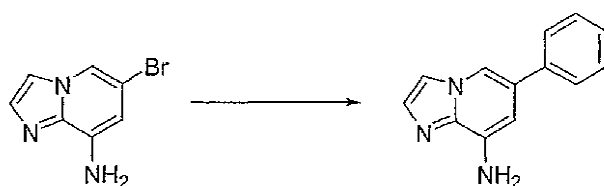
【化 3 8】

23	11			1. 68 2. 239.0 3. 131-133
24	12			1. 95 2. 258.1 3. 119-122
25	12			1. 35 2. 259.0 3. 125-127
26	12			1. 55 2. 259.0 3. 127-130

(調製実施例 20)

【0143】

【化 3 9】



DME / H₂O (4 : 1 ; 計 25 ml) 中の調製実施例 10 からのプロモ化合物 (1.0 g、4.72 mmol) 溶液に、室温で PhB(OH)₂ (1.2 g、9.4 mmol)、K₃PO₄ (3.0 g、14.2 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (0.54 g、0.47 mmol) を加えた。この混合物を、18 時間加熱還流し、そして室温まで冷却した。EtOAc (30 mL) および水 (10 mL) を添加し、そして層を分離した。水層を、EtOAc で抽出し (3 × 30 mL)、そして有機層を合わせた。有機層を、

10

20

30

40

50

ブラインで洗浄し (1 × 25 mL)、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、褐色油状物を得た。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (25 : 1) を溶出液として用いる分取 TLC (10 × 1000 μM) によって精製し、0.9 g (91%) の褐色固体を得た [M + H = 209.0]。

【0144】

(調製実施例 21 ~ 25)

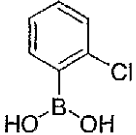
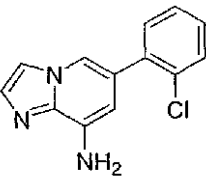
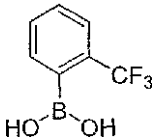
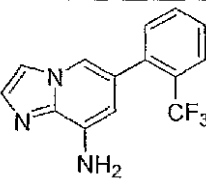
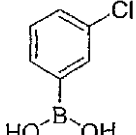
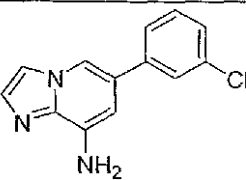
実施例 20 に示した手順に従い、但し、調製実施例 10 からのアニリンとの Suzuki i カップリング反応において異なったボロン酸を用いて、以下のアニリンコア (生成物) を、表 4 に示すように調製した。

【0145】

(表 4)

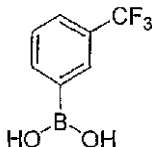
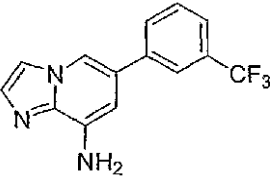
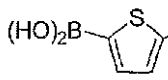
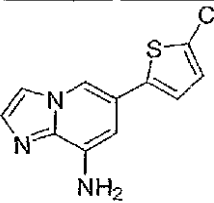
【0146】

【化 40】

調製実施例	ボロン酸	生成物	1. 収率 (%) 2. MH ⁺
21			1. 78 2. 244.0
22			1. 65 2. 278.0
23			1. 87 2. 244.0

【0147】

【化 41】

24			1. 86 2. 278.0
25			1. 15 2. 250.0

(調製実施例 30)

【0148】

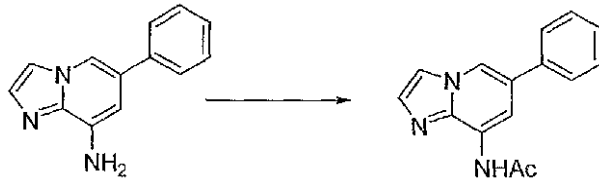
10

20

30

40

【化 4 2】



CH₂Cl₂ (3 mL) 中の調製実施例 20 からのアニリン (0.12 g, 0.59 mmol) の溶液に、0 でピリジン (72 μL, 0.89 mmol) を加え、その後 AcCl (50 μL, 0.71 mmol) を滴下した。得られた不均一な混合物を、0 で 2 時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。粗残渣を CH₂Cl₂ (10 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 中に懸濁し、そして層を分離した。水層を、CH₂Cl₂ で抽出し (2 × 10 mL)、そして有機層を合わせた。有機層を、ブラインで洗浄し (1 × 7 mL)、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過しそして減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / MeOH (25 : 1) を溶出液として用いる分取 TLC (4 × 1000 μM) によって精製し、0.12 g (収率 78%) を黄色固体として得た [M + H = 252.0]。

【0149】

(調製実施例 31 ~ 36)

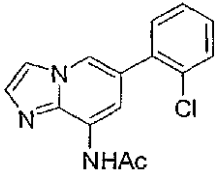
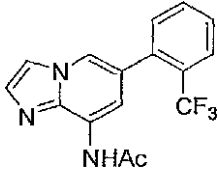
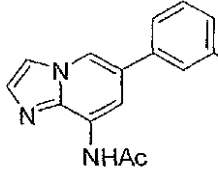
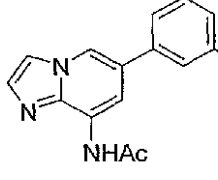
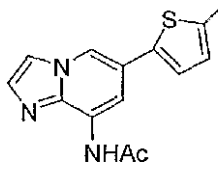
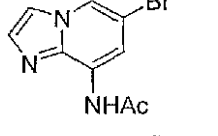
調製実施例 30 に示した手順に従い、但し調製実施例 10、21 ~ 25 に記載の以下のアニリンコアを利用して、アセチル化誘導体 (生成物) を、表 5 に示すように調製した。

【0150】

(表 5)

【0151】

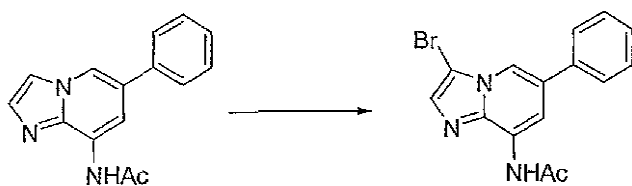
【化 4 3】

調製実施例	アニリン	生成物	1.収率 (%) 2. MH ⁺
31	調製実施例 21		1. 95 2. 286.0
32	調製実施例 22		1. 98 2. 320.1
33	調製実施例 23		1. 93 2. 286.0
34	調製実施例 24		1. 89 2. 320.1
35	調製実施例 25		1. 76 2. 292.0
36	調製実施例 10		1. 89 2. 256.0

(調製実施例 40)

【0152】

【化 4 4】



CH₃CN (5 mL) 中の調製実施例 30 からのアセート (0.12 g, 0.46 mmol) の溶液に、0 で NBS (73 mg, 0.41 mmol) を一度に添加し、不均一な混合物を得た。得られた溶液を、0 で 1 時間攪拌し、ここで、反応混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / MeOH (20 : 1) を溶出液として用いる分取 TLC (6 × 1000 μM) によって精製し、0.14 g (89%) の黄色固体を得た [M + H = 330.1]。

【 0 1 5 3 】

(調製実施例 4 1 ~ 4 5)

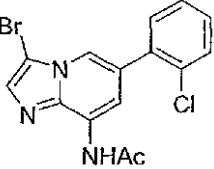
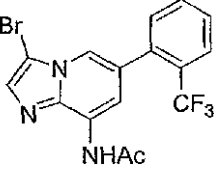
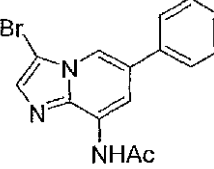
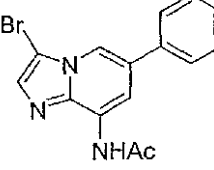
調製実施例 4 0 に示した手順に従い、但し調製実施例 3 1 ~ 3 4 に記載の以下のアニリンコアを用いて、3 - プロモ誘導体 (生成物) を、表 6 に示すように精製した。

【 0 1 5 4 】

(表 6)

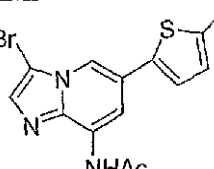
【 0 1 5 5 】

【 化 4 5 】

調製実施例	アセテート	生成物	1. 収率 (%) 2. MH^+
41	調製実施例 31		1. 79 2. 366.1
42	調製実施例 32		1. 72 2. 400.1
43	調製実施例 33		1. 76 2. 366.1
44	調製実施例 34		1. 89 2. 400.1

【 0 1 5 6 】

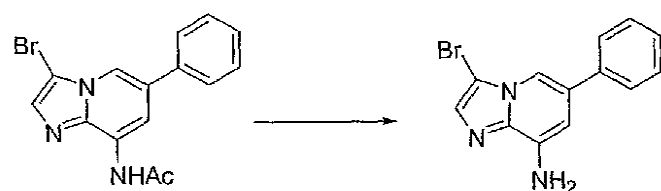
【 化 4 6 】

45	調製実施例 35		1. 98 2. 370.6
----	-------------	---	-------------------

(調製実施例 5 0)

【 0 1 5 7 】

【 化 4 7 】



E t O H (3 m L) 中の調製実施例 4 0 からの 3 - プロモ誘導体 (0 . 1 4 g , 0 . 4

10

20

30

40

50

1 mmol) の溶液に、濃 HCl (0.2 mL) を添加し、そしてこの混合物を 4 時間還流した。この混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ (7 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) との間で分配し、そして層を分離した。水層を、CH₂Cl₂ で抽出し (2 × 7 mL)、そして有機層を合わせた。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、0.11 g (収率 93%) のオフホワイトの固体を得た [M + H = 288.0]。この物質を、さらなる精製せずに用いた。

【0158】

(調製実施例 51 ~ 54)

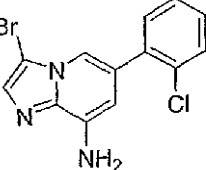
調製実施例 50 に示した手順に従い、但し調製実施例 41 ~ 44 に記載の以下の 3 - プロモアセチル化アニリンコアを用いて、アニリン誘導体 (生成物) を、表 7 に示すように精製した。

【0159】

(表 7)

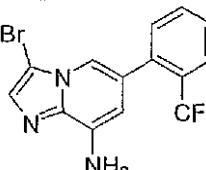
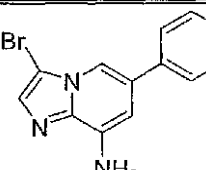
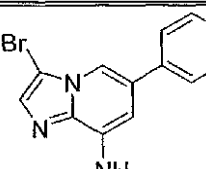
【0160】

【化 48】

調製実施例	3-プロモ誘導体	生成物	1. 収率 (%) 2. M+H
51	調製実施例 41		1. 88 2. 322.1

【0161】

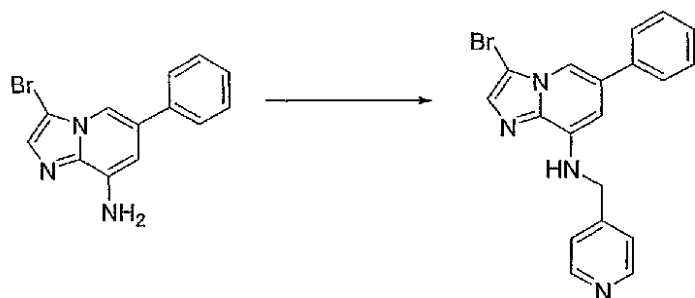
【化 49】

52	調製実施例 42		1. 91 2. 358.1
53	調製実施例 43		1. 99 2. 324.1
54	調製実施例 44		1. 94 2. 356.1

(実施例 100)

【0162】

【化 5 0】



MeOH (4 mL) 中の調製実施例 50 からのアニリン (0.11 g、0.36 mmol) の溶液に、室温で、4 - ピリジンカルボキシアルデヒド (44 μ L、0.46 mmol) および $ZnCl_2$ (87 mg、0.64 mmol) を加えた。得られた混合物を、1 時間攪拌し、ここで、 $NaCNBH_3$ (29 mg、0.46 mmol) を、一度に加えた。この混合物を還流で 14 時間拡販し、室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、 CH_2Cl_2 (7 mL) と 2 M $NaOH$ (3 mL) との間で分配し、そして層を分離した。水層を、 CH_2Cl_2 で抽出し (2 \times 7 mL)、そして有機層を合わせた。有機層を乾燥させ、(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、 CH_2Cl_2 / MeOH (20 : 1) を溶出液として用いる分取 TLC (6 \times 1000 μ M) によって精製し、0.07 g (49%) の褐色個体を得た [$M + H = 379.1$]; mp 167 ~ 172。

【0163】

(実施例 101 ~ 118)

実施例 100 に示した手順に従い、但し表 8 に示す調製したアニリン誘導体 (調製実施例 50 ~ 54) および市販のアルデヒドを用い、置換イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン付加物を調製した (生成物)。

【0164】

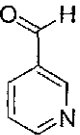
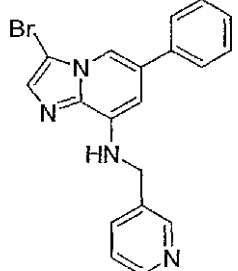
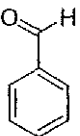
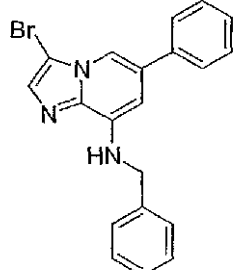
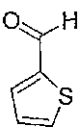
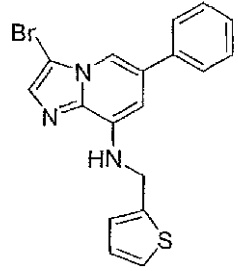
(表 8)

【0165】

10

20

【化 5 1】

実施例	調製実施例 アニリン	アルデヒド	生成物	1. 収率 (%) 2. M+H 3. mp (°C)
101	50			1. 84 2. 379.1 3. 190-192
102	50			1. 85 2. 380.1 3. 160-162
103	50			1. 88 2. 386.1 3. 186-189

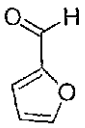
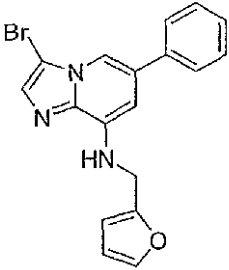
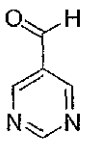
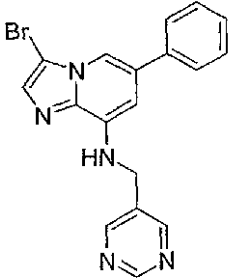
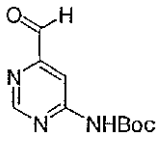
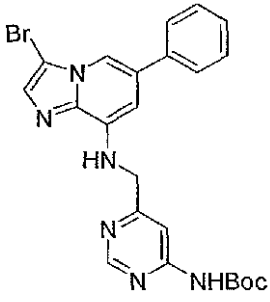
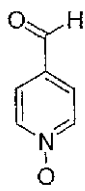
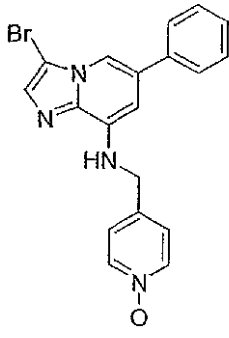
10

20

30

【 0 1 6 6 】

【化 5 2】

104	50			1. 89 2. 370.1 3. 179-181
105	50			1. 53 2. 382.1 3. 157-159
106	50			1. 35 2. 495.1 3. 198-200
107	50			1. 69 2. 431.1 3. 222-225

【 0 1 6 7 】

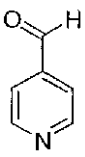
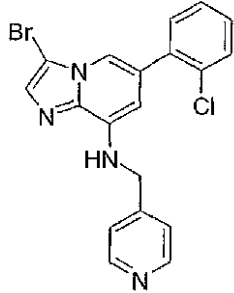
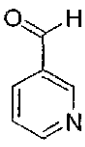
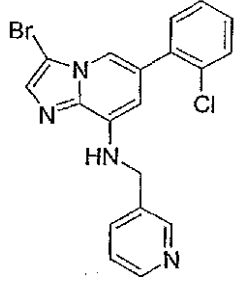
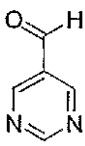
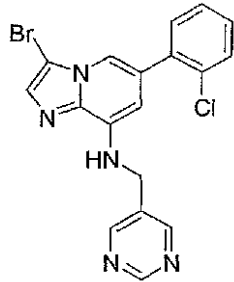
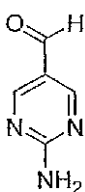
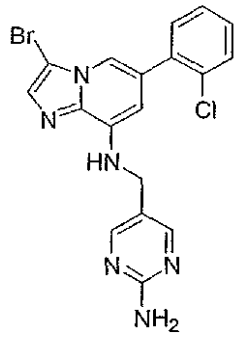
10

20

30

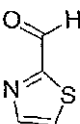
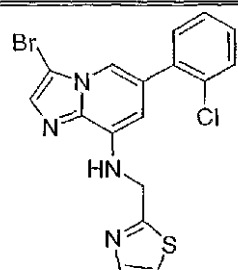
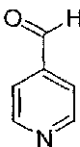
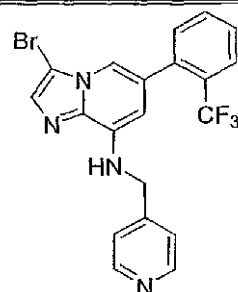
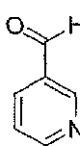
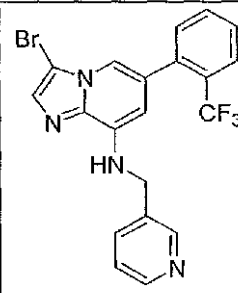
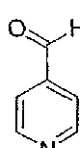
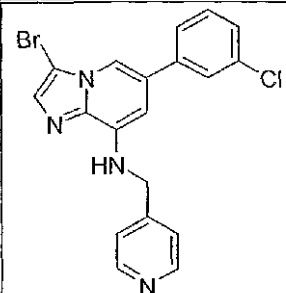
40

【化 5 3】

108	51			1. 47 2. 415.1 3. 199-201
109	51			1. 87 2. 415.1 3. 196-199
109	51			1. 43 2. 416.1 3. 206-208
111	51			1. 40 2. 431.1 3. 211-213

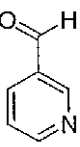
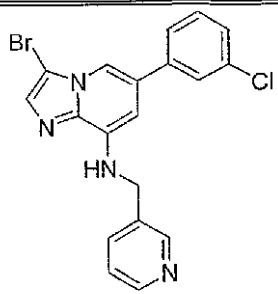
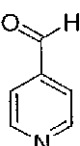
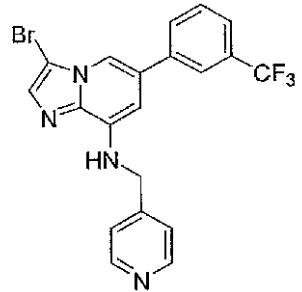
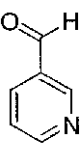
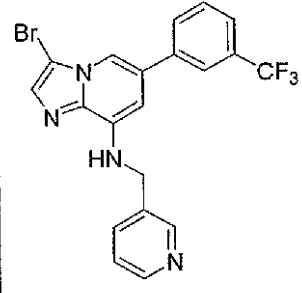
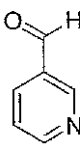
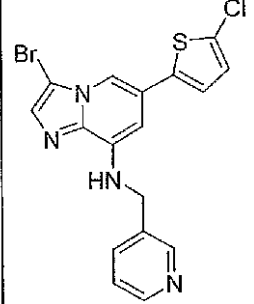
【 0 1 6 8 】

【化 5 4】

112	51			1. 90 2. 421.1 3. 200-202
113	52			1. 60 2. 449.1 3. 194-196
114	52			1. 95 2. 447.0 3. 192-195
115	53			1. 83 2. 415.1 3. 188-190

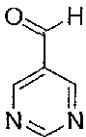
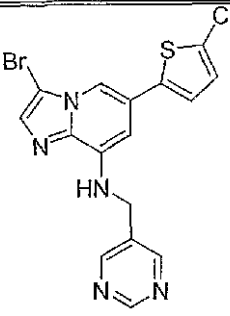
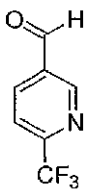
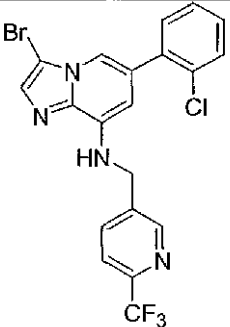
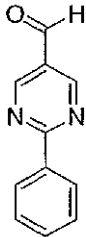
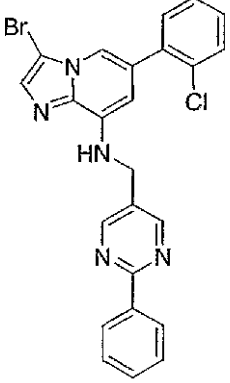
【 0 1 6 9 】

【化 5 5】

116	53			1. 42 2. 413.0 3. 191-194
117	54			1. 44 2. 449.1
118	54			1. 82 2. 449.1 3. 188-190
119	55			1. 36 2. 421 3. 125-127

【 0 1 7 0 】

【化 5 6】

120	55			1. 22 2. 422 3. 118-121
121	51			1. 83 2. 483 3. 106-108
122	51			1. 79 2. 492 3. 188-191

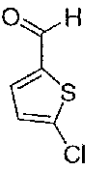
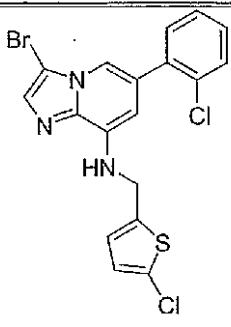
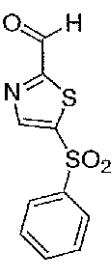
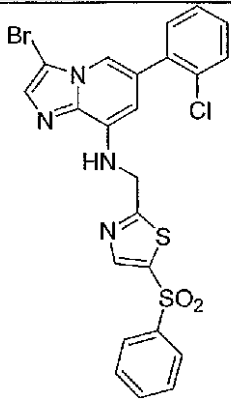
【 0 1 7 1 】

10

20

30

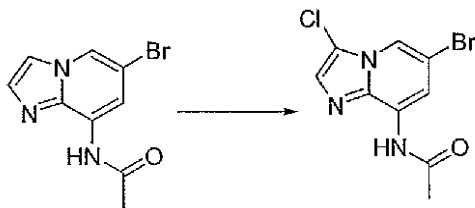
【化 5 7】

123	51			1. 98 2. 454 3. 197-200
124	51			1. 22 2. 561 3. 211-213

(調製実施例 6 0)

【 0 1 7 2】

【化 5 8】



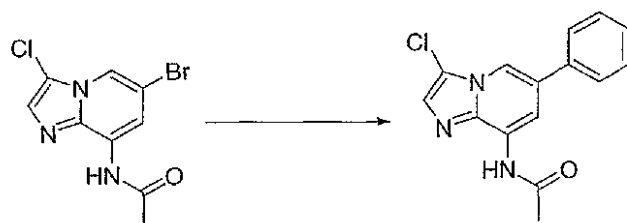
CH₃CN (4 mL) 中の調製実施例 3 6 からのアセテート (100 mg、0.39 mmol) の溶液に、0 で、NCS (47 mg、0.35 mmol) を一度に加えた。この混合物を、室温まで暖め、そして加熱還流して、一時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、CH₂Cl₂/MeOH (22:1) を溶出液として用いる分取 TLC (6 × 1000 μM) によって精製し、96 mg (86%) の白色個体を得た [M + H = 290.0]。

【 0 1 7 3】

(調製実施例 6 5)

【 0 1 7 4】

【化 5 9】



10

20

30

40

50

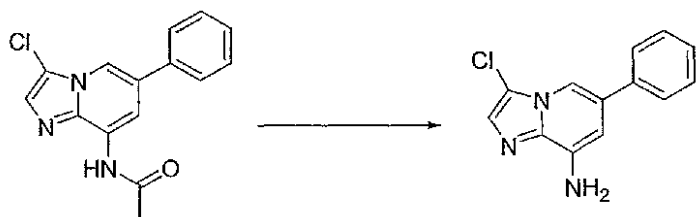
調製実施例 20 に示した手順に従い、但し調製実施例 60 からのアセテート誘導体を用いて、最終標的物を、79%の収率で、橙色固体として得た [M + H = 286.0]。

【0175】

(調製実施例 70)

【0176】

【化60】



10

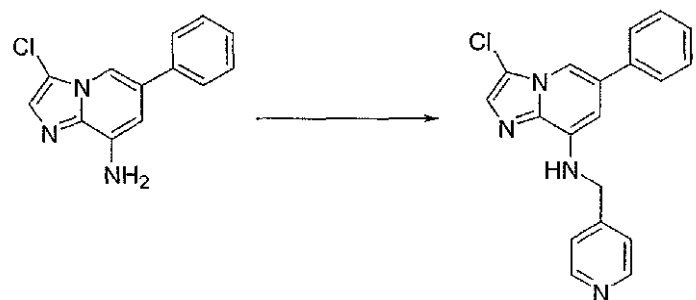
調製実施例 50 に示した手順に従い、但し調製実施例 65 からのアセテート誘導体を用いて、最終標的物を、98%の収率で、橙色固体として得た [M + H = 244.0]。

【0177】

(実施例 200)

【0178】

【化61】



20

但し調製実施例 70 からの調製アニリンを、4-ピリジルカルボキシアルデヒド、表 9 に示した最終生成物、および市販のアルデヒドと共に用いる他は、実施例 100 に示した手順に従い、置換イミダゾ [1,2-a] ピリジン付加物を、淡黄色固体として 35%の収率で得た。mp 202 ~ 205; [M + H = 335.0]。

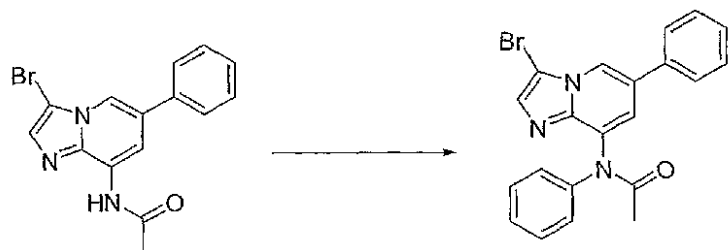
30

【0179】

(調製実施例 80)

【0180】

【化62】



40

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の調製実施例 40 からのアセテート (30 mg、0.09 mmol) の溶液に、室温で、Cu(OAc)₂ (16 mg、0.09 mmol)、PhB(OH)₂ (22 mg、0.18 mmol) および Et₃N (25 μL、0.18 mmol) を加えた。この混合物を、24 時間室温で攪拌し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、CH₂Cl₂ / MeOH (25 : 1) を溶出液として用いる分取 TLC (4 × 100 μM) によって精製し、15 mg (41%) の生成物を得た [M + H = 408.1]。

【0181】

(調製実施例 81 ~ 82)

50

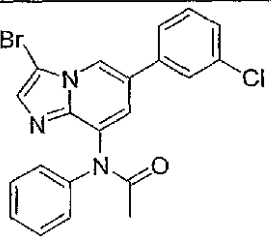
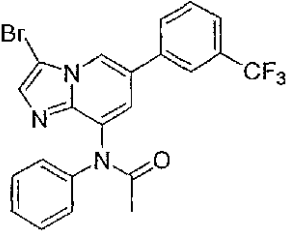
調製実施例 80 に示す手順に従い、但し、調製実施例 43、44 に記載の仕様のアセチル化アニリンを用いて、アニリン誘導体（生成物）を、表 10 に示すように調製した。

【0182】

（表 10）

【0183】

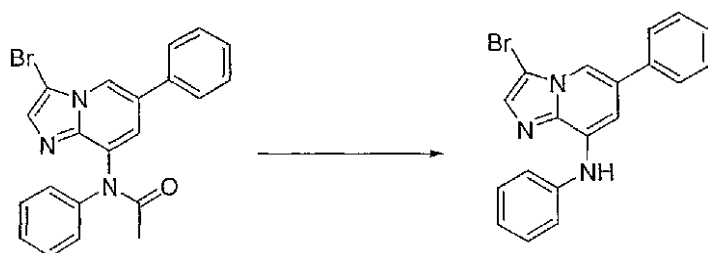
【化 63】

調製実施例	アセテート	生成物	1. 収率 (%) 2. MH^+
81	調製実施例 43		1. 21 2. 442.1
82	調製実施例 44		1. 32 2. 474.1

（実施例 200）

【0184】

【化 64】



MeOH / H₂O (1 : 1 ; 計 2 mL) 中のアセテート (15 mg、0.037 mmol) の溶液に、室温で、KOH (42 mg、0.74 mmol) を一度に加えた。この混合物を、還流で 8 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして乾燥するまで濃縮した。得られた残渣を、H₂O (1 mL) と CH₂Cl₂ (3 mL) との間で分配し、そして層を分離した。水層を、CH₂Cl₂ で抽出し (2 × 3 mL)、そして有機層を合わせた。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン / EtOAc (5 : 1) を溶出液として用いる分取 TLC (4 × 1000 μM) によって精製し、9 mg (67%) の赤褐色半固体を得た [M + H = 366.1]。

【0185】

（実施例 201）

実施例 200 に示した手順に従い、但し、表 11 に示した使用可能な調製アセテート誘導体（調製実施例 50）を用いて、N8 フェニル置換イミダゾ [1,2-a] ピリジン付加物を、調製した（生成物）。

【0186】

（表 11）

【0187】

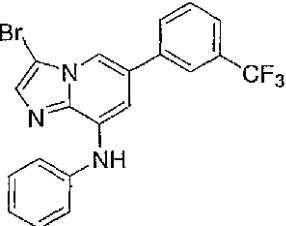
10

20

30

40

【化 6 5】

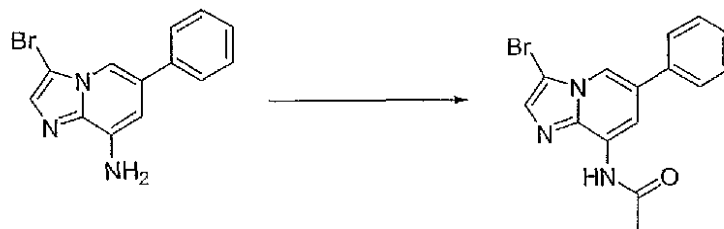
実施例	調製実施例 アニリン	生成物	1. 収率 (%) 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
201	82		1. 78 2. 434.1 3. 152-153

10

(実施例 3 0 0)

【 0 1 8 8 】

【化 6 6】



20

調製実施例 5 0 からの調製アニリンを用いる他は実施例 3 0 に示した手順に従い、アシル化誘導体を、8 9 %の収率で、黄色固体として調製した。mp . 9 2 ~ 9 6 ; [M + H = 3 3 2 . 1]。

【 0 1 8 9 】

(実施例 3 0 1 ~ 3 0 4)

実施例 3 0 0 に示す手順に従い、但し、種々のアニリンコアを用いて、表 1 2 に示すように指定の酸塩化物と反応させ、N 8 アシル化置換イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン付加物 (生成物) を、調製した。

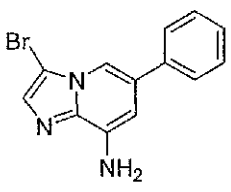
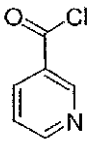
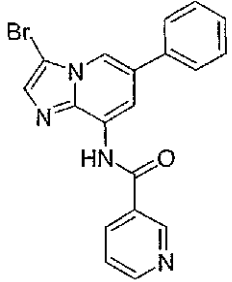
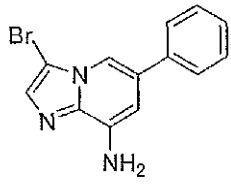
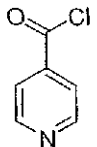
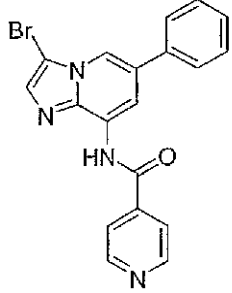
30

【 0 1 9 0 】

(表 1 2)

【 0 1 9 1 】

【化 6 7】

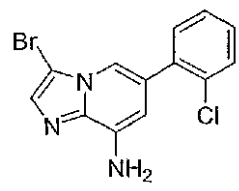
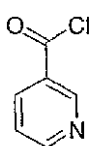
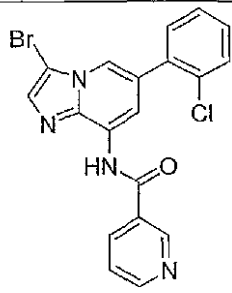
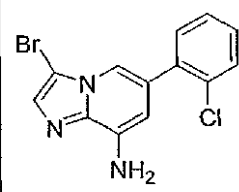
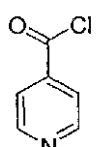
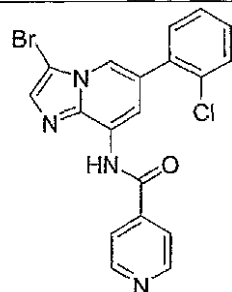
実施例	調製実施例 アニリン	酸 塩化物	生成物
301	 (調製実施例50)		
302			

10

20

【 0 1 9 2 】

【化 6 8】

303			
304			

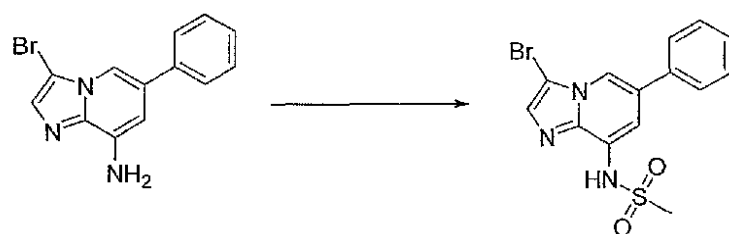
30

40

(実施例 4 0 0)

【 0 1 9 3 】

【化 6 9】



50

調製実施例 50 からのコアアニリンを、ピリジン存在下でメタンスルホンクロリドと反応させ、所望の生成物を得た。

【0194】

(実施例 401 ~ 404)

実施例 400 に示す手順に従い、但し、種々のアニリンコアを用いて、表 13 に示すように指定の酸塩化物と反応させ、N8 スルホニル化置換イミダゾ[1,2-a]ピリジン付加物(生成物)を、調製した。

【0195】

(表 13)

【0196】

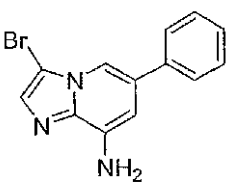
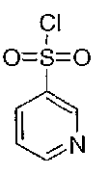
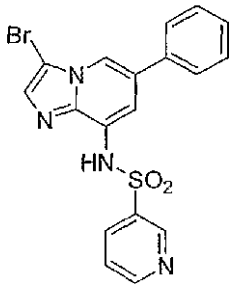
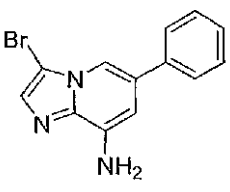
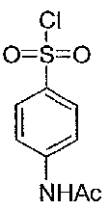
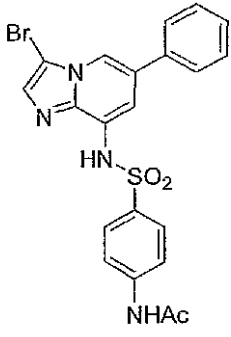
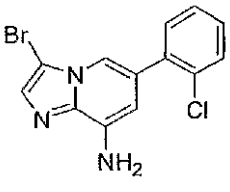
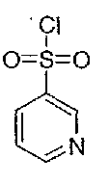
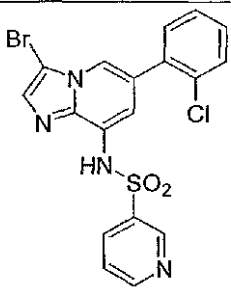
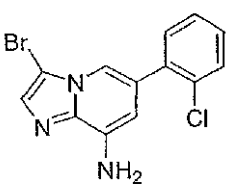
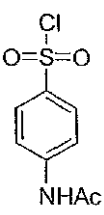
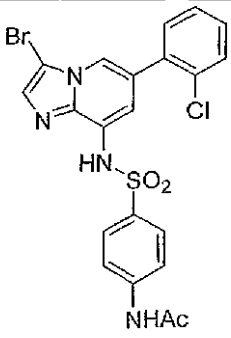
【化 70】

10

実施例	調製実施例 アニリン	スルホニル クロリド	生成物
-----	---------------	---------------	-----

【0197】

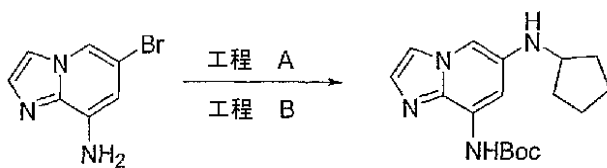
【化 7 1】

401	 (調製実施例50)		
402			
403			
404			

(調製実施例 9 0)

【 0 1 9 8 】

【化 7 2】



(工程 A :)

標準的條件 (Boc_2O 、 Et_3N 、 DMAP) 下での、調製実施例 1 0 からのアニリン誘導体の処理により、対応するカルバメート誘導体を得た。

【 0 1 9 9 】

(工程 B :)

標準的アミノ化条件 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 BINAP 、 Cs_2CO_3) およびシクロペ

10

20

30

40

50

ンチルアミンを使用することによる、工程 A からの誘導体の処理により、所望のシクロプロピルアミン誘導体を得た。

【 0 2 0 0 】

(調製実施例 9 1 ~ 1 0 0)

調製実施例 9 0 に示す手順に従い、但し、調製実施例 9 0 工程 A に記載のカルバメートを種々のアミンと共に用いることにより、表 1 4 に示すように、アミノ誘導体を調製した。

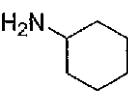
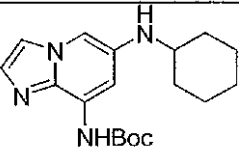
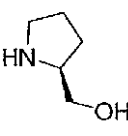
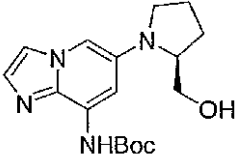
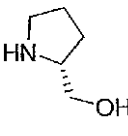
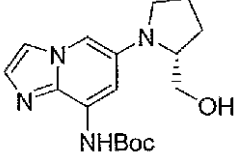
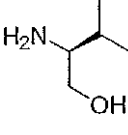
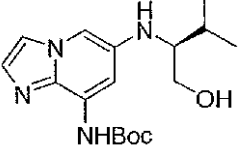
【 0 2 0 1 】

(表 1 4)

【 0 2 0 2 】

10

【 化 7 3 】

調製実施例	アミン	生成物
91		
92		
93		
94		

20

30

【 0 2 0 3 】

【化 7 4】

95		
96		
97		
98		
99		
100		

10

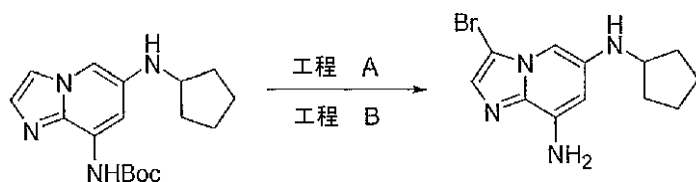
20

30

(調製実施例 101)

【0204】

【化 7 5】



(工程 A :)

調製実施例 40 に示す手順に従う、調製実施例 90 からの Boc 誘導体の処理により、3 - プロモ付加物を得た。

【0205】

(工程 B :)

調製実施例 50 に示す手順に従う、酸 (HCl) 条件下での工程 A からの生成物の処理により、アニリン誘導体を得た。

【0206】

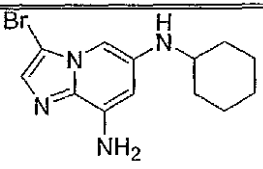
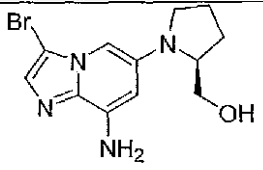
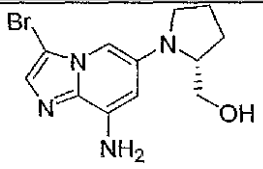
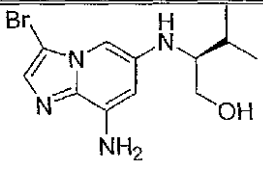
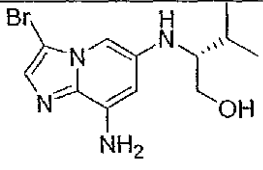
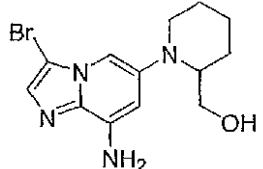
(調製実施例 102 ~ 111)

調製実施例 100 に示す手順に従い、但し、調製実施例 91 ~ 95 に記載のカルバメート誘導体を用いることにより、表 15 に示すように、アミノ誘導体 (生成物) を調製した

40

50

°
【 0 2 0 7 】
(表 1 5)
【 0 2 0 8 】
【 化 7 6 】

調製実施例	カルバメート	生成物
102	91	
103	92	
104	93	
105	94	
106	95	
107	96	

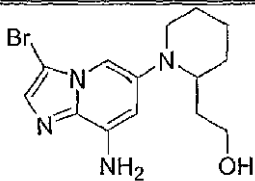
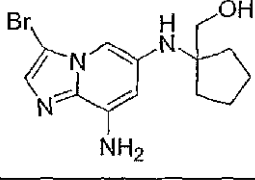
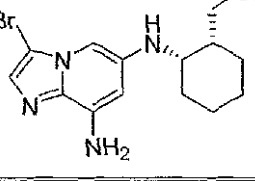
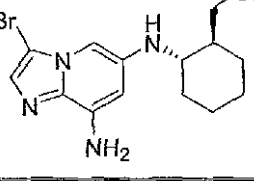
10

20

30

【 0 2 0 9 】

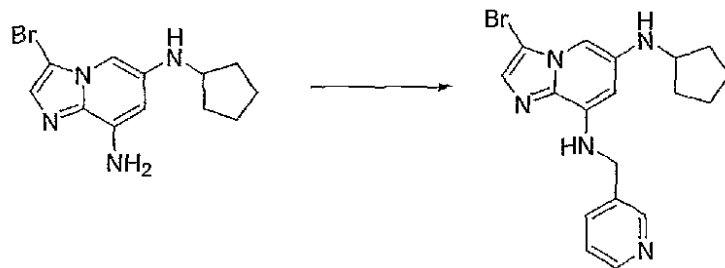
【化 7 7】

108	97	
109	98	
110	99	
111	100	

(実施例 5 0 0)

【 0 2 1 0 】

【化 7 8】



実施例 1 0 0 に概略される手順に従う、調製実施例 1 0 0 からのアニリンの 3 - ピリジンカルボキシアルデヒドとの処理により、表題化合物を得た。

【 0 2 1 1 】

(実施例 5 0 1 ~ 5 1 0)

調製実施例 5 0 0 に示す手順に従い、但し、調製実施例 1 0 1 ~ 1 0 5 に記載のアニリン誘導体を用いることにより、表 1 6 に示すように、最終付加物 (生成物) を調製し得た。

【 0 2 1 2 】

(表 1 6)

【 0 2 1 3 】

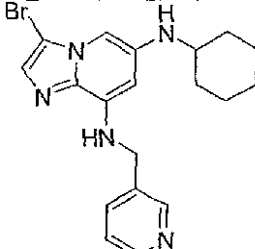
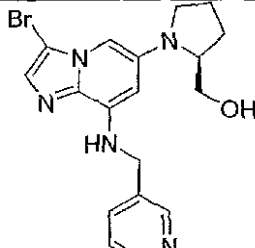
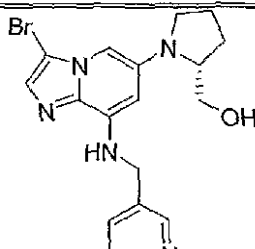
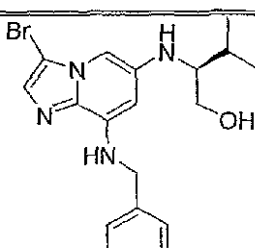
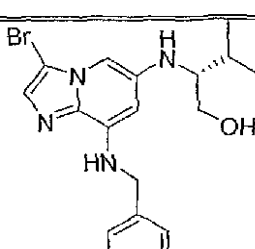
10

20

30

40

【化 7 9】

実施例	アニリン (調製実施例)	生成物
501	102	
502	103	
503	104	
504	105	
505	106	

10

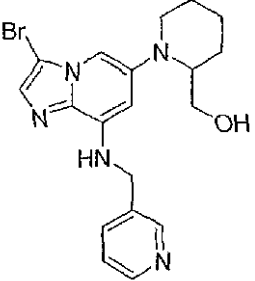
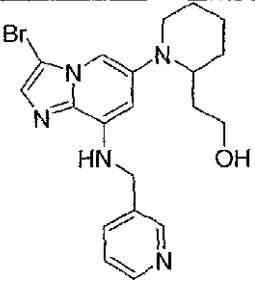
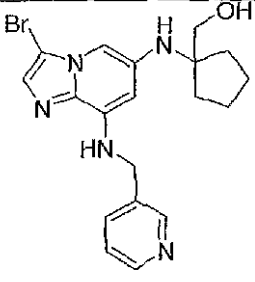
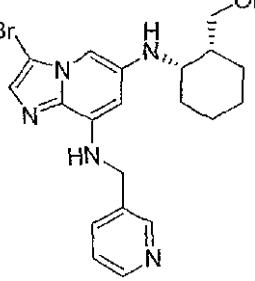
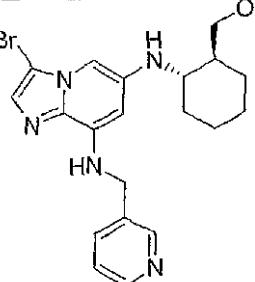
20

30

40

【 0 2 1 4 】

【化 8 0】

506	107	
507	108	
508	109	
509	110	
510	111	

(アッセイ) :

(バキュロウイルス構築) : サイクリンEを、アミノ末端部に5ヒスチジン残基を加えて、PCRによりpVL1393 (Pharming Gen、La Jolla、California) にクローン化して、ニッケル樹脂上で精製した。発現するタンパク質は、約45 kDaであった。CDK2をまた、カルボキシ末端部に赤血球凝集素エピトープタグ (YDVPDYAS) を加えて、PCRによりpVL1393にクローン化した。発現するタンパク質は、約34 kDaの大きさであった。

【0215】

10

20

30

40

50

(酵素生成) : 組換えバキュロウイルス発現サイクリンEおよびCDK2を、感染の同一多重度(MOI=5)で48時間、SF9細胞に共に感染させた。細胞を、1000RPMで10分間の遠心沈殿により回収し、次いで、ペレットを、30分間、ペレット容積の5倍量の50mM Tris pH8.0、150mM NaCl、1% NP 40、1mM DTTおよびプロテアーゼインヒビター(Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany)を含む溶解緩衝液に、氷上で溶解した。溶解物を15000RPMで10分間遠沈させて、この上清を保持した。5mLのニッケルビーズ(1リットルのSF9細胞に対して)を、溶解緩衝液(QuiaGen GmbH, Germany)中で3回洗浄した。イミダゾールをバキュロウイルス上清に、20mMの最終濃度まで添加し、次いで、ニッケルビーズとともに4で、45分間インキュベートした。タンパク質を、250mMのイミダゾールを含有する溶解緩衝液で溶出した。溶出物を、50mM Tris pH8.0、1mM DTT、10mM MgCl₂、100μM オルトバナジン酸ナトリウムおよび20%グリセロールを含む2Lのキナーゼ緩衝液に、一晚透析した。酵素を、-70℃のアリコート中で保存した。

【0216】

(インビトロキナーゼアッセイ) : サイクリンE/CDK2キナーゼアッセイを、低タンパク質結合96-ウェルプレートにおいて行なった(Corning Inc, Corning, New York)。酵素を希釈して、50mM Tris pH8.0、10mM MgCl₂、1mM DTT、および0.1mM オルトバナジン酸ナトリウムを含むキナーゼ緩衝液中50μg/mlの最終濃度にした。これらの反応に使用した基質は、ヒストンH1由来のピオチン化ペプチド(Amersham, UKより)であった。この基質を氷上で解凍し、キナーゼ緩衝液中で2μMに希釈した。化合物を、10%DMSO中で所望の濃度まで希釈した。各キナーゼ反応について、20μlの50μg/ml酵素溶液(1μgの酵素)および20μlの2μM基質溶液を混合し、次いで、試験のために、各ウェル中で10μlの希釈化合物と合わせた。このキナーゼ反応を、50μlの2μM ATPおよび0.1μCiの33P-ATP(Amersham, UKより)の添加によって開始した。この反応を、1時間室温にて行なった。反応を、0.1% Triton X-100、1mM ATP、5mM EDTAおよび5mg/mlストربتアビジンコーティングされたSPAビーズ(Amersham, UKより)を含む200μlの停止緩衝液を、15分間にわたって加えることにより停止させた。次いで、このSPAビーズを、Filtermate universal harvester(Packard/Perkin Elmer Life Sciences)を使用して、96ウェルGF/Bフィルタプレート(Packard/Perkin Elmer Life Sciences)上に取り込んだ。このビーズを2M NaClを用いて2回、次いで、1%リン酸を含む2M NaClで2回洗浄することによって、非特異的シグナルを除去した。次いで、放射性活性シグナルを、トップカウント96ウェル液体シンチレーション計数器(Packard/Perkin Elmer Life Science s)を用いて測定した。

【0217】

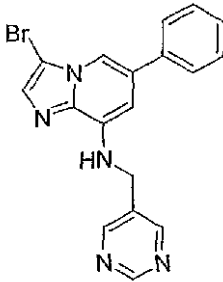
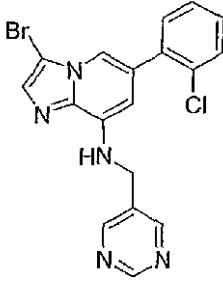
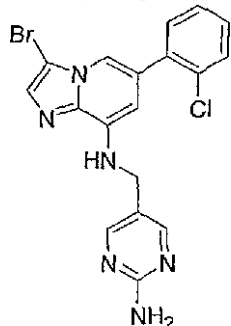
(IC₅₀決定) : 用量-応答曲線を、各2連で、阻害化合物の8ポイント段階希釈から作成される阻害データからプロットした。化合物の濃度を、%キナーゼ活性に対してプロットして、未処理サンプルのCPMにより分割される処理されたサンプルのCPMによって計算した。次いで、IC₅₀値を作成するために、用量-応答曲線を、標準S字形曲線に当てはめて、IC₅₀値を非線形回帰分析によって誘導した。このように得られた本発明のいくつかの代表的化合物のIC₅₀値を表17に示す。

【0218】

(表17)

【0219】

【化 8 1】

実施例	CDK2 IC ₅₀ (μM)
	0.12
	0.036
	0.076

アッセイ値によって上記で実証したように、本発明の化合物は、優れたCDK阻害特性を示す。

【0220】

本発明が、上記の特定の実施形態に関連して記載されている一方で、それらの多くの代替物、改変体および他のバリエーションが、当業者に明らかである。このようなすべての代替物、改変体およびバリエーションは、本発明の精神および範囲に含まれることが意図される。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ドワイヤー, マイケル ピー.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 7 6, スコッチ プレインズ, キャサリン ストリート 2 3 5
- (72)発明者 グジ, ティモシー ジェイ.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 8, チャサム, レッド ロード 4 8
- (72)発明者 パルチ, カミル
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 2 7, ガーウッド, サード アベニュー 2 0
- (72)発明者 ドール, ロナルド ジェイ.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 6 0, コンヴェント ステーション, コンコード レーン 8
- (72)発明者 キールティカー, カルティック エム.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 2 0, イースト ウィンザー, コロンビア アベニュー 2 4
- (72)発明者 ギリジャバルラブハン, ヴィヨール エム.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 4, パーシッパニー, メープルウッド ドライブ 1 0

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 5 6 6 0 7 (WO, A 1)
 国際公開第 0 0 / 0 1 1 0 0 0 (WO, A 1)
 国際公開第 0 2 / 0 6 9 9 6 8 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 471/04
 A61K 31/444
 A61K 31/4545
 A61K 31/506
 A61K 45/00
 CApIus(STN)
 REGISTRY(STN)