

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5389786号
(P5389786)

(45) 発行日 平成26年1月15日(2014.1.15)

(24) 登録日 平成25年10月18日(2013.10.18)

(51) Int. Cl.	F 1
C07D 401/14	(2006.01) C07D 401/14 C S P
C07D 417/14	(2006.01) C07D 417/14
C07D 403/14	(2006.01) C07D 403/14
A61K 31/506	(2006.01) A61K 31/506
A61K 45/00	(2006.01) A61K 45/00

請求項の数 36 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-506663 (P2010-506663)
(86) (22) 出願日	平成20年5月2日(2008.5.2)
(65) 公表番号	特表2010-526097 (P2010-526097A)
(43) 公表日	平成22年7月29日(2010.7.29)
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/062329
(87) 國際公開番号	W02008/137621
(87) 國際公開日	平成20年11月13日(2008.11.13)
審査請求日	平成23年4月28日(2011.4.28)
(31) 優先権主張番号	60/915,575
(32) 優先日	平成19年5月2日(2007.5.2)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICAL
 ALPS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 エーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachusetts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

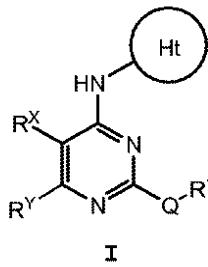
(54) 【発明の名称】キナーゼ阻害として有用なアミノピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物、

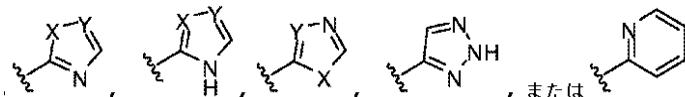
【化 3 8】



10

またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、
 Ht は、

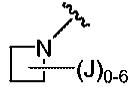
【化 3 9】



であり、前記 Ht は任意選択で、また独立に R^2 および R^2' で置換されており、ただし 20

、 H t はピラゾリルでもチアゾリルでもなく、
 X は C H、 N、 O または S であり、
 Y は C H、 N、 O または S であり、
 Q が - S - であり、
 R X が H または F であり、
 R Y が下記式 i

【化 4 9】



i.

10

で表され、

R 1 が T - (環 D) であり、
 環 D が、 5 ~ 7 員单環式アリールまたはヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリールは、 O、 N および S から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、環 D は任意選択で環 D ' と縮合させることができ、

環 D ' が、 窒素、 酸素または硫黄から選択される 0 ~ 4 個の環ヘテロ原子を含む 5 ~ 8 芳香族環、 部分的に飽和した環、 または完全に不飽和の環であり、

環 D および環 D ' が、 それぞれ独立に、 また任意選択でオキソまたは - W - R 5 の 0 ~ 4 個の存在で置換されており、

各 T が独立に C ₁ ~ ₄ アルキリデン鎖であり、 または存在せず、

R 2 が H、 C ₁ ~ ₃ アルキルまたはシクロプロピルであり、

R 2 ' が H であり、

各 W が独立に、 存在しない、 または C ₁ ~ ₁₀ アルキリデン鎖であり、 前記アルキリデン鎖の最大 6 個のメチレン単位が任意選択で V により置き換えられており、

各 V が、 - O - 、 - C (= O) - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - S - または - N (R 4) - から選択され、

各 R 5 が独立に、 - R 、 - ハロ、 - OR 、 - C (= O) R 、 - CO₂R 、 - COCOR 、 COCH₂COR 、 - NO₂ 、 - CN 、 - S (O) R 、 - S (O) ₂R 、 - SR 、 - N (R 4) ₂ 、 - CON (R 7) ₂ 、 - SO₂N (R 7) ₂ 、 - OC (= O) R 、 - N (R 7) COR 、 - N (R 7) CO₂ (C ₁ ~ ₆ 脂肪族) 、 - N (R 4) N (R 4) ₂ 、 - C = NN (R 4) ₂ 、 - C = N - OR 、 - N (R 7) CON (R 7) ₂ 、 - N (R 7) SO₂N (R 7) ₂ 、 - N (R 4) SO₂R または - O C (= O) N (R 7) ₂ であり、

各 R が H、 C ₁ ~ ₆ 脂肪族基、 C ₆ ~ ₁₀ アリール環、 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、 または 4 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環であり、 前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環が、 窒素、 酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、 R が任意選択で、 0 ~ 6 個の R 9 で置換されており、

各 R 4 が、 - R 7 、 - COR 7 、 - CO₂R 7 、 - CON (R 7) ₂ または - SO₂R 7 であり、

各 R 7 が独立に、 H もしくは任意選択で置換された C ₁ ~ ₆ 脂肪族基であり、 または同じ窒素上の 2 つの R 7 がその窒素と一緒にになって、 窒素、 酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、 任意選択で置換された 4 ~ 8 員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、

各 R 9 が - R ' 、 - ハロ、 - OR ' 、 - C (= O) R ' 、 - CO₂R ' 、 - COCOR ' 、 COCH₂COR ' 、 - NO₂ 、 - CN 、 - S (O) R ' 、 - S (O) ₂R ' 、 - SR ' 、 - N (R ') ₂ 、 - CON (R ') ₂ 、 - SO₂N (R ') ₂ 、 - OC (= O) R ' 、 - N (R ') COR ' 、 - N (R ') CO₂ (C ₁ ~ ₆ 脂肪族) 、 - N (R ') N (R ') ₂ 、 - N (R ') CON (R ') ₂ 、 - N (R ') SO₂N (R ') ₂ 、 - N (R ') SO₂R ' 、 - O C (= O) N (R ') ₂ 、 = NN (R ') ₂ 、 = N - OR ' 、 また

40

50

は = O であり、

各 J が独立に R、 - ハロ、 - OR、 オキソ、 - C (= O) R、 - CO₂ R、 - COCO R、 - COCH₂ COR、 - NO₂、 - CN、 - S (O) R、 - S (O)₂ R、 - SR、 - N (R⁴)₂、 - CON (R⁷)₂、 - SO₂ N (R⁷)₂、 - OC (= O) R、 - N (R⁷) COR、 - N (R⁷) CO₂ (C₁ - 6 脂肪族)、 - N (R⁴) N (R⁴)₂、 = NN (R⁴)₂、 = N - OR、 - N (R⁷) CON (R⁷)₂、 - N (R⁷) SO₂ N (R⁷)₂、 - N (R⁴) SO₂ R、 - OC (= O) N (R⁷)₂ または - OP (= O) (OR")₂ であり、あるいは

同じ原子または異なる原子上の 2 つの J 基が、それらが結合している (1 個または複数個の) 原子と一緒にになって、O、N もしくは S から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分的に飽和した、または不飽和環を形成し、2 つの J 基によって形成されている環の 1 ~ 4 個の水素原子が、任意選択でハロ、C₁ - 3 アルキルまたは - O (C₁ - 3 アルキル) で置き換えられ、または該環の 2 個の水素原子が、任意選択でオキソまたはスピロ結合 C₃ - 4 シクロアルキルで置き換えられており、前記 C₁ - 3 アルキルが任意選択で 1 ~ 3 個のフッ素で置換されており、

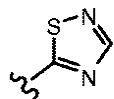
各 R' が独立に H または C₁ - 6 脂肪族基であるか、または 2 つの R' が、それらが結合している (1 個または複数個の) 原子と一緒にになって、O、N および S から選択される 0 ~ 1 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 6 員カルボシクリルまたは 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

各 R" が独立に H または C₁ - 2 アルキルである化合物。

【請求項 2】

H t が、

【化 4 0】

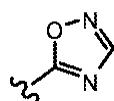


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

H t が、

【化 4 1】

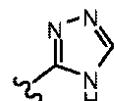


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

H t が、

【化 4 2】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

H t が、

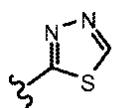
10

20

30

40

【化43】

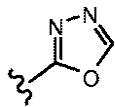


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

H t が、

【化44】



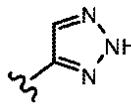
10

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

H t が、

【化45】



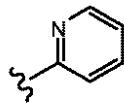
20

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

H t が、

【化46】



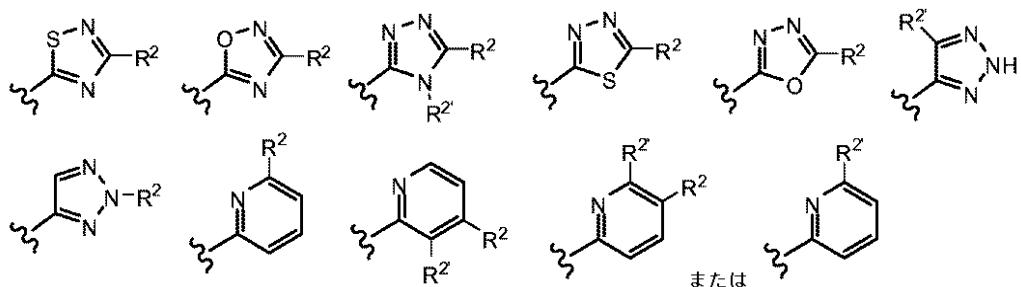
30

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

H t が、以下に示すように置換されている、請求項1に記載の化合物

【化47】



40

。

【請求項10】

R² がHまたはC₁~₃アルキルである、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R^x がHである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

環D-D'が、窒素、酸素または硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を含む8~12員二環式アリールまたはヘテロアリールである、請求項1から11のいずれか一項に

50

記載の化合物。

【請求項 1 3】

環 D - D' が 6 : 6 環系である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

環 D - D' がキノリンである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

環 D - D' が 6 : 5 環系である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

前記 6 : 5 環系が 2 個の窒素原子を含む、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

環 D - D' がベンズイミダゾール、インダゾールまたはイミダゾピリジン環である、請求項 1 6 に記載の化合物。

10

【請求項 1 8】

環 D - D' がベンズイミダゾール環である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

環 D が 5 ~ 6 員单環式アリールまたはヘテロアリール環であり、D が D' と縮合していない、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 0】

環 D がフェニルである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

環 D がフェニルであり、前記フェニルが、-ハロおよび -N(R⁷)CO₂(C₁ ~ 6 脂肪族) から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で独立に置換されている、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

環 D がフェニルであり、前記フェニルが、-F および -NHCO₂(C₁ ~ 3 脂肪族) で独立に置換されている、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

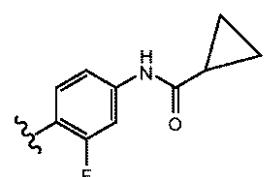
環 D がフェニルであり、前記フェニルが、-F および -NHCO₂(シクロプロピル) で独立に置換されている、請求項 2 0 に記載の化合物。

30

【請求項 2 4】

環 D が、

【化 4 8】



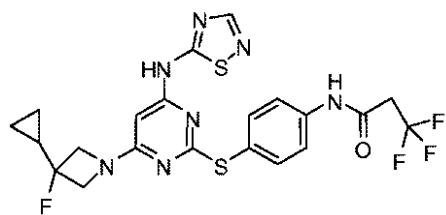
である、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

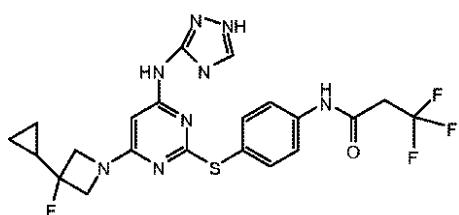
下記式から選択される、請求項 1 に記載の化合物

40

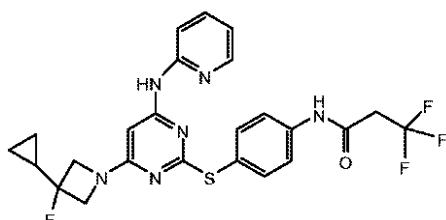
【化 5 1】



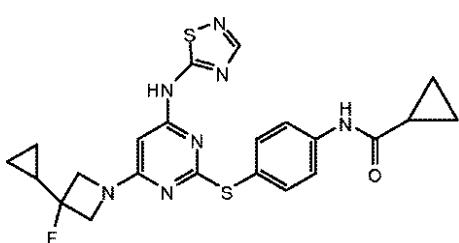
I-1



I-2



I-3



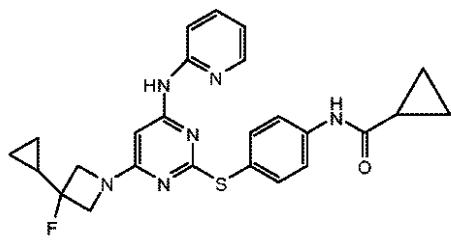
I-4

10

20

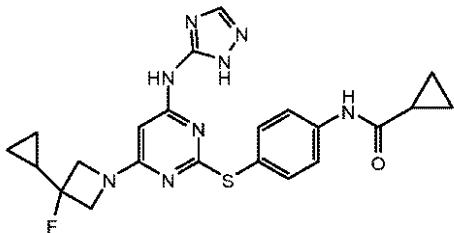
30

【化 5 2】

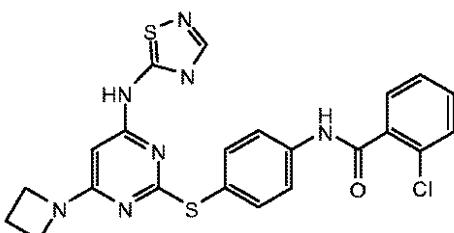


I-5

10

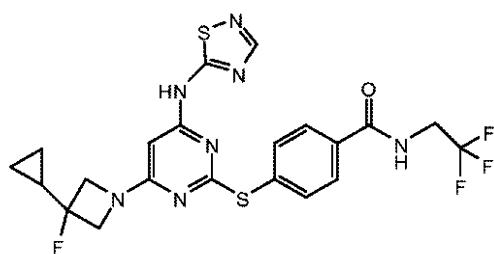


I-6



I-7

20



I-8

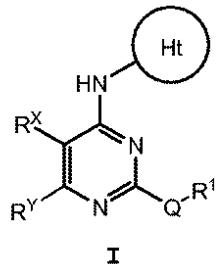
30

。

【請求項 2 6】

下記式 I の化合物、

【化 5 3】



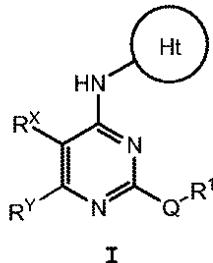
またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物であ 50

つて、前記変数が、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に従って定義されている組成物。

【請求項 2 7】

生体試料におけるオーロラタンパク質キナーゼ活性を抑制する方法であって、前記生体試料を、下記式 I の化合物、

【化 5 4】



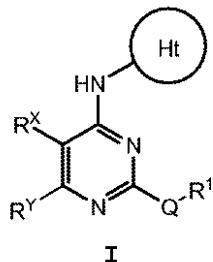
10

またはその薬学的に許容可能な塩と接触させることを含み、前記変数が、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に従って定義されている方法。

【請求項 2 8】

患者の増殖性障害を治療するための組成物であって、下記式 I の化合物、

【化 5 5】



20

またはその薬学的に許容可能な塩を含み、前記変数が、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に従って定義されている、組成物。

【請求項 2 9】

前記増殖性障害が癌である、請求項 2 8 に記載の組成物。

30

【請求項 3 0】

前記増殖性障害が、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫から選択される、または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、中枢神経系 (C N S) 癌、腎癌、前立腺癌、膀胱癌、すい臓癌、脳癌 (神経膠腫)、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、黒色腫、肉腫、もしくは甲状腺癌から選択される癌である、請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記組成物は、別の治療薬と組み合わせて連続投与または同時投与されることを特徴とする、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記治療薬が、タキサン類、b c r - a b 1 の阻害剤、E G F R の阻害剤、D N A 損傷薬および代謝拮抗物質から選択される、請求項 3 1 に記載の組成物。

40

【請求項 3 3】

前記治療薬が、パクリタキセル、グリベック、ダサチニブ、ニロチニブ、タルセバ、イレッサ、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、アントラサイクリニン、A r a C および 5 - F U から選択される、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記治療薬が、カンプトテシン、ドキソルビシン、イダルビシン、シスプラチニン、タキソール、タキソテール、ピンクリスチニン、タルセバ、M E K 阻害剤、U 0 1 2 6、K S P 阻害剤、ボリノスタット、グリベック、ダサチニブおよびニロチニブから選択される、請求項 3 1 に記載の組成物。

50

【請求項 3 5】

前記治療薬がダサチニブである、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記治療薬がニロチニブである、請求項 3 4 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、オーロラタンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容可能な組成物、様々な疾患の治療においてこれらの化合物および組成物を使用する方法、ならびにこれらの化合物を調製するためのプロセスにも関する。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

オーロラタンパク質は、細胞周期の分裂期の進行にとって不可欠である 3 種の関連セリン / スレオニンキナーゼ群（オーロラ - A、 - B および - C と称される）である。具体的には、オーロラ A は、中心体成熟および分離、有糸分裂紡錘体の形成ならびに染色体の忠実な分離において重要な役割を担う。オーロラ B は、中期板上の染色体の整列を調節する際に、紡錘体集合チェックポイントを調節する際に、また細胞質分裂の正確な完了に中心的役割を担う染色体パッセンジャータンパク質である。

【0 0 0 3】

20

オーロラ - A、 - B または - C 過剰発現が、結腸直腸癌、卵巣癌、胃癌および浸潤性腺癌を含めた様々なヒト癌において観測されている。

【0 0 0 4】

現在では多くの研究により、 siRNA によるヒト癌細胞株におけるオーロラ - A または - B の枯渇または抑制、ドミナントネガティブ抗体または中和抗体が、 4N の DNA を有する細胞の蓄積による有糸分裂の進行を妨害し、場合によってはこの後、核内倍加および細胞死が起こることが実証されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

30

オーロラキナーゼは、それらオーロラキナーゼが数多くのヒト癌に関連しているため、またそれらオーロラキナーゼがこれら癌細胞の増殖において役割を果たすため、魅力的な標的である。したがって、オーロラキナーゼを阻害する化合物が必要である。

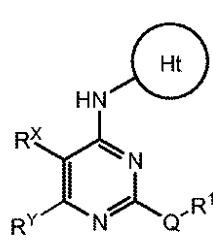
【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

本発明は、オーロラタンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物およびその薬学的に許容可能な組成物を提供する。これらの化合物は、下記式 I によって表され、

【0 0 0 7】

【化 1】



I

またはその薬学的に許容可能な塩であり、変数は本明細書中に定義されているとおりである。

【0 0 0 8】

40

50

これらの化合物およびその薬学的に許容可能な組成物は、インピトロ、インピボおよびエキソビボでキナーゼを阻害するために有用である。このような使用には、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、癌などの骨髄増殖性障害および増殖性障害の治療または予防が含まれる。他の使用には、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究、このようなキナーゼによって仲介される細胞内情報伝達経路の研究、新たなキナーゼ阻害剤の比較評価が含まれる。

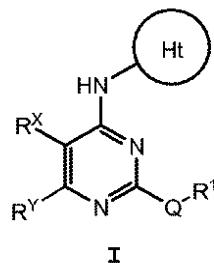
本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

下記式Iの化合物、

【化38】

10

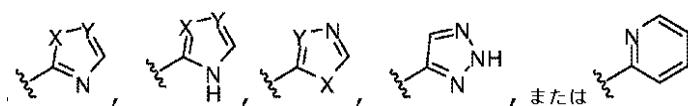


またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

20

Htは、

【化39】



であり、前記Htは任意選択で、また独立にR²およびR^{2'}で置換されており、ただし、Htはピラゾリルでもチアゾリルでもなく、

XはCH、N、OまたはSであり、

30

YはCH、N、OまたはSであり、

Qが-O-、-NR'-、-S-、-C(=O)-または-C(R')₂-であり、

R^XがHまたはFであり、

R^Yが-Z-R¹⁰であり、

R¹がT-(環D)であり、

環Dが、5~7員单環式アリールまたはヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリールは、O、NおよびSから選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、環Dは任意選択で環D'に縮合させることができ、

環D'が、窒素、酸素または硫黄から選択される0~4個の環ヘテロ原子を含む5~8芳香族環、部分的に飽和した環、または完全に不飽和の環であり、

40

環Dおよび環D'が、それぞれ独立に、また任意選択でオキソまたは-W-R⁵の0~4個の存在で置換されており、

各Tが独立にC_{1~4}アルキリデン鎖であり、または存在せず、

R²がH、C_{1~3}アルキルまたはシクロプロピルであり、

R^{2'}がHであり、

各ZおよびWが独立に、存在しない、またはC_{1~10}アルキリデン鎖であり、前記アルキリデン鎖の最大6個のメチレン単位が任意選択でVにより置き換えられており、

各Vが、-O-、-C(=O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-または-N(R⁴)-から選択され、

各R⁵が独立に、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR

50

、 $\text{C O C H}_2\text{C O R}$ 、 $-\text{N O}_2$ 、 $-\text{C N}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C O N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{S O}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{O C}(\text{=O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C O R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C O}_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}=\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S O}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S O}_2\text{R}$ または $-\text{O C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ であり、

各 R が H 、 C_{1-6} 脂肪族基、 C_{6-10} アリール環、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 4 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環であり、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環が、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、 R が任意選択で、0 ~ 6 個の R^9 で置換されており、

各 R^4 が、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{C O R}^7$ 、 $-\text{C O}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C O N}(\text{R}^7)_2$ または $-\text{S O}_2\text{R}^7$ であり、10

各 R^7 が独立に、 H もしくは任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、または同じ窒素上の 2 つの R^7 がその窒素と一緒にになって、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、任意選択で置換された 4 ~ 8 員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、

各 R^9 が $-\text{R}'$ 、 $-\text{H O}$ 、 $-\text{O R}'$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}'$ 、 $-\text{C O}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C O C O R}'$ 、 $\text{C O C H}_2\text{C O R}'$ 、 $-\text{N O}_2$ 、 $-\text{C N}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C O N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S O}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O C}(\text{=O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C O R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C O}_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C O N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{S O}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{S O}_2\text{R}'$ 、 $-\text{O C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $=\text{N N}(\text{R}')_2$ 、 $=\text{N}-\text{O R}'$ 、または $=\text{O}$ であり、20

各 R^{10} が、 O 、 N および S から選択されるヘテロ原子を 1 個含む 4 員複素環であり、各 R^{10} が、任意選択で J の 0 ~ 6 個の存在により置換されており、

各 J が独立に R 、 $-\text{H O}$ 、 $-\text{O R}$ 、 $\text{O}=\text{K}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}$ 、 $-\text{C O}_2\text{R}$ 、 $-\text{C O C O R}$ 、 $-\text{C O C H}_2\text{C O R}$ 、 $-\text{N O}_2$ 、 $-\text{C N}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C O N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{S O}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{O C}(\text{=O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C O R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C O}_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $=\text{N N}(\text{R}^4)_2$ 、 $=\text{N}-\text{O R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C O N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S O}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S O}_2\text{R}$ 、 $-\text{O C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ または $-\text{O P}(\text{=O})(\text{O R}')$ であり、あるいは30

同じ原子または異なる原子上の 2 つの J 基が、それらが結合している (1 個または複数個の) 原子と一緒にになって、 O 、 N もしくは S から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分的に飽和した、または不飽和環を形成し、2 つの J 基によって形成されている環の 1 ~ 4 個の水素原子が、任意選択で H O 、 C_{1-3} アルキルまたは $-\text{O}(\text{C}_{1-3}$ アルキル) で置き換えられ、または該環の 2 個の水素原子が、任意選択で $\text{O}=\text{K}$ またはスピロ結合 C_{3-4} シクロアルキルで置き換えられており、前記 C_{1-3} アルキルが任意選択で 1 ~ 3 個のフッ素で置換されており、

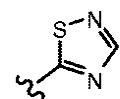
各 R' が独立に H または C_{1-6} 脂肪族基であり、2 つの R' が、それらが結合している (1 個または複数個の) 原子と一緒にになって、 O 、 N および S から選択される 0 ~ 1 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 6 員カルボシクリルまたは 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、40

各 R'' が独立に H または C_{1-2} アルキルである化合物。

(項目 2)

H t が、

【化 4 0】

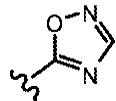


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

HTG、

【化41】



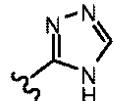
である、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 4)

HTG、

【化42】



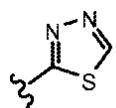
である、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 5)

HTG、

【化43】



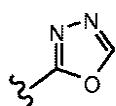
である、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 6)

HTG、

【化44】



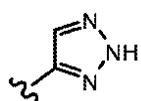
である、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 7)

HTG、

【化45】



である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

HTG、

(項目 23)

環 D がフェニルであり、前記フェニルが、-ハロおよび- $N(R^7)CO_2(C_{1-6}$ 脂肪族)から選択される1つまたは2つの置換基で独立に置換されている、項目22に記載の化合物。

(項目 24)

環 D がフェニルであり、前記フェニルが、-F および- $NHC_1-CO_2(C_{1-3}$ 脂肪族)で独立に置換されている、項目22に記載の化合物。

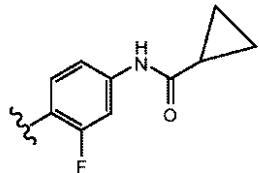
(項目 25)

環 D がフェニルであり、前記フェニルが、-F および- NHC_1-CO_2 (シクロプロピル)で独立に置換されている、項目22に記載の化合物。

10

(項目 26)

環 D が、
【化48】



20

である、項目22に記載の化合物。

(項目 27)

Z が存在しない、項目1から26のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 28)

Z が C_{1-6} アルキリデン鎖であり、Zの1~2個のメチレン単位が、O、- $N(R^4)$ またはSにより任意選択で置き換えられている、項目1から26のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 29)

Z が C_{1-4} アルキリデン鎖である、項目28に記載の化合物。

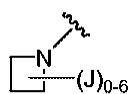
(項目 30)

R^{1-0} が、任意選択で置換されているアゼチジンである、項目1から26のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 31)

R^Y が下記式iで表される、項目30に記載の化合物

【化49】

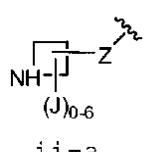
i.

40

o.

(項目 32)

R^Y が下記式ii-aで表される、項目30に記載の化合物

【化50】

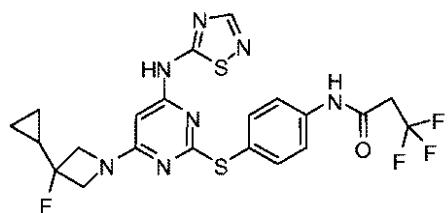
o.

50

(項目33)

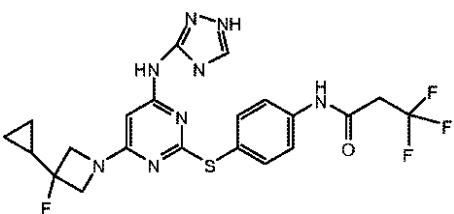
下記式から選択される、項目 1 に記載の化合物

【化 5 1】



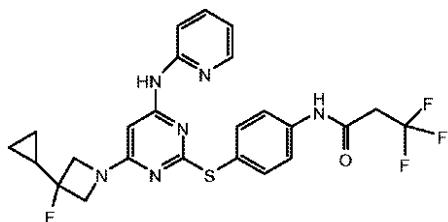
I-1

10



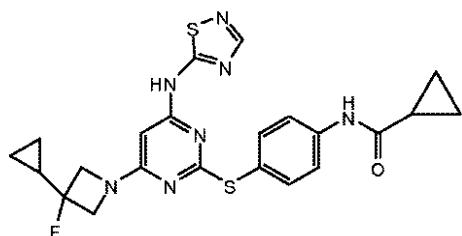
I-2

20



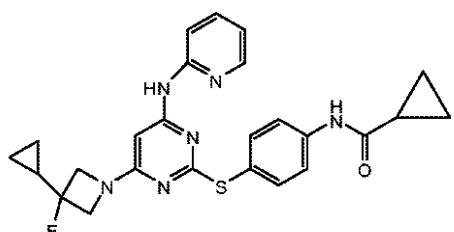
I-3

30



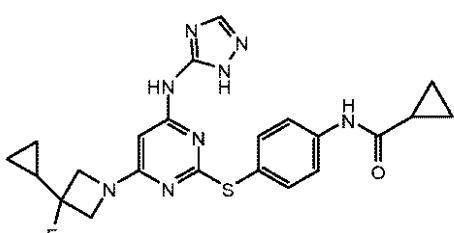
I - 4

【化 5 2】



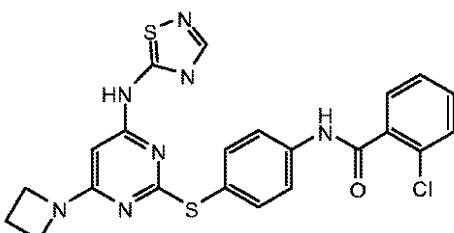
I-5

10



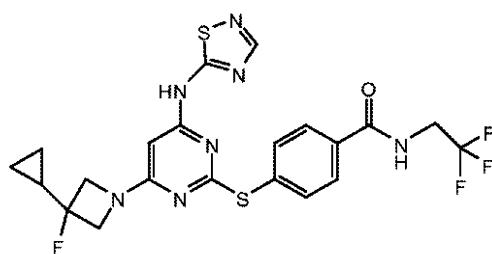
I-6

20



I-7

30

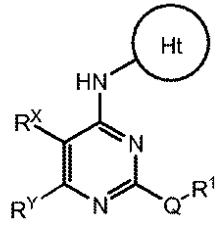


I-8

（項目 3 4）下記式 I の化合物、

【化 5 3】

40



I

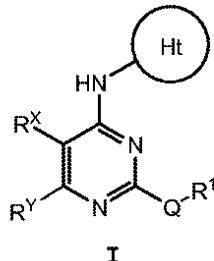
50

またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物であつて、前記変数が、項目1から3のいずれか一項に従つて定義されている組成物。

(項目35)

生体試料におけるオーロラタンパク質キナーゼ活性を抑制する方法であつて、前記生体試料を、下記式Iの化合物、

【化54】



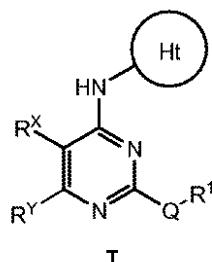
10

またはその薬学的に許容可能な塩と接触させることを含み、前記変数が、項目1から3のいずれか一項に従つて定義されている方法。

(項目36)

患者の増殖性障害を治療する方法であつて、前記患者に下記式Iの化合物、

【化55】



20

またはその薬学的に許容可能な塩を投与するステップを含み、前記変数が、項目1から3のいずれか一項に従つて定義されている方法。

(項目37)

前記増殖性障害が癌である、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記増殖性障害が、黑色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫から選択される、または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、中枢神経系(CNS)癌、腎癌、前立腺癌、膀胱癌、すい臓癌、脳癌(神経膠腫)、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、黑色腫、肉腫、もしくは甲状腺癌から選択される癌である、項目36に記載の方法。

(項目39)

別の治療薬の連続投与または同時投与さらに含む、項目37に記載の方法。

(項目40)

前記治療薬が、タキサン類、bcr-ablの阻害剤、EGFRの阻害剤、DNA損傷薬および代謝拮抗物質から選択される、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記治療薬が、パクリタキセル、グリベック、ダサチニブ、ニロチニブ、タルセバ、イレッサ、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、アントラサイクリン、Aracおよび5-FUから選択される、項目39に記載の方法。

(項目42)

前記治療薬が、カンプトテシン、ドキソルビシン、イダルビシン、シスプラチニン、タキソール、タキソテール、ピンクリスチニン、タルセバ、MEK阻害剤、U0126、KSP

30

40

50

阻害剤、ボリノstatt、グリベック、ダサチニブおよびニロチニブから選択される、項目39に記載の方法。

(項目43)

前記治療薬がダサチニブである、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記治療薬がニロチニブである、項目42に記載の方法。

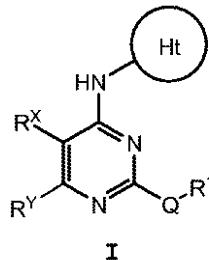
【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の一実施形態は、下記式Iの化合物、

【0010】

【化2】

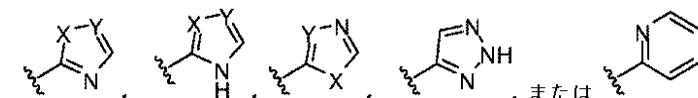


またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。式中、

Htは、

【0011】

【化3】



であり、前記Htは任意選択で、また独立にR²およびR^{2'}で置換されており、

XはCH、N、OまたはSであり、

YはCH、N、OまたはSであり、

Qが-O-、-NR'-、-S-、-C(=O)-または-C(R')₂-であり、

R^XがHまたはFであり、

R^Yが-Z-R¹であり、

R¹がT-(環D)であり、

環Dが、5~7員单環式アリールまたはヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリールは、O、NおよびSから選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、環Dは任意選択で環D'を縮合させることができ、

環D'が、窒素、酸素または硫黄から選択される0~4個の環ヘテロ原子を含む5~8芳香族環、部分的に飽和した環、または完全に不飽和の環であり、

環Dおよび環D'が、それぞれ独立に、また任意選択でオキソまたは-W-R⁵の0~4個の存在で置換されており、

各Tが独立にC_{1~4}アルキリデン鎖であり、または存在せず、

R²がH、C_{1~3}アルキルまたはシクロプロピルであり、

R^{2'}がHであり、

各ZおよびWが独立に、存在しない、またはC_{1~10}アルキリデン鎖であり、アルキリデン鎖の最大6個のメチレン単位が任意選択でVにより置き換えられており、

各Vが、-O-、-C(=O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-または-N(R⁴)-から選択され、

各R⁵が独立に、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N

10

20

30

40

50

$(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ であり、

各RがH、 C_{1-6} 脂肪族基、 C_{6-10} アリール環、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または4~10個の環原子を有するヘテロシクリル環であり、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環が、窒素、酸素または硫黄から選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、Rが任意選択で、0~6個のR⁹で置換されており、

各R⁴が、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ であり、

各R⁷が独立に、Hまたは任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、同じ窒素上の2つのR⁷がその窒素と一緒にになって、窒素、酸素または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、任意選択で置換された4~8員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、

各R⁹が $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-COCOR'$ 、 $COCH_2COR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-N(R')COR'$ 、 $-N(R')CO_2(C_{1-6}$ 脂肪族)、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-OC(=O)N(R')_2$ 、 $=NN(R')_2$ 、 $=N-OR'$ または $=O$ であり、

各R¹⁰が、O、NおよびSから選択されるヘテロ原子を1個含む4員複素環であり、各R¹⁰が、任意選択でJの0~6個の存在により置換されており、

各Jが独立にR、 $-OR$ 、オキソ、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $=NN(R^4)_2$ 、 $=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ または $-OP(=O)(OR'')_2$ であり、あるいは

同じ原子または異なる原子上の2つのJ基が、それらが結合している(1個または複数個の)原子と一緒にになって、O、NまたはSから選択される0~2個のヘテロ原子を有する3~8員の飽和、部分的に飽和した、または不飽和環を形成し、2つのJ基によって形成されている環の1~4個の水素原子が、任意選択でハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-O(C_{1-3}$ アルキル)で置き換えられ、またはこの環の2個の水素原子が、オキソまたはスピロ結合 C_{3-4} シクロアルキルで置き換えられており、前記 C_{1-3} アルキルが任意選択で1~3個のフッ素で置換されており、

各R'が独立にHまたは C_{1-6} 脂肪族基であり、2つのR'が、それらが結合している(1個または複数個の)原子と一緒にになって、O、NおよびSから選択される0~1個のヘテロ原子を含む3~6員カルボシクリルまたは3~6員ヘテロシクリルを形成し、

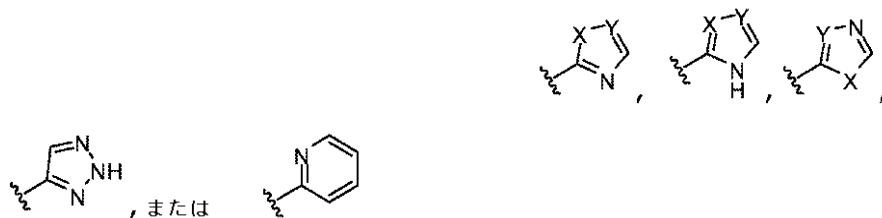
各R''が独立にHまたは C_{1-2} アルキルである。

【0012】

一実施形態においては、Htが、

【0013】

【化4】



であり、前記H_tが任意選択で、また独立にR²およびR^{2'}で置換されている。ただし、H_tはピラゾリルでもチアゾリルでもない。

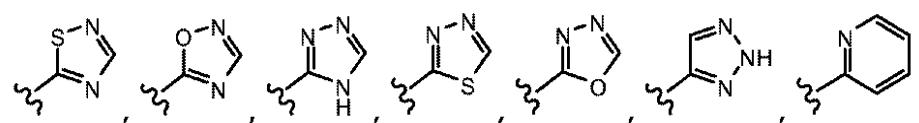
10

【0014】

一部の諸実施形態においては、H_tが下記式から選択される。

【0015】

【化5】

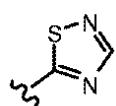


一部の諸実施形態においては、H_tが、

20

【0016】

【化6】



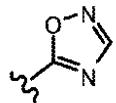
である。

【0017】

一部の諸実施形態においては、H_tが、

【0018】

【化7】



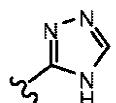
である。

【0019】

一部の諸実施形態においては、H_tが、

【0020】

【化8】



である。

【0021】

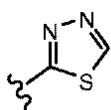
一部の諸実施形態においては、H_tが、

【0022】

30

40

【化9】



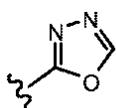
である。

【0023】

一部の諸実施形態においては、Htが、

【0024】

【化10】



10

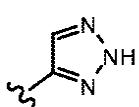
である。

【0025】

一部の諸実施形態においては、Htが、

【0026】

【化11】



20

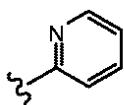
である。

【0027】

一部の諸実施形態においては、Htが、

【0028】

【化12】



30

である。

【0029】

一部の諸実施形態においては、QがSである。他の諸実施形態においては、QがOである。

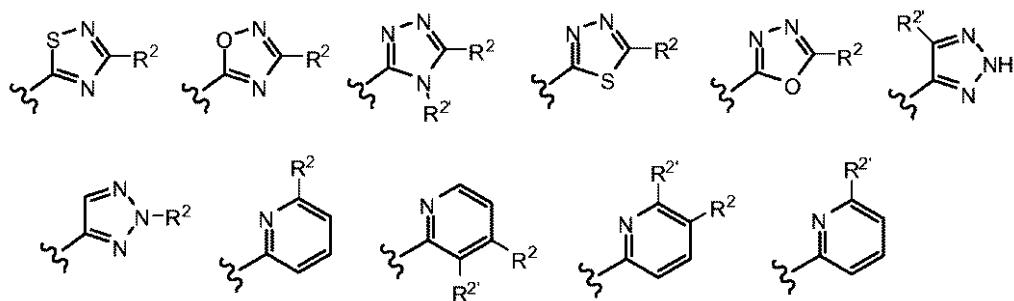
【0030】

一部の諸実施形態においては、R²がHt環のメタ位に結合し、R^{2'}がオルト位に結合している。このような結合のHt基の例を以下に示す。

【0031】

40

【化13】



50

一部の諸実施形態においては、 R^2 が H または C_{1-3} アルキルである。

【0032】

別の実施形態においては、環 D が、5 ~ 6 員单環式アリールまたはヘテロアリール環である。一部の諸実施形態においては、環 D が環 D' と縮合している。

【0033】

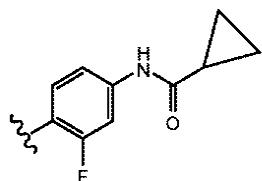
本発明の一態様においては、環 D - D' が、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む 8 ~ 12 員二環式アリールまたはヘテロアリールである。一部の諸実施形態においては、環 D - D' が 6 : 6 環系である。一部の諸実施形態においては、環 D - D' がキノリンである。他の諸実施形態においては、環 D - D' が 6 : 5 環系である。一部の諸実施形態においては、前記 6 : 5 環系は 2 個の窒素原子を含有する。一部の諸実施形態においては、環 D - D' がベンズイミダゾール、インダゾールまたはイミダゾピリジン環である。他の諸実施形態においては、環 D - D' がベンズイミダゾール環である。

【0034】

本発明の別の態様においては、環 D が 5 ~ 6 員单環式アリールまたはヘテロアリール環であり、D が D' と縮合していない。一部の諸実施形態において、環 D はフェニルである。一実施形態においては、環 D がフェニルであり、このフェニルは、-ハロ、および -N(R^7)CO₂ (C₁₋₆ 脂肪族) から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で独立に置換されている。別の実施形態においては、環 D がフェニルであり、このフェニルが、-F および -NHCO₂ (C₁₋₃ 脂肪族) で独立に置換されている。さらに別の実施形態において、環 D がフェニルであり、このフェニルが、-F および -NHCO₂ (シクロプロピル) で独立に置換されている。一実施形態においては、環 D が、

【0035】

【化14】



である。

【0036】

一部の諸実施形態においては、T が存在しない。

【0037】

本発明の別の態様においては、 R^Y が -Z - R¹⁻⁰ である。

【0038】

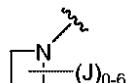
別の実施形態においては、Z が存在しない。さらに別の実施形態においては、Z が C₁₋₆ アルキリデン鎖であり、Z の 1 ~ 2 個のメチレン単位が、O、-N(R^4) - または S に任意選択で置き換えられている。一部の諸実施形態においては、Z が C₁₋₄ アルキリデン鎖である。

【0039】

本発明の別の態様においては、R¹⁻⁰ が、任意選択で置換したアゼチジンである。一部の諸実施形態においては、R^Y が下記式 i によって表される。

【0040】

【化15】



1.

10

20

30

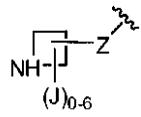
40

50

他の諸実施形態においては、R^Yが下記式 i i - a によって表される。

【0041】

【化16】



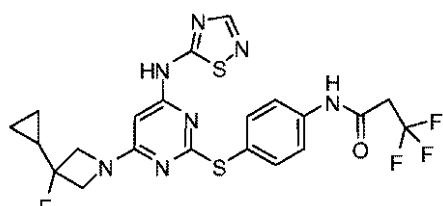
ii-a.

別の実施形態により、表1の下記化合物が得られる。

【0042】

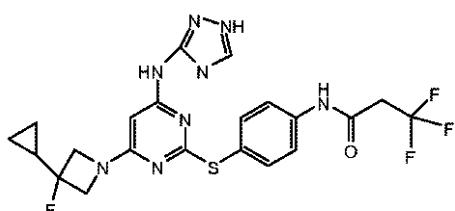
【化 1 7 - 1】

表 1



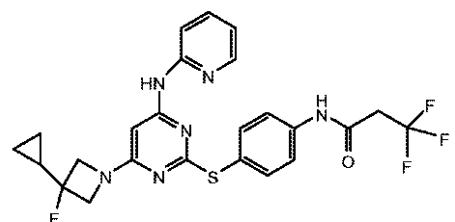
I-1

10

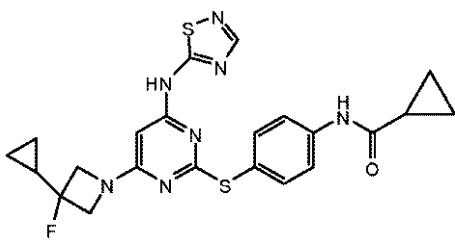


I-2

20

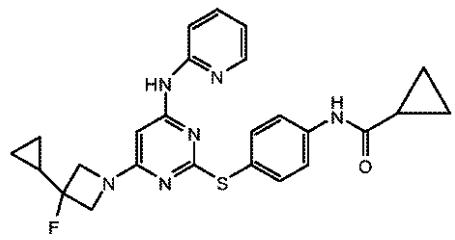


I-3



I-4

30

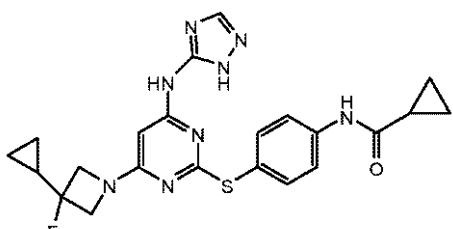


I-5

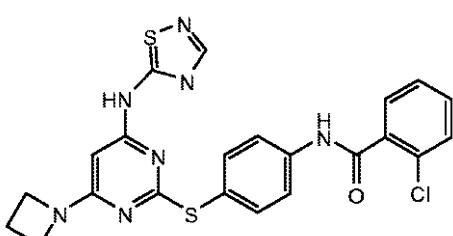
40

【 0 0 4 3 】

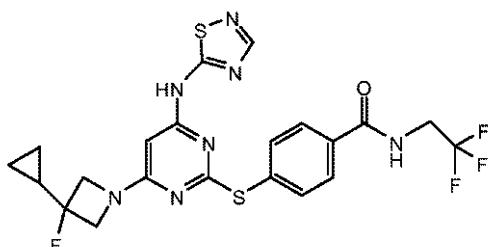
【化17-2】



I-6



I-7



I-8

10

20

本発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics、第75版に従って、同定される。加えて、有機化学の一般的な原理は、例えば、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito: 1999年および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、編者: Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons、New York: 2001年を含めた当業者に公知のテキストに記載されており、これらの内容はすべて、参照により本明細書中に援用される。

【0044】

本明細書中に記載されている指定の原子数範囲には、任意の整数が含まれる。例えば、1~4個の原子を有する基は、1個、2個、3個または4個の原子を有することができる。

30

40

【0045】

本明細書中に記載されている本発明の化合物は、任意選択で、上で一般的に示したような置換基、または本発明の特定の綱、亜綱および種によって例示されているような置換基など、1つまたは複数の置換基で置換することができる。句「任意選択で置換されている」は、句「置換されている、または無置換である」と交換可能に使用されていることが理解されよう。一般に、用語「置換されている」は、用語「任意選択で」が先行しているかどうかにかかわらず、所与の構造における水素ラジカルの、特定の置換基のラジカルによる置き換えを指す。特に明記しない限り、任意選択で置換される基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造における2つ以上の位置を特定の群から選択される2つ以上の置換基で置換する場合には、位置ごとに置換

50

基は同じであっても異なっていてもよい。本発明によって構想される置換基の組合せは、好ましくは、安定または化学的に実行可能な化合物が形成される組合せである。

【0046】

本明細書中で使用する用語「安定」とは、本明細書中に開示されている目的の1つまたは複数のための生成、検出、好ましくは回収、精製および使用を可能にするための条件にさらした場合に実質的には変化しない化合物を指す。一部の実施形態においては、安定化合物または化学的に可能な化合物は、水分がない場合に、または他の化学的反応性の高い条件において、40℃以下の温度で少なくとも1週間保持した場合に実質的には変化しない化合物である。

【0047】

10

本明細書中で使用する用語「脂肪族」または「脂肪族基」等は、完全に飽和している、または1つもしくは複数の不飽和単位を含み、分子の残りとの単一の結合点を有する、枝分かれしていないかまたは枝分かれした、直鎖または環状の、置換または無置換炭化水素を意味する。適切な脂肪族基として、線状または枝分かれした、置換または無置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、sec-ブチル、ビニル、n-ブテニル、エチニルおよびtert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

用語「脂環式」（または「炭素環」または「カルボシクリル」または「シクロアルキル」等）とは、完全に飽和している、または1つもしくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りとの単一の結合点を有する単環式C₃～C₈炭化水素または二環式C₈～C₁₂炭化水素（前記二環系内の個々のいずれの環も3～7員である）を指す。適切な脂環式基として、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な例としては、シクロヘキシル、シクロプロペニルおよびシクロブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0049】

本明細書中で使用する用語「アルキル」は、完全に飽和し、分子の残りとの単一の結合点を有する枝なしままたは枝分かれした直鎖炭化水素を意味する。アルキル基の具体的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、sec-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0050】

用語「シクロアルキル」とは、完全に飽和し、分子の残りとの単一の結合点を有する単環式炭化水素を指す。適切なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

本発明の化合物において、環には、線形縮合環、架橋環、またはスピロ環状の環が含まれる。架橋脂環式基の例として、ビシクロ[3.3.2]デカン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタンおよびビシクロ[3.2.2]ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

40

本明細書中で使用する用語「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」等は、1つまたは複数の環員が独立に選択されたヘテロ原子である非芳香族、単環式または二環式の環を意味する。一部の諸実施形態においては、「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」基は3～10個の環員を有し、1つまたは複数の環員が酸素、硫黄、窒素またはリンから独立に選択されたヘテロ原子である。この系における各環は、3～7個の環員を含む。架橋複素環の例として、7-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよび3-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0053】

適切な複素環として、3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンゾイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラ

50

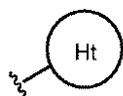
ニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが挙げられるが、これらに限定されない。 10

【0054】

本明細書中で使用する用語「Ht」は、「He t」と交換可能で、

【0055】

【化18】



である。 20

【0056】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはシリコン（窒素、硫黄、リンまたはシリコンの任意の酸化形状、任意の塩基性窒素の四級化形状、複素環の置換可能窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおいてのように)、NH(ピロリジニルにおいてのように)またはNR⁺(N-置換ピロリジニル中においてのように)を含めて）を意味する。

【0057】

用語「アリール」は、合計5～12個の環員を有する単環式または二環式の環を指し、ここで、この系内の少なくとも1つの環が芳香族で、この系内の各環は3～7個の環員を含む。この用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用することができる。用語「アリール」はまた、以下で定義するヘテロアリール環系も指す。 30

【0058】

用語「ヘテロアリール」は、合計5～12個の環員を有する単環式または二環式の環を指し、ここで、この系内の少なくとも1個の環は芳香族であり、この系内の少なくとも1個の環は、1個またはそれ以上のヘテロ原子を含み、ここでこの系内の各環は、3～7個の環員を含む。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用することができる。適切なヘテロアリール環として、2-フラン、3-フラン、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリルおよび5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ブリニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）、 40

およびイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、または4-イソキノリニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

本明細書中で使用する用語「不飽和」は、ある部分が1個または複数個の不飽和単位を有することを意味する。

【0060】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0061】

本明細書中で使用する用語「保護基」は、多官能性化合物における1つまたは複数の所望の反応部位を一時的にロックするために使用される薬剤を指す。特定の実施態様においては、保護基は、以下の特徴の1つもしくは複数、または好ましくは、すべてを有する：a) 良好的な収率で選択的に反応して、他の反応部位の1つまたは複数で起こる反応に対して安定である保護された基質を生じさせる；およびb) 再生された官能基を攻撃しない試薬により、良好な収率で選択的に除去可能である。例示的な保護基は、Greene, T. W., Wuts, P. Gの「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York: 1999年およびこの他の諸版に詳述されており、その内容はすべて、参考により本明細書中に援用される。

本明細書中で使用する用語「窒素保護基」は、多官能性化合物における1つまたは複数の所望の窒素反応部位を一時的にロックするために使用される薬剤を意味する。好ましい窒素保護基もまた、上で例示した特徴を有し、一部の例示的な窒素保護基はまた、Greene, T. W., Wuts, P. Gの「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York: 1999年の第7章に詳述されており、その内容はすべて、参考により本明細書中に援用される。

【0062】

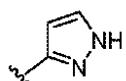
特に明記しない限り、本明細書中で示す構造はまた、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体（すなわち、立体配座））形状；例えば、各非対称中心のRおよびS立体配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)立体配座異性体を含むものとする。したがって、本発明の化合物の单一の立体化学異性体だけでなく鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体（すなわち、立体配座）混合物は、本発明の範囲内である。

【0063】

特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形状が、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、置換基は、任意の回転可能結合の周りを自由に回転することができる。例えば、

【0064】

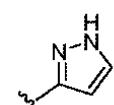
【化19】



と表される置換基は、

【0065】

【化20】



も示している。同様に、

【0066】

10

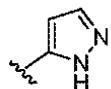
20

30

40

50

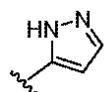
【化 2 1】



と表される置換基は、

【0 0 6 7】

【化 2 2】



10

も示している。

【0 0 6 8】

加えて、特に明記しない限り、本明細書中で示す構造はまた、1つまたは複数の同位体的に富んだ原子の存在下においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き換える、あるいは炭素を¹³Cまたは¹⁴Cに富んだ炭素で置き換えること以外は本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析手段またはプローブとして、有用である。

【0 0 6 9】

20

本発明の化合物は、一般的に当業者に公知であるステップを用いて本明細書を考慮して調製することができる。それらの化合物は、LCMS(液体クロマトグラフィー質量分析)およびNMR(核磁気共鳴)を含むがこれらに限定されない公知の方法によって分析することができる。以下に示す具体的な条件はほんの一例にすぎず、本発明の化合物を作製するために使用することができる条件の範囲を限定するものではないことを理解されたい。代わりに本発明は、本発明の化合物を作製するために本明細書を考慮すると当業者には明らかであろう条件も含む。特に明記しない限り、以下のスキーム中の変数はすべて本明細書中で定義しているとおりである。

【0 0 7 0】

以下の略語を使用する。

30

【0 0 7 1】

HPLCは高速液体クロマトグラフィーである。

【0 0 7 2】

LCMSは液体クロマトグラフィー質量分析である。

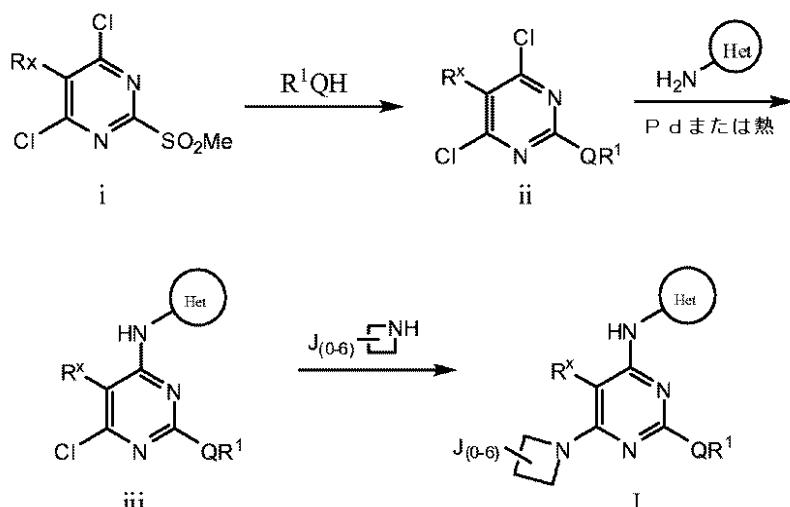
【0 0 7 3】

¹H NMRは核磁気共鳴である。

【0 0 7 4】

【化 2 3】

スキーム I



10

上記スキーム I は、本発明の化合物を作製するための一般的な方法を示す。ジクロロピリジン i を $HQ - R^1$ と混ぜ合わせて中間体 ii を形成し、この中間体 ii が、Pd または熱とアミノヘテロアリールで処理すると、アミノピリミジン iii を形成する。アミノピリミジン iii をアゼチジンと混ぜ合わせて、式 I の化合物を形成する。

20

【0075】

加えて、本発明の化合物は、米国特許第 6 8 4 6 9 2 8 号、米国特許第 7 1 7 9 8 2 6 号、米国特許第 7 1 7 9 8 2 6 号および米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 0 9 9 8 1 号に示す方法に従って調製することができる。

【0076】

したがって、本発明は、本発明の化合物を作製するためのプロセスに関する。

【0077】

本発明の化合物の活性を評価するための方法（例えば、キナーゼアッセイ）は当該技術分野で公知であり、上記の例にも記載されている。

【0078】

30

タンパク質キナーゼ阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞系で分析することができる。インビトロアッセイとしては、キナーゼ活性または活性化キナーゼの ATP アーゼ活性の阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイでは、阻害剤がタンパク質キナーゼに結合する能力を定量するが、結合前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤 / キナーゼ錯体を分離し、結合している放射性標識（radio label）の量を決定することによって、または既知の放射性リガンドに結合しているキナーゼで新しい阻害剤をインキュベートする競争実験を行うことによって測定することができる。

【0079】

本発明の別の態様は、生体試料におけるキナーゼ活性の抑制に関する。この方法は、式 I の化合物または前記化合物を含む組成物に前記生体試料を接触させることを含む。本明細書中で使用する用語「生体試料」は、細胞培養またはその抽出物、哺乳動物から得られる生検材料またはその抽出物、ならびに血液、だ液、尿、大便、精液、涙、もしくは他の体液またはその抽出物を含むがこれらに限定されないインビトロまたはエキソビオ試料を意味する。

40

【0080】

生体試料におけるキナーゼ活性の阻害は、当業者には公知である様々な目的に有用である。このような目的の例として、輸血、臓器移植、生体標本保存および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

50

生体試料におけるキナーゼ活性の阻害は、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究、このようなキナーゼによって仲介される細胞内情報伝達経路の研究、新たなキナーゼ阻害剤の比較評価にも有用である。

【0082】

オーロラタンパク質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩を、動物または人間への投与のために処方して医薬組成物とすることができます。オーロラ介在状態を治療または予防するために有効な量のオーロラタンパク質阻害剤と、薬学的に許容可能なキャリアとを含むこれらの医薬組成物は、本発明の別の実施形態である。

【0083】

本明細書中で使用する用語「オーロラ介在状態」または「オーロラ介在疾患」は、オーロラ（オーロラA、オーロラBおよびオーロラC）が一因となることが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。このような状態として、癌、増殖性障害および骨髄増殖性障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0084】

骨髄増殖性障害の例として、真性赤血球増加症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性骨髓単球性白血病、好酸球增多症候群、若年性骨髓単球性白血病および全身性マスト細胞疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

用語「癌」には、以下の癌：類表皮 口腔：口腔前庭部癌、口唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌；噴門：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原生癌（扁平上皮細胞または類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化管：食道癌（扁平上皮癌、喉頭癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、すい臓癌（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（small bowel）または小腸（small intestines）癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ（Kaposi）肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel）または大腸（large intestines）癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸癌、結腸-直腸癌、結腸直腸癌、直腸癌；泌尿生殖器官：腎臓癌（腺癌、ビルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道の癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、精巣癌（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛上皮腫、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭骨腫瘍（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜腫瘍（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳腫瘍（神経膠星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、脳室上衣細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕）、多形性神経膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮癌（子宮内膜癌）、頸癌（子宮頸癌、前腫瘍性子宮頸部形成異常）、卵巢癌（卵巢悪性腫瘍〔漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、分類不能癌〕、顆粒層包膜細胞腫瘍、セルトーリ-ライディヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黑色腫）、腫瘍（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌（癌腫）、乳癌；血液：血液癌（骨髓性白血〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髓増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕ヘアリーセル；リンパ球系疾患；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ（Kaposi）肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、蟹足腫、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌；甲状腺髓様癌、未

10

20

30

40

50

分化甲状腺癌、多発性内分泌腺腫症 2 A 型、多発性内分泌腺腫症 2 B 型、家族性甲状腺腫様癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫；ならびに副腎：神経芽細胞腫も含まれるが、これらに限定されない。したがって、本明細書中に規定されている用語「癌性細胞」には、上で特定した状態のいずれか 1 つに苦しめられている細胞が含まれる。一部の諸実施形態においては、癌は、直腸結腸癌、甲状腺癌または乳癌から選択される。

【0086】

一部の諸実施形態において、本発明の化合物は、結腸直腸癌、甲状腺癌、乳癌、肺癌などの癌、および真性赤血球増加症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、好酸球增多症候群、若年性骨髄単球性白血病および全身性マスト細胞疾患などの骨髄増殖性障害の治療に有用である。

10

【0087】

一部の諸実施形態において、本発明の化合物は、造血障害、特に、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、急性前骨髄球性白血病 (A P L)、急性リンパ性白血病 (A L L) の治療に有用である。

【0088】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容可能な誘導体またはプロドラッグを、上記疾患を治療または予防するために組成物中で使用することもできる。

【0089】

「薬学的に許容可能な誘導体またはプロドラッグ」とは、任意の薬学的に許容可能なエステル、受容体に投与すると、本発明の化合物またはその抑制的に活性な代謝物もしくは残分を直接または間接的に提供することができる、本発明の化合物のエステルまたは他の誘導体の塩を意味する。このような誘導体またはプロドラッグとしては、このような化合物を患者に投与した場合に、(例えは、経口投与された化合物がより容易に血液中に吸収されることを可能にすることによって) 本発明の化合物のバイオアベイラビリティーを増大させる、または親種に対して生物学的区画 (例えは、脳もしくはリンパ系) への親化合物の送達を高める誘導体またはプロドラッグが挙げられる。

20

【0090】

本発明の化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグの例としては、エステル類、アミノ酸エステル類、リン酸エステル類、金属塩およびスルホン酸エステル類が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0091】

本発明の化合物は、治療用に自由な形で、または適切な場合には、薬学的に許容可能な塩として存在することができる。

【0092】

本明細書中で使用する用語「薬学的に許容可能な塩」は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応などがなく人間および下等動物の組織と接触させて使用するために適しており、また妥当なベネフィット / リスク比に見合った化合物の塩を指す。

【0093】

本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩として、適切な無機および有機の酸および塩基から得られる塩が挙げられる。これらの塩は、化合物の最終的な分離および精製中に原位置で (in situ) 調製することができる。酸付加塩は、1) 遊離塩基 (free - base) 形態の精製化合物を適切な有機または無機酸と反応させ、2) このようにして形成された塩を分離することによって調製することができる。

40

【0094】

適切な酸性塩の例として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脑、カンファー-スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタノエート、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩

50

、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホネート、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、硝酸塩、シウ酸塩、パルモエート、ペクチネート、過硫酸塩、3-フェニルプロピオネート、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシレートおよびウンデカン酸塩が挙げられる。シウ酸などの他の酸は、それら自体では薬学的に許容可能ではないが、本発明の化合物およびそれら化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製において使用することができる。

【0095】

塩基付加塩は、1) その酸性型の精製化合物を適切な有機または無機塩基と反応させ、2) このようにして形成された塩を分離することによって調製することができる。

10

【0096】

適切な塩基から得られる塩として、アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよびN⁺ (C₁~₄アルキル)₄塩が挙げられる。本発明により、本明細書中に開示されている化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化が構想される。このような四級化によって、水溶性もしくは油溶性または分散性生成物を得ることができる。

【0097】

塩基付加塩には、アルカリまたはアルカリ土類金属塩も含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらなる薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。他の酸および塩基は、それら自体では薬学的に許容可能ではないが、本発明の化合物およびそれら化合物の薬学的に許容可能な酸または塩基付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製において使用することができる。

20

【0098】

これらの医薬組成物において使用することができる薬学的に許容可能なキャリアとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清蛋白、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート類、ワックス類、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-プロック重合体、ポリエチレングリコールならびに羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0099】

本発明の組成物は、経口投与することも、非経口で投与することも、吸入噴霧によって投与することも、局所的に投与することも、直腸内に投与することも、経鼻的に投与することも、口腔投与することも、経膣的に投与することも、または埋め込まれた貯蔵器を介して投与することもできる。本明細書中で使用する用語「非経口的」には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、腹腔内、肝臓内、病変内局注ならびに頭蓋内注射または注入技法が含まれる。

40

【0100】

本発明の組成物の無菌注射可能剤型は、水性または油性懸濁液であってよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤と懸濁化剤とを用いて、当該技術分野で公知の技法に従って処方することができる。無菌注射可能剤は、例えば、1, 3-ブタンジオールにおける溶液のように、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒における無菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。許容可能なビヒクルおよび溶媒の中で、水、リ

50

ンゲル液および等張食塩水を使用することができる。加えて、無菌の不揮発油が、溶媒または懸濁媒として従来から使用される。このために、合成モノまたはジグリセリドを含む無刺激不揮発油を使用することができる。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体が、オリーブ油やヒマシ油など薬学的に許容可能な天然油のように、特に、それら天然油をポリオキシエチル化したものにおいては、注射可能物質の調製において有用である。これらの油溶液または油懸濁液は、カルボキシメチルセルロースや、エマルションおよび懸濁液を含めた薬学的に許容可能な剤形の処方において一般的に使用されている類似の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含むことができる。T w e e n 、 S p a n 、他の乳化剤など、一般的に使用されている他の界面活性剤、または薬学的に許容可能な固体、液体または他の剤形の製造において一般的に使用されているバイオアベイラビリティーエンハンサーも、処方の目的のために使用することができる。

【 0 1 0 1 】

本発明の医薬組成物は、カプセル、タブレット、水性懸濁液または溶液が含まれるがこれらに限定されない経口的に許容可能な任意の剤形で、経口投与することができる。経口使用のためのタブレットの場合、一般的に使用するキャリアとして、ラクトースおよびコーンスタークを挙げることができる。ステアリン酸マグネシウムなどの平滑剤を添加することもできる。カプセルの形における経口投与では、有用な希釈剤として、ラクトースおよび乾燥コーンスタークを挙げることができる。水性懸濁液が経口使用に必要となる場合には、活性成分を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせることができる。必要であれば、一部の甘味剤、着色剤または着香剤を添加することもできる。

【 0 1 0 2 】

あるいは、本発明の医薬組成物を、直腸投与向けの坐薬の形で投与することもできる。これらは、室温で固体であるが直腸温度では液体である適切な非刺激性賦形剤と作用薬を混合することによって調製することができ、したがって直腸内で溶融して薬剤を放出することになる。このような材料として、カカオ脂、蜜ろうおよびポリエチレングリコールを挙げることができる。

【 0 1 0 3 】

本発明の医薬組成物は、特に、治療の標的が、目、皮膚または下部腸管の疾患を含めた、局所的適用によって容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合には、局所的に投与することもできる。これらの領域または器官の各々に対して適切な局所製剤を調製することができる。

【 0 1 0 4 】

下部腸管のための局所適用は、肛門坐剤製剤（上記参照）または適切な浣腸製剤によって達成できる。局所経皮パッチを使用することもできる。

【 0 1 0 5 】

局所適用では、1種または複数種のキャリア中に懸濁または溶解させた有効成分を含む適切な軟膏中に本医薬組成物を処方することができる。本発明の化合物を局所投与するためのキャリアとしては、鉛油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、1種または複数種の薬学的に許容可能なキャリア中に懸濁または溶解させた有効成分を含む適切なローション剤またはクリーム中に本医薬組成物を処方することができる。適切なキャリアとしては、鉛油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 0 6 】

眼科用では、pH調整した等張の無菌食塩水の微粉化懸濁剤として、またはpH調整した等張の無菌食塩水の溶液として、塩化ベンジルアルコニウム（benzyl alcohol chloride）などの防腐剤の有無にかかわらず医薬組成物を処方することができる。あるいは、眼科用では、ワセリンなどの軟膏中で医薬組成物を処方することが

10

20

30

40

50

できる。

【0107】

本発明の医薬組成物を、経鼻アロゾルまたは鼻孔吸入によって投与することもできる。このような組成物は、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティーを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用する生理食塩水溶液として調製することができる。

【0108】

単一剤形を生成するためにキャリア材料と組み合わせることができるキナーゼで阻害剤の量は、処理するホスト、特定の投与形態および指標に応じて異なる。一実施形態においては、阻害剤の投与量0.01~100mg/kg体重/日を、これらの組成物を受け取る患者に投与することができるよう、組成物を処方すべきである。別の実施形態においては、阻害剤の投与量0.1~100mg/kg体重/日を、これらの組成物を受け取る患者に投与することができるよう、組成物を処方すべきである。

10

【0109】

任意の特定の患者用の具体的な投与量および治療計画は、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬剤の組合せ、ならびに治療する医師の判断および治療する特定の疾患の重症度を含めた様々な要因に依存することになることも理解されたい。阻害剤の量も、組成物中の特定の化合物に依存することになる。

【0110】

別の実施形態によれば、本発明は、癌、増殖性障害または骨髄増殖性障害を治療または予防する方法を提供する。この方法は、本明細書中に記載されている化合物または医薬組成物の1つを患者に投与するステップを含む。

20

【0111】

本発明で使用する用語「患者」は、人間を含めた動物を意味する

一部の諸実施形態においては、前記方法を使用して、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性骨髄性白血病(CML)または急性リンパ性白血病(ALL)を治療または予防する。

【0112】

他の諸実施形態においては、前記方法を使用して、真性赤血球増加症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病、好酸球增多症候群、若年性骨髄単球性白血病および全身性マスト細胞疾患などの骨髄増殖性障害を治療または予防する。

30

【0113】

さらに他の諸実施形態においては、前記方法を使用して、乳癌、結腸癌、前立腺癌、皮膚癌、すい臓癌、脳腫瘍、尿生殖器官の癌、リンパ系の癌、胃癌、喉頭癌、ならびに肺腺癌、肺小細胞癌および肺非小細胞癌を含めた肺癌などの癌を治療または予防する。

【0114】

別の実施形態は、癌を治療または予防する方法を提供する。この方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む。

【0115】

本発明の別態様は、患者におけるキナーゼ活性の抑制に関し、この方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む。一部の諸実施形態においては、前記キナーゼがオーロラキナーゼ(オーロラA、オーロラB、オーロラC)、Ab1、Arg、FGFR1、MELK、MLK1、MuSK、RetまたはTrkAである。

40

【0116】

治療または予防しようとする特定の状態に応じて、追加の薬剤を本発明の化合物と共に投与することができる。症例によっては、これら追加の薬剤は通常、同じ状態を治療または予防するために投与される。例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤を本発明の化合物と組み合わせて、増殖性疾患を治療することができる。

50

【0117】

本発明の別の態様は、治療を必要とする被験者における癌を治療する方法を対象とし、この方法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、別の治療薬との連続投与または同時投与を含む。一部の諸実施形態においては、前記追加の治療薬が、抗癌剤、抗増殖剤または化学治療剤から選択される。

【0118】

一部の諸実施形態においては、前記追加の治療薬が、カンプトテシン、M E K 抑制剤：U 0 1 2 6、K S P（キネシンスピンドルタンパク質）抑制剤、アドリアマイシン、インターフェロンおよびシスプラチニンなどの白金誘導体から選択される。

【0119】

他の諸実施形態においては、前記追加の治療薬が、タキサン類、b c r - a b l の抑制剤（グリベック、ダサチニブ、ニロチニブなど）、E G F R の阻害剤（タルセバやイレッサなど）、D N A 損傷薬（シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、トポイソメラーゼ阻害剤、アントラサイクリン）および代謝拮抗物質（A r a C や 5 - F U など）から選択される。

【0120】

一実施形態においては、前記追加の治療薬がダサチニブまたはニロチニブである。

【0121】

別の実施形態においては、前記追加の治療薬がダサチニブである。

【0122】

別の実施形態においては、前記追加の治療薬がニロチニブである。

【0123】

さらに他の諸実施形態においては、前記追加の治療薬が、カンプトテシン、ドキソルビシン、イダルビシン、シスプラチニン、タキソール、タキソテール、ビンクリスチニン、タルセバ、M E K 阻害剤、U 0 1 2 6、K S P 阻害剤、ボリノスタット、グリベック、ダサチニブおよびニロチニブから選択される。

【0124】

別の実施形態においては、前記追加の治療薬が、H e r - 2 抑制剤（ハーセプチニンなど）、H D A C 抑制剤（ボリノスタットなど）、V E G F R 抑制剤（アバスチニンなど）、c - K I T およびF L T - 3 抑制剤（スニチニブなど）、B R A F 抑制剤（B a y e r 社のB A Y 4 3 - 9 0 0 6 など）、M E K 抑制剤（P f i z e r 社のP D 0 3 2 5 9 0 1 など）、ならびに紡錘体阻害剤（エポシロンなど）およびパクリタキセル蛋白結合粒子（アブラキサン（登録商標）など）から選択される。

【0125】

本発明の発明抗癌剤と組み合わせて使用することができる他の療法または抗癌剤として、外科手術、放射線治療（少ない例ではあるがほんの数例を挙げると、線、中性子ビーム放射線治療、電子ビーム放射線治療、プロトン治療、プラキセラピーおよび全身性放射線アイソトープ治療）、内分泌療法、生物学的反応変性剤（ほんの数例を挙げると、インターフェロン、インターロイキンおよび腫瘍壞死因子（T N F ））、加温療法あるいは寒冷治療、任意の悪影響を弱める作用薬（例えば、制吐剤）、および他の認可された化学治療薬が挙げられる。化学治療薬としては、アルキル化薬（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド）、抗代謝物（メトトレキセート）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（6 - メルカブトプリン、5 - フルオロウラシル、シタラビル、ゲムシタビン）、紡錘体阻害剤（ビンクリスチニン、ビンクリスチニン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチニン、カルボプラチニン）、酵素（アスパラギナーゼ）ならびにホルモン（タモキシフェン、ロイブロリド、フルタミドおよびメゲストール）、G l e e v e c（登録商標）、デキサメタゾンおよびシクロホスファミドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0126】

本発明の化合物は、下記治療薬と組み合わせて癌治療に有用となることがある。アバレリックス (abarelix) (Plenaxis depot (登録商標)) ; アレデスロイキン (aldesleukin) (Prokine (登録商標)) ; アルデスロイキン (Aldesleukin) (Proleukin (登録商標)) ; アレムツズマブ (Alemtuzumab) (Campath (登録商標)) ; アリトレチノイン (alitretinoin) (Panretin (登録商標)) ; アロプリノール (allopurinol) (Zyloprim (登録商標)) ; アルトレタミン (alretamine) (Hexalen (登録商標)) ; アミフォスチン (amifostine) (Ethyol (登録商標)) ; アナストロゾール (anastrozole) (Arimidex (登録商標)) ; 三酸化砒素 (Trisenox (登録商標)) ; アスパラギナーゼ (asparaginase) (Elspar (登録商標)) ; アザシチジン (azacitidine) (Vidaza (登録商標)) ; ベバキュジマブ (bevacuzimab) (Avastin (登録商標)) ; ベキサロテンカプセル (bexarotene capsules) (Targretin (登録商標)) ; ベキサロテンゲル (bexarotene gel) (Targretin (登録商標)) ; ブレオマイシン (bleomycin) (Blenoxane (登録商標)) ; ボルテゾミブ (bortezomib) (Velcade (登録商標)) ; ブサルファン静脈内 (busulfan intravenous) (Busulfex (登録商標)) ; ブサルファン経口 (busulfan oral) (Myleran (登録商標)) ; カルステロン (camlusterone) (Methosarb (登録商標)) ; キャペシタbine (capécitabine) (Xeloda (登録商標)) ; カルボプラチニン (carboplatin) (Paraplatin (登録商標)) ; カルムスチニン (carmustine) (BCNU (登録商標)、BiCNU (登録商標)) ; カルムスチニン (carmustine) (Gliadel (登録商標)) ; Polifeprasan 20 Implant 付きのカルムスチニン (Gliadel Wafer (登録商標)) ; セレコキシブ (celecoxib) (Celebrex (登録商標)) ; セツキシマブ (cetuximab) (Erbitux (登録商標)) ; クロラムブシリル (chlorambucil) (Leukeran (登録商標)) ; シスプラチニン (cisplatin) (Platinol (登録商標)) ; クラドリビン (cladribine) (Leustatin (登録商標)、2-CdA (登録商標)) ; クロファラビン (clofarabine) (Clofar (登録商標)) ; シクロホスファミド (cyclophosphamide) (Cytoxan (登録商標)、Neosar (登録商標)) ; シクロホスファミド (Cytoxan Injection (登録商標)) ; シクロホスファミド (Cyt oxan Tablet (登録商標)) ; シトラビン (Cytosar-U (登録商標)) ; シトラビンリポソーマル (cytarabine liposomal) (DepoCyt (登録商標)) ; ダカルバジン (dacarbazine) (DTIC-Dome (登録商標)) ; ダクチノマイシン (dactinomycin)、アクチノマイシン (actinomycin) D (Cosmegen (登録商標)) ; ダルベポエチン (Darbepoetin alfa) (Aranesp (登録商標)) ; ダウノルビシン・リポソーマル (Danuoxome (登録商標)) ; ダウノルビシン、ダウノマイシン (Daunorubicin (登録商標)) ; ダウノルビシン、ダウノマイシン (Cerubidine (登録商標)) ; デニロイキン・ジフチトックス (Denileukin diftitox) (Ontak (登録商標)) ; デキスラゾキサン (dexrazoxane) (Zinecard (登録商標)) ; ドセタキセル (docetaxel) (Taxotere (登録商標)) ; ドキソルビシン (doxorubicin) (Adriamycin PFS (登録商標)) ; ドキソルビシン (Adriamycin (登録商標)、Rubex (登録商標)) ; ドキソルビシン (Adriamycin PFS Injection (登録商標)) ; ドキソルビシン・リポソーマル (Doxil (登録商標)) ; ドロモスタノロン・プロピオナート (dromostanolone prop 10 20 30 40 50

ionate) (dromostanolone (登録商標)) ; ドロモスタノロン・ブロピオナート (dromostanolone propionate) (master one injection (登録商標)) ; エリオットのB溶液 (Elliot's B Solution (登録商標)) ; エピルビシン (epirubicin) (E11ence (登録商標)) ; エポエチン (epogen (登録商標)) ; エルロチニブ (erlotinib) (Tarceva (登録商標)) ; エストラムスチン (estramustine) (Emcyt (登録商標)) ; エトポシドホスファート (etoposide phosphate) (Etopophos (登録商標)) ; エトポシド (etoposide)、VP-16 (Vepesid (登録商標)) ; エキセメスタン (exemestane) (Aromasin (登録商標)) ; フィルグラスチム (Filgrastim) (Neupogen (登録商標)) ; フロクスリジン (flouxuridine) (動脈内) (FUDR (登録商標)) ; フルダラビン (Fludarabine (登録商標)) ; フルオロウラシル (fluorouracil)、5-FU (Adrucil (登録商標)) ; フルベストラント (fulvestrant) (Faslodex (登録商標)) ; ゲフィチニブ (gefitinib) (Iressa (登録商標)) ; ゲムシタビン (Gemzar (登録商標)) ; ゲムツズマブオゾガミシン (gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg (登録商標)) ; 酢酸ゴセレリン (gosereelin acetate) (Zoladex Implant (登録商標)) ; 酢酸ゴセレリン (Zoladex (登録商標)) ; 酢酸ヒストレリン (histrelin acetate) (Histrelin implant (登録商標)) ; ヒドロキシ尿素 (Hydrea (登録商標)) ; イブリツモマブ・チウキセタン (Ibrutinomab Tiuxetan) (Zevalin (登録商標)) ; イダルビシン (Idamycin (登録商標)) ; イホスファミド (ifosfamide) (IFEX (登録商標)) ; イマチニブ・メシラート (imatinib mesylate) (Gleevec (登録商標)) ; インターフェロン 2a (Roferon A (登録商標)) ; インターフェロン - 2b (Intron A (登録商標)) ; イリノテカン (irinotecan) (Camptosar (登録商標)) ; レナリドミド (lenalidomide) (Revlimid (登録商標)) ; レトロゾール (Femara (登録商標)) ; ロイコボリン (leucovorin) (Wellcovorin (登録商標), Leucovorin (登録商標)) ; 酢酸リュープロリド (Leuprolide A acetate) (Eligard (登録商標)) ; レバミソール (levamisole) (Ergamisol (登録商標)) ; ロムスチン (lomustine)、CCNU (CeeBU (登録商標)) ; メクロレタミン (meclorethamine)、ナイトロジエンマスター (nitrogen mustard) (Mustargen (登録商標)) ; 酢酸メゲストロール (megestrol acetate) (Megace (登録商標)) ; メルファラン (melphalan)、L-PAM (Alkeran (登録商標)) ; メルカプトプリン (mercaptopurine)、6-MP (Purinethol (登録商標)) ; メスナ (mesna) (Mesnex (登録商標)) ; メスナ (mesna) (Mesnex tabs (登録商標)) ; メトトレキサート (methotrexate) (Methotrexate (登録商標)) ; メトクサレン (methoxsalen) (Uvadex (登録商標)) ; マイトマイシンC (mitomycin C) (Mutamycin (登録商標)) ; ミトタン (mitotane) (Lysodren (登録商標)) ; ミトキサントロン (mitoxantrone) (Novantrone (登録商標)) ; ナンドロロン・フェンプロピオナート (nandrolone phenpropionate) (Durabolin-50 (登録商標)) ; ネララビン (nelarabine) (Arranon (登録商標)) ; ノフェツモマブ (Nofetumomab) (Verluma (登録商標)) ; オプレルベキン (Oprelvekin) (Neumega (登録商標)) ; オキサリプラチン (oxaliplatin) (Eloxatin (登録商標)) ; パクリタキセル (paclitaxel) (Paxene (登録商標)) ; パクリタキセル (paclitaxel) (10 20 30 40 50 50)

Taxol (登録商標)) ; パクリタキセルタンパク質結合粒子 (paclitaxel protein-bound particles) (Abraxane (登録商標)) ; パリフェルミン (palifermin) (Kepivance (登録商標)) ; パミドロナート (pamidronate) (Aredia (登録商標)) ; ペガデマーセ (pegademase) (Adagen (Pegademase Bovine) (登録商標)) ; ペガスパルガーセ (pegaspargase) (Oncaspar (登録商標)) ; ペグフィルグラスチム (Pegfilgrastim) (Neulasta (登録商標)) ; ベメトレキセドニナトリウム (pemetrexed disodium) (Alimta (登録商標)) ; ペントスタチン (pentostatin) (Nipent (登録商標)) ; ピポブロマン (pipobroman) (Vercyte (登録商標)) ; プリカマイシン (plicamycin) 、ミトラマイシン (mithramycin) (Mithracin (登録商標)) ; ポルフィマー・ナトリウム (porfimer sodium) (Photofrin (登録商標)) ; プロカルバジン (procabazine) (Matulane (登録商標)) ; キナクリン (quinacrine) (Atabrine (登録商標)) ; ラスブリカーゼ (Rasburicase) (Elitek (登録商標)) ; リツキシマブ (Rituximab) (Rituxan (登録商標)) ; サルグラモスチム (sargramostim) (Leukine (登録商標)) ; サルグラモスチム (Sargramostim) (Prokine (登録商標)) ; ソラフェニブ (Nexavar (登録商標)) ; ストレプトゾシン (streptozocin) (Zanosar (登録商標)) ; マレイン酸スニチニブ (sunitinib maleate) (Sutent (登録商標)) ; タルク (talc) (Sclerosol (登録商標)) ; タモキシフェン (Nolvadex (登録商標)) ; テモゾロミド (temozolomide) (Temodar (登録商標)) ; テニポシド (teniposide) ; VM-26 (Vumon (登録商標)) ; テストラクトン (testolactone) (Teslacl (登録商標)) ; チオグアニン (thioguanine) 、6-TG (Thioguanine (登録商標)) ; チオテパ (thiotepa) (Thioplex (登録商標)) ; トポテカン (topotecan) (Hycamptin (登録商標)) ; トレミフェン (toremifene) (Fareston (登録商標)) ; トシツモマブ (Tositumomab) (Bexxar (登録商標)) ; トシツモマブ (Tositumomab) / I-131トシツモマブ (Bexxar (登録商標)) ; トラスツズマブ (Trastuzumab) (Herceptin (登録商標)) ; トレチノイン (tretinoin) 、ATRA (Vesanoid (登録商標)) ; ウラシルマスター (Uracil Mustard) (Uracil Mustard Capsules (登録商標)) ; バルルビシン (valrubicin) (Valstar (登録商標)) ; ビンブラスチン (vinblastine) (Velban (登録商標)) ; ビンクリスチ (vincristine) (Oncovin (登録商標)) ; ビノレルビン (vinorelbine) (Navelbine (登録商標)) ; ゾレドロナート (zoledronate) (Zometa (登録商標)) およびボリノスタット (vorinostat) (Zolinza (登録商標)) 。

【0127】

最新の癌治療のより包括的な議論に関しては、<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>におけるFDAが認可した腫瘍薬剤のリスト、およびThe Merck Manual、第17版、1999年を参照のこと。これらの内容はすべて参照により本明細書に援用される。

【0128】

別の実施形態は、組み合わせた製剤の同時、別個または連続使用を提供する。

10

20

30

40

50

【0129】

それら追加の作用薬は、キナーゼ阻害剤含有化合物または組成物とは別に、反復投与法の一部として投与することができる。あるいは、それらの作用薬は、単一剤形の一部であっても、単一組成物中でキナーゼ阻害剤と共に混ぜ合わせてもよい。

【0130】

本発明をより十分に理解するために、以下の調製および試験の実施例について説明する。これらの実施例は、単に説明のためにすぎず、決して本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。ここで引用する文献はすべて、参照により本明細書中に援用される。

【実施例】

【0131】

本明細書中で使用する用語「R_t（分）」は、化合物に関連する分単位のHPLC保持時間を指す。特に明記しない限り、報告されている保持時間を得るために利用したHPLC法は以下のとおりである。

【0132】

カラム：ACE C8カラム、4.6×150mm

グラジエント：0～100% アセトニトリル+メタノール 60：40 (20mM三リン酸エステル)

流量：1.5mL/分

検出：225nm

質量分析の試料は、エレクトロスプレーイオン化を伴う単一MSモードで作動するMicroMass Quattro Micro質量分析計で分析した。クロマトグラフィーを用いて質量分析計に試料を導入した。質量分析すべてについての移動相が、pH7の酢酸アンモニウム10mMと、1：1のアセトニトリル-メタノール混合物で構成され、カラムグラジエント条件は、ACE C8 3.0×75mmカラムで、グラジエント時間3.5分および実行時間5分にわたって5%～100%アセトニトリル-メタノールであった。流量は1.2mL/分であった。

【0133】

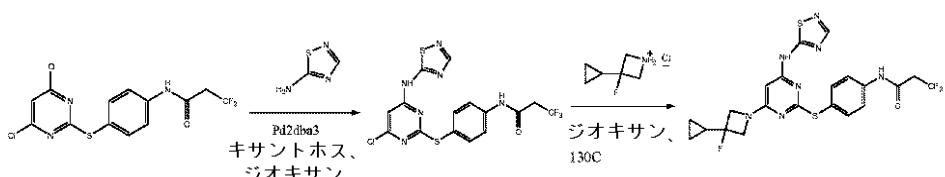
¹H-NMRスペクトルは、Bruker社のDPX 400機器を用いて400MHzで記録した。下記式Iの化合物を調製し、以下のとおり分析した。

【0134】

（実施例1）

【0135】

【化24】



スキーム2

N-(4-(4-(1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミノ)-6-(3-シクロプロピル-3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド（化合物I-1）

【0136】

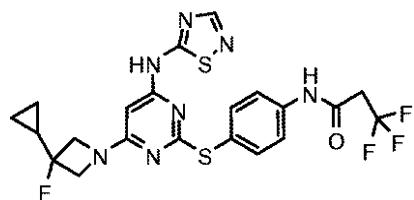
10

20

30

40

【化25】

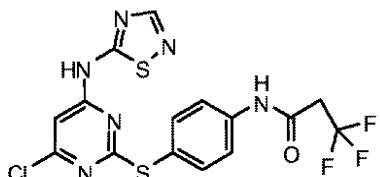


I-1

N - (4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド 10

【0137】

【化26】



20

丸底フラスコに、N - (4 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (350 mg 、 0 . 9 mmol) 、 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - アミン (100 mg 、 0 . 9 mmol) 、 キサントホス (50 mg 、 0 . 1 mmol) 、 Pd₂dba₃ (50 mg 、 0 . 05 mmol) 、 Na₂CO₃ (150 mg 、 1 . 5 mmol) およびジオキサン (10 cm³) を加えた。この混合物に窒素を流し、その後2時間還流させた。混合物をろ過し、酢酸エチルと重炭酸塩とに分割した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、油になるまで濃縮させ、この油をカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を黄色い固体 (127 mg 、 34 %) として得た。

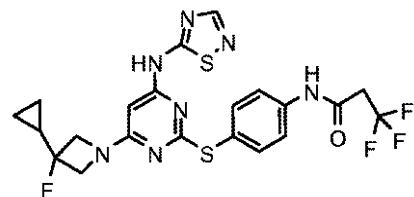
【0138】

30

N - (4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド

【0139】

【化27】



40

マイクロ波管に、N - (4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (100 mg 、 0 . 25 mmol) 、 3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 (100 mg 、 0 . 7 mmol) 、 D I P E A (0 . 1 ml) およびジオキサンを添加した。この混合物を、130 °C で20分間電子レンジで温め、酢酸エチルと重炭酸塩とに分割し、油になるまで有機層濃縮した。この生成物をHPLCによって精製して、白い固体 (27 mg 、 20 %) として生成物を提供した。¹H NMR d₆ DMSO 0 . 42 - 0 . 48 (2 H , m) , 0 . 6 - 0 . 63 (2 H , m) , 1 . 38 - 1 . 43 (1 H , m) , 3 . 55 - 3 . 65 (2 H , m) , 3 . 8 - 4 . 0

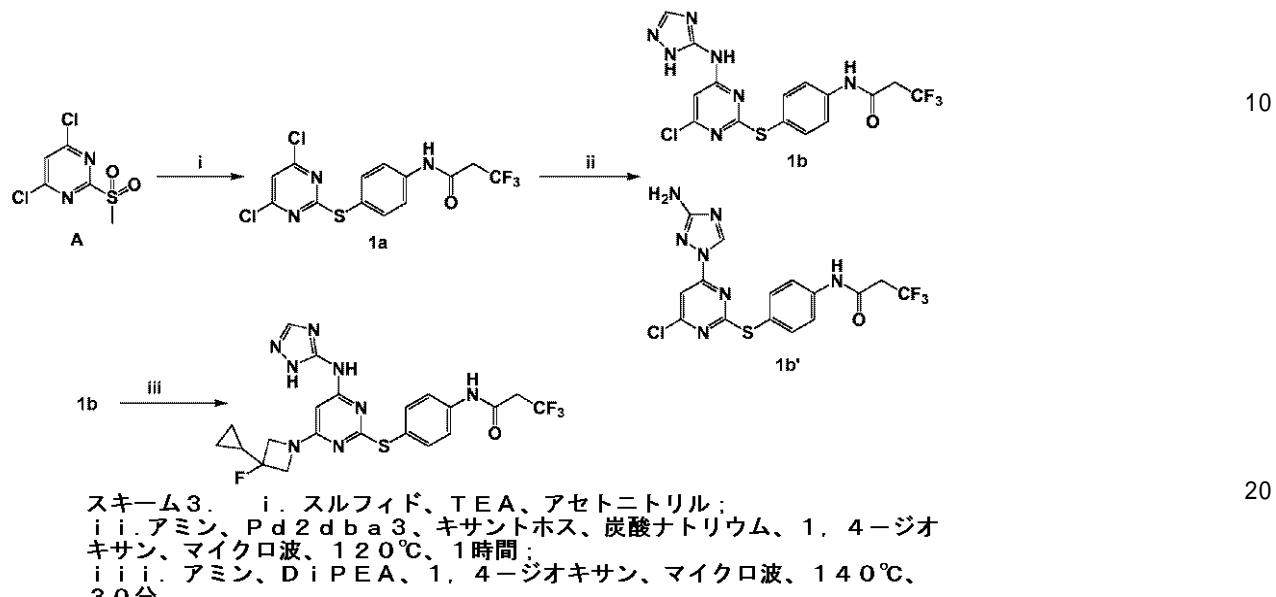
50

(4 H, m), 5.65 (1 H, s), 7.65 (2 H, d), 7.75 (2 H, d), 8.2 (1 H, s), 10.7 (1 H, s), 12.1 (1 H, s); MS ESI +ve 526 (M + H)⁺.

(実施例 2)

【0140】

【化28】



N - (4 - (4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロビル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (化合物 I - 2)

【0141】

【化29】



N - (4 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (1a)

4 , 6 - ジクロロメチルスホニルピリミジン (8 グラム、35.2 mmol) と 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N - (4 - メルカブトフェニル) プロパンアミド (8.7 グラム、37 mmol、1.05 当量) のアセトニトリル (250 mL) 冷溶液 (-10°C) に、Et₃N (4.9 mL) を 20 分かけて液滴添加した。この混合物を、Et₃N の添加後、-10°C で 20 分間攪拌し、室温 (RT) まで温まるようにした。約 150 mL まで濃縮した後、H₂O (250 mL) を添加し、得られた懸濁液をろ過した。残分を吸引によって真空中で乾燥させ、最小限の EtOAc 中でスラリーとし、吸引によって真空中でろ過し乾燥させた。収量は、オフホワイトの固体 7.3 グラム (50%) であった。

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 10.53 (bs, 1 H); 7.68 (d, J = 9.35 Hz, 2 H); 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2 H); 3.54 (q, J = 11 Hz, 2 H) p

50

p m .

N - (4 - (4 - (2 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルアミノ) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (1 b) および N - (4 - (4 - (3 - アミノ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (1 b ')

1 a (2 . 0 g 、 5 . 2 mmol) と、 3 - アミノ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (0 . 48 g 、 5 . 8 mmol) と、 トリス (ジベンジルイデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂dba₃ 、 0 . 24 g 、 0 . 26 mmol) と、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (キサントホス、 0 . 3 g 、 0 . 52 mol) と、 炭酸ナトリウム (0 . 77 g 、 7 . 3 mmol) との 1 , 4 - ジオキサン (35 mL) 混合物を通して窒素を泡立てた。この混合物を、電子レンジ内で 130 まで 2 時間加熱した。HPLC は、完全転化を示し、また正確な質量の 2 つのピーク (7 . 84 分および 8 . 54 分に) の形成を示していた。混合物を、セライトを通してろ過し、 1 , 4 - ジオキサンですすいだ。溶媒を減圧下で除去し、残分を、 (ジクロロメタン / メタノール中に溶解させることによって) シリカ上にコーティングした。このコーティングした材料をカラムへ移動させ、ジクロロメタン中の 2 - プロパノールのグラジエント (5 ~ 7 %) により溶出させた。3 種の留分が得られた。第 2 の留分 (1 b ' 、 280 mg 、純度 86 % 、 HPLC 法 A : R_f = 8 . 548 分) と、第 3 の留分 (700 mg) が生成物留分であった。第 3 の留分は、追加のカラム精製 (SiO₂ 、ジクロロメタン / 4 ~ 7 % 2 - プロパノール) を必要として、純度 49 ~ 68 % の 1 b が 450 mg 得られた (HPLC 法 A : R_f = 7 . 843 分)。

N - (4 - (4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (化合物 I - 2)

化合物 1 b (240 mg 、 0 . 56 mmol) と、 3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン塩酸 (127 mg 、 0 . 84 mmol) と、 N , N - デイソプロピルエチルアミン (0 . 24 mL 、 1 . 4 mmol) との 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 混合物を、電子レンジ内で 130 まで 30 分間加熱した。この混合物を減圧下で蒸発乾固させ、その後ジクロロメタンとメタノールとの混合物にまず溶解させることによってシリカ上にコーティングした。このコーティングした材料をカラムへ移動させ、ジクロロメタン中の 2 - プロパノールのグラジエント (3 ~ 6 %) により溶出させて、純度 93 / 95 % の N - (4 - (4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミドを 55 mg 得た (HPLC 法 A 、 R_f = 8 . 513 分)。

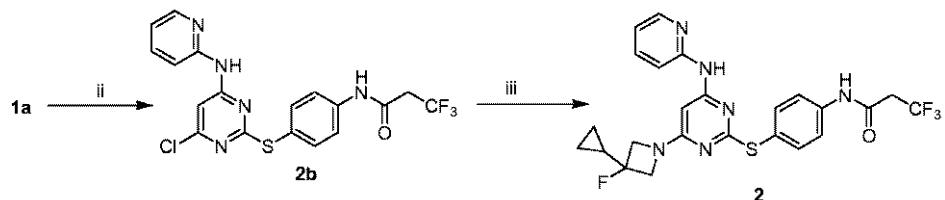
¹ H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 10 . 52 (s , 1 H) ; 7 . 71 - 7 . 57 (m , 5 H) ; 3 . 99 - 3 . 82 (m , 4 H) ; 3 . 58 (q , J = 10 . 7 Hz , 2 H) ; 1 . 50 - 1 . 35 (m , 1 H) ; 0 . 62 - 0 . 56 (m , 2 H) ; 0 . 44 - 1 . 40 (m , 2 H)

p p m .

(実施例 3)

【 0142 】

【化 3 0】



スキーム4.

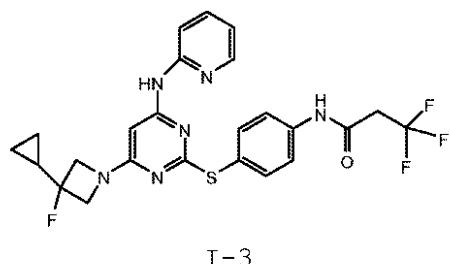
iii. アミン、Pd2dba3、キサントホス、炭酸ナトリウム、1,4-ジオキサン、マイクロ波、120°C、1時間；
 iii. アミン、DiPEA、1,4-ジオキサン、マイクロ波、140°C、30分。

10

N - (4 - (4 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (化合物 I - 3)

[0 1 4 3]

【化 3 1】



20

スキーム 4 に記載したような、N - (4 - (4 - クロロ - 6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド

30

N - (4 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (1 a 、 4 0 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l) 、 アミノピリミジン (9 9 m g 、 1 . 0 4 m m o l 、 1 当量) 、 キサントホス (6 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 1 1 m o l %) 、 P d 2 (d b a) 3 (5 3 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l 、 5 . 5 m o l %) 、 および N a 2 C O 3 (1 8 9 m g 、 1 . 7 8 m m o l 、 1 . 7 当量) をマイクロ波バイアルに移し、 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) を添加した。この混合物に、攪拌しながら N 2 を 2 0 分間流した。バイアルに蓋をし、 1 2 0 で 1 時間加熱すると、 H P L C - M S 分析は、混合物中に 4 1 ~ 6 6 % の生成物があることを示していた。この混合物をろ過し濃縮することにより、放置すると部分的に結晶化する黄色い油 6 2 0 m g (> 1 0 0 %) が得られた。この生成物、純度： 4 1 ~ 6 1 % をさらなる精製をせずに使用した (H P L C 法 A 、 R f = 8 . 4 7 1 分) 。

40

[0 1 4 4]

N - (4 - (4 - クロロ - 6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (2 b 、 620 mg 、 1 . 4 mmol) と、 3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 (598 mg 、 3 . 94 mmol 、 2 . 8 当量) を 1 , 4 - ジオキサンに溶解させ、マイクロ波バイアルに移した。 DiPEA (437 mg 、 3 . 38 mmol 、 2 . 4 当量) を添加した。この混合物に、攪拌しながら N_2 を 10 分間流し、電子レンジ中 140 $^{\circ}$ で 30 分間加熱した。 HPLC - MS 分析は、混合物中に 27 ~ 40 % の生成物があることを示していた。この混合物を濃縮し、分取 HPLC によって精製し、凍結乾燥することにより、純度 98 + % の

50

淡黄色の固体 2.8 mg (3.8%) が得られた (HPLC 法 B: R_f = 5.855 分)。

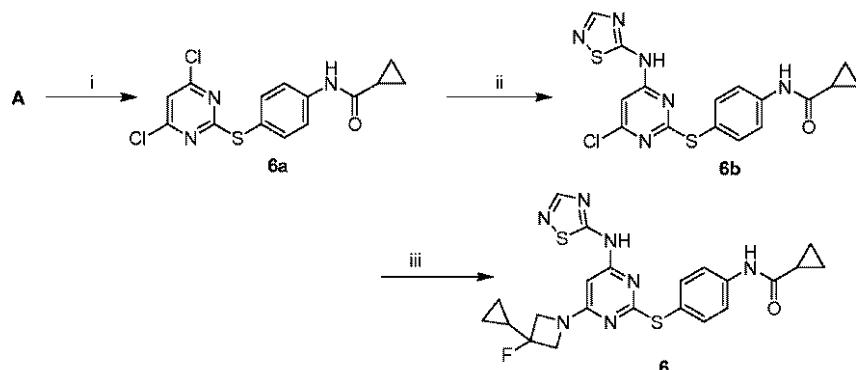
¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 6 (s , 1 H) ; 9 . 6 (s , 1 H) ; 8 . 1 4 (d , J = 4 . 7 H z , 1 H) ; 7 . 6 8 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) ; 7 . 5 6 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) ; 7 . 2 4 - 7 . 1 8 (m , 2 H) ; 6 . 8 1 - 6 . 7 7 (m , 1 H) ; 6 . 0 2 (s , 1 H) ; 4 . 0 - 3 . 8 3 (m , 4 H) ; 3 . 5 7 (q , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) ; 1 . 4 2 (m , 1 H) ; 0 . 6 4 - 0 . 5 8 (m , 2 H) ; 0 . 4 7 - 0 . 4 2 (m , 2 H) p p m .

(实施例 4)

10

【 0 1 4 5 】

【化 3 2】



20

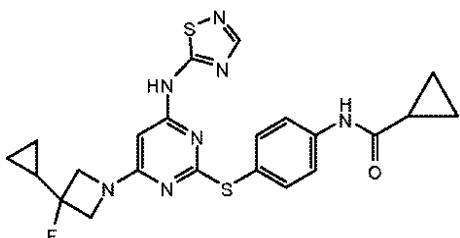
スキーム5. i. スルフイド、TEA、アセトニトリル；
 ii. アミン、Pd2dba3、キサントホス、炭酸ナトリウム、1, 4-ジオキサン、マイクロ波、120°C、1時間；
 iii. アミン、DiPEA、1, 4-ジオキサン、マイクロ波、140°C、30分。

N - (4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物 I - 4)

30

【 0 1 4 6 】

【化 3 3】



I-4

40

N - (4 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンアミド (350 mg 、 0 . 9 mmol) と、 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - アミン (100 mg 、 0 . 9 mmol) と、 $Pd_{2}dba_3$ (50 mg) と、 キサントホス (50 mg) と、 炭酸ナトリウム (150 mg 、 1 . 5 mmol) との 1 , 4 - ジオキサン混合物に、 窒素を 15 分間流し、 その後電子レンジ内で 140 ℃ まで 1 時間加熱した。この反応混合物をろ過し、 蒸発乾固させた。純度 33 ~ 37 % の残分 (780 mg) を、 次の工程においてそのまま使用した (HPLC 法 A 、 $R_f = 8 . 016$ 分) 。

【 0 1 4 7 】

粗 N - (4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - クロロピ

50

リミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (780 mg, 1.93 mmol) と、3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 (818 mg, 5.4 mmol) と、D i P E A (0.7 mL, 4.6 mmol) との 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 混合物を、電子レンジ内で 130 °C まで 20 分間加熱した。この混合物を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、純度 95% の N - (4 - (4 - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドを 34 mg 得た (HPLC 法 A、R_f = 8.573 分)。

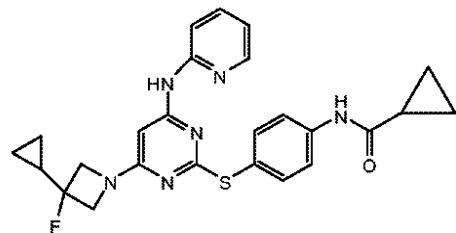
¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 4 (b s , 1 H) ; 8 . 1 1 (s , 1 H) ; 7 . 7 1 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) ; 7 . 5 2 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) ; 5 . 6 1 (b s , 1 H) ; 4 . 0 4 - 3 . 9 4 (m , 4 H) ; 1 . 9 6 (b d , 1 H) ; 1 . 8 4 - 1 . 8 0 (m , 1 H) ; 1 . 5 0 - 1 . 3 7 (m , 1 H) ; 0 . 8 4 - 0 . 8 2 (m , 4 H) ; 0 . 6 2 - 0 . 5 9 (m , 2 H) ; 0 . 4 7 - 0 . 4 4 (m , 2 H) p p m .

(实施例 5)

N - (4 - (4 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物 I - 5)

【 0 1 4 8 】

【化 3 4】



I-5

N - (4 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - シクロプロパンアミド (2 0 0 m g 、 0 . 6 m m o l) と、 2 - アミノピリジン (6 1 m g 、 0 . 6 5 m m o l) と、 P d 2 d b a 3 (2 8 m g) と、 キサントホス (3 5 m g) と、 炭酸ナトリウム (8 9 m g 、 0 . 8 4 m m o l) との 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 混合物。この粗生成物を、 I S C O (ジクロロメタン中のグラジエントメタノール) によって精製して、 純度約 3 0 % の N - (4 - (4 - クロロ - 6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドを 1 1 0 m g 得た (H P L C 法 A 、 R f = 8 . 4 9 3 分)。この N - (4 - (4 - クロロ - 6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドを、 さらなる精製なしで次の工程で使用した。

【 0 1 4 9 】

1,4-ジオキサン中のN-(4-(4-クロロ-6-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(110mg, 2.8mmol)と、3-シクロプロピル-3-フルオロアゼチジン塩酸塩(60mg, 0.39mmol)と、Dipea(0.15mL, 0.9mmol)とから始まり、化合物I-1の合成使用した手順に従って調製した。カラムクロマトグラフィーの後、生成物含有留分(TLC: SiO₂、ジクロロメタン/7.5%2-プロパノール、R_f = 0.65; HPLC: 純度70/90%、R_f = 8.813分)を分取HPLCによってさらに精製して、蒸発および凍結乾燥後に、純度96+%で4mg得た(HPLC法B、R_f = 5.841分)。

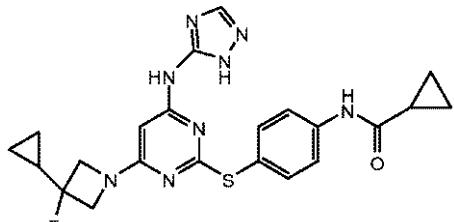
¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 7 . 9 9 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) ; 7 . 5 8 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) ; 7 . 4 4 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) ; 7 . 2 3 - 7 . 1 3 (m , 2 H) ; 6 . 7 2 - 6 . 6 6 (m , 1 H) ; 5 . 7 3 (s , 1 H) ; 4 . 7 4 - 3 . 2 4 (m , 4 H) ; 1 . 7 5 - 1 . 7 1 (m , 1 H) ; 1 . 3 1 - 1 . 1 1 (m , 2 H) ; 0 . 9 3 - 0 . 7 7 (m , 4 H) ; 0 . 5 9 - 0 . 4 1 (m , 2 H) ; 0 . 4 1 - 0 . 3 6 (m , 2 H) p p m .

(实施例 6)

N - (4 - (4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物 I - 6)

【 0 1 5 0 】

【化 3 5 】



T-6

1,4-ジオキサン(15mL)中のN-(4-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-シクロプロパンアミド(1.0g、2.3mmol)と、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(270mg、3.2mmol)と、Pd₂d_ba₃(140mg)と、キサントホス(173mg)と、炭酸ナトリウム(500mg、4.7mmol)とを用いて、スキーム2において1bおよび1b'のために使用した手順に従って、N-(4-(4-(2H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドおよびN-(4-(4-(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドを調製した。

2種の生成物が形成された (HPLC法A: $R_f = 7.60$ 2分および 8.44 4分)。これらをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/3~10%2-プロパンノール; TLC: SiO_2 、ジクロロメタン/7.5%2-プロパンノール、 $R_f = 0.4$ および $R_f = 0.3$) によって分離して、N-(4-(4-(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド 1.70 mg (HPLC法A: $R_f = 8.49$ 4分) と、N-(4-(4-(2H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド 1.40 mg とを得た (HPLC法A: $R_f = 7.70$ 0分)。

N - (4 - (4 - (3 - アミノ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド : ¹ H - NMR (300 MHz , DMSO - d ₆) : 10.41 (s , 1 H) ; 7.81 - 7.54 (m , 5 H) ; 6.61 (s , 1 H) ; 1.82 - 1.80 (m , 1 H) ; 0.84 - 0.82 (m , 4 H) ppm .

N - (4 - (4 - (2 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルアミノ) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド : ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 4 4 (s , 1 H) ; 7 . 7 9 - 7 . 5 7 (m , 4 H) ; 7 . 4 0 (s , 1 H) ; 6 . 9 9 (s , 1 H) ; 1 . 8 6 - 1 . 8 0 (m , 1 H) ; 0 . 8 5 - 0 . 8 3 (m , 4 H)

1,4-ジオキサン(5mL)中のN-(4-(4-(2H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(140mg、0.36mmol)と、3-シクロプロピル-3-フルオロアゼチジン塩酸塩(62mg)と、Dipea(0.14mL)とを用い、化合物I-1の手順に従って化合物I-6を調製した。カラムクロマトグラフィーによる精製の後、得られた材料を分取HPLCによってさらに精製して、蒸発および凍結乾燥後に、所望の生成物純度: 99+ %を18mg得た(HPLC法A、R_f = 8.466分)。

¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 4 3 (s , 1 H) ; 7 . 8 4 (s , 1 H) ; 7 . 7 2 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) ; 7 . 5 4 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) ; 6 . 0 2 (s , 1 H) ; 3 . 9 9 - 3 . 8 2 (m , 4 H) ; 1 . 8 5 - 1 . 8 1 (m , 1 H) ; 1 . 4 3 - 1 . 3 9 (m , 1 H) ; 0 . 8 4 - 0 . 8 2 (m , 4 H) ; 0 . 6 1 - 0 . 5 8 (m , 2 H) ; 0 . 4 4 - 0 . 4 2 (m , 2 H) p p m

(害施例 7)

N - (4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) フェニル) - 2 - クロロベンズアミド (化合物 I - 7)

[0 1 5 1]

【化 3 6】

The chemical structure is a complex heterocyclic compound. It features a 4H-thiazine ring system with a sulfur atom at position 2 and a nitrogen atom at position 4. At position 6, there is a 1-methylcyclopentyl group. At position 7, there is a 4-oxo-4H-thiazine-3,7-dimethylimidazole-5-carboxamide group. The imidazole ring has an NH group at position 4 and a carbonyl group at position 5. The carbonyl group is further substituted with a 4-(2-chlorophenyl)carbamoyl group.

T-7

1,4-ジオキサン(10mL)中の2-クロロ-N-(4-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)ベンズアミド(300mg、0.73mmol)と、1,2,4-チアジアゾール-5-アミン(74mg、0.73mmol)と、Pd2dba3(36mg)と、キサントホス(46mg)と、炭酸ナトリウム(128mg、1.21mmol)とに、窒素を15分間流し、その後電子レンジ内で130まで2時間加熱した。この粗反応混合物をメタノールに注ぎ、セライトを通して溶かし、濃縮した。酢酸エチルおよび飽和含水重炭酸ナトリウムを添加し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固して、純度50~60%のN-(4-(4-(1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミノ)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-2-クロロベンズアミドを380mg得た(HPLC法A、Rf=8.576分)。このN-(4-(4-(1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミノ)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-2-クロロベンズアミドを、そのまま次の工程で使用した。

【 0 1 5 2 】

次の工程においては、N-(4-(4-(1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミノ)-6-クロロピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-2-クロロベンズアミド(188mg、0.42mmol)と、アゼチジン(67.5mg、1.18mmol)と、DiPEA(0.17mL、1.0mmol)との1,4-ジオキサン(10mL)混合物を130まで20分間加熱した。この粗生成物(940mg)を分取HPLCによって精製して、純度99%のN-(4-(4-(1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミノ)-6-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-2-クロロベンズアミドを27mg得た(HPLC法B、R_f=7.183分)。

¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 6 3 (b s , 1 H) ; 8 . 0 5 (s , 1 H) ; 7 . 7 8 (d , 2 H) ; 7 . 5 5 - 7 . 3 9 (m , 6 H) ; 5 . 4 5 (s , 1 H) ; 3 . 9 (m , 4 H) ; 2 . 2 5 (m , 2 H) p p m .

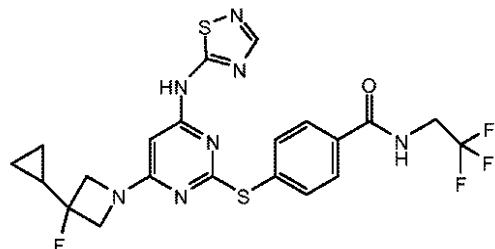
(実施例 8)

4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド (化合物 I - 8)

【 0 1 5 3 】

【 化 3 7 】

10



I-8

アセトニトリル (3 0 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロメチルスルホニルピリミジン (1 . 0 g 、 4 . 4 m m o l) と、 4 - メルカブト - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド (1 . 1 g 、 4 . 7 m m o l) と、 トリエチルアミン (0 . 7 m L 、 4 . 9 m m o l) から、 スキーム 2 における 1 a の手順に従って、 4 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルチオ) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミドを調製した。所望の化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O 2 、 酢酸エチル / ヘプタン = 1 : 1 ~ 1 : 0 、 T L C : S i O 2) によって精製して、 2 1 0 m g (1 2 %) 得た (H P L C 法 A : R f = 8 . 5 0 8 分) 。

【 0 1 5 4 】

1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中の 4 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルチオ) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド (2 1 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) と、 5 - アミノ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール (6 1 m g 、 0 . 6 m m o l) と、 炭酸ナトリウム (8 2 m g 、 0 . 7 7 m m o l) と、 P d 2 d b a 3 (2 5 m g) と、 キサントホス (3 2 m g) とを用い、 スキーム 2 における 1 b のための手順に従って、 4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミドを調製した。カラムクロマトグラフィー (S i O 2 、 ジクロロメタン / 5 ~ 7 % 2 - プロパノール) による精製後、 所望の生成物、 純度： 3 5 ~ 5 1 % を 1 2 0 m g 得た (H P L C 法 A : R f = 8 . 0 1 6 分) 。

【 0 1 5 5 】

1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 中の 4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルチオ) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド (1 2 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) と、 3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 (6 0 m g 、 0 . 4 m m o l) と、 D i P E A (0 . 0 5 m L 、 0 . 6 7 m m o l) とを用い、 化合物 I - 1 のための手順に従って、 4 - (4 - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルチオ) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミドを調製した。カラムクロマトグラフィー (S i O 2 、 ジクロロメタン / 3 ~ 6 % 2 - プロパノール) の後、 純度約 7 0 % で約 6 0 m g 得た。これを、 分取 H P L C によってさらに精製して、 蒸発および凍結乾燥後に、 純度 8 8 ~ 8 7 % で 1 0 m g 得た (H P L C 法 A 、 R f = 8 . 6 9 4 分) 。

20

30

40

50

【0156】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 5.68 (s, 1H); 4.18 - 3.89 (m, 6H); 1.46 - 1.40 (m, 1H); 0.65 - 0.60 (m, 2H); 0.46 - 0.42 (m, 2H) ppm.

(実施例9) : オーロラ-2(オーロラA)阻害アッセイ

標準的な共役酵素アッセイを用いて、化合物を、それら化合物のオーロラ-2を阻害する能力についてふるいにかけた(Foxら、Protein Sci.、(1998年)7、2249頁)。100mMのヘペス(pH7.5)と、10mMのMgCl₂と、1mMのDTTと、25mMのNaClと、2.5mMのエノールピルビン酸ニリン酸塩と、300μMのNADHと、30μg/mlのピルビン酸キナーゼと、10μg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼとの混合物において、アッセイを行った。このアッセイにおける最終的な基質濃度は、ATP 400μM(Sigma Chemicals)およびペプチド570μM(Kemptide、American Peptide、Sunnyvale、CA)であった。30で、また40nMのオーロラ-2の存在下でアッセイを行った。

【0157】

オーロラ-2および対象の試験化合物を除く上記試薬をすべて含有するアッセイ緩衝原液を調製した。この原液55μlを96ウェルプレートに入れ、その後試験化合物の段階希釈溶液を含むDMSOストック2μlを添加した(典型的には、最終濃度7.5μMから開始する)。プレートは30で10分間プレインキュベートし、オーロラ-2を10μl添加することによって反応を開始する。初期反応速度は、10分の時間にわたって、Molecular Devices SpectraMax Plusプレートリーダーを用いて決定した。IC₅₀およびKiデータは、Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Prismマッキントッシュ用バージョン3.0cx、GraphPad Software、San Diego California、USA)を用い、非線形回帰分析により算出した。

【0158】

化合物I-1は、33nMのKi値でオーロラAを阻害することがわかった。化合物I-2~I-4ならびにI-7およびI-8は、Ki値<0.5μMでオーロラAを阻害することがわかった。

【0159】

(実施例9) : オーロラ-1(オーロラB)阻害アッセイ(放射測定)

25mMのヘペス(pH7.5)と、10mMのMgCl₂と、0.1%のBSAと、10%のグリセロールで構成されるアッセイ緩衝液を調製した。1.7mMのDTTも1.5mMのKemptide(LRRASLG)も含有する22nMのオーロラ-B溶液を、アッセイ緩衝液中で調製した。オーロラ-B溶液22μlに、96ウェルプレートにおいて、DMSOの化合物原液2μlを添加し、この混合物を25で10分間かけて平衡に達するようにする。アッセイ緩衝液中で調製した[-³³P]-ATP原液(約20nCi/μL)を16μl添加することによって、酵素反応を開始し、800μMの最終アッセイ濃度まで行った。この反応を、500mMのリン酸を16μL添加することによって3時間後に停止し、ペプチド基質への³³Pの取り込みレベルを以下の方法によって決定した。

【0160】

酵素反応混合物(40μL)を加える前に、ホスホセルロース96ウェルプレート(Millipore、Cat no. MAPHNOB50)を、100mMリン酸100μLで前処理する。この溶液を、ホスホセルロース膜に浸けたまま30分間放置し、引き続いて、このプレートを、100mMリン酸200μLで4回洗浄した。シンチレーション

10

20

30

40

50

計数(1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter Wallac)の前に、この乾燥プレートの各ウェルに、Optiphase「SuperMix」液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)を30μLを加える。[-³³P]-ATP溶液を添加する前に、(酵素を分解するよう作用する)すべてのアッセイ成分を含有する対照ウェルに、500mMのリン酸16μLを添加することによって、非酵素触媒バックグラウンド放射能のレベルを決定した。各阻害剤濃度で測定したものから平均バックグラウンド計数を差し引くことによって、酵素触媒³³P取込みのレベルを算出した。各Ki決定のために、典型的には0~10μMの化合物濃度範囲に及ぶ8つのデータ点を2回得た(10mMの初期化合物ストックから、引き続いて1:2.5の段階希釈をして、DMSOストックを調製した)。Prism 10ソフトウェアパッケージ(Prism 3.0、Graphpad Software、San Diego、CA)を用い、非線形回帰によって初期速度データからKi値を計算した。

【0161】

化合物I-1、I-2、I-4およびI-8は、本アッセイ条件では、Ki値>1.5μMでオーロラBを阻害することがわかった。化合物I-3およびI-7は、本アッセイ条件では、Ki値<0.5μMでオーロラBを阻害することがわかった。化合物I-5およびI-6は試験しなかった。

【0162】

(実施例10)：細胞増殖および生存性の分析

20

化合物を、ECACCから得られるColo205細胞を用い、また以下に示すアッセイを用い、それら化合物の細胞増殖を阻害する能力について、またそれら化合物の細胞生存性への影響についてふるいにかけた。

【0163】

Colo205細胞を96ウェルプレートにまき、これらのウェルに段階希釈した化合物を2回添加した。対照群は、未処理細胞と、化合物希釈剤(0.1%のDMSOのみ)と、細胞なしの培地とを含んでいた。その後、これらの細胞を、5%CO₂/湿度95%の雰囲気中37で72時間インキュベートした。

【0164】

増殖を測定するために、実験の終了3時間前に、各ウェルに³Hチミジンを0.5μCi添加した。その後、細胞を採取し、Wallac社のマイクロプレートベータカウンタで取り込まれた放射能を計数した。Promega CellTiter 96AQを用いて細胞生存性を評価して、MTS変換を測定した。Prism 3.0(GraphPad)またはSoftmax Pro 4.3.1 LS(Molecular Devices)ソフトウェアを用いて、用量反応曲線を算出した。

30

【0165】

本発明の多くの諸実施形態を説明してきたが、基本的な実施例に変更を加えて、本発明の化合物、方法およびプロセスを利用または包含する他の諸実施形態を提供することができることは明らかである。したがって、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されよう。

40

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 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 111

(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 モーティモア, マイケル
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミル
トン パーク ユニット 88

(72)発明者 ゴレク, ジュリアン
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミル
トン パーク ユニット 88

(72)発明者 ロビンソン, ダニエル
イギリス国 オーエックス14 3ジーエイチ オックスフォードシャー, アビンドン, ジャ
ックマン クローズ 27

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表2006-501176 (JP, A)
国際公開第2003/078423 (WO, A1)
国際公開第2003/078426 (WO, A1)
国際公開第2003/078427 (WO, A1)
国際公開第2003/077921 (WO, A1)
特表2010-526098 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 07 D 401/14
C 07 D 403/14
C 07 D 417/14
A 61 K 31/33-33/44
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)