

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4357295号
(P4357295)

(45) 発行日 平成21年11月4日(2009.11.4)

(24) 登録日 平成21年8月14日(2009.8.14)

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 D 4 0 3 / 0 4	(2006. 01)	C O 7 D 4 0 3 / 0 4	C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5	
A 6 1 K 4 5 / 0 0	(2006. 01)	A 6 1 K 4 5 / 0 0	
A 6 1 L 2 7 / 0 0	(2006. 01)	A 6 1 L 2 7 / 0 0	U
A 6 1 P 1 / 1 6	(2006. 01)	A 6 1 P 1 / 1 6	

請求項の数 27 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-517047 (P2003-517047)
(86) (22) 出願日	平成14年8月2日(2002.8.2)
(65) 公表番号	特表2005-500353 (P2005-500353A)
(43) 公表日	平成17年1月6日(2005.1.6)
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/024725
(87) 国際公開番号	W02003/011855
(87) 国際公開日	平成15年2月13日(2003.2.13)
審査請求日	平成17年7月1日(2005.7.1)
(31) 優先権主張番号	60/309,865
(32) 優先日	平成13年8月3日(2001.8.3)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	598032106
	バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 139-4242, ケンブリッジ, ウ ェーバリー ストリート 130 130 Waverly Street, Cambridge, Massachu setts O2139-4242, U . S. A.

(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

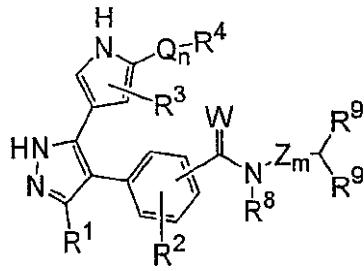
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導キナーゼインヒビターとその使用

(57) 【特許請求の範囲】

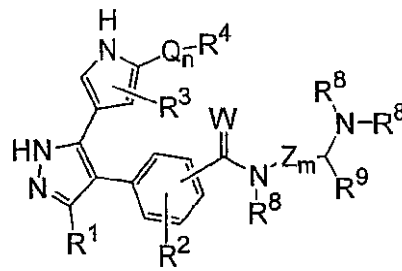
【請求項1】

以下に記載の化合物：

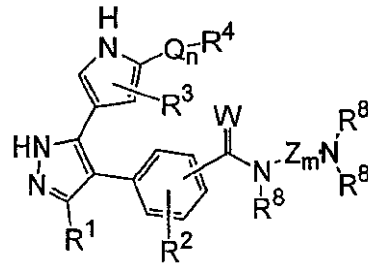
【化10】



III-A



III-B



III-C

またはその薬学的に受容可能な塩であって、
ここで、

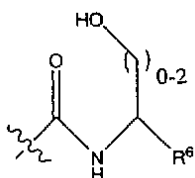
Wは、 H_2 であり；

Zは、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキリデン鎖であり；ここで、1つのメチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO_2-$ 、または $-NHCO_2NH-$ で置換され；

mは、0または1であり、

$Q_n - R^4$ が下式であり

【化1】



R^1 は、水素、R、フルオロ、 $-CN$ 、 $N(R^7)_2$ 、 OR^7 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、 $C(O)N(R^7)_2$ 、 SO_2R^7 、 $NR^7SO_2R^7$ 、または $SO_2N(R^7)_2$ であり；

各 R^2 は、R、OH、OR、SH、SR、ニトロ、 $N(R^7)_2$ 、ハロゲン、 CF_3 、またはシアノから独立して選択され；

R^3 は、水素、R、OH、OR、 $N(R^7)_2$ 、フルオロ、またはCNであり；

各 R は、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族または $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択される必要に応じて置換された基から、独立して選択され；

各 R^6 は、R、 $-(CH_2)_yR$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-(CH_2)_yN(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CN$ 、または $-SO_2N(R^7)_2$ から独立して選択され；

各 y が、独立して、0～6であり；

10

20

30

40

50

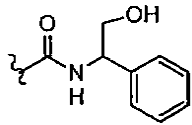
各 R^7 は、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の2つの R^7 は、該窒素と一緒にあって、必要に応じて5～8員のヘテロアリアル環を形成し；

各 R^8 は、水素、 R 、 $-(CH_2)_y R^9$ 、 $-(CH_2)_y CH(R^9)_2$ 、 $-(CH_2)_y C(O)R^9$ 、または R^9 から独立して選択され；

各 R^9 は、水素、 R 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 NR_2 、ハロ、シアノ、またはニトロから独立して選択され；

ただし、 $Q_n - R^4$ が、

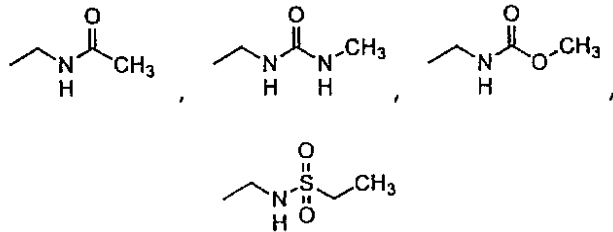
【化2】



10

であり、 R^1 が H であり、そして R^3 が H であり、そして R^2 がメタ置換基 $C1$ である場合、 $-C(W) - N(R^8) - Z_m - CH - (R^9)_2$ 、 $-C(W) - N(R^8) - Z_m - CH(R^9)N(R^8)_2$ 、および $-C(W) - N(R^8) - Z_m - N(R^8)_2$ は、パラ置換基

【化3】

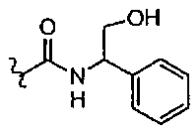


20

ではなく；そして

$Q_n - R^4$ が、

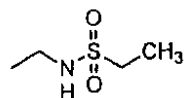
【化4】



30

であり、 R^1 が NH_2 であり、 R^2 がメタ置換基 $C1$ であり、そして R^3 が H である場合、 $-C(W) - N(R^8) - Z_m - CH(R^9)_2$ 、 $-C(W) - N(R^8) - Z_m - CH(R^9)N(R^8)_2$ 、および $-C(W) - N(R^8) - Z_m - N(R^8)_2$ は、パラ置換基

【化5】



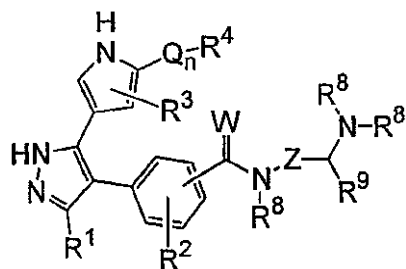
40

ではない、化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物は、下式：

【化11】



III-B

である、化合物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物であって、該化合物が、

(a) R¹は、水素またはNHR⁷である；(b) R²は、フェニル環上のメタ置換基である；

(c) 各 $-C(W)-N(R^8)-Z_m-CH(R^9)_2$ 、 $-C(W)-N(R^8)-Z_m-CH(R^9)N(R^8)_2$ 、および $-C(W)-N(R^8)-Z_m-N(R^8)_2$ は、フェニル環上のパラ置換基である；および

(d) 各 R⁶は、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリアル、または5～6員のヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換された基である；

からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項4】

請求項3に記載の化合物であって、R²は、ハロゲン、ニトリル、またはCF₃である、化合物。

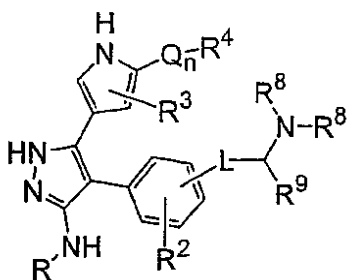
【請求項5】

請求項1～4のいずれかに記載の化合物であって、ここでR¹が-NHR⁷である、化合物。

【請求項6】

請求項5に記載の化合物であって、下式：

【化13】



IV-B

であり、ここでLが $-C(W)-N(R^8)-Z_m-$ である、化合物。

【請求項7】

請求項5または6に記載の化合物であって、該化合物が、

(a) R²は、フェニル環上のメタ置換基である；

(b) 各 $-C(W)-N(R^8)-Z_m-CH(R^9)_2$ 、 $-C(W)-N(R^8)-Z_m-CH(R^9)N(R^8)_2$ 、および $-C(W)-N(R^8)-Z_m-N(R^8)_2$ は、フェニル環上のパラ置換基である；および

(c) 各 R⁶は、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリアル、または5～6員のヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換された基である；

からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

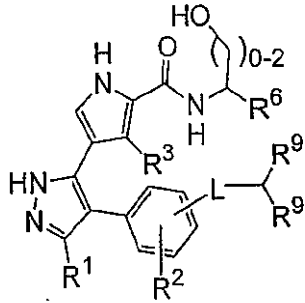
【請求項8】

請求項7に記載の化合物であって、 R^2 は、ハロゲン、ニトリル、または CF_3 である化合物。

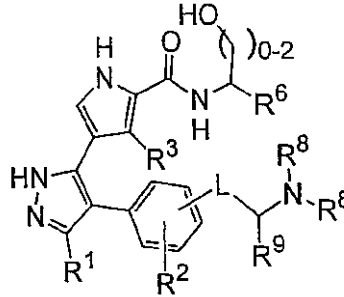
【請求項9】

請求項1に記載の化合物であって、下式：

【化14】

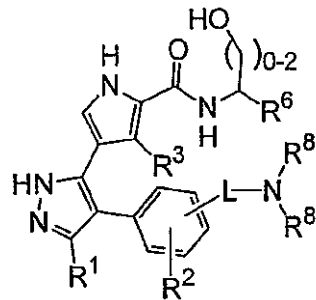


II-A'



II-B'

10



または II-C'

20

を有し、ここでLは $-C(W)-N(R^8)-Z_m-$ である、化合物。

【請求項10】

請求項9に記載の化合物であって、該化合物が、

- (a) R^1 は、水素または NHR^7 である；
 (b) R^2 は、フェニル環上のメタ置換基である；

(c) $\underline{-L-N(R^8)-Z_m-CH(R^9)_2}$ 、 $\underline{-L-N(R^8)-Z_m-CH(R^9)N(R^8)_2}$ 、および $\underline{-L-N(R^8)-Z_m-N(R^8)_2}$ は、フェニル環上のパラ置換基である；および

(d) 各 R^6 は、6員のアリアル、ヘテロアリアル、または炭素環式環から選択される必要に応じて置換された基である；

からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項11】

請求項8に記載の化合物であって、該化合物が、

- (a) R^2 は、ハロゲン、ニトリルまたは CF_3 である；および

(b) R^6 は、シクロヘキシルもしくは必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジル環から選択される；

からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

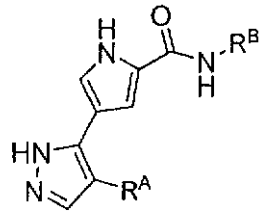
【請求項12】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物が、以下の式：

30

40

【化15】

, ここで、 R^A および R^B は、以下である:

化合物番号	R^A	R^B
II-1		
II-2		
II-3		
II-4		
II-5		
II-6		

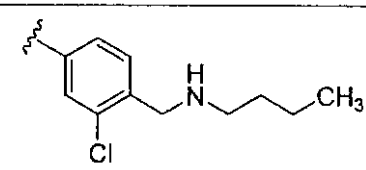
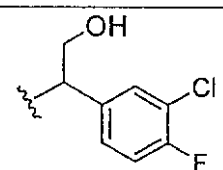
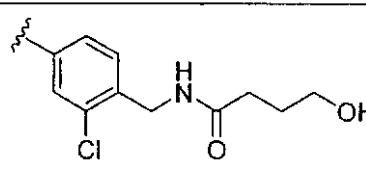
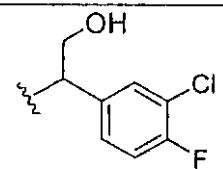
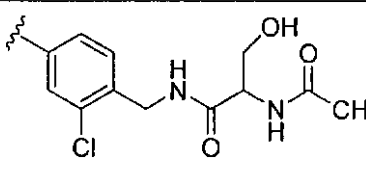
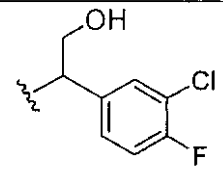
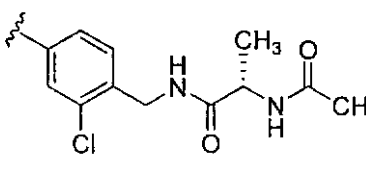
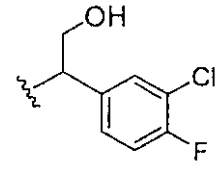
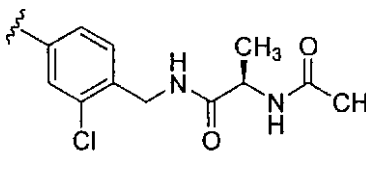
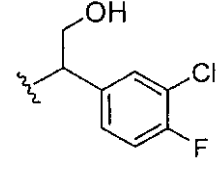
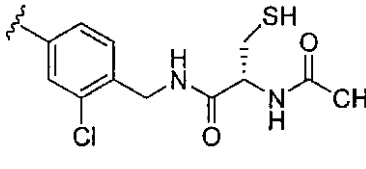
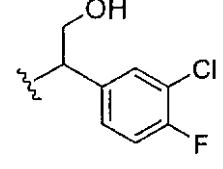
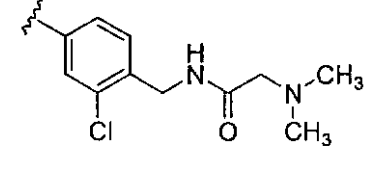
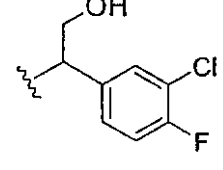
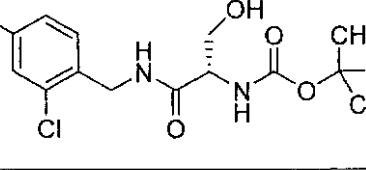
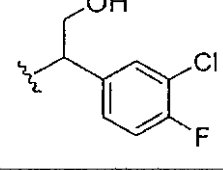
10

20

30

40

【化 16】

化合物番号	R ^A	R ^B
II-7		
II-8		
II-9		
II-10		
II-11		
II-12		
II-13		
II-14		

10

20

30

40

【化 17】

化合物番号	R ^A	R ^B
II-15		
II-16		
II-17		
II-18		
II-19		
II-20		
II-21		

10

20

30

40

【化 1 8】

化合物番号	R ^A	R ^B
II-22		
II-23		
II-24		
II-25		
II-26		
II-27		
II-28		
II-29		

10

20

30

40

【化 19】

化合物番号	R ^A	R ^B
II-30		
II-31		
II-32		
II-33		
II-34		
II-35		
II-36		
II-37		

10

20

30

40

【化 20】

化合物番号	R ^A	R ^B
II-38		
II-39		
II-40		
II-41		
II-42		
II-43		
II-44		

10

20

30

40

【化 2 1】

化合物番号	R ^A	R ^B
II-45		
II-46		
II-48		
II-49		

10

20

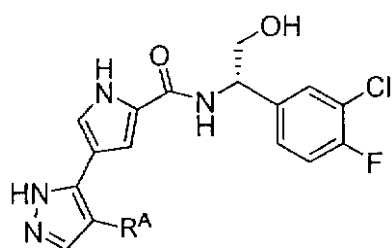
を有する、化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、以下の式：

【化 2 2】

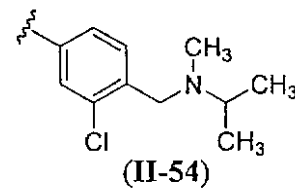
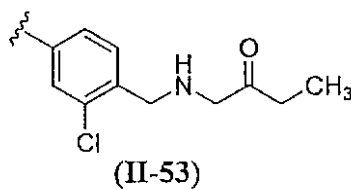
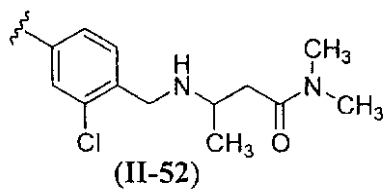
30



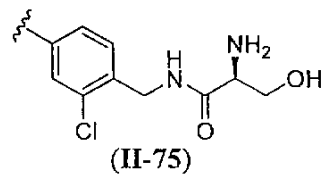
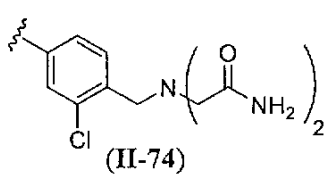
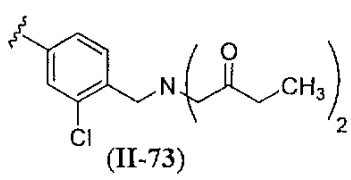
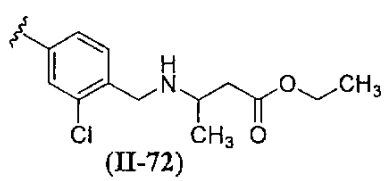
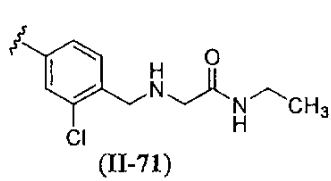
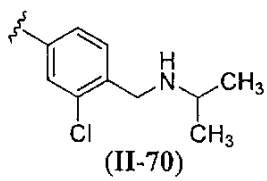
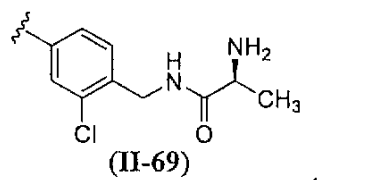
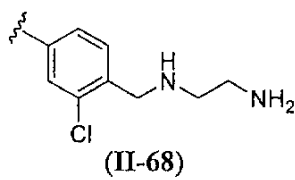
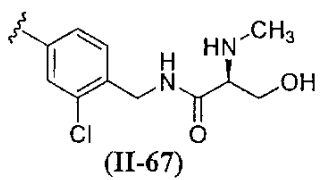
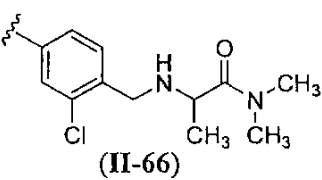
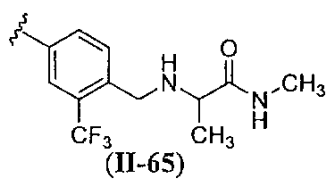
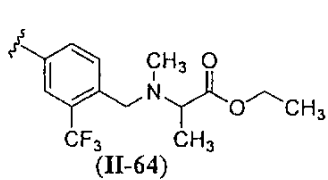
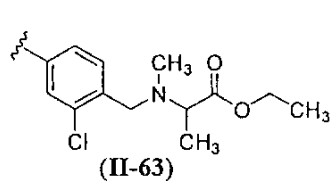
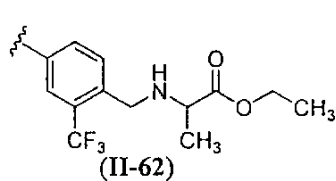
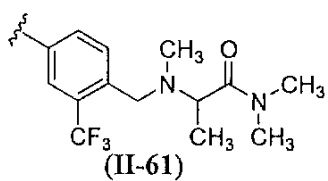
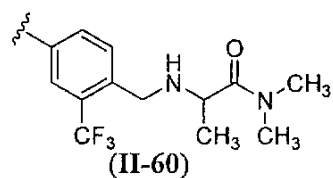
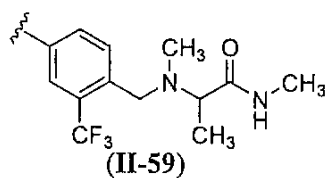
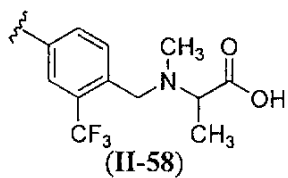
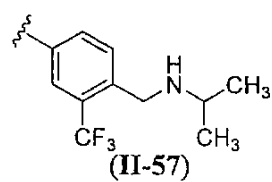
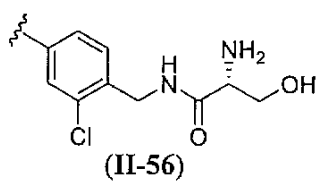
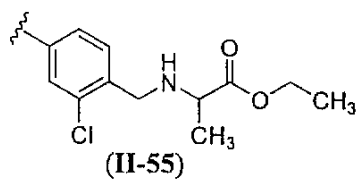
を有し、ここで、R^Aが、以下

【化 2 3】

40



【化 2 4】



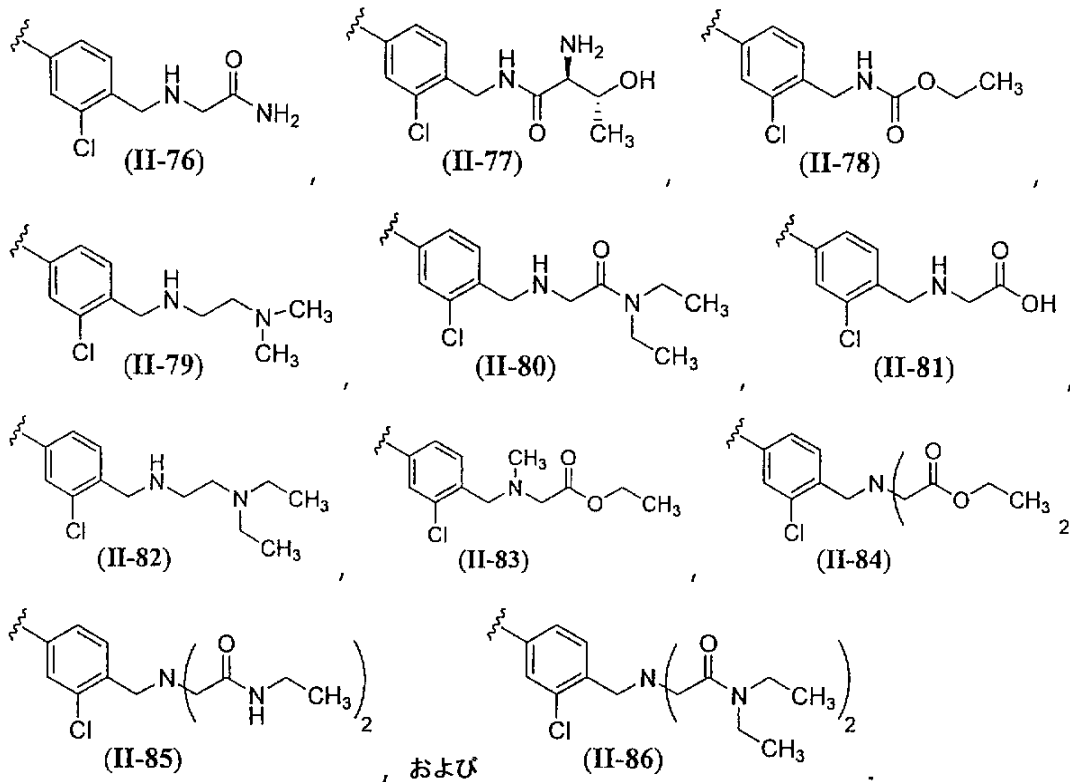
10

20

30

40

【化25】



10

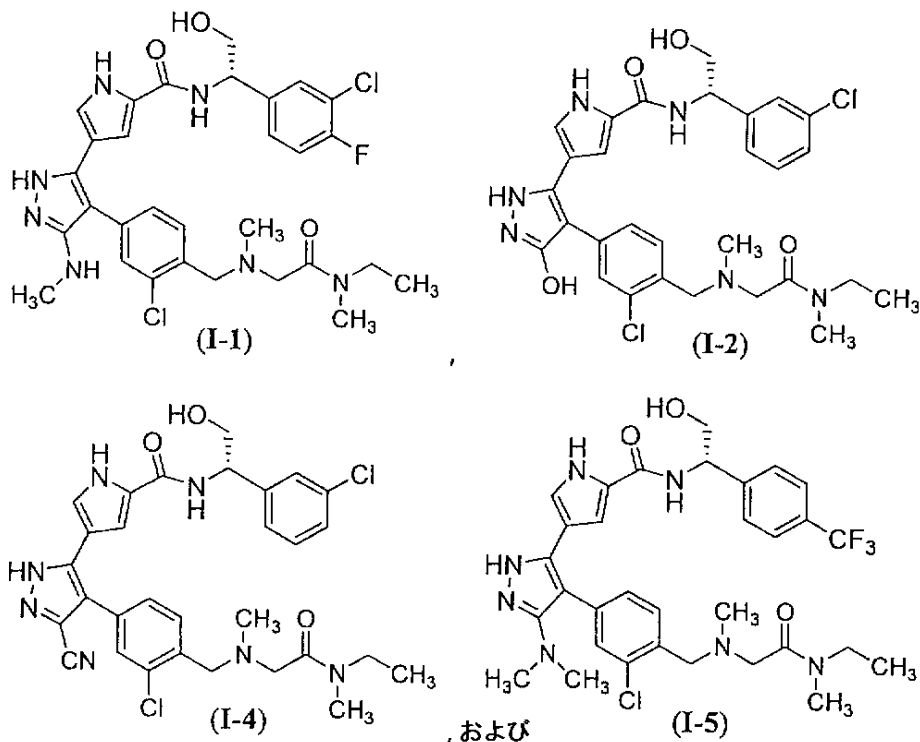
20

からなる群より選択される、化合物。

【請求項14】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物が、以下：

【化26】



30

40

からなる群より選択される、化合物。

50

【請求項 15】

E R Kキナーゼ活性の阻害が検出可能な量の請求項 9 ~ 14 のいずれかに記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアー、アジュバント、またはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の組成物であって、抗増殖性薬剤、抗炎症性薬剤、免疫調節性薬剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス薬剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療的薬剤をさらに含む、組成物。

10

【請求項 17】

生物学的サンプルにおいて、E R K 2 活性または A K T 活性を阻害する方法において使用される医薬の製造のための請求項 9 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 18】

E R K 媒介性または A K T 媒介性の疾患または状態での重症度を処置するかまたは減少させるための組成物であって、請求項 9 ~ 14 のいずれかに記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 19】

癌、発作、糖尿病、肝腫、心臓血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー疾患、炎症、神経性障害、ホルモン関連疾患、器官移植に関連した状態、免疫欠損障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連した状態、トロンピン誘導性血小板凝集、慢性骨髄性白血病 (C M L)、肝臓疾患、T細胞活性化を含む病理学的免疫状態、および C N S 障害からなる群から選択される疾患または状態の重症度または状態を処置するかまたは減少させるための組成物であって、請求項 9 ~ 14 のいずれかに記載の化合物を含む、組成物。

20

【請求項 20】

請求項 19 に記載の組成物であって、該組成物が、癌を治療または防止するためのものである、組成物。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の組成物であって、該組成物が、乳房；卵巣；頸部；前立腺；精巣、泌尿生殖路；食道；喉頭；膠芽細胞腫；神経芽細胞腫；胃；皮膚、角化棘細胞腫；肺、類表皮癌腫、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌；骨；結腸、腺腫；膵臓、腺癌；甲状腺、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌；セミノーマ；黒色腫；肉腫；膀胱癌腫；肝臓癌腫および胆汁の通路；腎臓癌腫；骨髄障害；リンパ障害、毛様細胞；口腔前庭および咽頭（通口）、唇、舌、口、咽頭；小腸；結腸 - 直腸、大腸、直腸；脳および中枢神経系；ホジキン病、白血病から選択される癌を処置または予防するためのものである、組成物。

30

【請求項 22】

請求項 19 に記載の組成物であって、該組成物が、心臓血管障害を処置または予防するためのものである、組成物。

40

【請求項 23】

請求項 22 に記載の組成物であって、該組成物が、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞またはうっ血性心不全から選択される心臓血管障害を処置または防止するためのものである、組成物。

【請求項 24】

請求項 19 に記載の組成物であって、該組成物が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、大脳虚血または外傷性傷害、グルタミン酸神経毒症状または低酸素症によって引き起こされる神経変性疾患から選択される神経変性疾患を処置または予防するためのものである、組成物。

【請求項 25】

50

請求項 19 に記載の組成物であって、該組成物が、抗増殖性薬剤、抗炎症性薬剤、免疫調節薬剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス薬剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療的薬剤とともに投与されることによって特徴付けられ、

ここで：

該さらなる治療的薬剤が、処置される疾患に適切であり；そして

該さらなる治療的薬剤が、単回投薬形態として前記組成物と一緒に投与されるか、または複数回投薬形態の一部として該組成物とは別々に投与される、組成物。

【請求項 26】

移植可能なデバイスをコーティングするための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物、および該移植可能なデバイスをコーティングするのに適したキャリアを含有する、組成物。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の組成物でコーティングされた、移植可能なデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2001年8月3日に出願した、米国暫定出願番号60/309,865の利益を主張する。

【0002】

(発明の技術分野)

本発明は、医化学分野にあり、かつプロテインキナーゼインヒビター(特に、ERKインヒビター)であるピラゾール化合物、そのような化合物を含む組成物および使用方法に関する。この化合物は、癌およびプロテインキナーゼインヒビターにより軽減される他の疾患状態の処置に有用である。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

哺乳動物のマイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼは、細胞内シグナル伝達経路を媒介するセリン/トレオニンキナーゼ(CobbおよびGoldsmith, 1995, J Biol. Chem., 270, 14843; およびDavis, 1995, Mol. Reprod. Dev. 42, 459)である。MAPキナーゼファミリーのメンバーは、配列類似性および保存された構造ドメインを共有し、そしてこのメンバーとしては、ERK(細胞外シグナル調節キナーゼ)、JNK(Jun N末端キナーゼ)、およびp38キナーゼが挙げられる。JNKおよびp38キナーゼは、炎症促進性サイトカイン(pro-inflammatory) TNF- およびインターロイキン-1に応答して(活性化され)、そして細胞ストレス(例えば、熱ショック、高浸透圧性、紫外線、リポポリサッカリドおよびタンパク質合成インヒビター)によって活性化される(Derijardら, 1994, Cell 76, 1025; Hanら, 1994, Science 265, 808; Raingeaudら, 1995, J Biol. Chem. 270, 7420; およびShapiroおよびDinarelli, 1995, Proc, Natl. Acad. Sci. USA 92, 12230)。対照的に、ERKは、マイトジェンおよび成長因子によって活性化される(Bokemeyerら 1996, Kidney Int. 49, 1187)。

【0004】

ERK2は、Thr183およびTyr185の両方が、上流のMAPキナーゼキナーゼ(MEK1)によってリン酸化される場合、最大活性に達する、広く分布するプロテインキナーゼ(Andersonら, 1990, Nature 343, 651; およびCrewsら, 1992, Science 258, 478)である。活性化に際して、E

10

20

30

40

50

ERK2は、多くの調節タンパク質をリン酸化し、それらの調節プロテインとしては、プロテインキナーゼRsk90 (Bjorbaekら, 1995, J. Biol. Chem. 270, 18848) およびMAPKAP2 (Rouseら, 1994, Cell 78, 1027)、ならびに転写因子(例えば、ATF2 (Raingeaudら, 1996, Mol. Cell Biol. 16, 1247))、Elk-1 (Raingeaudら 1996)、c-Fos (Chenら, 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10952)、およびc-Myc (Oliverら, 1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162が挙げられる)。ERK2はまた、Ras/Raf依存性経路の下流の標的であり (Moodieら, 1993, Science 260, 1658)、そしてこれらの潜在的発癌性タンパク質からのシグナルの中継を助け得る。ERK2は、乳癌細胞のネガティブな増殖制御において役割を担っていること (FreyおよびMulder, 1997, Cancer Res. 57, 628) が示されており、そしてヒト乳癌におけるERK2の過剰発現が、報告されている (Sivaramanら, 1997, J. Clin. Invest. 99, 1478)。活性化ERK2はまた、エンドセリン刺激性気道平滑筋細胞の増殖に関係しており、このことは、喘息におけるこのキナーゼの役割を示唆する (Whelchelら, 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589)。

10

【0005】

また、プロテインキナーゼBとしてもまた公知のAKTは、広範な種類の細胞の生存を促すことにおいて中心的な役割を担う、セリン/トレオニンキナーゼである。(Khwaजा, A., 1990, Nature 33-34頁)。ヒト卵巣癌細胞が、AKT-1およびAKT-2の上昇したレベルを表すことが、Zangらによって示されている。AKTの阻害は、これらのヒト卵巣癌細胞のアポトーシスを誘導し、これは、AKTが、卵巣癌処置 (Zang, Q. Y. ら, 2000, Oncogene, 19) および他の増殖障害についての重要な標的となり得ることを実証する。AKT経路はまた、運動神経の生存および神経再生に関連する (Kazuhiko, N. ら, 2000, The Journal of Neuroscience, 20)。

20

【0006】

多くの化合物が、種々のMAPKを特異的に阻害することを目的として開発されてきた。PCT公開WO 95/31451は、p38を阻害するピラゾール誘導体を記載する。しかし、これらの化合物が、適切な薬理学的プロファイルを有し、治療的に有用であるか否かは明確ではない。

30

【0007】

アリール置換ピロールは、文献において公知である。特にトリアリールピロール (米国特許第5, 837, 719号) は、グルカゴンアンタゴニスト活性を有すると記載されている。1, 5-ジアリールピラゾールは、p38インヒビター (WO 99/58523) として記載されている。

【0008】

ERK活性化に関連する様々な状態の処置において有用である、新しい治療的処置を開発する医学的な必要性は、全く満たされていない。これら状態の多くに対して、現在利用できる処置の選択肢は、不十分である。

40

【0009】

従って、プロテインキナーゼの新しくかつ有効なインヒビター (ERKインヒビターが挙げられる) への高い関心があり、これらのインヒビターは、プロテインキナーゼ活性化と関連する様々な状態の処置において有用である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

(発明の要旨)

本発明は、プロテインキナーゼインヒビターとして有用である、新規種類の化合物、お

50

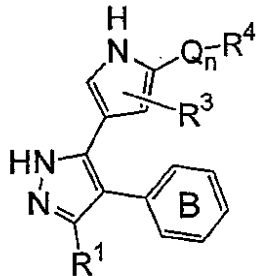
よびそれらの薬学的に受容可能な誘導体を提供する。これらの化合物は、プロテインキナーゼ（ERKおよびAKTが挙げられる）によって媒介される疾患の処置または予防のために、単独または他の治療剤もしくは予防剤の組合せ（例えば、抗生物質、免疫調整因子または他の抗炎症剤）で用いられ得る。好ましい実施形態によると、本発明の化合物は、ERKもしくはAKTの活性部位に結合する能力があり、その酵素の活性を阻害する。

【0011】

式I：

【0012】

【化16】



I

で表されるプロテインキナーゼインヒビター、またはその薬学的に受容可能な誘導体である、新規種類の化合物を提供することが、本発明の主な目的であり；

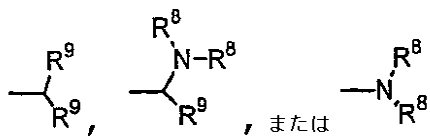
Bは、置換基-L-Aおよび0~3個のR²置換基を有するフェニル環であり；

Lは、必要に応じて置換されたC₁~C₆アルキリデン鎖であり、ここで少なくとも1つおよび必要に応じて2つまでのメチレン単位が、-O-、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-C(O)NR⁸-、-C(O)NR⁸NR⁸-、-CO₂-、-OC(O)-、-NR⁸CO₂-、-NR⁸C(O)NR⁸-、-OC(O)NR⁸-、-NR⁸-、-NR⁸NR⁸-、-NR⁸CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NR⁸-、-NR⁸SO₂-、-NR⁸SO₂NR⁸-、-N(R⁸)O-、または-ON(R⁸)-で置換され；

Aは、

【0013】

【化17】



であり；

Qは、必要に応じて置換されたC₁~C₆アルキリデン鎖であり、ここで、2つまでのメチレン単位が、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-C(O)NR⁷-、-C(O)NR⁷NR⁷-、-CO₂-、-OC(O)-、-NR⁷CO₂-、-O-、-NR⁷C(O)NR⁷-、-OC(O)NR⁷-、-NR⁷NR⁷-、-NR⁷CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁷-、-SO₂NR⁷-、-NR⁷SO₂-、または-NR⁷SO₂NR⁷-で置換され；

nは0または1であり；

R¹は、水素、R、フルオロ、-CN、N(R⁷)₂、OR⁷、NR⁷C(O)R⁷、NR⁷C(O)N(R⁷)₂、C(O)N(R⁷)₂、SO₂R⁷、NR⁷SO₂R⁷、またはSO₂N(R⁷)₂で置換され；

各R²は、R、OH、OR、SH、SR、ニトロ、N(R⁷)₂、ハロゲン、CF₃、またはシアノから独立して選択され；

R³は、水素、R、OH、OR、N(R⁷)₂、フルオロ、またはCNであり；

10

20

30

40

50

R^4 は、 $-(CH_2)_y R^6$ 、 $-(CH_2)_y R^{10}$ 、 $-(CH_2)_y CH(R^6)_2$ 、 $-(CH_2)_y CH(R^{10})_2$ 、 $-(CH_2)_y CH(R^{10})CH(R^6)_2$ 、 $-(CH_2)_y CH(R^{10})(R^6)$ 、 $-N(R^5)_2$ 、または $-NR^5(CH_2)_y N(R^5)_2$ から選択され；

各 R は、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール、または 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換された基から、独立して選択され；

各 R^5 は、 R 、 $-(CH_2)_y R^6$ 、 $-(CH_2)_y CH(R^6)_2$ 、 R^7 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、または $-SO_2 R^7$ から独立して選択され；

10

各 y は、独立して 0 ~ 6 であり；

各 R^6 は、水素、 R 、 $-(CH_2)_y R$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-CO_2 R$ 、 $-(CH_2)_y N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^7$ 、 $-NR^7(O)N(R^7)_2$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-SO_2 R^7$ 、 $-NR^7 SO_2 R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CN$ 、または $-SO_2 N(R^7)_2$ から独立して選択され；

各 R^7 は、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R^7 は、この窒素と一緒に、5 ~ 8 員の複素環式環またはヘテロアリール環を必要に応じて形成し；

各 R^8 は、水素、 R 、 $-(CH_2)_y R^9$ 、 $-(CH_2)_y CH(R^9)_2$ 、 $-(CH_2)_y C(O)R^9$ 、 R^9 、または R^7 から独立して選択され；

20

各 R^9 は、水素、 R 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2 R$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 NR_2 、ハロ、シアノ、またはニトロから独立して選択され；

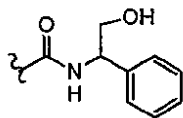
各 R^{10} は、 R 、 $-(CH_2)_w OR^7$ 、 $-(CH_2)_w N(R^5)_2$ 、または $-(CH_2)_w SR^7$ から独立して選択され；そして

各 w は、独立して 0 ~ 4 であり；

ただし、 $Q_n - R^4$ が、

【0014】

【化18】

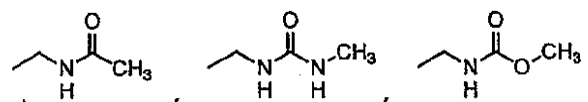


30

であり、 R^1 が H であり、そして R^3 が H であり、そして R^2 がメタ置換基 C1 である場合、 $-L-A$ は、パラ置換基でも

【0015】

【化19】

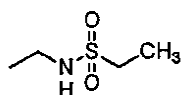


40

でも

【0016】

【化20】

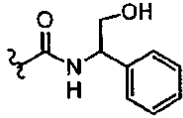


でもなく；そして

$Q_n - R^4$ が、

【0017】

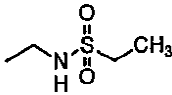
【化21】



であり、 R^1 が NH_2 であり、 R^2 がメタ置換基 Cl であり、そして R^3 が H である場合、 $-L-A$ は、パラ置換基

【0018】

【化22】



ではない。

【0019】

本発明のさらなる目的は、本発明のプロテインキナーゼインヒビターを含む薬学的組成物を提供することである。好ましい実施形態において、このプロテインキナーゼインヒビターは、ERKを阻害する。これらの組成物は、種々のプロテインキナーゼ媒介性障害（例えば、癌、発作、糖尿病、肝腫、心臓肥大を含む心臓血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、喘息を含むアレルギー性障害、炎症、神経学的障害、およびホルモン関連疾患）を処置するまたは防止するための方法において利用され得る。上記の各々の方法もまた、本発明の一部である。

【0020】

本発明のさらなる目的は、本発明の化合物および組成物を作製するための方法を、提供することである。

【0021】

（発明の詳細な説明）

本発明は、式Iの化合物に関する。従って、現在、本発明の化合物およびそれらの組成物が、プロテインキナーゼのインヒビターとして、特にERK2のインヒビターとして有用であることが見出されている。

【0022】

特に明記しない限り、本明細書中で使用する以下の定義を適用する。句「必要に応じて置換された」とは、「置換または非置換」との句と交換可能に使用される。特に明記しない限り、必要に応じて置換された基は、その基の各置換可能部分にて、置換基を有し得、各置換は、他のものと無関係である。また、置換基または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。さらに、他に指定しない限り、官能基ラジカルが独立して選択される。

【0023】

本明細書中で使用する「脂肪族」または「脂肪族基」との用語は、直鎖または分枝 $C_1 \sim C_{12}$ 炭化水素鎖（これは、完全に飽和されているか、または1個以上の不飽和単位を含有する）あるいは単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素（これは、完全に飽和されているか、または1個以上の不飽和単位を含有する）であるが、芳香族ではなく（これはまた、本明細書中にて、「炭素環式」または「シクロアルキル」とも呼ぶ）、これは、分子の残りとの結合点を有し、ここで、この二環式の環系にある任意の個々の環は、3員～7員を有する。例えば、適当な脂肪族基には、直鎖または分枝のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル

10

20

30

40

50

」および「アルコキシカルボニル」は、単独で、またはそれより大きい部分の一部として使用され、1個～12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。用語「アルケニル」および「アルキニル」は、単独で、またはそれより大きい部分の一部として使用され、2個～12個の炭素原子を含有する直鎖および分枝鎖の両方を含む。

【0025】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、アルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味し、場合に応じて、1つ以上のハロゲン原子で置換され得る。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0026】

用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素またはイオウを意味し、そして窒素およびイオウの任意の酸化形状、ならびに任意の塩基性窒素の四級化形状を含む。用語「窒素」はまた、複素環式環の置換可能窒素を含む。一例として、酸素、イオウまたは窒素から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する飽和環または部分不飽和環では、その窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるように)、NH(ピロリジニルにおけるように)またはNR⁺(N-置換ピロリジニルにおけるように)であり得る。

【0027】

用語「アリール」は、単独あるいは他の用語との組み合わせで使用され、全部で5員～14員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この環系の少なくとも1つの環は、芳香族である。ここで、この環系内の各環は、3員～8員を含有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。用語「アラルキル」は、アリールによって置換されたアルキル基をいう。用語「アラルコキシ」は、アリールによって置換されたアルコキシ基をいう。

【0028】

本明細書中で使用する「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」との用語は、5員～14員を有する非芳香族の単環式、二環式または三環式の環系であって、1員またはそれ以上がヘテロ原子であるものを意味し、ここで、この環系内の各環は、3員～7員を含有する。

【0029】

用語「ヘテロアリール」は、単独あるいは他の用語との組み合わせで使用され、全部で5員～14員を有する単環式、二環式および三環式の環系をいい、ここで：1)この系内の少なくとも1個の環は、芳香族であり；2)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；そして3)この系内の各環は、3員～7員環を含有する。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基をいう。用語「ヘテロアリールアルコキシ」は、ヘテロアリールによって置換されたアルコキシ基をいう。

【0030】

アリール(アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含めて)基またはヘテロアリール(ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含めて)基は、1個またはそれ以上の置換基を含有し得る。アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適当な置換基は、ハロゲン；ハロアルキル；-CF₃；-R⁰；-OR⁰；-SR⁰；1,2-メチレン-ジオキシ；1,2-エチレンジオキシ；保護されたOH(例えば、アクロキシ)；フェニル(Ph)；R⁰で置換されるPh置換；-O(Ph)；R⁰で置換される-O-(Ph)；-CH₂(Ph)；R⁰で置換される-CH₂(Ph)；-CH₂CH₂(Ph)；R⁰で置換される-CH₂CH₂(Ph)；-NO₂；-CN；-N(R⁰)₂；-NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰C(O)N(R⁰)₂；-NR⁰CO₂R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂；-NR⁰NR⁰CO₂R⁰；-C(O)C(O)R⁰；-C(O)CH₂C(O)R⁰；-CO₂R⁰；-C(O)R⁰；-C(O)N(R⁰)₂；-OC(O)N(R⁰)₂；-S(O)₂R⁰；SO₂N(R⁰)₂；-S(

10

20

30

40

50

$O) R^{\circ}; -NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2; -NR^{\circ}SO_2R^{\circ}; -C(=S)N(R^{\circ})_2; -C(=NH)-N(R^{\circ})_2; -(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}; -(CH_2)_yR^{\circ}; -(CH_2)_yNHC(O)NHR^{\circ}; -(CH_2)_yNHC(O)OR^{\circ}; -(CH_2)_yNHS(O)R^{\circ}; -(CH_2)_yNHSO_2R^{\circ};$ または $-(CH_2)_yNHC(O)CH((V)_z-R^{\circ})(R^{\circ})$ で置換される Ph から選択され、ここで各 R° は、独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、不飽和 5 ~ 6 員ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環、フェニル (Ph)、 $-O(Ph)$ 、または $-CH_2(Ph)-CH_2(Ph)$ から選択され、ここで y は、0 ~ 6; z は、0 ~ 1; そして V はリンカー基である。 R° が $C_1 \sim C_6$ 脂肪族である場合、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-N(C_1 \sim 4$ 脂肪族) $_2$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-SO_2(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、ハロゲン、 $-(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O($ ハ口 $C_1 \sim 4$ 脂肪族)、または $-$ ハ口 $(C_1 \sim 4$ 脂肪族) から選択され; ここで各 $C_1 \sim 4$ 脂肪族は、1 つ以上の置換基で置換され得る。

10

【0031】

脂肪族基または非芳香族複素環は、1 個またはそれ以上の置換基を含有し得る。脂肪族基または非芳香族複素環の飽和炭素上の適当な置換基には、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上で列挙したものおよび以下から選択される: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=N-$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (アルキル)、 $=NNHSO_2$ (アルキル) または $=NR^*$ であって、ここで、各 R^* は、独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される。 R^* が $C_1 \sim 6$ 脂肪族である場合、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-N(C_1 \sim 4$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O($ ハ口 $C_1 \sim 4$ 脂肪族)、または $-$ ハ口 $(C_1 \sim 4$ 脂肪族) から選択される 1 つ以上の置換基で置換され得; ここで、各 $C_1 \sim 4$ 脂肪族は置換されていない。

20

【0032】

非芳香族複素環式環窒素上の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ から選択され; ここで各 R^+ は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル (Ph)、必要に応じて置換された $-O(Ph)$ 、必要に応じて置換された $-CH_2(Ph)$ 、必要に応じて置換された、または非置換 5 ~ 6 員環のヘテロアリールもしくは複素環式環から独立して選択される。 R^+ が $C_1 \sim 6$ 脂肪族基またはフェニル基である場合、これは、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-N(C_1 \sim 4$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $-(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-O($ ハ口 $C_1 \sim 4$ 脂肪族)、または $-$ ハ口 $(C_1 \sim 4$ 脂肪族) から選択される 1 つ以上の置換基で置換され得; ここで各 $C_1 \sim 4$ 脂肪族は、置換されない。

30

【0033】

用語「リンカー基」または「リンカー」は、化合物の 2 つの部分をつなぐ有機部分を意味する。リンカーは、アルキリデン鎖を含み、これは、飽和または不飽和の、直鎖 $C_1 \sim 8$ 炭素鎖または分枝 $C_1 \sim 8$ 炭素鎖であり、これは、必要に応じて置換され、ここで、この鎖の 2 つまでの隣接しない飽和炭素は、必要に応じて $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR^*-$ 、 $-C(O)NR^*NR^*-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^*CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^*C(O)NR^*-$ 、 $-OC(O)NR^*-$ 、 $-NR^*NR^*-$ 、 $-NR^*C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^*-$ 、 $-SO_2NR^*-$ 、または $-NR^*SO_2-$ で置換され; ここで R^* は、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族から選択され; ここで $C_1 \sim 4$ 脂肪族は、不飽和である。アルキリデン鎖上の任意の置換基は、脂肪族基について上記されたとおりである。

40

50

【 0 0 3 4 】

本発明の特定の化合物は、互変異性型で存在し得、全てのこのような互変異性型の化合物は、本発明の範囲内であることが、当業者には明らかである。

【 0 0 3 5 】

他に示さない限り、本明細書中に示される構造はまた、その構造の全ての立体化学的形狀；（すなわち、各不斉中心についてのR配置およびS配置）を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体ならびにエナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内である。他に示さない限り、本明細書中に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物もまた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換したことまたは炭素を ^{13}C -濃縮炭素または ^{14}C -濃縮炭素で置換したことを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

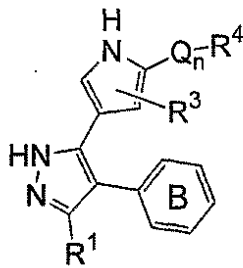
10

【 0 0 3 6 】

本発明の1つの実施形態は、以下の式I：

【 0 0 3 7 】

【化23】



I

20

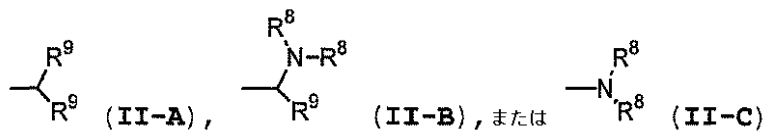
の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関し、ここで、B、 R^1 、 R^3 、Q、n および R^4 は、上記されるとおりである。

【 0 0 3 8 】

本発明の別の実施形態は、Bが1つの R^2 で置換され、Aが、以下：

【 0 0 3 9 】

【化24】

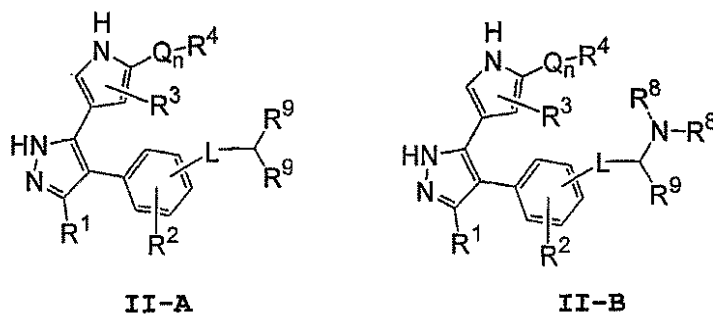


30

である、以下：

【 0 0 4 0 】

【化25】



II-A

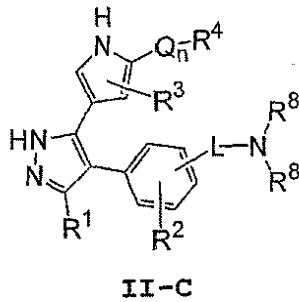
II-B

40

【 0 0 4 1 】

50

【化 2 6】



10

に示されるような化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関し、ここで、 R^1 、 n 、 R^3 、 Q 、 R^4 、 L 、 R^2 、 R^8 、および R^9 は、上記される通りである。

【0042】

式II-A、II-B、およびII-Cの好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、最も好ましくは全てを有する化合物である：(a) Q は $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、または $-CONH-$ である；(b) R^1 は、水素または NHR^7 である；(c) R^2 は、フェニル環のメタ置換体である；(d) L は、フェニル環のパラ置換体である；(e) R^4 は、 $-NR^5(CH_2)_yN(R^5)_2$ 、 $-(CH_2)_yR^6$ 、 $-(CH_2)_yCH(R^6)_2$ 、 $-(CH_2)_yCH(R^{10})CH(R^6)_2$ 、 $-(CH_2)_yCH(R^{10})(R^6)$ 、 $-(CH_2)_yCH(R^{10})$ 、または $-(CH_2)_yCH(R^{10})_2$ である；(f) R^5 は、 R 、 R^7 または $-(CH_2)_yCH(R^6)_z$ である；および(g) 各 R^6 は、必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員環ヘテロアリール、または5~6員環ヘテロシクリルから選択される基である。

20

【0043】

式II-A、II-B、およびII-Cのより好ましい化合物は、以下の特徴の1つ以上、最も好ましくは全てを有する化合物である：(a) R^2 は、ハロゲン、ニトリル、または CF_3 である；(b) L の1メチレン単位が、置換される；および(c) L は、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ で置換される。

【0044】

R^4 が R^6 である場合、好ましい R^6 基の例は、ピロリジン-1-イル、モルホリン-1-イル、ピペリジン-1-イル、およびピペラジン-1-イルから選択され、ここで各基は、必要に応じて置換される。 R^4 が $(CH_2)_yR^{10}$ 、または $(CH_2)_yCH(R^{10})_2$ である場合、さらに好ましい R^{10} 基は、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、イミダゾリル、フラン-2-イル、1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロフラン-2-イル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、およびイソプロピルから選択され、ここで各基は、必要に応じて置換される。 R^6 または R^{10} 上の好ましい置換基は、 $-OH$ 、ピリジル、ピペリジニル、または必要に応じて置換されたフェニルから選択される。

30

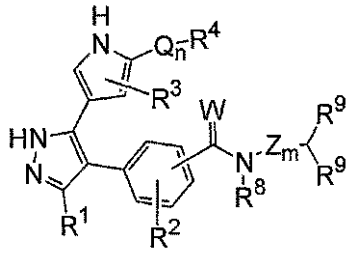
【0045】

本発明のより好ましい実施形態は、式III-A、III-B、およびIII-C：

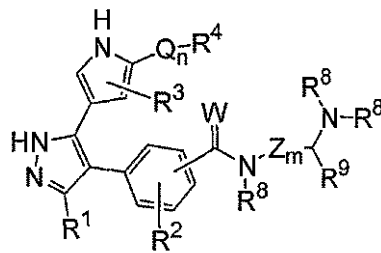
【0046】

40

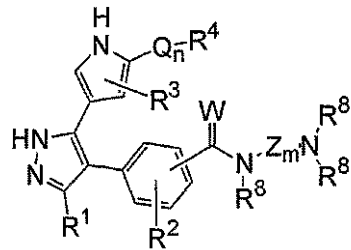
【化27】



III-A



III-B



III-C

またはその薬学的に受容可能な誘導体によって代表され、ここで R^8 、 R^9 、 y 、 R^1 、 R^2 、 n 、 R^3 、 Q および R^4 は、上記される通りであり；ここで W は、 O または H_2 であり；

Z は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキリデン鎖であり；ここで1メチレン単位は、必要に応じて $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO_2-$ 、または $-NHCO_2NH-$ で置換され；

そして、

m は0または1である。

【0047】

式III-A、III-B、およびIII-Cの好ましい化合物は、式II-A、II-B、およびII-Cの化合物について上記される通りである。

【0048】

さらなる好ましい実施形態は、式IV-A、IV-B、およびIV-Cの化合物：

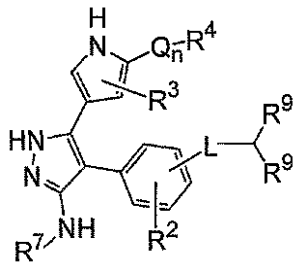
【0049】

10

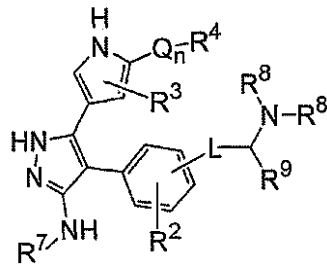
20

30

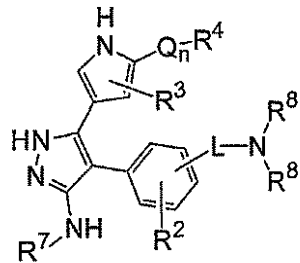
【化28】



IV-A



IV-B



IV-C

またはその薬学的に受容可能な誘導体に関し、ここで R^7 、 R^1 、 n 、 R^3 、 Q 、 R^4 、 L 、 R^8 、および R^9 は、上記される通りである。 20

【0050】

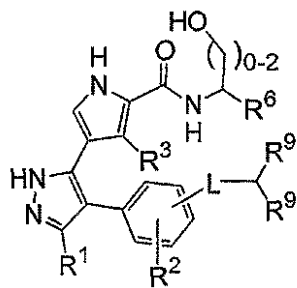
式IV-A、IV-B、およびIV-Cの好ましい化合物は、式II-A、II-B、およびII-Cの化合物について上記される通りである。

【0051】

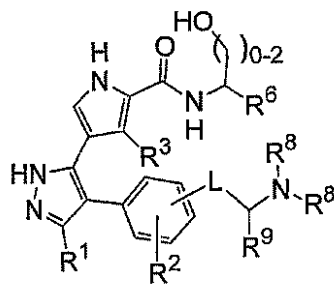
式II-A、II-B、およびII-Cのさらに好ましい化合物は、式II-A'、II-B'、およびII-C'：

【0052】

【化29】



II-A'



II-B'

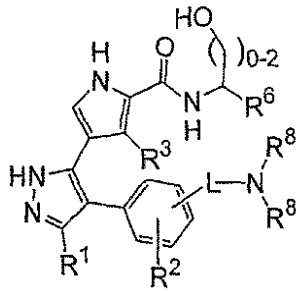
【0053】

10

30

40

【化30】



II-C'

10

の化合物である。

【0054】

式II-A'、II-B'、およびII-C'の好ましいR⁶基は、必要に応じて置換された、6員環アリール、ヘテロアリール、および炭素環式環（例えば、フェニル）、ピリジル、およびシクロヘキシルである。より好ましいR⁶基は、必要に応じて置換された、シクロヘキシル、6員環アリールおよびヘテロアリールである。さらにより好ましいR⁶基は、シクロヘキシルまたは必要に応じて置換されたフェニルもしくはピリジル環である。

【0055】

20

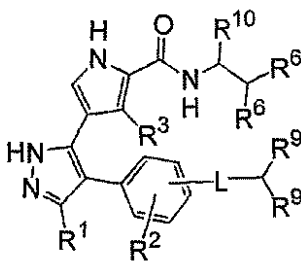
式II-A'、II-B'、およびII-C'の好ましいR¹基およびR²基は、式II-A、II-B、およびII-Cについて上記される通りである。

【0056】

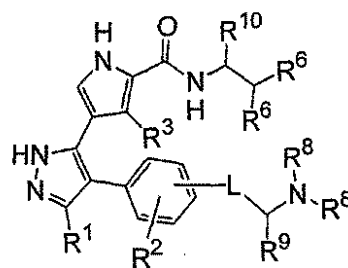
式II-A、II-B、およびII-Cの好ましい化合物は、式II-A°、II-B°、およびII-C°：

【0057】

【化31】

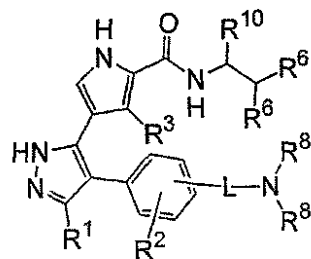


II-A°



II-B°

30



II-C°

40

の化合物からさらに選択される。

【0058】

式II-A°、II-B°、およびII-C°の好ましいR⁶基は、RまたはOR⁷である。このような基の例は、OH、CH₂OH、または必要に応じて置換された、6員環アリール、ヘテロアリール、および炭素環式環（例えば、フェニル）、ピリジル、および

50

シクロヘキシルである。式 II - A °、II - B °、および II - C ° の好ましい R¹⁰ 基は、R または OR⁷ であり、ここで R は、必要に応じて置換される、以下から選択される群である：C₁ ~ 4 脂肪族、3 ~ 6 員環ヘテロシクリル、または 5 ~ 6 員環アリアルもしくはヘテロアリアル環。このような基の例は、フェニル、メチル、エチル、OH、および CH₂OH である。

【0059】

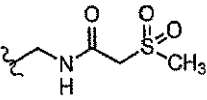
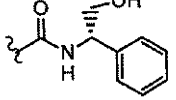
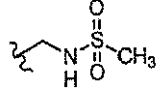
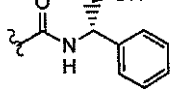
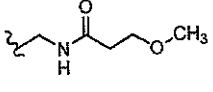
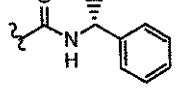
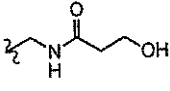
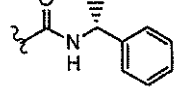
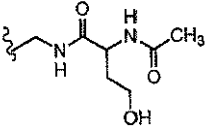
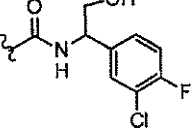
式 II - A、II - B、および II - C の例示的な構造は、以下の表 1 に示され、ここでフェニル環は、示されない限り 3 位で 1 つの R² で置換され、示されない限り、R¹ は H であり、R³ は H であり、n は 1 であり、そして -L-A は、4 位に存在する。

【0060】

(表 1 . 化合物 II - A、II - B、および II - C)

【0061】

【表 1】

No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-1	Cl		
II-2	Cl		
II-3	Cl		
II-4	Cl		
II-5	Cl		

10

20

30

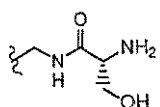
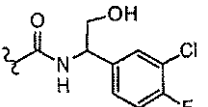
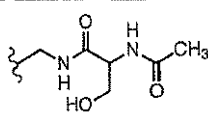
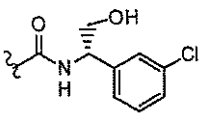
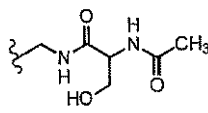
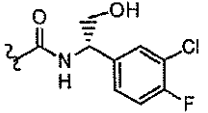
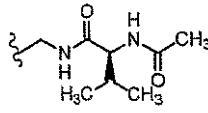
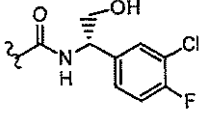
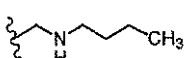
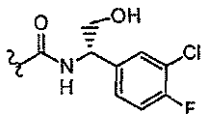
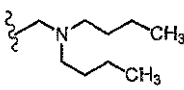
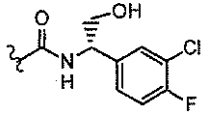
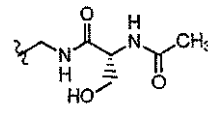
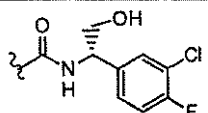
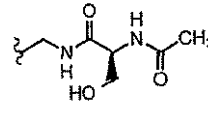
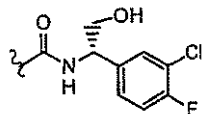
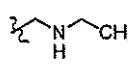
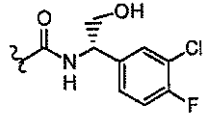
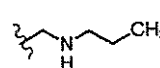
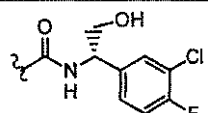
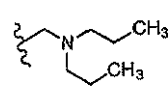
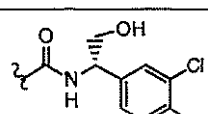
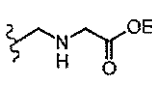
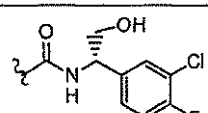
No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-6	Cl		
II-7	Cl		
II-8	Cl		
II-9	Cl		
II-10	Cl		
II-11	Cl		
II-12	Cl		
II-13	Cl		
II-14	Cl		
II-15	Cl		
II-16	Cl		
II-17	Cl		

10

20

30

40

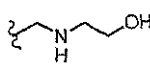
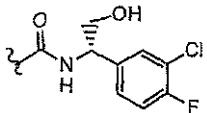
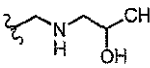
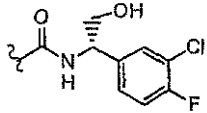
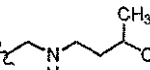
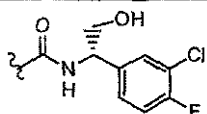
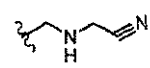
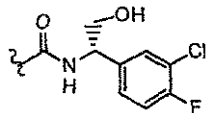
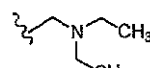
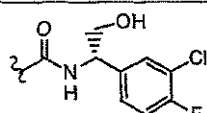
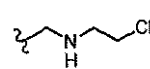
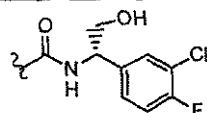
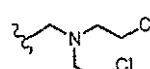
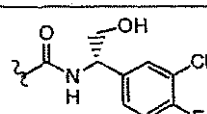
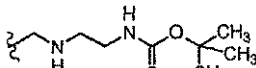
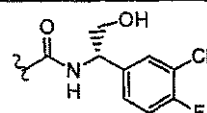
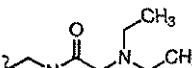
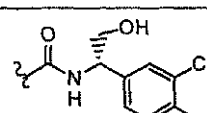
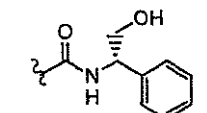
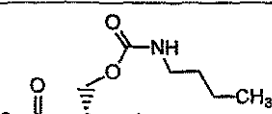
No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-18	Cl		
II-19	Cl		
II-20	Cl		
II-21	Cl		
II-22	Cl		
II-23	Cl		
II-24	Cl		
II-25	Cl		
II-26	Cl		
II-27	Cl		
II-28	Cl		
II-29	Cl		

10

20

30

40

No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-30	Cl		
II-31	Cl		
II-32	Cl		
II-33	Cl		
II-34	Cl		
II-35	Cl		
II-36	Cl		
II-37	Cl		
II-38	Cl		
II-39	Cl	*	
II-40	Cl	*	

10

20

30

40

No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-41	Cl	*	
II-42	Cl	*	
II-43	Cl		
II-44	Cl		
II-45	3,5-Cl		
II-46	Cl		
II-47	Cl		
II-48	3-F-5-CF ₃		
II-49	Cl		
II-50	Cl		
II-51	3-F-5-CF ₃		

* = -L-Aは、5位に存在する。

【0062】

式II-A、II-B、およびII-Cのさらなる例示的な構造は、以下の表2に示され、ここでフェニル環は、3位で1つのR²で置換され、R¹はHであり、R³はHであり、nは1であり、そして-L-Aは、4位に存在する。

10

20

30

40

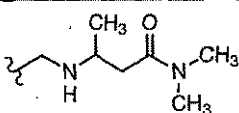
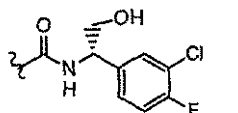
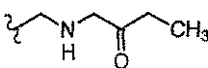
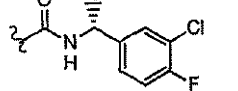
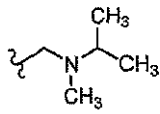
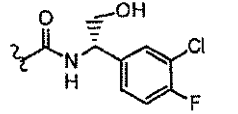
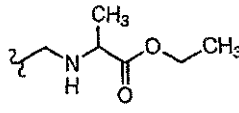
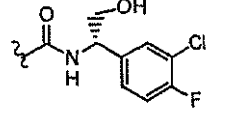
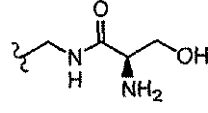
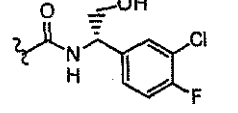
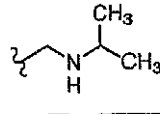
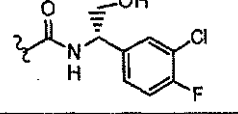
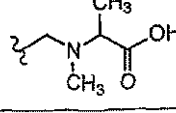
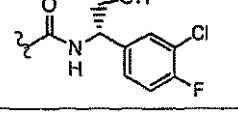
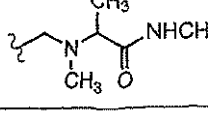
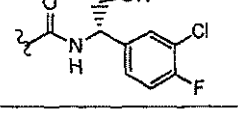
50

【0063】

(表2. 式II-A、II-B、およびII-Cのさらなる化合物)

【0064】

【表2】

No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-52	Cl		
II-53	Cl		
II-54	Cl		
II-55	Cl		
II-56	Cl		
II-57	CF ₃		
II-58	CF ₃		
II-59	CF ₃		

10

20

30

No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-60	CF ₃		
II-61	CF ₃		
II-62	CF ₃		
II-63	Cl		
II-64	CF ₃		
II-65	CF ₃		
II-66	Cl		
II-67	Cl		
II-68	Cl		
II-69	Cl		
II-70	Cl		
II-71	Cl		

10

20

30

40

No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-72	Cl		
II-73	Cl		
II-74	Cl		
II-75	Cl		
II-76	Cl		
II-77	Cl		
II-78	Cl		
II-79	Cl		
II-80	Cl		
II-81	Cl		
II-82	Cl		
II-83	Cl		

10

20

30

40

No.	R ²	-L-A	Q _n -R ⁴
II-84	Cl		
II-85	Cl		
II-86	Cl		

10

さらなる式 I の例示的な構造は、以下の表 3 に示される。

【 0 0 6 5 】

(表 3 . さらなる式 I の化合物)

【 0 0 6 6 】

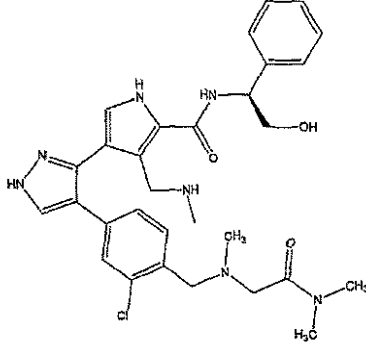
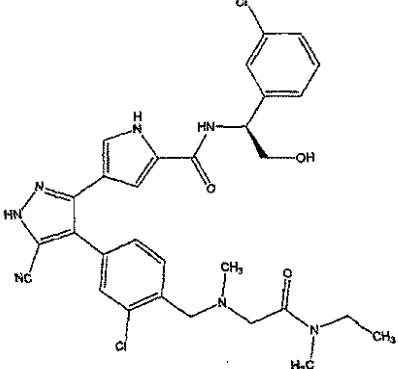
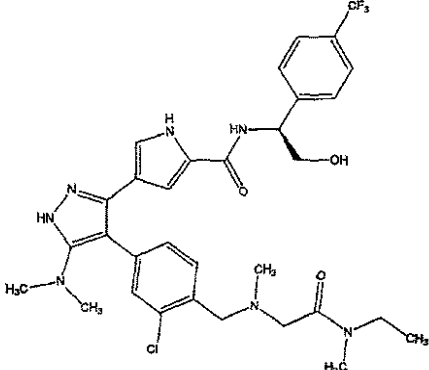
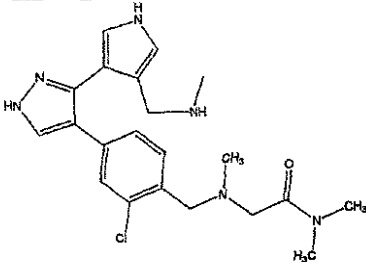
【表 3】

20

No.	化合物
I-1	
I-2	

30

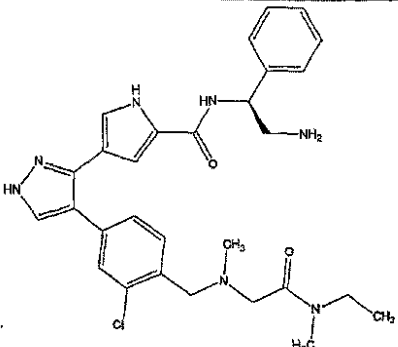
40

No.	化合物
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

10

20

30

No.	化合物
I-7	

40

50

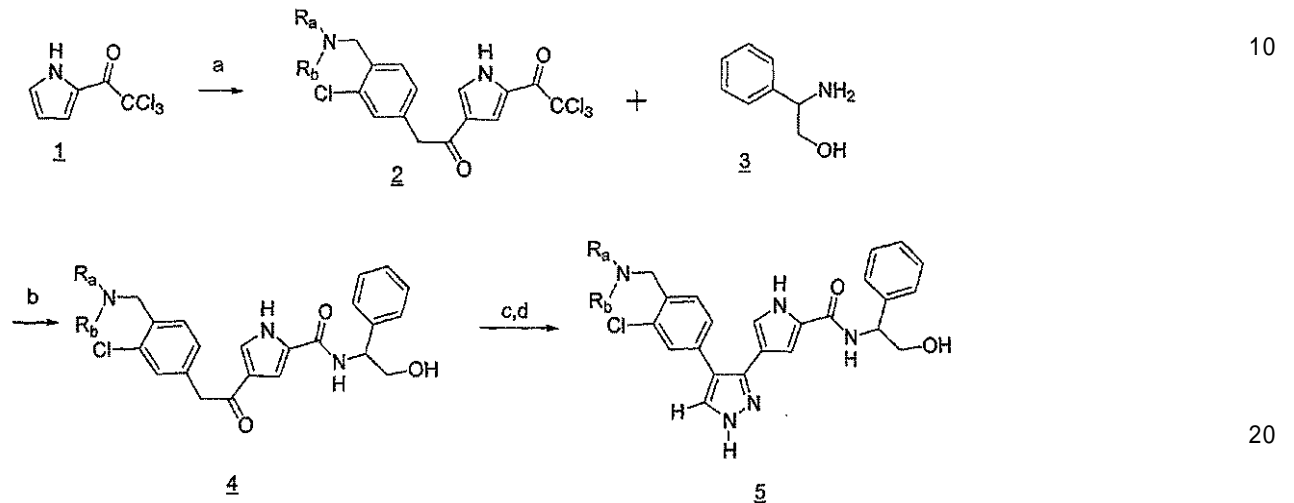
本発明の別の目的は、上で同定された式 I の化合物の製造方法を提供することである。本化合物は、以下に示される一般的スキーム I および I I ならびに合成実施例によって示されるように、一般的に、類似の化合物について当業者に公知の方法によって、調製され得る。

【 0 0 6 7 】

(スキーム I)

【 0 0 6 8 】

【 化 3 2 】



試薬および条件：(a) 3 - C l - 4 - (R_a) (R_b) アミノメチル - P h C H₂ C O C l、A l C l₃、C H₂ C l₂、2 時間、R T；(b) D M F、2 4 時間、室温；(c) (M e₂ N)₂ - C O t - B u、T H F、2 4 時間、室温；および (d) H₂ N N H₂、E t O H、1 2 時間、還流

上記スキーム I は、本発明の化合物を調製するために使用された一般的な合成経路を示す。工程 (a) において、置換塩化ベンゾイルは、ジクロロメタンおよび三塩化アルミニウム中で化合物 1 と合わせられ、化合物 2 を形成した。R_a および R_b が、上記されるように R⁸ および A からなる群から独立に選択される化合物を含む、広範な種々のベンジルアミン誘導体は、この反応に敏感である。

30

【 0 0 6 9 】

アミド 4 の形成は、D M F 中で化合物 2 をアミン 3 で処理することによって達成された。アミン 3 が一級アミンであった場合、反応は、周囲温度で進行した。アミン 3 が二級アミンであった場合、反応物を 5 0 °C で加熱して、完全な反応を達成し、アミド 4 を得た。

【 0 0 7 0 】

工程 (c) でのエナミンの形成は、周囲温度で、アミド 4 を (M e₂ N)₂ - C O t - B u で処理することによって達成された。あるいは、工程 (c) でエナミンを形成するための反応は、ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (D M F - D M A) を使用することによってもまた達成された。D M F - D M A を使用する反応は、エナミンを得るために温度の上昇を必要とし、一方、(M e₂ N)₂ - C O t B u を使用することは、周囲温度で高純度のエナミンを得るように進行する利点を有する。

40

【 0 0 7 1 】

工程 (d) でのピラゾール化合物 5 の形成は、上昇した温度でエタノール中で、ヒドラジン水化物でエナミンを処理することによって達成された。本方法によって合成された式 I I の化合物は、表 1 に例示されるように、調製用 H P L C (逆相、1 5 分間にわたり水中 1 0 - 9 0 % の M e C N) によって単離された。これらの化合物を生成するために使用される条件の詳細は、実施例に示される。

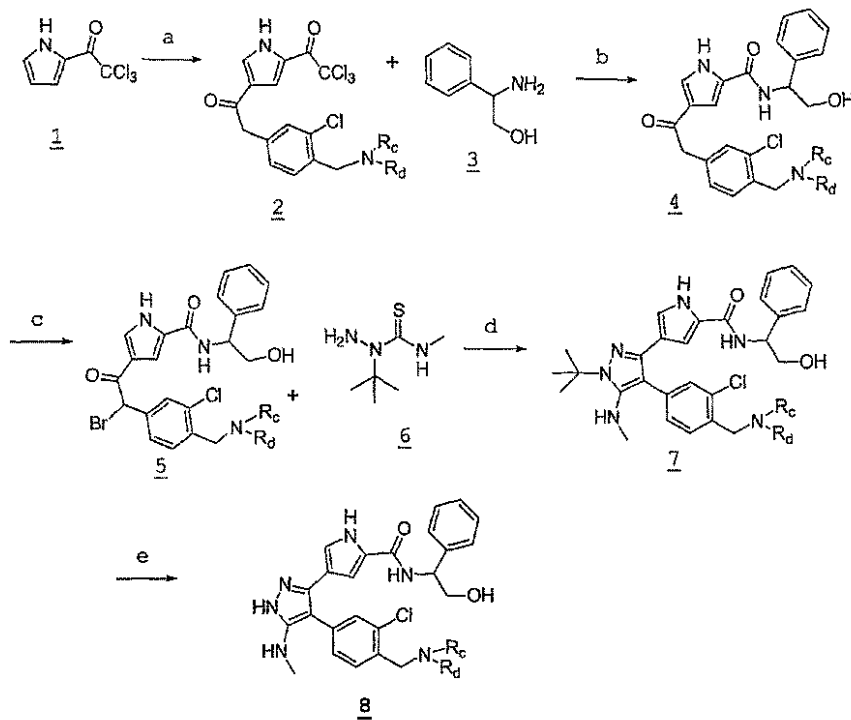
【 0 0 7 2 】

(スキーム I I)

50

【0073】

【化33】



10

20

試薬および条件：(a) 3 - Cl - 4 - (R_c) (R_d) アミノメチル - PhCH₂COCl、AlCl₃、CH₂Cl₂、2時間、RT；(b) DMF、24時間、室温；(c) NBS、CCl₄、還流；(d) iPrOH、還流；および(e) 蟻酸、還流、2時間。

【0074】

上記のスキームIIは、R¹がNHR⁷である化合物を調製するために使用され得る、一般的な合成方法を示す。R_cおよびR_dが、上記されるようにR⁸およびAからなる群から独立に選択される化合物を含む、広範な種々のベンジルアミン誘導体は、この反応に敏感である。この方法は、Jira、T.ら、Pharmazie、401頁 - 406頁(1994)の方法から改変される。これらの化合物はまた、Woller、J.ら、Pharmazie、937頁 - 940頁(1996)、Rychmans、T.ら、Tetrahedron、1729頁 - 1734頁(1997)、およびTupper、D. E.ら、Synthesis、337頁 - 341頁(1997)の方法に類似する方法によって調製され得る。

30

【0075】

本発明においてERKまたはARTのインヒビターとして使用される化合物の活性は、当該分野で公知の方法に従って、インビトロ、インビボまたは細胞株中でアッセイされ得る。インビトロアッセイは、活性化されたERKまたはAKTの、リン酸化活性またはATPase活性のいずれかの阻害を決定するアッセイを含む。あるいは、インビトロアッセイは、インヒビターがERKまたはAKTに結合する能力を定量する。インヒビター結合は、結合前にインヒビターを放射標識し、インヒビター/ERK複合体またはインヒビター/AKT複合体を単離し、そして放射標識の結合量を決定することによって測定され得る。あるいは、インヒビター結合は、新規のインヒビターが、公知の放射性リガンドに結合されたERKまたはAKTとインキュベートされる、競合実験を実行することによって決定され得る。本発明において、ERKキナーゼまたはAKTキナーゼのインヒビターとして使用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に示される。

40

【0076】

別の実施形態によると、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導

50

体および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者において、プロテインキナーゼ、特にERKまたはAKTを検出可能に阻害するのに有効な量である。好ましくは、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者に投与するために処方される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者に経口投与するために処方される。

【0077】

本明細書中で使用される場合、用語「患者」は、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【0078】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」は、非毒性の、
 キャリア、アジュバント、またはビヒクルをいい、これは、共に処方される化合物の薬学
 的活性を破壊しない。本発明の組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリア
 、アジュバント、またはビヒクルとしては、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、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝液物質（例
 えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム）、飽和植物脂肪酸の
 部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナ
 トリウム、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケ
 イ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、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、ポリアクリラート、ろう、ポリエチレ
 ン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が
 挙げられるがこれらに限定されない。

【0079】

本明細書中で使用される場合、用語「検出可能に阻害する」は、前記組成物およびERK
 キナーゼまたはAKTキナーゼを含むサンプルと前記化合物の非存在下でERKキナー
 ゼまたはAKTキナーゼを含む等価なサンプルとの間の、ERK活性またはAKT活性の
 測定可能な変化を意味する。好ましい実施形態によると、本発明に従う化合物によるキ
 ナーゼ活性の阻害は、本化合物の非存在下でのキナーゼ活性に比べて、より10%大きい。
 好ましくは、阻害は、20%、30%、または40%より大きく、そしてさらにより好ま
 しくは、50%、60%、70%、80%、または90%より大きい。

【0080】

「薬学的に受容可能な誘導体」は、本発明の化合物の任意の非毒性の、塩、エステル、
 エステルの塩または他の誘導体を意味し、これらは、レシipientに投与される際に、直
 接的であるか間接的であるかのいずれかで、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代
 謝物もしくは残留物を提供し得る。

【0081】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な無機および有機の、酸
 および塩基から誘導される塩を含む。適切な酸性塩の例としては、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、硫酸水素塩、
 酪酸塩、クエン酸塩、カンホレート(camporate)、カンファスルホン酸塩、
 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、エタンズルホン酸塩
 、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩(gludoheptanoate)、グリ
 セロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミスルフェート(hemisulfate)、ヘプタ
 ン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタ
 ンズルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフタ
 レンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモエート(palmoate)
)、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リ
 ン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸
 塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレイト、およびウンデカン酸塩が挙げられる。他の
 酸（例えば、シュウ酸）は、本来薬学的に受容可能な塩ではないが、本発明の化合物およ
 びそれらの薬学的に受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

10

20

30

40

50

て使用され得る。

【0082】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム）、アンモニウム塩および $N^+ (C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を構想する。水または油に、可溶性または分散性の生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0083】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、鼻的に、頬的に、膺的に、または移植されたレザバを介して投与され得る。本明細書中で使用される場合、用語「非経口的」としては、皮下的、静脈内的、筋内的、関節内的、滑液内的、胸骨下の、鞘内的、肝臓内的、病変内的、および頭蓋内的な、注射技術または輸液技術が挙げられる。好ましくは、この組成物は、経口的、腹腔内的、または静脈的に投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能な形態は、水性懸濁物または油性懸濁物であり得る。これらの懸濁物は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、当該分野で公知の技術に従って、処方され得る。滅菌注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な、希釈剤または溶媒（例えば、1、3-ブタンジオール中の溶液）中の、滅菌注射可能な溶液または懸濁液であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として普通に使用される。

【0084】

この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意のブランドの不揮発油が使用され得る。脂肪酸（例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体）は、（特に、そのポリオキシエチレン化バージョンでの）天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油）と同様に、注射可能物の調製において有用である。これらの油の溶液または懸濁物はまた、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤（例えば、乳濁物または懸濁物を含む薬学的に受容可能な投薬形態の処方物において一般に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤）を含み得る。薬学的に受容可能な固体、液体もしくは他の投薬形態の製造において一般に使用される、他の一般に使用される界面活性剤（例えば、Tween、Spanおよび他の乳化剤）またはバイオアベイラビリティ増強剤はまた、処方の目的のために使用され得る。

【0085】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、任意の経口的に受容可能な投薬形態（カプセル、錠剤、水性懸濁液または水溶液が挙げられるが、これらに限定されない）で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。潤沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた、代表的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液が経口使用のために必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と合わせられる。所望の場合、特定の甘味料、香料または着色料もまた、添加され得る。

【0086】

あるいは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与のための座剤形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、従って、直腸で融解して薬物を放出する、適切な非刺激性賦形剤とこの薬剤とを混合することによって、調製され得る。このような材料としては、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0087】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、特に、処置標的が、局所的適用によって容易に接近可能な領域または器官（眼、皮膚または腸管下部の疾患を含む）を含む場合、局所的に投与され得る。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々について容易

10

20

30

40

50

に調製される。

【0088】

腸管下部についての局所的適用は、直腸座剤処方物（上記を参照のこと）または適切な浣腸処方物でもたらされ得る。局所的経皮パッチもまた、使用され得る。

【0089】

局所的適用について、薬学的に受容可能な組成物は、1種以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む、適切な軟膏で処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：鉱油、液体ペトロラタム、白色鉱油、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。あるいは、薬学的に受容可能な組成物は、1種以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁もしくは溶解された活性成分を含む、適切なローションまたはクリームで処方され得る。適切なキャリアとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セ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。

10

【0090】

眼科使用について、薬学的に受容可能な組成物は、等張なpH調節した滅菌生理食塩水中の微粉化懸濁物としてか、または塩化ベンザルコニウムのような防腐剤を含むかもしくは含まないかのいずれかである、等張のpH調節した滅菌生理食塩水中の溶液として、処方され得る。あるいは、眼科使用について、薬学的に受容可能な組成物は、軟膏（例えば、ペトロラタム）中に処方され得る。

20

【0091】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学処方の分野で周知の技術に従って調製され、そしてベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを向上させる吸収促進剤、フッ化炭素および/または従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0092】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与のために処方される。

30

【0093】

キャリア材料と合わせられて、単一投薬形態で組成物を調製し得る本発明の化合物の量は、処置される宿主および特定の投与様式に依存して変化する。好ましくは、この組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間のインヒビター投薬量が、これらの組成物を受容する患者に投与され得るように、処方されるべきである。

【0094】

任意の特定の患者についての特定の投薬レジメンおよび処置レジメンは、種々の要因（使用さえる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性別、食餌、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、および処置を行う医師の判断、ならびに処置されている特定の疾患の重篤度が挙げられる）に依存することもまた、理解されるべきである。この組成物中の本発明の化合物の量もまた、この組成物中の特定の化合物に依存する。

40

【0095】

処置または予防される特定の状態または疾患に依存して、状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤もまた、本発明の組成物中に存在し得る。本明細書中で使用する場合、特定の疾患もしくは状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置される疾患または状態に適切」であることが公知である。

【0096】

例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤は、増殖性疾患および癌を処置するために、本発明の化合物と合わせられ得る。公知の化学療法剤の例としては、GleevecTM、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウ

50

ラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

本発明の化合物がまたあわせられ得る他の薬剤の例としては、限定ではなく、以下が挙げられる：抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジン）；免疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス（tacrolimus）、ラパマイシン（rapamycin）、ミコフェノレートモフェチル（micophenolate mofetil）、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗癌薬、イオンチャンネルブロッカー、リルゾールおよび抗パーキンソン症候群剤）；心血管疾患を処置するための薬剤（例えば、β-ブロッカー、ACEインヒビター、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャンネルブロッカーおよびスタチン）；肝臓疾患を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、コレステリルアミン、インターフェロンおよび抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤および増殖因子）；糖尿病を処置するための薬剤（例えば、インスリン、インスリンアナログ、グルコシダーゼインヒビター、ビグアナイド剤（biguanide）およびインスリン感作剤）；ならびに免疫不全疾患を処置するための薬剤（例えば、グロブリン）。

10

【0098】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、唯一の活性薬剤として治療剤を含む組成物中で通常投与される量以下である。好ましくは、本発明により開示された組成物中のさらなる治療剤の量は、唯一の治療的に活性な薬剤としてこの薬剤を含む組成物中に通常存在する量の、約50%～100%の範囲である。

20

【0099】

別の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおいてERKまたはAKTのキナーゼ活性を阻害する方法に関し、この方法は、この生物学的サンプルを本発明の化合物またはこの化合物を含む薬学的に受容可能な組成物に、接触させる工程を包含する。

【0100】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用する場合、細胞培養物もしくはその抽出物；動物から得られた生検材料もしくはその抽出物；ならびに血液、唾液、尿、便、精液、涙または他の体液もしくはこれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0101】

生物学的サンプルにおけるERKまたはAKTのキナーゼ活性の阻害は、種々の目的のために有用であり、そして当業者に公知である。このような目的の例としては、輸血、臓器移植、生物学的検体の保存および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

別の実施形態によれば、本発明は、患者におけるERK媒介性の疾患または状態の重篤度を、処置または低減するための方法を提供し、この方法は、本発明に従う薬学的に受容可能な組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

40

【0103】

用語「ERK媒介性の疾患」または「ERK媒介性の状態」は、本明細書中で使用する場合、ERKが役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「ERK媒介性の疾患」または「状態」はまた、ERKインヒビターでの処置によって緩和される疾患または状態も意味する。このような状態としては、癌、発作、糖尿病、肝腫、心血管疾患（心臓肥大を含む）、アルツハイマー病、嚢包性繊維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性障害（喘息、炎症を含む）、神経学的性合およびホルモン関連障害が挙げられるが、これらに限定されない。用語「癌」は、以下の癌を含むが、これらに限定されない：乳房、卵巣、頸部、前立

50

腺、精巣、泌尿生殖路、食道、喉頭、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮癌、大細胞癌腫、小細胞癌腫、肺腺癌、骨、結腸、腺腫、膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞状癌、肝臓癌腫および胆管 (b i l i a r y p a s s a g e)、腎臓癌腫、骨髄障害、リンパ障害、ホジキン病、ヘアリーセル、口腔前庭および咽頭 (口腔)、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、ならびに白血病。

【 0 1 0 4 】

別の実施形態によれば、本発明は、患者における A K T 媒介性の疾患または状態の重篤度を、処置または低減するための方法を提供し、この方法は、本発明に従う薬学的に受容可能な組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

10

【 0 1 0 5 】

用語「 A K T 媒介性の状態」または「 A K T 媒介性の疾患」は、本明細書中で使用する場合、 A K T が役割を果たすことが知られている任意の疾患状態または他の有害状態を意味する。 A K T 媒介性の疾患または状態としては、増殖性障害、癌および神経変性障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 0 6 】

本発明の化合物はまた、 E R K に関連するキナーゼのインヒビターとしても有用である。用語「関連するキナーゼ」は、 E R K 結合部位に並ぶ残基と類似の残基を有するプロテインキナーゼをいう。理論に束縛されることを望まないが、本出願人は、この阻害活性が、 E R K の活性部位と関連するキナーゼの活性部位との間の密接な構造的類似性に起因すると推測している。 E R K 配列と他のキナーゼとのアラインメントは、一般的なソフトウェアプログラム (例えば、 Genetics Computer Group から利用可能な「 b e s t f i t 」プログラム) から導かれ得る。このプログラムは、 A d v a n c e s i n A p p l i e d M a t h e m a t i c s 2 ; 4 8 2 (1 9 8 1) において S m i t h および W a t e r m a n によって記載される、局所的相同性アルゴリズムを使用する。

20

【 0 1 0 7 】

本発明の化合物によって阻害される関連するキナーゼは、以下の E R K 残基： I 3 1、 E 3 3、 G 3 4、 A 3 5、 Y 3 6、 G 3 7、 M 3 8、 V 3 9、 A 5 2、 K 5 4、 R 6 7、 T 6 8、 E 7 1、 L 7 5、 I 8 4、 I 8 6、 I 1 0 3、 Q 1 0 5、 D 1 0 6、 L 1 0 7、 M 1 0 8、 E 1 0 9、 D 1 1 1、 K 1 1 4、 D 1 4 9、 K 1 5 1、 S 1 5 3、 N 1 5 4、 L 1 5 6、 C 1 6 6 および D 1 6 7 に対応する、上記の標準的なタンパク質配列アラインメントソフトウェアによって同定された残基を含み、類似性スコアは、 8 0 % 以上である。より好ましい実施形態において、この類似性スコアは、 8 5 % であり、より好ましくは 9 0 %、なおより好ましくは 9 5 %、 9 6 %、 9 7 % または 9 8 % である。この類似性スコアは、 Day h o f f (D a y h o f f , M . O . ら、 A t l a s o f P r o t e i n S e q u e n c e a n d S t r u c t u r e , 1 9 7 9) および B l o s o m - H e n i k o f f (B l o s o m - H e n i k o f f , S および H e n i k o f f , J . G .、 P N A S , 1 9 9 2、 8 9 : 1 0 9 1 5 - 1 0 9 1 9) によって記載されるような、標準的なアミノ酸置換表を使用して決定され得る。用語「関連するキナーゼ」としてはまた、以下の E R K 残基： I 3 1、 G 3 7、 A 5 2、 I 1 0 3、 E 1 0 9 および N 1 5 4 に対して、 8 0 % 以上の類似性スコアを有する残基を含むキナーゼが挙げられる。より好ましい実施形態において、この類似性スコアは、 8 5 % であり、より好ましくは 9 0 %、なおより好ましくは 9 5 %、 9 6 %、 9 7 % または 9 8 % である。

30

40

【 0 1 0 8 】

この方法は、 E R K または関連するキナーゼのインヒビターの使用によって緩和される疾患を処置するために特に有用である。本明細書中で使用する場合、他に示されない限り、用語「 E R K 」は、 E R K 酵素の全てのアイソフォーム (E R K 1、 E R K 2、 E R K 3、 E R K 4、 E R K 5、 E R K 6 および E R K 7 が挙げられるが、これらに限定されない) をいう。

50

【0109】

代替の実施形態において、本発明の方法は、さらなる治療剤を含まない組成物を使用し、さらなる治療剤を患者に別々に投与するさらなる工程を包含する。これらのさらなる治療剤が別々に投与される場合、これらは、本発明の組成物の投与の前か、それと連続的に、またはその後、患者に投与され得る。

【0110】

本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物はまた、移植用医療デバイス（例えば、プロテアーゼ、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテル）をコーティングするための組成物中に取り込まれ得る。例えば、血管ステントは、最狭窄（損傷後の血管壁が再び狭くなること）を克服するために使用されてきた。しかし、ステントまたは他の移植用デバイスを使用する患者は、血餅形成または血小板活性化の危険がある。これらの望まれない効果は、このデバイスを、キナーゼインヒビターを含む薬学的に受容可能な組成物で予めコーティングすることによって、予防または緩和され得る。適切なコーティングおよびコーティングされた移植用デバイスの一般的な調製は、米国特許第6,099,562号；同第5,886,026号；および同第5,304,121号（これらの内容は、本明細書中でその全体が参考として援用される）に記載される。コーティングは、代表的に、生体適合性のポリマー材料（例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテートおよびこれらの混合物）である。コーティングは、この組成物において制御放出特徴を付与するために、そのコーティングによってさらに覆われ得る。本発明の化合物でコーティングされた移植用デバイスは、本発明の別の実施形態である。

【0111】

本明細書中に記載された発明がより完全に理解され得るように、以下の実施例が示される。これらの実施例は、例示目的のためのみであり、いずれの方法によっても本発明を限定するとは解釈されるべきではないことが、理解されるべきである。

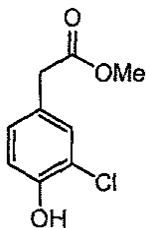
【実施例】

【0112】

（実施例1）

【0113】

【化34】



3

（（3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル）-酢酸メチルエステル（3））

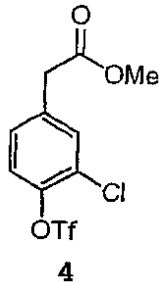
メタノール（50 mL）中の3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル酢酸（20 mmol）の溶液に、濃HCl溶液（5 mL）を添加し、そして50 で1時間攪拌した。過剰の溶媒を減圧下で除去した後、残渣をEtAc（50 mL）中に溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液（2×30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、そして無水Na₂SO₄で乾燥した。これにより、メチル3-クロロ-4-ヒドロキシ酢酸3が無色油状物として得られた（4.0 g、99%）。¹H NMR（CDCl₃）6.9~7.0（d、1H）、6.8~6.9（d、1H）、5.4（s、1H）、3.6（s、3H）、3.4（s、2H）。

【0114】

（実施例2）

【0115】

【化35】



(3-クロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(4) : CH_2Cl_2 (40 mL) 中のメチルエステル3 (4.0 g、20 mmol) に TEA (2.8 mL、20 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (triflic anhydride) (3.4 mL、20 mmol) を 0 で加え、1時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液 (40 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。この有機抽出物をブラインで洗浄し、そして無水 MgSO_4 で乾燥した。有機溶媒を減圧下で除去した後、これによってトリフレート4を褐色の油状物として得た (6.0 g、18 mmol)。HPLCは、12.5分で単一のピークを示した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.5 (s, 1H)、7.2 (m, 1H)、7.1 (m, 1H)、3.7 (s, 3H)、3.6 (s, 2H)。

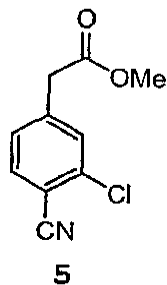
10

【0116】

(実施例3)

【0117】

【化36】



(3-クロロ-4-シアノ)-酢酸メチルエステル(5) : DMF (10 mL) 中のトリフレート4 (6.0 g、18 mmol) の溶液に、シアン化亜鉛 (2.13 g、18.2 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.1 g、1.8 mmol) を加えた。得られた混合物を、80 で15時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 溶液 (30 mL) に注いだ。白色沈殿を減圧濾過によって除去した。この濾過物を H_2O で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を、20% EtOAc/ヘキサンで、シリカゲルクロマトグラフィーから精製した。これによってメチル3-クロロ-4-シアノフェニルアセテート5を白色固体 (2.7 g、72%) として得た。HPLCは、8.69分で単一ピークを示した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.7 (d, 1H)、7.5 (s, 1H)、7.3 (d, 1H)、3.7 (s, 3H)、3.6 (s, 2H)。

30

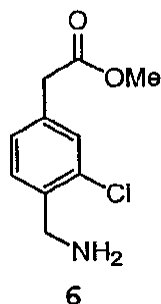
40

【0118】

(実施例4)

【0119】

【化37】



10

(4-アミノメチル-3-クロロ)-酢酸メチルエステル(6) : 1 MのNH₃/CH₃OH (120 mL) 中のメチル3-クロロ-4-シアノフェニルアセテート5 (2.7 g、13 mmol) の溶液にレーニーニッケル(200 mg)を加えた。この混合物を、30~40 psiのH₂下で、20時間振盪した。触媒をセライトの相を通して濾過によって除去した。濾過物を減圧下で濃縮した。この残渣をEtOAc (100 mL)に溶解し、ブライン(70 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。これによって緑色の油状物6 (2.3 g、85%)を得た。HPLCによって、3.68分で単一ピークを得た。この生成物を、精製なしに次の工程に持ち越した。

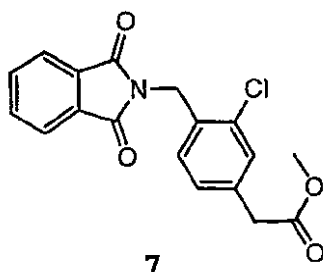
【0120】

(実施例5)

20

【0121】

【化38】



30

[3-クロロ-4-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル-フェニル)-酢酸メチルエステル(7) : トルエン(100 mL)中のベンジルアミン6 (2.1 g、10 mmol)の溶液に無水フタル酸(1.62 g、11 mmol)を加え、次いで、50 で1時間攪拌した。この混合物にZnBr₂ (2.25 g、10 mmol)およびHMDS (2.3 g、14.2 mmol)を加えた。この混合物を50 ~ 60 で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、0.5 M HCl溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機相を合わせ、濃縮し、わずかに黄色の固形物を得た。粗生成物を30% EtOAc/ヘキサンでフラッシュカラムから精製した。これによって、2.8 gの化合物7を白色の固形物として得た。

【0122】

40

【化39】

¹HNMR (CDCl₃) 7.8-7.9 (d, 2H),

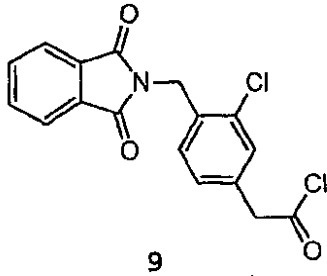
7.7-7.8 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 5.0 (s, 2H),

3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), H), 7.1 (d, 1H).

(実施例6)

【0123】

【化40】



【3-クロロ-4-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル-フェニル)アセチルクロリド(9):メタノール(60mL)中のメチルエステル7(2.2g、6.4mmol)の溶液に1MのNaOH(20mL)を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を1MのHCl溶液でpH3に中性化した。白色の沈殿物を減圧濾過によって収集し、H₂O、ジエチルエーテルで洗浄し、次いで減圧下で乾燥した。これによって酸8を白色の固形物として得た。酸8(1.4g、4mmol)をトルエン(50mL)に懸濁した。この懸濁液に塩化チオニル(0.8mL、10.8mmol)および数滴のDMFを加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去して酸塩化物9を得た。

【0124】

【化41】

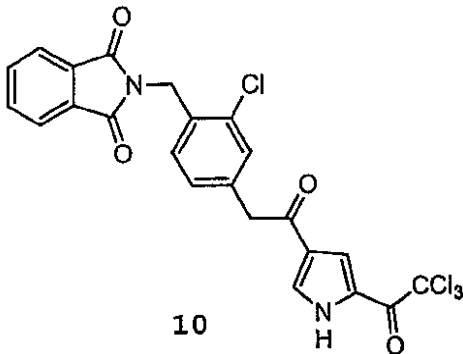
¹HNMR

(CDCl₃) 7.8-7.9 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.0 (s, 2H).

(実施例7)

【0125】

【化42】



2-(2-クロロ-4-{2-オキソ-2-[5-(2,2,2-トリクロロ-アセチル)-1H-ピロール-3-イル]-エチル}-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン(10):CH₂Cl₂(2mL)中の酸塩化物9(2.0g、4mmol)にトリクロロアセチルピロール(860mg、4mmol)およびAlCl₃(540mg、4mmol)を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いでEtOAc(40mL)で希釈した。この混合物をシリカゲルの相を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物を50%EtOAc/ヘキサンでシリカゲルカラムから精製した。これによって1.6gの生成物10(78%)を得た。

【0126】

10

20

30

40

【化43】

¹H

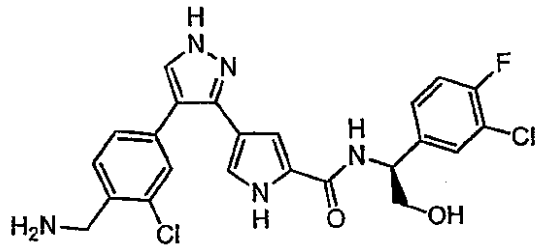
NMR (CDCl₃) 9.9 (br, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (dd, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H).

(実施例8)

【0127】

【化44】

10

**11**

4 - [4 - (4 - アミノメチル - 3 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - アミド (11) : DMF (5 mL) 中の化合物 10 (1 . 0 mmol) の溶液に (S) 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルグリシノール (1 . 2 mmol) を加え、次いで 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。THF (1 mL) 中の残渣 (1 . 0 mmol) に tert - ブチルピス (ジメチルアミノ) - メタン (1 mL、5 mmol) を加えた。この混合物を 50 °C で 15 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣 (1 mmol) に C₂H₅OH (5 mL) およびヒドラジン水化物 (1 mL、20 mmol) を加えた。この混合物を 3 時間還流し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取用 HPLC から精製した。これによって生成物 11 を白色の固形物として得た。

20

【0128】

30

【化45】

¹HNMR (CD₃OD) 7.6 (s, 1H),

7.4 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.0 (t,

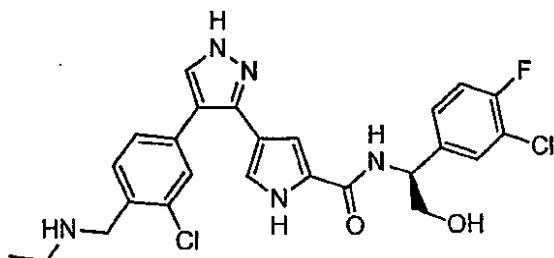
1H), 6.8 (d, 2H), 4.9 (t, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.6 (dd, 2H).

(実施例9)

【0129】

【化46】

40

**II-26**

4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - エチルアミノメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェ

50

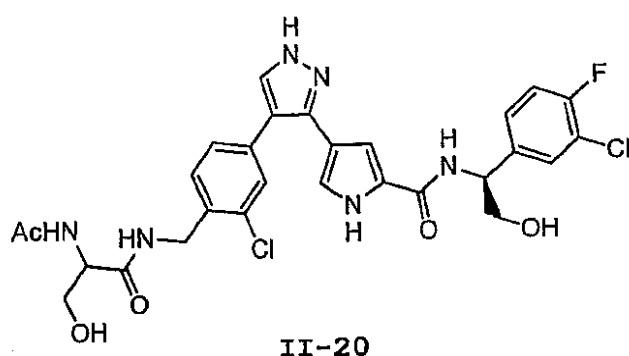
ニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - アミド (II - 26) : CH_3OH (1.0 mL) 中のベンジルアミン 11 (0.1 mmol) に 4 のモレキュラーシーブ (10 mg)、アセトアルデヒド (0.1 mmol) および $\text{Py} - \text{BH}_3$ (0.1 mmol) を 0 で加えた。この混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで室温で 6 時間攪拌した。この反応物を 4 M の HCl 溶液 (0.5 mL) でクエンチした。この粗生成物を分取用 HPLC から精製し、二級アミン II - 26 を白色の固形物として得た。 ^1H NMR (CD_3OD) 7.8 (s, 1H)、7.5 (s, 1H)、7.4 - 7.5 (m, 3H)、7.2 - 7.3 (m, 1H)、7.1 - 7.2 (m, 1H)、6.9 (d, 2H)、5.1 (m, 1H)、4.3 (s, 2H)、3.6 - 3.7 (m, 2H)、3.1 (t, 2H)、1.3 (t, 3H)。

【0130】

(実施例 10)

【0131】

【化 47】



4 - (4 - {4 - [(2 - アセチルアミノ - 3 - ヒドロキシ - プロピオニルアミノ)メチル] - 3 - クロロ - フェニル} - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - アミド (II - 20) : DMF (5 mL) 中の $\text{N} - \text{Ac} - \text{Ser} - \text{OH}$ (0.2 mmol) の溶液に HOBt (0.4 mmol) および EDCI (0.22 mmol) を加え、5 分間攪拌した。この溶液にベンジルアミン 11 (0.2 mmol) および TEA (0.3 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この粗生成物を分取用 HPLC から精製して所望の生成物 II - 20 を白色の固形物として得た。

【0132】

【化 48】

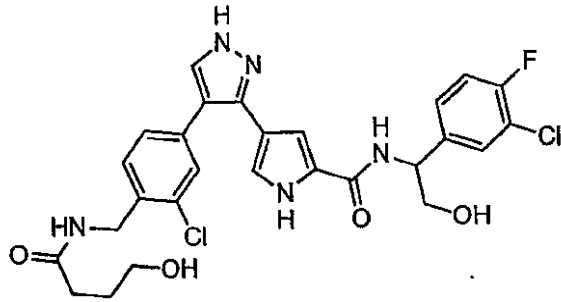
$^1\text{HNMR}$

(CD_3OD) 8.5 (br, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.1 (t, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 5.0 (t, 1H), 4.2-4.4 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 4H), 1.9 (s, 3H).

(実施例 11)

【0133】

【化49】



II-8

10

4 - (4 - { 3 - クロロ - 4 - [(4 - ヒドロキシ - ブチリルアミノ) - メチル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - アミド (II - 8) : DMSO (1 mL) 中のベンジルアミン 11 (0 . 05 mmol) の溶液を、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 4 - ブチロラクトン (0 . 05 mmol) の溶液と N₂ 下で混合した。この混合物に AlMe₃ (0 . 25 mmol) を加え、室温で 10 分間、次いで 45 で 6 時間攪拌した。この粗生成物を分取用 HPLC から精製して II - 8 を黄色の油状物として得た。

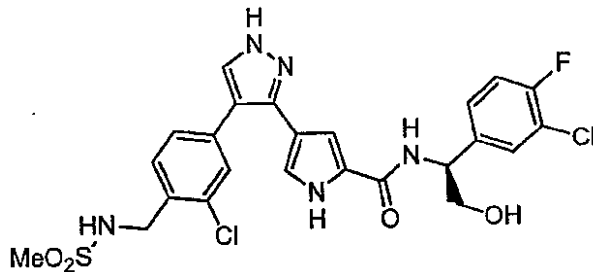
【0134】

20

(実施例 12)

【0135】

【化50】



II-2

30

4 - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (メタンスルホニルアミノ - メチル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - アミド (II - 2) : DMF (3 mL) 中のベンジルアミン 11 (0 . 05 mmol) の溶液に iPr₂NEt (0 . 1 mmol) およびメタンスルホン酸無水物 (0 . 06 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、この粗生成物を分取用 HPLC から精製した。これによって II - 2 を黄色の油状物として得た。

【0136】

40

(実施例 13)

本発明者らは、上記の実施例 1 ~ 12 およびスキーム I に示された方法に記載される方法と実質的に類似の方法によって、他の式 II の化合物を調製した。これらの化合物についての特性データは、以下の表 4 に要約し、このデータは、LC/MS、HPLC、および ¹H NMR データを含む。

【0137】

HPLC 方法が「A」と記載されている化合物については、以下の方法を使用した：水：MeCNの勾配、0.1% TFA (95 : 5 0 : 100) を、1 mL / 分および 214 nm で 22 分間にわたって実行した。HPLC 方法が「B」と記載されている化合物については、以下の方法を使用した：水：MeCNの勾配、0.1% TFA (90 : 10 0 : 100) を、1 mL / 分および 214 nm で 8 分間にわたって実行した。方法 A

50

およびBの各々は、 3.0×150 mmのサイズを有するYMC ODS - AQ 55120Aカラムを利用する。用語「 T_{ret} (分)」は、所定のHPLC方法を使用して、化合物に関する保持時間を分で表す。

【0138】

適用可能である場合、 ^1H NMRデータはまた、以下の表4中に要約され、ここで、「Y」は、利用可能である ^1H NMRデータを表し、構造と一致していることが見出された。化合物番号は、表1～3に列挙される化合物番号に対応する。

【0139】

(表4 . 選択された化合物についての特性データ)

【0140】

【表4】

化合物番号	M+1	HPLC 方法	T_{ret} (分)	HPLC %	^1H NMR
II-1	556.2	B	7.55	100	-
II-2	514.2	B	7.88	100	-
II-3	524.2	B	8.24	100	-
II-4	508.2	B	7.06	95	-
II-5	631.2	B	7.85	100	-
II-6	592.1	B	8.02	100	-
II-7	544.2	B	8.31	100	-
II-8	574.1	B	8.13	100	-
II-9	617.2	B	7.73	100	-
II-10	601.2	B	8.16	100	-
II-11	601.2	B	8.15	90	-
II-12	633.1	B	8.45	90	-
II-13	573.2	B	7.58	100	-
II-14	675.2	B	8.89	100	-
II-15	575.2	B	7.11	100	-
II-16	677.2	B	7.94	100	-

10

20

30

化合物番号	M+1	HPLC 方法	T _{ret} (分)	HPLC %	¹ H NMR
II-17	675.2	B	8.88	100	-
II-18	575.2	B	7.1	100	-
II-19	599.1	B	7.37	99	-
II-20	617.2	B	4.5	95	-
II-21	631.1	B	7.76	100	-
II-22	544.2	B	8.1	93	-
II-23	600.3	B	9.43	100	-
II-24	617.1	B	7.56	95	-
II-25	617.1	B	7.56	100	Y
II-26	516.1	B	7.25	95	Y
II-27	530.2	B	7.58	90	-
II-28	572.2	B	8.94	90	-
II-29	574.2	B	7.59	100	-
II-30	532.2	B	6.81	100	-
II-31	546.2	B	4.42	90	-
II-32	560.2	B	4.5	97	-
II-33	527.2	B	4.71	100	-
II-34	544.2	B	4.74	85	-
II-35	550.1	B	4.7	100	-
II-36	614	B	5.86	95	-
II-37	631.2	B	5.21	95	-
II-38	601.2	B	4.73	100	-
II-39	535.2	B	8.95	100	Y
II-40	634.2	B	11.53	100	Y
II-41	548.2	B	9.02	100	-
II-42	492.2	B	7.96	100	-

(実施例14)

(ERK阻害アッセイ)

化合物を、分光光度結合酵素アッセイ(spectrophotometric coupled-enzyme assay)(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)によってERK2の阻害についてアッセイする。このアッセイにおいて、固定された濃度の活性化ERK2(10nM)を、DMSO(2.5%)中の種々の濃度の化合物と10分間、インキュベーションする(30℃、0.1M HEPES緩衝液(10mM MgCl₂、2.5mM ホスホエノールピルビン酸、200μM NADH、150μg/mL ピルベートキナーゼ、50μg/mL 乳酸デヒドロゲナーゼおよび200μM エルクチドペプチド(erktide peptide)を含む)、pH7.5)。この反応を、65μM ATPを加えることによって開始する。340n

10

20

30

40

50

mでの吸収の減少の速度をモニターし、これは、アッセイ中に存在する阻害されていない酵素の程度を示す。IC₅₀は、インヒビター濃度の関数として速度データから評価される。

【0141】

表5は、ERK2阻害アッセイにおける本発明の選択された化合物の活性の結果を示す。化合物番号は、表1～3の化合物番号に対応する。「A」と書かれている活性を有する化合物は、1 μM以下のK_i値を与え、そして「B」と書かれている活性を有する化合物は、1～5 μMのK_i値を与える。

【0142】

(表5. 選択された化合物のERK2阻害活性)

10

【0143】

【表5】

化合物番号	活性
II-1	A
II-2	A
II-3	A
II-4	A
II-5	A
II-6	A
II-7	A
II-8	A
II-9	A
II-10	A
II-11	A
II-12	A

20

30

化合物番号	活性
II-13	A
II-14	A
II-15	A
II-16	A
II-17	A
II-18	A
II-19	A
II-20	A
II-21	A
II-22	A
II-23	A
II-24	A
II-25	A
II-26	A
II-27	A
II-28	A
II-29	A
II-30	A
II-31	A
II-32	A
II-33	A
II-34	A
II-35	A
II-36	A
II-37	A
II-38	A
II-39	A
II-40	B
II-41	A
II-42	A
II-52	A
II-53	A

10

20

30

40

化合物番号	活性
II-54	A
II-55	A
II-56	A
II-57	A
II-58	A
II-59	A
II-60	A
II-61	A
II-62	A
II-63	A
II-64	A
II-65	A
II-66	A
II-67	A
II-68	A
II-69	A
II-70	A
II-71	A
II-72	A
II-73	A
II-74	A
II-75	A
II-76	A
II-77	A
II-78	A
II-79	A
II-80	A
II-81	A
II-82	A
II-83	A
II-84	A
II-85	A

10

20

30

40

化合物番号	活性
II-86	A

(実施例 1 5)

50

(E R K 阻害細胞増殖アッセイ)

化合物は、細胞増殖アッセイによってE R K 2の阻害についてアッセイされ得る。このアッセイにおいて、完全培地が、10%のウシ胎仔血清およびペニシリン/ストレプトマイシン溶液をRPMI 1640培地(JRH Biosciences)に加えることによって調製される。結腸癌細胞(HT-29細胞株)を、10,000細胞/ウエル/150 μ Lの播種密度で96ウエルプレートのうちの84ウエル各々に加える。この細胞は、37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベーションすることによってプレートに接着される。試験化合物の溶液を段階希釈によって完全培地中で調製し、以下の濃度を得た: 20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、および0.08 μ M。この試験化合物溶液(50 μ L)を、72個の細胞含有ウエルの各々に加える。最大増殖を測定するために12個の残りの細胞含有ウエルに、完全培地(200 μ L)のみを加え、コントロールグループを形成する。バックグラウンドを測定するために残っている12個の空のウエルに、完全培地を添加し、ビヒクルコントロールグループを形成する。このプレートを37 $^{\circ}$ Cで3日間インキュベーションする。 3 H-チミジン(1mCi/mL、New England Nuclear、Boston、MA)のストック溶液を、RPMI培地中で20mCi/mLまで希釈し、次いで、20 μ Lのこの溶液を各ウエルに加える。このプレートを37 $^{\circ}$ Cで8時間さらにインキュベートし、次いで、回収して 3 H-チミジン取りこみについて、液体シンチレーションカウンターを使用して分析する。

10

【0144】

本発明の選択された化合物は、結腸細胞増殖アッセイにおいてE R Kを阻害し、10 μ M未満のIC₅₀を有しており、この化合物としては、以下が挙げられる: II-7、II-21、II-24、II-25、およびII-26。

20

【0145】

(実施例16)

(A K T 阻害アッセイ)

化合物を、標準的な酵素結合アッセイ(Foxら、Protein Sci., (1998)7, 2249)を使用してA K Tを阻害する能力についてスクリーニングした。アッセイを、100mM HEPES 7.5、10mM MgCl₂、25mM NaCl、1mM DTTおよび1.5% DMSOの混合物中で実施した。このアッセイにおける最終物質濃度は、170 μ M ATP(Sigma Chemicals)および200 μ Mペプチド(RPRAATF、American Peptide, Sunnyvale、CA)であった。アッセイを30 $^{\circ}$ Cおよび45nMのA K Tで実施した。結合された酵素系の成分の最終濃度は、2.5mMホスホエノールピルビン酸、300 μ M NADH、30 μ g/mL ピルベートキナーゼおよび10 μ g/mLの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

30

【0146】

上に列挙された全ての試薬(A K T、D T Tおよび目的の試験化合物を除く)を含むアッセイストック緩衝溶液を調製した。56 μ Lのストック溶液を384ウエルプレートに配置し、続いて、試験化合物を含有する1 μ Lの2mM DMSOストックを加えた(最終化合物濃度30 μ M)。このプレートを約10分間30 $^{\circ}$ Cでプレインキュベートし、反応を10 μ Lの酵素(最終濃度45nM)および1mM DTTを加えることによって開始した。反応速度を、BioRad Ultramarкプレートリーダー(Hercules, CA)を使用し、30 $^{\circ}$ Cで5分間の読み取り時間で得た。50%より大きい阻害を示す化合物 対 アッセイ混合物とDMSOを含み試験化合物を含まない標準ウエルを滴定して、IC₅₀値を測定した。

40

【0147】

12 μ M未満のIC₅₀値を有し、A K Tを阻害する本発明の選択された化合物としては、以下が挙げられる: II-6、II-7、II-11、II-13、II-15、II-17、II-18、II-22、II-24、II-25、II-40、II-41、II-52、II-53、II-54、II-55、II-56、II-67、II-

50

68、II - 69、II - 70、II - 71、II - 72、II - 73、II - 74、II - 75、II - 76、II - 77、II - 78、II - 79、II - 80、II - 81、II - 82、II - 83、II - 84、II - 85、およびII - 86。

【0148】

本発明者らは、多くの本発明の実施形態を記載するが、本発明者らの基本的な実施例は変更され得、他の実施形態を提供し、これらは本発明の化合物および方法に利用されることは明らかである。従って、本発明の範囲が、例示の目的で示される特定の実施形態よりもむしろ特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	27/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	39/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	39/00
		A 6 1 P	43/00 1 0 1
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

(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 ヘイル, マイケル ロビン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 3 0, ベドフォード, サンセット ロード 4 2

(72)発明者 ジャネットカ, ジェイムズ ウォルター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 1 5, ビバリー, ワシントン ストリート 3 2

(72)発明者 マルテイス, フランソワ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 7 6, タークスベリー, ランドルフ ドライブ
2 4

(72)発明者 タン, チン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニ
ュー 2 2 7 7, アpartment ナンバー 5

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表2003-522163(JP,A)

特表2005-501835(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)