

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4808628号
(P4808628)

(45) 発行日 平成23年11月2日(2011.11.2)

(24) 登録日 平成23年8月26日(2011.8.26)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 401/14 (2006.01) C O 7 D 401/14
C O 7 D 403/04 (2006.01) C O 7 D 403/04 C S P
C O 7 D 403/14 (2006.01) C O 7 D 403/14
C O 7 D 487/04 (2006.01) C O 7 D 487/04 1 4 4
A 6 1 K 31/497 (2006.01) A 6 1 K 31/497

請求項の数 6 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-541751 (P2006-541751)
(86) (22) 出願日 平成16年12月3日(2004.12.3)
(65) 公表番号 特表2007-513094 (P2007-513094A)
(43) 公表日 平成19年5月24日(2007.5.24)
(86) 国際出願番号 PCT/AU2004/001690
(87) 国際公開番号 W02005/054230
(87) 国際公開日 平成17年6月16日(2005.6.16)
審査請求日 平成19年9月27日(2007.9.27)
(31) 優先権主張番号 2003906686
(32) 優先日 平成15年12月3日(2003.12.3)
(33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)
(31) 優先権主張番号 2004902060
(32) 優先日 平成16年4月20日(2004.4.20)
(33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)

(73) 特許権者 504430433
ワイエム・バイオサイエンシズ・オーストラリア・ピーティーワイ・リミテッド
オーストラリア・ヴィクトリア・3004
・メルボルン・セントキルダ・ロード・4
99・2フロア
(74) 代理人 100064908
弁理士 志賀 正武
(74) 代理人 100089037
弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人 100110364
弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

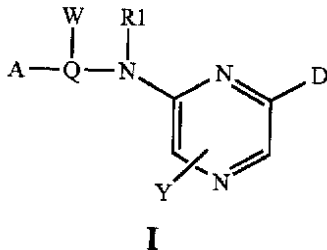
(54) 【発明の名称】 アゾール系キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

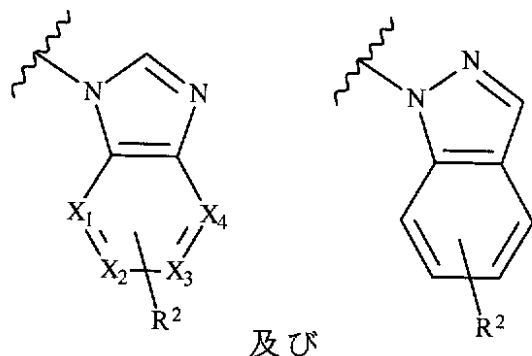
次の一般式(I)

【化1】



[式中、
Dは、

【化2】



10

から選択される複素環であり、

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、任意選択で置換されている炭素であり、または X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 のうちの一つが窒素であり、残りは、任意選択で置換されている炭素であり、

R_2 は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、CN、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR3R4、 C_{1-4} アルキルヘトアリール、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキルNR3R4、 OC_{1-4} アルキルヘトアリール、 OC_{1-4} アルキルOH、 CO_2R_3 、CONR3R4、NR3R4、ニトロ、NR3COR4、NR5CONR3R4、NR3SO₂R4、 C_{1-4} アルキルNR3COR4、 C_{1-4} アルキルNR5CONR3R4、 C_{1-4} アルキルNR3SO₂R4から独立に選択される0~3個の置換基であり

20

R_3 、 R_4 は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR19R20、 C_{1-4} アルキルシクロアルキル、 C_{1-4} シクロヘトアルキル、アリール、 C_{1-4} アルキルアリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルヘトアリールであり、または一緒になって、O、S、NR6から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている(飽和または不飽和の)3~8員環を形成していてもよく、

R_5 は、H、 C_{1-4} アルキル、アリール、またはヘトアリールから選択され、

R_6 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルNR19R20、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルアリール、 C_{1-4} アルキルヘトアリールから選択され、

R_{19} 、 R_{20} は、H、 C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立に選択され、

30

R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキルであり、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、

Qは、結合、 CH_2 、 C_{1-4} アルキルであり、

Aは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、NR8R9、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アリール、 C_{1-4} ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルNR8R9、 OC_{1-4} アルキルNR8R9、ニトロ、NR10C₁₋₄NR8R9、NR8COR9、NR10CONR8R9、NR8SO₂R9、CONR8R9、CO₂R8から独立に選択される0~3個の置換基によって任意選択で置換されているアリール、ヘトアリールであり、

R_8 および R_9 は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、アリールであり、または一緒になって、O、S、NR11から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい任意選択で置換されている4~8員の環を形成しており、

40

R_{10} は、H、 C_{1-4} アルキルから選択され、

R_{11} は、H、 C_{1-4} アルキルから選択され、

Wは、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニルから選択され、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、ここで、 C_{1-4} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルは、 C_{1-4} アルキル、OH、 OC_{1-4} アルキル、NR12R13によって任意選択で置換されていてもよく、

R_{12} 、 R_{13} は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキルであり、または一緒になって、O、S、NR14から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている3~8員の環を形成していてもよく、

R_{14} は、H、 C_{1-4} アルキルから選択され、

Yは、H、 C_{1-4} アルキル、NR15R16から選択される0~2個の置換基であり、

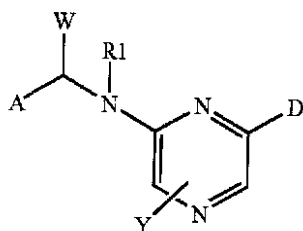
50

R15およびR16は、H、C₁~₄アルキルからそれぞれ独立に選択される]の化合物、または薬剤として許容されるその塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、もしくはジアステレオ異性体。

【請求項2】

前記化合物が、次の一般式(II)

【化3】



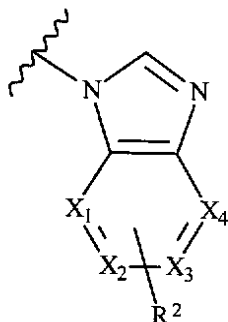
II

10

[式中、

Dは、

【化4】



20

から選択される複素環であり、

ここで、X₁、X₂、X₃、X₄は、任意選択で置換されている炭素であり、またはX₁、X₂、X₃、X₄のうちの一つがNであり、残りは、任意選択で置換されている炭素であり、

30

R₂は、H、ハロゲン、C₁~₄アルキル、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CN、アリール、ヘトアリール、C₁~₄アルキルOH、C₁~₄アルキルNR₃R₄、C₁~₄アルキルヘトアリール、OC₁~₄アルキル、OC₁~₄アルキルNR₃R₄、OC₁~₄アルキルヘトアリール、OC₁~₄アルキルOH、CO₂R₃、CONR₃R₄、NR₃R₄、ニトロ、NR₃COR₄、NR₅CONR₃R₄、NR₃SO₂R₄、C₁~₄アルキルNR₃COR₄、C₁~₄アルキルNR₅CONR₃R₄、C₁~₄アルキルNR₃SO₂R₄から独立に選択される0~3個の置換基であり、

R₃、R₄は、それぞれ独立に、H、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルOH、C₁~₄アルキルNR₁₉R₂₀、C₁~₄アルキルシクロアルキル、C₁~₄シクロヘトアルキル、アリール、C₁~₄アルキルアリール、ヘトアリール、C₁~₄アルキルヘトアリールであり、または一緒になって、O、S、NR₆から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている(飽和または不飽和の)3~8員環を形成していてもよく、

40

R₅は、H、C₁~₄アルキル、アリール、またはヘトアリールから選択され、

R₆は、H、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルNR₁₉R₂₀、アリール、ヘトアリール、C₁~₄アルキルアリール、C₁~₄アルキルヘトアリールから選択され、

R₁₉、R₂₀は、H、C₁~₄アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R₁は、H、C₁~₄アルキル、C₁~₆シクロアルキルであり、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、

Aは、ハロゲン、C₁~₄アルキル、CF₃、OCF₃、CN、NR₈R₉、アリール、ヘトアリール、C₁~₄アリール、C₁~₄ヘトアリール、C₁~₄アルキルNR₈R₉、OC₁~₄アルキルNR₈R₉、ニトロ、NR₁₀C₁~₄NR₈R₉、NR₈COR₉、NR₁₀CONR₈R₉、NR₈SO₂R₉、CONR₈R₉、CO₂R₈から独立に選択さ

50

れる0~3個の置換基によって任意選択で置換されているアリール、ヘトアリールであり、
R8およびR9は、それぞれ独立に、H、C₁~₄アルキル、アリールであり、または一緒にな
って、O、S、NR11から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい任意選択で置換されてい
る4~8員の環を形成しており、

R10は、H、C₁~₄アルキルから選択され、

R11は、H、C₁~₄アルキルから選択され、

Wは、H、C₁~₄アルキル、C₂~₆アルケニルから選択され、または環Aのオルト位上に5~
8員の環を形成していてもよく、ここで、C₁~₄アルキルまたはC₂~₆アルケニルは、C₁~₄
アルキル、OH、OC₁~₄アルキル、NR12R13によって任意選択で置換されていてもよく、

R12、R13は、それぞれ独立に、H、C₁~₄アルキルであり、または一緒になって、O、S、
NR14から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている3~8員の環を形成し
ていてもよく、

R14は、H、C₁~₄アルキルから選択され、

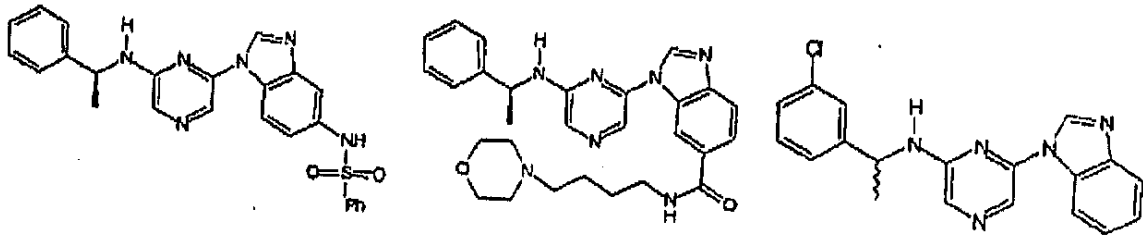
Yは、H、C₁~₄アルキル、NR15R16から選択される0~2個の置換基であり、

R15およびR16は、H、C₁~₄アルキルから独立に選択される]

の化合物、または薬剤として許容されるその塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、もしくは
ジアステレオ異性体から選択される、請求項1の式(1)に従う化合物。

【請求項3】

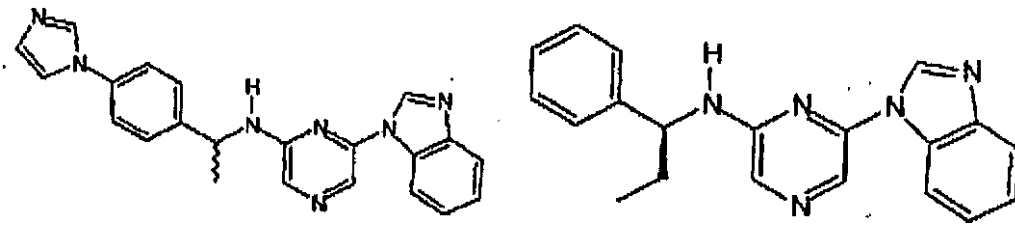
【化5A】



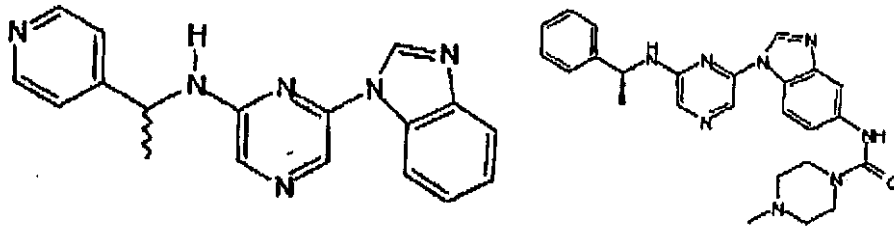
10

20

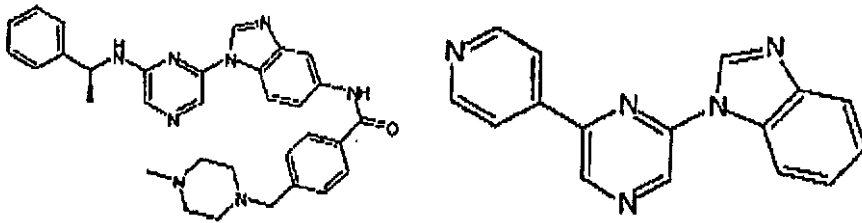
【化5B】



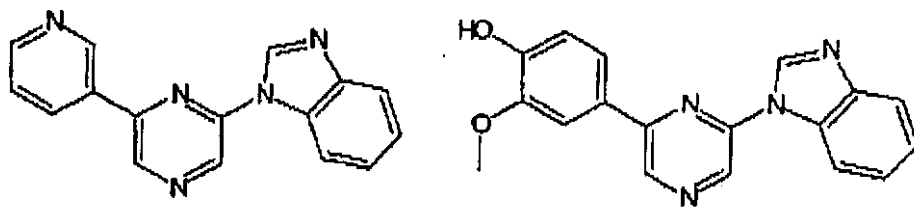
10



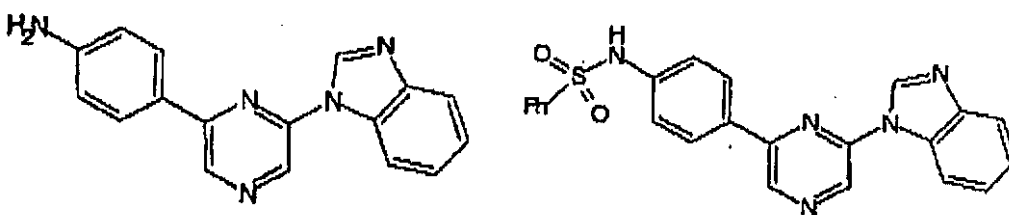
20



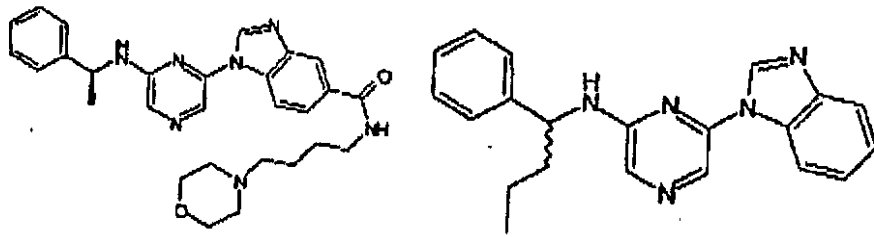
30



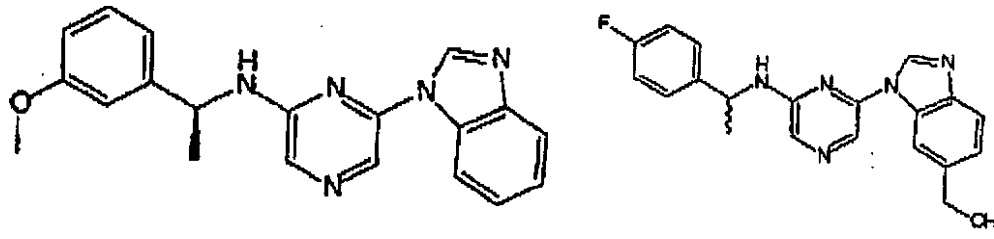
40



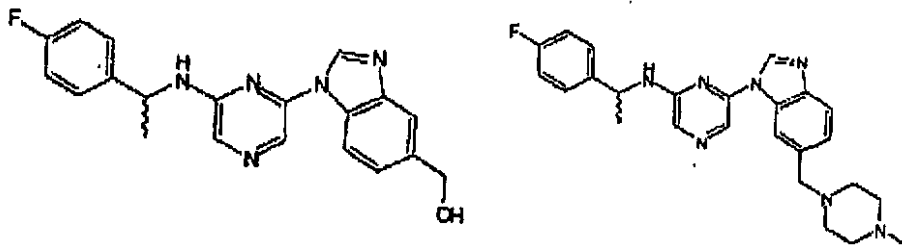
【化5C】



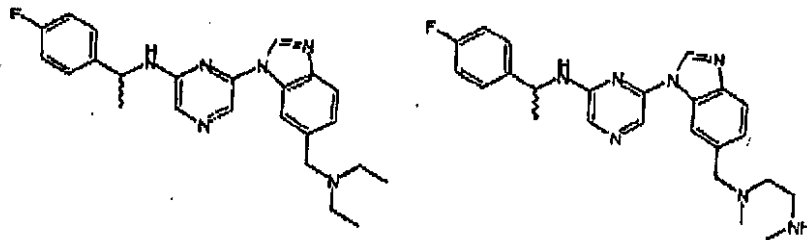
10



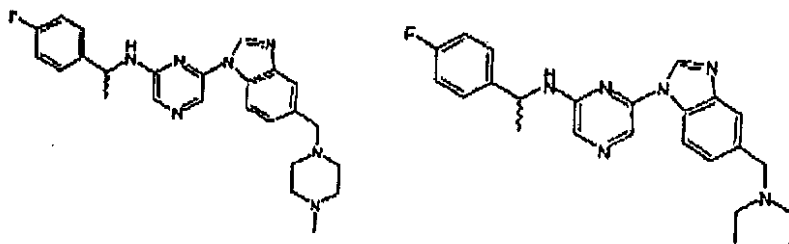
20



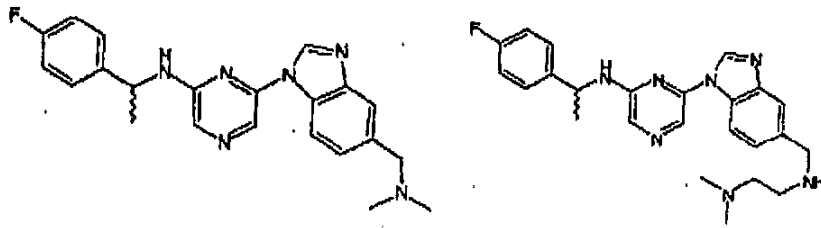
30



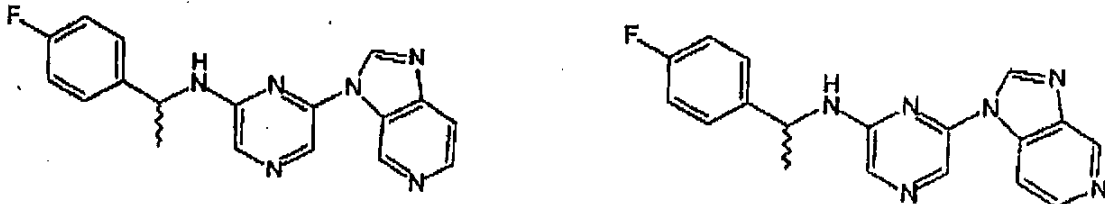
40



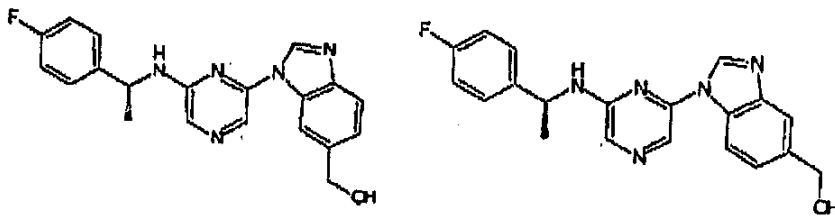
【化5D】



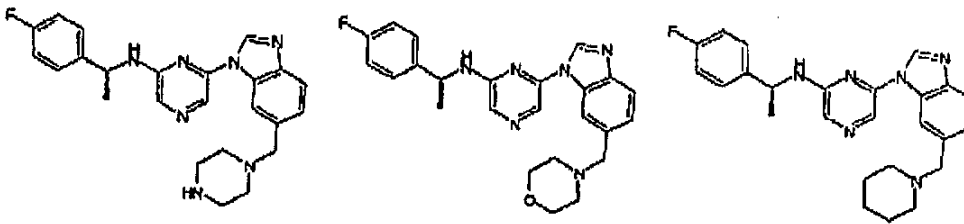
10



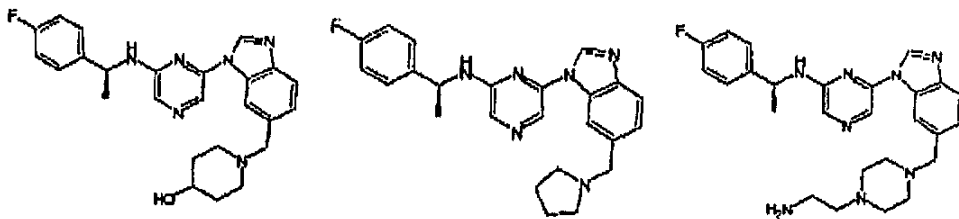
20



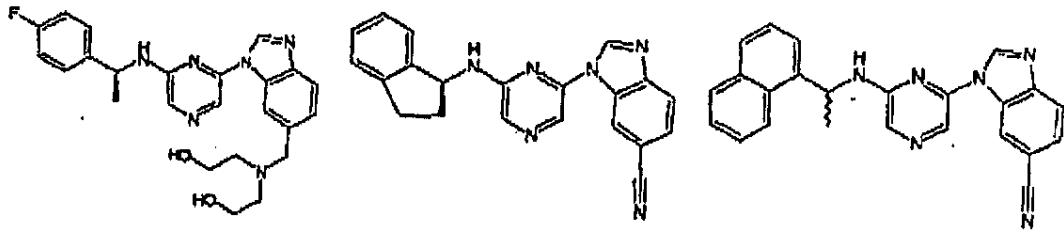
30



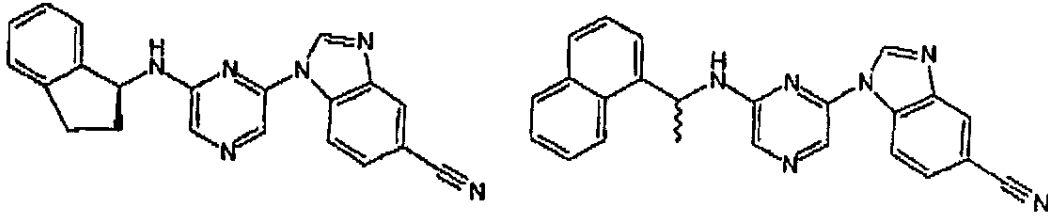
40



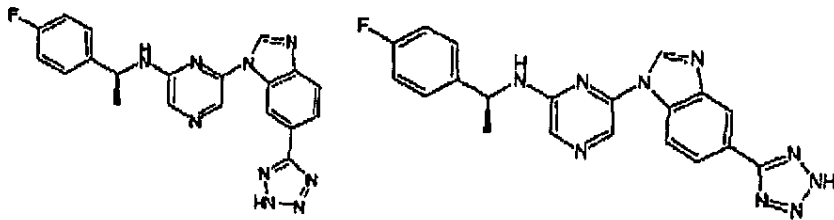
【化 5 E】



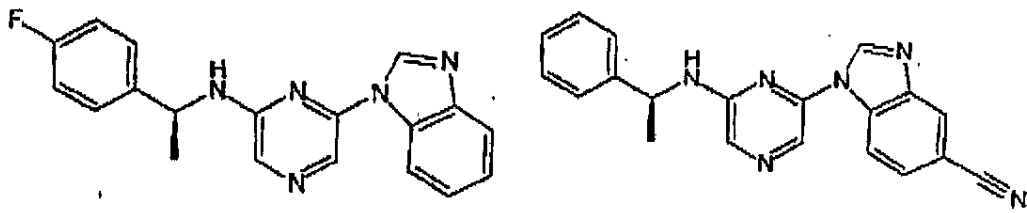
10



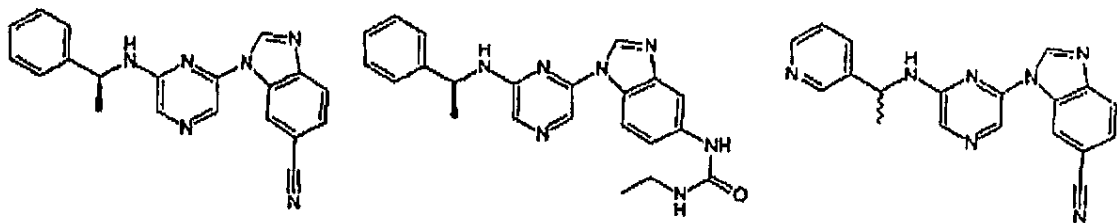
20



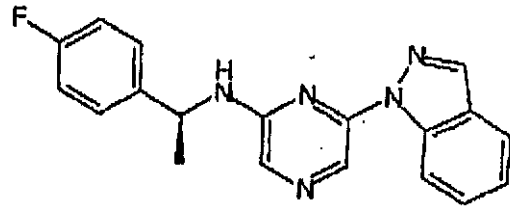
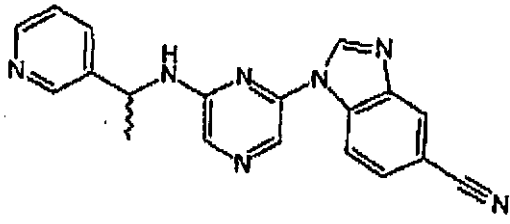
30



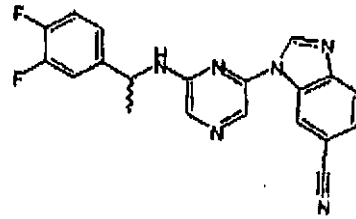
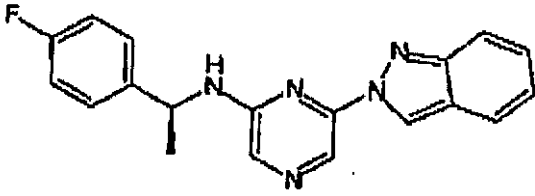
40



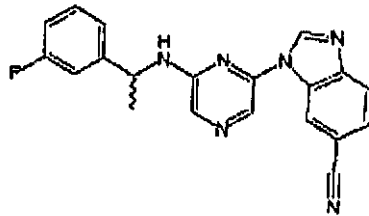
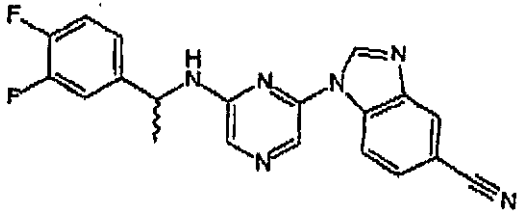
【化5F】



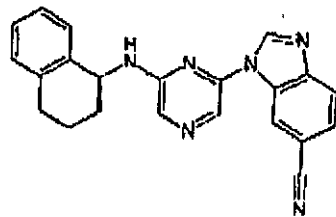
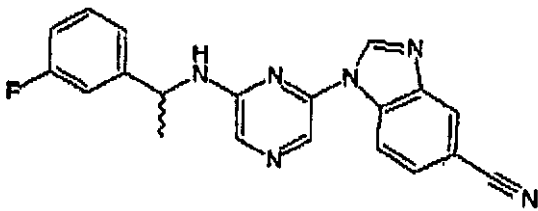
10



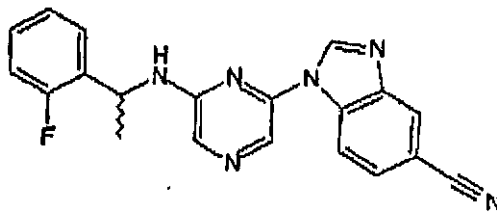
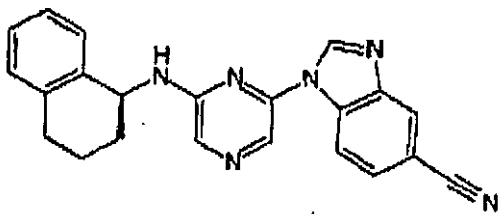
20



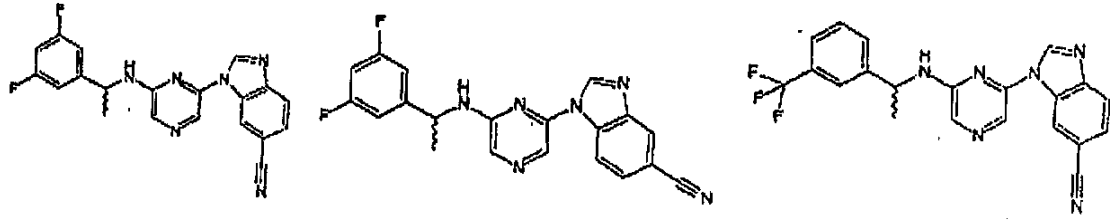
30



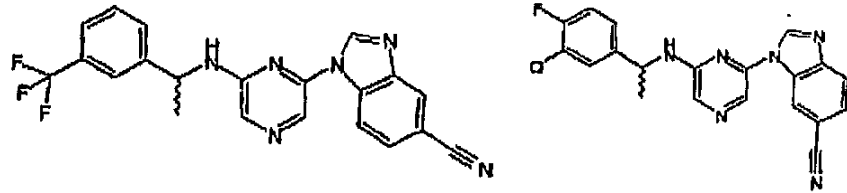
40



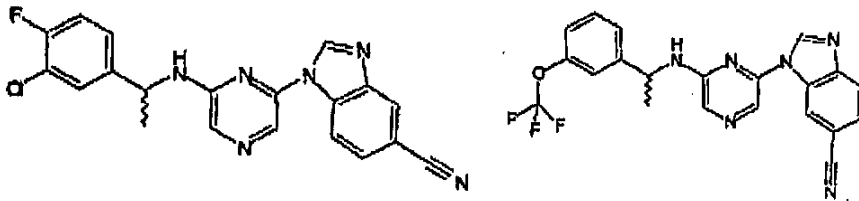
【化5G】



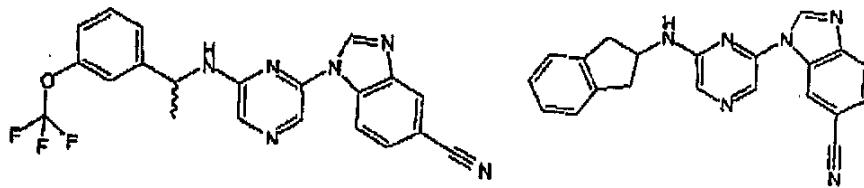
10



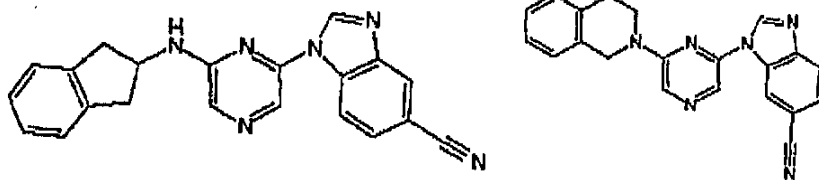
20



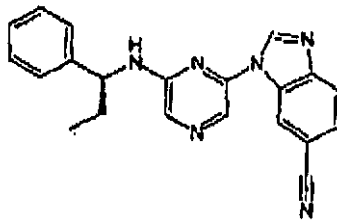
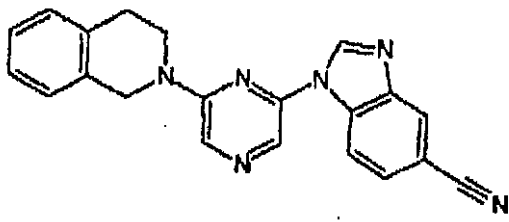
30



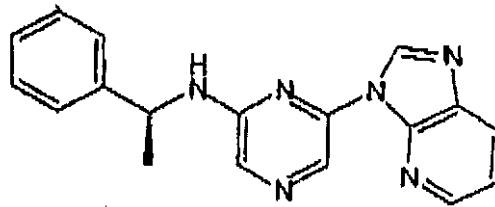
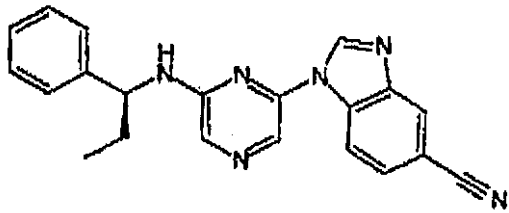
40



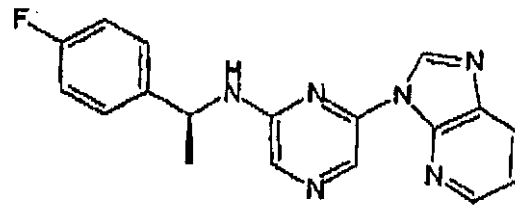
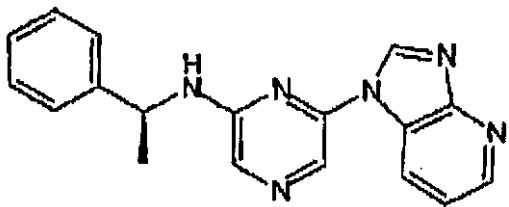
【化 5 H】



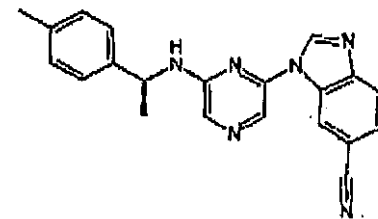
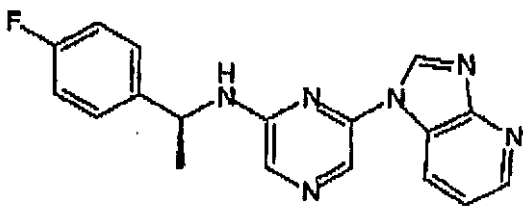
10



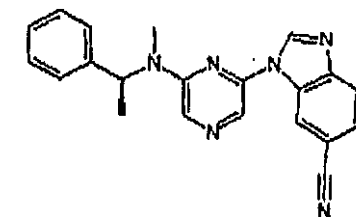
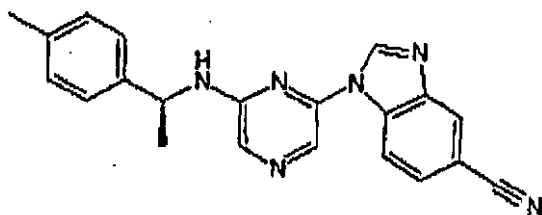
20



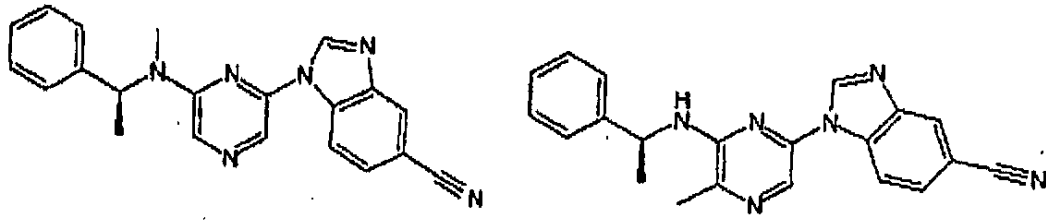
30



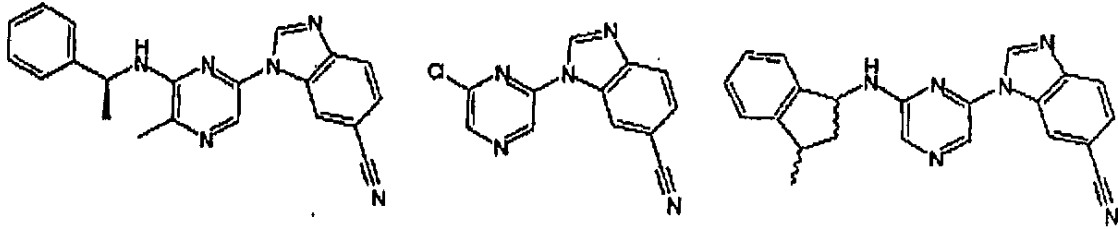
40



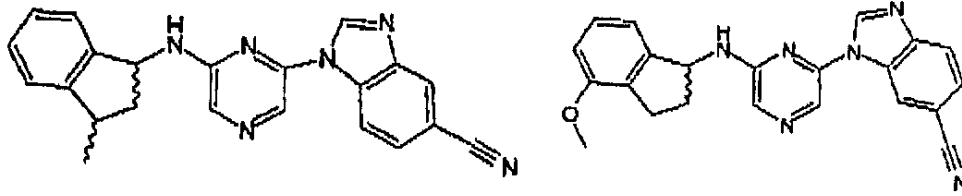
【化 5 I】



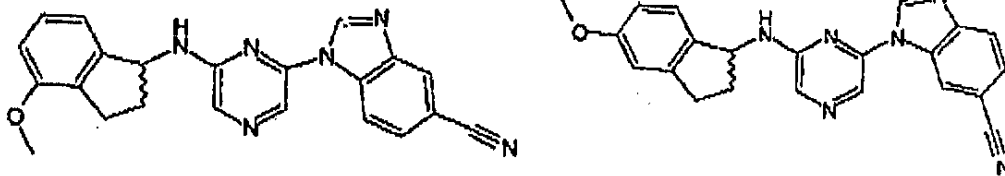
10



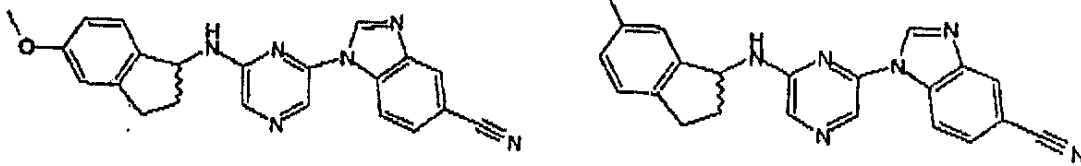
20



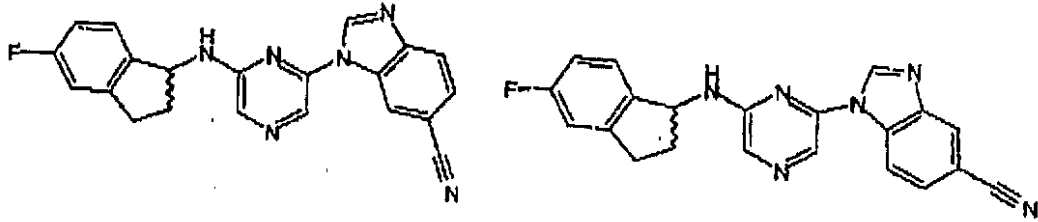
30



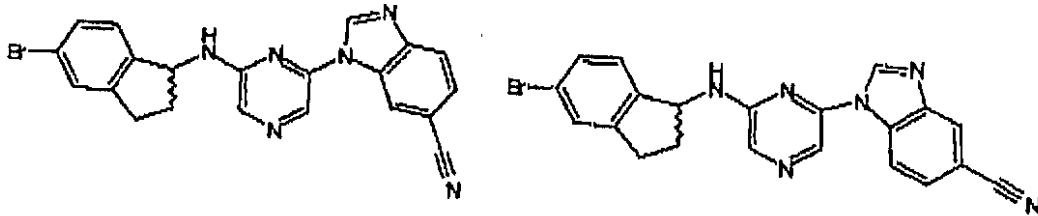
40



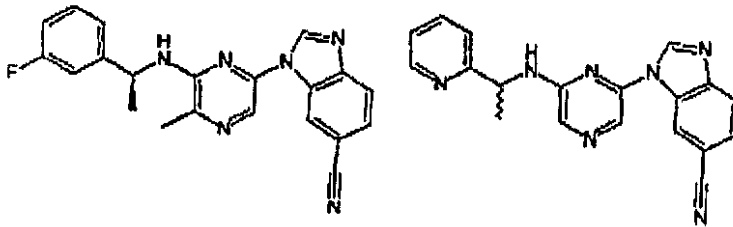
【化5J】



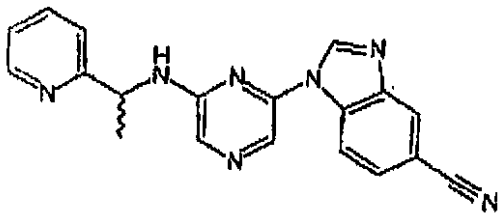
10



20



30



からなる群から選択される化合物。

【請求項4】

6-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-ベンジルピラジン-2-アミン、6-(1H-ベンゾイミ
 ダゾール-1-イル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン、6-(1H-ベンゾイミ
 ダゾール-1-イル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン、1-(6-{[1-(3-フルオロ
 フェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、
 1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール
 -6-カルボキサミド、1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)
 -1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル、1-[6-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イ
 ル)ピラジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル、1-[6-(3,4-ジヒドロイ
 ソキノリン-2(1H)-イル)ピラジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル、1
 -(6-{(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾ
 イミダゾール-5-カルボニトリル、1-(6-{(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル
 アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル、1-(6-{(1S)-1-フ

40

50

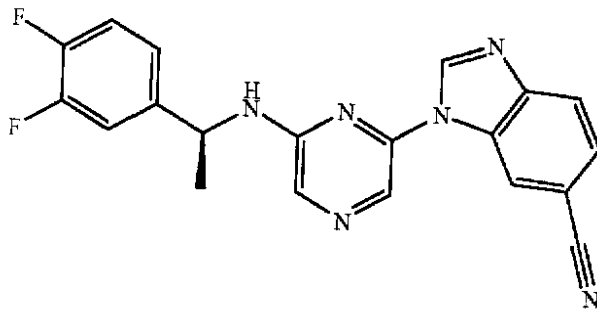
エニルエチル}アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン、1-(6-{{(1S)-1-フェニルエチル}アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-アミン、N-[1-(6-{{(1S)-1-フェニルエチル}アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(6-{{(1S)-1-フェニルエチル}アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アセトアミド、N-[1-(6-{{(1S)-1-フェニルエチル}アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メタンスルホンアミド、2-(S-メチルベンジルアミノ)-6-(5-(N-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ピラジン、[1-(6-([1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ)ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メタノール、[1-(6-([1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ)ピラジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]メタノールおよびN-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-6-{6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピラジン-2-アミンからなる群から選択される、請求項1の式(1)に従う化合物。

10

【請求項5】

次の化合物

【化6】



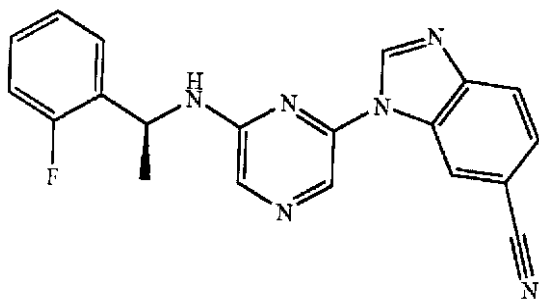
20

または薬剤として許容されるその塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、もしくはジアステレオ異性体。

【請求項6】

次の化合物

【化7】



40

または薬剤として許容されるその塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、もしくはジアステレオ異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、タンパク質中の特定の残基のリン酸化を触媒する酵素の一ファ

50

ミリーである。一般に、プロテインキナーゼは、いくつかの群、すなわち、セリンおよび/またはスレオニン残基を優先的にリン酸化するもの、チロシン残基を優先的にリン酸化するもの、およびチロシン残基とSer/Thr残基の両方をリン酸化するものに分けられる。したがって、プロテインキナーゼは、サイトカインのその受容体に対する作用を含めて、細胞外シグナルの核への伝達を司るシグナル伝達経路の鍵要素であり、様々な生物学的現象を誘発する。正常細胞の生理機能におけるプロテインキナーゼの数多くの役割には、細胞周期の制御および細胞増殖、分化、アポトーシス、細胞の移動、および有糸分裂誘発が含まれる。

【 0 0 0 3 】

プロテインキナーゼには、たとえば、その限りでないが、タンパク質チロシンキナーゼファミリー(PTK)のメンバーが含まれるが、このファミリーはさらに、細胞質PIKと受容体PTK(RTK)に分けることができる。細胞質PTKとしては、SRCファミリー(BLK、FGR、FYN、HCK、LCK、LYN、SRC、YES、およびYRKが含まれる)、BRKファミリー(BRK、FRK、SAD、およびSRMが含まれる)、CSKファミリー(CSKおよびCTKが含まれる)、BTKファミリー(BTK、ITK、TEC、MKK2、およびTXKが含まれる)、Janusキナーゼファミリー(JAK1、JAK2、JAK3、およびTyk2が含まれる)、FAKファミリー(FAKおよびPYK2が含まれる)、Fesファミリー(FESおよびPERが含まれる)、ZAP70ファミリー(ZAP70およびSYKが含まれる)、ACKファミリー(ACK1およびACK2が含まれる)、およびAb1ファミリー(ABLおよびARGが含まれる)が挙げられる。RTKファミリーとしては、EGF受容体ファミリー(EGFR、HER2、HER3、およびHER4が含まれる)、インスリン受容体ファミリー(INS-RおよびIGF1-Rが含まれる)、PDGF受容体ファミリー(PDGFR、PDGFR、CSF1R、KIT、FLK2が含まれる)、VEGF受容体ファミリー(FLT1、FLK1、およびFLT4が含まれる)、FGF受容体ファミリー(FGFR1、FGFR2、FGFR3、およびFGFR4が含まれる)、CCK4ファミリー(CCK4が含まれる)、METファミリー(METおよびRONが含まれる)、TRKファミリー(TRKA、TRKB、およびTRKCが含まれる)、AXLファミリー(AXL、MER、およびSKYが含まれる)、TIE/TEKファミリー(TIEおよびTIE2/TEKが含まれる)、EPHファミリー(EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB5、EPHB6が含まれる)、RYKファミリー(RYKが含まれる)、MCKファミリー(MCKおよびTYRO10が含まれる)、ROSファミリー(ROSが含まれる)、RETファミリー(RETが含まれる)、LTKファミリー(LTKおよびALKが含まれる)、RORファミリー(ROR1およびROR2が含まれる)、Muskファミリー(Muskが含まれる)、LMRファミリー(LMR1、LMR2、およびLMR3が含まれる)、およびSuRTK106ファミリー(SuRTK106が含まれる)が挙げられる。

【 0 0 0 4 】

同様に、セリン/スレオニンに特異的なキナーゼも、細胞外シグナルによって調節されるキナーゼ(p42/ERK2およびp44/ERK1)、c-JunNH2末端キナーゼ(JNK)、cAMP応答要素結合型プロテインキナーゼ(CREBK)、cAMP依存性キナーゼ(CAPK)、ミトジェンによって活性化されるプロテインキナーゼによって活性化されるプロテインキナーゼ(MAPKおよびその同類)、ストレスによって活性化されるプロテインキナーゼp38/SAPK2、ミトジェンおよびストレスによって活性化されるキナーゼ(MSK)、特に、プロテインキナーゼPKA、PKB、およびPKCを含むいくつかの異なるサブファミリーを含む。

【 0 0 0 5 】

また、幾種かの病原生物体のゲノムは、プロテインキナーゼをコードする遺伝子を備えている。たとえば、マラリア寄生虫の熱帯熱マラリア原虫、およびHPVや肝炎ウイルスなどのウイルスが、キナーゼ関連遺伝子を有すると思われる。

【 0 0 0 6 】

不適当に高いプロテインキナーゼ活性は異常な細胞機能のために起こる多くの疾患に係するとされてきた。この状態は、たとえば、酵素の突然変異、過剰発現もしくは不適切な活性化と関係のある、このキナーゼの適正な制御機序の衰えによって、またはこのキナーゼの上流もしくは下流で同じくシグナル伝達に関与するサイトカインもしくは増殖因子の産生過剰もしくは産生不足によって、直接または間接的に生じる可能性がある。これらすべての例で、キナーゼの作用を選択的に阻害すれば、有益な効果がもたらされると推測

10

20

30

40

50

される。異常なキナーゼ活性が関係するとされている疾患としては、糖尿病、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、肝臓および腎臓の線維症、眼疾患、骨髄増殖性およびリンパ増殖性障害;前立腺癌、大腸癌、乳癌、頭頸部癌、白血病、リンパ腫などの癌;アトピー性皮膚炎、喘息、関節リウマチ、クローン病、乾癬、クルゾン症候群、軟骨形成不全症、および致死的な異形成(thanatophoric dysplasia)などの自己免疫疾患が挙げられる。

【 0 0 0 7 】

タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)のJAKファミリーは、免疫系のいくつかの重要な細胞型の増殖および目的の機能に対するサイトカイン依存的な調節において中心的な役割を担う。

【 0 0 0 8 】

現在知られている哺乳動物JAKファミリーの4つのメンバーを直接に比較すると、7種の保存性の高いドメインの存在が明らかになる(Marpurら、1992年)。PTKのこのファミリーに特有の保存性の高いドメインを名付ける際に使用した分類は、Pawsonおよび同僚らの、SRC相同性(SH)ドメインを扱った場合の手法(Sadowskiら、1986年)を手引きとしたものである。したがって、ドメインは、JAK相同性ドメイン1(JH1)と呼ばれる最もC末端側の相同性ドメインから数えている。JH1のN末端側の次のドメインは、本明細書でJH2ドメインと呼ぶキナーゼ関連ドメインである。その後、各ドメインを、N末端に位置するJH7まで数える。これらJAK相同性(JH)ドメインの保存性が高度であることは、これらのタンパク質が働く細胞プロセスにおいてそれぞれがおそらくは重要な役割を担っていることを示唆している。しかし、JAK相同性ドメインの境界は不定であり、機能性ドメインを画定している

【 0 0 0 9 】

JAKファミリーのPTKに最も特徴的な特色は、2種のキナーゼ関連ドメイン(JH1およびJH2)を備えていることである(Wilksら、1991年)。JAK1の推定上のPTKドメイン(JH1)は、チロシンに特異的なプロテインキナーゼのクラスのメンバーであることの特徴とされる、サブドメインVIIの11残基C末端側に位置する1022位のチロシン残基の存在を含めて、PTKドメインを象徴する保存性の高いモチーフを含む。ヒトJAK1のPTKドメイン(255アミノ酸)を、PTKクラスのタンパク質の他のメンバーと並置させると、他の機能性PTKとの相同性が明らかになる(たとえば、c-fesとの同一性は28%であり(WilksおよびKurban、1988年)、TRKに

【 0 0 1 0 】

幾種かの重要な細胞型の増殖および目的の機能に対するサイトカイン依存的な調節においてJAKファミリーのタンパク質チロシンキナーゼが中心的な役割を担うということは、JAKを阻害する薬剤が、これらの酵素に左右される疾患状態の予防および化学療法で有用であることを意味する。現在知られているJAKファミリーの4つのメンバーそれぞれの強力かつ特異的な阻害剤は、喘息(たとえば、IL-13:JAK1、JAK2)および白血病/リンパ腫(たとえば、IL-2:JAK1およびJAK3)などの免疫病を統御するサイトカインの作用を阻害する手段となるであろう。

【 0 0 1 1 】

さらに、前立腺癌などのある種の癌は、増殖および/または転移の潜在能力を発揮する選択可能な機序として、ある種のサイトカインによる自己分泌物の産生を引き起こす。その一例が前立腺の癌であり、この場合では、TSUやTC3などの前立腺癌細胞系によってIL-6が産生され、IL-6が前立腺癌細胞系の増殖を刺激する(Spiotto MTおよびChung TD、2000年)。興味深いことに、転移性前立腺癌の患者の血清では、IL-6のレベルが上昇している

10

20

30

40

50

。

【 0 0 1 2 】

多くの文献がサイトカインシグナル伝達の分野を扱っている。本発明者らは、サイトカイン受容体による標的遺伝子(細胞周期調節因子(たとえば、p21)など)および抗アポトーシス遺伝子(Bcl-X_Lなど)など)への直接の連絡に關与するJAK/STAT経路に重点を置いている。

【 0 0 1 3 】

JAK/STAT経路

タンパク質チロシンキナーゼでないサイトカイン受容体の下流にある特に見事なシグナル伝達経路の描写が最近になって実現された。この経路の重要な構成要素は、(i)インターロイキン4受容体やインターフェロン受容体などのサイトカイン受容体の連鎖、(ii)PTKのJAKファミリーメンバー、(iii)転写因子のSTATファミリーメンバー、および(iv)活性化したSTATの結合相手となる配列特異的なDNA要素である。

10

【 0 0 1 4 】

JAK/STATの文献を概観すると、この経路が、ウイルスおよび細菌による感染などの環境による傷害に対する宿主の免疫応答の動員および先導にとって重要であるという概念の強力な裏付けが得られる。このことは、表1および表2で十分に例証される。遺伝子ノックアウト実験から蓄積された情報は、幾種かの重要な免疫調節性サイトカインによって誘発される細胞内シグナル伝達にとってJAKファミリーのメンバーが重要であることを強調するものであった。したがって、JAK/STAT経路の阻害(または強化)から派生する治療可能性は、大部分は免疫モジュレーションの圏内にあり、それ自体がおそらくはこの領域のある範囲の病態を治療するための有望な薬物である。JAKの阻害剤があれば、表1および2で挙げた疾患に加えて、臓器移植、および狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、1型糖尿病、自己免疫性甲状腺障害、アルツハイマー病、他の自己免疫疾患などの自己免疫疾患のための免疫抑制剤として使用できるはずである。さらに、JAK阻害剤による前立腺癌などの癌の治療も示されている。

20

【 0 0 1 5 】

【表1】

表1

疾患タイプ	関与する細胞型	特徴
アトピー アレルギー性喘息 アトピー性皮膚炎(湿疹) アレルギー性鼻炎	(肥満細胞 (好酸球 (T細胞 (B細胞	T細胞によるB細胞の活性化に続くIgEを媒介とする常在肥満細胞および好酸球の活性化
細胞介在性過敏症 アレルギー性接触性皮膚炎 過敏性肺炎	(T細胞 (B細胞	T細胞性過敏症
リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス(SLE)	(単球	サイトカインの産生(たとえば、TNF、IL-1、CSF-1、GM-CSF)
関節リウマチ 若年性関節炎 シェーグレン症候群 強皮症 多発性筋炎 強直性関節炎 乾癬性関節炎	(マクロファージ (好中球 (肥満細胞 (好酸球 (T細胞 (B細胞	T細胞の活性化 JAK/STATの活性化
ウイルス疾患 エプスタイン-バーウイルス(EBV) B型肝炎 C型肝炎 HIV HTLV 1 水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV) ヒトパピローマウイルス(HPV)	リンパ球 肝細胞 肝細胞 リンパ球 リンパ球 線維芽細胞 上皮細胞	JAK/STATの活性化 JAK/STATの活性化 JAK/STATの阻害 JAK/STATの活性化 JAK/STATの活性化 JAK/STATの阻害 JAK/STATの阻害
癌 白血病 リンパ腫	白血球 リンパ球	(サイトカインの産生 (JAK/STATの活性化
神経変性疾患 運動ニューロン疾患	ニューロン	突然変異SOD1
心血管疾患 アテローム性動脈硬化および動脈硬化 心肥大 虚血 肺高血圧	(リンパ球 (マクロファージ (筋上皮細胞 心筋細胞 心筋細胞 肺上皮細胞	JAK/STATの活性化 JAK/STATの活性化 JAK/STATの活性化 JAK/STATの活性化 JAK/STATの活性化

10

20

30

40

【表 2】

表2: JAKを主体とした薬物療法によって治療できる可能性のある疾患

ターゲット疾患	サイトカイン	JAKファミリーメンバー	関連の強さ
喘息	IL-4 & IL-9	JAK1 & JAK3	+++
	IL-13	JAK1 & JAK2	+++
	IL-5	JAK2	+++
湿疹	IL-4	JAK1 & JAK3	+++
	IFN- α	JAK1 & JAK2	+++
食物アレルギー	IL-4	JAK1 & JAK3	+++
炎症性腸疾患 およびクローン病	IL-4	JAK1 & JAK3	+++
白血病および リンパ腫	(IL-2)	JAK3, JAK1 & JAK2	+++
皮膚の炎症	GM-CSF & IL-6	JAK1 & JAK2	+++
固形腫瘍による 免疫抑制	IL-10	JAK1 & TYK2	+++
前立腺癌	IL-6	JAK1, JAK2 & Tyk2	+++
アテローム性動脈 硬化症および動脈 硬化症	様々なサイトカイン	JAK3	++
心肥大	アンギオテンシンII	JAK2	+++

【非特許文献 1】 Kozma SC, Redmond Fu XC, Saurer SM, Groner B, and Hynes NE. (1988) Activation of the receptor kinase domain of the trk oncogene by recombination with two different cellular sequences. EMBO J. 7, 147-54

【非特許文献 2】 Spiotto MT, and Chung TD. (2000) STAT3 mediates IL-6-induced growth inhibition in the human prostate cancer cell line LNCaP. Prostate 42, 88-98

【非特許文献 3】 Wilks AF, Kurban RR, Ralph SJ, Zurcher G, Ziemiecki A. (1991) Two novel protein-tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase. Mol Cell Biol. 11, 2057-65

【非特許文献 4】 Wilks AF, and Kurban RR (1988) Isolation and structural analysis of murine c-fes cDNA clones. Oncogene 3, 289-94

【非特許文献 5】 Sadowski I, Stone JC, Pawson T. (1986) A noncatalytic domain conserved among cytoplasmic protein-tyrosine kinases modifies the kinase function and transforming activity of Fujinami sarcoma virus P130gag-fps. Mol Cell Biol. 6, 4396-408

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明者らは、二置換ピラジン骨格Iをベースとする一群の化合物がチロシンキナーゼの阻害剤であることを発見した。

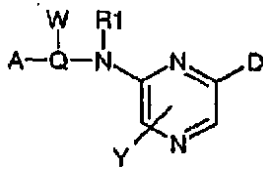
【課題を解決するための手段】

【0018】

したがって、第一の態様では、本発明は、次の一般式I

【0019】

【化1】



I

10

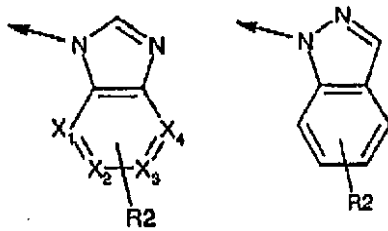
【0020】

の化合物、または薬剤として許容されるそのプロドラッグ、塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、もしくはジアステレオ異性体を提供し、上式で、

Dは、

【0021】

【化2】



20

【0022】

から選択される複素環であり、

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、任意選択で置換されている炭素であり、または X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 のうちの1つが窒素であり、残りは、任意選択で置換されている炭素であり、

R_2 は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、CN、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR₃R₄、 C_{1-4} アルキルヘトアリール、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキルNR₃R₄、 OC_{1-4} アルキルヘトアリール、 OC_{1-4} アルキルOH、 CO_2R_3 、CONR₃R₄、NR₃R₄、ニトロ、NR₃COR₄、NR₅CONR₃R₄、NR₃SO₂R₄、 C_{1-4} アルキルNR₃COR₄、 C_{1-4} アルキルNR₅CONR₃R₄、 C_{1-4} アルキルNR₃SO₂R₄から独立に選択される0~3個の置換基であり、

30

R_3 、 R_4 は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR₁₉R₂₀、 C_{1-4} アルキルシクロアルキル、 C_{1-4} シクロヘトアルキル、アリール、 C_{1-4} アルキルアリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルヘトアリールであり、または一緒になって、O、S、NR₆から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている(飽和または不飽和の)3~8員環を形成していてもよく、

R_5 は、H、 C_{1-4} アルキル、アリール、またはヘトアリールから選択され、

R_6 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルNR₁₉R₂₀、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルアリール、 C_{1-4} アルキルヘトアリールから選択され、

40

R_{19} 、 R_{20} は、H、 C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキルであり、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、

Qは、結合、 CH_2 、 C_{1-4} アルキルであり、

Aは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、NR₈R₉、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アリール、 C_{1-4} ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルNR₈R₉、 OC_{1-4} アルキルNR₈R₉、ニトロ、NR₁₀C₁₋₄NR₈R₉、NR₈COR₉、NR₁₀CONR₈R₉、NR₈SO₂R₉、CONR₈R₉、 CO_2R_8 から独立に選択される0~3個の置換基によって任意選択で置換されているアリール、ヘトアリールであり、

R_8 および R_9 は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、アリールであり、または一緒にな

50

って、O、S、NR11から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい任意選択で置換されている4~8員の環を形成しており、

R10は、H、C₁₋₄アルキルから選択され、

R11は、H、C₁₋₄アルキルから選択され、

Wは、H、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニルから選択され、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、ここで、C₁₋₄アルキルまたはC₂₋₆アルケニルは、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、NR12R13によって任意選択で置換されていてもよく、

R12、R13は、それぞれ独立に、H、C₁₋₄アルキルであり、または一緒になって、O、S、NR14から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている3~8員の環を形成していてもよく、

R14は、H、C₁₋₄アルキルから選択され、

Yは、H、C₁₋₄アルキル、NR15R16から選択される0~2個の置換基であり、

R15およびR16は、H、C₁₋₄アルキルから独立に選択される。

【0023】

第二の態様では、本発明は、担体と本発明の第一態様の少なくとも1種の化合物とを含む薬剤組成物を提供する。

【0024】

第三の態様では、本発明は、対象におけるチロシンキナーゼ関連疾患状態の治療方法であって、本発明の第一態様の少なくとも1種の化合物または本発明の第二態様の組成物を治療有効量投与することを含む方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

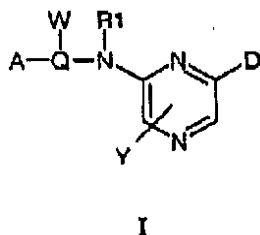
本発明者らは、二置換ピラジン骨格Iをベースとする一群の化合物がチロシンキナーゼの阻害剤であることを発見した。

【0026】

したがって、第一の態様では、本発明は、次の一般式I

【0027】

【化3】



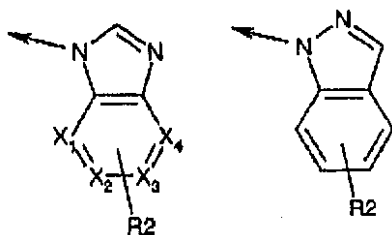
【0028】

の化合物、または薬剤として許容されるそのプロドラッグ、塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、もしくはジアステレオ異性体を提供し、上式で、

Dは、

【0029】

【化4】



【0030】

から選択される複素環であり、

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、任意選択で置換されている炭素であり、または X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 のうちの一つが窒素であり、残りは、任意選択で置換されている炭素であり、

R2は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、CN、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR3R4、 C_{1-4} アルキルヘトアリール、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキルNR3R4、 OC_{1-4} アルキルヘトアリール、 OC_{1-4} アルキルOH、 CO_2R3 、CONR3R4、NR3R4、ニトロ、NR3COR4、NR5CONR3R4、NR3SO₂R4、 C_{1-4} アルキルNR3COR4、 C_{1-4} アルキルNR5CONR3R4、 C_{1-4} アルキルNR3SO₂R4から独立に選択される0~3個の置換基であり

R3、R4は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR19R20、 C_{1-4} アルキルシクロアルキル、 C_{1-4} シクロヘトアルキル、アリール、 C_{1-4} アルキルアリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルヘトアリールであり、または一緒にあって、O、S、NR6から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている(飽和または不飽和の)3~8員環を形成していてもよく、

R5は、H、 C_{1-4} アルキル、アリール、またはヘトアリールから選択され、

R6は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルNR19R20、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルアリール、 C_{1-4} アルキルヘトアリールから選択され、

R19、R20は、H、 C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R1は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキルであり、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、

Qは、結合、 CH_2 、 C_{1-4} アルキルであり、

Aは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、NR8R9、アリール、ヘトアリール、 C_{1-4} アリール、 C_{1-4} ヘトアリール、 C_{1-4} アルキルNR8R9、 OC_{1-4} アルキルNR8R9、ニトロ、NR10C₁₋₄NR8R9、NR8COR9、NR10CONR8R9、NR8SO₂R9、CONR8R9、 CO_2R8 から独立に選択される0~3個の置換基によって任意選択で置換されているアリール、ヘトアリールであり、

R8およびR9は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、アリールであり、または一緒にあって、O、S、NR11から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい任意選択で置換されている4~8員の環を形成しており、

R10は、H、 C_{1-4} アルキルから選択され、

R11は、H、 C_{1-4} アルキルから選択され、

Wは、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニルから選択され、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、ここで、 C_{1-4} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルは、 C_{1-4} アルキル、OH、 OC_{1-4} アルキル、NR12R13によって任意選択で置換されていてもよく、

R12、R13は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキルであり、または一緒にあって、O、S、NR14から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている3~8員の環を形成していてもよく、

R14は、H、 C_{1-4} アルキルから選択され、

Yは、H、 C_{1-4} アルキル、NR15R16から選択される0~2個の置換基であり、

R15およびR16は、H、 C_{1-4} アルキルから独立に選択される。

【0031】

上の記述では、次の事項が理解されよう。すなわち、

C_{1-4} アルキルとは、非置換または任意選択で置換されている直鎖状または分枝状のアルキル鎖を意味する。

アリールとは、非置換または任意選択で置換されているフェニルまたはナフチルを意味する。

ヘトアリールとは、O、N、Sから選択された1個または複数のヘテロ原子を含む、非置換または任意選択で置換されている5員または6員の芳香族複素環を意味する。

シクロアルキルとは、飽和3~8員環を意味する。

シクロヘトアルキルとは、O、S、NR17(ここで、R17は、H、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘトアリールである)から選択された1~3個のヘテロ原子を含む、飽和3~8員環を意味する。

10

20

30

40

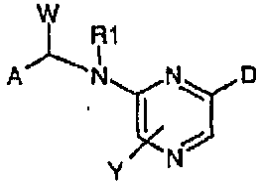
50

【 0 0 3 2 】

さらに好ましい実施形態では、化合物は、次の一般式II

【 0 0 3 3 】

【化5】



II

10

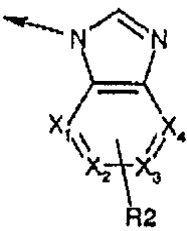
【 0 0 3 4 】

の化合物、または薬剤として許容されるそのプロドラッグ、塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、もしくはジアステレオ異性体から選択され、上式で、

Dは、

【 0 0 3 5 】

【化6】



20

【 0 0 3 6 】

から選択される複素環であり、

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、任意選択で置換されている炭素であり、または X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 のうちの一つがNであり、残りは、任意選択で置換されている炭素であり、

R2は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、CN、アリーール、ヘトアリーール、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR3R4、 C_{1-4} アルキルヘトアリーール、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキルNR3R4、 OC_{1-4} アルキルヘトアリーール、 OC_{1-4} アルキルOH、 CO_2R_3 、CONR3R4、NR3R4、ニトロ、NR3COR4、NR5CONR3R4、NR3SO₂R4、 C_{1-4} アルキルNR3COR4、 C_{1-4} アルキルNR5CONR3R4、 C_{1-4} アルキルNR3SO₂R4から独立に選択される0~3個の置換基であり、

30

R3、R4は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキルNR19R20、 C_{1-4} アルキルシクロアルキル、 C_{1-4} シクロヘトアルキル、アリーール、 C_{1-4} アルキルアリーール、ヘトアリーール、 C_{1-4} アルキルヘトアリーールであり、または一緒に、O、S、NR6から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている(飽和または不飽和の)3~8員環を形成していてもよく、

R5は、H、 C_{1-4} アルキル、アリーール、またはヘトアリーールから選択され、

40

R6は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルNR19R20、アリーール、ヘトアリーール、 C_{1-4} アルキルアリーール、 C_{1-4} アルキルヘトアリーールから選択され、

R19、R20は、H、 C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R1は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキルであり、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、

Aは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、NR8R9、アリーール、ヘトアリーール、 C_{1-4} アリーール、 C_{1-4} ヘトアリーール、 C_{1-4} アルキルNR8R9、 OC_{1-4} アルキルNR8R9、ニトロ、NR10C₁₋₄NR8R9、NR8COR9、NR10CONR8R9、NR8SO₂R9、CONR8R9、CO₂R8から独立に選択される0~3個の置換基によって任意選択で置換されているアリーール、ヘトアリーールであり、

R8およびR9は、それぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、アリーールであり、または一緒にな

50

って、O、S、NR11から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい任意選択で置換されている4~8員の環を形成しており、

R10は、H、C₁₋₄アルキルから選択され、

R11は、H、C₁₋₄アルキルから選択され、

Wは、H、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニルから選択され、または環Aのオルト位上に5~8員の環を形成していてもよく、ここで、C₁₋₄アルキルまたはC₂₋₆アルケニルは、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、NR12R13によって任意選択で置換されていてもよく、

R12、R13は、それぞれ独立に、H、C₁₋₄アルキルであり、または一緒になって、O、S、NR14から選択される原子を任意選択で含む任意選択で置換されている3~8員の環を形成していてもよく、

R14は、H、C₁₋₄アルキルから選択され、

Yは、H、C₁₋₄アルキル、NR15R16から選択される0~2個の置換基であり、

R15およびR16は、H、C₁₋₄アルキルから独立に選択される。

【0037】

上の記述では、次の事項が理解されよう。すなわち、

C₁₋₄アルキルとは、非置換または任意選択で置換されている直鎖状または分枝状のアルキル鎖を意味する。

アリールとは、非置換または任意選択で置換されているフェニルまたはナフチルを意味する。

ヘトアリールとは、O、N、Sから選択された1個または複数のヘテロ原子を含む、非置換または任意選択で置換されている5員または6員の芳香族複素環を意味する。

シクロアルキルとは、飽和3~8員環を意味する。

シクロヘトアルキルとは、O、S、NR17(ここで、R17は、H、C₁₋₄アルキル、アリール、ヘトアリールである)から選択された1~3個のヘテロ原子を含む、飽和3~8員環を意味する。

【0038】

本発明の化合物には、すべての配座異性体(たとえば、シスおよびトランス異性体)が含まれる。本発明の化合物は不斉中心を有し、したがって、異なる鏡像異性体およびジアステレオ異性体の形で存在する。本発明は、本発明の化合物のすべての光学異性体および立体異性体とその混合物の使用、ならびにこれらを使用することができ、または含み得るすべての薬剤組成物および治療方法に関する。これに関して、本発明は、EとZの両方の立体配置を含む。式Iの化合物は、互変異性体として存在することもある。本発明は、そのようなすべての互変異性体およびその混合物の使用に関する。

【0039】

本発明は、式Iの化合物のプロドラッグを含む薬剤組成物も含む。本発明は、対象において、JAKなどのプロテインキナーゼの阻害によって治療または予防することのできる障害を治療または予防する方法であって、式Iの化合物のプロドラッグの投与を含む方法も含む。遊離のアミノ、アミド、ヒドロキシ、またはカルボキシルの各基を有する式Iの化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグには、アミノ酸残基、または2個以上(たとえば、2、3、または4個)のアミノ酸残基からなるポリペプチド鎖を、式Iの化合物の遊離のアミノ、ヒドロキシ、およびカルボン酸の各基にペプチド結合によって共有結合させてある化合物が含まれる。アミノ酸残基には、三文字表記によって一般に示される自然に存在する20種のアミノ酸が含まれ、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、アラニン、アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、およびメチオニンスルホンも含まれる。プロドラッグには、上記の式Iの置換基にカルボニル炭素プロドラッグ側鎖を介して共有結合させた、炭酸エステル、カルバミン酸エステル、アミド、およびアルキルエステルである化合物も含まれる。プロドラッグには、式Iの化合物の遊離のヒドロキシルにリン-酸素結合によって結合している、式Iの化合物のリン酸誘導体(酸、酸の塩、エステルなど)も含まれる。

10

20

30

40

50

【0040】

さらにまた好ましい実施形態では、化合物は、W(ここで、WはC₁-₄アルキルである)を有するキラル炭素のところでSキラリティーを有する。化合物は、精製された異性体として、または任意の比の異性体混合物として使用することができる。しかし、混合物の少なくとも70%、80%、90%、95%、または99%を好ましい異性体が占めることが好ましい。

【0041】

第二の態様では、本発明は、担体と本発明の第一態様の少なくとも1種の化合物とを含む組成物を提供する。

【0042】

第三の態様では、本発明は、対象におけるチロシンキナーゼ関連疾患状態の治療方法であって、本発明の第一態様の少なくとも1種の化合物または本発明の第二態様の組成物を治療有効量投与することを含む方法を提供する。

【0043】

さらに好ましい実施形態では、疾患状態は、JAK1、JAK2、JAK3、またはTYK2が関与するものである。

【0044】

本発明の好ましい実施形態では、疾患状態は、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎(湿疹)、アレルギー性鼻炎などのアトピー;アレルギー性接触性皮膚炎や過敏性肺炎などの細胞介在性過敏症;全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、若年性関節炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、強直性関節炎、乾癬性関節炎などのリウマチ性疾患;I型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、アルツハイマー病などの他の自己免疫疾患;エプスタイン-バーウイルス(EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)などのウイルス疾患;白血病、リンパ腫、前立腺癌などの癌;運動ニューロン疾患などの神経変性疾患;心肥大、肺高血圧、アテローム性動脈硬化、動脈硬化などの心血管疾患からなる群から選択される。

【0045】

本明細書では、用語「チロシンキナーゼ関連疾患状態」とは、異常なチロシンキナーゼ活性、特にJAK活性のために起こり、かつ/またはこれらの酵素の1種または複数の阻害によって緩和される障害を指す。

【0046】

別の態様では、本発明は、JAK関連疾患状態を治療するための医薬の調製における記載した化合物の使用を提供する。

【0047】

本明細書では、用語「JAK」、「JAKキナーゼ」、または「JAKファミリー」とは、本明細書で述べたような、JAK1、JAK2、JAK3、およびTYKを特徴付ける特性を有するタンパク質チロシンキナーゼを指す。

【0048】

本発明は、JAK関連障害をその有効量で治療することのできる本発明の化合物少なくとも1種と、薬剤として許容される賦形剤もしくは希釈剤とを含む薬剤組成物を提供する。本発明の組成物は、以下で述べるような他の治療剤を含有していてもよく、たとえば、製薬の分野でよく知られているものなどの技術に従い、従来の固体または液体の賦形剤または希釈剤、ならびに所望の投与モードに相応しい種類の薬剤用添加剤(たとえば、医薬添加剤、結合剤、保存剤、安定剤、着香剤など)を用いて製剤することができる。

【0049】

本発明の化合物は、適切な任意の手段によって、たとえば、錠剤、カプセル剤、顆粒、粉末の形でなど経口的に;舌下に;頬側に;(たとえば、水性もしくは非水性の無菌注射用溶液もしくは懸濁液として)皮下、静脈内、筋肉内、もしくは槽内への注射もしくは注入技術によってなど非経口的に;吸入スプレーによってなど経鼻的に;クリームもしくは軟膏の形でなど局所的に;または坐剤の形でなど直腸から、薬剤として許容される非毒性の賦形剤または希釈剤を含む投与単位製剤にして投与することができる。化合物は、たとえば

、即時放出または遅延放出に適する形で投与することもできる。即時放出または遅延放出は、本発明の化合物を含む適切な薬剤組成物を使用し、または特に遅延放出の場合では、皮下植込錠または浸透圧ポンプなどのデバイスを使用して実現することができる。化合物をリポソームによって投与することもできる。

【0050】

ヒトなどの霊長類に加え、他の様々な哺乳動物が、本発明の方法に従って治療できる。たとえば、その限りでないが、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット、または他のウシ亜科、ヒツジ属、ウマ科、イヌ科、ネコ科、げっ歯類、もしくはネズミ科の種を含む哺乳動物を治療することができる。しかし、この方法は、鳥類の種(たとえば、ニワトリ)などの他の種で実施することもできる。

10

【0051】

炎症および感染に関連した疾患および状態が、本発明の方法に従って治療できる。好ましい実施形態では、疾患または状態は、炎症応答をモジュレートするために、好中球および/またはリンパ球の作用が抑制または促進されるべきものである。

【0052】

上記方法で治療される、JAKの阻害が望まれる対象は、その限りでないが、雄性または雌性の、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット、または他のウシ亜科、ヒツジ属、ウマ科、イヌ科、ネコ科、げっ歯類、もしくはネズミ科の種を含む哺乳動物、好ましくはヒトである。

【0053】

用語「治療有効量」とは、研究者、獣医師、医師、または他の臨床家によって認められる組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的な応答を誘発する、対象組成物の量を意味する。

20

【0054】

用語「組成物」は、本明細書では、指定の成分を指定の量で含む製品だけでなく、指定の成分を指定の量で組み合わせた結果として直接または間接的に得られる任意の製品を含むものとする。「薬剤として許容される」とは、担体、希釈剤、または医薬添加剤が、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントを悪化させないものでなければならないという意味である。

【0055】

化合物の「投与」または化合物を「投与する」という用語は、治療を必要とする個体に本発明の化合物を提供することを意味すると理解すべきである。

30

【0056】

本発明の化合物を投与するための薬剤組成物は、単位剤形にして好都合に与えることができ、薬剤学の分野でよく知られている方法のいずれかによって調製することができる。すべての方法が、活性成分と1種または複数の副材料の構成成分である担体とを混ぜ合わせるステップを含む。一般に、薬剤組成物は、活性成分と、液体担体もしくは砕いた固体担体またはその両方とを均質かつ完全に混ぜ合わせ、次いで、必要ならその製品を所望の製剤に成形することによって調製される。薬剤組成物中には、活性目的化合物が、疾患の経過または状態に対して所望の効果を生じるのに十分な量で含まれる。本明細書では、用語「組成物」は、指定の成分を指定の量で含む製品だけでなく、指定の成分を指定の量で組み合わせた結果として直接または間接的に得られる任意の製品を含むものとする。

40

【0057】

活性成分を含有する薬剤組成物は、たとえば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性もしくは油性の懸濁液、分散性の粉末もしくは顆粒、乳濁液、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、またはシロップもしくはエリキシルとして、経口に適する形態にすることができる。経口的な使用を目的とした組成物は、薬剤組成物製造業界で知られているどんな方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、薬剤として質が高く、味覚に配慮した調製物にするために、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される1種または複数の薬品を含有してよい。錠剤は、錠剤の製造に適する、薬剤として許容される

50

非毒性の医薬添加剤と混和された活性成分を含有する。このような医薬添加剤は、たとえば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、たとえば、コーンスターチやアルギン酸；結合剤、たとえば、デンプン、ゼラチン、アカシア；および滑沢剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクでよい。錠剤は、コーティングしなくてもよいし、知られている技術によってコーティングして、消化管での崩壊および吸収を遅らせ、それによってより長い期間にわたる徐放作用を提供してもよい。たとえば、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。錠剤をコーティングして、制御放出用の浸透性治療錠剤にしてもよい。

【 0 0 5 8 】

10

経口的な使用に向けた製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、たとえば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水もしくは油媒質、たとえば、ラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセル剤として提供することもできる。

【 0 0 5 9 】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適する医薬添加剤と混和された活性材料を含有する。そのような医薬添加剤は、懸濁化剤、たとえば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アラビアゴムであり、分散剤または湿潤剤は、自然に存在するホスファチド、たとえばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、たとえばポリオキシエチレンステアリン酸エステル、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリエチレンソルビトールモノオレイン酸エステルなど、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来部分エステルとの縮合物、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトール由来部分エステルとの縮合物、たとえばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンでよい。水性懸濁液は、1種または複数の保存剤、たとえば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル、1種または複数の着色剤、1種または複数の着香剤、およびスクロースやサッカリンなどの1種または複数の甘味剤も含有してよい。

20

【 0 0 6 0 】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、たとえば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、ココナッツ油、または流動パラフィンなどの鉱油中に分散させて製剤することができる。油性懸濁液は、増粘剤、たとえば、蜜蝋、硬パラフィン、セチルアルコールを含有してよい。味覚に配慮した経口製剤を提供するために、上述のものなどの甘味剤および着香剤を加えてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を加えて保存することができる。

30

【 0 0 6 1 】

水を加えて水性懸濁液を調製するのに適する分散性の粉末および顆粒は、活性成分を分散剤もしくは湿潤剤、懸濁化剤、および1種または複数の保存剤と混和したものである。適切な分散剤もしくは湿潤剤、および懸濁化剤は、上ですでに述べたものがよい例である。追加の医薬添加剤、たとえば、甘味剤、着香剤、着色剤が存在しても差し支えない。

40

【 0 0 6 2 】

本発明の薬剤組成物は、油中水乳濁液の形にしてもよい。油相は、植物油、たとえばオリーブ油やラッカセイ油、または鉱油、たとえば流動パラフィンでよく、またはこれらの混合物でもよい。適切な乳化剤は、自然に存在するゴム、たとえば、アラビアゴムやトラガカントゴム、自然に存在するホスファチド、たとえば、大豆、レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトール由来のエステルもしくは部分エステル、たとえば、モノオレイン酸ソルビタン、および前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸エステルでよい。乳濁液は、甘味剤および着香剤を含んでいてもよい。

【 0 0 6 3 】

50

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロースを加えて製剤することができる。このような製剤は、粘滑薬、保存剤、着香剤、および着色剤を含んでもよい。

【0064】

薬剤組成物は、水性または油性の無菌注射懸濁液の形にしてもよい。この懸濁液は、知られている技術に従い、上で述べた適切な分散剤もしくは湿潤剤、および懸濁化剤を使用して製剤することができる。無菌注射用製剤は、非経口的に許容される非毒性の希釈剤または溶媒中の、たとえば、1,3-ブタンジオール溶液としての無菌注射溶液または懸濁液でもよい。許容される賦形剤および溶媒の中で使用することができるのは、水、リンゲル液、および塩化ナトリウムの等張性溶液である。さらに、無菌の固定油を溶媒または懸濁媒質として使用することも好都合である。この目的では、合成モノもしくはジグリセリドを含む、低刺激性のどんな固定油を使用してもよい。また、オレイン酸などの脂肪酸も、注射用製剤の調製に使用することができる。

10

【0065】

本発明の化合物は、薬物を直腸投与するための坐剤の形で投与してもよい。このような組成物は、薬物に、常温で固体であるが直腸の温度で液体となり、したがって直腸で融解して薬物を放出する、適切な非刺激性の医薬添加剤を混合して調製することができる。そのような材料は、カカオ脂およびポリエチレングリコールである。

【0066】

局所的な使用では、本発明の化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、懸濁液などを用いる(本出願の目的では、局所投与は、洗口剤および含嗽剤を含むものとする)。

20

【0067】

本発明の化合物は、リポソームの形で投与することもできる。当業界で知られているように、リポソームは、一般にリン脂質または他の脂質から得られる。リポソームは、一重層状または多重層状の含水液晶が水性媒質中に分散したものによってできる。リポソームになることのできる、生理的に許容され、代謝可能な非毒性のどんな脂質を使用してもよい。リポソームの形の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、医薬添加剤などを含有しても差し支えない。好ましい脂質は、天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリンである。リポソームの生成方法は、当業界で知られている。

【0068】

本発明の薬剤組成物および方法は、上述の病態の治療で通常適用される、本明細書で特に言及するような治療活性のある他の化合物をさらに含んでもよい。併用療法での使用に相応しい薬剤の選択は、当業者によって従来の薬学的な原則に従って行うことができる。治療剤の組合せは、上記の様々な障害の治療または予防を実現するために相乗的に働くことができる。この手法を使用すると、各薬剤の投与量がより少なくても治療効力を得ることができ、したがって有害な副作用が起こる可能性を低めることができる。

30

【0069】

他の治療剤の例には、次のもの、すなわち、

シクロスポリン(たとえば、シクロスポリンA)、CTLA4-Ig; ICAM-3、抗TL-2受容体(抗Tac)、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3(OKT-3)、抗CD4、抗CD80、抗CD86などの抗体; CD40および/またはgp39に特異的な抗体(すなわち、CD154)、CD40およびgp39から構築された融合タンパク質(CD40lgおよびCD8gp39)など、CD40とgp39の相互作用を遮断する薬剤; デオキシスベルグアリン(DSG)などのNF- κ B機能の核転位阻害剤、HMG CoAレダクターゼ阻害剤(ロバスタチンおよびシンバスタチン)などのコレステロール生合成阻害剤といった阻害剤; イブプロフェン、アスピリン、アセトアミノフェン、およびロフェコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ阻害剤など、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID); プレドニゾロンやデキサメタゾンなどのステロイド; 金化合物; メトトレキサート、FK506(タクロリマス、プロGRAF)、ミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤; アザチオプリン、VP-16、エトポシド、フルダラビン、シスプラチン、シクロホスファミドなどの細胞毒; テニダップ、抗TNF抗体、可溶性TNF受容体などのTNF- α 阻害剤、およびラパマイシン(シロリマスもしくはラパミューン)

40

50

またはその誘導体が含まれる。

【0070】

他の治療剤を本発明の化合物と組み合わせて使用するとき、たとえば、「Physician Desk Reference (PDR)」に示されている量、または当業者によって別な方法で決定された量で用いることができる。

【0071】

タンパク質チロシンキナーゼの阻害が必要な状態の治療または予防では、適切な投与量レベルは、一般に、患者の体重1kgあたり1日約0.01~500mgとなり、これを1回または複数回で投与することができる。投与量レベルは、好ましくは1日約0.1~約250mg/kg、より好ましくは1日約0.5~約100mg/kgとなる。適切な投与量レベルは、1日約0.01~250mg/kg、1日約0.05~100mg/kg、または1日約0.1~50mg/kgであろう。この範囲内で、投与量は、1日0.05~0.5、0.5~5、または5~50mg/kgでよい。経口投与では、組成物は、症状に応じた投与量の調整を考えて、活性成分を1.0~1000ミリグラム、特に、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0ミリグラム含有する錠剤の形で、治療される対象に提供することが好ましい。化合物は、1日1~4回、好ましくは1日1、2回の投与計画に従って投与することができる。

10

【0072】

しかし、特定の患者のための詳細な投与量レベルおよび投与の頻度は様々でよく、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与様式、投与時間、排出率、薬物の併用、特定の状態の重傷度、および治療を受ける宿主を含む様々な要因に応じて変わることは理解されよう。

20

【0073】

本明細書中では、単語「comprise」、または「comprises」や「comprising」などのその変形(日本語訳:「含む」)は、記述された要素、完全体、もしくはステップ、または要素、完全体、もしくはステップの集まりを含むが、他のどんな要素、完全体、もしくはステップ、または要素、完全体、もしくはステップの集まりも除外しないと理解される。

【0074】

本明細書で触れたすべての刊行物を参照により本明細書に援用する。

【0075】

本明細書に含まれている、文書、行為、材料、装置、物品などについての論述はどれも、単に本発明に関する状況を示す目的のためのものである。これらのあらゆる事項が従来技術の土台の一部をなすこと、またはそれを本発明に直接関係する分野に共通の一般知識としたことは、それが本出願の各請求項の優先日の前に豪州に存在したとき、承認された事柄とみなさない。

30

【0076】

本発明の性質がより明瞭に理解される目的で、その好ましい形態をここで以下の非限定的な実施例に即して記載する。

【0077】

(実施例)

材料および方法

化合物の合成

化合物は、一般に、2,6-ジクロロピラジンから出発して2ステップ法で調製する。

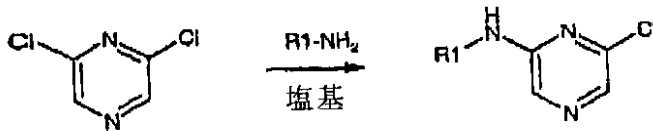
40

【0078】

最初のステップは、芳香族求核置換によって、モノアミノ-モノハロ中間体を生成するものである(スキーム1)。

【0079】

【化7】



スキーム1

【0080】

芳香族求核置換は、通常、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール、ジオキサン、THF、DMF、トルエン、キシレンなどの溶媒中で二ハロゲン化複素環に第一級アミンを添加して実施する。反応は、通常、過剰のアミン、またはトリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの非求核性塩基、または炭酸カリウムや炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、高温で実施する。

10

【0081】

あるいは、遷移金属を触媒とするアミノ化反応によってアミノ置換基を導入してもよい。そのような変換のための典型的な触媒系には、Pd(OAc)₂/P(t-Bu)₃、Pd₂(dba)₃/BINAP、およびPd(OAc)₂/BINAPが含まれる。

【0082】

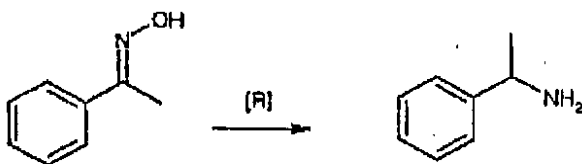
これら化合物の合成の最初のステップで使用するアミンは、市販品として入手し、または当業者によく知られている方法を使用して調製する。特に重要なものは、*p*-メチルベンジルアミンであるが、これは、市販品として入手され、またはオキシムの還元(スキーム2)によって調製することができる。典型的な還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、触媒としてのパラジウム担持木炭存在下の水素ガス、塩酸存在下のZn、TiCl₃、ZrCl₄、NiCl₂、MoO₃などのルイス酸存在下の水素化ホウ素ナトリウム、またはAmberlyst H15イオン交換樹脂およびLiClと組み合わせた水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。オキシムは、対応するケトンから、ヒドロキシルアミンとの縮合によって1ステップで得る。この反応は、一般に、水やエタノールなどのプロトン性溶媒中で、0 から還流温度までの温度で実施する。ヒドロキシルアミンは、一般にその塩酸塩の形で使用され、したがってこの反応は、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で実施される。出発材料として使用するケトンは、一般に、市販品として入手し、または当業者によく知られている手順によって得る。

20

30

【0083】

【化8】



スキーム2

40

【0084】

光学純度の高い *p*-メチルベンジルアミンは、当業者によく知られている方法を使用して、キラルな *p*-メチルベンジルアルコールから調製することができる。そのような方法としては、メシラートまたはトシラートとしてのヒドロキシルを誘導体化し、フタルイミドやアジドなどの窒素求核試薬で置換し、次いでこれを従来の合成法を使用して第一級アミンに変換するもの;または光延条件下でヒドロキシルを適切な窒素求核試薬で置換するものが挙げられる。キラルな *p*-メチルベンジルアルコールは、対応するケトンのキラル還元によって得ることができる。キラル還元法は、今では有機化学の中でよく知られており、酵素による方法、不斉水素化手順、およびキラルなオキサザボロリジンが含まれる。

【0085】

50

合成の次のステップは、モノクロロ-モノアミノ-ピラジンのベンズイミダゾールまたはインダゾールによる芳香族求核置換反応を含む。この反応は、通常、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレンなどの溶媒中で、ベンズイミダゾールまたはインダゾールの塩を使用して、室温から還流温度で実施する。ベンズイミダゾールまたはインダゾールの塩は、水素化ナトリウムや水素化カリウムなどの金属水素化物との反応、または炭酸セシウムとの反応によって調製する。あるいは、金属を触媒とする結合反応を使用して、ベンズイミダゾール環またはインダゾール環を導入することができる。この反応は、通常、キシレン、トルエン、およびDMF中で、炭酸セシウム、炭酸ルビジウム、炭酸カリウム、ナトリウムt-ブトキシド、リン酸カリウムなどの塩基を使用して、室温から還流温度で実施する。相間移動剤(たとえば、臭化セトリモニウム)や銅錯化剤(たとえば、フェナントロリン)などの補助試薬も、この反応で使用してよい。

10

【0086】

この反応で使用するベンズイミダゾールまたはインダゾールの各成分は、市販品として入手し、または市販されているベンズイミダゾールまたはインダゾールから、当業者によく知られている技術によって調製する。

【0087】

あるいは、ベンズイミダゾールまたはインダゾールの誘導体をモノアミノ-モノクロロピラジンと反応させ、その結果得られる生成物を、当業者によく知られている方法を使用してさらに誘導体化することができる。

20

【0088】

代表となる合成を以下で報告する。

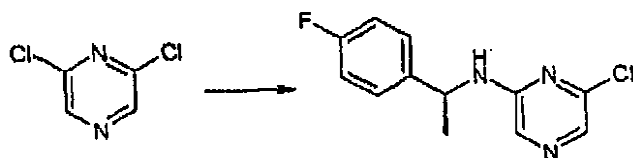
【0089】

(実施例1)

6-クロロ-N-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピラジン-2-アミン

【0090】

【化9】



30

【0091】

N₂中で、S-(-)-1-(4-フルオロフェニル)-エチルアミン(5.0g、35.9ミリモル)、2,6-ジクロロピラジン(5.90g、39.6ミリモル)、ジソプロピルエチルアミン(12.5mL、71.8ミリモル)のエトキシエタノール(25mL)溶液を135℃で終夜加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣をH₂O(2×30mL)で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。減圧下で溶媒を除去し、残渣をヘキサン(2×10mL)で摩砕して、淡褐色の固体を得た。洗液を合わせ、濃縮し、得られた残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4~1:2)を使用するクロマトグラフィーにかけて、固体生成物を分離し、これを最初の固体と合わせると、全生成物(7.07g、78%)が得られた。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.56 (d, 3H, J = 6.8Hz, CH₃)、4.81~4.94 (m, 1H, CH)、5.05 (m, 1H, NH)、6.98~7.07 (m, 2H, ArH)、7.29~7.36 (m, 2H, ArH)、7.60 (s, 1H, pyraz-H)、7.80 (s, 1H, pyraz-H)。

40

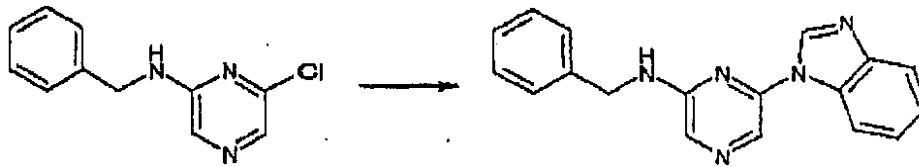
【0092】

(実施例2)

6-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-N-ベンジルピラジン-2-アミン

【0093】

【化10】



【0094】

ベンズイミダゾール(130mg、1.1ミリモル)を無水DMF(5mL)に溶かしたN₂中の0の溶液を攪拌したものに、水素化ナトリウム(56mg、60%の油中分散液、1.45ミリモル)を2分間かけて少量ずつ加えた。混合物を0で15分間、室温で60分間攪拌した。これに、(6-クロロ

10

-ピラジン-2-イル)-(1-ベンジル)-アミン(220mg)のDMF(5mL)溶液を加え、次いで、得られた混合物を18時間加熱還流した。減圧下でDMFを除去し、残渣をクロロホルムで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で溶媒を除去して、粗生成物を得た。ジクロロメタン-メタノール(20:1 10:1)を溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーにかけると、生成物(100mg)が分離された。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 4.66 (d, 2H, J = 5.7Hz, CH₂)、5.56 (m, 1H, NH)、7.29~7.39 (m, 7H, ArH)、7.78~7.89 (m, 2H, ArH)、7.92 (s, 1H, pyraz-H)、8.16 (s, 1H, pyraz-H)、8.48 (s, 1H, ArH₂)。

m/z (ES) 302 (M⁺+H)。

【0095】

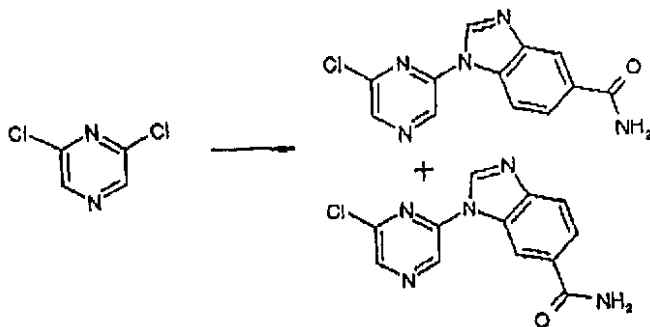
20

(実施例3)

1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドおよび1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

【0096】

【化11】



30

【0097】

2,6-ジクロロピラジン(2.0g、13.4ミリモル)、1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(2.0g、12.3ミリモル)、および炭酸セシウム(5.6g、17.2ミリモル)のDMF(10mL)中混合物を90で3時間加熱した。溶液を室温に冷却し、酢酸エチル(20mL)で希釈し、濾過した。固体材料をクロロホルム-メタノール(20mL、4:1)で洗浄し、濾液を合わせて真空中で濃縮した。こうして得た残渣(3.02g)をそれ以上精製せずに使用した。

40

m/z (EI) 273/275 (M+1)

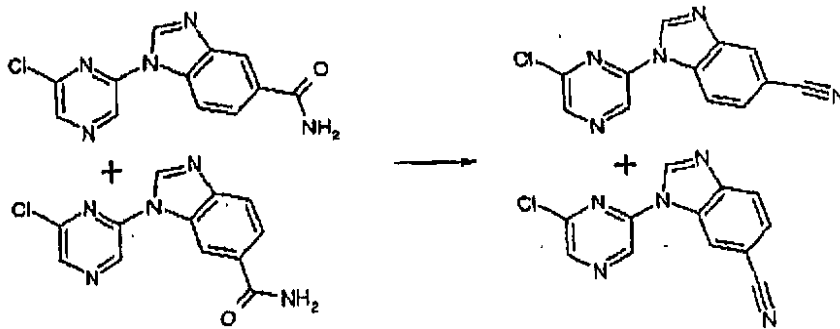
【0098】

(実施例4)

1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルおよび1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル

【0099】

【化12】



10

【0100】

1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドと1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド(0.3g、1.09ミリモル)の約1:1の混合物および塩化チオニル(0.3mL、3.3ミリモル)をベンゼン(3mL)に加えたものを終夜加熱還流した。室温に冷却したなら、溶液を氷上に注ぎ、得られた混合物を固体のNa₂CO₃でpH約11に塩基性化した。次いで、混合物を酢酸エチル(2×20mL)での抽出にかけ、有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。真空中で溶媒を除去し、残渣を、ジクロロメタン-メタノール(100:0~96:4)を溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を異性体混合物(135mg)として得た。

m/z(EI)255/257(M+1)

20

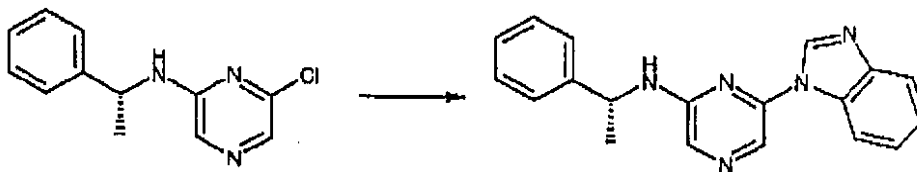
【0101】

(実施例5)

6-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン

【0102】

【化13】



30

【0103】

実施例2と同様の手順で、6-クロロ-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン(240mg、1.03ミリモル)とベンズイミダゾール(130mg、1.10ミリモル)を反応させると、生成物(187mg、59%)が得られた。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.63 (d, 3H, J = 6.6Hz, CH₃)、4.98~5.20 (m, 1H, CH)、5.58 (d, 1H, J = 6.0Hz, NH)、7.25~7.42 (m, 6H, Ph-H, ArH)、7.70 (dd, 1H, J = 7.2, 1.0 Hz, ArH)、7.82 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2Hz, ArH)、7.87 (s, 1H, pyraz-H)、8.11 (s, 1H, pyraz-H)、8.38 (s, 1H, ArH)。

m/z (ES) 315 (M⁺+H)、212、105。

【0104】

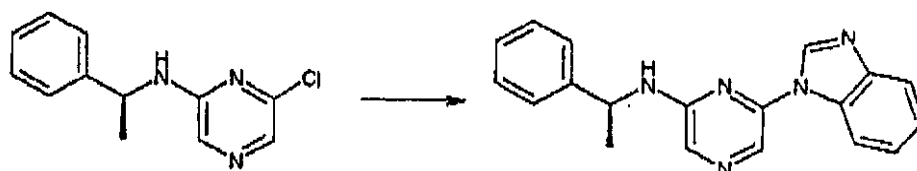
40

(実施例6)

6-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン

【0105】

【化14】



【0106】

50

実施例2と同様の手順で、6-クロロ-N-[(1S)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン(140 mg、0.60ミリモル)とベンズイミダゾール(78mg、0.66ミリモル)を反応させると、生成物(71mg、38%)が得られた。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.57 (d, 3H, J = 6.9Hz, CH_3)、4.95 (m, 1H, CH)、5.29 (d, 1H, J = 6.0Hz, NH)、7.19~7.35 (m, 7H, Ph-H, ArH)、7.63~7.66 (m, 1H, ArH)、7.74~7.77 (m, 1H, ArH)、7.78 (s, 1H, pyraz-H)、8.06 (s, 1H, pyraz-H)、8.31 (s, 1H, ArH)。

m/z (ES) 316 (M^+H)、212、105

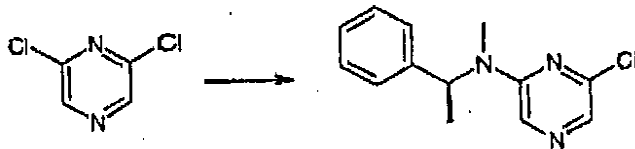
【0107】

(実施例7)

6-クロロ-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン

【0108】

【化15】



【0109】

実施例1と同様の手順で、N-メチル-N-[(1S)-1-フェニルエチル]アミン(0.27g、2.0ミリモル)を2,6-ジクロロピラジン(0.36g、2.4ミリモル)と縮合させると、所望の生成物を淡褐色の固体(192mg、39%)として得た。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.56 (d, 3H, J = 6.8Hz, CH_3)、4.81~4.94 (m, 1H, CH)、5.05 (m, 1H, NH)、6.98~7.07 (m, 2H, ArH)、7.29~7.36 (m, 2H, ArH)、7.60 (s, 1H, pyraz-H)、7.80 (s, 1H, pyraz-H)。

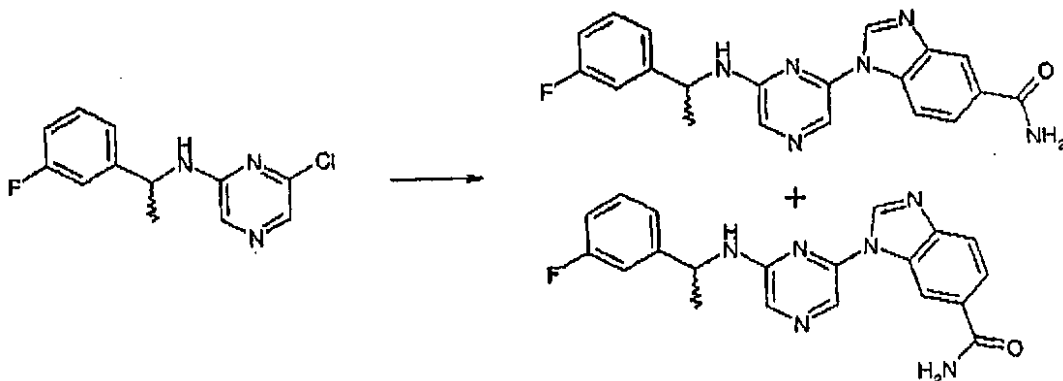
【0110】

(実施例8)

1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドおよび1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

【0111】

【化16】



【0112】

実施例3と同様にして、6-クロロ-N-[1-(3-フルオロフェニル)エチル]ピラジン-2-アミン(0.25g、1ミリモル)と1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(0.2g、1.2ミリモル)とを反応させて、生成物を異性体混合物として得た。これらを、ジクロロメタン-メタノール(98:2~92:8)を溶離液として使用するクロマトグラフィーによって分離して、極性が弱い方の画分1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド(80mg)を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.64 (d, 3H, $J = 6.8\text{Hz}$, CH_3), 4.97~5.10 (m, 1H, CH), 5.47 (d, 1H, $J = 6.2\text{Hz}$, NH), 6.90~6.99 (m, 1H, ArH), 7.09~7.38 (m, 3H, ArH), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$, ArH), 7.86 (s, 1H, pyraz-H), 7.87 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.22 (s, 1H, pyraz-H), 8.47 (s, 1H, ArH), 8.60 (d, 1H, $J = 1.6\text{Hz}$, ArH)。

【0113】

極性が強い方の画分からは、1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(63mg)が単離された。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.63 (d, 3H, $J = 6.8\text{Hz}$, CH_3), 4.94~5.07 (m, 1H, CH), 5.44 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$, NH), 6.90~7.38 (m, 4H, ArH), 7.65 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$, ArH), 7.82 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.6\text{Hz}$, ArH), 7.93 (s, 1H, pyraz-H), 8.13 (s, 1H, pyraz-H), 8.25 (d, 1H, $J = 1.4\text{Hz}$, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH)。

10

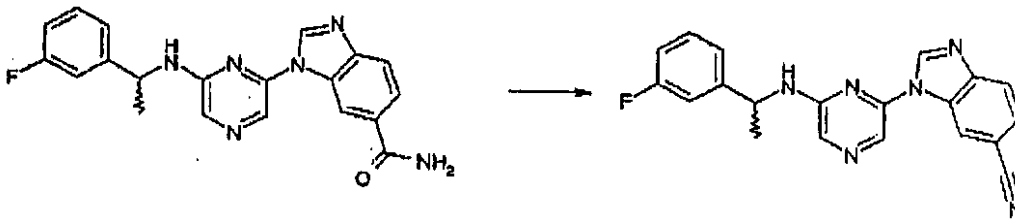
【0114】

(実施例9)

1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル

【0115】

【化17】



20

【0116】

実施例4で報告したものと同様の手順で、1-(6-{[1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド(80mg、0.21ミリモル)をオキシ塩化リンと反応させて、生成物を淡黄色の固体(60mg、80%)として得た。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.65 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$, CH_3), 4.94~5.09 (m, 1H, CH), 5.57 (d, 1H, $J = 6.2\text{Hz}$, NH), 6.92~7.12 (m, 2H, ArH), 7.20~7.25 (m, 1H, ArH), 7.35~7.46 (m, 1H, ArH), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.4\text{Hz}$, ArH), 7.88 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.94 (s, 1H, pyraz-H), 8.12 (s, 1H, pyraz-H), 8.25 (d, 1H, $J = 1.4\text{Hz}$, ArH), 8.51 (s, 1H, ArH)。

30

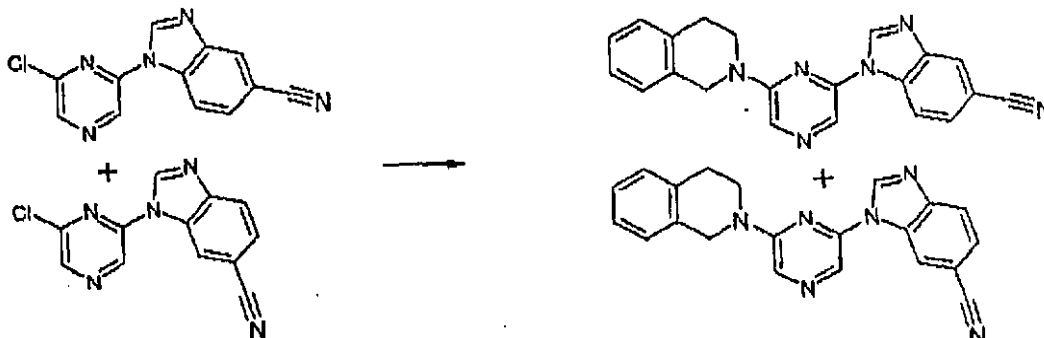
【0117】

(実施例10)

1-[6-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルおよび1-[6-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル

【0118】

【化18】



40

【0119】

実施例1と同様にして、1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カル

50

ボニトリルと1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリルの約1:1の混合物(102mg、0.4ミリモル)を1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(64mg、0.48ミリモル)と縮合させた。粗生成物を冷酢酸エチルで摩砕して、1-[6-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルをオフホワイトの固体(65mg)として分離した。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 3.05~3.11 (m, 2H, CH_2)、3.95~4.02 (m, 2H, CH_2)、4.85 (m, 2H, CH_2)、7.25~7.29 (m, 3H, ArH)、7.61~7.68 (m, 1H, ArH)、7.95 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$, ArH)、8.11~8.21 (m, 1H, ArH)、8.16 (s, 1H, pyraz-H)、8.23 (s, 1H, pyraz-H)、8.38 (m, 1H, ArH)、8.65 (s, 1H, ArH)。

【0120】

10

酢酸エチル洗液を合わせ、真空中で濃縮して、1-[6-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル(41mg)を得た。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 3.07 (t, 2H, $J = 5.9\text{Hz}$, CH_2)、3.97 (t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$, CH_2)、4.84 (s, 2H, CH_2)、7.24~7.32 (m, 4H, ArH)、7.67 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.4\text{Hz}$, ArH)、8.11~8.21 (m, 1H, ArH)、8.16 (s, 1H, pyraz-H)、8.22 (s, 1H, pyraz-H)、8.65 (s, 1H, ArH)。

【0121】

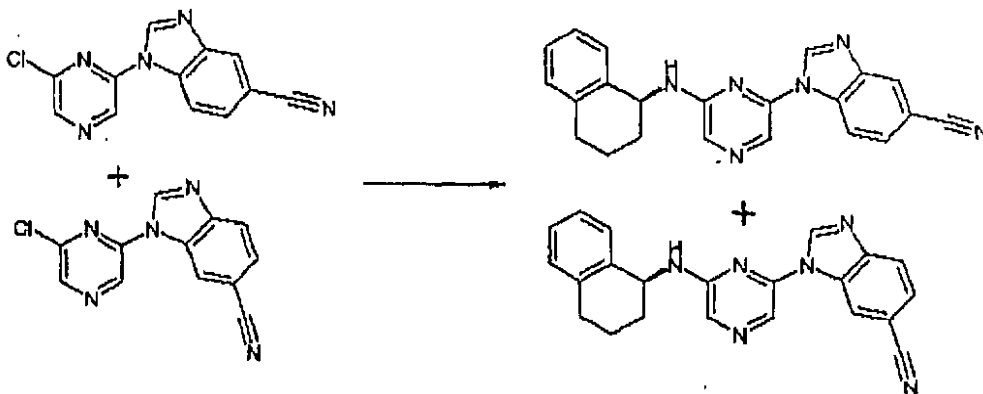
(実施例11)

1-{6-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルおよび1-{6-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル

20

【0122】

【化19】



30

【0123】

実施例1と同様にして、1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルと1-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリルの約1:1の混合物(100mg、0.39ミリモル)を(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン(69mg、0.47ミリモル)と縮合させた。生成物は、位置異性体混合物として得られ、これを、ジクロロメタン-メタノール(95:5)を溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって分離した。極性が弱い方の画分から、1-{6-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリルが黄色の半固体(26mg)として得られた。

40

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.87~1.98 (m, 2H, CH_2)、2.04~2.18 (m, 2H, CH_2)、2.82~2.90 (m, 2H, CH_2)、5.18~5.30 (m, 2H, NH + CH)、7.14~7.23 (m, 3H, ArH)、7.32~7.38 (m, 1H, ArH)、7.61 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.4\text{Hz}$, ArH)、7.94 (s, 1H, pyraz-H)、8.11 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$, ArH)、8.14 (s, 1H, pyraz-H)、8.18 (d, 1H, $J = 1.4\text{Hz}$, ArH)、8.61 (s, 1H, ArH)。

【0124】

極性が強い方の画分から、1-{6-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ

50

]ピラジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリル(19mg)が得られた。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.89~2.02 (m, 2H, CH₂)、2.10~2.20 (m, 2H, CH₂)、2.83~2.91 (m, 2H, CH₂)、5.25 (m, 2H, NH + CH)、7.15~7.35 (m, 4H, ArH)、7.62 (dd, 1H, J = 8.4, 1.4Hz, ArH)、7.91~7.95 (m, 2H, ArH + pyraz-H)、8.15 (s, 1H, pyraz-H)、8.52 (br s, 1H, ArH)、8.66 (s, 1H, ArH)。

【0125】

(実施例12)

1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

【0126】

【化20】



【0127】

ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(5.0g、30.8ミリモル)のベンゼン(25mL)中懸濁液を攪拌したものに、室温で塩化チオニル(25mL)を滴下した。この混合物にDMF(0.1mL)を加え、次いでこれを6時間加熱還流した。減圧下でベンゼンおよび塩化チオニルを留去し、残渣にトルエン(20mL)を加えた。減圧下でこれを除去し、そうして得られた酸塩化物をテトラヒドロフラン(20mL)に懸濁させた。これに28%のアンモニア水溶液(20mL)を0 で滴下し、次いで、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。沈殿を濾別し、冷H₂Oで洗浄して、第一級アミドを褐色の固体(3.55g)として得た。

¹H-n.m.r. (d₆-DMSO) 7.25 (br s, 1H, NH)、7.60 (d, 1H, J = 8.4Hz, ArH)、7.78 (d, 1H, J = 8.4および1.6Hz, ArH)、7.97 (br s, 1H, CONH)、8.18 (br s, 1H, ArH)、8.32 (br s, 1H, ArH)。

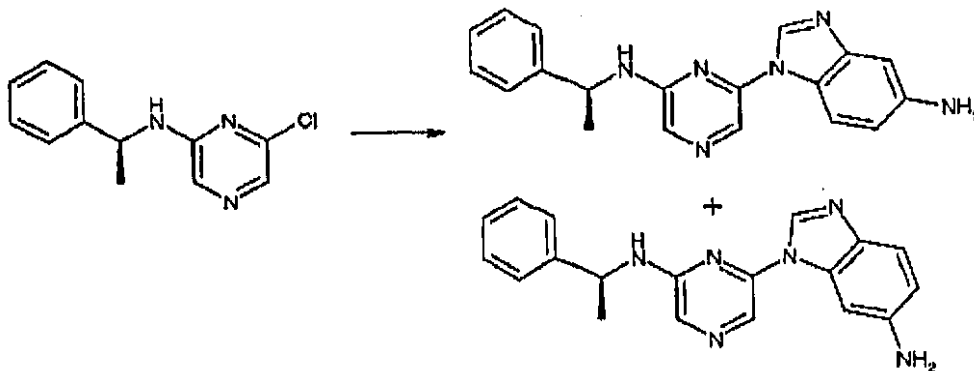
【0128】

(実施例13)

1-(6-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミンおよび1-(6-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-アミン

【0129】

【化21】



【0130】

N₂中の5-アミノ-ベンズイミダゾール(290mg、2.2ミリモル)の無水DMF(10mL)溶液を攪拌したものに、炭酸セシウム(980mg)を加えた。得られた混合物を70 で60分間攪拌した。これに、6-クロロ-N-[(1S)-1-フェニルエチル]ピラジン-2-アミン(470mg)のDMF(5mL)溶液を加え、次いで、得られた混合物を48時間加熱還流した。減圧下でDMFを除去し、残渣をクロロホルムで希釈した。有機層をNa₂CO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で溶媒を除去して、粗生成物を得た。ジクロロメタン-メタノール(95:5~92:8)を溶離液と

10

20

30

40

50

するカラムクロマトグラフィーにかけると、未反応の出発材料から2画分が分離された。Rfが高い方の画分が6-異性体(276mg、42%)であるとされた。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.64 (d, 3H, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_3)、2.90 (br s, 2H, NH_2)、5.05 (m, 1H, CH)、5.21 (d, 1H, NH)、6.70 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$, ArH)、6.97 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, ArH)、7.28~7.43 (m, 5H, Ph-H)、7.58 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH)、7.84 (s, 1H, pyraz-H)、8.08 (s, 1H, pyraz-H)、8.21 (s, 1H, ArH)。m/z (ES) 331 (M^+H)。

【0131】

低い方の画分が5-異性体(170mg、26%)であるとされた。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.64 (d, 3H, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_3)、2.85 (br s, 2H, NH_2)、5.01 (m, 1H, CH)、5.19 (d, 1H, NH)、6.70 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$, ArH)、7.11 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, ArH)、7.29~7.40 (m, 5H, Ph-H)、7.51 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH)、7.81 (s, 1H, pyraz-H)、8.10 (s, 1H, pyraz-H)、8.32 (s, 1H, ArH)。

m/z (ES) 331 (M^+H)。

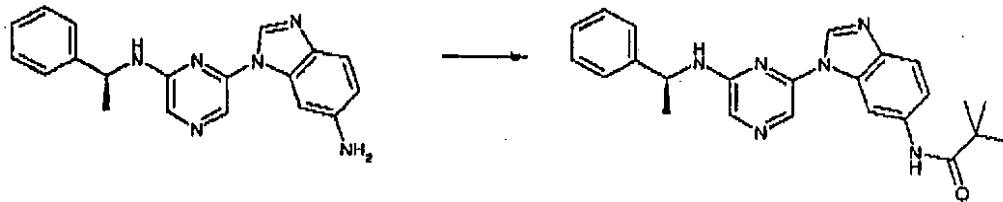
【0132】

(実施例14)

N-[1-(6-{{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド

【0133】

【化22】



【0134】

N_2 中の2-(ベンジルアミノ)-6-(5-アミノ-ベンズイミダゾ-1-イル)-ピラジン(33mg、0.1ミリモル)の無水THF(2mL)溶液を攪拌したものに、トリエチルアミン(38mL、0.3ミリモル)を加えた。溶液を0に冷却し、これにピバル酸(12mg、0.11ミリモル)およびEDC(23mg、0.12ミリモル)を加え、次いで、得られた混合物を室温で攪拌した。64時間後、溶液を H_2O で希釈し、混合物を CHCl_3 ($2 \times 15\text{mL}$)での抽出にかけた。有機層を合わせて10%の Na_2CO_3 水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン-メタノール(100:6)を溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物(15mg)を分離した。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 1.35 (s, 9H, 3CH_3)、1.65 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$, CH_3)、5.14 (m, 1H, CH)、5.24 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$, NH)、7.13 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH)、7.29~7.47 (m, 5H, ArH)、7.75 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH)、7.81 (s, 1H, pyraz-H)、8.17 (s, 1H, pyraz-H)、8.35 (s, 1H, ArH)、8.69 (s, 1H, CONH)。

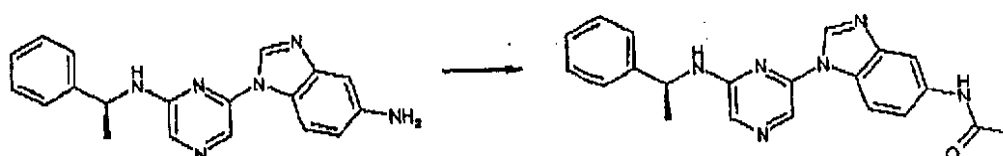
【0135】

(実施例15)

N-[1-(6-{{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]アセトアミド

【0136】

【化23】



【0137】

10

20

30

40

50

N₂中の2-(S- -メチルベンジルアミノ)-6-(5-アミノ-ベンズイミダゾ-1-イル)-ピラジン(66mg、0.2ミリモル)の無水THF(2mL)溶液を攪拌したものに、トリエチルアミン(41mg、0.4ミリモル)を加えた。溶液を0℃に冷却し、これに塩化アセチル(17mg、0.22ミリモル)を加え、次いで、得られた混合物を室温で攪拌した。18時間後、溶液を水(30mL)中に注ぎ、生成物をクロロホルム(2×20mL)への抽出にかけた。有機層を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で溶媒を除去して、粗生成物を淡黄色の固体として得た。ジクロロメタン-メタノール(200:15)を溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーにかけると、生成物が淡黄色の固体(38mg)として分離された。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.63 (d, 3H, J = 6.6Hz, CH₃)、2.21 (s, 3H, CH₃)、5.00 (m, 1H, CH)、5.43 (d, 1H, J = 5.7Hz, NH)、7.27~7.38 (m, 5H, ArH)、7.49 (d, 1H, J = 9.0Hz, ArH)、7.61 (d, 1H, J = 9.0Hz, ArH)、7.74 (br s, 1H, CONH)、7.84 (s, 1H, pyraz-H)、7.90 (s, 1H, ArH)、8.11 (s, 1H, pyraz-H)、8.36 (s, 1H, ArH)。

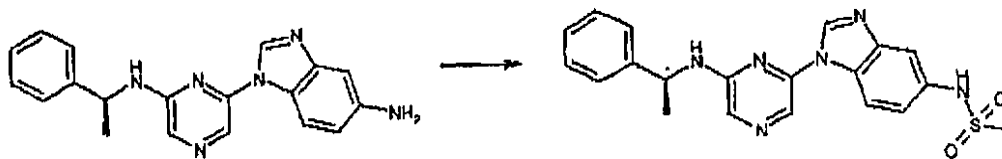
【0138】

(実施例16)

N-[1-(6-{(1S)-1-フェニルエチル}アミノ)ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メタンスルホンアミド

【0139】

【化24】



【0140】

N₂中の2-(S- -メチルベンジルアミノ)-6-(5-アミノ-ベンズイミダゾ-1-イル)-ピラジン(33mg、0.1ミリモル)の無水THF(2mL)溶液を攪拌したものに、トリエチルアミン(40mg、0.4ミリモル)を加えた。溶液を0℃に冷却し、これに塩化メタンスルホニル(25mg、0.2ミリモル)を加え、次いで、得られた混合物を室温で攪拌した。16時間後、溶液を水(30mL)中に注ぎ、生成物をクロロホルム(2×15mL)への抽出にかけた。有機層を合わせて10%のNa₂CO₃で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で溶媒を除去して、粗生成物を淡黄色の固体として得た。ジクロロメタン-メタノール(100:6)を溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーにかけると、最も極性の強い画分の生成物が淡黄色の固体(16mg)として分離された。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.65 (d, 3H, J = 6.9Hz, CH₃)、3.00 (s, 3H, CH₃)、5.02 (m, 1H, CH)、5.27 (d, 1H, J = 6.0Hz, NH)、7.21~7.40 (m, 6H, ArH)、7.64 (d, 1H, J = 8.7Hz, ArH)、7.69 (d, 1H, J = 1.9Hz, ArH)、7.88 (s, 1H, pyraz-H)、8.10 (s, 1H, pyraz-H)、8.41 (s, 1H, ArH)。

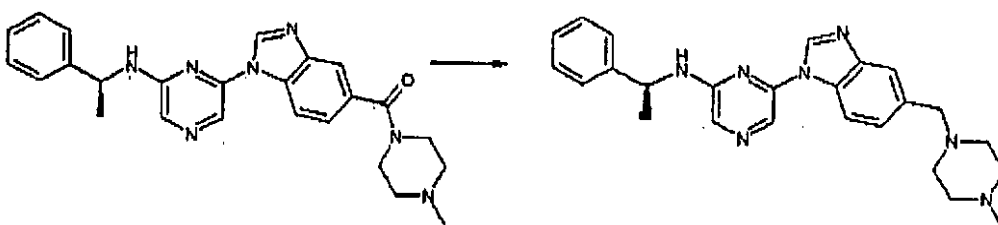
【0141】

(実施例17)

2-(S- -メチルベンジルアミノ)-6-(5-(N-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-ベンズイミダゾ-1-イル)-ピラジン

【0142】

【化25】



10

20

30

40

50

【 0 1 4 3 】

3-[6-(S- -メチルベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸N-メチルピペラジニルアミド(22mg、0.05ミリモル)の無水THF(1mL)溶液を、LiAlH₄(4mg、0.1ミリモル)のTHF(1mL)中懸濁液に加え、混合物を4時間加熱還流した。室温に冷却したなら、溶液をH₂O(1mL)、NaOH水溶液(1mL、2M)、およびH₂O(5mL)で順次処理した。得られた混合物をCHCl₃(2×10mL)での抽出にかけ、有機層を合わせて乾燥させた(Na₂SO₄)。減圧下で溶媒を除去し、生成物を、CH₂Cl₂-MeOH(10:1 1:1)を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物を黄色の固体(11mg、52%)として得た。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.65 (d, 3H, J = 6.9Hz, CH₃)、2.58 (s, 3H, NCH₃)、2.81 (br s, 4H, CH₂)、2.90 (br s, 4H, CH₂)、3.74 (s, 2H, NCH₂)、5.03 (m, 1H, CH)、5.33 (d, 1H, J = 6.0Hz, NH)、7.25~7.42 (m, 6H, ArH)、7.67 (d, 1H, J = 8.4Hz, ArH)、7.77 (s, 1H, ArH)、7.87 (s, 1H, pyraz-H)、8.12 (s, 1H, pyraz-H)、8.39 (s, 1H, ArH)。

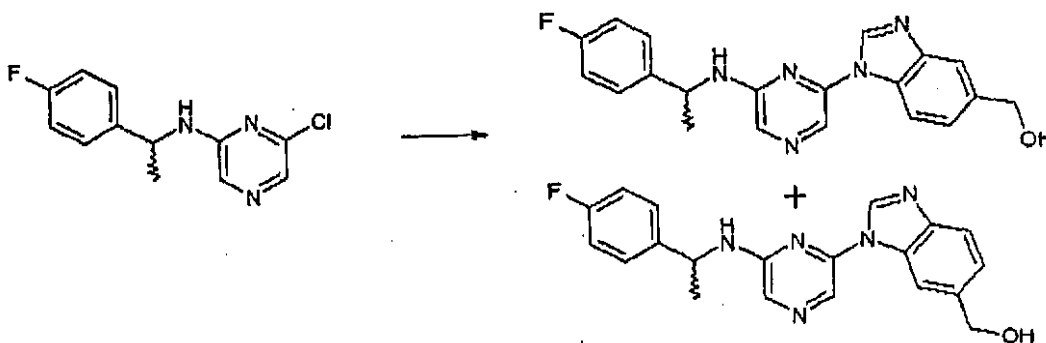
【 0 1 4 4 】

(実施例18)

[1-(6-{[1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メタノールおよび[1-(6-{[1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]メタノール

【 0 1 4 5 】

【化 2 6】



【 0 1 4 6 】

実施例3と同様の手順で、6-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピラジン-2-アミン(1.80g、7.15ミリモル)と5-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール(1.26g、8.5ミリモル)を反応させると、2種の生成物が得られ、これらを、ジクロロメタン-メタノール(98:2~92:8)を溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって分離した。極性が弱い方の画分から、[1-(6-{[1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]メタノールが淡黄色の固体(210mg)として得られた。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.60 (d, 3H, J = 6.8Hz, CH₃)、4.93~5.05 (m, 1H, CH)、5.48 (d, 1H, J = 6.2Hz, NH)、6.97~7.07 (m, 2H, ArH)、7.29~7.39 (m, 3H, ArH)、7.76 (d, 1H, J = 9.4Hz, ArH)、7.79 (s, 1H, pyraz-H)、7.89 (s, 1H, ArH)、8.09 (s, 1H, pyraz-H)、8.34 (s, 1H, ArH)。

【 0 1 4 7 】

極性が強い方の画分から、[1-(6-{[1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ピラジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メタノールが黄色の固体(265mg)として単離された。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.62 (d, 3H, J = 6.8Hz, CH₃)、4.82 (s, 2H, CH₂OH)、4.94~5.06 (m, 1H, CH)、5.29 (d, 1H, J = 6.0Hz, NH)、7.02~7.10 (m, 2H, ArH)、7.29~7.40 (m, 3H, ArH)、7.68 (d, 1H, J = 8.4Hz, ArH)、7.80 (d, 1H, J = 1.2Hz, ArH)、7.84 (s, 1H, pyraz-H)、8.12 (s, 1H, pyraz-H)、8.39 (s, 1H, ArH)。

【 0 1 4 8 】

(実施例19)

10

20

30

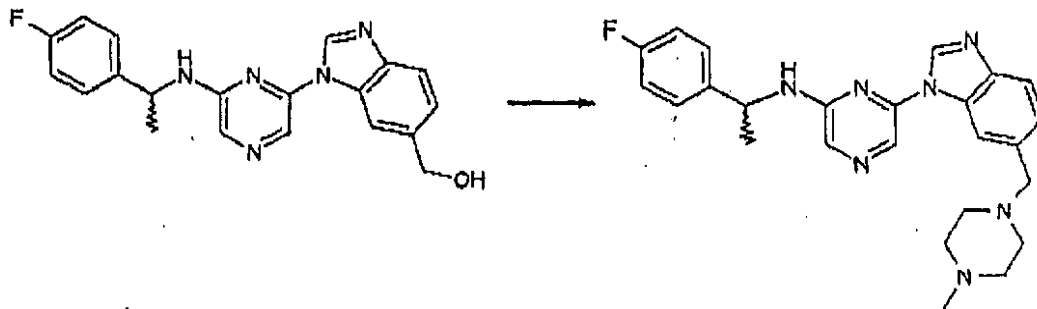
40

50

N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-6-{6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}ピラジン-2-アミン

【0149】

【化27】



10

【0150】

アルコール(0.18g、0.5ミリモル)のジクロロメタン(5mL)溶液を0 に冷却し、これにジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.75ミリモル)および塩化メタンスルホニル(46 μL、0.59ミリモル)を加えた。室温で2時間攪拌した後、別の分のジイソプロピルエチルアミン(30 μL)および塩化メタンスルホニル(20 μL)を加えた。1時間後、H₂O(10mL)を加え、有機層を集めた。水相をジクロロメタン(3×5mL)での抽出にかけ、有機層を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。そうして得られた一定分量の粗メシラート(100mg)をDMF(2

20

mL)に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン(52 μL、0.3ミリモル)および1-メチルピペラジン(25 μL、0.45ミリモル)を加えた。溶液を終夜60 で加熱した。次いで、この溶液を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタン(20mL)に溶解させ、H₂Oで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、生成物を、ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水溶液(95:5:0~95:5:1)を使用するクロマトグラフィーによって精製して、生成物を淡黄色の半固体(34mg)として得た。

30

¹H-n.m.r. (CDCl₃) 1.63 (d, 3H, J = 7.2Hz, CH₃)、2.26 (s, 3H, NCH₃)、2.45 (br s, 8H, 4×CH₂)、3.62 (s, 2H, CH₂)、4.99~5.11 (m, 1H, CH)、5.41 (d, 1H, J = 6.4Hz, NH)、6.99~7.07 (m, 2H, ArH)、7.30~7.41 (m, 3H, ArH)、7.76 (d, 1H, J = 8.4Hz, ArH)、7.82 (s, 1H, pyraz-H)、7.89 (s, 1H, ArH)、8.17 (s, 1H, pyraz-H)、8.39 (s, 1H, ArH)。

【0151】

(実施例20)

1-チエン-2-イルエタンアミン

【0152】

【化28】



【0153】

窒素下、1-チエン-2-イルエタノン(505mg、4ミリモル)およびギ酸アンモニウム(1.26g、20ミリモル)のメタノール(4mL)溶液に、ジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)二量体(14mg、0.023ミリモル)を加えた。溶液を7時間加熱還流し、その後、この溶液を室温に冷却し、2M HClでpH約2に酸性化した。混合物をジクロロメタン(3×15mL)で洗浄し、次いで、5M NaOHを加えて水相をpH約12に塩基性化した。水相をジクロロメタン(3×15mL)での抽出にかけ、有機層を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、純粋な生成物(280mg、55%)を得た。

40

m/z(EI)127(M⁺), 112(M-15)⁺

【0154】

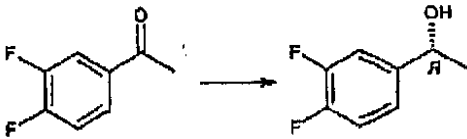
(実施例21)

50

(1R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノール

【0155】

【化29】



【0156】

滴下漏斗および窒素取入口を据え付けた乾燥した二つ口丸底フラスコ中で、(S,R)-cis-1-アミノ-2-インダノール(284.3mg、1.91ミリモル、0.1当量)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解させた。溶液を約0℃に冷却し、N,N-ジエチルアニリン-ボラン複合体(3.50mL、19.2ミリモル、1当量)を滴下した。混合物を0℃で30分間攪拌し、30分の時点で、3,4-ジフルオロアセトフェノン(2.40mL)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を滴下漏斗から約90分間かけて加えた。溶液がゆっくりと室温に温まるようにし、攪拌を終夜続けた。反応混合物にアセトン(16mL)を加え、溶液をさらに1時間攪拌した後、真空中で濃縮した。残渣をトルエン(100mL)で処理し、1Mの硫酸(4×50mL)、水(2×50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄した。次いで、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、粗アルコールを得た。勾配付きのFlashmasterクロマトグラフィー(20gのシリカカートリッジ、100%のペトロリウムスピリット~100%の酢酸エチル)にかけると、所望のアルコールが透明な油(2.242g、74%)として得られた。

10

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 1.47 (3H, d, J = 6.4Hz)、1.80 (1H, d, J = 3.6Hz)、4.87 (1H, dq, J = 3.6, 6.4Hz)、7.04~7.14 (2H, m)、7.16~7.24 (1H, m)。

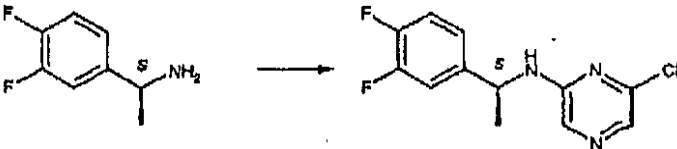
【0157】

(実施例22)

6-クロロ-N-[(1S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]ピラジン-2-アミン

【0158】

【化30】



30

【0159】

(1S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタンアミン(977mg、6.2ミリモル)および2,6-ジクロロピラジン(1.236g、8.3ミリモル、1.3当量)をジオキサン(5mL)に溶解させ、溶液に炭酸カリウム(1.73g、2.0当量)を加えた。次いで、混合物を窒素雰囲気中で65時間加熱還流(110℃)した。次いで、粗反応混合物を冷水(30mL)中に注ぎ、ジエチルエーテル(3×30mL)での抽出にかけた。有機抽出物を合わせて濃縮し、Flashmasterクロマトグラフィー(20gのシリカカートリッジ、8:2のペトロリウムスピリット:酢酸エチルに続いて酢酸エチルフラッシュ)にかけて、所望のピラジン付加物をオフホワイトの固体(587mg、35%)として得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 1.56 (3H, d, J = 6.9Hz)、4.88 (1H, dq, J = 6.5, 6.9Hz)、4.97 (1H, brd, J = 6.5Hz)、7.06~7.20 (3H, m)、7.63 (1H, s)、7.82 (1H, s)。

MS (e. i.) m/z 269 [M⁺ (³⁵Cl), 29%]、m/z 271 [M⁺ (³⁷Cl), 10%]。

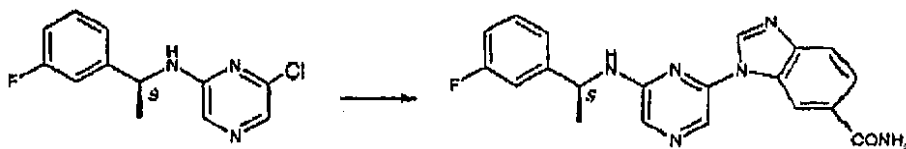
【0160】

(実施例23)

1-(6-[[[(1S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ピラジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド:

【0161】

【化31】



【0162】

6-クロロ-N-[(1S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]ピラジン-2-アミン(242mg、0.96ミリモル)および5-ベンズイミダゾールカルボキサミド(318mg、1.97ミリモル、2.1当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中混合物を攪拌したものに、炭酸セシウム(460mg、1.41ミリモル、1.5当量)を加えた。次いで、この溶液を120 の窒素雰囲気中で48時間加熱し、48時間の時点で次の量の炭酸セシウム(180mg、0.6当量)を加えた。混合物を120 でさらに62時間加熱した後、室温に冷却し、クロロホルム(15mL)で希釈し、濾過した。次いで、濾液を真空中で濃縮し、シリカのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタンから9:1ジクロロメタン:メタノールへの段階的な勾配)にかけて、5-カルボキサミド生成物(100.7mg、28%)と共に、所望の6-カルボキサミド生成物(63.7mg、18%)を得た。

¹H NMR (d₆-アセトン, 300MHz) 1.64 (3H, d, J = 6.9Hz)、2.76~2.80 (2H, brm)、5.35 (1H, m)、6.93 (1H, m)、7.29~7.36 (3H, m)、7.42 (1H, dm, J = 7.7Hz)、7.77 (1H, dd, J = 8.5, 0.5Hz)、7.93 (1H, dd, J = 1.7, 8.5Hz)、8.05 (1H, s)、8.31 (1H, s)、8.73 (1H, s)、8.40 (1H, dd, J = 0.5, 1.6Hz)。

MS (e. i.) m/z 376 (M+, 89%)。

【0163】

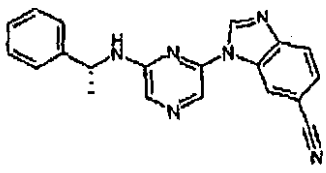
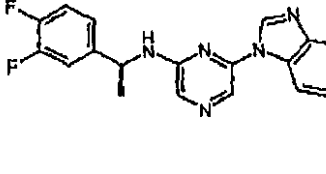
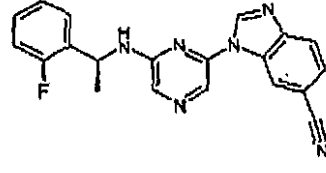
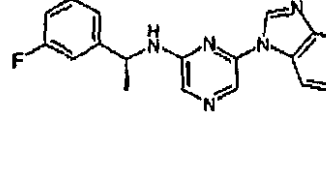
上で報告したものと同様の方法で調製した他の化合物には、次のものが含まれる。

【0164】

10

20

【表3】

Example	Compound	Data
24		¹ H-n.m.r. (CDCl ₃) δ1.67 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CH ₃), 5.04 (dq, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H, CH), 5.40 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz, NH), 6.92-7.12 (m, 2H, ArH), 7.26-7.38 (m, 1H, ArH), 7.40-7.46 (m, 4H, ArH), 7.61 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, ArH), 7.89 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.91 (s, 1H, pyraz-H), 8.10 (s, 1H, pyraz-H), 8.28 (d, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, ArH), 8.50 (s, 1H, ArH).
25		¹ H-n.m.r. (CDCl ₃) δ1.66 (d, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz, CH ₃), 5.02 (m, 1H, CH), 5.26 (d, 1H, <i>J</i> = 5.8 Hz, NH), 7.16-7.25 (m, 3H, ArH), 7.91 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.92 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H, pyraz-H), 8.17 (d, 1H, <i>J</i> = 0.4 Hz, pyraz-H), 8.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5, 0.7 Hz, ArH), 8.53 (s, 1H, ArH).
26		¹ H-n.m.r. (CDCl ₃) δ1.69 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz, CH ₃), 5.33 (m, 1H, CH), 5.39 (d, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz, NH), 7.11-7.19 (m, 2H, ArH), 7.26-7.33 (m, 1H, ArH), 7.38 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, ArH), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.94 (d, 1H, <i>J</i> = 0.3 Hz, pyraz-H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> = 0.3 Hz, ArH), 8.26 (1H, m), 8.52 (s, 1H, ArH).
27		¹ H-n.m.r. (CDCl ₃) δ1.67 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz, CH ₃), 5.04 (m, 1H, CH), 5.30 (d, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz, NH), 6.99-7.11 (m, 2H, ArH), 7.23 (dm, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, ArH), 7.41 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.9, 5.0 Hz), 7.60 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, ArH), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H, pyraz-H), 8.14 (s, 1H, pyraz-H), 8.25 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5, 0.7 Hz), 8.51 (s, 1H, ArH).

【0165】

スクリーニング

JAKチロシンキナーゼドメインの生成

JAKキナーゼドメインを以下の方法で生成した。

【0166】

JAK1

次のプライマーを用いるポリメラーゼ連鎖反応を使用して、U937mRNAからヒトJAK1のキナーゼドメインを増幅した。

XHO1-J1 5'-CCG CTC GAG ACT GAA GTG GAC CCC ACA CAT-3'

J1-KPNI 5'-CGG GGT ACC TTA TTT TAA AAG TGC TTC AAA-3'

JAK1 PCR産物を、XhoI部位およびKpnI部位を介してpFastBac HTb発現ベクター(Gibco)に入れてクローン化した。次いで、JAK1プラスミドをコンピテントなDH10Bac細胞(Gibco)に入れて形質転換し、生成した組換えバキュロウイルスを、Sf9昆虫細胞へのトランスフェクトに向けて調製した。

【0167】

JAK2

次のプライマーを用いるポリメラーゼ連鎖反応を使用して、U937mRNAからヒトJAK2のキナーゼドメインを増幅した。

SALI-jk2 5'-ACG CGT CGA CGG TGC CTT TGA AGA CCG GGA T-3'

jk2-NOT1 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3'

JAK2 PCR産物を、SalI部位およびNotI部位を介してpFastBac HTc発現ベクター(Gibco)に入れてクローン化した。次いで、JAK2プラスミドをコンピテントなDH10Bac細胞(Gibco)に入れて形質転換し、生成した組換えバキュロウイルスを、Sf9昆虫細胞へのトランスフ

エクトに向けて調製した。

【 0 1 6 8 】

JAK3

次のプライマーを用いるポリメラーゼ連鎖反応を使用して、U937mRNAからヒトJAK3のキナーゼドメインを増幅した。

XHO1-J3 5'-CCG CTC GAG TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG-3'

J3-KPNI 5'-CGG GGT ACC CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG-3'

JAK3 PCR産物を、XhoI部位およびKpnI部位を介してpFastBac HTb発現ベクター(Gibco)に入れてクローン化した。次いで、JAK3プラスミドをコンピテントなDH10Bac細胞(Gibco)に入れて形質転換し、生成した組換えバキュロウイルスを、Sf9昆虫細胞へのトランスフェクトに向けて調製した。

10

【 0 1 6 9 】

TYK2

次のプライマーを用いるポリメラーゼ連鎖反応を使用して、A549 mRNAからヒトTYK2のキナーゼドメインを増幅した。

HT2EK 5'-GGA GCA CTC GAG ATG GTA GCA CAC AAC CAG GTG-3'

TTY2.2R 5'-GGA GCA GGA ATT CCG GCG CTG CCG GTC AAA TCT GG-3'

TYK2 PCR産物を、EcoRI部位を介してpBlueBacHis2A(Invitrogen)に入れてクローン化した。生成した組換えTYK2バキュロウイルスを、Sf9昆虫細胞へのトランスフェクトに向けて調製した。

20

【 0 1 7 0 】

キナーゼドメインの大量生産

JAKファミリーの各メンバーのバキュロウイルス調製物を、High Five無血清培地(Invitrogen)で約 $1 \sim 2 \times 10^6$ 細胞/mLの細胞密度に増殖させた5リットルのHigh Five細胞(Invitrogen)に感染させた。細胞は、0.8~3.0のMOIでウイルスに感染させる。細胞を収集し、溶解させた。JAKキナーゼドメインを、Probond(Invitrogen)ニッケルキレートアフィニティークラムでのアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。

【 0 1 7 1 】

アッセイプロトコル

キナーゼアッセイは、96ウェル捕捉ELISAアッセイ、またはAlphascreen Protein Tyrosine Kinaseキットを使用する384ウェルOptiplates(Packard)で実施した。どちらの場合でも、50mMのHEPES、pH7.5、10mMのMgCl₂、150mMのNaCl、および10M~1mMのATPの存在下、アフィニティー精製した約1.5 μgのPTKドメインを使用する。ビオチン標識した基質であるビオチン-EGPWLEEEEEAYGWMDNF-NH₂(最終濃度5M)を基質として使用した。ELISAアッセイでは、ペルオキシダーゼに結合した抗ホスホチロシン抗体PY20を使用して、アビジンをコートしたELISAプレートに移した後にチロシンのリン酸化を定量化した。Alphascreenアッセイでは、弱い光の下で、Alphascreenホスホチロシンアクセプタービーズを加えた後、ストレプトアビジンドナービーズを加えた。ELISAプレートをBMG Fluorostarで読み取り、AlphascreenプレートをPackard Fusion Alphaで読み取った。ATPを加える15分前に、分析物に阻害剤を加えた。阻害剤は、DMSO濃度が1%を超えることのないDMSO水溶液中に加えておいた。

30

40

【 0 1 7 2 】

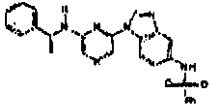
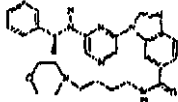
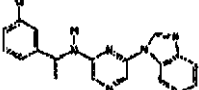
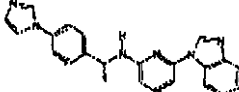
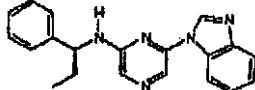
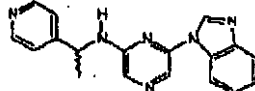
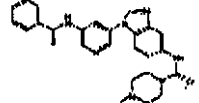
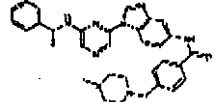
結果

ある範囲の化合物の活性を表3に示す。20 μMの濃度(標準の条件下で測定、方法を参照のこと)で50%以上の酵素活性を阻害する能力を示す化合物は、「+」と示す。試験しなかった化合物は「NT」と示し、20 μMで酵素活性を50%阻害しなかった化合物は「-」と示す。

【 0 1 7 3 】

【表 4】

Table 3:

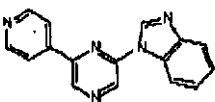
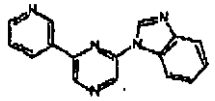
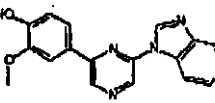
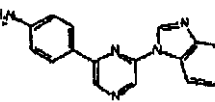
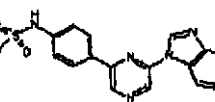
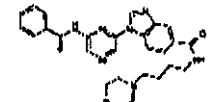
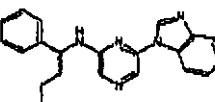
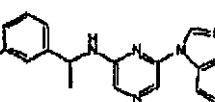
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	lic2	hck	abl	frn2	kdr	blk
 C25H22N6O2S	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C26H33N7O2	+	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C18H16ClN5	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H18N5	+	-	+	NT	NT	+	NT	NT	NT
 C18H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C25H28N8O	+	-	+	NT	+	+	NT	+	NT
 C32H34N8O	-	-	+	NT	+	NT	NT	NT	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

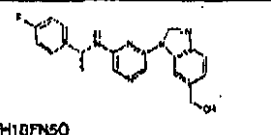
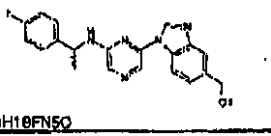
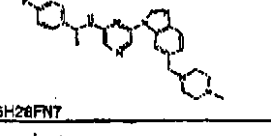
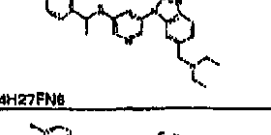
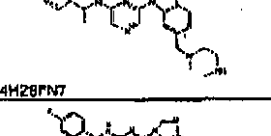

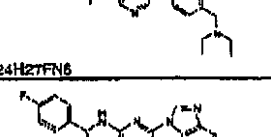
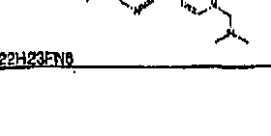
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zfp70	lte2	hck	abl	fms	kdr	blk
 C16H11N5	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C16H11N5	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C18H14N4O2	-	-	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
 C17H13N5	+	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C23H17N5O2S	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C28H33N7O2	+	-	+	NT	NT	+	NT	NT	NT
 C21H21N5	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H18N5O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

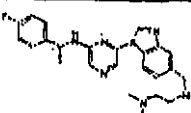
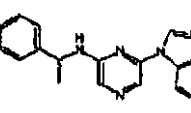
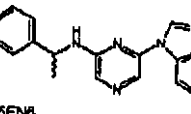
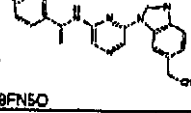
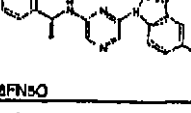
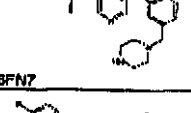
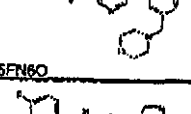
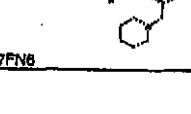
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	lck2	hck	rlb	fms	akr	blk
 C20H18FN5O	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C20H18FN5O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C25H26FN7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H27FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H28FN7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C25H29FN7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C24H27FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C22H23FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

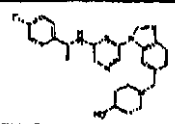
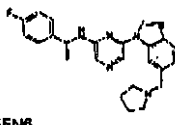
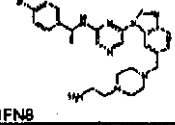
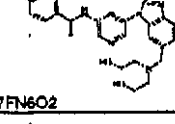
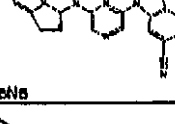
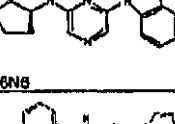
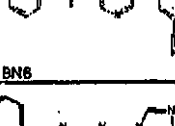
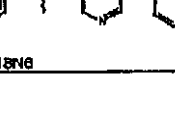
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zsp70	tis2	hck	abl	fms	kdr	blk
 C24H26FN7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C18H15FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 G18H15FN6	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C20H18FN5O	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	+
 C20H16FN5O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H26FN7	-	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H25FN6O	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C25H27FN6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

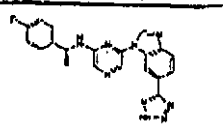
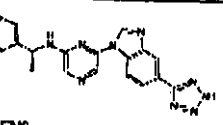
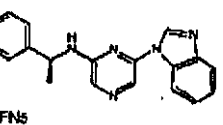
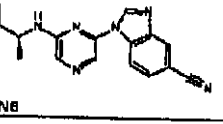
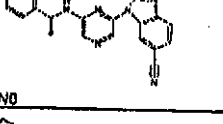
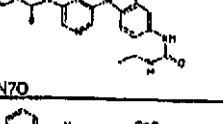

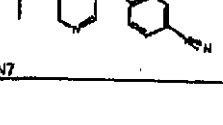
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	lle2	hck	abl	fm6	kdr	blk
 C25H27FN8O	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H25FN6	+	-	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
 C26H31FN8	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H27FN6O2	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	+	NT
 C24H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

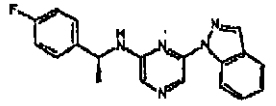
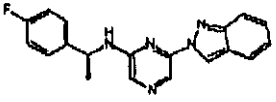
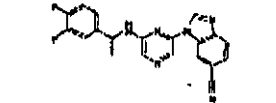
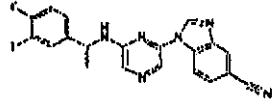
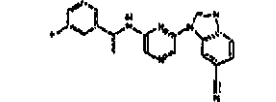
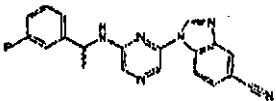
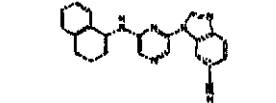
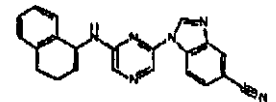
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	Ue2	hck	abl	fms	kdr	btk
 C20H16FN9	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H16FN9	-	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C19H16FN6	+	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H18N8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H10N0	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H23N7O	+	-	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT
 C19H15N7	-	-	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
 C19H15N7	+	+	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

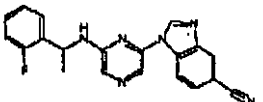
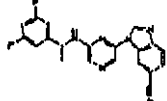

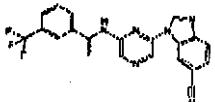
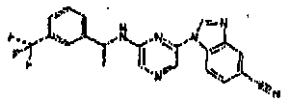
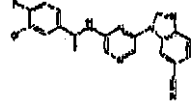
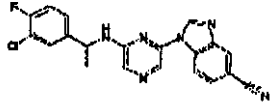
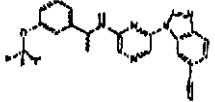
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	tie2	hck	abl	fm3	kdr	blk
 C19H16FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C19H16FN5	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H14F2N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H14F2N8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H15FN6	+	+	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C20H15FN8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N8	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

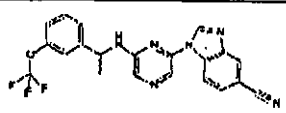
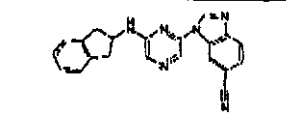
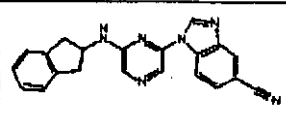
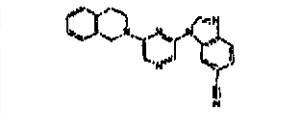
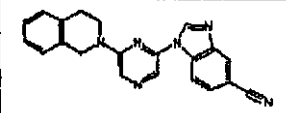
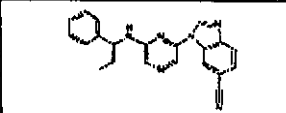
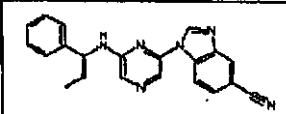
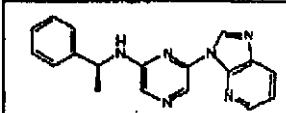
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	lck2	hck	abl	fms	kdr	blk
 C20H15FN6	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT
 C20H14F2N6	+	+	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C20H14F2N6	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H15F3N6	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H15F3N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H14ClFN6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H14ClFN6	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C21H15F3N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

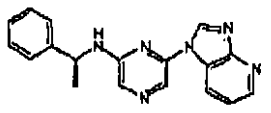
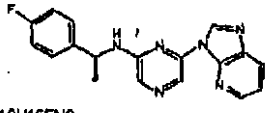
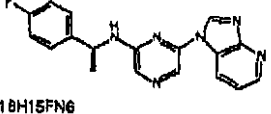
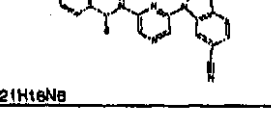
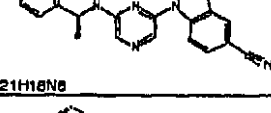
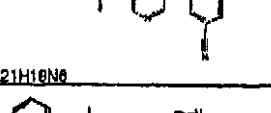
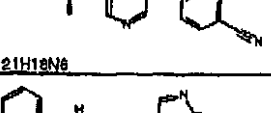
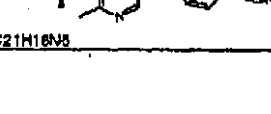
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	tle2	hck	abl	frn	kdr	blk
 C21H15F3N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	+	NT
 C18H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

30

Table 3 (cont.)

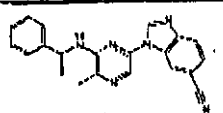
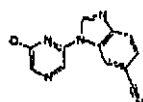
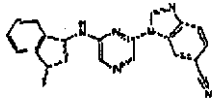
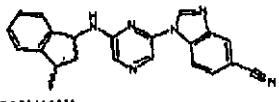
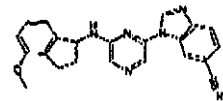
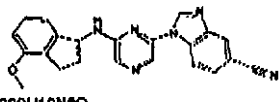
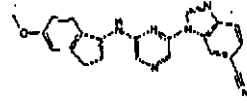
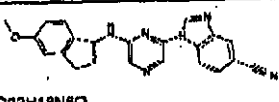
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	tlc2	hck	sbl	fms	kdr	bik
 C18H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT ₁	NT	NT
 C18H16FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C18H15FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT

10

20

30

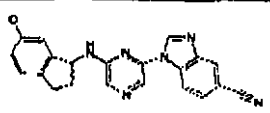
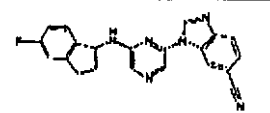
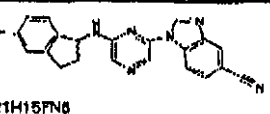
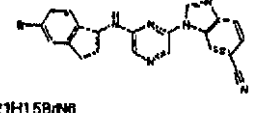
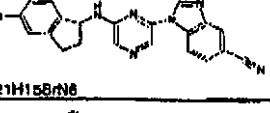
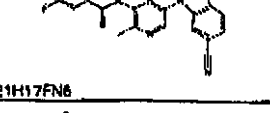
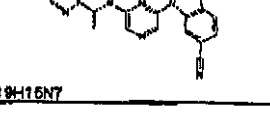
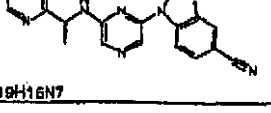
Table 3 (cont.)

CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	tlc2	hck	abl	fms	kdr	blk
 C21H18N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C12H6ClN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT
 C22H18N6O	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6O	-	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

Table 3 (cont.)

CHEMISTRY	Jak2	Jak3	zap70	tie2	hck	abl	fms	kdr	btk
 C22H15N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H15FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H15FN6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H15BrN6	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H15BrN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H17FN6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
 C19H16N7	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C19H16N7	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

30

【 0 1 7 4 】

当業者ならば、大まかに述べた本発明の精神または範囲から逸脱しない限り、詳細な実施形態に対して数多くの変更および/または改変を行ってよいことは承知されよう。したがって、この実施態様は、すべての点で制限するものでなく実例であるとみなされる。

(参考文献)

REFERENCES

1. Kozma SC, Redmond SM, Fu XC, Saurer SM, Groner B, and Hynes NE. (1988) Activation of the receptor kinase domain of the trk oncogene by recombination with two different cellular sequences. *EMBO J.* 7, 147-54
2. Spiotto MT, and Chung TD. (2000) STAT3 mediates IL-6-induced growth inhibition in the human prostate cancer cell line LNCaP. *Prostate* 42, 88-98
3. Wilks AF, Harpur AG, Kurban RR, Ralph SJ, Zurcher G, Ziemiecki A. (1991) Two novel protein-tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase. *Mol Cell Biol.* 11, 2057-65
4. Wilks AF, and Kurban RR (1988) Isolation and structural analysis of murine c-fes cDNA clones. *Oncogene* 3, 289-94
5. Sadowski I, Stone JC, Pawson T. (1986) A noncatalytic domain conserved among cytoplasmic protein-tyrosine kinases modifies the kinase function and transforming activity of Fujinami sarcoma virus P130gag-fps. *Mol Cell Biol.* 6, 4396-408

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
		A 6 1 P	9/12

- (72)発明者 クリストファー・ジョン・バーンズ
オーストラリア・ヴィクトリア・3 0 1 1・セドン・ブラウニング・ストリート・3
- (72)発明者 アンドリュー・フレデリック・ウィルクス
オーストラリア・ヴィクトリア・3 1 4 1・サウス・ヤーラ・マックファーラン・レーン・6
- (72)発明者 ジャンヨン・ブ
オーストラリア・ヴィクトリア・3 0 8 4・ビューバンク・デリー・コート・1

審査官 熊谷 祥平

- (56)参考文献 特表2 0 0 5 - 5 3 5 5 9 7 (J P , A)
国際公開第 0 0 / 0 6 2 7 7 8 (W O , A 1)
特開平 0 1 - 1 9 0 6 8 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 401/14
C07D 403/04
C07D 403/14
C07D 487/04
A61K 31/497
A61K 31/5377
A61P 1/02
A61P 3/10
A61P 9/00
A61P 9/04
A61P 9/10

A61P 9/12
A61P 11/02
A61P 11/06
A61P 17/00
A61P 19/02
A61P 25/00
A61P 29/00
A61P 31/00
A61P 31/12
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/02
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)