

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-500178

(P2007-500178A)

(43) 公表日 平成19年1月11日(2007.1.11)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C 07 D 417/14 (2006.01)	C 07 D 417/14	4 C 06 3
A 61 K 31/506 (2006.01)	A 61 K 31/506	4 C 08 6
A 61 K 31/5377 (2006.01)	A 61 K 31/5377	
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	
A 61 P 35/02 (2006.01)	A 61 P 35/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く

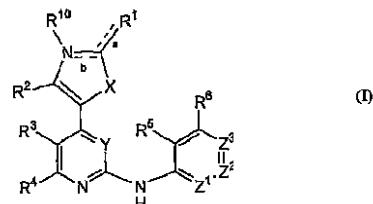
(21) 出願番号	特願2006-521664 (P2006-521664)	(71) 出願人	598059000 サイクラセル・リミテッド Cyclacel Limited イギリス、エスダブリュー1ワイ・4アーリビー、ロンドン、セント・ジェイムズ・スクエア12番
(86) (22) 出願日	平成16年7月30日 (2004.7.30)	(74) 代理人	100107984 弁理士 廣田 雅紀
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月29日 (2006.3.29)	(72) 発明者	ワン シュドン イギリス国 ディーティー8 2アールゼット アンガス フォルファー バーンサイドミル
(86) 國際出願番号	PCT/GB2004/003282		
(87) 國際公開番号	W02005/012298		
(87) 國際公開日	平成17年2月10日 (2005.2.10)		
(31) 優先権主張番号	0317842.3		
(32) 優先日	平成15年7月30日 (2003.7.30)		
(33) 優先権主張國	英國(GB)		
(31) 優先権主張番号	0318347.2		
(32) 優先日	平成15年8月5日 (2003.8.5)		
(33) 優先権主張國	英國(GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プロテインキナーゼ阻害剤としてのピリジニルアミノ-ピリミジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式Iの化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、この際、(A)「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；R¹及びR²はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；R¹⁰は存在せず；又は(B)「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；R¹は、酸素であり；R²は、下記で定義した通りであり；R¹⁰は、H又はアルキルであり；Xは、S、O、NH又はNR⁷であり；Yは、N又はCR⁸であり；Z¹、Z²及びZ³のいずれか1個は、N又はN⁺R^aであり、残りはそれぞれ独立に、CR⁷であり；R¹、R²、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に、R⁷であり；R³及びR⁴はそれぞれ独立に、R⁸であり；R⁷はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d又は1個若しくは複数のR⁹基で置換されていてよいヒドロカルビル基であり；R⁸はそれぞれ独立に、H又は(CH₂)_nR⁹であり、ここでnは、0又は1であり；R⁹はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、O

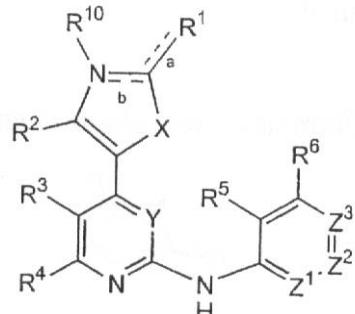


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又はその薬学的に許容できる塩：

【化 1】



I

[式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；

R¹⁰ は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；

R² は、下記で定義した通りであり；

R¹⁰ は、H 又はアルキルであり；

X は、S、O、NH 又は NR⁷ であり；

Y は、N 又は CR⁸ であり；

Z¹、Z² 及び Z³ のいずれか 1 個は、N 又は N⁺ R^a であり、残りはそれぞれ独立に CR⁷ であり；

R¹、R²、R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、R⁷ であり；

R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立に、R⁸ であり；

R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^b R^c、OR^d 又は 1 個若しくは複数の R⁹ 基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；

R⁸ はそれぞれ独立に、H 又は (CH₂)_n R⁹ であり、ここで、n は、0 又は 1 であり；

R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^h Rⁱ、CONR^j R^k、SO₂ NR^l R^m、SO₂ Rⁿ、OR^p、OC₂H₅ OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；

R^a ~ R^q はそれぞれ独立に、H 又はアルキルであり、ここで、前記のアルキル基は、1 個又は複数の R⁹ 基で置換されていてもよく；

ここで、前記の化合物は、[4 - (2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル] - ピリジン-2-イル-アミン及び 4 - [4 - フルオロフェニル] - 1 - (1 - メチル-4 - ピペリジニル) - 1H - イミダゾール-5-イル] - N - 4 - ピリジニル-2-ピリミジンアミン以外である]。

【請求項 2】

式 I b の化合物又はその薬学的に許容できる塩：

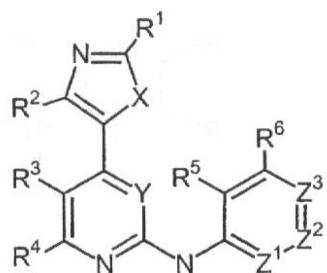
10

20

30

40

【化2】



Ib

10

[上式中、

Xは、S、O、NH又はNR⁷であり；Yは、N又はCR⁸であり；Z¹、Z²及びZ³のいずれか1個は、N又はN⁺R^aであり、残りはそれぞれ独立にCR⁷であり；R¹、R²、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に、R⁷であり；R³及びR⁴はそれぞれ独立に、R⁸であり；R⁷はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d又は1個若しくは複数のR⁹基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；R⁸はそれぞれ独立に、H又は(CH₂)_nR⁹であり、ここで、nは、0又は1であり；R⁹はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、OR^p、OC₂H₅CH₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；R^a～R^qはそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで、前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよく；

ここで、前記の化合物は、[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミン及び4-[4-フルオロフェニル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-4-ピリジニル-2-ピリミジンアミン以外である]。

【請求項3】

R⁷はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d又は1から20個のC原子を含有し、N、S及びOから選択される1個又は複数のヘテロ原子を含有していてもよく、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよい飽和又は不飽和基である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R⁷はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^dであるか、脂環式、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアラルキル基であり、これらはそれぞれ、N、S及びOから選択される1から6個のヘテロ原子を含有していてもよく、1から6個のR⁹基で置換されていてもよい、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R⁷はそれぞれ独立に、H、OR^d、NR^bR^c、ハロゲン、並びに1個又は複数のヘテロ原子を含有していてもよく、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよい脂環式基である、請求項1から4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R⁷はそれぞれ独立に、H、OR^d、NR^bR^c、ハロゲン、並びにピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ及びピペラジニルから選択される脂環式基であり、これらはそれぞれ、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよい、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

20

30

40

50

【請求項 7】

R^7 はそれぞれ独立に、Me、Cl、OMe、OEt、NH₂、NHEt、NHEt、NMe₂、N-ピロリジニル、N-ペリジニル、N-モルホリノ及びN-ピペラジニルから選択される、請求項1から6のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

$R^a \sim R^q$ はそれぞれ独立に、H、Me又はEtであり、前記のMe又はEt基は、1個又は複数の R^9 基で置換されていてもよい、請求項1から7のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R^9 は、H、ハロゲン、NO₂、CN、OH、NH₂、NHCOMe、CF₃、COMe、Me、Et、ⁱPr、NHMe、NMe₂、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NMe₂、SO₂Me、OMe、OEt、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂OMe、モルホリノ、ペリジニル及びピペラジニルから選択される、請求項1から8のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 10】

R^9 は、OMe、ハロゲン、NH₂、CN、NO₂、CF₃、OEt、NMe₂、NHMe及びOHから選択される、請求項1から9のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

Z^2 は、N又はNR^a⁺であり、Z¹及びZ³はそれぞれ独立に、CR⁷である、請求項1から10のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項 12】

Z^2 は、N又はNR^a⁺であり、Z¹は、C-Hであり、Z³は、C-CI又はC-O Meである、請求項1から11のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

Yは、Nである、請求項1から12のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

Xは、Sである、請求項1から13のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 は、Me、OMe、OEt、NH₂、NHMe、NHEt及びNMe₂から選択される、請求項1から14のいずれかに記載の化合物。 30

【請求項 16】

R^2 は、Meである、請求項1から15のいずれかに記載の化合物。

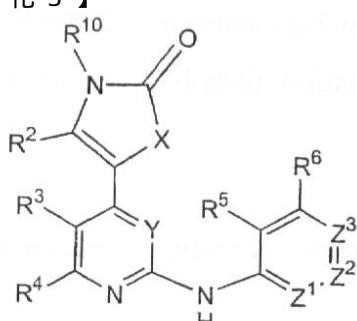
【請求項 17】

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、すべてHである、請求項1から16のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

式Idの請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩：

【化3】



Id

[上式中、

$R^2 \sim R^6$ 、 R^{10} 、X、Y、Z¹、Z²及びZ³は、請求項1又は3から17のいず 50

れか一項で定義した通りである】。

【請求項 19】

以下：

[4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - ピリミジン - 3 - イル - アミン [1] ;
 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 1 - メチル - ピリジニウム [2] ;
 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [3] ;
 5 - [2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 10
 , 4 - ジメチル - 3H - チアゾール - 2 - オン [4] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]
 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [5] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6
 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [6] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]
 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [7] ;
 (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チ
 アゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [8] ;
 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チア
 ゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [9] ;
 [4 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2
 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [10] ;
 3 - エチル - 5 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン -
 4 - イル] - 4 - メチル - 3H - チアゾール - 2 - オン [11] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 -
 イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [12] ;
 { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル]
 - ピリミジン - 2 - イル } - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [13] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 30
 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン [14] ;
 [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 -
 イル] - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミン
 [15] ; 及び
 (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 -
 イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [16]

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

以下： [1]、 [5]、 [7]、 [8]、 [9]、 [10]、 [12] 及び [15] から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

以下： [8]、 [10]、 [12] 及び [14] から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

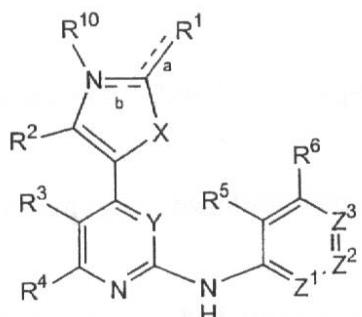
【請求項 22】

薬学的に許容できる希釈剤、賦形剤又は担体と混合されている、請求項 1 から 21 のいずれかに記載の化合物を含有する薬剤組成物。

【請求項 23】

増殖性障害を治療する医薬品の調製における式 I a の化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用：

【化4】



Ia

10

20

30

40

[式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；R² は、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は、H 又はアルキルであり；X は、S、O、NH 又は NR⁷ であり；Y は、N 又は CR⁸ であり；Z¹、Z² 及び Z³ のいずれか 1 個は、N 又は N⁺R^a であり、残りはそれぞれ独立に、CR⁷ であり；R¹、R²、R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、R⁷ であり；R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立に、R⁸ であり；R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d 又は 1 個若しくは複数の R⁹ 基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；R⁸ はそれぞれ独立に、H 又は (CH₂)_nR⁹ であり、ここで n は、0 又は 1 あり；

;

R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、OR^p、OC₂H₅CH₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；R^a ~ R^q はそれぞれ独立に、H 又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1 個又は複数の R⁹ 基で置換されていてもよい]。

【請求項24】

増殖性障害は、がん又は白血病である、請求項23に記載の使用。

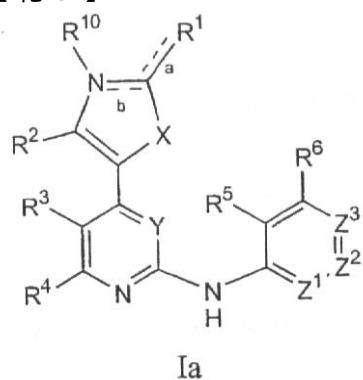
【請求項25】

増殖性障害は、糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬又は慢性閉塞性肺障害である、請求項23に記載の使用。

【請求項26】

ウイルス性障害を治療する医薬品の調製における式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用：

【化5】



Ia

10

[式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；R² は、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は、H又はアルキルであり；Xは、S、O、NH又はN R⁷ であり；Yは、N又はC R⁸ であり；Z¹、Z² 及びZ³ のいずれか1個は、N又はN⁺ R^a であり、残りはそれぞれ独立に、C R⁷ であり；R¹、R²、R⁵ 及びR⁶ はそれぞれ独立に、R⁷ であり；R³ 及びR⁴ はそれぞれ独立に、R⁸ であり；R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、N R^b R^c、O R^d 又は1個若しくは複数のR⁹ 基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；R⁸ はそれぞれ独立に、H又は(C H₂)_n R⁹ であり、ここでnは、0又は1であり；

20

R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCO R^f、CF₃、COR^g、NR^h Rⁱ、CON R^j R^k、SO₂ NR^l R^m、SO₂ Rⁿ、OR^p、OC H₂ C H₂ OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；R^a ~ R^q はそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹ 基で置換されていてもよい]。

30

【請求項27】

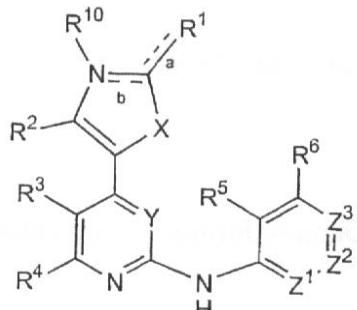
ウイルス性障害は、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)、1型単純ヘルペスウイルス(HSV-1)、1型ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)及び水痘帶状疱疹ウイルス(VZV)から選択される、請求項26に記載の使用。

【請求項28】

CNS障害を治療する医薬品の調製における式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用：

40

【化6】



Ia

10

20

30

40

[式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；R² は、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は、H 又はアルキルであり；X は、S、O、NH 又は NR⁷ であり；Y は、N 又は CR⁸ であり；Z¹、Z² 及び Z³ のいずれか 1 個は、N 又は N⁺R^a であり、残りはそれぞれ独立に、CR⁷ であり；R¹、R²、R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、R⁷ であり；R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立に、R⁸ であり；R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d 又は 1 個若しくは複数の R⁹ 基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；R⁸ はそれぞれ独立に、H 又は (CH₂)_nR⁹ であり、ここで n は、0 又は 1 あり；R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、OR^p、OC_{H₂}CH₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；R^a ~ R^q はそれぞれ独立に、H 又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1 個又は複数の R⁹ 基で置換されていてもよい]。

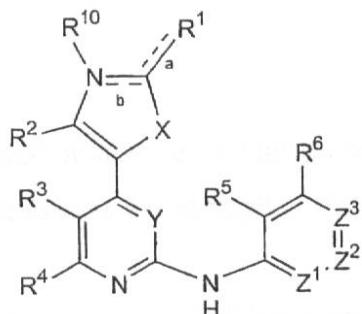
【請求項29】

CNS 障害は、アルツハイマー病又は双極性障害である、請求項28に記載の使用。

【請求項30】

脱毛症を治療する医薬品の調製における式 I a の化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用：

【化7】



Ia

10

20

30

[式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は存在せず；又は

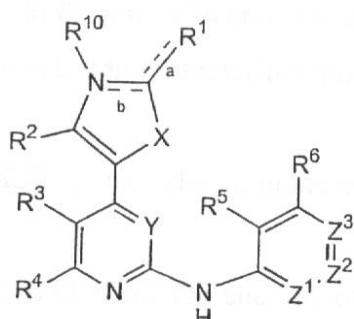
(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；R² は、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は、H又はアルキルであり；Xは、S、O、NH又はN R⁷ であり；Yは、N又はC R⁸ であり；Z¹、Z² 及びZ³ のいずれか1個は、N又はN⁺ R^a であり、残りはそれぞれ独立に、C R⁷ であり；R¹、R²、R⁵ 及びR⁶ はそれぞれ独立に、R⁷ であり；R³ 及びR⁴ はそれぞれ独立に、R⁸ であり；R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、N R^b R^c、O R^d 又は1個若しくは複数のR⁹ 基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；R⁸ はそれぞれ独立に、H又は(C H₂)_n R⁹ であり、ここでnは、0又は1であり；R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCO R^f、CF₃、COR^g、NR^h Rⁱ、CON R^j R^k、SO₂ NR^l R^m、SO₂ Rⁿ、OR^p、OC H₂CH₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；R^a ~ R^q はそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹ 基で置換されていてもよい]。

【請求項31】

脳卒中を治療する医薬品の調製における式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用：

【化8】



Ia

40

50

[式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；

R^{10} は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R^1 は、酸素であり；

R^2 は、下記で定義した通りであり；

R^{10} は、H又はアルキルであり；

Xは、S、O、NH又はNR⁷であり；

Yは、N又はCR⁸であり；

Z¹、Z²及びZ³のいずれか1個は、N又はN⁺R^aであり、残りはそれぞれ独立に、CR⁷であり；

R^1 、 R^2 、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、 R^7 であり；

R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に、 R^8 であり；

R^7 はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d又は1個若しくは複数のR⁹基で置換されてもよいヒドロカルビル基であり；

R^8 はそれぞれ独立に、H又は(CH₂)_nR⁹であり、ここでnは、0又は1であり；

R^9 はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、OR^p、OC

H₂CH₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；

R^a ～ R^q はそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹基で置換されてもよい】。

【請求項32】

少なくとも1種のPLK酵素を阻害するのに十分な量で式Iの化合物を投与する、請求項23から31のいずれか一項に記載の使用。

【請求項33】

PLK酵素は、PLK1である、請求項32に記載の使用。

【請求項34】

少なくとも1種のCDK酵素を阻害するのに十分な量で式Iの化合物を投与する、請求項23から31のいずれか一項に記載の使用。

【請求項35】

CDK酵素は、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8及び/又はCDK9である、請求項34に記載の使用。

【請求項36】

オーロラキナーゼを阻害するのに十分な量で式Iの化合物を投与する、請求項23から31のいずれか一項に記載の使用。

【請求項37】

糖尿病を治療する医薬品の調製における式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用：

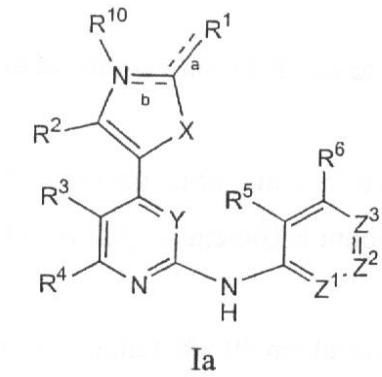
10

20

30

40

【化9】



Ia

10

20

30

40

50

[式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；R² は、下記で定義した通りであり；R¹⁰ は、H又はアルキルであり；Xは、S、O、NH又はN R⁷ であり；Yは、N又はC R⁸ であり；Z¹、Z² 及び Z³ のいずれか1個は、N又はN⁺ R^a であり、残りはそれぞれ独立に、C R⁷ であり；R¹、R²、R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、R⁷ であり；R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立に、R⁸ であり；R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、N R^b R^c、O R^d 又は1個若しくは複数のR⁹ 基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；R⁸ はそれぞれ独立に、H又は(C H₂)_n R⁹ であり、ここでnは、0又は1であり；R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NH COR^f、CF₃、COR^g、NR^h Rⁱ、CON R^j R^k、SO₂ NR^l R^m、SO₂ Rⁿ、OR^p、OC H₂ C H₂ OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；R^a ~ R^q はそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹ 基で置換されていてもよい]。

【請求項38】

糖尿病は、II型糖尿病である、請求項37に記載の使用。

【請求項39】

GSKを阻害するのに十分な量で式Iの化合物を投与する、請求項37又は38のいずれか一項に記載の使用。

【請求項40】

GSK3 を阻害するのに十分な量で式Iの化合物を投与する、請求項39に記載の使用。

【請求項41】

サイクリン依存性キナーゼ、オーロラキナーゼ、GSK及びPLK酵素の1種又は複数を阻害することが可能であるさらなる候補化合物を同定するアッセイにおける、請求項23、26、28、30、31又は37のいずれか一項に記載の式Iaの化合物の使用。

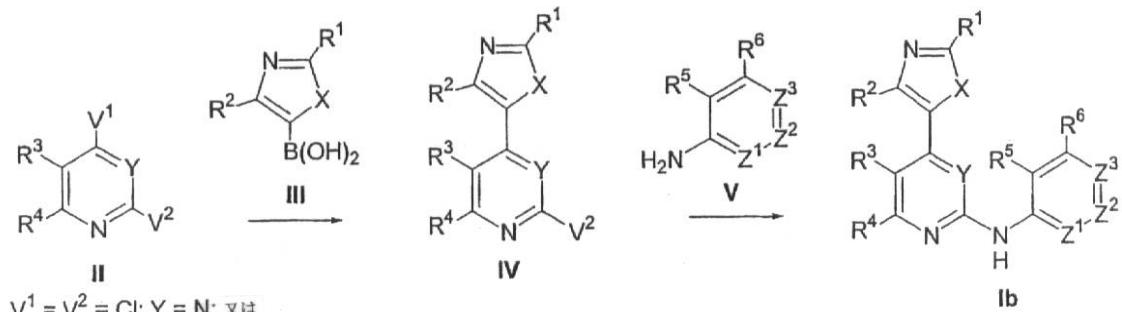
【請求項42】

前記のアッセイは、競合結合アッセイである、請求項41に記載の使用。

【請求項43】

請求項 23、26、28、30、31又は37のいずれか一項に記載の式Ibの化合物を調製する方法であつて：

【化10】



(i) 式IIIのヘテロアリールボロン酸と式IIの2,4-ジハロゲン化ピリミジン又はピリジンとを反応させて、式IVの化合物を形成するステップと；

(ii) 前記の式IVの化合物と式Vのアニリンとを反応させて、式Ibの化合物を形成するステップと

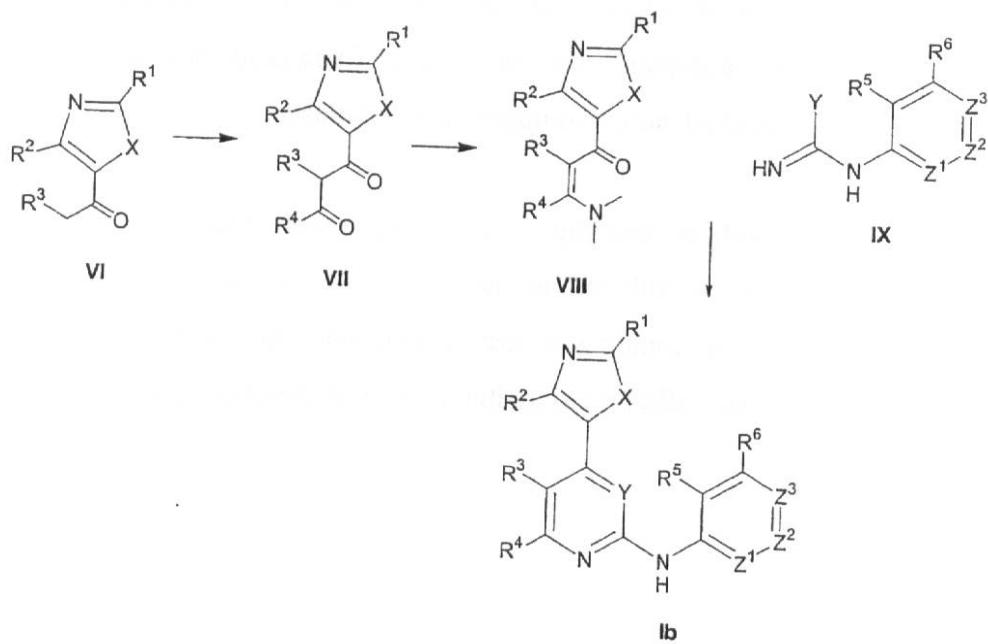
を含む方法。

【請求項44】

20

請求項 23、26、28、30、31又は37のいずれか一項に記載の式Ibの化合物を調製する方法であつて：

【化11】



(i) 式VIのアシリル複素環式化合物と $R^4 COCl$ とを反応させて、式VIIのジケトンを形成するステップと；

(ii) 前記の式VIIのジケトンを式VIIIの化合物に変換するステップと；

(iii) 前記の式VIIIの化合物と式IXのアリールグアニンとを反応させて、前記の式Ibの化合物を形成するステップと

を含む方法。

【請求項45】

GSK3 依存性障害を治療する方法であつて、GSK3 を阻害するのに十分な量で、請

50

求項 23、26、28、30、31 又は 37 のいずれか一項に記載の式 Ia の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項 46】

P L K 依存性障害を治療する方法であって、P L K を阻害するのに十分な量で、請求項 23、26、28、30、31 又は 37 のいずれか一項に記載の式 Ia の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項 47】

オーロラキナーゼ依存性障害を治療する方法であって、オーロラキナーゼを阻害するのに十分な量で、請求項 23、26、28、30、31 又は 37 のいずれか一項に記載の式 Ia の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。10

【請求項 48】

C D K 依存性障害を治療する方法であって、サイクリン依存性キナーゼを阻害するのに十分な量で、請求項 23、26、28、30、31 又は 37 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 - ヘテロアリール - 2 - (ピリジニルアミノ) - ピリミジン及び / 又は 4 - ヘテロアリール - 2 - (ピリジニルアミノ) - ピリジンに関する。特に本発明は、チアゾロ - 、オキサゾロ - 及びイミダゾロ - 置換ピリミジン又はピリジン化合物並びに治療でのそれらの使用に関する。より詳細には、排他的ではなく、本発明は、1種又は複数のプロテインキナーゼを阻害することが可能である化合物に関する。20

【背景技術】

【0002】

真核生物では、D N A 複製、細胞周期進行、エネルギー代謝並びに細胞成長及び分化を含むあらゆる生物学的機能は、タンパク質の可逆的リン酸化を介して調節されている。タンパク質のリン酸化によって、その機能、細胞内分布及び安定性が決定されるだけでなく、他のどんなタンパク質又は細胞成分と関連するかも決定される。したがって、生物は、プロテオームにおける全般的な特異的リン酸化、さらに、生化学的経路における個々の員のバランスを、絶え間なく変化する環境に応答してホメオスタシスを維持するためのストラテジーとして使用する。これらのリン酸化及び脱リン酸化ステップを実施する酵素はそれぞれ、プロテインキナーゼ及び fosfotransferase である。30

【0003】

真核性プロテインキナーゼファミリーは、約 500 遺伝子を含むヒトゲノム中の最も大きなファミリーの一つである [1、2]。主なキナーゼは、保存核構造を伴う 250 ~ 300 アミノ酸残基触媒ドメインを含む。このドメインは、A T P のための結合ポケット (G T P ではより少なく) を含み、その末端リン酸基をキナーゼは、その高分子基質へと共有結合により移動させる。リン酸ドナーは常に、二価のイオン (通常は M g²⁺ 又は M n²⁺) との錯体として結合する。触媒ドメインの他の重要な機能は、高分子基質をリン酸転移させるための結合及び配向である。大抵のキナーゼに存在する触媒ドメインは、多かれ少なかれ相同である。40

【0004】

A T P 結合に拮抗することを介してプロテインキナーゼ機能を阻害することが可能である幅広い分子が、当技術分野では知られている [3 ~ 7]。例えば、本出願人は、特にサイクリン依存性キナーゼ (C D K) に対してキナーゼ阻害特性を有する 2 - アニリノ - 4 - ヘテロアリール - ピリミジン化合物を以前に開示している [8 ~ 12]。C D K は、様々なサイクリンサブユニットを伴うセリン / トレオニンプロテインキナーゼである。これらの複合体は、真核細胞周期進行の調節に、さらに転写の調節に重要である [13、14]。50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、4-ヘテロアリール-2-(ピリジニルアミノ)-ピリミジン及び/又は4-ヘテロアリール-2-(ピリジニルアミノ)-ピリジンを提供しようとしている。より詳細には、本発明は、数多くの様々な疾患を治療する際に広い治療用途を有するか、及び/又は1種又は複数のプロテインキナーゼを阻害することが可能である化合物に関する。

【課題を解決するための手段】

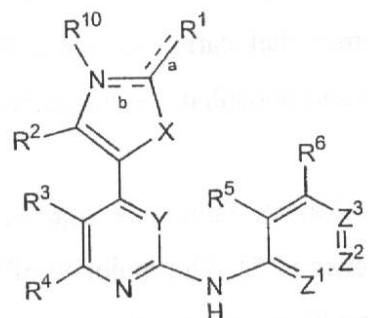
【0006】

本発明の第1の態様は、式Iの化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する：

10

【0007】

【化1】



20

[上式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；

R¹⁰ は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；

R² は、下記で定義した通りであり；

R¹⁰ は、H又はアルキルであり；

Xは、S、O、NH又はNR⁷であり；

Yは、N又はCR⁸であり；

Z¹、Z² 及びZ³ のいずれか1個は、N又はN⁺R^aであり、残りはそれぞれ独立に、CR⁷であり；

R¹、R²、R⁵ 及びR⁶ はそれぞれ独立に、R⁷であり；

R³ 及びR⁴ はそれぞれ独立に、R⁸であり；

R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d又は1個若しくは複数のR⁹基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；

R⁸ はそれぞれ独立に、H又は(CH₂)_nR⁹であり、ここで、nは、0又は1であり；

R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、OR^p、OC₂H₅CH₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；

R^a～R^q はそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで、前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよく；

ここで、前記の化合物は、[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミン及び4-[4-(フルオロフェニル)-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-4-ピリジニル-2-ピリミジンアミン以外である]。

40

50

【0008】

本発明の第2の態様は、以下：

増殖性障害；

ウイルス性障害；

CNS障害；

脳卒中；

脱毛症及び

糖尿病

のうちの1種又は複数を治療する医薬品の調製において、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を使用することに関する：

10

20

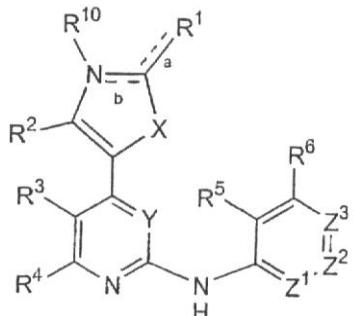
30

40

50

【0009】

【化2】



Ia

[上式中、

(A) 「a」は、単結合であり、「b」は、二重結合であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、下記で定義した通りであり；

R¹⁰ は存在せず；又は

(B) 「a」は、二重結合であり、「b」は、単結合であり；

R¹ は、酸素であり；

R² は、下記で定義した通りであり；

R¹⁰ は、H又はアルキルであり；

Xは、S、O、NH又はNR⁷であり；

Yは、N又はCR⁸であり；

Z¹、Z² 及びZ³ のいずれか1個は、N又はN⁺R^aであり、残りはそれぞれ独立に、CR⁷であり；

R¹、R²、R⁵ 及びR⁶ はそれぞれ独立に、R⁷であり；

R³ 及びR⁴ はそれぞれ独立に、R⁸であり；

R⁷ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d又は1個若しくは複数のR⁹基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；

R⁸ はそれぞれ独立に、H又は(C_nH_{2n+1})_nR⁹であり、ここでnは、0又は1であり；

R⁹ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、OR^p、OC₂H₄CH₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；

R^a～R^q はそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよい]。

【0010】

本発明の第3の態様は、薬学的に許容できる希釈剤、賦形剤又は担体と混合されている式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を含有する薬剤組成物に関する。

【0011】

本発明の第4の態様は、サイクリン依存性キナーゼ、オーロラキナーゼ、GSK及びPLK酵素の1種又は複数を阻害することが可能である他の候補化合物を同定するアッセイで、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を使用することに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明は、式Iの化合物並びに増殖性障害、ウイルス性障害、CNS障害、脳卒中、脱毛症及び糖尿病のうちの1種又は複数を治療する医薬品の調製において式Iaの化合物を使用することに関する。好ましい実施形態は、式I及びIaの化合物に関して同様である。

【0013】

本願明細書で使用する場合、「ヒドロカルビル」との用語は、少なくともC及びHを含む基に関する。ヒドロカルビル基が1個を上回るCを含む場合、これらの炭素は、必ずしも相互に結合している必要はない。例えば、少なくとも2個の炭素が、適切な元素又は基を介して結合していてもよい。したがって、ヒドロカルビル基は、ヘテロ原子を含有していてもよい。適切なヘテロ原子は、当技術分野の専門家には明らかであり、例えば、イオウ、窒素、酸素、リン及びケイ素が含まれる。ヒドロカルビル基が1個又は複数のヘテロ原子を含む場合、基は、炭素原子を介して、又はヘテロ原子を介して他の基に結合していてもよい。即ち、リンカーリー原子は、炭素でもヘテロ原子でもよい。好ましくは、ヒドロカルビル基は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、脂環式、ヘテロ脂環式又はアルケニル基である。さらに好ましくは、ヒドロカルビル基は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アラルキル又はアルケニル基である。ヒドロカルビル基は、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよい。

【0014】

本願明細書で使用する場合、「アルキル」との用語には、(モノ-又はポリ-)置換又は非置換であってよい飽和している直鎖及び分枝鎖アルキル基の両方が含まれる。好ましくは、アルキル基は、C₁~C₂₀アルキル基、さらに好ましくはC₁~C₁₅、さらにより好ましくはC₁~C₁₂アルキル基、より好ましくはC₁~C₆アルキル基、さらにより好ましくはC₁~C₃アルキル基である。特に好ましいアルキル基には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル及びヘキシルが含まれる。適切な置換基には例えば、1個又は複数のR⁹基が含まれる。

【0015】

本願明細書で使用する場合、「シクロアルキル」との用語は、(モノ-又はポリ-)置換又は非置換であってよい環式アルキル基に関する。好ましくは、シクロアルキル基は、C₃~C₁₂シクロアルキル基である。適切な置換基には例えば、1個又は複数のR⁹基が含まれる。

【0016】

本願明細書で使用する場合、「アルケニル」との用語は、分枝鎖又は非分枝鎖で、(モノ-又はポリ-)置換又は非置換であってよい1個又は複数の炭素-炭素二重結合を含む基に関する。好ましくは、アルケニル基は、C₂~C₂₀アルケニル基、さらに好ましくは、C₂~C₁₅アルケニル基、さらにより好ましくは、C₂~C₁₂アルケニル基、又は好ましくはC₂~C₆アルケニル基、さらに好ましくはC₂~C₃アルケニル基である。適切な置換基には例えば、前記で定義された1種又は複数のR⁹基が含まれる。

【0017】

本願明細書で使用する場合、「アリール」との用語は、(モノ-又はポリ-)置換又は非置換であってよいC₆~C₁₂芳香族基に関する。代表的な例には、フェニル、ナフチルなどが含まれる。適切な置換基には例えば、1個又は複数のR⁹基が含まれる。

【0018】

本願明細書で使用する場合、「脂環式」との用語は、1個又は複数のヘテロ原子を含有していてもよい環式脂肪族基に関する。好ましい脂環式基には、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル及びモルホリノが含まれる。

10

20

30

40

50

【0019】

本願明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」との用語は、1個又は複数のヘテロ原子を含む（モノ-又はポリ-）又は非置換のC₂～C₁₂芳香族基に関する。好ましくは、ヘテロアリール基は、O、N及びSから選択される1個又は複数のヘテロ原子を含むC₄～C₁₂芳香族基である。好ましいヘテロアリール基には、ピロール、ピラゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリジン、キノリン、チオフェン及びフランが含まれる。この場合にも、適切な置換基には例えば、1個又は複数のR⁹基が含まれる。

【0020】

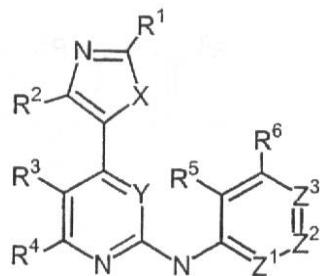
本願明細書で使用する場合、「アラルキル」との用語には、これらに限られないが、アリール及びアルキル官能基を有する基が含まれる。例えば、この用語には、アルキル基の水素原子のうちの1個がアリール基、例えば、ハロ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシなどの1個又は複数の置換基を有してもよいフェニル基で置換されている基が含まれる。代表的なアラルキル基には、ベンジル、フェネチルなどが含まれる。

【0021】

本発明の好ましい一実施形態は、式Ibの化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する：

【0022】

【化3】



Ib

[上式中、

Xは、S、O、NH又はNR⁷であり；

Yは、N又はCR⁸であり；

Z¹、Z²及びZ³のいずれか1個は、N又はN⁺R^aであり、残りはそれぞれ独立にCR⁷であり；

R¹、R²、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に、R⁷であり；

R³及びR⁴はそれぞれ独立に、R⁸であり；

R⁷はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NR^bR^c、OR^d又は1個若しくは複数のR⁹基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；

R⁸はそれぞれ独立に、H又は(CH₂)_nR⁹であり、ここで、nは、0又は1である；

R⁹はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、NO₂、CN、R^e、NHCOR^f、CF₃、COR^g、NR^hRⁱ、CONR^jR^k、SO₂NR^lR^m、SO₂Rⁿ、OR^p、OC₂H₂OR^q、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され；

R^a～R^qはそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで、前記のアルキル基は、1個又は複数のR⁹基で置換されていてもよく；

ここで、前記の化合物は、[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミン及び4-[4-(フルオロフェニル)-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-4-ピリジニル-2-ピリミジンアミン以外である]。

【0023】

10

20

30

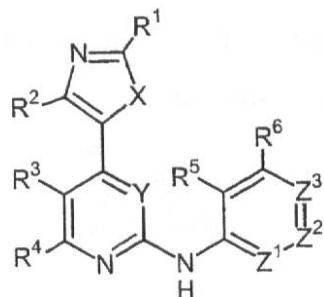
40

50

本発明の他の好ましい実施形態は、式 Ic 又はその薬学的に許容できる塩に関する：

【0024】

【化4】



Ic

10

[上式中、

X は、 S、 O、 NH 又は NR⁷ であり；

Y は、 N 又は CR⁸ であり；

Z¹、 Z² 及び Z³ のいずれか 1 個は、 N 又は N⁺ R^a であり、 残りはそれぞれ独立に CR⁷ であり；

R¹、 R²、 R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に、 R⁷ であり；

R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立に、 R⁸ であり；

R⁷ はそれぞれ独立に、 H、 ハロゲン、 NR^b R^c、 OR^d 又は 1 個若しくは複数の R⁹ 基で置換されていてもよいヒドロカルビル基であり；

R⁸ はそれぞれ独立に、 H 又は (CH₂)_n R⁹ であり、 ここで n は、 0 又は 1 であり；

R⁹ はそれぞれ独立に、 H、 ハロゲン、 NO₂、 CN、 R^e、 NHCOR^f、 CF₃、 COR^g、 NR^h Rⁱ、 CONR^j R^k、 SO₂ NR^l R^m、 SO₂ Rⁿ、 OR^p、 OC H₂ CH₂ OR^q、 モルホリン、 ピペリジン及びピペラジンから選択され；

R^a ~ R^q はそれぞれ独立に、 H 又はアルキルであり；

ここで、前記の化合物は、 [4 - (2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミン及び4 - [4 - フルオロフェニル)-1 - (1 - メチル-4 - ピペリジニル)-1H - イミダゾール-5-イル] - N - 4 - ピリジニル-2-ピリミジンアミン以外である]。

20

【0025】

好ましい一実施形態では、 R⁷ はそれぞれ独立に、 H、 ハロゲン、 NR^b R^c、 OR^d 若しくは 1 から 20 個の C 原子を含有し、 N、 S 及び O から選択される 1 個又は複数のヘテロ原子を含有していてもよく、 1 個又は複数の R⁹ 基で置換されていてもよい飽和又は不飽和基である。

【0026】

他の好ましい実施形態では、 R⁷ はそれぞれ独立に、 H、 NR^b R^c、 OR^d 若しくは 1 から 20 個の C 原子を含有し、 N、 S 及び O から選択される 1 個又は複数のヘテロ原子を含有していてもよく、 1 個又は複数の R⁹ 基で置換されていてもよい飽和又は不飽和基である。

【0027】

さらに好ましくは、 R⁷ はそれぞれ独立に、 H、 ハロゲン、 NR^b R^c、 OR^d であるか、 アルキル、 シクロアルキル、 アリール又はアラルキル基であり、 これらはそれぞれ、 N、 S 及び O から選択される 1 から 6 個のヘテロ原子を含有していてもよく、 1 から 6 個の R⁹ 基で置換されていてもよい。

【0028】

さらにより好ましくは、 R⁷ はそれぞれ独立に、 H、 NR^b R^c、 OR^d であるか、 N、 S 及び O から選択される 1 から 6 個のヘテロ原子を含有していてもよく、 1 から 6 個の

30

40

50

R^9 基で置換されてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、脂環式又はアラルキル基である。

【0029】

さらにより好ましくは、 R^7 はそれぞれ独立に、H、 NR^bR^c 、 OR^d であるか、N、S 及びO から選択される 1 から 6 個のヘテロ原子を含有してもよく、1 から 6 個の R^9 基で置換されてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール又はアラルキル基である。

【0030】

好ましい一実施形態では、 R^7 はそれぞれ独立に、H、 OR^d 、 NR^bR^c 、ハロゲン並びに 1 個又は複数のヘテロ原子を含有してもよく、1 個又は複数の R^9 基で置換されてもよい脂環式基である。 10

【0031】

他の好ましい実施形態では、 R^7 はそれぞれ独立に、H、 OR^d 、 NR^bR^c 、ハロゲン並びにピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ及びピペラジニルから選択される脂環式基であり、これらはそれぞれ、1 個又は複数の R^9 基で置換されてもよい。

【0032】

他の好ましい実施形態では、 R^7 はそれぞれ独立に、Me、Cl、OMe、OEt、NH₂、NHMe、NHEt、NMe₂、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリノ及びN - ピペラジニルから選択される。 20

【0033】

さらにより好ましくは、 R^7 はそれぞれ独立に、Me、OMe、OEt、NH₂、NHMe、NHEt 及び NMe₂ から選択される。

【0034】

他の好ましい実施形態では、 $R^a \sim R^q$ はそれぞれ独立に、H、Me 又は Et であり、前記の Me 又は Et 基は、1 個又は複数の R^9 基で置換されてもよい。

【0035】

好ましい一実施形態では、 $R^a \sim R^q$ はそれぞれ独立に、H、Me 又は Et である。

【0036】

好ましくは、 R^9 は、H、ハロゲン、NO₂、CN、OH、NH₂、NHCOMe、CF₃、COMe、Me、Et、ⁱPr、NHMe、NMe₂、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NMe₂、SO₂Me、OMe、OEt、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂OMe、モルホリノ、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される。 30

【0037】

さらに好ましくは、 R^9 は、OMe、ハロゲン、NH₂、CN、NO₂、CF₃、OEt、NMe₂、NHMe 及び OH から選択される。

【0038】

好ましい一実施形態では、

Z^2 又は Z^3 のいずれかは、N 又は N^+R^a であり；

Z^1 並びに Z^2 又は Z^3 の他方はそれぞれ独立に、CR⁷ である。 40

【0039】

特に好ましい一実施形態では、 Z^2 は、N 又は NR^{a+} であり、 Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立に、CR⁷ である。

【0040】

さらに好ましくは、 Z^2 は、N 又は NR^{a+} であり、 Z^1 は、C - H であり、 Z^3 は、C - Cl 又は C - OMe である。

【0041】

本発明の好ましい一実施形態では、Y は、N である。即ち、式 I 又は Ia の化合物は、4 - ヘテロアリール - 2 - ピリジニル - ピリミジン誘導体である。

【0042】

本発明の他の好ましい実施形態では、Yは、CR⁸である。即ち、式I又はIaの化合物は、4-ヘテロアリール-2-ピリジニル-ピリジン誘導体である。

【0043】

本発明の好ましい一実施形態では、Xは、S、O又はNHである。

【0044】

本発明の特に好ましい一実施形態では、Xは、Sである。即ち、式I又はIaの化合物は、4-チアゾリル-置換-2-ピリジニル-ピリジン誘導体又は4-チアゾリル-置換-2-ピリジニル-ピリミジン誘導体である。

【0045】

本発明の好ましい一実施形態では、R¹は、Me、OMe、OEt、NH₂、N(Me)H₂、NHEt₂及びNMe₂から選択される。

【0046】

本発明の他の好ましい実施形態では、R²は、Meである。

【0047】

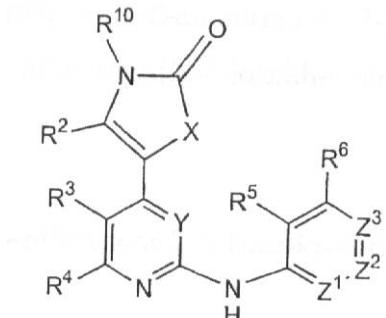
さらに他の好ましい実施形態では、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、すべてHである。

【0048】

本発明の他の好ましい実施形態は、式Idの化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する：

【0049】

【化5】



Id

20

30

[上式中、

R²～R⁶、R¹⁰、X、Y、Z¹、Z²及びZ³は、前記と同様に定義される]。

【0050】

本発明の特に好ましい一実施形態では、化合物は、以下：

- [4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-3-イル-アミン [1] ;
- [3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-ピリジニウム [2] ;
- (6-クロロ-ピリジン-3-イル)-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン [3] ;
- 5-[2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)アミノ]-ピリミジン-4-イル] - 3,4-ジメチル-3H-チアゾール-2-オン [4] ;
- [4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミン [5] ;
- [4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル] - (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミン [6] ;
- [4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]- (6-クロロ-ピリジン-3-イル)-アミン [7] ;
- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チ

40

50

アゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [8] ;
 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [4 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [10] ;
 3 - エチル - 5 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3H - チアゾール - 2 - オン [11] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [12] ;
 { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] 10
 - ピリミジン - 2 - イル} - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [13] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン [14] ;
 [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミン [15] ; 及び
 (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [16]
 から選択される。

【0051】

20

他の特に好ましい実施形態では、本発明の化合物は、以下：

[4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - ピリミジン - 3 - イル - アミン [1] ;
 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 1 - メチル - ピリジニウム [2] ;
 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [3] ;
 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (2 - メトキシ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [4] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] 30
 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [5] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [6] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [7] ;
 (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [8] ;
 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [9] ;
 [4 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [10] ;
 [4 - (2 - エトキシ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [11] ; 及び
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン [12]
 から選択される。

【0052】

40

好ましい一実施形態では、化合物は、適切なアッセイで測定すると、CDK1 / サイクリンB、CDK2 / サイクリンA、CDK2 / サイクリンE、CDK4 / サイクリンD1、CDK7 / サイクリンH、CDK9 / サイクリンT1、オーロラキナーゼ、GSK3 50

及びPLK1から選択される1種又は複数のプロテインキナーゼを阻害することが可能である。様々なキナーゼアッセイの詳細は、添付の実施例に見出され、当業者にはよく知られているであろう。

【0053】

さらに好ましくは、化合物は、 $1 \mu M$ 未満のIC₅₀値（キナーゼ阻害に関して）を示す。したがって、好ましい一実施形態では、式I又はIaの化合物は、以下：[1]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]及び[15]から選択される。

【0054】

さらに好ましくは、化合物は、 $0.1 \mu M$ 未満のIC₅₀値（キナーゼ阻害に関して）を示す。したがって、好ましい一実施形態では、式I又はIaの化合物は、以下：[1]、[4]、[5]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]及び[15]から選択される。

【0055】

好ましい一実施形態では、化合物は、以下：[4]、[5]、[7]、[8]及び[11]から選択される。

【0056】

さらにより好ましくは、化合物は、 $0.01 \mu M$ 未満のIC₅₀値（キナーゼ阻害に関して）を示す。したがって、好ましい一実施形態では、式I又はIaの化合物は、以下：[5]、[7]及び[8]から選択される。

【0057】

好ましい一実施形態では、本発明は、72h MTT細胞毒性アッセイで測定してin vitroで、1種又は複数の形質転換ヒト細胞系に対して抗増殖性効果を示すことが可能である化合物に関する。好ましくは、化合物は、前記で定義された[1]～[10]、[12]及び[14]から選択される。

【0058】

好ましくは、本発明の化合物は、72h MTT細胞毒性アッセイで測定してin vitroで、1種又は複数の形質転換ヒト細胞系に対して $10 \mu M$ 未満のIC₅₀値（平均）を示すことが可能である。したがって好ましくは、式I又はIaの化合物は、[1]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[12]及び[14]から選択される。

【0059】

さらにより好ましくは、本発明の化合物は、72h MTT細胞毒性アッセイで測定してin vitroで、1種又は複数の形質転換ヒト細胞系に対して $5 \mu M$ 未満のIC₅₀値（平均）を示すことが可能である。したがって好ましくは、式I又はIaの化合物は、[1]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[12]及び[14]から選択される。

【0060】

さらにより好ましくは、本発明の化合物は、72h MTT細胞毒性アッセイで測定してin vitroで、1種又は複数の形質転換ヒト細胞系に対して $2.5 \mu M$ 未満、さらに好ましくは $2 \mu M$ 未満のIC₅₀値（平均）を示すことが可能である。したがって好ましくは、式I又はIaの化合物は、[4]、[8]、[10]、[12]及び[14]から選択される。

【0061】

さらに好ましくは、化合物は、72h MTT細胞毒性アッセイで測定してin vitroで、1種又は複数の形質転換ヒト細胞系に対して $1 \mu M$ 未満のIC₅₀値（平均）を示すことが可能である。したがって好ましくは、式I又はIaの化合物は、化合物[14]である。

【0062】

治療的使用

10

20

30

40

50

式 I a の化合物は、抗増殖活性を有することが判明しており、したがって、がん、白血病などの増殖性障害並びに乾癬及び再狭窄などの非制御細胞増殖を伴う他の障害の治療に使用することができると考えられる。本願明細書で定義するように、本発明の範囲内の抗増殖効果は、例えば、細胞系 A 5 4 9 、 H T 2 9 又は S a o s - 2 を使用する i n v i t r o 全細胞アッセイで細胞増殖を阻害する能力により証明することができる。このようなアッセイを使用すると、化合物が本発明の状況下で抗増殖性であるかどうかを決定することができる。

【 0 0 6 3 】

したがって、本発明の好ましい一実施形態は、増殖性障害を治療する医薬品の調製において 1 種又は複数の式 I a の化合物を使用することに関する。 10

【 0 0 6 4 】

本願明細書で使用する場合、「医薬品の調製」との語句には、医薬品として式 I a の化合物をそのまま使用することに加えて、さらなる治療薬に関するスクリーニングプログラムで、又はこのような医薬品を製造するためのいずれかの段階でこれらを使用することが含まれる。 20

【 0 0 6 5 】

好ましくは、増殖性障害は、がん又は白血病である。増殖性障害との用語を本発明では、細胞周期の制御を必要とする何らかの障害、例えば、再狭窄、心筋症及び心筋梗塞などの心臓血管障害、腎炎及び慢性関節リウマチなどの自己免疫障害、乾癬などの皮膚障害、マラリア、気腫及び脱毛などの抗炎症性、抗真菌性、抗寄生虫障害並びに慢性閉塞性肺障害を含む幅広い意味で使用する。これらの障害において、本発明の化合物は、アポトーシスを誘発し得るか、又は必要により所望の細胞内の静止を維持し得る。 20

【 0 0 6 6 】

本発明の化合物は、細胞周期のステップ又は段階のいずれかを、例えば、核膜の形成、細胞周期の休止期 (G 0) からの脱出、 G 1 進行、染色体脱凝縮、核膜破壊、 S T A R T 、 D N A 複製の開始、 D N A 複製の進行、 D N A 複製の終止、中心体重複、 G 2 進行、有丝分裂又は核分裂の活性、染色体凝縮、中心体分離、微小管核形成、坊錐体形成及び機能、微小管モータータンパク質との相互作用、染色分体分裂及び分離、有丝分裂機能の不活性化、収縮環の形成及び細胞質分裂機能を阻害し得る。特に、本発明の化合物は、染色質結合、複製複合体の形成、複製許諾、リン酸化又は他の二次変更活性、タンパク質分解、微小管結合、アクチン結合、セプチン結合、微小管組織化中枢核形成活性及び細胞周期シグナリング経路のコンポーネントとの結合などの一定の遺伝子機能に影響を及ぼし得る。 30

【 0 0 6 7 】

本発明の一実施形態では、式 I a の化合物を、少なくとも 1 種の C D K 酵素を阻害するのに十分な量で投与する。

【 0 0 6 8 】

好ましくは、式 I a の化合物を、 C D K 2 及び / 又は C D K 4 の少なくとも 1 種を阻害するのに十分な量で投与する。

【 0 0 6 9 】

本発明の他の態様は、ヒトサイトメガロウイルス (H C M V) 、 1 型単純ヘルペスウイルス (H S V - 1) 、 1 型ヒト免疫不全ウイルス (H I V - 1) 及び水痘帯状疱疹ウイルス (V Z V) などのウイルス性障害を治療する医薬品の調製において式 I a の化合物を使用することに関する。 40

【 0 0 7 0 】

本発明のさらに好ましい実施形態では、式 I a の化合物を、ウイルス複製に関与する 1 種又は複数の宿主細胞 C D K 、即ち、 C D K 2 、 C D K 7 、 C D K 8 及び C D K 9 [2 3] を阻害するのに十分な量で投与する。

【 0 0 7 1 】

本願明細書で定義されているように、本発明の範囲内での抗ウイルス効果は、 C D K 2 、 C D K 7 、 C D K 8 又は C D K 9 を阻害する能力によって証明することができる。 50

【0072】

特に好ましい一実施形態では、本発明は、CDK依存性又は感受性を有するウイルス性障害の治療において1種又は複数の式Iaの化合物を使用することに関する。CDK依存性障害は、正常を上回るレベルの1種又は複数のCDK酵素を随伴する。このような障害は好ましくは、異常なレベルのCDK2、CDK7、CDK8及び/又はCDK9の活性を随伴する。CDK感受性障害は、CDKレベルの異常が主な原因ではないが、それが一次代謝異常のダウンストリームである障害である。このようなシナリオにおいては、CDK2、CDK7、CDK8及び/又はCDK9は、感受性代謝経路の一部と見なすことができるので、CDK阻害剤は、このような障害の治療において活性でありうる。

【0073】

本発明の他の態様は、CDK依存性障害を治療する方法に関し、この方法は、前記で定義された式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を、サイクリン依存性キナーゼを阻害するのに十分な量でそれを必要とする対象に投与することを含む。

【0074】

好ましくは、CDK依存性障害は、ウイルス性障害又は増殖性障害、さらに好ましくはがんである。

【0075】

本発明の他の態様は、糖尿病を治療する医薬品の調製において式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を使用することに関する。

【0076】

特に好ましい実施形態では、糖尿病は、II型糖尿病である。

【0077】

GSK3は、グリコーゲン合成酵素(GS)をリン酸化するいくつかのプロテインキナーゼのうちの1種である。骨格筋でのインスリンによるグリコーゲン合成の刺激は、GSの脱リン酸化及び活性をもたらす。そこで、GSに対するGSK3の作用は、GSの失活を、したがって筋肉内でのグルコースのグリコーゲンへの変換の抑制をもたらす。

【0078】

II型糖尿病(インスリン非依存性糖尿病)は、多因子病である。高血糖は、肝臓、筋肉及び他の組織でのインスリン耐性に起因し、インスリンの分泌障害と結びついている。骨格筋は、インスリン刺激によるグルコース取り込みのための主な部位であり、そこで、グルコースは、循環から除去されるか、グリコーゲンに変換される。筋グリコーゲン沈着は、グルコースホメオスタシスでの主な決定因子であり、II型糖尿病は、不完全な筋グリコーゲン貯蔵を有する。GSK活性の上昇が、II型糖尿病では重要であるという証拠がある[24]。さらに、GSK3は、II型糖尿病の筋細胞で過剰発現され、骨格筋GSK3活性とインスリン作用との間に逆相関が存在することが証明されている[25]。

【0079】

したがってGSK阻害は、糖尿病、特にII型糖尿病及び糖尿病性ニューロパシーの治療において治療的に重要である。

【0080】

GSK3は、GS以外の多くの基質をリン酸化することが知られており、したがって、多様な生化学的経路の調節に関与することを特記する。例えば、GSKは、中枢及び末梢神経系で高度に発現される。

【0081】

したがって本発明の他の態様は、CNS障害、例えば、神経変性障害を治療する医薬品の調製において式Iaの化合物又はそれらの薬学的に許容できる塩を使用することに関する。

【0082】

好ましくは、CNS障害は、アルツハイマー病である。

【0083】

タウは、アルツハイマー病の病因に関与しているGSK-3基質である。健康な神経細

10

20

30

40

50

胞では、タウは、チューブリンと集合して (co-assemble)、微小管になる。しかしながら、アルツハイマー病では、タウは、フィラメントの大きなもつれを形成し、これが神経細胞での微小管構造を中断させるので、栄養素の輸送を、さらに、ニューロンメッセージの転送を損なう。

【0084】

理論に結び付けられることは望まないが、GSK3阻害剤は、アルツハイマー病並びに進行性核上性麻痺、皮質基底変性及びピック病などのいくつかの他の神経変性疾患の不变形態である微小管付属タンパク質タウの異常な高リン酸化を予防及び／又は逆転させると考えられる。タウ遺伝子での突然変異は、前頭側頭骨性痴呆の遺伝形態を惹起し、さらに、神経変性プロセスのためのタウタンパク質機能障害の関連性を強調する [26]。 10

【0085】

本発明の他の態様は、双極性障害 (bipolar disorder) を治療する医薬品の調製において、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を使用することに関する。

【0086】

本発明のさらに他の態様は、脳卒中を治療する医薬品の調製において、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を使用することに関する。

【0087】

ニューロンアポトーシスを低減することは、頭部外傷、脳卒中、てんかん及び運動ニューロン疾患の場合の重要な治療目的である [27]。したがって、ニューロン細胞での前アポトーシス因子としてのGSK3は、このプロテインキナーゼを、これらの疾患を治療するための阻害薬を設計するための魅力的な治療ターゲットにしている。 20

【0088】

本発明のさらに他の態様は、脱毛症を治療する医薬品の調製において、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を使用することに関する。

【0089】

髪の成長は、Wntシグナリング経路、特にWnt-3により制御される。皮膚の組織培養モデル系では、-カテニンの非分解性突然変異体の発現は、比較的高い増殖能を有する推測上の幹細胞の集合の劇的な増大をもたらす [28]。この幹細胞集団は、比較的高いレベルの非カドヘリン随伴 - カテニンを発現し [29]、これは、その高い増殖能に寄与することがある。さらに、皮膚で短縮された - カテニンを過剰発現するトランジェニックマウスは、胚形成の間にのみ通常は確立されるだけのデノボ毛包形態形成を受ける。したがって、GSK3阻害剤の異所性適用は、はげの治療で、及び化学療法により惹起された脱毛症の後に髪を再生させる際に治療的に有効でありうる。 30

【0090】

本発明の好ましい実施形態では、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を、GSK3を阻害するのに十分な量で投与する。

【0091】

さらに好ましくは、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を、GSK3を阻害するのに十分な量で投与する。

【0092】

本発明の他の態様は、GSK-3依存性障害を治療する方法に関し、前記の方法は、式Iaの化合物若しくはそれらの薬学的に許容できる塩を前記で定義されたようにGSK3を阻害するに十分な量で、それを必要とする対象に投与することを含む。好ましくは、式Iaの化合物又はその薬学的に許容できる塩を、GSK3を阻害するに十分な量で投与する。 40

【0093】

好ましくは、GSK3依存性障害は、糖尿病である。

【0094】

本発明の一実施形態では、式Iaの化合物を、少なくとも1種のPLK酵素を阻害するに十分な量で投与する。

10

20

30

40

50

【0095】

ポロ様キナーゼ(PLK)は、セリン/トレオニンプロテインキナーゼのファミリーを構成している。ポロ位置での有糸分裂ドロソフィラメラノガスター突然変異体は、紡錘体異常を示し[30]、ポロは、有糸分裂キナーゼをコードすることが判明している[31]。ヒトでは、3種のよく類似しているPLKが存在する[32]。これらは、高度に相同しているアミノ末端触媒キナーゼドメインを含有し、そのカルボキシル末端は、2個又は3個の保存領域、ポロボックスを含む。これらポロボックスの機能は、完全には理解されていないが、これらは、細胞レベル下区画へのPLKのターゲッティング[33、34]、他のタンパク質との相互作用の仲介に[35]関与しているか、自己制御ドメインの一部を構成し得る[36]。さらに、ポロボックス依存性PLK1活性は、正確な中期/後記遷移及び細胞質分裂を必要とする[37、38]。

【0096】

研究により、ヒトPLKは、有糸分裂のいくつかの基本的な態様を調節していることが判明している[39、40]。特に、PLK1活性は、後期G2/前期の初期で中心体の機能成熟及び双極性坊錐体の後続の確立に必要であると考えられている。小さな妨害RNA(siRNA)技術を介しての細胞PLK1の欠失によっても、このタンパク質が複数の有糸分裂プロセス及び細胞質分裂の完了に必要であることが確認されている[41]。

【0097】

本発明のさらに好ましい一実施形態では、式Iaの化合物を、PLK1を阻害するに十分な量で投与する。

【0098】

3種のヒトPLKのうち、PLK1が最もよく同定されている；これは、有糸分裂の開始を含むいくつかの細胞分裂周期効果を[42、43]、DNA損傷チェックポイント活性を[44、45]、後期促進複合体の調節を[46～48]、プロテアソームのリン酸化を[49]、中心体重複及び成熟を[50]調節する。

【0099】

特に、有糸分裂の開始には、M相促進因子(MPF)、サイクリン依存性キナーゼCDC25C及びB型サイクリンとの複合体の活性が必要である[51]。後者は、細胞周期のS及びG2相の間に蓄積され、WEE1、MINK1及びMYT1キナーゼによるMPF複合体の阻害リン酸化を促進する。G2相の終了時には、両特異性フォスファターゼCDC25Cによる対応する脱リン酸化が、MPFの活性を引き起こす[52]。界面相では、サイクリンBは、細胞質に局在し[53]、次いでこれは、前期の間にリン酸化されるが、この事象は、核転座を誘発する[54、55]。前記の間の活性MPFの核蓄積は、M相事象を開始するために重要であると考えられる[56]。しかしながら、CDC25Cにより妨害されない限り、核MPFは、WEE1によって不活性なままである。間期の間は細胞質に局在化されているフォスファターゼCDC25C自体も、前記では核中に蓄積している[57～59]。サイクリンB[60]及びCDC25C[61]の両方の核侵入は、PLK1によるリン酸化を介して促進される[43]。このキナーゼは、M相開始の重要な調節子である。

【0100】

特に好ましい一実施形態では、式Iaの化合物は、PLK1のATP-拮抗性阻害剤である。

【0101】

本文脈では、ATP拮抗作用とは、PLK触媒作用、即ち、ATP結合を損なうか、破壊するように酵素の活性部位で可逆的又は不可逆的に結合することにより、ATPから高分子PLK基質へのリン転移を低減又は阻止する阻害剤化合物の能力に関する。

【0102】

他の好ましい実施形態では、式Iaの化合物を、PLK2及び/又はPLK3を阻害するに十分な量で投与する。

【0103】

10

20

30

40

50

哺乳動物 P L K 2 (S N K としても知られている) 及び P L K 3 (P R K 及び F N K としても知られている) は元々、直接の初期遺伝子産物であることが判明していた。 P L K 3 キナーゼ活性は、後期 S 及び G 2 相の間にピークに達することが判明している。これは、D N A 損傷チェックポイント活性及び深刻な酸化応力の間にも活性化する。さらに P L K 3 は、細胞内において微小管力学及び中心体機能の調節で重要な役割を果たし、制御を逸脱した P L K 3 発現は、細胞周期の停止及びアポトーシスをもたらす [62] 。 P L K 2 は、3 種の P L K のうちで最もよく理解されていない相同体である。 P L K 2 及び P L K 3 は両方とも、付加的で重要な分裂終了機能を有している可能性がある [35] 。

【 0 1 0 4 】

本発明のさらなる態様は、P L K 依存性障害を治療する方法に関し、この方法は、P L K を阻害するのに十分な量で前記で定義された式 I a の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。 10

【 0 1 0 5 】

好ましくは、P L K 依存性障害は、増殖性障害、さらに好ましくはがんである。

【 0 1 0 6 】

本発明の他の好ましい実施形態では、式 I a の化合物を、オーロラキナーゼを阻害するのに十分な量で投与する。 20

【 0 1 0 7 】

本発明の他の態様は、オーロラキナーゼ依存性障害を治療する方法に関し、前記の方法は、オーロラキナーゼを阻害するのに十分な量で前記で定義された式 I a の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。 20

【 0 1 0 8 】

好ましくは、オーロラキナーゼ依存性障害は、前記で定義されたウイルス性障害である。 20

【 0 1 0 9 】

薬剤組成物

本発明の他の態様は、1種又は複数の薬学的に許容できる希釈剤、賦形剤又は担体と混合された前記で定義された式 I 及び式 I a の化合物を含有する薬剤組成物に関する。本発明の化合物（薬学的に許容できる塩、エステル及び薬学的に許容できる溶媒和物を含む）を単独で投与することもできるが、これらを通常は、特にはヒトを治療するための薬学的担体、賦形剤又は希釈剤と混合して投与する。薬剤組成物は、ヒト医学及び獣医学におけるヒト又は動物用途のためであってよい。 30

【 0 1 1 0 】

本願明細書に記載の様々異なる形態の薬剤組成物のためのこのような適切な賦形剤の例は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Weller」に見ることができる。

【 0 1 1 1 】

治療用途のための許容できる担体又は希釈剤は、薬剤分野ではよく知られており、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985) に記載されている。 40

【 0 1 1 2 】

適切な担体の例には、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが含まれる。適切な希釈剤の例には、エタノール、グリセロール及び水が含まれる。

【 0 1 1 3 】

薬学的担体、賦形剤又は希釈剤の選択は、投与の所定の経路及び標準的な薬剤学的実施を考慮して選択することができる。薬剤組成物は、担体、賦形剤又は希釈剤として、又はそれらに加えて、適切な結合剤、滑剤、懸濁剤、コーティング剤、可溶化剤を含有してもよい。

【 0 1 1 4 】

50

20

30

40

50

適切な結合剤の例には、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水ラクトース、フリーフローラクトース、ラクトースなどの天然の糖、コーン甘味剤、アラビアゴム、トラガカントなどの天然及び合成ゴム若しくはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0115】

適切な滑剤の例には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。

【0116】

防腐剤、安定剤、染料、さらに着香剤が、薬剤組成物中に加えられていてもよい。防腐剤の例には、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが含まれる。酸化防止剤及び懸濁剤を使用することもできる。

10

【0117】

塩 / エステル

式I、Ia、Ib、Ic又はIdの化合物は、塩又はエステルとして、特には薬学的に許容できる塩又はエステルとして存在してもよい。

【0118】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩には、適切な酸付加塩又は塩基付加塩が含まれる。適切な薬学的塩の概観は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)で見ることができる。例えば、鉱酸、例えは、硫酸、リン酸又はハロゲン化水素酸などの強無機酸と；酢酸などの、1から4個の炭素原子を有する非置換又は置換（例えはハロゲンで）のアルカンカルボン酸などの強有機カルボン酸と；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えは、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸と；ヒドロキシカルボン酸、例えは、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸と；アミノ酸、例えは、アスパラギン酸又はグルタミン酸と；安息香酸と；又はメタン-又はp-トルエンスルホン酸などの非置換又は置換（例えはハロゲンで）の(C₁ ~ C₄) - アルキル-又はアリールスルホン酸などの有機スルホン酸と、塩を形成する。

20

【0119】

エステル化される官能基に応じて、有機酸又はアルコール／水酸化物を使用して、エステルを形成する。有機酸には、酢酸などの、1から12個の炭素原子を有する非置換又は置換（例えはハロゲンで）のアルカンカルボン酸などのカルボン酸と；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えは、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸と；ヒドロキシカルボン酸、例えは、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸と；アミノ酸、例えは、アスパラギン酸又はグルタミン酸と；安息香酸と；又はメタン-又はp-トルエンスルホン酸などの非置換又は置換（例えはハロゲンで）の(C₁ ~ C₄) - アルキル-又はアリールスルホン酸などの有機スルホン酸が含まれる。適切な水酸化物には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムなどの無機水酸化物が含まれる。アルコールには、非置換又は置換（例えはハロゲンで）されていてもよい1~12個の炭素原子を有するアルカンアルコールが含まれる。

30

【0120】

鏡像異性体 / 互変異性体

前記で検討した本発明のすべての態様で、本発明は、適切な場合には、式I、Ia、Ib、Ic又はIdの化合物の鏡像異性体及び互変異性体すべてを含む。当技術分野の専門家であれば、光学特性（1種又は複数のキラル炭素原子）又は互変異性特性を有する化合物を認識するであろう。対応する鏡像異性体及び/又は互変異性体は、当技術分野で知られている方法により単離／調製することができる。

40

【0121】

立体異性体及び幾何異性体

本発明の化合物のうちの数種は、立体異性体及び/又は幾何異性体として存在すること

50

があり、例えば、これらは、1個又は複数の不斉及び／又は幾何中心を有する事があるので、2種又はそれ以上の立体異性形態及び／又は幾何異性形態で存在し得る。本発明は、これら阻害剤の個々の立体異性体及び幾何異性体並びにこれらの混合物のすべての使用を考慮している。請求項中で使用されている用語は、前記の形態が適切な機能的活性（同じ程度である必要はないが）を残しているならば、これらの形態を包含する。

【0122】

本発明はさらに、薬剤又はその薬学的に許容できる塩の適切な同位体変異すべてを含む。本発明の薬剤又はその薬学的に許容できる塩の同位体変異は、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号を有するが、自然に通常見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置換されているものと定義される。本薬剤及びその薬学的に許容できる塩に導入することができる同位体の例には、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Clなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素及び塩素の同位体が含まれる。本薬剤及びその薬学的に許容できる塩の一定の同位体変異、例えば、³H又は¹⁴Cなどの放射性同位体が導入されているものは、薬物及び／又は基質組織分布研究で使用することができる。トリチウム、即ち³H及び炭素-14、即ち¹⁴C同位体は、調製のその容易さ及び検出性において特に好ましい。さらに、ジウテリウム、即ち²Hなどの同位体で置換すると、比較的大きな代謝安定性、例えば、高いin vivo半減期又は低い用量要求により、一定の治療的有利さが得られ、したがって、環境によっては、好ましい。本発明の薬剤及び本発明のその薬学的に許容できる塩の同位体変異は通常、適切な試薬の適切な同位体変異を使用することにより、慣用の手順で調製することができる。

【0123】

溶媒和物

さらに本発明は、本発明の化合物の溶媒和物形態の使用を含む。請求項中で使用される用語は、これらの形態を包含する。

【0124】

多形体

さらに本発明は、その様々な結晶形、多形、無水形、含水形である本発明の化合物に関する。化学化合物は、精製方法を僅かに変換することによりこのように形態のいずれかの形態で、及び又はこのような化合物の合成調製で使用される溶剤を僅かに変換することにより単離された形態で単離することは、薬学工業の範囲内では、十分に確立されている。

【0125】

プロドラッグ

さらに本発明は、プロドラッグの形態である本発明の化合物を含む。このようなプロドラッグは通常、ヒト又は哺乳動物対象に投与されると変更が元に戻りうるように1個又は複数の適切な基が変更されている式I、Ia、Ib、Ic又はIdの化合物である。このような逆戻りは通常、このような対象に自然に存在する酵素によるが、第2の薬剤をこのようなプロドラッグと一緒に投与して、in vivoで逆戻りを実施することも可能である。このような変異の例には、エステル（例えば、前記のいずれか）が含まれ、ここで、逆戻りは、エステラーゼなどにより実施されうる。他のこのような系は、当技術分野の専門家によく知られているであろう。

【0126】

投与

本発明の薬剤組成物は、投与の経口、直腸、腔、非経口、筋肉内、腹腔内、動脈内、くも膜下、気管支内、皮下、皮内、静脈内、鼻、頬又は舌下経路に適している。

【0127】

経口投与では、個々の使用は、圧縮錠剤、丸薬、錠剤、ゲル剤（gellules）、ドロップ剤及びカプセルにより行われる。好ましくは、これらの組成物は1用量当たり、1から250mg、さらに好ましくは10～100mgの活性成分を含有する。

10

20

30

40

50

【0128】

投与の他の形態には、静脈内、動脈内、クモ膜下、皮下、皮内、腹腔内又は筋肉内で注射することができ、滅菌されているか滅菌可能な溶液から調製される溶液又はエマルションが含まれる。本発明の薬剤組成物はさらに、座薬、膣座薬、懸濁液、エマルジョン、ローション、軟膏、クリーム、ゲル、スプレー、溶液又は散布剤の形態であってもよい。

【0129】

経皮投与の別の手段は、皮膚パッチの使用による。例えば、活性成分を、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性エマルションからなるクリームに導入することができる。活性成分を1から10重量%の濃度で、必要ならば安定剤及び防腐剤を伴う白色ろう又は白色軟質パラフィン基剤からなる軟膏に導入することもできる。

10

【0130】

注射可能な形態は、1用量当り10～1000mg、好ましくは10～250mgの活性成分を含有していてもよい。

【0131】

組成物を、単位剤形に、即ち、1単位用量若しくは複数又は小単位の単位用量を含有する別々のポーションの形態で処方することができる。

【0132】

用量

当技術分野の専門家は、過度に実験しなくても、対象に投与するための即時的組成物の1つの適切な用量を簡単に決定することができる。通常、医師は、個々の患者に最も適した実際の用量を決定し、これは、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用長さ、年齢、体重、全身健康、性別、食事、投与方法及び時間、排出時間、薬物の組合せ、特定の症状の重度、個別に行われる治療を含む様々なファクターに左右される。本願明細書に記載の用量は、平均的なケースの例である。勿論、より高い又はより低い用量範囲が有利である個々の状況も存在し、そのような場合も、本発明の範囲内である。

20

【0133】

必要に応じて、薬剤を、0.01から30mg/体重kg、例えば0.1から10mg/kg、さらに好ましくは0.1から1mg/体重kgで投与することができる。

30

【0134】

例示的な実施形態では、10から150mg/日の1回又は複数回用量を患者に投与する。

【0135】

組合せ

特に好ましい一実施形態では、本発明の1種又は複数の化合物を、1種又は複数の他の治療活性剤、例えば、市場で入手可能な既存の薬物と組み合わせて投与する。このような場合、本発明の化合物を、1種又は複数の他の活性剤と連続して、それと同時に、又はそれに続いて投与することができる。

【0136】

例えば、抗がん剤は通常、組み合わせて使用すると、より効果的であることは知られている。特に、併用療法は、主な毒性、作用機序及び耐性機序の重複を回避するために望ましい。さらに、大抵の薬物をその最大許容用量で、このような用量間の最短間隔で投与することが望ましい。化学治療薬を組み合わせることの主な利点は、ことのことにより、生化学的相互作用を介して相加効果又はありうる相乗効果を促進することができ、さらに、单一剤を用いての当初化学療法に応答するであろう初期腫瘍細胞での耐性の出現を低減することができる。薬物の組合せを選択する際の生化学的相互作用の利用の例は、5-フルオロウラシルの活性細胞内代謝産物とそのターゲットとの結合、即ちチミジル酸シンターゼを増大させるロイコボリンを投与すると、その細胞毒性効果が増大することにより証明される。

40

【0137】

50

現在のがん及び白血病の治療では、多数の組合せが使用されている。医学的実践のより広範な概観は、E. E. Vokes及びH. M. Golomb編、Springer出版の「Oncologic Therapies」に見ることができる。

【0138】

最初に特定のがんを、又はそのがんに由来する細胞系の治療において有用であると知られているか、有用であると思われる薬剤と共に、試験化合物の成長阻害活性を研究することにより、有利な組合せを提示することができる。この手順は、薬剤を投与する順番、即ち、輸送前、それと同時、又はその後を決定するために使用することもできる。このようなスケジューリングは、本願明細書で同定されている周期活性薬すべての形態であってよい。

10

【0139】

アッセイ

本発明の他の態様は、1種又は複数のプロテインキナーゼを阻害することが可能である他の候補化合物を同定するアッセイで、本発明の化合物を使用することに関する。

【0140】

本発明の他の態様は、サイクリン依存性キナーゼ、オーロラキナーゼ、GSK及びPLKの1種又は複数を阻害することが可能である他の候補化合物を同定するアッセイで、本発明の化合物を使用することに関する。

【0141】

好ましくは、このアッセイは、競合結合アッセイである。

20

【0142】

さらに好ましくは、競合結合アッセイは、本発明の化合物とプロテインキナーゼ及び候補化合物とを接触させ、本発明の化合物とプロテインキナーゼとの相互作用に何らかの変化を検出することを含む。

【0143】

本発明の一態様は、

(a) 前記のアッセイ方法を行うステップと；

(b) リガンド結合ドメインに結合することが可能である1種又は複数のリガンドを同定するステップと；

(c) 前記の1種又は複数のリガンドを多量に調製するステップ

30

とを含むプロセスに関する。

【0144】

本発明の他の態様は、

(a) 前記のアッセイ方法を行うステップと；

(b) リガンド結合ドメインに結合することが可能である1種又は複数のリガンドを同定するステップと；

(c) 前記の1種又は複数のリガンドを含有する薬剤組成物を調製するステップとを含むプロセスを提供する。

【0145】

本発明の他の態様は、

40

(a) 前記のアッセイ方法を行うステップと；

(b) リガンド結合ドメインに結合することが可能である1種又は複数のリガンドを同定するステップと；

(c) リガンド結合ドメインに結合することが可能である1種又は複数のリガンドを改質するステップと；

(d) 前記のアッセイ方法を行うステップと；

(e) 場合によって、前記の1種又は複数のリガンドを含有する薬剤組成物を調製するステップとを含むプロセスを提供する。

【0146】

50

さらに本発明は、前記の方法により同定されたリガンドに関する。

【0147】

本発明のさらに他の態様は、前記の方法により同定されたリガンドを含有する薬剤組成物に関する。

【0148】

本発明の他の態様は、増殖性障害、ウイルス疾患、CNS障害、脳卒中、脱毛症及び糖尿病を治療する際に使用するための薬剤組成物の調製において、前記の方法により同定されたりガンドを使用することに関する。

【0149】

好ましくは、前記の候補化合物を、本発明の化合物の慣用のSAR変更により生じさせ
る。

【0150】

本願明細書で使用する場合、「慣用のSAR変更」とは、化学的誘導化により所定の化合物を変更するために当技術分野で知られている標準的な方法に関する。

【0151】

前記の方法を使用して、1種又は複数のプロテインキナーゼの阻害剤として使用可能なリガンドをスクリーニングすることができる。

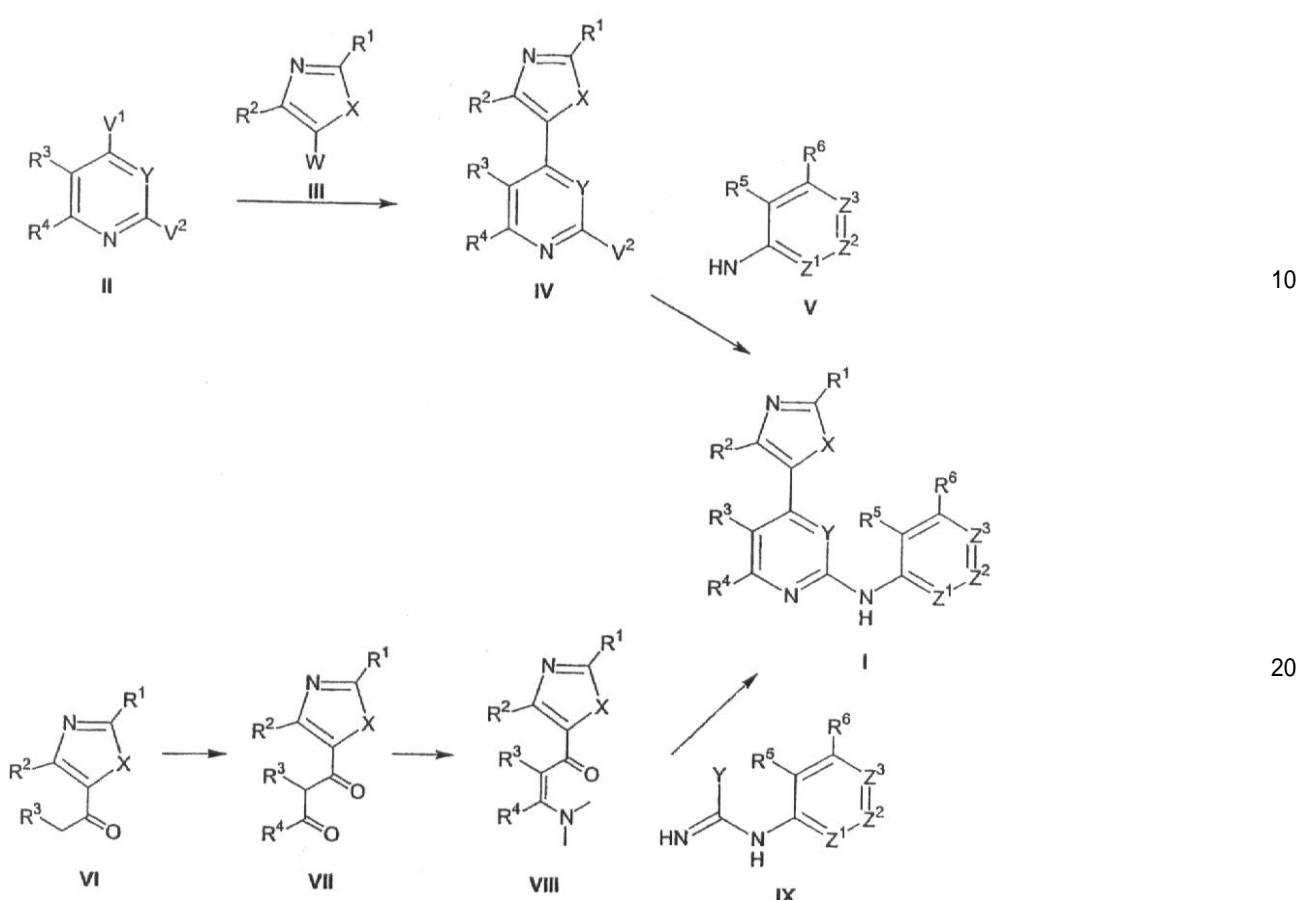
【0152】

合成

当技術分野で知られている方法により、一般構造I及びIaの化合物を調製することができる。式I及びIaの化合物を調製する2種の簡便な合成経路を下記のスキーム1に示す：

【0153】

【化6】



スキーム 1

30

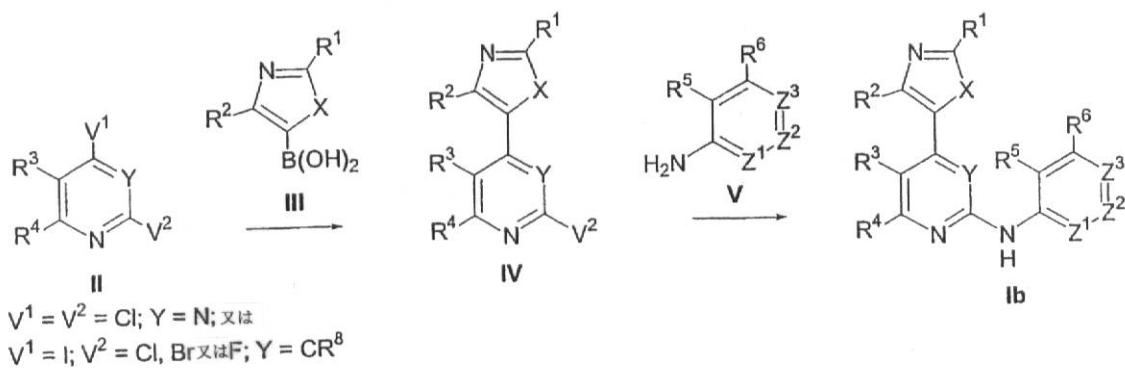
ヘテロアリールボロン酸(III、W = B(OH)₂)又はその誘導体[63]と2,4-ジハロゲン化ピリミジン(II; 例えばV¹ = V² = Cl、Y = N)又はピリジン(II; 例えばV¹ = I、V² = Cl、Br又はF、Y = CR⁸)[64]とのパラジウム触媒による架橋により、4-ヘテロアリール化2-ハロゲノピリミジンIVが得られ、これを、アニリンVでアミノ化する。若しくは、YがNである場合、例えばフリーデルクラフツアシリ化を介して複素環式前駆体化合物から調製することができるアシル複素環化合物VIを、例えばR⁴COC1でさらにアシル化して、ジケトンVIIを得る。次いで、これらをアミノ化して、VIII[65]にし、続いて、アリールグアニジンIXと縮合させる[66]。

【0154】

したがって、本発明のさらなる態様は、前記で定義された式Ibの化合物を調製する方法に関し、この方法は:

【0155】

【化7】



10

(i) 式IIIのヘテロアリールボロン酸と式IIの2,4-ジハロゲン化ピリミジン又はピリジンとを反応させて、式IVの化合物を形成するステップと；

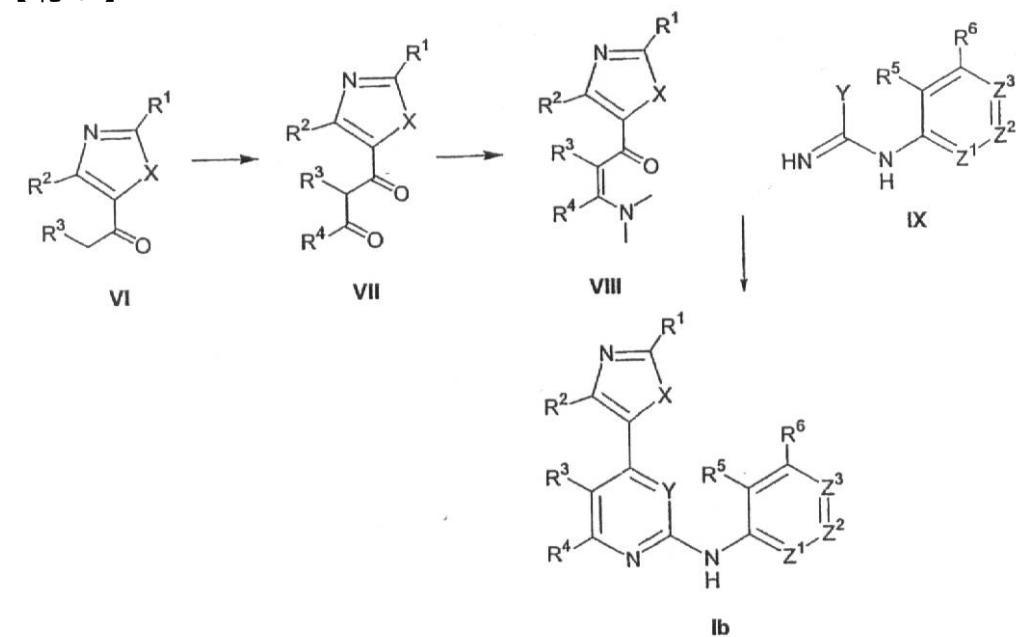
(ii) 前記の式IVの化合物と式Vのアニリンとを反応させて、式Ibの化合物を形成するステップとを含む。

【0156】

本発明のさらに他の態様は、前記で定義された式Ibの化合物を調製する方法に関し、前記の方法は：

【0157】

【化8】



20

30

(i) 式VIのアシリル複素環化合物と R^4COCl とを反応させて、式VIIのジケトンを形成するステップと；

(ii) 前記の式VIIのジケトンを式VIIIの化合物に変換するステップと；

(iii) 前記の式VIIIの化合物と式IXのアリールグアニジンとを反応させて、前記の式Ibの化合物を形成するステップとを含む。

【0158】

さらに本発明を、次の非制限的実施例により記載する。

【実施例】

【0159】

一般

Vydac 218TP54カラム (C_{18} 逆相固定相; $4.5 \times 250 \text{ mm}$ カラム) を使用し、示されているような水中のアセトニトリル (0.1% の CF_3COOH 含有) の直線勾配、続いて定組成溶離を用いて $1 \text{ mL}/\text{分}$ で溶離して、HPLC 保持時間 (t_R)

40

50

)を測定した。UVモニター(254nm)を使用した。他に記載のない限り、精製処理はすべて、シリカゲル60A(粒径35~70ミクロン)を使用して行った。500MHz装置を使用して、¹H-NMRスペクトルを記録した。化学シフトを、標準としてTMSを使用してppmで示し、結合定数(J)を、Hzで示す。質量スペクトルを、陽イオン又は陰イオンエレクトロスプレー(ESI)、或いは遅延抽出マトリックス支援レーザ脱離イオン化飛行時間(DEMALDI-TOF)条件下に記録した。

【0160】

本発明の選択化合物の構造を、表1に示す。

【0161】

[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-3-イルアミン(1) 10

3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-プロペノン(0.30g、1.56mmol)、二塩酸N-ピリジン-3-イル-グアニジン(0.39g、1.87mmol)及びK₂CO₃(0.54g、3.93mmol)からなる2-メトキシエタノール(9mL)中の混合物を環流下に18時間加熱した。混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物をSiO₂ゲルクロマトグラフィーにより精製した。EtOAcからの再結晶化の後に、表題の化合物(0.11g、24%)が淡褐色の固体として得られた：融点159~162。¹H-NMR(DMSO-d₆)：2.63(s, 3H, CH₃)，2.65(s, 3H, CH₃)，7.14(d, 1H, J = 5.4 Hz, ピリミジン-H)，7.32(dd, 1H, J = 8.1, 4.4 Hz, ピリジン-H)，8.16-8.19(m, 2H, ピリジン-H)，8.55(d, 1H, J = 5.4 Hz, ピリミジン-H)，8.92(d, 1H, J = 2.4 Hz, ピリジン-H)，9.86(bs, 1H, NH). MS(DE MALDI-TOF) m/z 283.17 [M]⁺，C₁₄H₁₃N₅S(理論値=283.35). 20

【0162】

3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-ピリジニウム(2)

化合物1(0.035g、0.12mmol)の無水Me₂CO(6mL)溶液をヨードメタン(12μL、0.19mmol)で処理した。環流で18時間加熱した後に、反応混合物を室温まで冷却し、上澄みをデカンテーションした。残った淡褐色の固体をEt₂Oで洗浄し、真空下に乾燥させると、表題の化合物(1.7mg、33%)が得られた：融点297~300。¹H-NMR(DMSO-d₆)：2.66(s, 3H, CH₃)，2.67(s, 3H, CH₃)，4.38(s, 3H, N-CH₃)，7.35(d, 1H, J = 5.1 Hz, ピリミジン-H)，8.04(t, 1H, J = 5.5 Hz, ピリジン-H)，8.57-8.59(m, 2H, pyridine-H)，8.68(d, 1H, J = 5.4 Hz, ピリミジン-H)，9.44(s, 1H, ピリジン-H)，10.75(s, 1H, NH). MS(DE MALDI-TOF) m/z 299.97 [M+H]⁺，C₁₅H₁₆N₅S(理論値=298.39). 30

【0163】

5-[2-(6-クロロ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3,4-ジメチル-3H-チアゾール-2-オン(4)

5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-3,4-ジメチル-3H-チアゾール-2-オン(120mg、5.0mmol)及び硝酸N-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-グアニジン(170mg、7.0mmol)(HNO₃の存在下に、MeCN(5mL)中で、6-クロロ-ピリジン-3-イルアミンをシアナミド水溶液でグアニル化することにより調製)からなる混合物をNaOH(0.60g、15mmol)で処理した。マイクロ波反応器(Smith Creator、Personal Chemistry社製)中、160℃で20分間加熱した後に、溶剤を蒸発させ、残留物をSiO₂ゲルクロマトグラフィー(EtOAc/PE、1:1)により精製した。MeOHからの再結晶化の後に、表題の化合物(9.7mg、58%)が灰色の固体として得られた。分析R P - HPLC: t_R = 17.8分(0~60% MeCN、純度>95%)。¹H-NMR(DMSO-d₆)：d 2.61(s, 3H, CH₃)，3.33(s, 3H, CH₃)，7.09(d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジン-H)，7.51(d, 1H, J = 8.5 Hz, ピリジン-H)，8.27(m, 1H, ピリジン-H)，8.53(d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジン-H)，8.81(1H, d, J = 2.75 Hz, ピリジン-H). MS(ESI⁺) m/z 334.04 [M+H]⁺，(理論値=33.50

3.80) .

【 0 1 6 4 】

次の化合物を同様の方法で調製した :

(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (3)。

黄色の固体 (29%)。分析 R P - H P L C : $t_R = 20.3$ 分 (0 ~ 60% M e C N、純度 > 95%)。¹H-NMR (CD₃OD): d 2.68 (s, 3H, CH₃), 2.69 (s, 3H, CH₃), 7.14 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジン-H), 7.38 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリジン-H), 8.24 (m, 1H, ピリジン-H), 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジン-H), 8.78 (1H, d, J = 2.5 Hz, ピリジン-H) .

10

【 0 1 6 5 】

[4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (5)。

黄色の固体。分析 R P - H P L C : $t_R = 8.6$ 分 (10 ~ 70% M e C N、純度 > 95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): d 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.75 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ピリジン-H), 6.85 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジン-H), 7.49 (s, 2H, NH₂), 7.97 (m, 1H, ピリジン-H), 8.28 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジン-H), 8.54 (sbr, 1H, ピリジン-H), 9.32 (sbr, 1H, NH) . MS (ESI⁺) m/z 315.14 [M+H]⁺, C₁₄H₁₄N₆OS (理論値 = 314.37) .

【 0 1 6 6 】

[4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (6)。

淡黄色の固体。分析 R P - H P L C : $t_R = 12.1$ 分 (10 ~ 70% M e C N、純度 > 95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): d 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ピリジン-H), 7.05 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジン-H), 7.99 (m, 1H, ピリジン-H), 8.48 (m, 2H, ピリミジン-H and ピリジン-H), 9.56 (sbr, 1H, NH) . MS (ESI⁺) m/z 314.01 [M+H]⁺, C₁₅H₁₅N₅OS (理論値 = 313.38) .

20

【 0 1 6 7 】

[4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (7)。

茶色の固体。分析 R P - H P L C : $t_R = 10.6$ 分 (10 ~ 70% M e C N、純度 > 95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): d 2.42 (s, 3H, CH₃), 6.95 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジン-H), 7.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリジン-H), 7.55 (sbr, 2H, NH₂), 8.12 (m, 1H, ピリジン-H), 8.36 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジン-H), 8.88 (m, 1H, ピリジン-H), 9.77 (sbr, 1H, NH) . MS (ESI⁺) m/z 319.00 [M+H]⁺, C₁₃H₁₁CIN₆S (理論値 = 318.79) .

30

【 0 1 6 8 】

(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (8)。

茶色の固体。分析 R P - H P L C : $t_R = 9.2$ 分 (10 ~ 70% M e C N、純度 > 95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): d 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.23 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.75 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ピリジン-H), 6.86 (d, 1H, J = 4.5 Hz, ピリミジン-H), 7.98 (m, 1H, ピリジン-H), 8.04 (sbr, 1H, NH), 8.28 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジン-H), 8.50 (m, 1H, ピリジン-H), 9.32 (sbr, 1H, NH) . MS (ESI⁺) m/z 329.04 [M+H]⁺, C₁₅H₁₆N₆OS (理論値 = 328.39) .

40

【 0 1 6 9 】

(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (9)。

茶色の固体。分析 R P - H P L C : $t_R = 11.3$ 分 (10 ~ 70% M e C N、純度 > 95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): d 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.25 (s, 3H, CH₃), 6.97 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジン-H), 7.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリジン-H), 8.37 (m, 1H, ピ

50

リジン-H), 8.37 (m, 1H, ピリミジン-H), 8.84 (m, 1H, ピリジン-H), 9.77 (sbr, 1H, NH). MS (ESI⁺) m/z 333.01 [M+H]⁺, C₁₄H₁₃CIN₆S (理論値 = 332.81).

【0170】

[4 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (10)

茶色の固体。分析 RP - HPLC: t_R = 10.1分 (10 ~ 70% MeCN、純度 > 95%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): d 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.08 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 1H, OCH₃), 6.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリジン-H), 6.88 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジン-H), 8.04 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリジン-H), 8.29 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジン-H), 8.44 (m, 1H, ピリジン-H), 9.33 (sbr, 1H, NH). MS (ESI⁺) m/z 343.14 [M+H]⁺, C₁₆H₁₈N₆OS (理論値 = 342.42). 10

【0171】

3 - エチル - 5 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3H - チアゾール - 2 - オン (11)

茶色の固体 (39%). 分析 RP - HPLC: t_R = 15.6分 (0 ~ 60% MeCN、純度 > 95%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): d 1.15 (t, 3H, J = 6.83 Hz, CH₃), 2.55 (s, 1H, CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.26 (m, 2H, CH₂), 6.79 (d, 1H, J = 9.3 Hz, ピリジン-H), 6.91 (d, 1H, J = 5.4 Hz, ピリミジン-H), 7.97 (dd, 1H, J = 9.28, 2.93 Hz, ピリジン-H), 8.38 (d, 1H, J = 5.37 Hz, ピリミジン-H), 8.44 (d, 1H, J = 2.93, ピリジン-H), 9.50 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): d 14.5, 14.7, 37.3, 53.7, 109.0, 110.3, 128.4, 131.82, 132.4, 137.8, 138.4, 152.7, 159.5, 160.3, 164.7, 170.1. MS (ESI⁺) m/z 342.09 [M+H]⁺, C₁₆H₁₇N₅O₂S (理論値 = 343.40). 20

【0172】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (12)

黄色の固体。分析 RP - HPLC: t_R = 10.1分 (10 ~ 70% MeCN、純度 100%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): d: 1.16 (m, 3H, CH₃), 2.48 (s, 1H, CH₃), 3.26 (m, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ピリジル-H), 6.86 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 7.98 (m, 1H, ピリジル-H), 8.09 (t, 1H, J = 5.5 Hz, ピリジル-H), 8.28 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 8.50 (s, 1H, NH), 9.32 (s, 1H, NH). MS (ESI⁺) m/z 343.25 [M+H]⁺, C₁₆H₁₈N₆OS (理論値 = 342.42). 30

【0173】

{4 - [2 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル} - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (13)

黄色の固体。分析 RP - HPLC: t_R = 18.1分 (10 ~ 70% MeCN、純度 > 95%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): d: 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.23 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.41 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.75 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ピリジル-H), 6.87 (d, 1H, J = 5.4 Hz, ピリミジニル-H), 7.99 (dd, 1H, J = 2.9, 8.8 Hz, ピリジル-H), 8.18 (s, 1H, NH), 8.29 (d, 1H, J = 5.4 Hz, ピリミジニル-H), 8.51 (d, 1H, J = 2.9 Hz, ピリジル-H), 9.33 (s, 1H, NH). MS (ESI⁺) m/z 373.75 [M+H]⁺, C₁₇H₂₀N₆O₂S (理論値 = 372.45). 40

【0174】

[4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン (14)

黄色の固体。分析 RP - HPLC: t_R = 16.5分 (0 ~ 60% MeCN、純度 100%). ¹H-NMR (CDCl₃) d: 2.01 (m, 4H, CH₂), 2.66 (s, 3H, CH₃), 2.71 (s, 3H, CH₃), 3.47 (m, 3H, CH₃), 6.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリジル-H), 6.84 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 7.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリミジニル-H), 8.24 (d, 1H, J = 3.0, ピリミジニル-H), 8.34 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H). MS (ESI⁺) m/z 53.32 [M+H]⁺, C₁₈H₂₀N₆S (理論値 = 352.46). 50

【0175】

[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アミン(15)

黄色の固体。分析R P - H P L C : $t_R = 7.1$ 分 (10 ~ 70% M e C N、純度 100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) d: 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.40 (m, 4H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.84 (sbr, 3H, CH₃), 3.36 (m, 4H, CH₂), 6.79 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ピリミジニル-H), 6.82 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 7.86 (dd, 1H, J = 2.0, 8.5 Hz, ピリミジニル-H), 8.02 (m, 1H, NH), 8.26 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 8.45 (d, 1H, J = 2.5 Hz, ピリミジニル-H), 9.16 (s, 1H, NH). MS (ESI⁺) m/z 397.36 [M + H]⁺, C₁₉H₂₄N₈S (理論値 = 396.51).

【0176】

(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-[4-(4-メチル-2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(16)

黄色の固体。分析R P - H P L C : $t_R = 11.5$ 分 (10 ~ 70% M e C N、純度 > 95%).¹H-NMR (DMSO-d₆) d: 2.48 (s, 3H, CH₃), 3.46 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂), 3.71 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ピリミジニル-H), 6.91 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 8.04 (dd, 1H, J = 3.0, 9.0 Hz, ピリミジニル-H), 8.33 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 8.43 (d, 1H, J = 2.5 Hz, ピリミジニル-H), 9.39 (s, 1H, NH). MS (ESI⁺) m/z 385.48 [M + H]⁺, C₁₈H₂₀N₆O₂S (理論値 = 384.46).

【0177】

キナーゼアッセイ

前記の実施例からの化合物を、様々なプロテインキナーゼの酵素活性を阻害するその能力に関して調査した。ATPから適切なポリペプチド基質への放射性リン酸塩の導入を測定することにより、これを達成することができた。組換えプロテインキナーゼ及びキナーゼ複合体を製造するか、市場で得た。96ウェルプレート並びに活性酵素 2 ~ 4 μgと共に適切な基質が加えられている適切なアッセイ緩衝液（通常、25 mM の - グリセロホスフェート、20 mM の MOPS、5 mM の EGTA、1 mM の DTT、1 mM の Na₃VO₃、pH 7.4）を使用して、アッセイを行った。Mg / ATP 混合物 (15 mM の MgCl₂ + [-³²P] - ATP 1 ウェル当り 30 ~ 50 kBq を示す 100 μM の ATP) を加えることにより、反応を開始させ、混合物を、必要ならば 30 でインキュベーションした。氷の上で反応を停止させ、続いて、p 81 フィルタープレート又は G F / C フィルタープレート (Whatman Polyfiltrronics社製、Kent、UK) を介して濾過した。75 mM のオルトリン酸水溶液で 3 回洗浄した後に、プレートを乾燥させ、シンチラントを加え、シンチレーションカウンタ (TopCount, Packard Instruments社製、Pagbourne、Berks、UK) で導入された放射能を測定した。キナーゼアッセイのための化合物を、DMSO 中 10 mM のストックとして製造し、アッセイ緩衝液中 10% DMSO に希釈した。曲線当てはめソフトウェア (GraphPad Prism version 3.00 for Windows、GraphPad Software社製、San Diego、California、USA) を使用して、データを分析し、IC₅₀ 値を決定した（キナーゼ活性を 50% 阻害する試験化合物濃度）。本発明の選択化合物の IC₅₀ 値を、表 1 に示す。

【0178】

MTT 細胞毒性アッセイ

前記の実施例からの化合物を、ATCC (American Type Culture Collection、10801 University Boulevard、Manessas、VA 20110-2209、USA) から得たヒト腫瘍細胞系を使用する標準的な細胞増殖アッセイに掛けた。標準的な 72 時間 MTT (チアゾリルブルー：臭化 3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウム) アッセイを行った (67、68)。要するに、細胞を、倍加時間に応じて 96 ウェルプレートに播種し、37 で一晩インキュベーションした。試験化合物を、DMSO 中で

調製し、1/3希釈系を100μL細胞培地で調製し、細胞に加え(三重に)、37℃で72時間インキュベーションした。MTTを、細胞培地中5mg/mLのストックとして製造し、濾過滅菌した。細胞から媒質を除去し、続いて、PBS200μLで洗浄した。次いで、MTT溶液を1ウェル当り20μLで加え、暗所で、37℃で4時間インキュベーションした。MTT溶液を除去し、細胞を再び、PBS200μLで洗浄した。攪拌しながらMTT染料を、1ウェル当りDMSO200μLと共に溶かした。540nmで吸光度を読み取り、曲線当てはめソフトウェア(GraphPad Prism version 3.00 for Windows、GraphPad Software社製、San Diego、California、USA)を使用して、データを分析し、IC₅₀値を決定した(細胞成長を50%阻害する試験化合物濃度)。本発明の選択化合物のIC₅₀値を、表2に示す。

10

【0179】

本発明の前記の態様の様々な変更及び変化は、本発明の範囲及び意図を逸脱することなく、当技術分野の専門家には明らかであろう。本発明を、特定の好ましい実施形態に関して記載したが、請求のように、本発明をこのような特定の実施形態に不当に限定すべきではないことは理解されたい。実際に、当業者には明らかである本発明の実施における前記の方法の様々な変更は、請求項の範囲内にあるものとする。

【0180】

【表1】

実施例化合物の構造及び様々なプロテインキナーゼに対する阻害活性

No.	構造	名称	キナーゼ阻害 K_i (μM)						
			CDK1/サイクリンB	CDK2/サイクリンA	CDK2/サイクリンE	CDK4/サイクリンD1	CDK7/サイクリンH	CDR9/サイクリンT1	GSK3 β
1		[4-(2,4-dimethylthiazole-5-yl)-2-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl] -2-aminopyridine			0.11	0.34		0.08	
2		3-[4-(2,4-dimethylthiazole-5-yl)-2-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]ammonium		1.5	4.1				
3		(6-chloro-5-(2-(4-(2,4-dimethylthiazole-5-yl)-2-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino)pyridine	4.2	1.7	0.35	0.66	7.2	0.97	0.11
4		5-(2-(6-chloro-4-(2-(4-(2,4-dimethylthiazole-5-yl)-2-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino)pyridin-3-yl)-3,4-dimethylthiazole-2-yl)oxazolidin-2-one	1.5		0.14			0.021	0.01
5		5-(2-(4-(2-amino-4-(2,4-dimethylthiazole-5-yl)-2-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino)pyridin-3-yl)-2-methoxyphenylmethanol	5.5	0.95	0.07	0.06	0.71	0.005	0.35
6		5-(2-(4-(2,4-dimethylthiazole-5-yl)-2-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino)pyridin-3-yl)methanol	2.8	1.4	0.13	0.46	1.4	0.28	

10

20

30

40

7		[4-(2-Aミノ-4メチル-チアゾール-5-イル)-ビリミジン-2-イル]-[6-クロロ-ピリジン-3-イル]-アミン	2.0	0.86	0.05	0.07	1.5	0.005	0.16
8		(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ビリミジン-2-イル]-アミン	0.84	0.27	0.03	0.04	0.43	0.006	0.05
9		(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ビリミジン-2-イル]-アミン		0.48	0.08	0.98		0.11	1.0
10		[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[6-メトキシ-ピリジン-3-イル]-アミン	1.2	0.33	0.12	0.07	2.3	0.14	0.11
11		3-エチル-5-[2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ビリミジン-4-イル]-4-メチル-3H-チアゾール-2-オン	3.4	0.37	0.11	1.2	0.23	0.027	0.01 ₃
12		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[6-メトキシ-ピリジン-3-イル]-アミン	0.10	0.03	0.05	0.08	0.13	0.09	0.06

10

20

30

13		{4-[2-(2-メトキシエチルアミノ)-4-メチルチアゾール-5-イル]-2-ピリミジン-2-イル)-(6-メトキシピリジン-3-イル)-アミン	2.3	0.95	0.25	0.25	0.65	0.12	0.10
14		[4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-2-ピリミジン-2-イル)-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	2.1	1.4		2.6	0.73	0.10	0.12
15		[4-(4-ジメチル-2-メチルアミノチアゾール-5-イル)-2-ピリミジン-2-イル)-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アミン		1.5		0.08	0.28	0.08	2.9
16		(6-メトキシピリジン-3-イル)-[4-(4-メチル-2-モルホリン-4-イルチアゾール-5-イル)-2-ピリミジン-2-イル]-アミン							

10

20

【 0 1 8 1 】

【表2】

*in vitro*での形質転換ヒト細胞系に対する実施例化合物の抗増殖性活性

化合物番号	72-h MTT IC ₅₀ (μM)					
	細胞系			平均		
	A549	HT29	Saos-2			
1	3.2	3.7	3.7	3.6	±	0.3
2	11.6	86.0	48.5	48.7	±	37.2
3	9.8	2.8	4.4	5.7	±	3.7
4	1.1	0.6	1.7	1.1	±	0.6
5	3.5	4.0	3.1	3.5	±	0.4
6	5.1	1.4	7.5	4.6	±	3.1
7	3.3	3.4	3.1	3.2	±	0.1
8	1.4	2.0	1.7	1.7	±	0.3
9	3.7	4.7	5.2	4.6	±	0.8
10	2.4	1.7	1.8	2.0	±	0.4
12	1.2	0.8	1.5	1.2	±	0.4
14	0.3		0.32	0.3	±	0.0

10

20

30

40

50

[参考文献]

1. Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002, 298, 1912-1934.
2. Kostich, M.; English, J.; Madison, V.; Gheys, F.; Wang, L. et al. Human members of the eukaryotic protein kinase family. *Genome Biology* 2002, 3, research0043.0041-0043.0012.
3. Dancey, J.; Sausville, E. A. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2003, 2, 296-313.
4. Cockerill, G. S.; Lackey, K. E. Small molecule inhibitors of the class 1 receptor tyrosine kinase family. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2002, 2, 1001-1010.
5. Fabbro, D.; Ruetz, S.; Buchdunger, E.; Cowan-Jacob, S. W.; Fendrich, G. et al. Protein kinases as targets for anticancer agents: from inhibitors to useful drugs. *Pharmacol. Ther.* 2002, 93, 79-98.
6. Cohen, P. Protein kinases - the major drug targets of the twenty-first century? *Nat. Rev. Drug Disc.* 2002, 1, 309-315.
7. Bridges, A. J. Chemical inhibitors of protein kinases. *Chem. Rev.* 2001, 101(8), 2541-2571.
8. Wang, S.; Meades, C.; Wood, G.; Osnowski, A.; Fischer, P. M. N-(4-(4-methylthiazol-5-yl) pyrimidin-2-yl)-N-phenylamines as antiproliferative compounds. *PCT Int'l. Patent Appl. Publ.* WO 2003029248; Cyclacel Limited, UK.
9. Wu, S. Y.; McNaue, I.; Kontopidis, G.; McClue, S. J.; McInnes, C. et al. Discovery of a Novel Family of CDK Inhibitors with the Program LIDAEUS: Structural Basis for Ligand-Induced Disorder of the Activation Loop. *Structure* 2003, 11, 399-410.
10. Fischer, P. M.; Wang, S.; Wood, G. Inhibitors of cyclin dependent kinases as anti-cancer agent. *PCT Int'l. Patent Appl. Publ.* WO 02/079193; Cyclacel Limited, UK,.

11. Wang, S.; Fischer, P. M. Anti-cancer compounds. US Patent Appl. Publ. 2002/00 19404.
12. Fischer, P. M.; Wang, S. 2-substituted 4-heteroaryl-pyrimidines and their use in the treatment of proliferative disorders. PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 20 01072745; Cyclacel Limited, UK.
13. Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases. Trends Pharmacol. Sci. 2002, 23, 417 -425.
14. Fischer, P. M.; Endicott, J.; Meijer, L. Cyclin-dependent kinase inhibitors. Progress in Cell Cycle Research; Editions de la Station Biologique de Roscoff: Roscoff, France, 2003; pp 235-248.
15. Fravolini, A.; Grandolini, G.; Martani, A. New heterocyclic ring systems from α-hydroxymethylene ketones. V. Reaction of 2-methyl-6-hydroxymethylene-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-7-one with amines and amidines. Gazz. Chim. Ital. 1973, 10 03, 1063-1071.
16. Cleaver, L.; Croft, J. A.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. Chemical studies of the Proteaceae. IX. Synthesis of 5-alkylresorcinols from aliphatic precursors. Aust. J. Chem. 1976, 29, 1989-2001.
17. Fadda, A. A.; El-Houssini, M. S. Synthesis of cyclic ketones by activated nitrides. J. Ind. Chem. Soc. 1990, 67, 915-917.
18. Kost, A. N.; Ovseneva, L. G. Synthesis of 4-substituted dihydroresorcinols. Z 20 h. Obshch. Khim 1962, 32, 3983-3986.
19. Lehmann, G.; Luecke, B.; Schick, H.; Hilgetag, G. 2-Substituted 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoles. Z. Chem. 1967, 7, 422.
20. Bell, R. P.; Davis, G. G. Kinetics of the bromination of some enols and their anions. J. Chem. Soc 1965, 353-361.
21. Fravolini, A.; Grandolini, G.; Martani, A. New heterocyclic ring systems from α-hydroxymethylene ketones. III. Pyrazolobenzothiazoles and thiazolo-benzoisoxazoles. Gazz. Chim. Ital. 1973, 103, 755-769.
22. Bredereck, H.; Effenberger, F.; Botsch, H. Acid amide reactions. XLV. Reactivity of formamidines, dimethylformamide diethyl acetal (amide acetal), and bis(di methylamino)methoxymethane (aminal ester). Chem. Ber. 1964, 97, 3397-3406.
23. Wang D, De la Fuente C, Deng L, Wang L, Zilberman I, Eadie C, Healey M, Stein D, Denny T, Harrison LE, Meijer L, Kashanchi F. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription by chemical cyclin-dependent kinase inhibitors. J. Virol. 2001; 75: 7266-7279.
24. Chen, Y.H.; Hansen, L.; Chen, M.X.; Bjorbaek, C.; Vestergaard, H.; Hansen, T.; Cohen, P.T.; Pedersen, O. Diabetes, 1994, 43, 1234.
25. Nikoulina, S.E.; Ciaraldi, T.P.; Mudaliar, S.; Mohideen, P.; Carter, L.; Henry, R.R. Diabetes, 2000, 49, 263.
26. Goedert, M. Curr. Opin. Gen. Dev., 2001, 11, 343.
27. Mattson, M.P. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2000, 1, 120.
28. Zhu, A.J.; Watt, F.M. Development, 1999, 126, 2285.
29. DasGupta, R.; Fuchs, E. Development, 1999, 126, 4557.
30. Sunkel et al., J. Cell Sci., 1988, 89, 25.
31. Llamazares et al., Genes Dev., 1991, 5, 2153.
32. Glover et al., Genes Dev., 1998, 12, 3777.
33. Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 9301.
34. Leung et al., Nat. Struct. Biol., 2002, 9, 719.
35. Kauselmann et al., EMBO J., 1999, 18, 5528.
36. Nigg, Curr. Opin. Cell Biol., 1998, 10, 776.

10

20

30

40

50

- 37.Yuan et al., *Cancer Res.*, 2002, 62, 4186.
38.Seong et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 32282.
39.Lane et al., *J. Cell. Biol.*, 1996, 135, 1701.
40.Cogswell et al., *Cell Growth Differ.*, 2000, 11, 615.
41.Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 8672.
42.Toyoshima-Morimoto et al., *Nature*, 2001, 410, 215.
43.Roshak et al., *Cell. Signalling*, 2000, 12, 405.
44.Smits et al., *Nat. Cell Biol.*, 2000, 2, 672.
45.van Vugt et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 41656.
46.Sumara et al., *Mol. Cell*, 2002, 9, 515. 10
47.Golan et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 15552.
48.Kotani et al., *Mol. Cell*, 1998, 1, 371.
49.Feng et al., *Cell Growth Differ.*, 2001, 12, 29.
50.Dai et al., *Oncogene*, 2002, 21, 6195.
51.Nurse, *Nature*, 1990, 344, 503.
52.Nigg, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2001, 2, 21.
53.Hagting et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 4127.
54.Hagting et al., *Curr. Biol.*, 1999, 9, 680.
55.Yang et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 3604.
56.Takizawa et al., *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2000, 12, 658. 20
57.Seki et al., *Mol. Biol. Cell*, 1992, 3, 1373.
58.Heald et al., *Cell*, 1993, 74, 463.
59.Dalal et al., *Mol. Cell. Biol.*, 1999, 19, 4465.
60.Toyoshima-Morimoto et al., *Nature*, 2001, 410, 215.
61.Toyoshima-Morimoto et al., *EMBO Rep.*, 2002, 3, 341.
62.Wang et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22, 3450.
63.Tyrrell, E.; Brookes, P. *Synthesis* 2003, 469-483.
64.Rocca, P.; Cochennec, C.; Marsais, F.; Thomas-dit-Dumont, L.; Mallet, M. et al. *I. J. Org. Chem.* 1993, 58, 7832-7838.
65.Bredereck, H.; Effenberger, F.; Botsch, H. *Chem. Ber.* 1964, 97, 3397-3406. 30
66.Zimmermann, J.; Caravatti, G.; Mett, H.; Meyer, T.; Muller, M. et al. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 1996, 329, 371-376.
67.Haselsberger, K.; Peterson, D. C.; Thomas, D. G.; Darling, J. L. *Anti Cancer Drugs* 1996, 7, 331-8.
68.Loveland, B. E.; Johns, T. G.; Mackay, I. R.; Vaillant, F.; Wang, Z. X.; Herzog, P. *J. Biochemistry International* 1992, 27, 501-10.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		I nternational Application No PCT/GB2004/003282
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/14 A61K31/506		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COLLIS A J ET AL: "RPR203494 a pyrimidine analogue of the p38 inhibitor RPR200765A with an improved in vitro potency" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 5, 12 March 2001 (2001-03-12), pages 693-696, XP004230091 ISSN: 0960-894X table 1; compounds 27,28	1-3, 8-11,13, 17,22, 23,25, 32-36, 45-48
X,Y	WO 01/72745 A (CYCLACEL LTD ; WANG SHUDONG (GB); FISCHER PETER MARTIN (GB)) 4 October 2001 (2001-10-04) page 8, line 1	1-48 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report	
2 November 2004	12/11/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Steendijk, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/003282

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 01/60816 A (AMGEN INC) 23 August 2001 (2001-08-23) claim 1 page 18 -----	1-48
X,Y	WO 02/064586 A (ARONOV ALEX ; STRAUB JUDY (US); TANG QING (US); VERTEX PHARMA (US); CA) 22 August 2002 (2002-08-22) claim 1 -----	1-48
X,Y	WO 01/30778 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); REVESZ LASZLO (CH)) 3 May 2001 (2001-05-03) page 4 - page 5 page 58 -----	1-48
A	ADAMS JERRY L ET AL: "Pyrimidinylimidazole inhibitors of p38: Cyclic N-1 imidazole substituents enhance p38 kinase inhibition and oral activity" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 21, 5 November 2001 (2001-11-05), pages 2867-2870, XP002303475 ISSN: 0960-894X table 2; compound 19 -----	1-48
P,X	WO 2004/005283 A (LEDEBOER MARK ; VERTEX PHARMA (US); WANG JIAN (US); MOON YOUNG CHOOM () 15 January 2004 (2004-01-15) table 1; compounds 9,32 table 4; compound 51 -----	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ional Application No
PCT/GB2004/003282

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0172745	A	04-10-2001	AU 4262901 A CA 2401748 A1 CN 1420884 T EP 1274705 A1 WO 0172745 A1 GB 2361236 A ,B HU 0300382 A2 JP 2003528872 T US 2003149057 A1 US 2002019404 A1	08-10-2001 04-10-2001 28-05-2003 15-01-2003 04-10-2001 17-10-2001 28-06-2003 30-09-2003 07-08-2003 14-02-2002
WO 0160816	A	23-08-2001	AU 3704101 A CA 2400447 A1 CN 1429222 T EP 1257546 A1 HU 0301117 A2 JP 2003532635 T WO 0160816 A1 US 2003199534 A1 US 2002052386 A1 ZA 200206386 A	27-08-2001 23-08-2001 09-07-2003 20-11-2002 29-12-2003 05-11-2003 23-08-2001 23-10-2003 02-05-2002 26-11-2003
WO 02064586	A	22-08-2002	BR 0207114 A CA 2437767 A1 EP 1363906 A2 HU 0304052 A2 JP 2004520402 T NO 20033491 A WO 02064586 A2 US 2003092714 A1	25-02-2004 22-08-2002 26-11-2003 28-04-2004 08-07-2004 08-10-2003 22-08-2002 15-05-2003
WO 0130778	A	03-05-2001	AU 7922900 A WO 0130778 A1 EP 1224185 A1 JP 2003512467 T US 6608072 B1 US 2004082604 A1	08-05-2001 03-05-2001 24-07-2002 02-04-2003 19-08-2003 29-04-2004
WO 2004005283	A	15-01-2004	WO 2004005283 A1 US 2004097531 A1	15-01-2004 20-05-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
	A 6 1 P 33/00	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. WINDOWS

(72) 発明者 ミーズ クリストファー

イギリス国 ディーディー4 0ティーイー ダンディー ホワイトヘイゼルパーク チャンサイ
ドプレイス 32

(72) 発明者 ギブソン ダーレン

イギリス国 ディーディー5 3ユーエヌ スコットランド ダンディー ブローティーフェリー
ロワーズドライブ 97

(72) 発明者 フィッシャー ピーター

イギリス国 ディーディー11 2イーエヌ アンガス アーブロス アービルロット ロード
1 デンリーロッジ

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC62 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC82 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA16 ZA18 ZA36 ZA59 ZA81 ZA89

ZA92 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35
 ZB37 ZB38 ZC20 ZC35 ZC55

【要約の続き】

R^P 、 $OCH_2CH_2OR^q$ 、モルホリン、ピペリジン及びピペラジンから選択され； $R^a \sim R^q$ はそれぞれ独立に、H又はアルキルであり、ここで前記のアルキル基は、1個又は複数の R^9 基で置換されていてもよく；但し、前記の化合物は、[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン2-イル]-ピリジン2-イル-アミン及び4-[4-フルオロフェニル]-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-4-ピリジニル-2-ピリミジンアミン以外である。本発明のさらなる態様は、増殖性障害、ウイルス性障害、CNS障害、脳卒中、脱毛症及び/又は糖尿病を治療する際に式Iの化合物を使用することに関する。

