

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6883049号
(P6883049)

(45) 発行日 令和3年6月2日(2021.6.2)

(24) 登録日 令和3年5月11日(2021.5.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 417/14	(2006.01)	C 07 D 417/14
A61K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00
A61P 35/02	(2006.01)	A 61 P 35/02
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00

1 1 1

請求項の数 32 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-560435 (P2018-560435)
 (86) (22) 出願日 平成29年1月31日 (2017.1.31)
 (65) 公表番号 特表2019-511564 (P2019-511564A)
 (43) 公表日 平成31年4月25日 (2019.4.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2017/015765
 (87) 國際公開番号 WO2017/136315
 (87) 國際公開日 平成29年8月10日 (2017.8.10)
 審査請求日 令和1年10月1日 (2019.10.1)
 (31) 優先権主張番号 62/291,667
 (32) 優先日 平成28年2月5日 (2016.2.5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 516348555
ナショナル ヘルス リサーチ インスティチューツ
台灣 350 チューナン ミャオリ カウンティー ケヤン ロード ナンバー
35
(74) 代理人 110000796
特許業務法人三枝國際特許事務所
(72) 発明者 ジャン ウィアートム
台灣 105 タイペイ シティ ソンシャン ディストリクト ヤンショウ ストリート レーン 330 アレイ 16
ナンバー 6 8エフ-3

最終頁に続く

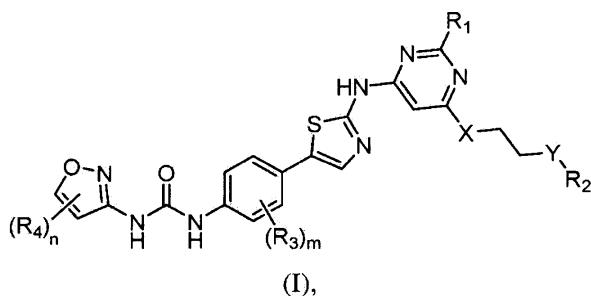
(54) 【発明の名称】アミノチアゾール化合物及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



(式中、

R₁ は H であり、X は O 又は N R_a であり、R_a は H 又は C_{1~6} アルキルであり、Y は C R_b R_c 又は N R_d であり、ここで、R_b 及び R_c が各々独立して H、ハロ、C_{1~6} アルキル、C_{1~6} アルコキシル若しくはアミノであり、R_d が H 若しくは C_{1~6} アルキルであるか、又は R_b が R_a、R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に C_{3~10} ヘテロシクロアルキルであるか、又は R_d が R_a、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に C_{3~10} ヘテロシクロアルキルであり、

10

20

R_2 は $-CH_2-CH_2R_e$ 又は NR_fR_g であり、ここで、 R_e は H、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル又は OR_h であり、 R_f 及び R_g は各々独立して C₁ ~ 6 アルキル又は C₃ ~ 8 シクロアルキルであり、 R_h は H 若しくは C₁ ~ 6 アルキルであるか、又は R_h が R_d、R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に C₃ ~ 10 ヘテロシクロアルキルであり、

R_3 及び R_4 は各々独立して H、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシリル、C₃ ~ 10 シクロアルキル、C₃ ~ 10 ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

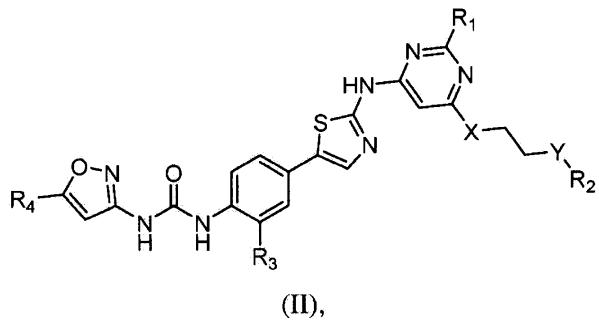
m は 1、2、3 又は 4 であり、

n は 1 又は 2 である) の化合物。 10

【請求項 2】

式 (II) :

【化 2】



20

(式中、X は O である) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

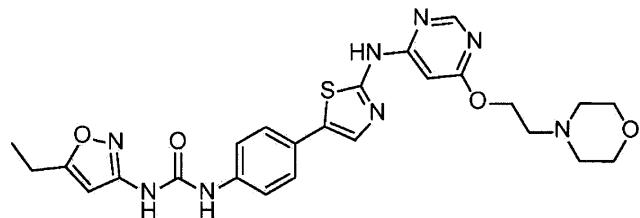
【請求項 3】

Y が NR_d であり、R₂ が $-CH_2-CH_2R_e$ であり、ここで、R_e は OR_h であり、R_h は R_d、R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に C₃ ~ 10 ヘテロシクロアルキルであり、R₃ が H、ハロ又は C₁ ~ 6 アルキルであり、R₄ が C₁ ~ 6 アルキル又は C₃ ~ 10 シクロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

【化 3】

30



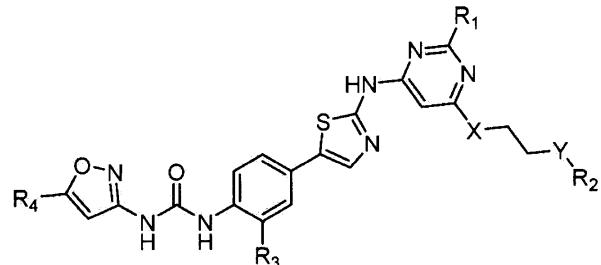
である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (II) :

【化 4】

40



(II),

(式中、X は NR_a であり、R_a は H 又は C₁ ~ 6 アルキルである) を有する、請求項 1

50

に記載の化合物。

【請求項 6】

YがC R_b R_cであり、ここで、R_bはR_a、R_bに結合した炭素原子及びR_aに結合した窒素原子と共にC_{3～10}ヘテロシクロアルキルであり、R_cはH、ハロ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシリ又はアミノであり、

R₂がN R_f R_gであり、R_f及びR_gは各々独立してC_{1～6}アルキル又はC_{3～8}シクロアルキルであり、

R₃がH、ハロ、C_{1～6}アルキル又はC_{3～10}シクロアルキルであり、

R₄がC_{1～6}アルキル又はC_{3～10}シクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R_bがR_a、R_bに結合した炭素原子及びR_aに結合した窒素原子と共にピロリジニル又はピペリジニルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

YがN R_dであり、ここで、R_dはR_a、並びにR_d及びR_aに結合した窒素原子と共にC_{3～10}ヘテロシクロアルキルであり、

R₂が-C H₂ C H₂ R_eであり、ここで、R_eはH、ハロ、C_{1～6}アルキル又はO R_hであり、R_hはH又はC_{1～6}アルキルであり、

R₃がH、ハロ、C_{1～6}アルキル又はC_{3～10}シクロアルキルであり、

R₄がC_{1～6}アルキル又はC_{3～10}シクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

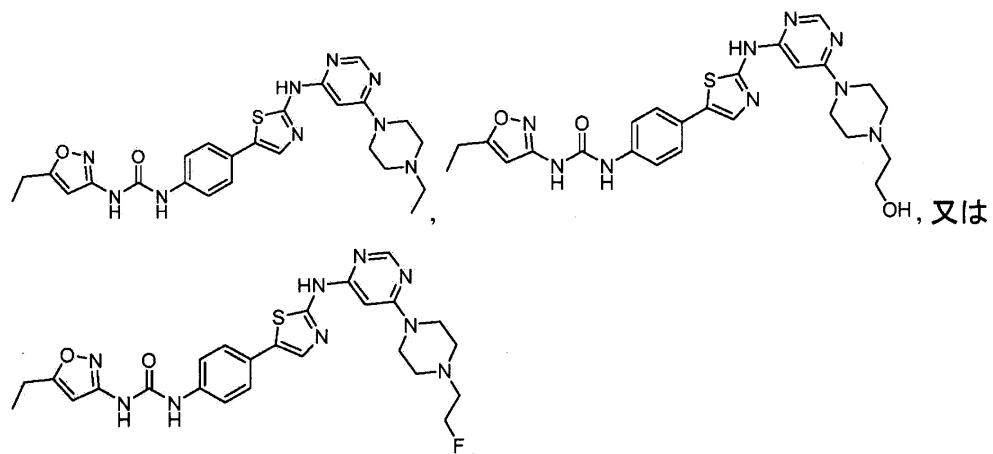
20

【請求項 9】

R_dがR_a、並びにR_d及びR_aに結合した窒素原子と共にピペラジニルである、請求項8に記載の化合物。

【請求項 10】

【化5】



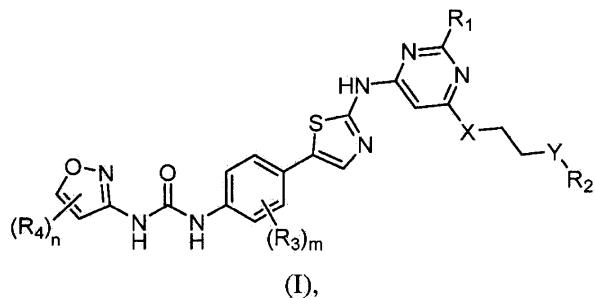
である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

40

式(I)：

【化6】



50

(式中、

R_1 は $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{1 \sim 6}$ チオアルキルであり、

X は O 又は $N R_a$ であり、 R_a は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

Y は $C R_b R_c$ 又は $N R_d$ であり、ここで、 R_b 及び R_c が各々独立して H 、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシル若しくはアミノであり、 R_d が H 若しくは $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、又は R_b が R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであるか、又は R_d が R_a 、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、

R_2 は $-CH_2 CH_2 R_e$ 又は $N R_f R_g$ であり、ここで、 R_e はハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $O R_h$ であり、 R_f 及び R_g は各々独立して $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルであり、 R_h は H 若しくは $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、又は R_h が R_d 、 R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、

R_3 は H 、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

R_4 はハロ、シアノ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

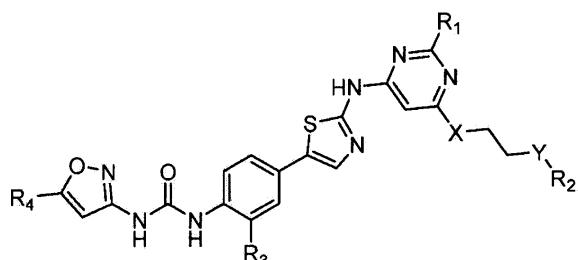
m は 1、2、3 又は 4 であり、

n は 1 又は 2 である) の化合物。

【請求項 1 2】

式(II) :

【化 7】



10

20

30

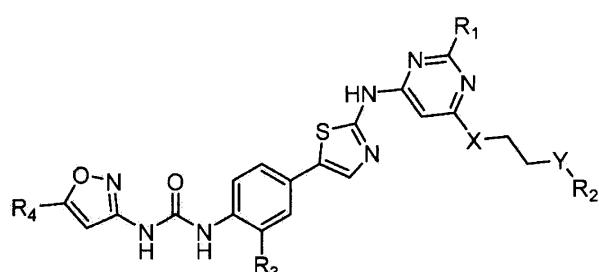
(II),

(式中、 X は O である) を有する、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式(II) :

【化 8】



40

(II),

(式中、 X は $N R_a$ であり、 R_a は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルである) を有する、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

Y が $C R_b R_c$ であり、ここで、 R_b は R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_c は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

50

R_2 が $N R_f R_g$ であり、 R_f 及び R_g は各々独立して $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルであり、

R_3 が H、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルであり、

R_4 が $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである、請求項 13 に記載の化合物。

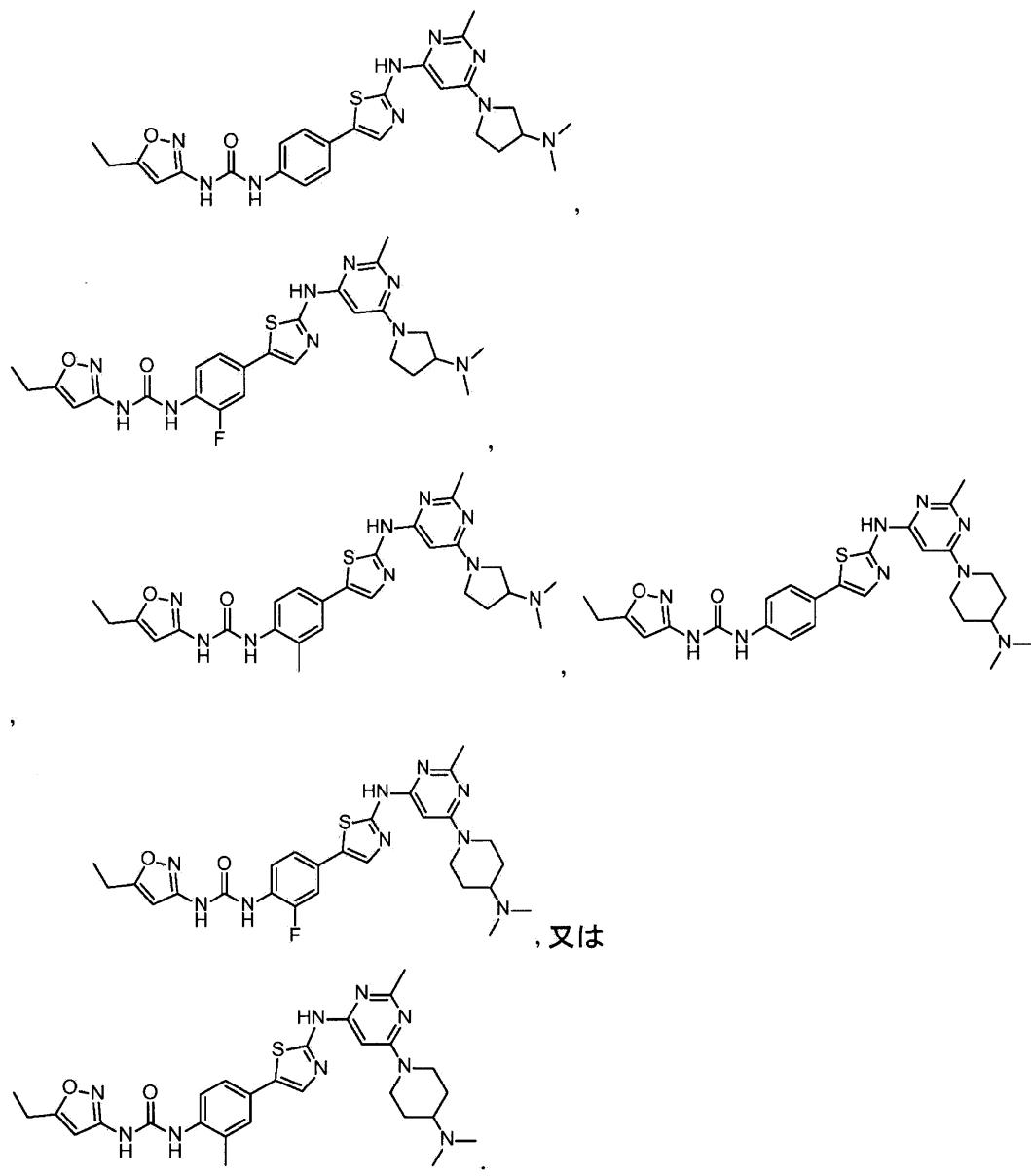
【請求項 15】

R_b が R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共にピロリジニル又はピペリジニルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

【化 9】

10



である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

Y が $N R_d$ であり、ここで、 R_d は R_a 、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、

R_2 が $-CH_2-CH_2R_e$ であり、ここで、 R_e はハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は OR_h であり、 R_h は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

R_3 が H、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルであり、

R_4 が $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである、請求項 13 に記載の化合物。

50

【請求項 18】

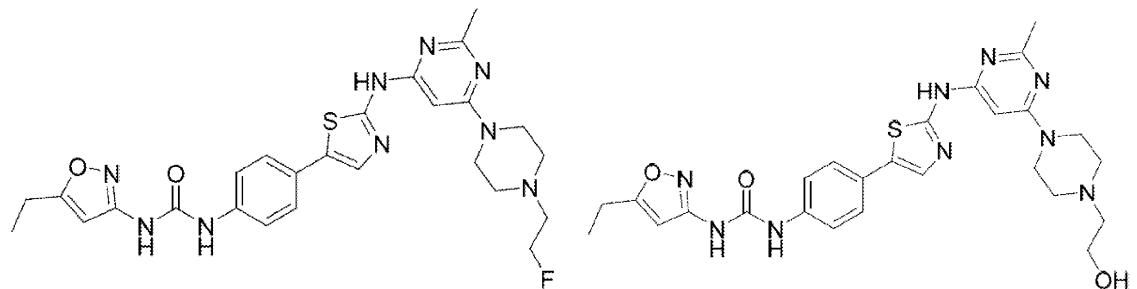
R_d が R_a 、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共にピペラジニルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

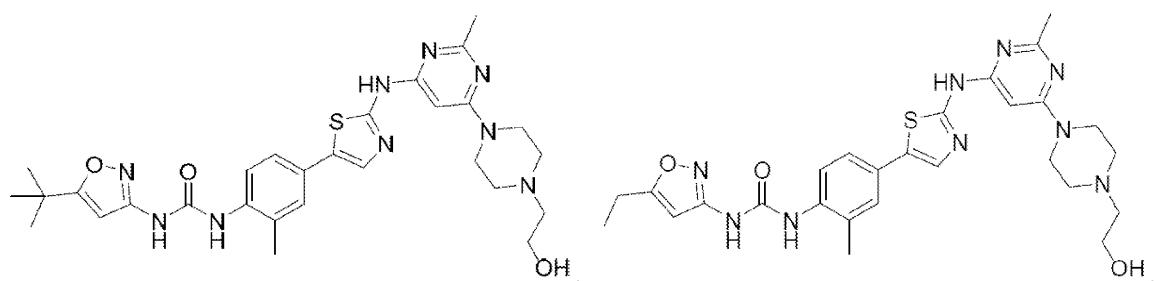
R₁ が -CH₃ である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

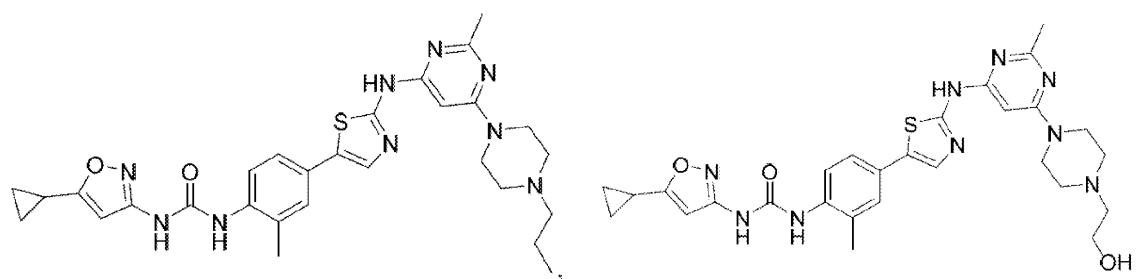
【化 1 0】



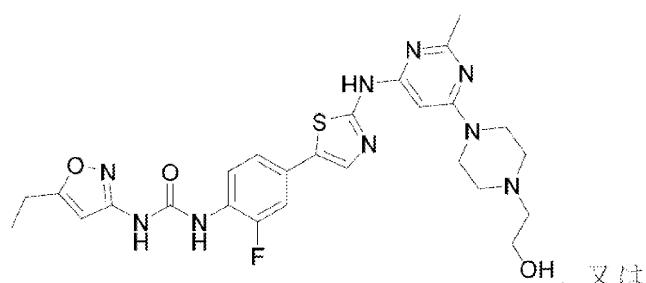
10



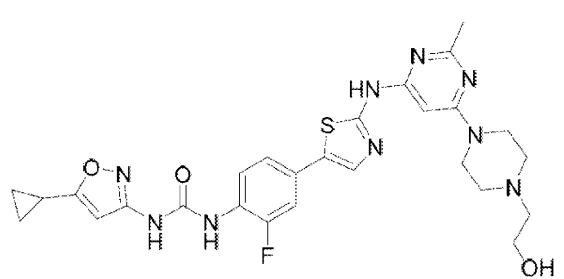
20



30



40



である、請求項 1 9 に記載の化合物。

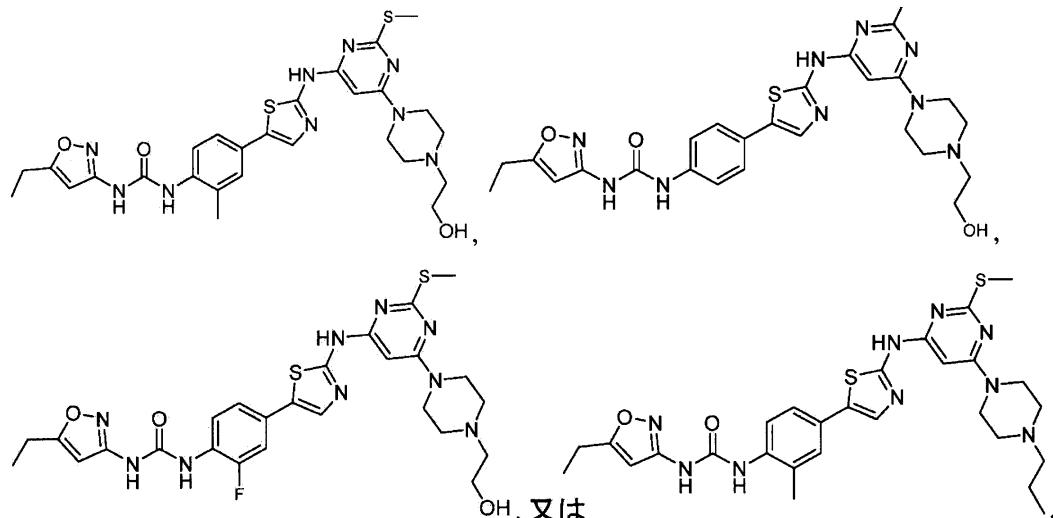
【請求項 21】

R₁ が -SCH₃ である、請求項 18 に記載の化合物。

50

【請求項 2 2】

【化 1 1】



である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

薬学的に許容可能な担体と請求項 1 に記載の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

薬学的に許容可能な担体と請求項 1 1 に記載の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の化合物を含む、プロテインキナーゼを阻害するための組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 1 に記載の化合物を含む、プロテインキナーゼを阻害するための組成物。

【請求項 2 7】

プロテインキナーゼに関連した癌を治療するための医薬組成物である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

プロテインキナーゼに関連した癌を治療するための医薬組成物である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記癌が急性骨髄性白血病、緑色腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、B 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、骨髄異形成症候群、脾癌、膀胱癌、大腸癌、乳癌、男性生殖器癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、妊娠性絨毛疾患、胃癌、胆管癌、胆嚢癌、小腸癌、食道癌、口腔咽頭癌、下咽頭癌、眼癌、神経癌、頭頸部癌、黒色腫、形質細胞腫、内分泌腺新生物、神経内分泌癌、脳腫瘍、骨癌又は肉腫である、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記プロテインキナーゼが F M S 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) 、 F M S 様チロシンキナーゼ 4 (F L T 4) 、オーロラキナーゼ (A U R K) A 、 A U R K B 、血管内皮細胞増殖因子受容体 (V E G F R) 、血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R) A 、 P D G F R B 、 c - S r c (S R C) 、チロシン - プロテインキナーゼ L y n (L Y N) A 、 L Y N B 、トランスフェクション時再構成チロシンキナーゼ (R E T) 、コロニース特異的受容体 (C S F 1 R) 、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (L C K) 、ガードナー - ラシードネコ肉腫ウイルス性 (v - f g r) 癌遺伝子ホモログ (F G R) 、ジスコイジンドメイン受容体 1 (D D R 1) 、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (K D R) 、トロポミオシン受容体キナーゼ (T R K) A 、 T R K B 、 B リンパ球キナーゼ (B L K) 、チロシン - プロテインキナーゼ Y e s (Y E S 1) 、アベルソンマウス白

40

50

血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ1（ABL1）、チロシン-プロテインキナーゼKit（KIT）、二重特異性マイトジエン活性化プロテインキナーゼキナーゼ1（MEK1）、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ4（IRAK4）、チロシン-プロテインキナーゼTek（TEK）、RET V804L、RET Y791F、FLT3 D835Y、PDGFR A V561D又はABL1 T315Iである、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記癌が急性骨髓性白血病、緑色腫、慢性骨髓性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、多発性骨髓腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、骨髓異形成症候群、膵癌、膀胱癌、大腸癌、乳癌、男性生殖器癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、妊娠性絨毛疾患、胃癌、胆管癌、胆囊癌、小腸癌、食道癌、口腔咽頭癌、下咽頭癌、眼癌、神経癌、頭頸部癌、黒色腫、形質細胞腫、内分泌腺新生物、神経内分泌癌、脳腫瘍、骨癌又は肉腫である、請求項28に記載の医薬組成物。 10

【請求項32】

前記プロテインキナーゼがFLT3、FLT4、AURKA、AURKB、VEGFR、PDGFR A、PDGFR B、SRC、LYNA、LYNB、RET、CSF1R、LCK、FGR、DDR1、KDR、TRKA、TRKB、BLK、YES1、ABL1、KIT、MEK1、IRAK4、TEK、RET V804L、RET Y791F、FLT3 D835Y、PDGFR A V561D又はABL1 T315Iである、請求項28に記載の医薬組成物。 20

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

プロテインキナーゼは分化、増殖、移動及びアポトーシスを含む様々な細胞機能を調節する細胞シグナル経路に重要である。プロテインキナーゼの脱制御は、癌及び多数の他の疾患に関与する。

【0002】

複素環式化合物が、強力なプロテインキナーゼ阻害剤として広く研究されている。様々な複素環式化合物群の中でも、アミノチアゾールが多くの生物活性化合物中に反復構造モチーフとして見られる。 30

【0003】

薬物候補として、アミノチアゾールは幾つかの課題を示す。第一に、アミノチアゾールは概して、前臨床研究又は臨床研究において望ましい有効性を発揮するのに適切なin vivo曝露を欠いている。さらに、無差別(promiscuous)プロテインキナーゼ阻害剤であることから、アミノチアゾールは低いキナーゼ選択性を有する。さらに、アミノチアゾールは毒性研究において動物死を引き起こすことが多く、安全性の懸念を生じている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

或る特定のプロテインキナーゼを効果的に阻害し、標的疾患の治療において十分なin vivo有効性を発揮し、望ましい安全性プロファイルを示す新たなアミノチアゾールを開発する必要がある。 40

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、或る特定のアミノチアゾール化合物が複数のプロテインキナーゼを効果的に阻害し、高いin vivo抗癌有効性を発揮し、大きな安全性を示すという予期せぬ発見に基づくものである。

【0006】

一態様では、本発明は、式(I)：

10

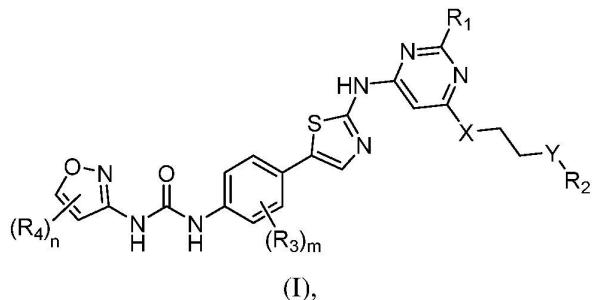
20

30

40

50

【化1】



(式中、

10

R_1 は H であり、

X は O 又は NR_a であり、 R_a は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

Y は CR_b R_c 又は NR_d であり、 ここで、 R_b 及び R_c が各々独立して H、 ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシル若しくはアミノであり、 R_d が H 若しくは $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、 又は R_b が R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであるか、 又は R_d が R_a 、 並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、

R_2 は $-CH_2CH_2R_e$ 又は NR_fR_g であり、 ここで、 R_e は H、 ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は OR_h であり、 R_f 及び R_g は各々独立して $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルであり、 R_h は H 若しくは $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、 又は R_h が R_d 、 R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、

R_3 及び R_4 は各々独立して H、 ハロ、 ニトロ、 シアノ、 アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、 アリール又はヘテロアリールであり、

m は 1、 2、 3 又は 4 であり、

n は 1 又は 2 である) のアミノチアゾール化合物に関する。

【0007】

別の態様では、 本発明は、 式 (I) (式中、 R_1 は $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{1 \sim 6}$ チオアルキルであり、 X は O 又は NR_a であり、 R_a は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、 Y は CR_b R_c 又は NR_d であり、 ここで、 R_b 及び R_c が各々独立して H、 ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシル若しくはアミノであり、 R_d が H 若しくは $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、 又は R_b が R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであるか、 又は R_d が R_a 、 並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は $-CH_2CH_2R_e$ 又は NR_fR_g であり、 ここで、 R_e は H、 ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は OR_h であり、 R_f 及び R_g は各々独立して $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルであり、 R_h は H 若しくは $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、 又は R_h が R_d 、 R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_3 は H、 ハロ、 ニトロ、 シアノ、 アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、 アリール又はヘテロアリールであり、 R_4 は H、 シアノ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、 アリール又はヘテロアリールであり、 m は 1、 2、 3 又は 4 であり、 n は 1 又は 2 である) のアミノチアゾール化合物に関する。

【0008】

本明細書の「アルキル」という用語は、 $-CH_3$ 又は分岐 $-C_3H_7$ 等の飽和線状又は分岐炭化水素部分を指す。 「シクロアルキル」という用語は、 シクロヘキシル、 シクロヘキセン - 3 - イル又はアダマンチル等の非芳香族单環式、 二環式、 三環式又は四環式炭化水素部分を指す。 「アルコキシル」という用語は、 $-O-$ アルキルラジカルを指す。 アルコキシルの例としては、 メトキシ、 エトキシ、 n - プロポキシ、 イソプロポキシ、 n - ブ

50

トキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。「チオアルキル」という用語は、-S-アルキルラジカルを指す。チオアルキルの例としては、メチルチオール、エチルチオール及びベンジルチオールが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1つ以上の環へテロ原子（例えば、N、O又はS）を有する非芳香族単環式、二環式、三環式又は四環式部分を指す。ヘテロシクロアルキルの例としては、4-モルホリニル、1-ピペラジニル、4-テトラヒドロピラニル及び4-ピラニルが挙げられるが、これらに限定されない。「アリール」という用語は、1つ以上の芳香環を有する炭化水素部分を指す。アリール部分の例としては、フェニル（Ph）、フェニレン、ナフチル、ナフチレン、ピレニル、アントリル及びフェナントリルが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、N、O又はS）を含有する1つ以上の芳香環を有する部分を指す。ヘテロアリール部分の例としては、フリル、フリレン、フルオレニル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル及びインドリルが挙げられる。

【0009】

本明細書で言及されるアルキル、チオアルキル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは他に指定のない限り、置換部分及び非置換部分の両方を含む。シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール上の考え得る置換基としては、C_{1~10}アルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{2~10}アルキニル、C_{3~20}シクロアルキル、C_{3~20}シクロアルケニル、C_{1~20}ヘテロシクロアルキル、C_{1~20}ヘテロシクロアルケニル、C_{1~10}アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アミノ、C_{1~10}アルキルアミノ、C_{1~20}ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヒドロキシル、ハロゲン、チオ、C_{1~10}アルキルチオ、アリールチオ、C_{1~10}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルアミノ、アミノアシル、アミノチオアシル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、シアノ、ニトロ、アシル、チオアシル、アシルオキシ、カルボキシル及びカルボン酸エステルが挙げられる。一方、アルキル上の考え得る置換基はC_{1~10}アルキル、C_{2~10}アルケニル及びC_{2~10}アルキニルを除いた上記に列挙される置換基の全てを含む。シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは互いに縮合していくてもよい。

【0010】

上記のアミノチアゾール化合物には化合物自体、並びに該当する場合にそれらの塩、プロドラッグ及び溶媒和物が含まれる。塩は、例えばアニオン（anion：陰イオン）とアミノチアゾール化合物上の正電荷を有する基（例えばアミノ）との間で形成され得る。好適なアニオンとしては、塩化物アニオン、臭化物アニオン、ヨウ化物アニオン、硫酸アニオン、硝酸アニオン、リン酸アニオン、クエン酸アニオン、メタンスルホン酸アニオン、トリフルオロ酢酸アニオン、酢酸アニオン、リンゴ酸アニオン、トシリ酸アニオン、酒石酸アニオン、フマル酸アニオン、グルタミン酸アニオン、グルクロン酸アニオン、乳酸アニオン、グルタル酸アニオン及びマレイン酸アニオンが挙げられる。同様に、塩はカチオン（cation：陽イオン）とアミノチアゾール化合物上の負電荷を有する基（例えばカルボキシレート）との間でも形成され得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオン等のアンモニウムカチオンが挙げられる。アミノチアゾール化合物には四級窒素原子を含有するこれらの塩も含まれる。プロドラッグの例としては、被験体に投与した後に活性アミノチアゾール化合物をもたらすことが可能なエステル及び他の薬学的に許容可能な誘導体が挙げられる。溶媒和物は、活性アミノチアゾール化合物と薬学的に許容可能な溶媒との間に形成される複合体を指す。薬学的に許容可能な溶媒の例としては、水、エタノール、イソブロパノール、酢酸エチル、酢酸及びエタノールアミンが挙げられる。

【0011】

更に別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼを阻害する方法に関する。該方法は

10

20

30

40

50

、プロテインキナーゼと有効量の上記のアミノチアゾール化合物の1つ以上とを接触させることを含む。

【0012】

プロテインキナーゼと関連する癌を治療する方法も本発明の範囲内である。該方法は、それを必要とする被験体に、有効量の上記の式(Ⅰ)のアミノチアゾール化合物の1つ以上を投与することを含む。

【0013】

プロテインキナーゼは野生型であっても、又は突然変異体であってもよい。プロテインキナーゼの例としては、FMS様チロシンキナーゼ3(FLT3)、FMS様チロシンキナーゼ4(FLT4)、オーロラキナーゼ(AURK) A、AURK B、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) A、PDGFR B、c-Src(SRC)、チロシン-プロテインキナーゼLyn(LYN) A、LYN B、トランスフェクション時再構成(rearranged during transfection)チロシンキナーゼ(RET)、コロニー刺激因子1受容体(CSF1R)、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(LCK)、ガードナー-ラシードネコ肉腫ウイルス性(v-fgr)癌遺伝子ホモログ(FGR)、ジスコイジンドメイン受容体1(DDR1)、キナーゼ挿入ドメイン受容体(KDR)、トロポミオシン受容体キナーゼ(TRK) A、TRK B、Bリンパ球キナーゼ(BLK)、チロシン-プロテインキナーゼYes(YES1)、アベルソンマウス白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ1(ABL1)、チロシン-プロテインキナーゼKit(KIT)、二重特異性マイトジエン活性化プロテインキナーゼキナーゼ1(MEK1)、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ4(IRA K4)、チロシン-プロテインキナーゼTek(TEK)、RET V804L、RET Y791F、FLT3 D835Y、PDGFR A V561D及びABL1 T315Iが挙げられる。

【0014】

癌の例としては、急性骨髓性白血病、緑色腫、慢性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、多発性骨髓腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、骨髄異形成症候群、膀胱癌、膀胱癌、大腸癌、乳癌、男性生殖器癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、妊娠性絨毛疾患、胃癌、胆管癌、胆嚢癌、小腸癌、食道癌、口腔咽頭癌、下咽頭癌、眼癌、神経癌、頭頸部癌、黒色腫、形質細胞腫、内分泌腺新生物、神経内分泌癌、脳腫瘍、骨癌及び肉腫が挙げられる。

【0015】

さらに、上記の式(Ⅰ)のアミノチアゾール化合物の1つ以上を含有する医薬組成物が本発明の範囲内である。医薬組成物は、癌の治療に使用することができる。

【0016】

本発明は、癌の治療のための薬剤の製造への上記の式(Ⅰ)のアミノチアゾール化合物の1つ以上の使用も包含する。

【0017】

「治療する」又は「治療」という用語は、治療効果をもたらす目的で、例えば上記の疾患、その症状又はその素因を治癒する、緩和する、変化させる、影響させる、改善する又は予防するために、アミノチアゾール化合物の1つ以上を上記の疾患、すなわち癌、かかる疾患の症状又はかかる疾患の素因を有する被験体に投与することを指す。「有効量」は、治療効果をもたらすために必要とされる活性化合物の量を指す。効果的な用量は、当業者に認識されるように、治療する疾患のタイプ、投与経路、賦形剤の使用及び他の治療処置を併用する可能性に応じて変化する。

【0018】

本発明の方法を実行するために、上記のアミノチアゾール化合物の1つ以上を有する組成物を非経口的、経口的、経鼻的、経直腸的、局所的に又は口腔に投与することができる。「非経口」という用語は本明細書中で使用される場合、皮下注射、皮内注射、静脈内注

射、腹腔内注射、筋肉内注射、関節内注射、動脈内注射、滑液囊内注射、胸骨内注射、髄腔内注射、病巣内注射又は頭蓋内注射、及び任意の好適な注入法を指す。

【0019】

滅菌注射用組成物は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒の溶液又は懸濁液、例えば1,3-ブタンジオールの溶液であり得る。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒にはマンニトール、水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。加えて、固定油が溶媒又は懸濁媒として従来用いられている（例えば、合成モノグリセリド又はジグリセリド）。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体等の脂肪酸が、オリーブ油及びヒマシ油等の天然の薬学的に許容可能な油、特にそれらのポリオキシエチル化物と同様に注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液は長鎖アルコール希釈剤若しくは分散剤、カルボキシメチルセルロース又は同様の分散剤を含有していてもよい。Tween及びSpan等の他の一般に使用される界面活性剤、又は薬学的に許容可能な固体、液体若しくは他の投与形態の製造に一般に使用される他の同様の乳化剤若しくはバイオアベイラビリティ増強剤を配合目的で使用することもできる。10

【0020】

経口投与用の組成物はカプセル、錠剤、エマルション及び水性懸濁液、分散液並びに溶液を含む任意の経口で許容可能な投与形態であり得る。錠剤の場合、一般に使用される担体としてラクトース及びトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤も通例添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤としてラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液又はエマルションを経口で投与する場合、活性成分は乳化剤又は懸濁化剤と組み合わせて油相中に懸濁又は溶解することができる。必要に応じて、或る特定の甘味料、香料又は着色料を添加することができる。20

【0021】

鼻アロゾル又は吸入組成物は、医薬配合物の技術分野で既知の技法に従って調製することができる。例えばかかる組成物は、ベンジルアルコール又は他の好適な保存料、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び/又は当該技術分野で既知の他の可溶化剤若しくは分散剤を用いて生理食塩水の溶液として調製することができる。

【0022】

上記のアミノチアゾール化合物の1つ以上を有する組成物は直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。30

【0023】

医薬組成物中の担体は、組成物の活性成分に適合し（活性成分を安定化することが可能であるのが好ましい）、治療対象の被験体にとって有害でないという意味で「許容可能」である必要がある。1つ以上の可溶化剤を、活性1,5-ジフェニル-ペンタ-1,4-ジエン-3-オン化合物の送達のための医薬賦形剤として利用してもよい。他の担体の例としては、コロイド状酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム及びD&C Yellow #10が挙げられる。40

【0024】

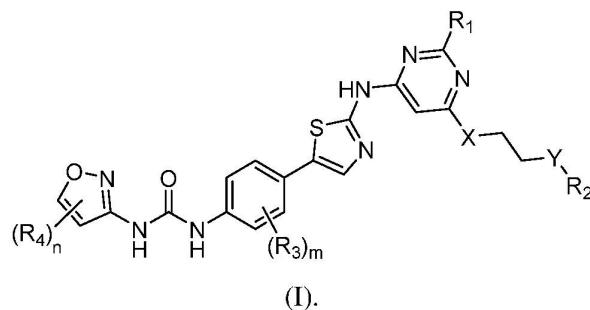
本発明の1つ以上の実施形態の詳細を、下記の発明を実施するための形態において説明する。本発明の他の特徴、目的及び利点が発明を実施するための形態及び特許請求の範囲から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0025】

式(I)：

【化2】



のアミノチアゾール化合物を開示する。

10

【0026】

この式を参照すると、アミノチアゾール化合物の2つの組は、(i) R_1 はHであり、
 X はO又は NR_a であり、 R_a はH又は $C_{1~6}$ アルキルであり、 Y は CR_bR_c 又は NR_d であり、ここで、 R_b 及び R_c が各々独立してH、ハロ、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ アルコキシル若しくはアミノであり、 R_d がH若しくは $C_{1~6}$ アルキルであるか、又は R_b が R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキルであるか、又は R_d が R_a 、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は $-CH_2CH_2R_e$ 又は NR_fR_g であり、ここで、 R_e はH、ハロ、 $C_{1~6}$ アルキル又は OR_h であり、 R_f 及び R_g は各々独立して $C_{1~6}$ アルキル又は $C_{3~8}$ シクロアルキルであり、 R_h はH若しくは $C_{1~6}$ アルキルであるか、又は R_h が R_d 、 R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_3 及び R_4 は各々独立してH、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ アルコキシル、 $C_{3~10}$ シクロアルキル、 $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 m は1、2、3又は4であり、 n は1又は2である化合物、及び(ii) R_1 は $C_{1~6}$ アルキル又は $C_{1~6}$ チオアルキルであり、 X はO又は NR_a であり、 R_a はH又は $C_{1~6}$ アルキルであり、 Y は CR_bR_c 又は NR_d であり、ここで、 R_b 及び R_c が各々独立してH、ハロ、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ アルコキシル若しくはアミノであり、 R_d がH若しくは $C_{1~6}$ アルキルであるか、又は R_b が R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキルであるか、又は R_d が R_a 、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は $-CH_2CH_2R_e$ 又は NR_fR_g であり、ここで、 R_e はハロ、 $C_{1~6}$ アルキル又は OR_h であり、 R_f 及び R_g は各々独立して $C_{1~6}$ アルキル又は $C_{3~8}$ シクロアルキルであり、 R_h はH若しくは $C_{1~6}$ アルキルであるか、又は R_h が R_d 、 R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_3 はH、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ アルコキシル、 $C_{3~10}$ シクロアルキル、 $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 R_4 はハロ、シアノ、 $C_{2~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルコキシル、 $C_{3~10}$ シクロアルキル、 $C_{3~10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 m は1、2、3又は4であり、 n は1又は2である化合物を含む。

20

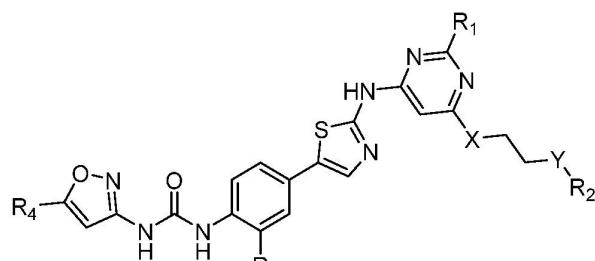
【0027】

一実施形態では、上述したアミノチアゾール化合物は、式(I)：

30

40

【化3】



(II),

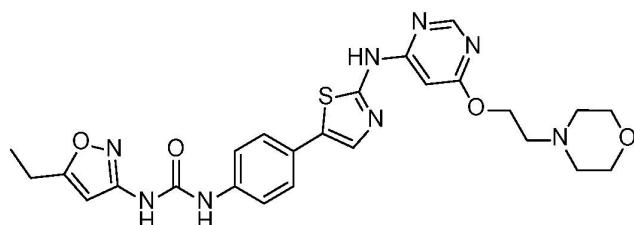
10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 及び Y は、いずれも (both sets) 上記式 (I) に記載のように規定される) の化合物である。

【0028】

一部分群では、式 (II) の化合物の R_1 は H であり、 X は O である。好ましくは、 Y は NR_d であり、 R_2 は $-CH_2CH_2R_e$ であり、ここで、 R_e は OR_h であり、 R_h は R_d 、 R_h に結合した酸素原子及び R_d に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_3 は H、ハロ又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、 R_4 は $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである。例示的な化合物は、

【化4】



20

である。

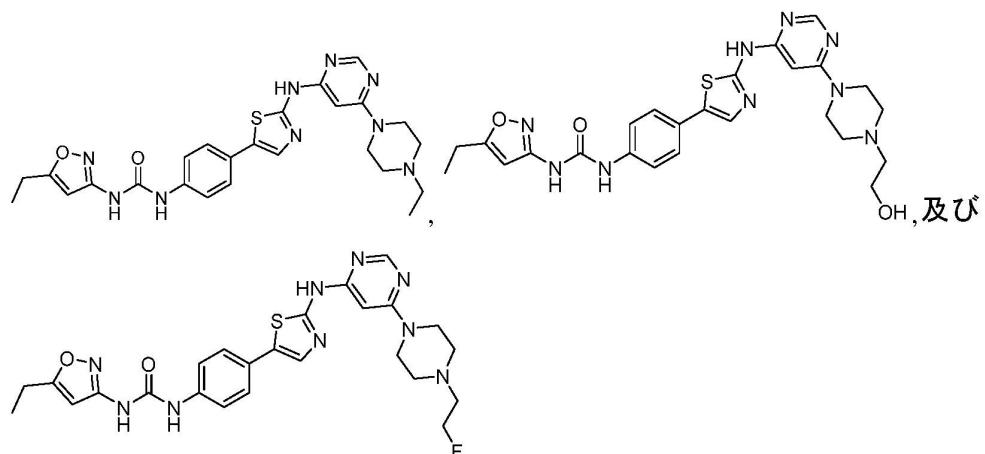
【0029】

別の部分群では、式 (II) の化合物の R_1 は H であり、 X は NR_a であり、 R_a は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルである。特に、この部分群の幾つかの化合物の Y は CR_bR_c であり、ここで、 R_b は R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_c は H、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシリル又はアミノであり、 R_2 は NR_fR_g であり、 R_f 及び R_g は各々独立して $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルであり、 R_3 は H、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルであり、 R_4 は $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである。好ましくは、 R_b は R_a 、 R_b に結合した炭素原子及び R_a に結合した窒素原子と共にピロリジニル又はピペリジニルである。この部分群の他の化合物の Y は NR_d であり、ここで、 R_d は R_a 、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共に $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は $-CH_2CH_2R_e$ であり、ここで、 R_e は H、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は OR_h であり、 R_h は H 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、 R_3 は H、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルであり、 R_4 は $C_{1 \sim 6}$ アルキル又是 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである。好ましくは、 R_d は R_a 、並びに R_d 及び R_a に結合した窒素原子と共にピペラジニルである。この化合物群の例としては、

30

40

【化5】



が挙げられる。

【0030】

更に別の部分群では、式(II)の化合物のR₁はC_{1~6}アルキル(例えば、-CH₃)又はC_{1~6}チオアルキル(例えば、-SCH₃)であり、XはOである。

【0031】

付加的な部分群では、式(II)の化合物のR₁はC_{1~6}アルキル(例えば、-CH₃)又はC_{1~6}チオアルキル(例えば、-SCH₃)であり、XはNR_aであり、R_aはH又はC_{1~6}アルキルである。特に、この付加的な部分群の幾つかの化合物のYはC_{1~6}アルキル又はC_{1~6}チオアルキルであり、ここで、R_bはR_a、R_bに結合した炭素原子及びR_aに結合した窒素原子と共にC_{3~10}ヘテロシクロアルキルであり、R_cはH、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシル又はアミノであり、R₂はNR_fR_gであり、R_f及びR_gは各々独立してC_{1~6}アルキル又はC_{3~8}シクロアルキルであり、R₃はH、ハロ、C_{1~6}アルキル又はC_{3~10}シクロアルキルであり、R₄はC_{1~6}アルキル又はC_{3~10}シクロアルキルである。好ましくは、R_bはR_a、R_bに結合した炭素原子及びR_aに結合した窒素原子と共にピロリジニル又はピペリジニルである。

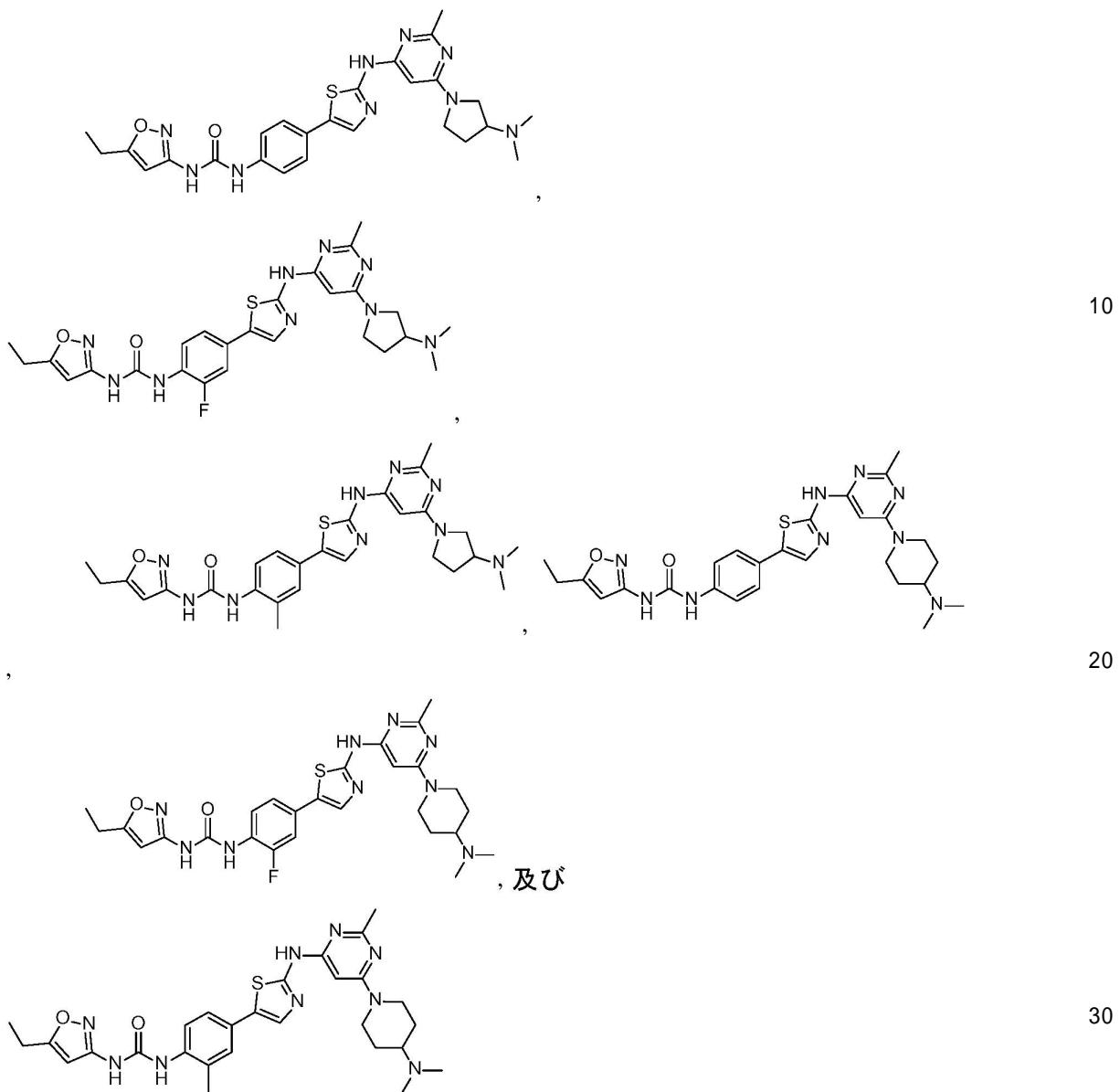
【0032】

例示的な化合物としては、

20

30

【化6】



が挙げられる。

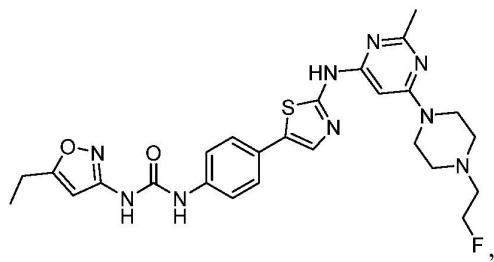
【0033】

この付加的な部分群の他の化合物のYはNR_dであり、ここで、R_dはR_a、並びにR_d及びR_aに結合した窒素原子と共にC_{3～10}ヘテロシクロアルキルであり、R₂は-C₂H₂C₂H₂R_eであり、ここで、R_eはハロ、C_{1～6}アルキル又はOR_hであり、R_hはH又はC_{1～6}アルキルであり、R₃はH、ハロ、C_{1～6}アルキル又はC_{3～10}シクロアルキルであり、R₄はC_{1～6}アルキル又はC_{3～10}シクロアルキルである。好ましくは、R_dはR_a、並びにR_d及びR_aに結合した窒素原子と共にピペラジニルである。

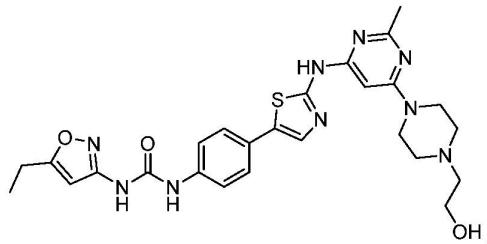
【0034】

例としては、

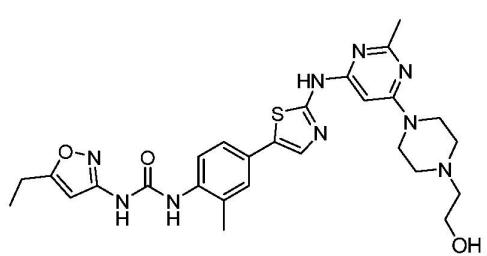
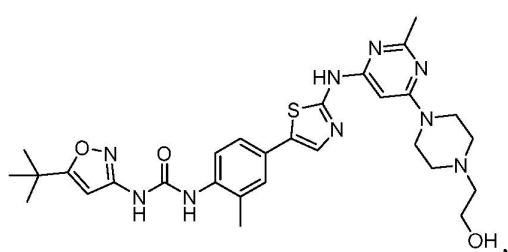
【化7】



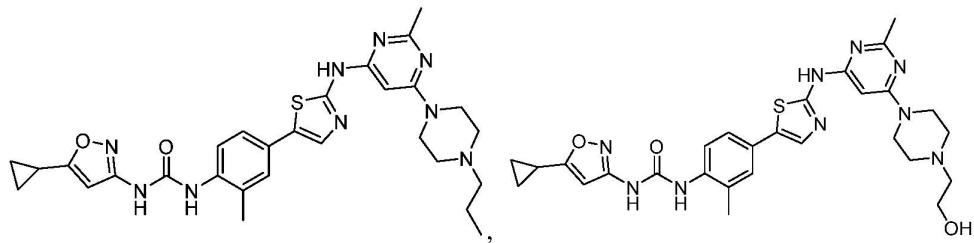
10

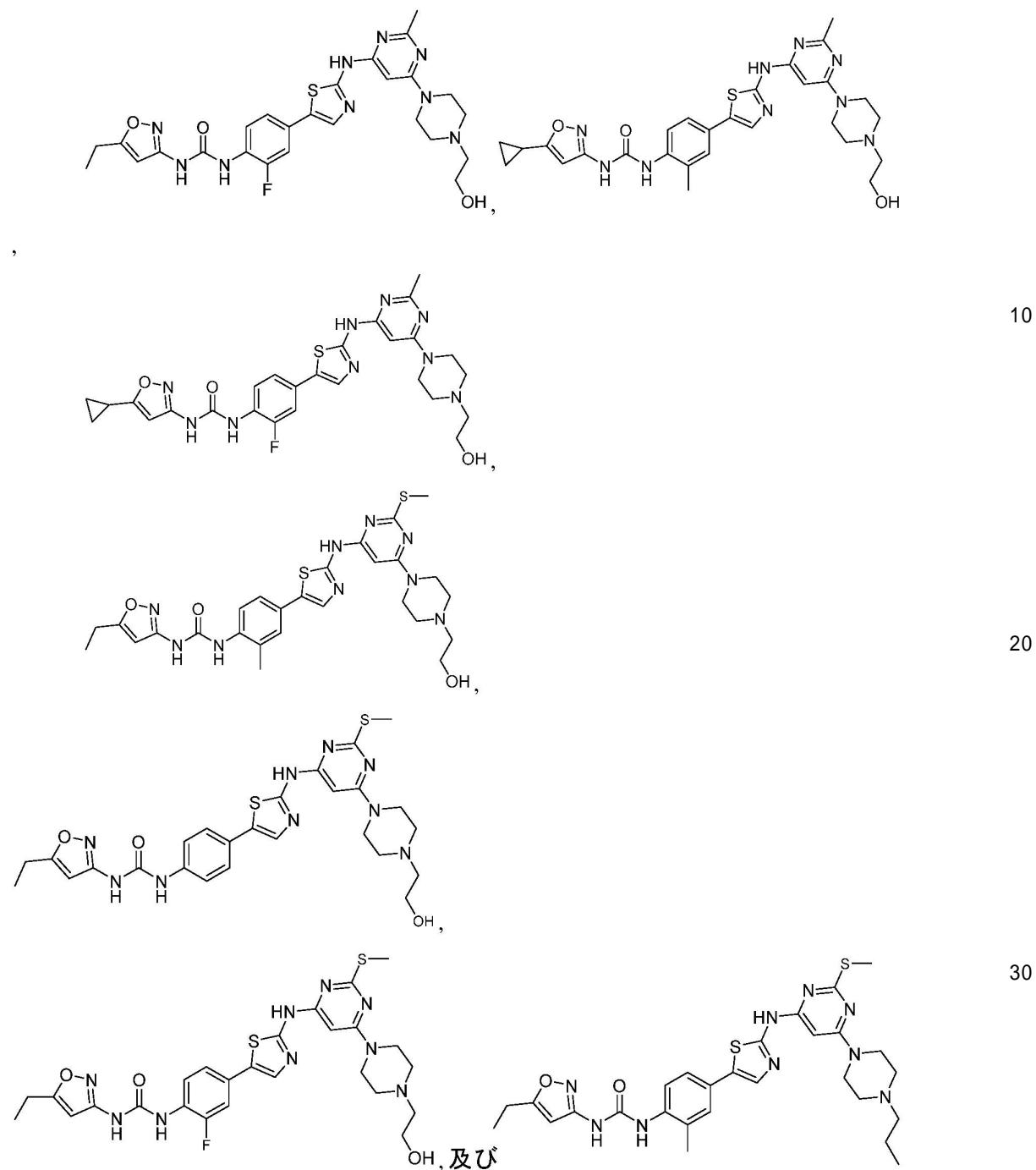


20



30





が挙げられる。

【0035】

癌の治療のための式(I)のアミノチアゾール化合物の1つ以上を含有する医薬組成物も本発明に含まれる。

【0036】

さらに、癌を治療する方法であって、それを必要とする被験体に有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、方法が本発明に包含される。

【0037】

式(I)の化合物を合成するために用いられる合成化学変換及び保護基法(保護及び脱保護)は当該技術分野で既知である。例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (2nd Ed., VCH Publishers 1999)、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Green's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed., John Wiley and Sons 2007)、L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (Joh

n Wiley and Sons 1994)、L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (2nd ed., John Wiley and Sons 2009) 及び G. J. Yu et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 6044-6054を参照されたい。

【0038】

そのように調製される式(Ⅰ)の化合物を初めに生化学アッセイ、例えば下記実施例21に記載のキナーゼアッセイを用いて、プロテインキナーゼを阻害する効力についてスクリーニングすることができる。化合物を続いて、in vivoアッセイ、例えば異種移植片動物モデルアッセイを用いて、哺乳動物において腫瘍成長を抑制する活性について評価することができる。選択された化合物を更に試験して、癌の治療における有効性を検証することができる。例えば、癌を有する動物(例えば、マウス)に化合物を投与することができ、その後、その治療効果を評定する。結果に基づき、適切な投与量範囲及び投与経路を調査し、決定することができる。10

【0039】

更に詳細に説明することなく、当業者は上記の説明に基づいて本発明を最大限に利用することができると考えられる。したがって、以下の具体的な例は単なる例示として解釈され、いかなる形でも本開示の残りの部分を限定するものではない。本明細書に引用される全ての刊行物は、引用することによりその全体が本明細書の一部をなす。

【0040】

20個の例示的な式(Ⅰ)の化合物の構造及びそれらの調製方法を下記実施例1～実施例20に示す。そのように調製された化合物の分析データも実施例1～実施例20に記載し、これらの化合物を試験する手順を下記実施例21～実施例25に記載する。20

【実施例】

【0041】

実施例1：化合物1の合成

化合物1を、Chen et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 100, 151-161に記載の合成法に従って調製した。

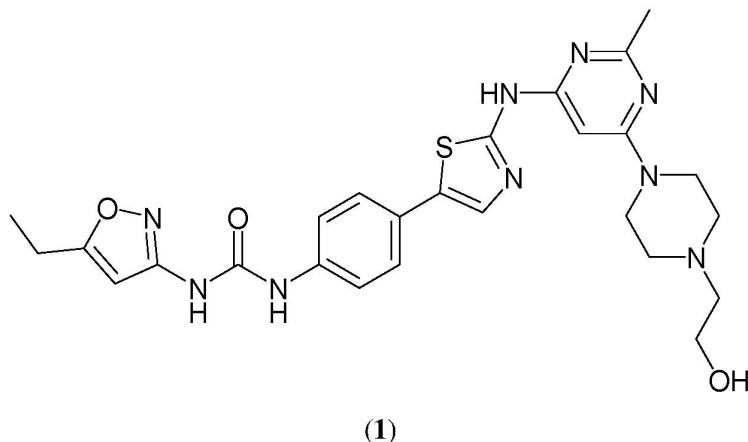
【0042】

全ての化学物質及び溶媒を商業メーカーから購入し、そのまま(as received)使用した。全ての反応を乾燥室素雰囲気下で行った。反応をMerckの60 F254シリカゲルガラス裏打ちプレート(5×10 cm)を用いたTLCによってモニタリングし、ゾーンを紫外線照射(254 nm)下で視覚的に、又はリンモリブデン酸試薬(Aldrich)を噴霧した後に80°で加熱することによって検出した。全てのフラッシュカラムクロマトグラフィーをMerckのKieselgel 60、No. 9385、230～400メッシュASTMシリカゲルを固定相として用いて行った。プロトン(¹H)核磁気共鳴スペクトルを、VarianのMercury-300又はVarianのMercury-400分光計で測定した。化学シフトは、溶媒ピークの共鳴に対するデルタ(δ)スケールでのパーツパーセンチリオン(ppm)で記録した。以下の略号をカップリングの記載に使用した:s=シングレット;d=ダブルレット;t=トリプレット;q=カルテット;quin=クインテット;br=ブロード及びm=マルチプレット。LCMSデータは、AgilentのMSD-1100 ESI-MS/MS、Agilentの1200シリーズLC/MSD VL及びWatersのAcuity UPLC-ESI-MS/MSシステムで測定した。3040

【0043】

1-(5-エチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(4-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-イル)フェニル)尿素(HCl塩)

【化8】



【0044】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.87 (s, 1H)、9.79 (s, 1H)、9.74 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.51 (q, J = 8.8 Hz, 4H)、6.54 (s, 1H)、6.34 (s, 1H)、5.55 (brs, 1H)、4.37 (d, J = 4.0 Hz, 2H)、3.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H)、3.61 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、3.48 (t, J = 12.8 Hz, 2H)、3.19~3.12 (m, 4H)、2.69 (q, J = 8.0 Hz, 2H)、2.47 (s, 3H)、1.19 (t, J = 6.0 Hz, 3H)；MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₆H₃₁N₉O₃S : 549.23；実測値 : 550.3 (M + H⁺)。

【0045】

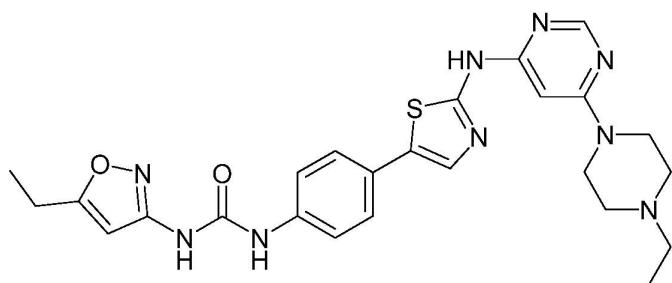
下記実施例2～実施例20の各々において、化合物は実施例1に記載されるものと同じ方法で合成した。化合物の構造及び分析データのみを示す。

【0046】

実施例2

1-(5-エチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(4-(2-((6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-イル)フェニル)尿素 (HC1塩)

【化9】



(2)

40

【0047】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.14 (s, 1H)、9.78 (s, 1H)、9.62 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.50 (q, J = 8.8 Hz, 4H)、6.55 (s, 1H)、6.38 (s, 1H)、4.34 (d, J = 14.0 Hz, 2H)、3.55 (d, J = 11.6 Hz, 2H)、3.44~3.38 (m, 2H)、3.14~3.08 (m, 2H)、3.00 (q, J = 9.6 Hz, 2H)、2.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₅H₂₉N₉O₂S : 519.22；実測値 : 520.2 (M + H⁺)。

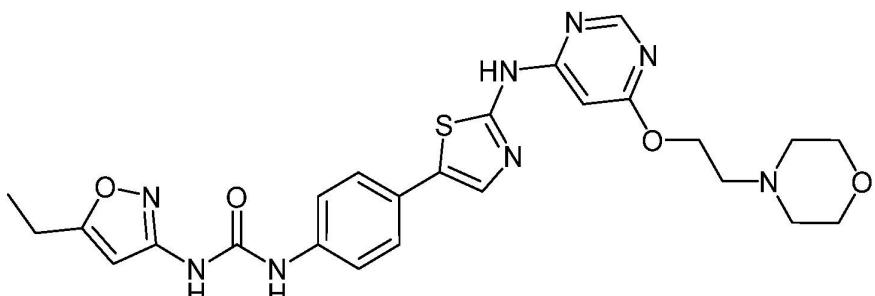
【0048】

50

実施例 3

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (2 - モルホリノエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (HCl 1 塩)

【化 10】



(3)

10

【0049】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.08 (s, 1H)、9.75 (s, 1H)、9.56 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.50 (q, J = 8.8 Hz, 4H)、6.54 (s, 1H)、6.50 (s, 1H)、4.71 (s, 2H)、3.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H)、3.79 (t, J = 12.4 Hz, 2H)、3.56 (s, 2H)、3.47 (d, J = 12.4 Hz, 2H)、3.15 (d, J = 10.0 Hz, 2H)、2.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₅H₂₈N₈O₄S : 536.20 ; 実測値 : 537.2 (M + H⁺) 。

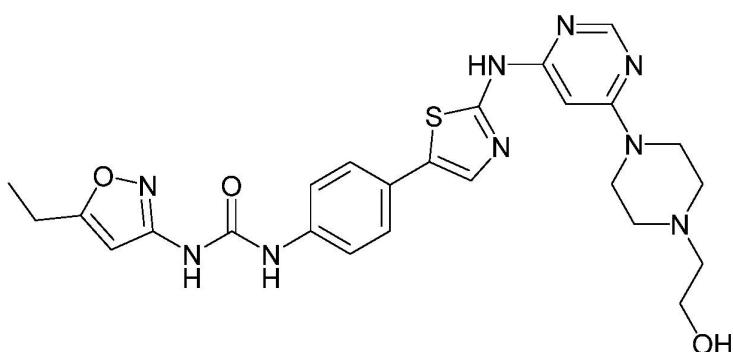
20

【0050】

実施例 4

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (HCl 1 塩)

【化 11】



(4)

30

【0051】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 10.69 (s, 1H)、9.75 (s, 1H)、9.57 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.52 (s, 4H)、6.56 (s, 1H)、6.39 (s, 1H)、5.27 (br s, 1H)、4.34 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、3.80 (s, 2H)、3.62 (d, J = 11.4 Hz, 2H)、3.44 (t, J = 11.7 Hz, 2H)、3.22 ~ 3.12 (m, 4H)、2.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₅H₂₉N₉O₃S : 535.21 ; 実測値 : 536.2 (M + H⁺) 。

40

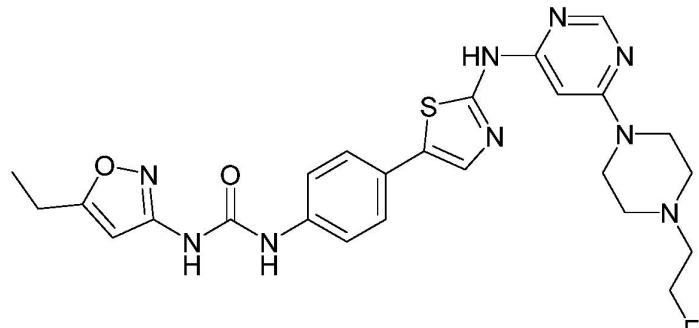
【0052】

50

実施例 5

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - フルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (HCl 塩)

【化 1 2】



(5)

10

【0053】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.56 (s, 1H)、9.78 (s, 1H)、9.62 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.52 (q, J = 8.8 Hz, 4H)、6.56 (s, 1H)、6.39 (s, 1H)、4.99 (t, J = 3.6 Hz, 1H)、4.88 (t, J = 3.6 Hz, 1H)、4.38 (d, J = 10.4 Hz, 2H)、3.59 (s, 2H)、3.44 (d, J = 12.0 Hz, 4H)、3.19 (s, 2H)、2.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₅H₂₈FN₉O₂S : 537.21 ; 実測値 : 538.2 (M + H⁺)。

20

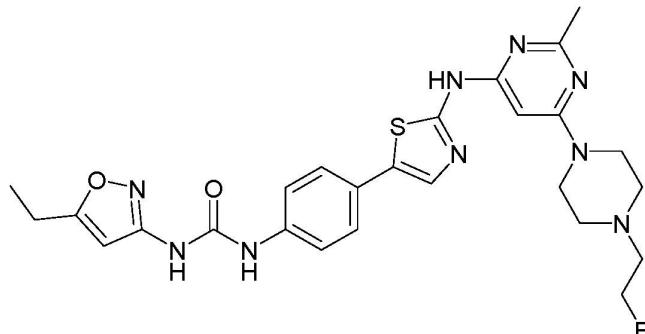
【0054】

実施例 6

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - フルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (HCl 塩)

【化 1 3】

30



(6)

40

【0055】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.56 (s, 1H)、9.76 (s, 1H)、9.63 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.52 (t, J = 13.2 Hz, 4H)、6.55 (s, 1H)、6.30 (s, 1H)、5.01 (s, 1H)、4.85 (s, 1H)、4.39 (s, 2H)、3.75 ~ 3.30 (m, 6H)、3.19 (s, 2H)、2.50 (s, 3H)、2.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₆H₃₀FN₉O₂S : 551.22 ; 実測値 : 552.2 (M + H⁺)。

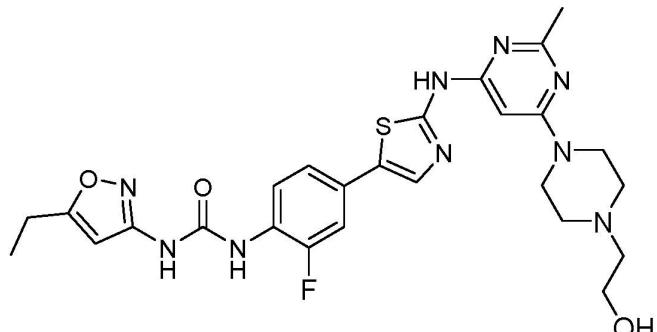
【0056】

実施例 7

50

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (遊離塩基)

【化 14】



(7)

【0057】

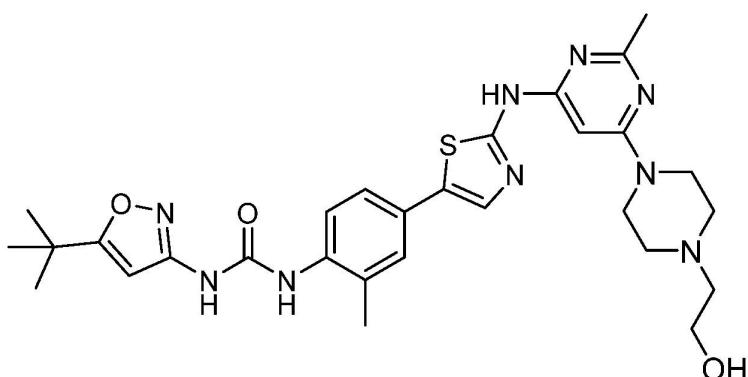
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.17 (s , 1 H)、9.80 (s , 1 H)、8.86 (s , 1 H)、8.11 (t , J = 8.6 Hz , 1 H)、7.75 (s , 1 H)、7.54 (d , J = 12.8 Hz , 1 H)、7.33 (d , J = 8.8 Hz , 1 H)、6.53 (s , 1 H)、6.02 (s , 1 H)、4.43 (t , J = 5.4 Hz , 1 H)、3.54 ~ 3.48 (m , 6 H)、2.70 (q , J = 8.2 Hz , 2 H)、2.48 ~ 2.39 (m , 9 H , overlapping with DMSO)、1.20 (t , J = 8.2 Hz , 3 H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₆H₃₀FN₉O₃S : 567.22 ; 実測値 : 568.2 (M + H⁺) 。

【0058】

実施例 8

1 - (5 - (tert - ブチル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) 尿素 (遊離塩基)

【化 15】



(8)

【0059】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.12 (s , 1 H)、9.93 (s , 1 H)、8.33 (s , 1 H)、7.90 (d , J = 8.8 Hz , 1 H)、7.67 (s , 1 H)、7.43 (s , 1 H)、7.38 (d , J = 8.8 Hz , 1 H)、6.47 (s , 1 H)、6.04 (s , 1 H)、4.46 (s , 1 H)、3.53 ~ 3.49 (m , 6 H)、2.50 ~ 2.43 (m , 6 H , overlapping with DMSO solvent peak)、2.42 (s , 3 H)、2.28 (s , 3 H)、1.30 (s , 9 H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₉H₃₇N₉O₃S : 591.27 ; 実測値 : 592.3 (M + H⁺) 。

【0060】

10

20

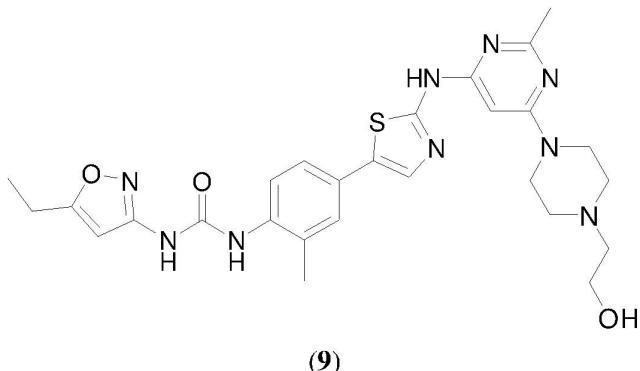
30

40

50

実施例 9

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) 尿素 (HCl 塩)
【化 16】



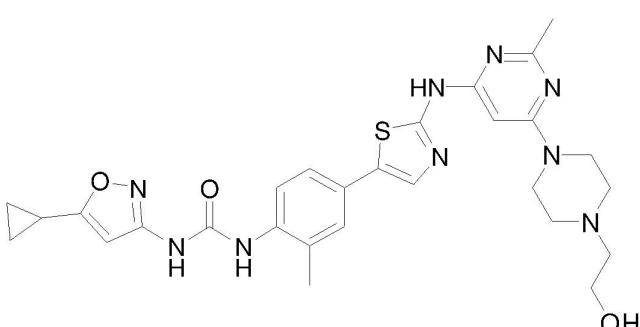
【0061】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.88 (s, 1H)、10.18 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.52 (s, 1H)、6.33 (s, 1H)、6.08 (bs, 1H)、4.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、3.64 ~ 3.61 (m, 2H)、3.51 ~ 3.41 (m, 2H)、3.22 (s, 2H)、3.16 ~ 3.13 (m, 2H)、2.71 (q, J = 7.4 Hz, 2H)、2.54 (s, 3H)、2.31 (m, 3H)、1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₇H₃₃N₉O₃S : 563.24 ; 実測値 : 564.2 (M + H⁺)。

【0062】

実施例 10

1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) 尿素 (HCl 塩)
【化 17】



(10)

40

【0063】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.01 (s, 1H)、10.21 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、6.38 (s, 1H)、6.18 (bs, 1H)、4.38 (bs, 2H)、3.82 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、3.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、3.52 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、3.22 (m, 2H)、3.16 ~ 3.13 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、2.13 ~ 2.07 (m, 1H)、1.07 ~ 1.01 (m, 2H)、0.89 ~ 0.86 (m, 2H) ;
【化 18】

50

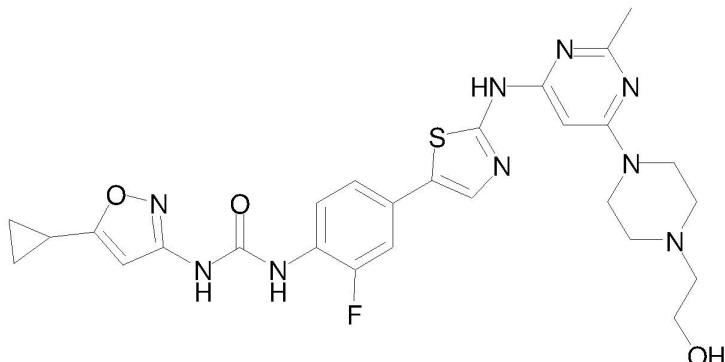
M S (E S ⁺) m / z 算出値 C₂₈H₃₃N₉O₃S : 575.24 ; 実測値 : 576.3 (M + H ⁺)。

【0064】

実施例 1 1

1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (HC1 塩)

【化 18】



(11)

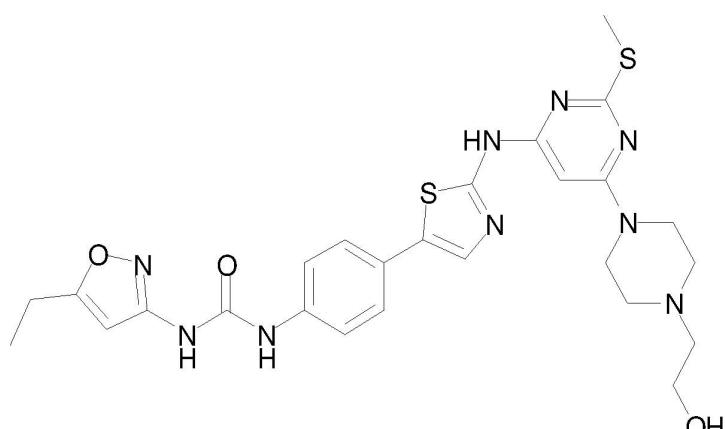
【0065】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.16 (s, 1H)、10.16 (s, 1H)、9.23 (s, 1H)、8.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、6.28 (s, 1H)、4.33 (bs, 2H)、3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H)、3.60 (d, J = 11.6 Hz, 2H)、3.49 ~ 3.40 (m, 2H)、3.19 ~ 3.11 (m, 4H)、2.35 (s, 3H)、2.10 ~ 2.06 (m, 1H)、1.04 ~ 0.99 (m, 2H)、0.88 ~ 0.84 (m, 2H) ; M S (E S ⁺) m / z 算出値 C₂₇H₃₀FN₉O₃S : 579.22 ; 実測値 : 580.2 (M + H ⁺)。

【0066】

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (HC1 塩)

【化 19】



(12)

【0067】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.66 (s, 1H)、9.7

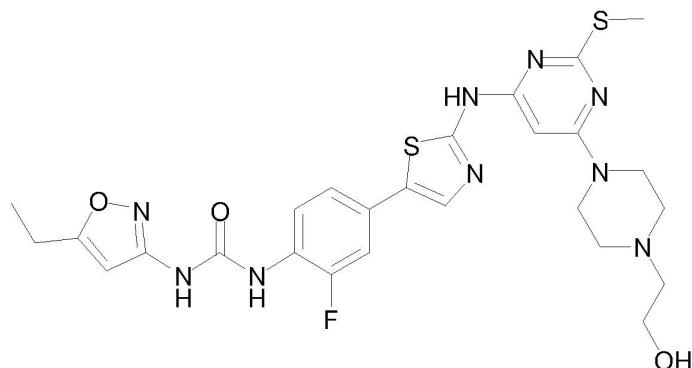
4 (s , 1 H)、9 . 5 8 (s , 1 H)、7 . 7 1 (s , 1 H)、7 . 5 2 ~ 7 . 5 0 (s , 3 H)、6 . 5 6 (s , 2 H)、6 . 0 6 (s , 1 H)、4 . 2 7 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H)、3 . 7 9 (t , J = 5 . 0 Hz , 2 H)、3 . 6 0 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H)、3 . 5 8 (t , J = 6 . 0 Hz , 2 H)、3 . 2 2 ~ 3 . 0 8 (m , 4 H)、2 . 7 1 (q , J = 7 . 6 Hz , 2 H)、2 . 6 1 (s , 3 H)、2 . 5 1 (s , 3 H , overlapping with DMSO)、1 . 1 8 ~ 1 . 2 3 (m , 3 H) ; MS (ES⁺) m / z 算出値 C₂₆H₃₃Cl₂N₉O₃S₂ : 581 . 20 ; 実測値 : 582 . 2 (M + H⁺)。

【0068】

実施例 13

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) 尿素 (HC1 塩)

【化20】



(13)

【0069】

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 11 . 4 5 (s , 1 H)、10 . 5 8 (s , 1 H)、9 . 9 7 (s , 1 H)、9 . 0 3 (s , 1 H)、8 . 1 1 (t , J = 8 . 6 Hz , 1 H)、7 . 7 8 (s , 1 H)、7 . 5 1 (d , J = 12 . 9 Hz , 1 H)、7 . 2 9 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H)、6 . 5 2 (s , 1 H)、6 . 0 3 (s , 1 H)、4 . 2 6 (d , J = 12 . 6 Hz , 2 H)、3 . 7 7 (d , J = 4 . 8 Hz , 2 H)、3 . 5 8 (d , J = 11 . 4 Hz , 2 H)、3 . 3 8 (t , J = 12 . 3 Hz , 2 H)、3 . 2 0 ~ 3 . 0 8 (m , 4 H)、2 . 7 0 (q , J = 7 . 6 Hz , 2 H)、2 . 6 (s , 3 H)、1 . 1 9 (t , J = 7 . 5 Hz , 3 H) ; MS (ES⁺) m / z 算出値 C₂₆H₃₀FN₉O₃S₂ : 599 . 19 ; 実測値 : 600 . 3 (M + H⁺)。

【0070】

実施例 14

1 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) 尿素 (HC1 塩)

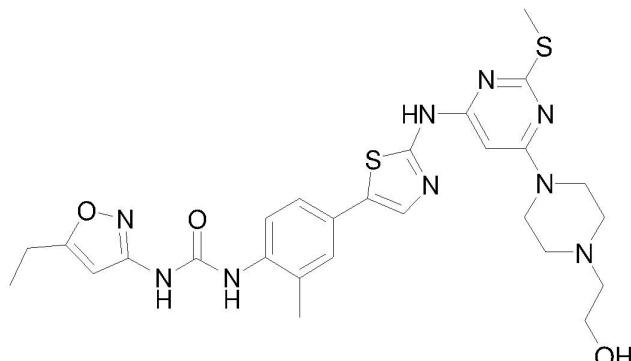
10

20

30

40

【化21】



(14)

【0071】

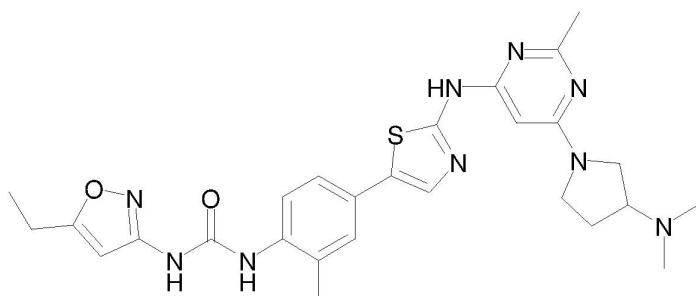
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.72 (s, 1H)、10.12 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.07 (s, 1H)、5.96 (bs, 1H)、4.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.80 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、3.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、3.46~3.38 (m, 2H)、3.21~3.20 (m, 2H)、3.16~3.10 (m, 2H)、2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₇H₃₃N₉O₃S₂ : 595.21；実測値 : 596.3 (M + H⁺)。

【0072】

実施例15

1-(4-((2-((6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-イル)-2-メチルフェニル)-3-(5-エチルイソオキサゾール-3-イル)尿素 (HC1塩)

【化22】



【0073】

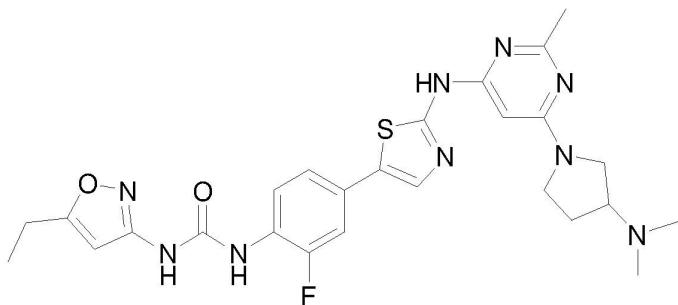
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.70 (s, 1H)、10.22 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.52 (s, 1H)、6.16 (s, 1H)、4.02 (s, 2H)、3.89 (s, 1H)、3.75 (s, 1H)、3.48 (s, 1H)、2.80 (s, 6H)、2.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.59 (s, 3H)、2.44~2.39 (m, 2H)、1.07~1.03 (m, 3H)；MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₇H₃₃N₉O₂S : 547.25；実測値 : 548.2 (M + H⁺)。

【0074】

実施例16

1-(4-((2-((6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-イル)-2-フルオロフェニル)-

3 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) 尿素 (H C 1 塩)
【化 2 3】



10

(16)

【0075】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.78 (s, 1H)、10.16 (s, 1H)、9.21 (s, 1H)、8.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.52 (s, 1H)、6.17 (s, 1H)、4.10 ~ 3.76 (m, 4H)、3.49 (bs, 1H)、2.78 (s, 6H)、2.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、2.61 (s, 3H)、1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₆H₃₀FN₉O₂S : 551.22 ; 実測値 : 552.2 (M + H⁺)。

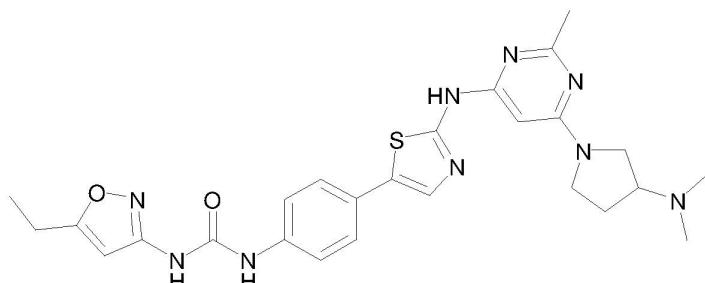
20

【0076】

実施例 1 7

1 - (4 - (2 - ((6 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) フェニル) - 3 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) 尿素 (H C 1 塩)

【化 2 4】



30

(17)

【0077】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.73 (s, 1H)、9.85 (s, 1H)、9.84 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.55 ~ 7.47 (m, 4H)、6.56 (s, 1H)、6.19 (s, 1H)、4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、3.93 (s, 1H)、3.77 (s, 1H)、3.50 (s, 1H)、2.81 (s, 6H)、2.61 (s, 3H)、2.80 ~ 2.68 (m, 2H)、2.43 (q, J = 8.4 Hz, 2H)、1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₆H₃₁N₉O₂S : 533.23 ; 実測値 : 534.2 (M + H⁺)。

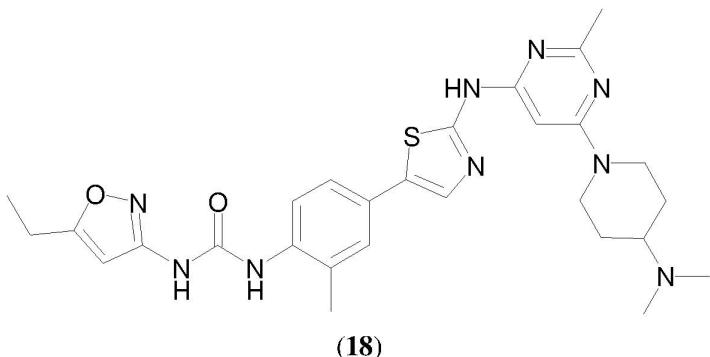
40

【0078】

実施例 1 8

1 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 3 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル) 尿素 (H C 1 塩)

【化25】



10

【0079】

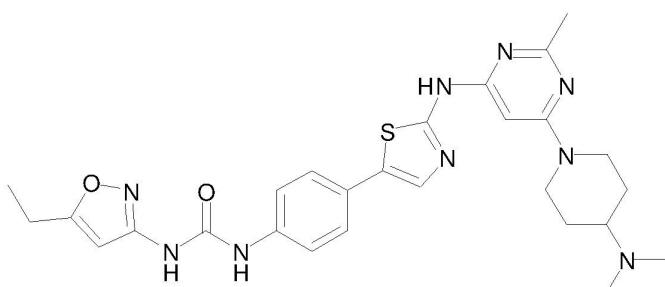
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.10 (s, 1H)、10.23 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、6.52 (s, 1H)、6.44 (s, 1H)、4.44 (s, 2H)、3.46 (bs, 1H)、3.05 (t, J = 12.0 Hz, 2H)、2.74~2.68 (m, 8H)、2.55 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)、2.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H)、2.66 (q, J = 11.6 Hz, 2H)、1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₈H₃₅N₉O₂S : 561.26；実測値 : 562.2 (M + H⁺)。

【0080】

実施例 19

1 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル)アミノ)チアゾール - 5 - イル)フェニル) - 3 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル)尿素 (HCl 塩)

【化26】



30

【0081】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 10.98 (s, 1H)、9.78 (s, 1H)、9.72 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.55~7.48 (m, 4H)、6.54 (s, 1H)、6.40 (s, 1H)、4.42 (bs, 2H)、3.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H)、3.02 (t, J = 12.3 Hz, 2H)、2.73~2.66 (m, 8H)、2.52~2.48 (m, 3H, overlapping with DMSO)、2.16 (t, J = 10.8 Hz, 2H)、1.64 (q, J = 11.1 Hz, 2H)、1.22~1.17 (m, 3H)；MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₇H₃₃N₉O₂S : 547.25；実測値 : 548.2 (M + H⁺)。

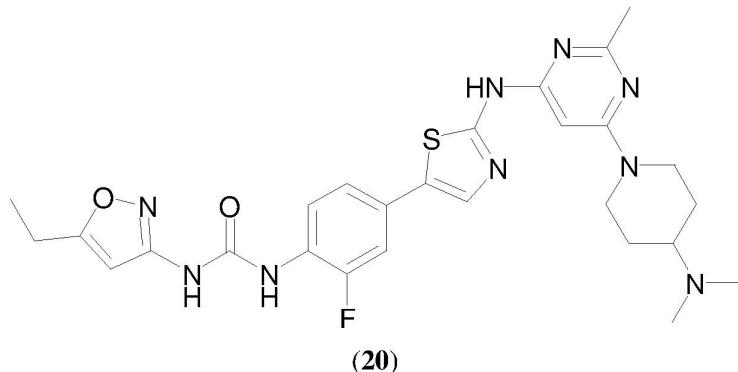
【0082】

実施例 20

1 - (4 - (2 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル)アミノ)チアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - エチルイソオキサゾール - 3 - イル)尿素 (HCl 塩)

50

【化27】



10

【0083】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.78 (s, 1 H)、9.98 (s, 1 H)、9.05 (s, 1 H)、8.11 (t, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.82 (s, 1 H)、7.57 (d, J = 12.4 Hz, 1 H)、7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、6.52 (s, 1 H)、6.26 (s, 1 H)、4.39 (bs, 2 H)、3.41 (t, J = 6.8 Hz, 1 H)、2.95 (t, J = 11.2 Hz, 2 H)、2.74 ~ 2.68 (m, 8 H)、2.52 ~ 2.47 (m, 3 H, overlapping with DMSO)、2.13 (d, J = 10.8 Hz, 2 H)、1.60 (q, J = 12.0 Hz, 2 H)、1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)；MS (ES⁺) m/z 算出値 C₂₇H₃₂FN₉O₂S : 565.24；実測値 : 566.2 (M + H⁺)。

20

【0084】

実施例21：プロテインキナーゼの阻害

キナーゼ阻害データは、SelectScreen（商標） Biochemical Kinase Profiling Serviceによって得られた。

【0085】

より具体的には、試験化合物を384ウェルプレートのウェル内の160 nLの1%DMSO溶液中でスクリーニングした。キナーゼ / 抗体混合物 (8 μL) を、適切なキナーゼバッファー (3.84 μL) で2倍作用濃度まで希釈し、4倍AlexaFluor（商標）標識トレーサー (4 μL) をキナーゼバッファー中に調製した。試験溶液のインキュベーションを室温で60分間行い、蛍光プレートリーダーでの読み取り値を記録し、分析した。

30

【0086】

【表1】

表1. キナーゼ阻害データ

プロテインキナーゼ	100 nMでの阻害（対照に対する%）		
	1	2	3
ABL1	81	—	—
ABL1 T315I	65	—	15
DDR1	—	80	77
KIT	66 (41 nM)*	67	85
PDGFR A	95 (9 nM)*	89	79
PDGFR B	82 (19 nM)*	80	92
RET	96	94	56
SRC	96 (6 nM)*	79	66
TRK A	—	60	69
TRK B	—	72	73
VEGFR2	95 (19 nM)*	—	—

*括弧内の数値は IC₅₀ 値を示す。

【0087】

或る特定の式（I）の化合物、例えば化合物1、2及び3が予期せぬことに、100 nM未満の半数阻害濃度、すなわち IC₅₀ 値で複数のプロテインキナーゼを阻害することが観察された。

【0088】

結果から、式（I）の化合物が複数のプロテインキナーゼを阻害する高い活性を発揮することが示される。

【0089】

実施例22：in vitro 細胞活性

AC220は、FLT3 - 遺伝子内縦列重複（FLT3 - ITD）突然変異体に対して高い効力を発揮する臨床試験中の小分子FLT3阻害剤である。臨床的に関連するAC220耐性付与突然変異はFLT3キナーゼドメイン中の残基、例えばITD-D835Y、ITD-D835V、ITD-D835F、ITD-F691L及びITD-F691Iに制限されている。

【0090】

以下のように、これらの突然変異体を有する細胞株の成長を阻害する式（I）の化合物の効力を、化合物AC220と比較して評定するために研究を行った。

【0091】

5つの白血病32D細胞株を、アメリカンタイプカルチャコレクション（ATCC、Manassas, VA, USA）から購入した。マウスプロBリンパ球32D細胞株に、FLT3下流シグナル伝達タンパク質の構成的活性化をもたらす、ITD突然変異（32D-ITD細胞）、ITD及びD835Y（32D-ITD/D835Y細胞）、ITD及びD835V（32D-ITD/D835V細胞）、ITD及びD835F（32D-ITD/D835F細胞）、並びにITD及びF691L（32D-ITD/F691L細胞）突然変異を有するヒトFLT3をコードする発現ベクターを安定にトランスフェクトした。細胞生存性を、PLoS One, 2014, 9, e97116に記載のMTSアッセイを用いて評定した。32D-ITD/D835Y、32D-ITD/D835V、32D-ITD/D835F、32D-ITD/F691L及び32D-ITD/F691I細胞を、96ウェルプレートに 1×10^4 細胞 / mL (1ウェル当たり 100 μL) で播種し、24時間インキュベートした。試験化合物（ジメチルスルホキシド(DMSO) 中で様々な濃度）を続いて培養培地に添加し、72時間インキュベートした。細胞生存性をMTSアッセイ (Promeg

10

20

30

40

50

a, Madison, WI, USA) によって決定した。

【0092】

下記表2に示す結果は、ITD突然変異体を有する細胞株の成長の阻害における試験化合物の研究から得た。

【0093】

【表2】

表2. FLT3-ITDのAC220耐性突然変異体を発現する32D細胞に対する化合物の活性

GI ₅₀ (nM)	AC220	1	2	4
ITD-D835Y	19	1. 1	1. 8	1. 0
ITD-D835V	103	0. 76	1. 5	0. 87
ITD-D835F	57	3. 2	5. 8	5. 5
ITD-F691L	101	8. 5	14	12
ITD-F691I	>300	45	158	19

【0094】

化合物1、2及び4が全て、予期せぬことに突然変異体ITD-D835Y、ITD-D835V、ITD-D835F、ITD-F691L及びITD-F691Iの全てに対してAC220によって発揮されるよりもはるかに高い細胞成長阻害効果を示すことが観察された。より具体的には、化合物1、2及び4は全て、予期せぬことに突然変異体ITD-D835Y、ITD-D835V及びITD-D835Fに対して高い細胞成長阻害効果を、AC220によって発揮される19nM~103nMのGI₅₀値と比較して6nM未満のGI₅₀値で発揮し、化合物4は、予期せぬことに突然変異体ITD-F691L及びITD-F691Iに対して高い細胞成長阻害効果を、AC220によって発揮される100nM超のGI₅₀値と比較して20nM未満のGI₅₀値で発揮した。

【0095】

比較データから、式(I)の化合物が予期せぬことに高い細胞効力を発揮し、或る特定のプロテインキナーゼ突然変異体の阻害において臨床化合物よりも優れていることが示される。

【0096】

実施例23：式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティ(F%)

以下のように経口投与した場合の式(I)の化合物のin vivo曝露を評価するために研究を行った。

【0097】

各々体重が25g~35gの雄性ICRマウスを、BioLASCO(Taiwan Co., Ltd, Ilan, Taiwan)から入手した。動物研究は、国家衛生研究院(National Health Research Institutes; N H R I)の動物実験委員会(institutional animal care and committee)により認可された手順に従って行った。化合物2、3、5及び6の各々を、2.0mg/kgの一回量で合計33匹の雄性マウスに静脈内(IV)投与した。これら4つの化合物の各々を、10mg/kgの一回量で合計27匹の雄性マウスに経口(PO)投与した。各マウスには100mLのIV投与溶液を尾静脈注射により与え、200mLのPO投与溶液を強制経口投与により与えた。IV投与を行った動物は絶食させず、PO投与を行った動物は投与前に一晩絶食させた。0(投与の直前)、投与後2分(IVのみ)、5分(IVのみ)、15分及び30分、並びに1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、16時間及び24時間の時点について、血液(約500mL)を3匹のマウスの群から各時点で心臓穿刺により採取し、氷中(0~4)で保管した。エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を抗凝血剤として使用した。血漿を遠心分離(BeckmanのAllegra 6Rモデル遠心分離機において4、3000rpmで15分間)によって血液から分離し、冷凍庫(-20)内で保管した。標準曲線の作成への使用及び品質管理(QC)サンプル

10

20

30

40

50

の調製のために、化合物を与えなかったマウスから対照血漿を得た。全てのサンプルを、LC - MS / MS によって親化合物について分析した。

【0098】

パーセンテージ (F %) として提示される経口バイオアベイラビリティは、PO 投与後の化合物の平均曲線下面積 (AUC) 値をIV 投与後の化合物の平均 AUC 値で用量正規化後に除算することによって算出した。AUC 及び F % の値を下記表 3 に示す。

【0099】

【表 3】

表3. マウスにおける式 (I) の化合物の薬物動態プロファイル

化合物	IV(用量: 2 mg/kg)	PO(用量: 10 mg/kg)	F (%)
	AUC _(0~inf) (ng/mL × 時間)	AUC _(0~inf) (ng/mL × 時間)	
2	1441	2796	38
3	2074	11371	96
5	2725	8239	67
6	1837	7583	89

【0100】

4つ全ての化合物、すなわち 2、3、5 及び 6 が、予期せぬことに IV AUC 及び PO AUC 値の両方によって示されるように高い曝露を発揮することが観察された。また、化合物 2、3、5 及び 6 は、予期せぬことに高い経口バイオアベイラビリティを示し、F % 値は、それぞれ 38、96、67 及び 89 であった。

【0101】

上記表 3 に記載の結果から、式 (I) の化合物が予期せぬことに経口投与した場合に高い in vivo 曝露を示すことが示される。

【0102】

実施例 24：異種移植片マウスモデルにおける有効性

以下のように、式 (I) の化合物の in vivo 有効性、すなわち腫瘍成長阻害 (TGI) を評価する研究を行った。

【0103】

8 週齢の雄性ヌードマウス (Nu - Fox 1^{n u}) を、BioLASCO (Taipei, Taiwan, R.O.C.) から購入した。ヒト結腸直腸 Colorectal 205、肺腺 Mia - PaCa 2 腫瘍細胞、又は MOLM - 13、32D - ITD / D835Y 白血病細胞を、各々 1×10^6 細胞でヌードマウスに皮下接種した。全てのヒト癌細胞は、動物に注射する前にマイコプラズマ属種を含まないことが検出された。腫瘍細胞は異種移植片腫瘍として成長し、投与処置の準備ができたヌードマウスにおいて、腫瘍サイズはおよそ 200 mm^3 ~ 250 mm^3 に達した。試験化合物を、ヌードマウスへの強制経口投与のために個別に 20% 2 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンに溶解した。担腫瘍マウスを様々な用量の試験化合物で、2 週間にわたって週に 5 回処置した。腫瘍サイズを電子キャリバーによって測定し、式 : 腫瘍サイズ = 長さ × 幅² / 2 を用いて算出した。腫瘍サイズ及び動物の体重は、観察期間全体にわたって腫瘍細胞接種の前後に週 2 回測定した。動物の使用及びその実験手順は、国家衛生研究院の動物実験委員会 (IACUC) によって認可された。

【0104】

10

20

30

40

【表4】

表4. ヌードマウスにおける異種移植片 c o l o 2 0 5 モデルに対する式（I）の化合物の in vivo 有効性

ヌードマウスにおける c o l o 2 0 5 異種移植片	18日目のTGI
1	> 80%
2	約 80%
3	約 80%
4	約 80%
6	約 80%

10

【0105】

上記表4に示されるように、ヌードマウスの異種移植片 c o l o 2 0 5 モデルにおいて、全ての試験化合物、すなわち化合物1（P O；50 mg / k g）、2（P O；50 mg / k g）、3（P O；100 mg / k g）、4（P O；150 mg / k g）及び6（P O；25 mg / k g）が、予期せぬことに高いTGIを18日目に80%の値で発揮した。

【0106】

【表5】

表5. 異種移植片 M i a - p a c a 2 腫瘍モデルに対する式（I）の化合物の in vivo 抗腫瘍有効性

20

M i a - p a c a 2 腫瘍モデル	18日目のTGI
5	65%
6	68%

【0107】

上記表5に示すように、異種移植片 M i a - p a c a 2 腫瘍モデルにおいて、25 mg / k g で経口投与した化合物5及び6がどちらも、予期せぬことに高いTGIを18日目にそれぞれ65%及び68%の値で発揮した。

【0108】

【表6】

30

表6. ヌードマウスにおける異種移植片 M O L M - 1 3 モデルに対する式（I）の化合物の in vivo 有効性

ヌードマウスにおけるMOL M-13異種移植片	25日目の腫瘍サイズ
2	53 mm ³ (50 mpk)、270 mm ³ (25 mpk)
4	193 mm ³ (150 mpk)

*出発腫瘍サイズ 約 250 mm³。18日目に対照の腫瘍サイズが 2000 mm³超に達し、マウスを屠殺した。

40

【0109】

上記表6に示すように、ヌードマウスの異種移植片 M O L M - 1 3 モデルにおいて、化合物2（P O；25 mg / k g 及び 50 mg / k g）及び4（P O；150 mg / k g）がどちらも、予期せぬことに高いTGI及び腫瘍退縮を25日目に発揮した。

【0110】

【表7】

表7. ヌードマウスの異種移植片F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Yモデルに対する式

(I) の化合物の in vivo 有効性

ヌードマウスにおけるMOLM-13異種移植片	12日目の腫瘍退縮
2	34%
5	22%

【0111】

上記表7に示すように、ヌードマウスの異種移植片F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Yモデルにおいて、化合物2 (P O ; 25 mg / kg) 及び5 (P O ; 25 mg / kg) がどちらも、予期せぬことに高い腫瘍退縮を12日目に20%超の値で発揮した。 10

【0112】

これらの結果から、式(I)の化合物が、予期せぬことに異種移植片動物モデルにおいて経口投与した場合に高い抗腫瘍有効性を発揮することが示される。

【0113】

実施例25：マウスにおける毒性研究

以下のように式(I)の化合物の in vivo 毒性を評価するために研究を行った。

【0114】

式(I)の化合物を、動物において in vivo 有効性について実施例24に記載の手順に従って試験した。9週齢の無胸腺nu/nuヌードマウスに25 mg / kg、50 mg / kg、100 mg / kg又は150 mg / kgの1日1回量で1日目～5日目及び8日目～12日目に経口投与した。マウスを14日間の処置後観察期間にわたって臨床兆候について観察し、体重を測定した。 20

【0115】

【表8】

表8. 異種移植片c o l o 2 0 5 ヌードマウスにおける式(I)の化合物の
in vivo 毒性研究

化合物	毒性: 5 on 2 off × 2
	死亡率(ヌードマウスn=6)
1	0/6 (50 mg / kg)
2	0/6 (50 mg / kg)
3	0/6 (100 mg / kg)
4	0/6 (150 mg / kg)
6	0/6 (25 mg / kg)

【0116】

上記表8に示すように、異種移植片c o l o 2 0 5 ヌードマウスは良好な耐容性を示した。化合物1、2、3、4及び6は、1日1回経口投与した(50 mg / kg、50 mg / kg、100 mg / kg、150 mg / kg及び25 mg / kg)。研究中に死亡は観察されなかった。 30

【0117】

【表9】

表9. 異種移植片M i a - p a c a 2 ヌードマウスにおける式(I)の化合物の
in vivo 毒性研究

M i a - p a c a 2 腫瘍モデル	毒性: 5 on 2 off × 2
	死亡率(ヌードマウスn=6)
5	0/6 (25 mg / kg)
6	0/6 (25 mg / kg)

40

50

【0118】

上記表9に示すように、異種移植片Mia-paca2ヌードマウスは良好な耐容性を示した。化合物5及び6は、1日1回経口投与した(25mg/kg)。この研究中も死亡は観察されなかった。

【0119】

【表10】

表10. 異種移植片MOLM-13ヌードマウスにおける式(I)の化合物のin vivo毒性研究

化合物	毒性: 5 on 2 off × 2 死亡率(ヌードマウスn=6又は7)
2	0/6 (25mg/kg又は50mg/kg)
4	0/6 (150mg/kg)

10

【0120】

上記表10に示すように、異種移植片MOLM-13ヌードマウスは良好な耐容性を示した。化合物2及び4は、1日1回経口投与した(25mg/kg及び50mg/kg、50mg/kg又は150mg/kg)。この研究中も死亡は観察されなかった。

【0121】

【表11】

表11. 異種移植片FLT3-ITD-D835Yヌードマウスにおける式(I)の化合物のin vivo毒性研究

20

化合物	毒性: 5 on 2 off × 2 死亡率(ヌードマウスn=8)
2	0/8 (25mg/kg)
5	0/8 (25mg/kg)

30

【0122】

上記表11に示すように、異種移植片FLT3-ITD-D835Yヌードマウスは良好な耐容性を示した。化合物2及び5は、1日1回経口投与した(25mg/kg)。この研究中に死亡は観察されなかった。

【0123】

上述したこれらの結果から、式(I)の化合物が予期せぬことに望ましい安全性プロファイルを示すことが実証される。

【0124】

他の実施形態

本明細書に開示される特徴の全てを任意の組合せで組み合わせてよい。本明細書に開示されるそれぞれの特徴は、同じ目的、同等の目的又は類似の目的にかなう代替的な特徴によって置き換えることができる。このように、表現上特に記載が無い限り、開示されるそれぞれの特徴は、一連の包括的な同等の特徴又は類似の特徴の一例に過ぎない。

【0125】

40

上記記載から、当業者は、本発明の必須の特性を容易に突きとめることができ、そしてその趣旨及び範囲から逸脱しなければ、それを様々な使用及び状況に適合させるために、本発明の様々な変化及び変更を行うことが可能である。このように、他の実施形態も添付の特許請求の範囲内である。

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

(72)発明者 シュー ツウ
台湾 タイペイ セクション 2 アカデミー ロード レーン 182 アレイ 57 ナンバ
- 15 4エフ

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2012/0225880(US, A1)

特表2002-542193(JP, A)

特表2008-528585(JP, A)

特表2005-506950(JP, A)

特表2006-507302(JP, A)

国際公開第2013/143466(WO, A1)

Chen, Chiung-Tong et al, Identification of a potent 5-phenyl-thiazol-2-ylamine-based inhibitor of FLT3 with activity against drug resistance-conferring point mutations, European journal of medicinal chemistry, 2015年, 100, 151-161

Lin, Wen-Hsing et al, Discovery of 3-phenyl-1H-5-pyrazolylamine derivatives containing a urea pharmacophore as potent and efficacious inhibitors of FMS-like tyrosine kinase -3 (FLT3), Bioorganic & medicinal chemistry, 2013年, 21 (11), 2856 -2867

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 401/00 - 421/14

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

J S T P l u s (J D r e a m I I I)

J M E D P l u s (J D r e a m I I I)

J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

J S T C h i n a (J D r e a m I I I)