

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4316893号
(P4316893)

(45) 発行日 平成21年8月19日(2009.8.19)

(24) 登録日 平成21年5月29日(2009.5.29)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D 403/04	C S P
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

請求項の数 5 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-589459 (P2002-589459)
(86) (22) 出願日	平成14年5月16日(2002.5.16)
(65) 公表番号	特表2004-534754 (P2004-534754A)
(43) 公表日	平成16年11月18日(2004.11.18)
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/015606
(87) 国際公開番号	W02002/092573
(87) 国際公開日	平成14年11月21日(2002.11.21)
審査請求日	平成17年5月16日(2005.5.16)
(31) 優先権主張番号	60/291, 340
(32) 優先日	平成13年5月16日(2001.5.16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	598032106
	バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 139-4242, ケンブリッジ, ウ ェーバリー ストリート 130 130 Waverly Street, Cambridge, Massachu setts O2139-4242, U . S. A.
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

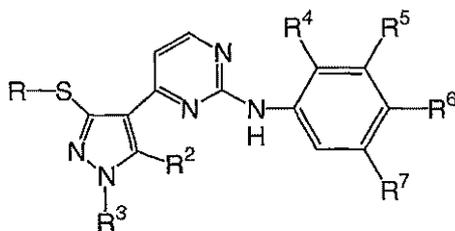
(54) 【発明の名称】 Src および他のプロテインキナーゼのインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の化合物：

【数1】



番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-1	SCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-2	SCH ₃	Me	Ph	H	H	OMe	H
IIA-3	SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	OMe	H
IIA-4	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	H	H
IIA-5	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CONH ₂	H
IIA-6	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CN	H
IIA-7	SCH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-8	SCH ₃	Me	Ph	Me	F	H	H
IIA-9	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	F	H
IIA-10	SCH ₃	Me	Ph	CF ₃	H	H	H
IIA-11	SCH ₃	Et	Ph	H	CN	H	H
IIA-12	SCH ₃	Et	Ph	H	CO ₂ H	H	H
IIA-13	SCH ₃	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-14	SCH ₃	Me	Ph	H	H	F	H
IIA-15	SCH ₃	Me	Ph	H	H	COMe	H
IIA-16	SCH ₃	Me	Ph	H	H	COPh	H
IIA-17	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CONH ₂	H
IIA-18	SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	H	OMe
IIA-19	SCH ₃	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-20	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-21	SCH ₃	Me	Ph	H	H	COMe	H
IIA-22	SCH ₃	Me	Ph	H	CH=CH	H	H
IIA-23	SCH ₃	Me	Ph	H	SMe	H	H
IIA-24	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	CN	H
IIA-25	SCH ₃	Me	Ph	H	COMe	H	H
IIA-26	SCH ₃	Et	Ph	H	H	H	H
IIA-27	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	H

10

20

30

40

番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-28	SCH ₃	Me	Ph	H	H	F	H
IIA-29	SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ H	H	H
IIA-30	SCH ₃	Me	Ph	H	H	Ph	H
IIA-31	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	H	Me
IIA-32	SCH ₃	Me	Ph	H	H	SMe	H
IIA-33	SCH ₃	Me	Ph	H	H	OMe	H
IIA-34	SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	H	H
IIA-35	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	CN
IIA-36	SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ Me	H	H
IIA-37	SCH ₃	Me	Ph	F	H	H	CN
IIA-38	SCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-39	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CO ₂ H	H
IIA-40	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CN	H
IIA-41	SCH ₃	Me	Ph	F	H	F	H
IIA-42	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CONH ₂	H
IIA-43	SCH ₃	Me	Ph	Me	Cl	H	H
IIA-44	SCH ₃	Me	Ph	F	H	H	H
IIA-45	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	OMe	H
IIA-46	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	H
IIA-47	SCH ₃	Me	Ph	H	H	SO ₂ Me	H
IIA-48	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CO ₂ Me	H
IIA-49	SCH ₃	Me	Ph	NO ₂	H	H	H
IIA-50	SCH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-51	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-52	SCH ₃	Me	Ph	CHCH	H	H	H
IIA-53	SCH ₃	Me	Ph	Me	F	H	H
IIA-54	SCH ₃	Me	Ph	Cl	H	H	OMe
IIA-55	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	OMe	H
IIA-56	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	F	H
IIA-57	SCH ₃	Me	Ph	SMe	H	H	H
IIA-58	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	OMe
IIA-59	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-60	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-61	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-62	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	F	H	H

10

20

30

40

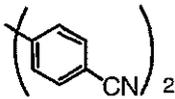
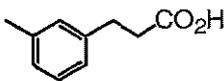
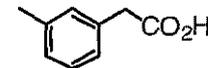
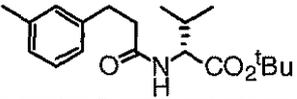
番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-63	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	F	H
IIA-64	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	Me	CN	H
IIA-65	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-66	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	SMe	H
IIA-67	SCH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-68	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-69	S-プロピル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-70	S-ブチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-71	S-ペンチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-72	S-ヘキシル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-73	S-ヘプチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-74	S-オクチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-75	SCH ₂ CN	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-76	SCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-77	SCH ₂ CH ₂ CF ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-78	SCH ₂ (シクロプロピル)	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-79	SCH ₂ C(=O)CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-80	SCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-81	SCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-82	SCH ₂ CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-83	SCH ₂ CH ₂ OC(=O)CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-84	SCH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ Et	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-85	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-86	S-プロピル	Me	Ph	H	H	COMe	H
IIA-87	S-プロピル	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-88	S-プロピル	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-89	S-プロピル	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-90	S-プロピル	Me	Ph	H	H	F	H
IIA-91	S-プロピル	Me	Ph	H	CN	F	H
IIA-92	S-プロピル	Me	Ph	H	H	SMe	H
IIA-93	SCH ₃	Me	Ph	H	H	NMe ₂	H
IIA-94	SCH ₃	Me	Ph	H	NO ₂	H	H
IIA-95	SCH ₃	Me	Ph	H	NHAc	H	H
IIA-96	SCH ₃	Me	Ph	H	NH ₂	H	H
IIA-97	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	H	H

10

20

30

40

番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-98	SCH ₃	Me	Ph	H	H	Me	H
IIA-99	S-ブチル	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-100	S-ブチル	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-101	S-ブチル	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-102	S-ブチル	Me	Ph	H	Me	H	H
IIA-103	S-ブチル	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-105	S-ペンチル	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-106	S-ペンチル	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-107	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-108	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-109	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	 ビスN,N'-4-シアノフェニル			
IIA-110	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-111	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-112	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-113	SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ Et	H	H
IIA-114	SCH ₃	Me	Ph	H	H	Cl	H
IIA-115	SCH ₃	Me	Ph	H	Cl	H	H
IIA-116	SCH ₃	Me	Ph	H	H	NO ₂	H
IIA-117	SCH ₃	Me	Ph	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-118	SCH ₃	Me	Ph	H	H	OCH ₂ Ph	H
IIA-119	SCH ₃	Me	Ph	H	OH	H	H
IIA-120	SCH ₃	Me	Ph				
IIA-121	SCH ₃	Me	Ph				
IIA-122	SCH ₃	Me	Ph				
IIA-123	SCH ₃	Me	2-Pyr	H	H	H	H
IIA-124	SCH ₃	Me	2-Pyr	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-125	SCH ₃	Me	3-Pyr	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-126	SCH ₃	Me	4-Pyr	H	OCH ₂ Ph	H	H

10

20

30

40

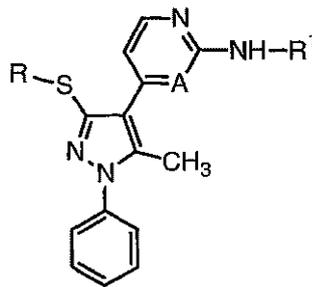
番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-127	SCH ₃	Me	Ph	H	Cl	H	H
IIA-128	SCH ₃	Me	2-Pyr	H	H	OCH ₂ Ph	H
IIA-129	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-130	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	OPh	H	H
IIA-131	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	Cl	H	H
IIA-132	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	H	H
IIA-133	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ CH ₃	H	H
IIA-134	SCH ₃	Me	Ph	H	OH	H	H

から選択される、化合物。

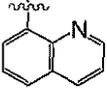
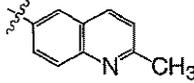
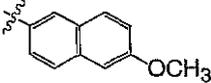
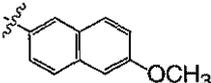
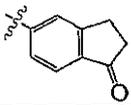
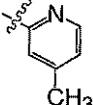
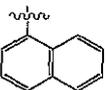
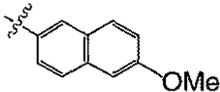
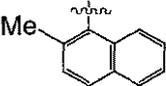
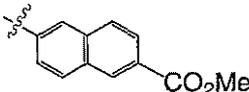
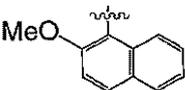
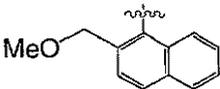
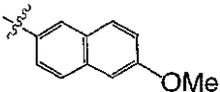
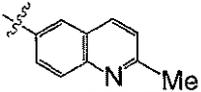
【請求項2】

以下の化合物：

【数2】



番号	S-R	A	R ¹
IIA-135	SCH ₃	CH	
IIA-136	SCH ₃	CH	
IIA-137	SCH ₃	N	
IIA-138	SCH ₃	N	
IIA-139	SCH ₃	N	
IIA-140	SCH ₃	N	

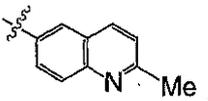
番号	S-R	A	R ¹
IIA-141	SCH ₃	N	
IIA-142	SCH ₃	N	
IIA-143	SCH ₃	N	
IIA-144	SCH ₃	N	
IIA-145	SCH ₃	N	
IIA-146	SCH ₃	N	
IIA-147	SCH ₃	N	
IIA-148	S-プロピル	N	
IIA-149	SCH ₃	N	
IIA-150	SCH ₃	N	
IIA-151	SCH ₃	N	
IIA-152	SCH ₃	N	
IIA-153	S-ブチル	N	
IIA-154	S-ブチル	N	

10

20

30

40

番号	S-R	A	R ¹
IIA-155	S-CH ₂ CN	N	

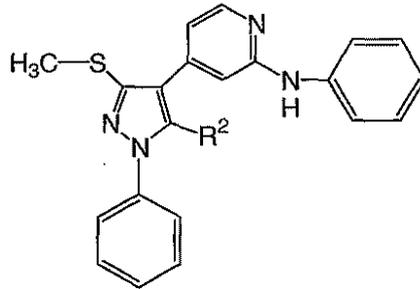
から選択される、化合物。

【請求項 3】

以下の化合物：

【数 3】

10



番号	R ²
IIA-156	CH ₂ (モルホリン-4-イル)
IIA-157	CH ₂ N(CH ₃) ₂
IIA-158	CH ₂ NEt ₂
IIA-159	CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph
IIA-160	CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₃
IIA-161	CH ₂ (ピペラジン-1-イル)

20

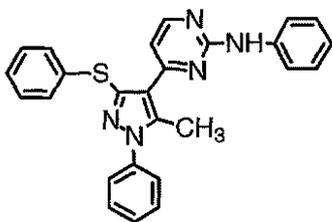
から選択される、化合物。

【請求項 4】

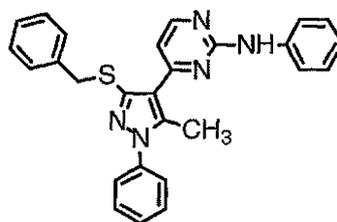
以下の化合物：

【数 4】

30

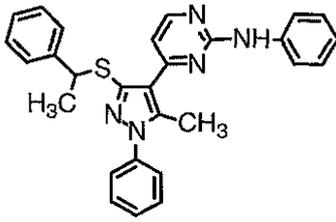


IB-1

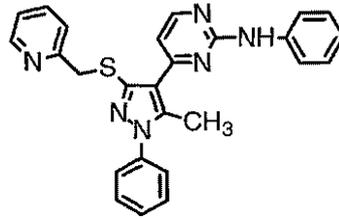


IB-2

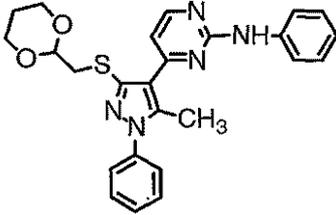
40



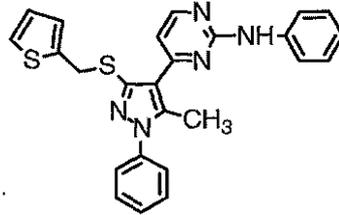
IB-3



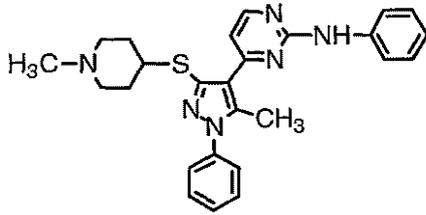
IB-4



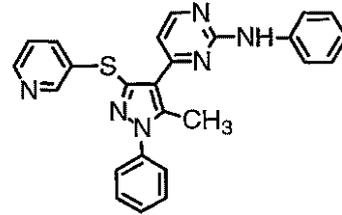
IB-5



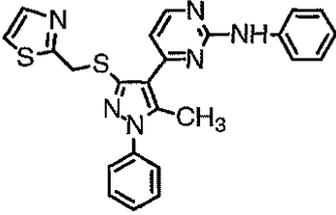
IB-6



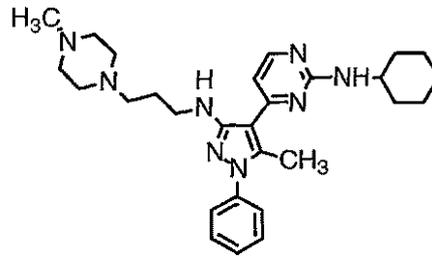
IB-7



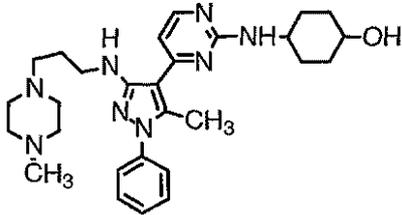
IB-8



IB-9



IB-10



IB-11



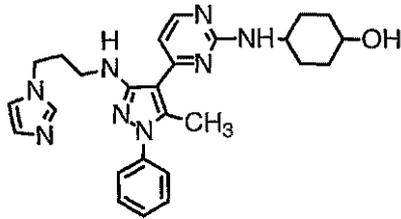
IB-12

10

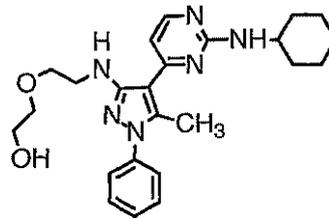
20

30

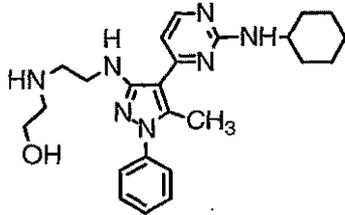
40



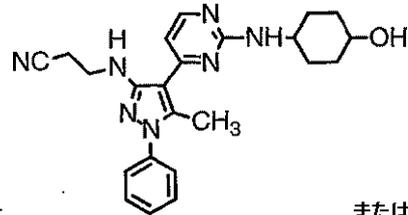
IB-13



IB'-1

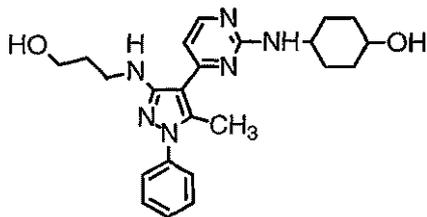


IB'-2



IB'-3

または



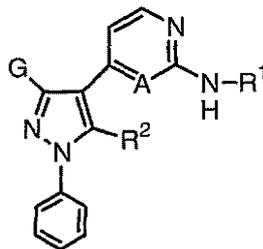
IB'-4

から選択される、化合物。

【請求項5】

以下の化合物：

【数5】



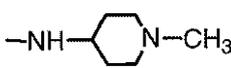
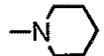
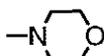
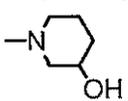
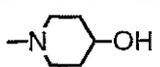
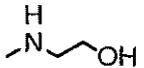
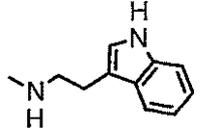
番号	G	A	R ¹	R ²
IC-1	-NH-エチル	CH	フェニル	CH ₃
IC-2	-NH-プロピル	N	フェニル	CH ₃
IC-3	-NH-ブチル	N	3-CN-フェニル	CH ₃
IC-4	-NH-イソブチル	N	フェニル	CH ₃
IC-5	-NH-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	N	3-OCH ₃ -フェニル	CH ₃

10

20

30

40

ID-1	-NH-フェニル	N	3-OCH ₃ -フェニル	CH ₃
ID-2	-NH-ベンジル	N	フェニル	CH ₃
ID-3		N	フェニル	CH ₃
ID-4		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-5		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-6		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-7		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-8		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-9		N	フェニル	CH ₃
IE-1	-O-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	N	4-CH ₃ -フェニル	CH ₃
IE-2	-O-イソブチル	N	フェニル	CH ₃
IF-1	-O-ベンジル	N	3,4-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
IG-1	-SO ₂ CH ₃	CH	フェニル	CH ₃
IG-2	-SO ₂ -ブチル	N	フェニル	CH ₃
IG-3	-SO ₂ CH ₃	N	3-OBn-フェニル	CH ₃
IH-1	-SO ₂ -フェニル	N	3-OCH ₃ -フェニル	CH ₃
IH-2	SO ₂ -(4-CH ₃ -フェニル)	N	3,4-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
IH-2	SO ₂ -(2-ナフチル)	N	3,4-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
IJ-1	SO-ブチル	N	フェニル	CH ₃
IK-1	SO-フェニル	N	3-OCH ₃ -フェニル	CH ₃

10

20

30

40

から選択される、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、c-Jun N末端キナーゼ(JNK)ならびにSrcファミリーのプロテインキナーゼに属するキナーゼ、特に、SrcプロテインキナーゼおよびLckプロテ

50

ンキナーゼのインヒビターに関する。Srcファミリーキナーゼは、癌、免疫障害および骨の疾患に關与する。本発明はまた、本発明のインヒビターを含有する薬学的組成物および種々の障害の処置におけるこれら組成物の使用方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

哺乳動物細胞は、マイトジェン活性化プロテイン(MAP)キナーゼファミリーのメンバーによって媒介されるシグナル伝達カスケードを活性化させることによって、細胞外刺激に応答する。このメンバーとしては、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)、p38 MAPキナーゼおよびc-Jun N末端キナーゼ(JNK)が挙げられる。MAPキナーゼ(MAPK)は、種々のシグナル(増殖因子、サイトカイン、UV照射、およびストレス誘発因子)によって活性化される。MAPKは、セリン/トレオニンキナーゼであり、これらの活性化は、その活性化ループ内のThr-X-Tyrセグメントにおける、トレオニンおよびチロシンの二重リン酸化によって生じる。MAPKは、転写因子を含む種々の基質をリン酸化し、次いで、特定のセットの遺伝子発現を調節し、それによって刺激に対する特定の応答を媒介する。

10

【0003】

特定の目的のキナーゼファミリーの1つは、キナーゼのSrcファミリーである。これらのキナーゼは、癌、免疫系機能不全および骨のリモデリング疾患に關与する。一般的な総説については、ThomasおよびBrugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (1997) 13, 513; LawrenceおよびNiu, *Pharmacol. Ther.* (1998) 77, 81; TatosyanおよびMizzenina, *Biochemistry (Moscow)* (2000) 65, 49; Boschelliら, *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717, (2000)を参照のこと。

20

【0004】

Srcファミリーのメンバーとしては、哺乳動物の以下の8つのキナーゼが挙げられる: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, LckおよびBlk。これらは、52kD~62kDの分子量範囲の非レセプタープロテインキナーゼである。これら全てが、6つの異なる機能性ドメインからなる共通の構造組織によって特徴付けられる: Src相同性ドメイン4(SH4)、特有のドメイン、SH3ドメイン、SH2ドメイン、触媒ドメイン(SH1)、およびC末端調節領域。Tatosyanら, *Biochemistry (Moscow)* 65, 49-58 (2000)。

30

【0005】

公開された研究に基づいて、Srcキナーゼは、種々のヒト疾患に対する潜在的な治療標的とみなされている。Srcを欠乏したマウスは、大理石骨病を発症するか、または骨が沈着する。これは、破骨細胞による骨吸収が抑制されることに起因する。このことは、異常に高い骨吸収から生じる骨粗鬆症が、Srcを阻害することにより処置され得るということを示唆する。Sorianoら, *Cell*, 69, 551 (1992)、およびSorianoら, *Cell*, 64, 693 (1991)。

40

【0006】

関節骨の破壊の抑制は、リウマチ様滑膜細胞および破骨細胞中でのCSKの過剰発現によって、達成された。Takayanagiら, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999)。CSK(すなわち、C末端Srcキナーゼ)は、リン酸化し、それによって、Src触媒活性を阻害する。このことは、Src阻害が、関節破壊(これは、慢性関節リウマチに罹患する患者において特徴的である)を防止し得ることを意味する。Boschelliら, *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717, (2000)。

【0007】

Srcはまた、B型肝炎ウイルスの複製における役割を担う。ウイルスによりコードさ

50

れた転写因子HBxは、そのウイルスの増殖に必要な段階において、Srcを活性化する。Kleinら、EMBO J., 18, 5019, (1999)およびKleinら、Mol. Cell. Biol., 17, 6427 (1997)。

【0008】

多くの研究は、Src発現を、癌(例えば、結腸癌、乳癌、肝癌および膵臓癌)、特定のB細胞白血病、およびリンパ腫に関連付けている。Talamontiら、J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutzら、Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosenら、J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masakiら、Hepatology 10, 27, 1257 (1998); Biscardiら、Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynchら、Leukemia, 7, 1416 (1993)。さらに、卵巣腫瘍細胞および結腸腫瘍細胞において発現されるアンチセンスSrcが、腫瘍増殖を阻害することが示されている。Wienerら、Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staleyら、Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)。

【0009】

他のSrcファミリーキナーゼもまた、潜在的な治療標的である。Lckは、T細胞シグナル伝達において役割を担う。Lck遺伝子を欠いたマウスは、胸腺細胞を発達させる能力が乏しい。T細胞シグナル伝達のポジティブ活性化因子としてのLckの機能は、Lckインヒビターが自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチ)を処置するのに有用であり得ることを示唆する。Molinaら、Nature, 357, 161 (1992)。Hck、FgrおよびLynは、骨髄性白血病におけるインテグリンシグナル伝達の重要なメディエータとして同定されている。Lowellら、J. Leukoc. Biol., 65, 313 (1999)。従って、これらのキナーゼメディエータの阻害は、炎症を処置するのに有用であり得る。Boschelliら、Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000)。

【0010】

JNKとしても公知の、c-Jun NH₂-末端プロテインキナーゼにおいて、3つの異なる遺伝子(JNK1、JNK2、JNK3)が同定されており、JNKの少なくとも10個の異なるスプライシングアイソフォームが、哺乳動物細胞中に存在している[Guptaら、EMBO J., 15, 2760-70 (1996)]。このJNKファミリーのメンバーは、炎症誘発性(proinflammatory)サイトカイン(例えば、腫瘍壊死因子(TNF)およびインターロイキン-1(IL-1))によって、ならびに環境ストレス(アニソマイシン、UV照射、低酸素症、および浸透圧性ショックを含む)によって、活性化される[Mindenら、Biochemica et Biophysica Acta, 1333, F85-F104 (1997)]。

【0011】

JNKの下流基質としては、転写因子c-Jun、ATF-2、Elk1、p53および細胞死ドメインタンパク質(DENN)が挙げられる[Zhangら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 2586-91 (1998)]。各JNKアイソフォームは、異なる親和性でこれらの基質に結合し、このことは、インピボにて異なるJNKの基質特異性による、シグナル伝達経路の調節を示唆する。(Guptaら、前出)。

【0012】

他のMAPKとともに、JNKは、癌、トロンビン誘導性血小板凝集、免疫欠損障害、自己免疫疾患、細胞死、アレルギー、骨粗鬆症および心臓疾患に対する細胞性応答の媒介に関与している。JNK経路の活性化に関連した治療状態としては、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性関節リウマチ、ぜん息、変形性関節症、虚血、癌および神経変性疾患が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0013】

いくつかの報告は、肝臓疾患または肝虚血の発症に関連するJNK活性化の重要性を詳述している [Nat. Genet. 21, 326-9 (1999); FEBS Lett. 420, 201-4 (1997); J. Clin. Invest. 102, 1942-50 (1998); Hepatology 28, 1022-30 (1998)]。

【0014】

JNKが種々の形態の心臓性ストレスに対する肥大性応答を媒介することが示されたので、心臓血管疾患（例えば、心筋梗塞またはうっ血性心不全）におけるJNKの役割もまた、報告されている [Circ. Res. 83, 167-78 (1998); Circulation 97, 1731-7 (1998); J. Biol. Chem. 272, 28050-6 (1997); Circ. Res. 79, 162-73 (1996); Circ. Res. 78, 947-53 (1996); J. Clin. Invest. 97, 508-14 (1996)]。

【0015】

JNKカスケードもまた、T細胞活性化（IL-2プロモーターの活性化を含む）において役割を担うことが、実証されている。従って、JNKのインヒビターは、病理学的免疫応答を変化させる際に、潜在的な治療価値を有する [J. Immunol. 162, 3176-87 (1999); Eur. J. Immunol. 28, 3867-77 (1998); J. Exp. Med. 186, 941-53 (1997); Eur. J. Immunol. 26, 989-94 (1996)]。

【0016】

種々の癌におけるJNK活性化の役割もまた、確立されており、これは、癌におけるJNKインヒビターの潜在的な用途を示唆する。例えば、構成的に活性化されたJNKは、HTLV-1媒介性腫瘍形成に関連する [Oncogene 13, 135-42 (1996)]。カポジ肉腫（KS）細胞に対するbFGFおよびOSMの増殖効果は、JNKシグナル伝達経路の活性化によって媒介される [J. Clin. Invest. 99, 1798-804 (1997)]。KS増殖に關与する他のサイトカイン（例えば、血管内皮増殖因子（VEGF）、IL-6およびTNF）の他の増殖効果もまた、JNKによって媒介される。さらに、p210 BCR-ABL形質転換細胞におけるc-jun遺伝子の調節は、JNKの活性と対応し、このことは、慢性骨髄性白血病（CML）の処置におけるJNKインヒビターの役割を示唆する [Blood 92, 2450-60 (1998)]。

【0017】

JNK1およびJNK2は、種々の組織において広範に発現される。対照的に、JNK3は、脳において選択的に発現され、そしてより低い程度で心臓および精巣において選択的に発現される [Guptaら、前出; Mohitら、Neuron 14, 67-78 (1995); Martinら、Brain Res. Mol. Brain Res. 35, 47-57 (1996)]。JNK3は、カニン酸によって誘導される神経性アポトーシスに関連づけられており、グルタミン酸神経毒性の病理におけるJNKの役割を示す。成人のヒトの脳において、JNK3発現は、海馬のCA1領域、CA4領域および鉤状回領域ならびに新皮質の層3および5において錐体ニューロンの亜集団に局在される [Mohitら、前出]。急性の低酸素症を患う患者のCA1ニューロンは、正常な患者の脳組織由来の海馬ニューロンの最少の散財した細胞染色と比較して、強い核のJNK3免疫応答性を示した [Zhangら、前出]。従って、JNK3は、海馬におけるCA1ニューロンの低酸素損傷および虚血損傷に關与することが明らかである。

【0018】

さらに、JNK3は、アルツハイマー病において脆弱性を有するニューロンと免疫化学的に共同在化する [Mohitら、前出]。JNK3遺伝子の破壊は、興奮毒性グルタミン酸レセプターアゴニストのカニン酸に対するマウスの耐性を生じJNK3シグナル伝達経路を示す（発作活性、AP-1転写活性および海馬ニューロンのアポトーシスに対す

10

20

30

40

50

る影響を含む)、グルタミン酸神経毒性の病原における決定的な構成成分であることを示した(Yangら、Nature, 389, 865-870(1997))。

【0019】

これらの知見に起因して、JNKシグナル伝達(特にJNK3のシグナル伝達)は、以下のようなアポトーシス駆動神経変性疾患の領域に関連していた:アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、てんかんおよび発作、ハンティングトン病、外傷性脳損傷、ならびに虚血および出血性発作。

【0020】

従って、JNK3、SrcおよびLckの活性化と関連する種々の疾患または状態の処置において有用である、JNK3、SrcおよびLckのタンパク質キナーゼの強力なインヒビターを開発する多大な必要性がなお存在している。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0021】

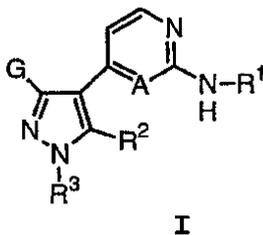
(発明の要旨)

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、Src、LckおよびJNK3タンパク質キナーゼのインヒビターとして有効であることが見出された。これらの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体は、一般式Iを有し、

【0022】

【化2】

20



ここで、Aは、窒素またはCHであり、そしてR¹、R²、R³およびGは、以下に記載されるとおりである。

30

【0023】

これらの化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、種々の疾患(例えば、癌、自己免疫疾患、骨粗しょう症および炎症性疾患)を処置またはこれらの重症度減少するために有用である。

【0024】

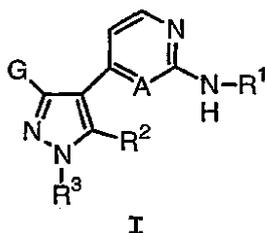
(発明の詳細な説明)

本発明は、以下の式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体に関し:

【0025】

【化3】

40



ここで:

Gは、-XRまたは-XArであって;

各Xは、C₁₋₆アルキリデン鎖から独立して選択され、ここでXの1つまたは2つの非隣接メチレン単位は、-O-、-NR-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR-、-

50

NRC(O)- 、 -NRC(O)NR- 、 -SO- 、 -SO_2- 、 -NRSO_2- 、 $\text{-SO}_2\text{NR-}$ 、または $\text{-NRSO}_2\text{NR-}$ によって独立して置換えられ；

Aは、NまたはCRであり；

各Rは、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-8} 脂肪族基から独立して選択されるか；または、同一の窒素に結合している2つのR基は、窒素と一緒に、R基に結合している窒素に加えて窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の複素環式環を形成し；ただし、Gが -N(R)_2 である場合、この2つのR基は、一緒に環を形成せず；

Arは、窒素、硫黄、もしくは酸素から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された5～6員の飽和環、部分的に不飽和の環、もしくは全て不飽和の単環式環であるか、または窒素、硫黄、もしくは酸素から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された8～10員の飽和環、部分的に不飽和の環、もしくは全て不飽和の二環式環であり；

R^1 は、 $\text{T}_{(n)}-\text{R}$ または $\text{T}_{(n)}-\text{Ar}$ であり；

nは、0または1であり；

Tは、 -C(O)- 、 -CO_2- 、 -C(O)C(O)- 、 $\text{-C(O)CH}_2\text{C(O)-}$ 、 -CONR- 、 -S(O)_2- 、または $\text{-S(O)}_2\text{NR-}$ から選択され；

R^2 は、水素、Ar、またはオキソ、OR、SR、 SO_2R 、 C(O)R 、 CO_2R 、CN、 N(R)_2 、 =N-OR 、 =NN(R)_2 、 =NNHC(O)R 、 $\text{=NNHCO}_2\text{R}$ 、 $\text{=NNHSO}_2\text{R}$ 、Ar、 NRC(O)N(R)_2 、 NRC(O)R 、 NRCO_2R 、 C(O)N(R)_2 、 $\text{SO}_2\text{N(R)}_2$ 、もしくは $\text{NRSO}_2\text{N(R)}_2$ から独立して選択される1～3個の基で必要に応じて置換される C_{1-8} 脂肪族基から選択され；そして R^3 は、RまたはArから選択される。

【0026】

本明細書中で使用される場合、以下の定義は、他に指示されない限り、適用される。

【0027】

句「必要に応じて置換された」は、句「置換または非置換の」と交換可能に使用される。他に指示されない限り、必要に応じて置換された基は、この基の各置換可能な位置に置換基を有し得、各置換は、他に依存しない。

【0028】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、完全に飽和であるかまたは1単位以上の不飽和を含む直鎖または分枝鎖 C_{1-8} 炭化水素鎖、あるいは完全に飽和であるかまたは1単位以上の不飽和を含む単環式 C_3-C_8 炭化水素または二環式 C_8-C_{12} 炭化水素を意味するが、これらは、芳香族ではなく、(本明細書中では、「炭素環」または「シクロアルキル」ともいわれる)この分子の残りの部分への単一の結合点を有し、ここで、この二環式環系における任意の個々の環は、3～7員を有する。例えば、適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびこれらのハイブリッド(例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

単独またはより大きな部分のうちの一部として用いられる、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、および「アルコキシカルボニル」は、1～12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独またはより大きな部分のうちの一部として用いられる、用語「アルケニル」および「アルキニル」は、2～12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。

【0030】

用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素、または硫黄を意味し、そして窒素および硫黄の任意の酸化形態、ならびに任意の塩基性窒素の四級化形態を含む。また、用語「窒素」は、複素環式環の置換可能な窒素を含む。例としては、酸素、硫黄または窒素より選択され

10

20

30

40

50

る0個～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるように)、NH(ピロリジニルにおけるように)またはNR⁺(N置換ピロリジニルにおけるように)であり得る。

【0031】

単独または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリーロキシアルキル」のようなより大きな部分のうちの一部として用いられる、用語「アリール」とは、全部で5～14個の環のメンバーを有する単環式環系、二環式環系および三環式環系をいい、そしてこの系における少なくとも1つの環は、芳香族であり、ここでこの系における各々の環は、3～7個の環のメンバーを含む。用語「アリール」はまた、用語「アリール環」と交換可能に用いられ得る。用語「アリール」は、本明細書中の以下に定義されるヘテロアリール環系をいう。

10

【0032】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」とは、5個～14個の環のメンバー(そのうち1つ以上の環のメンバーは、ヘテロ原子である)を有する非芳香族の、単環式環系、二環式環系または三環式環系を意味し、ここでこの系における各々の環は、3～7個の環のメンバーを含む。

【0033】

単独または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」のようなより大きな部分のうちの一部として用いられる、用語「ヘテロアリール」とは、全部で5～14個の環のメンバーを有する単環式環系、二環式環系および三環式環系をいい、ここで、この系における少なくとも1つの環は、芳香族であり、この系における少なくとも1つの環は、1個以上のヘテロ原子を含み、そしてこの系における各々の環は、3個～7個の環のメンバーを含む。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に用いられ得る。

20

【0034】

アリール(アラルキル、アラルコキシ、アリーロキシアルキルなどを含む)基またはヘテロアリール(ヘテロアラルキル、およびヘテロアリールアルコキシなどを含む)基は、1個以上の置換基を含み得る。アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、ハロゲン、-R⁰、-OR⁰、-SR⁰、1,2-メチレン-ジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、必要に応じてR⁰で置換された(Ph);必要に応じてR⁰で置換された-O(Ph)、必要に応じてR⁰で置換された-CH₂(Ph)、必要に応じてR⁰で置換された-CH₂CH₂(Ph)、-NO₂、-CN、-N(R⁰)₂、-NR⁰C(O)R⁰、-NR⁰C(O)N(R⁰)₂、-NR⁰CO₂R⁰、-NR⁰NR⁰C(O)R⁰、-NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂、-NR⁰NR⁰CO₂R⁰、-C(O)C(O)R⁰、-C(O)CH₂C(O)R⁰、-CO₂R⁰、-C(O)R⁰、-C(O)N(R⁰)₂、-OC(O)N(R⁰)₂、-S(O)₂R⁰、-SO₂N(R⁰)₂、-S(O)R⁰、-NR⁰SO₂N(R⁰)₂、-NR⁰SO₂R⁰、-C(=S)N(R⁰)₂、-C(=NH)-N(R⁰)₂、または-(CH₂)_yNHC(O)R⁰から選択され、ここで、各R⁰は、水素、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、非置換の5～6員環のヘテロアリールまたは複素環式環、フェニル、-O(Ph)、または-CH₂(Ph)から独立して選択される。脂肪族基上の任意の置換基R⁰は、NH₂、NH(C₁₋₄脂肪族)、N(C₁₋₄脂肪族)₂、ハロゲン、C₁₋₄脂肪族、OH、O(C₁₋₄脂肪族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂肪族)、O(ハロC₁₋₄脂肪族)、またはハロ(C₁₋₄脂肪族)から選択される。

30

40

【0035】

脂肪族基または非芳香族ヘテロ環式環は、1つ以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族ヘテロ環式環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上に列挙される置換基および以下から選択される：=O、=S、=NNHR^{*}、=NN(R^{*})₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHCO₂(アルキル

50

)、 $=\text{NNHSO}_2$ (アルキル)、または $=\text{NR}^*$ 、ここで各々の R^* は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族から選択される。 R^* の脂肪族基上の必要に応じた置換基は、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}$ 脂肪族)、または $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)より選択される。

【0036】

非芳香族ヘテロ環式環の窒素上の必要に応じた置換基は、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、または $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$ より選択され；ここで R^+ は水素、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された $-\text{O}(\text{Ph})$ 、必要に応じて置換された $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、必要に応じて置換された $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、または非置換5~6員ヘテロアリアル環もしくはヘテロ環式環である。 R^+ の脂肪族基またはフェニル環上の必要に応じた置換基は、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}$ 脂肪族)、または $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)より選択される。

10

【0037】

用語「アルキリデン鎖」とは、完全に飽和であり得るかまたは1以上の不飽和単位を有し得、そして分子の残りに対して2箇所の結合を有し得る、直鎖状炭素鎖または分枝炭素鎖をいう。

20

【0038】

置換基または変数の組み合わせは、このような組み合わせが、安定または化学的に実現可能な化合物を生じる場合に限り許容される。安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、40以下の温度で湿気または他の化学的に反応性の条件の非存在下で、少なくとも1週間維持された場合、実質的に変更されない化合物である。

【0039】

本発明の特定の化合物が、その化合物の互変異性体形態で存在し得、このような互変異性体形態の化合物全てが、本発明の範囲内であることは、当業者に明らかである。

30

【0040】

他に記載のない限り、本明細書中に示される構造はまた、その構造の全ての立体化学的形態(すなわち、各不斉中心に対するR配置およびS配置)を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、ならびに鏡像異性体混合物およびジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内である。他に記載のない限り、本明細書中に示される構造はまた、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C -濃縮炭素もしくは ^{14}C -濃縮炭素による炭素の置換を除いて本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

40

【0041】

式Iの好ましいG基は、 $-\text{X}-\text{R}$ および $-\text{X}-\text{Ar}$ であり、ここで、Xは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり、そしてここで、Xの1つまたは2つの非隣接メチレン単位は、独立して、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ によって置換される。式Iのより好ましいX基は、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ から選択される。

【0042】

式Iの $-\text{X}-\text{R}$ 部分内の好ましいR基は、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、より好ましくは、必要に応じて置換された C_{1-4} アルキルから選択される。式Iの-X

50

- RのR基上の好ましい置換基は、ハロ、CN、オキソ、 $N(R^0)_2$ 、OH、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $NR^0CO_2R^0$ 、 SR^0 、 $NR^0SO_2R^0$ 、 SO_2R^0 、 $NR^0C(O)R^0$ 、 $OC(O)R^0$ 、または $NR^0C(O)N(R^0)_2$ から選択され、ここで、各 R^0 基は、独立して、水素もしくは C_{1-4} 脂肪族から選択される。式Iの-X-Rの最も好ましいR基は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 CH_2CN 、 CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2 シクロプロピル、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2CH_2NHCO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OC(O)CH_3$ 、 $CH_2CH(NH_2)CO_2Et$ 、 $CH_2C(CH_3)_2$ または $CH_2CH(Me)_2$ から選択される。

10

【0043】

式Iの-X-Ar部分内の好ましいAr基は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された5~6員の飽和環、もしくはアリール環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された9~10員の二環式アリール環もしくはヘテロアリール環から選択される。より好ましくは、式Iの-X-Ar内のAr基は、必要に応じて、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、[1,3]ジオキサニル、ペリリジニル、モルホリニル、ピロリル、ピロリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロリル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ナフチル、オキサゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、ジチオラニル、ジオキサラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、またはインドリルから選択される、必要に応じて置換された環である。

20

【0044】

式Iの好ましい R^1 基は、 $T(n)-Ar$ である。 R^1 部分内の好ましいAr基は、0~2個の窒素を有する、必要に応じて置換された6員の飽和環もしくはアリール環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~2個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された9~10員の部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環式環から選択される。より好ましくは、 R^1 部分内のAr基は、フェニル、シクロヘキシル、ピリジル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、またはインダニルから選択される、必要に応じて置換された環である。

30

【0045】

式Iの R^1 のAr上の好ましい置換基は、 R^0 、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR^0 、 SR^0 、 $N(R^0)_2$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $CON(R^0)_2$ 、フェニル、 SO_2R^0 、または $NR^0C(O)R^0$ から選択され、ここで、各 R^0 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される。式Iの R^1 のAr上のより好ましい置換基は、メチル、エチル、オキソ、 CF_3 、OMe、 $C(O)Me$ 、 $C(O)$ フェニル、 $CH=CH$ 、 CO_2H 、 $C(O)NH_2$ 、SMe、 CO_2Me 、フルオロ、 SO_2Me 、 NO_2 、CN、クロロ、 $N(Me)_2$ 、 $NHC(O)Me$ 、 NH_2 、シアノフェニル、 CO_2Et 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、3- CH_2CO_2H -フェニル、または3- $CH_2CH_2CO_2H$ -フェニルから選択される。

40

【0046】

式Iの好ましい R^2 基は、R、 $CH_2N(R)_2$ 、または CH_2Ar から選択され、ここで：Rは、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族であり、そしてArは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された6員の飽和環または不飽和環である。式Iのより好ましい R^2 基は、メチル、エチル、 CH_2 (モルホリン-4-イル)、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2N(Et)_2$ 、 $CH_2N(Me)CH_2CO_2CH_3$ 、または CH_2 (ピペラジン-1-イル)である。

【0047】

式Iの好ましい R^3 基は、5~7員の環状脂肪族、または窒素、硫黄、もしくは酸素か

50

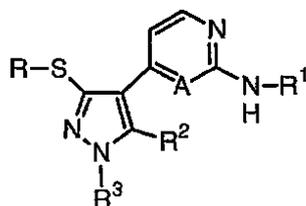
ら独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された 6 員の飽和環、部分的に不飽和の環、もしくは全て不飽和の単環式環から選択される。式 I のより好ましい R³ 基は、必要に応じて置換されたシクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはピリダジニル環から選択される。

【 0 0 4 8 】

本発明の好ましい実施形態は、以下の一般式 I A :

【 0 0 4 9 】

【 化 4 】



IA

10

によって示されるような、G が、S - R である式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体に関連し、ここで、A、R、R¹、R²、および R³ は、上記の定義の通りである。

【 0 0 5 0 】

20

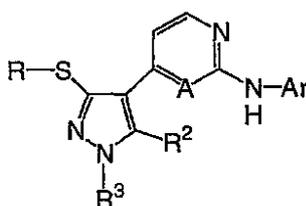
式 I A の好ましい R 基、R¹ 基、R² 基、および R³ 基は、上記式 I に記載される基である。

【 0 0 5 1 】

より好ましい実施形態に従って、本発明は、式 I I A の化合物 :

【 0 0 5 2 】

【 化 5 】



IIA

30

またはその薬学的に受容可能な誘導体に関し、ここで、A、R、Ar、R²、および R³ は、上記の定義の通りである。

【 0 0 5 3 】

式 I I A の好ましい Ar 基、R² 基、および R³ 基は、上記の式 I について記載された基である。

【 0 0 5 4 】

40

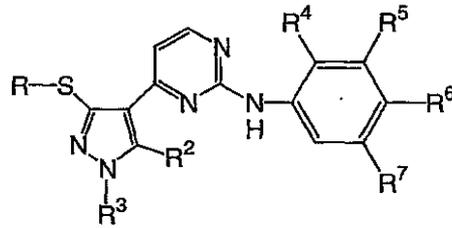
表 1 は、I I A 化合物の代表的な例を以下に示し、ここで、A は、N であり、そして Ar は、必要に応じて置換されたフェニル環である。

【 0 0 5 5 】

(表 1 . 式 I I A の化合物の例 :)

【 0 0 5 6 】

【表 1】



番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-1	SCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-2	SCH ₃	Me	Ph	H	H	OMe	H
IIA-3	SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	OMe	H
IIA-4	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	H	H
IIA-5	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CONH ₂	H
IIA-6	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CN	H
IIA-7	SCH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-8	SCH ₃	Me	Ph	Me	F	H	H
IIA-9	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	F	H
IIA-10	SCH ₃	Me	Ph	CF ₃	H	H	H
IIA-11	SCH ₃	Et	Ph	H	CN	H	H
IIA-12	SCH ₃	Et	Ph	H	CO ₂ H	H	H
IIA-13	SCH ₃	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-14	SCH ₃	Me	Ph	H	H	F	H
IIA-15	SCH ₃	Me	Ph	H	H	COMe	H
IIA-16	SCH ₃	Me	Ph	H	H	COPh	H
IIA-17	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CONH ₂	H
IIA-18	SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	H	OMe
IIA-19	SCH ₃	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-20	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-21	SCH ₃	Me	Ph	H	H	COMe	H
IIA-22	SCH ₃	Me	Ph	H	CH=CH	H	H
IIA-23	SCH ₃	Me	Ph	H	SMe	H	H
IIA-24	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	CN	H
IIA-25	SCH ₃	Me	Ph	H	COMe	H	H
IIA-26	SCH ₃	Et	Ph	H	H	H	H
IIA-27	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	H

10

20

30

40

番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-28	SCH ₃	Me	Ph	H	H	F	H
IIA-29	SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ H	H	H
IIA-30	SCH ₃	Me	Ph	H	H	Ph	H
IIA-31	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	H	Me
IIA-32	SCH ₃	Me	Ph	H	H	SMe	H
IIA-33	SCH ₃	Me	Ph	H	H	OMe	H
IIA-34	SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	H	H
IIA-35	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	CN
IIA-36	SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ Me	H	H
IIA-37	SCH ₃	Me	Ph	F	H	H	CN
IIA-38	SCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-39	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CO ₂ H	H
IIA-40	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CN	H
IIA-41	SCH ₃	Me	Ph	F	H	F	H
IIA-42	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	CONH ₂	H
IIA-43	SCH ₃	Me	Ph	Me	Cl	H	H
IIA-44	SCH ₃	Me	Ph	F	H	H	H
IIA-45	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	OMe	H
IIA-46	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	H
IIA-47	SCH ₃	Me	Ph	H	H	SO ₂ Me	H
IIA-48	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CO ₂ Me	H
IIA-49	SCH ₃	Me	Ph	NO ₂	H	H	H
IIA-50	SCH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-51	SCH ₃	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-52	SCH ₃	Me	Ph	CHCH	H	H	H
IIA-53	SCH ₃	Me	Ph	Me	F	H	H
IIA-54	SCH ₃	Me	Ph	Cl	H	H	OMe
IIA-55	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	OMe	H
IIA-56	SCH ₃	Me	Ph	Me	H	F	H
IIA-57	SCH ₃	Me	Ph	SMe	H	H	H
IIA-58	SCH ₃	Me	Ph	OMe	H	H	OMe
IIA-59	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-60	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-61	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-62	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-63	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	F	H

10

20

30

40

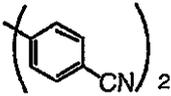
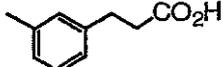
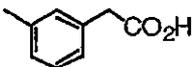
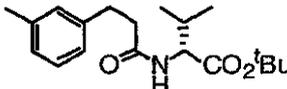
番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-64	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	Me	CN	H
IIA-65	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-66	SCH ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	SMe	H
IIA-67	SCH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-68	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-69	S-プロピル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-70	S-ブチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-71	S-ペンチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-72	S-ヘキシル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-73	S-ヘプチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-74	S-オクチル	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-75	SCH ₂ CN	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-76	SCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-77	SCH ₂ CH ₂ CF ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-78	SCH ₂ (シクロプロピル)	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-79	SCH ₂ C(=O)CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-80	SCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-81	SCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-82	SCH ₂ CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-83	SCH ₂ CH ₂ OC(=O)CH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-84	SCH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ Et	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-85	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-86	S-プロピル	Me	Ph	H	H	COMe	H
IIA-87	S-プロピル	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-88	S-プロピル	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-89	S-プロピル	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-90	S-プロピル	Me	Ph	H	H	F	H
IIA-91	S-プロピル	Me	Ph	H	CN	F	H
IIA-92	S-プロピル	Me	Ph	H	H	SMe	H
IIA-93	SCH ₃	Me	Ph	H	H	NMe ₂	H
IIA-94	SCH ₃	Me	Ph	H	NO ₂	H	H
IIA-95	SCH ₃	Me	Ph	H	NHAc	H	H
IIA-96	SCH ₃	Me	Ph	H	NH ₂	H	H
IIA-97	SCH ₃	Me	Ph	H	Me	H	H
IIA-98	SCH ₃	Me	Ph	H	H	Me	H
IIA-99	S-ブチル	Me	Ph	H	F	CN	H

10

20

30

40

番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-100	S-ブチル	Me	Ph	H	F	H	H
IIA-101	S-ブチル	Me	Ph	H	H	CN	H
IIA-102	S-ブチル	Me	Ph	H	Me	H	H
IIA-103	S-ブチル	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-105	S-ペンチル	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-106	S-ペンチル	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-107	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-108	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-109	SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Ph	 ビス-N,N'-4-シアノフェニル			
IIA-110	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	F	CN	H
IIA-111	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	CN	H	H
IIA-112	SCH ₂ C≡CCH ₃	Me	Ph	H	H	H	H
IIA-113	SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ Et	H	H
IIA-114	SCH ₃	Me	Ph	H	H	Cl	H
IIA-115	SCH ₃	Me	Ph	H	Cl	H	H
IIA-116	SCH ₃	Me	Ph	H	H	NO ₂	H
IIA-117	SCH ₃	Me	Ph	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-118	SCH ₃	Me	Ph	H	H	OCH ₂ Ph	H
IIA-119	SCH ₃	Me	Ph	H	OH	H	H
IIA-120	SCH ₃	Me	Ph				
IIA-121	SCH ₃	Me	Ph				
IIA-122	SCH ₃	Me	Ph				
IIA-123	SCH ₃	Me	2-Pyr	H	H	H	H
IIA-124	SCH ₃	Me	2-Pyr	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-125	SCH ₃	Me	3-Pyr	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-126	SCH ₃	Me	4-Pyr	H	OCH ₂ Ph	H	H
IIA-127	SCH ₃	Me	Ph	H	Cl	H	H
IIA-128	SCH ₃	Me	2-Pyr	H	H	OCH ₂ Ph	H
IIA-129	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	OCH ₂ Ph	H	H

10

20

30

40

番号	S-R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
IIA-130	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	OPh	H	H
IIA-131	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	Cl	H	H
IIA-132	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	OMe	H	H
IIA-133	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	Ph	H	CO ₂ CH ₃	H	H
IIA-134	SCH ₃	Me	Ph	H	OH	H	H

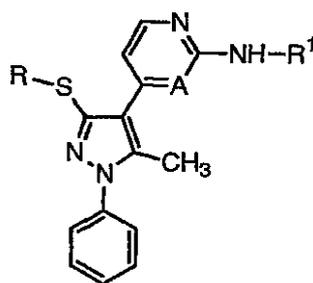
式 I I A の化合物の例（ここで、R² は、メチルであり、R³ は、フェニルであり、そして R¹ は、フェニル以外である）が、以下の表 2 に示される。 10

【 0 0 5 7 】

（表 2 . 式 I I A の化合物の例）

【 0 0 5 8 】

【表 2】

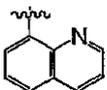
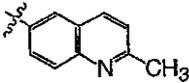
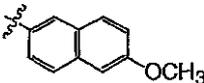
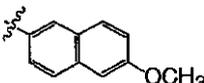
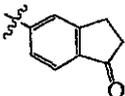
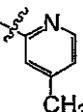
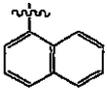
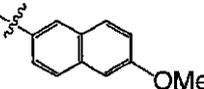
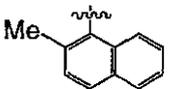
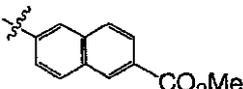
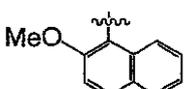
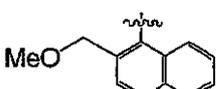
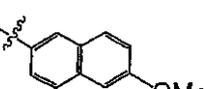
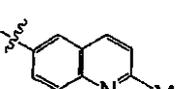


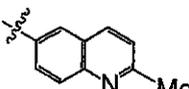
20

番号	S-R	A	R ¹
IIA-135	SCH ₃	CH	
IIA-136	SCH ₃	CH	
IIA-137	SCH ₃	N	
IIA-138	SCH ₃	N	
IIA-139	SCH ₃	N	
IIA-140	SCH ₃	N	

30

40

番号	S-R	A	R ¹
IIA-141	SCH ₃	N	
IIA-142	SCH ₃	N	
IIA-143	SCH ₃	N	
IIA-144	SCH ₃	N	
IIA-145	SCH ₃	N	
IIA-146	SCH ₃	N	
IIA-147	SCH ₃	N	
IIA-148	S-プロピル	N	
IIA-149	SCH ₃	N	
IIA-150	SCH ₃	N	
IIA-151	SCH ₃	N	
IIA-152	SCH ₃	N	
IIA-153	S-ブチル	N	
IIA-154	S-ブチル	N	

番号	S-R	A	R ¹
IIA-155	S-CH ₂ CN	N	

10

20

30

40

50

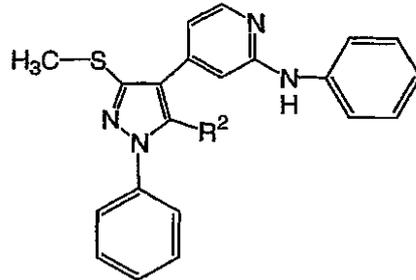
式 I I A の化合物の代表的な例 (ここで、A は、C H であり、G は、S - M e であり、 R^1 は、フェニルであり、 R^3 は、フェニルであり、そして R^2 は、メチル以外である) が、以下の表 3 に示される。

【 0 0 5 9 】

(表 3 . 化合物 I I A の例)

【 0 0 6 0 】

【表 3】



10

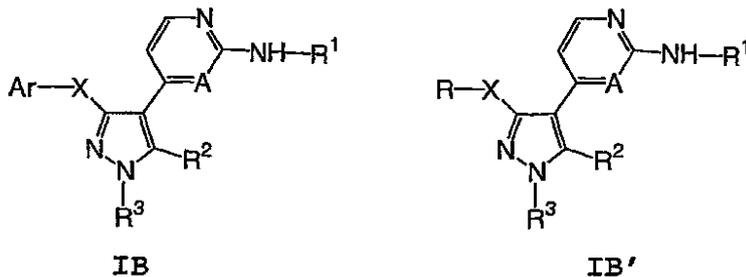
番号	R^2
I I A-156	CH_2 (モルホリン-4-イル)
I I A-157	$CH_2N(CH_3)_2$
I I A-158	CH_2NEt_2
I I A-159	$CH_2N(CH_3)CH_2Ph$
I I A-160	$CH_2N(CH_3)CH_2CO_2CH_3$
I I A-161	CH_2 (ピペラジン-1-イル)

20

本発明の別の実施形態は、以下の式 I B または I B ' の化合物 :

【 0 0 6 1 】

【化 6】



30

またはその薬学的に受容可能な誘導体に関し、ここで、各 X は、独立して、 C_{1-4} アルキリデン鎖から選択され、そしてここで、X の 1 つまたは 2 つの非隣接メチレン単位は、独立して、- S -、- SO_2 -、- O -、または - NH - によって置換され、そしてここで、A、R、Ar、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、上記の定義の通りである。

40

【 0 0 6 2 】

式 I B および I B ' 内の好ましい R 基、Ar 基、 R^1 基、 R^2 基、および R^3 基は、式 I に関して上記の定義の通りである。

【 0 0 6 3 】

以下の表 4 は、式 I B および I B ' 化合物の特定の例を示す。

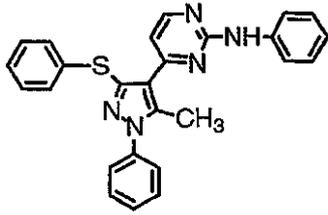
【 0 0 6 4 】

(表 4 . I B 化合物の例)

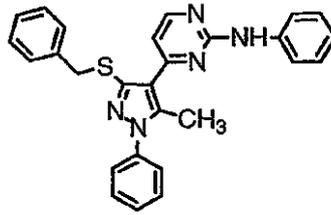
【 0 0 6 5 】

50

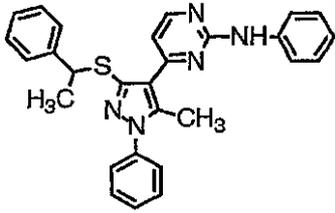
【表 4】



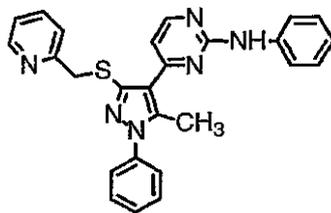
IB-1



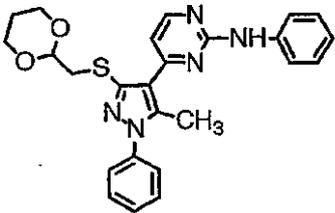
IB-2



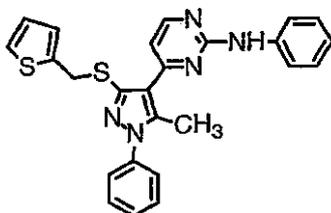
IB-3



IB-4



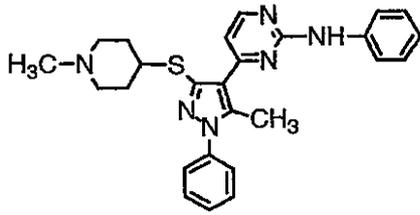
IB-5



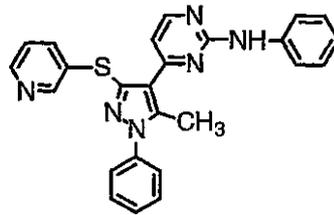
IB-6

10

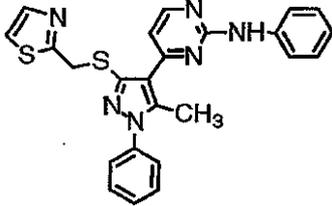
20



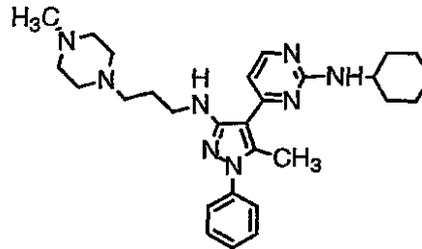
IB-7



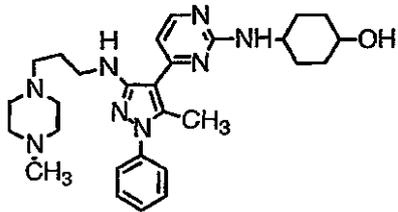
IB-8



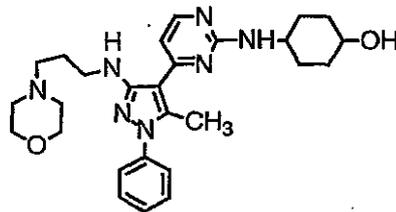
IB-9



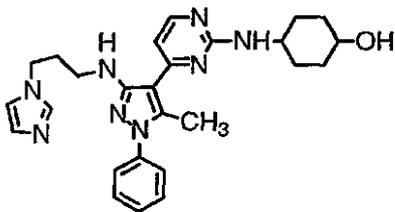
IB-10



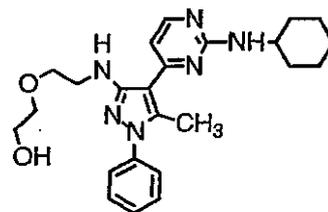
IB-11



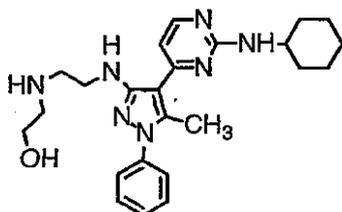
IB-12



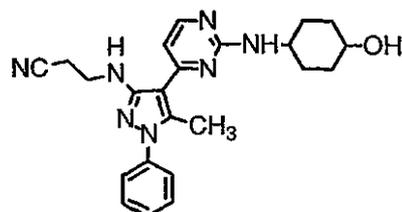
IB-13



IB' -1



IB' -2



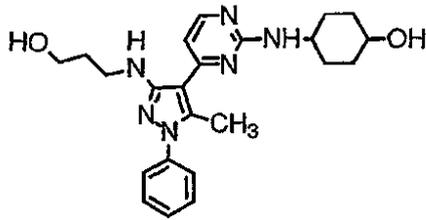
IB' -3

10

20

30

40



IB'-4

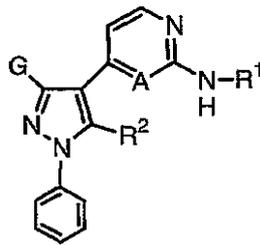
本発明の他の実施形態は、式 I の化合物に関し、ここで、G は、 $-NH-R$ (式 IC) であり、G は、 $-NH-Ar$ (式 ID) であり、G は、 $-O-R$ (式 IE) であり、G は、 $-O-Ar$ (式 IF) であり、G は、 $-SO_2-R$ (式 IG) であり、G は、 $-SO_2-Ar$ (式 IH) であり、G は、 $-S(O)-R$ (式 IJ) であり、そして G は、 $-S(O)-Ar$ (式 IK) である。これらの実施形態の特定の例 (ここで、 R^3 は、フェニルである) が、以下の表 5 に示される。

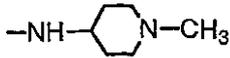
【0066】

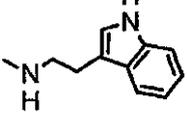
(表 5 :)

【0067】

【表 5】



番号	G	A	R^1	R^2
IC-1	-NH-エチル	CH	フェニル	CH_3
IC-2	-NH-プロピル	N	フェニル	CH_3
IC-3	-NH-ブチル	N	3-CN-フェニル	CH_3
IC-4	-NH-イソブチル	N	フェニル	CH_3
IC-5	$-NH-CH_2CH_2N(CH_3)_2$	N	3-O CH_3 -フェニル	CH_3
ID-1	-NH-フェニル	N	3-O CH_3 -フェニル	CH_3
ID-2	-NH-ベンジル	N	フェニル	CH_3
ID-3	$-NH-$ 	N	フェニル	CH_3

ID-4		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-5		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-6		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-7		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-8		N	3,5-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
ID-9		N	フェニル	CH ₃
IE-1	-O-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	N	4-CH ₃ -フェニル	CH ₃
IE-2	-O-イソブチル	N	フェニル	CH ₃
IF-1	-O-ベンジル	N	3,4-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
IG-1	-SO ₂ CH ₃	CH	フェニル	CH ₃
IG-2	-SO ₂ -ブチル	N	フェニル	CH ₃
IG-3	-SO ₂ CH ₃	N	3-OBn-フェニル	CH ₃
IH-1	-SO ₂ -フェニル	N	3-OCH ₃ -フェニル	CH ₃
IH-2	SO ₂ -(4-CH ₃ -フェニル)	N	3,4-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
IH-2	SO ₂ -(2-ナフチル)	N	3,4-(OCH ₃) ₂ -フェニル	CH ₃
IJ-1	SO-ブチル	N	フェニル	CH ₃
IK-1	SO-フェニル	N	3-OCH ₃ -フェニル	CH ₃

本発明の化合物は、以下の一般的なスキームおよびそれに続く調製例によって例示されるように、類似の化合物について、当業者に公知の方法によって一般に調製され得る。

【0068】

(スキーム I)

【0069】

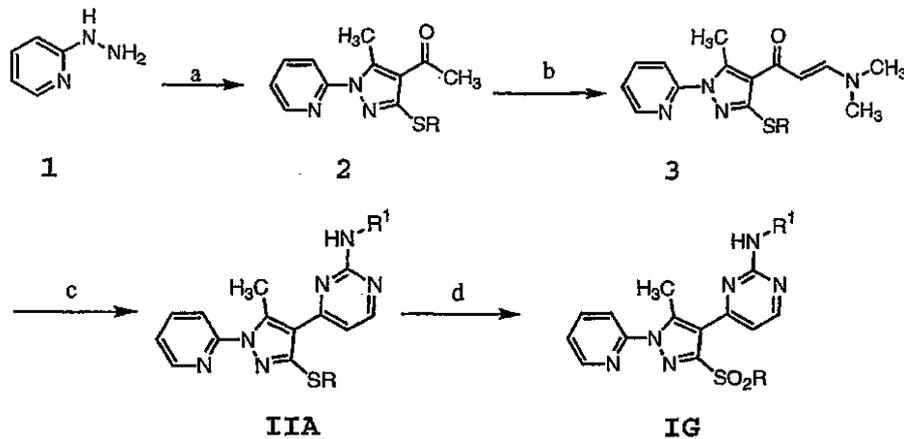
10

20

30

40

【化7】



試薬および条件：(a) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{C}=\text{C}(\text{SR})_2$ 、60 ; (b) DMF - DMA、トルエン、還流；(c) $\text{R}_1\text{-NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、MeOH、還流。

【0070】

上記のスキームIは、本発明の化合物(ここで、 R^3 は、ピリジルである)を調製するための一般的な経路を示す。工程(a)において、ピリジニルヒドラジンを、例えば、3-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ペンタン-2,4-ジオンを使用して、3-(ビス-アルキルスルファニル-メチレン)-ペンタン-2,4-ジオンと縮合させ、2(ここで、Rはメチルである)を提供する。工程(b)に従って、2をジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(DMF-DMA)と処理することで、エナミン3を提供し得る。化合物3を、種々のグアニジン誘導体と環化させることで、式IIAの化合物を提供し得る。IIA化合物を、オキシソンの酸化することで、式IGの対応するスルホニル化合物を提供する。次に、IGのスルホニル基を、種々のアミンによって置換することで、ICを提供し得る。あるいは、このスルホニル基または対応するスルホキソニル基は、当業者に公知の方法を使用して、-SAr、-SR、-OAr、または-ORによって置換され、本発明の他の化合物を提供し得る。

【0071】

JNK3、Lck、またはSrcのインヒビターとして、本発明において利用される化合物の活性は、当該分野で公知の方法に従って、インビトロ、インビボ、または細胞株中でアッセイされ得る。インビトロアッセイは、活性化JNK3、Lck、またはSrcのリン酸化活性またはATPase活性のいずれかの阻害を決定する、アッセイを含む。あるいは、インビトロアッセイにより、JNK3、Lck、またはSrcに結合するインヒビターの能力を定量する。インヒビター結合は、結合前にインヒビターを放射性標識し、インヒビター/JNK3、インヒビター/Lck、またはインヒビター/Src複合体を単離し、そして放射標識結合の量を決定することによって測定され得る。あるいは、インヒビター結合は、新しいインヒビターが、公知の放射性リガンドに結合したJNK3、Lck、またはSrcとともにインキュベートされる、競合実験を実施することにより決定され得る。JNK3、Lck、またはSrcキナーゼのインヒビターとして、本発明において利用される化合物をアッセイするための詳細な条件が、以下の実施例に記載されている。

【0072】

別の実施形態に従って、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントもしくはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物における化合物の量は、プロテインキナーゼ、特に、生物学的サンプルまたは患者において、JNK3、Lck、またはSrcを検出可能に阻害するのに有効である量である。好ましくは、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者に投与するために処方される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者への経口投与のために処方される。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

本明細書中で使用される場合、用語「患者」は、動物を意味し、好ましくは、哺乳動物を意味し、そして最も好ましくは、ヒトを意味する。

【 0 0 7 4 】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」は、処方される化合物の薬理的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物中に使用され得る、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝剤（リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、プロタミンスルフェート、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、ジンク塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂））。

10

【 0 0 7 5 】

用語「検出可能に阻害する」とは、本明細書中で使用される場合、上記組成物および JNK3 キナーゼ、Lck キナーゼ、または Src キナーゼを含むサンプルと、上記組成物の非存在下、JNK3 キナーゼ、Lck キナーゼ、または Src キナーゼを含む等価なサンプルとの間の JNK3 活性、Lck 活性、または Src 活性における測定可能な変化をいう。

20

【 0 0 7 6 】

「薬学的に受容可能な誘導体」とは、本発明の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体であって、レシipientに投与した際、本発明の化合物またはそれらの阻害活性代謝物もしくは残留物を、直接的または間接的のいずれかで提供できるものを意味する。

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な無機酸および有機酸ならびに無機塩基および有機塩基から誘導されるものを含む。適切な酸塩の例としては、以下が挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩 (hemisulfate)、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩。それ自体が薬学的に受容可能でないが、他の酸（例えば、シュウ酸）は、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩の入手における中間体として有用な塩の調製において使用され得る。

30

40

【 0 0 7 8 】

適切な塩基から誘導される塩としては、以下が挙げられる：アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）の塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）の塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルカリ})_4$ 塩。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物は、このような四級化によって入手され得る。

【 0 0 7 9 】

50

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸内に、鼻内に、頬内に、膈内に、または移植したレザバを介して、投与され得る。本明細書中で使用される場合、用語「非経口的」とは、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内の注射および注入技術を含む。好ましくは、この組成物は、経口的、腹腔内または静脈内で投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能形態は、水性懸濁液または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の技術に従って処方され得る。この滅菌注射可能調製物はまた、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として、従来から使用されている。

10

【0080】

この目的のために、任意の無刺激の不揮発性油が使用され得、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる。脂肪酸（例えば、オレイン酸）およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特に、それらのポリオキシエチル化した形態）と同様に、注射可能物の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース）または類似の分散剤（これらは、一般的に、乳濁液または懸濁液を含む薬学的に受容可能な投薬形態を処方する際に、使用される）を含有し得る。他の一般的に使用される界面活性剤（例えば、Tweens、Spansおよび他の乳化剤）または生体利用能エンハンサー（これらは、薬学的に受容可能な固体、液体または他の投薬形態を製造する際に、一般的に使用される）もまた、処方の目的のために使用され得る。

20

【0081】

本発明の薬学的組成物は、任意の経口的に受容可能な投薬形態（これには、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液が含まれるが、それらに限定されない）で、経口投与され得る。経口用途のための錠剤の場合には、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた、代表的には、添加される。カプセル形態での経口投与に有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口用途のために水性懸濁液が必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望の場合、特定の甘味料、香料または着色剤がまた添加され得る。

30

【0082】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のための座剤の形態で投与され得る。これらは、この薬剤と、適切な非刺激性の賦形剤（これは、室温で固体であるが、直腸温では液体であり、従って、直腸で融解し薬物を放出する）とを混合することにより、調製され得る。このような物質には、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【0083】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、特に、治療の標的が局所的な適用により容易に到達可能な領域または器官（目、皮膚または下部腸管の疾患を含む）を含む場合、局所的に投与され得る。これらの領域または器官のそれぞれに適切な局所処方物は、容易に調製される。

【0084】

下部腸管に対する局所適用は、直腸座剤処方（上記）により、または適当な浣腸処方にて、達成され得る。局所的経皮パッチもまた、使用され得る。

【0085】

局所的な適用のために、薬学的に受容可能な組成物は、1種以上のキャリアに懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適当な軟膏で処方され得る。本発明の化合物の局所投与

50

用のキャリアとしては、鉱油、流動パラフィン、白色鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この薬学的に受容可能な組成物は、1種以上の薬学的に受容可能なキャリアに懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適切なローションまたはクリームで処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

【0086】

眼科用途には、この薬学的に受容可能な組成物は、防腐剤（例えば、ベンジルアルコニウムクロライド）と共にまたはそれなしのいずれかで、pHを調整した等張性滅菌生理食塩水の微細化懸濁液として、または、好ましくは、pHを調整した等張性滅菌生理食塩水の溶液として、処方され得る。あるいは、眼科用途のために、この薬学的に受容可能な組成物は、軟膏（例えば、ペトロラタム）で処方され得る。

10

【0087】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、鼻エアロゾルまたは鼻吸入により投与され得る。このような組成物は、製薬処方の技術分野で周知の技術に従って調製され、そして生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して調製され得る。

20

【0088】

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

【0089】

単回投薬形態の組成物を作製するためにキャリア物質と組合わされ得る本発明の化合物の量は、処置される宿主、投与の特定の様式に依存して変動する。好ましくは、この組成物は、1日あたり0.01~100mg/体重1kgのインヒビターの投薬量が、これらの組成物を受容する患者に投与され得るように処方されるべきである。

【0090】

あらゆる特定の患者のための特定の投薬量および処置レジメンは、種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、食事、投与時間、排泄率、薬物の組合せ、および処置する医師の判断、ならびに処置されるべき特定の疾患の重篤度を含む）に依存することもまた理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量もまた、その組成物中の特定の化合物に依存する。

30

【0091】

処置または予防されるべき特定の状態または疾患に依存して、付加的な治療剤（これは、通常、単独療法でこの状態を処置または予防するために投与される）もまた、本発明の組成物中に存在され得る。本明細書中で使用される場合、通常、特定の疾患または状態を処置または予防するために投与される付加的な治療剤は、「処置される疾患または状態に適切」であるとして公知である。

40

【0092】

例えば、化学療法剤または他の抗増殖性剤は、本発明の化合物と組合わされて、増殖性疾患または癌を処置し得る。公知の化学療法剤の例としては、GleevecTM、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン（topotecan）、タキソール、インターフェロン、および白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0093】

薬剤の他の例として、本発明の化合物はまた、以下に挙げられるがこれらに限定されないものと組合わされ得る：抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン）；免

50

疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノレートモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、M A Oインヒビター、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャンネルブロッカー、リルゾール（*riluzole*））、および抗パーキンソン症候群薬剤；心血管疾患を処置するための薬剤（例えば、 β -ブロッカー、ACEインヒビター、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャンネルブロッカー、およびスタチン（*statin*））；肝疾患を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および増殖因子）；糖尿病を処置するための薬剤（例えば、インスリンまたはインスリンアナログ、 α -グリコシダーゼインヒビター、ビッグアナイド、およびインスリン感作物質）；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤（例えば、 α -グロブリン）。

10

【0094】

本発明の組成物中に存在する付加的な治療剤の量は、活性薬剤としてのみこの治療剤を含む組成物中に通常投与される量よりも少ない。好ましくは、本開示の組成物中の付加的な治療剤の量は、治療的に活性な薬剤としてのみこの薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%～100%の範囲である。

【0095】

別の実施形態に従って、本発明は、生物学的サンプルにおいてJNK3、Lck、Srcのキナーゼ活性を阻害する方法に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、本発明の化合物、またはこの化合物を含む組成物と接触させる工程を包含する。

20

【0096】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用される場合、限定することなく、細胞培養物またはこれらの抽出物；哺乳動物から入手した生検物質またはこれらの抽出物；および血液、唾液、尿、便、精液、涙、もしくは他の体液またはこれらの抽出物を含む。

【0097】

生物学的サンプル中のJNK3、Lck、またはSrcキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的について有用である。このような目的の例としては、輸血、臓器移植、生物学的検体の保存、および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0098】

別の実施形態に従って、本発明は、患者における重篤度のJNK3-、Lck-またはSrc-に媒介される疾患または状態を処置または減少させる方法を提供し、この方法は、本発明に従う組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

【0099】

用語「JNK-媒介性疾患」は、本明細書中で使用される場合、JNKが関与することが公知である任意の疾患または他の有害な状態をいう。このような状態としては、限定することなく、以下が挙げられる：炎症性疾患、自己免疫疾患、破壊性骨障害、増殖性障害、癌、感染性疾患、神経変性疾患、アレルギー、発作における再灌流/虚血、心臓発作、脈管形成障害、器官低酸素症、脈管肥厚、心肥大、トロンビン誘導性血小板凝集、およびプロスタグランジンエンドペルオキシダーゼ-2に関連する状態。

40

【0100】

本発明の化合物によって処置または予防され得る炎症性疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギー、および成人呼吸促進症候群。

【0101】

本発明の化合物によって処置または予防され得る自己免疫疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、硬皮症、慢性甲状腺炎、グレーヴズ病、自己免疫胃炎、糖尿病、自己免疫溶血性貧血

50

、自己免疫好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活性肝炎 (c h r o n i c a c t i v e h e p a t i t i s)、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、または移植片 対 宿主疾患。

【 0 1 0 2 】

本発明の化合物によって処置または予防され得る破壊性骨障害としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：骨粗鬆症、変形性関節症および多発性骨髄腫関連骨障害。

【 0 1 0 3 】

本発明の化合物によって処置または予防され得る増殖性疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポージ肉腫、多発性骨髄腫およびH T L V - 1 媒介性腫瘍形成。

10

【 0 1 0 4 】

本発明の化合物によって処置または予防され得る脈管形成障害としては、固形腫瘍、眼性新生血管形成 (o c u l a r n e o v a s c u l i z a t i o n)、乳児性血管腫が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物によって処置または予防され得る感染性疾患としては、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 0 5 】

本発明の化合物によって処置または予防され得るウイルス性疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性肝炎感染 (A 型肝炎、 B 型肝炎および C 型肝炎を含む)、H I V 感染および C M V 網膜炎。

20

【 0 1 0 6 】

本発明の化合物によって処置または予防され得る神経変性疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、癲癇、発作、ハンティングトン病、外傷性脳損傷、虚血性および出血性の発作、大脳虚血または神経変性疾患 (外傷性損傷、急性低酸素症、虚血またはグルタミン神経毒性によって引き起こされるアポトーシス駆動性神経変性疾患を含む)。

【 0 1 0 7 】

「 J N K - 媒介性疾患」はまた、発作における虚血 / 再灌流、心臓発作、心筋性虚血、器官低酸素症、脈管肥厚、心肥大、肝性虚血、肝疾患、うっ血性心不全、T細胞活性化によって引き起こされるような異常免疫応答およびトロンビン誘導性血小板凝集。

30

【 0 1 0 8 】

さらに、本発明の化合物は、誘導性プロ炎症性タンパク質の発現を阻害し得る。従って、本発明の化合物によって処置され得る他の「 J N K - 媒介性状態」は、水腫、無痛覚症、熱および疼痛 (例えば、神経筋の痛み、頭痛、癌の痛み、歯の痛みおよび関節炎の痛み) を含む。

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物はまた、 S r c - ファミリーのキナーゼ (特に、 S r c および L c k) のインヒビターとして有用である。用語「 S r c - 媒介性疾患または L c k - 媒介性疾患」は、本明細書中で使用される場合、 S r c または L c k が関与することが公知である任意の疾患または他の有害な状態をいう。従って、これらの化合物は、1つ以上の S r c - ファミリーのキナーゼの活性によって影響されることが公知である疾患または状態を処置するために有用である。このような疾患または状態としては、以下が挙げられる：高カルシウム血症、再狭窄、骨粗鬆症、変形性関節症、骨転移の対症療法 (s y m p o m a t i c t r e a t m e n t)、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、移植片 対 宿主疾患、T細胞媒介性過敏性疾患、橋本甲状腺炎、ギヤン - バレー症候群、慢性閉塞性肺障害、接触皮膚炎、癌、パジェット病、喘息、虚血性または再灌流損傷、アレルギー性疾患、アトピー性皮膚炎、およびアレルギー性鼻炎。 S r c 活性によって影響される疾患としては、特に以下が挙げられる：高カルシウム血症、骨粗鬆症、変形性関節症、癌、骨転移の対症療法、およびパジェット病。 L c k 活性によって影響される

40

50

疾患としては、特に以下が挙げられる：自己免疫疾患、アレルギー、慢性関節リウマチ、および白血病。

【0110】

好ましい実施形態は、以下から選択される J N K - 媒介性疾患を処置または予防するために使用される方法に関する：炎症性疾患、自己免疫疾患、破壊性骨障害、神経変性疾患、アレルギー、発作における再灌流 / 虚血、心臓発作、脈管形成障害、器官低酸素症、脈管肥厚、心肥大、またはトロンビン誘導性血小板凝集。

【0111】

別の好ましい実施形態は、以下から選択される S r c - 媒介性疾患または L c k - 媒介性疾患を処置または予防するために使用される方法に関する：高カルシウム血症、骨粗鬆症、変形性関節症、または骨転移の対症療法。

10

【0112】

代替的な実施形態において、付加的な治療剤を含まない組成物を使用する本発明の方法は、付加的な治療剤をこの患者に別個に投与するさらなる工程を包含する。これらの付加的な治療剤が、別個に投与される場合、これらは、本発明の組成物の投与の前、連続、または後に患者に投与され得る。

【0113】

本発明の化合物またはその薬学的組成物はまた、移植可能な医療デバイス（例えば、人工器官、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテル）をコーティングするための組成物中に組み込まれ得る。血管ステントは、例えば、再狭窄（損傷後の血管壁の再狭小化）を克服するために使用されている。しかし、ステントまたは他の移植可能デバイスを使用する患者は、血餅形成または血小板の活性化の危険に曝される。これらの望ましくない作用は、このデバイスを、キナーゼインヒビターを含む薬学的に受容可能な組成物で予めコーティングすることによって、予防または緩和され得る。適切なコーティングおよびコーティングされた移植可能デバイスの一般的な調製は、米国特許第 6, 099, 562 号；同第 5, 886, 026 号；および同第 5, 304, 121 号に記載されている。このコーティングは、代表的には、生体適合性ポリマー材料（例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、およびこれらの混合物）である。コーティングは、組成物において制御された放出特性を与えるための適切なトップコート（フルオロシリコーン、ポリサッカリド、ポリエチレングリコール、リン脂質またはこれらの組合せ）によってさらに覆われ得る。本発明の化合物でコーティングされた移植可能デバイスは、本発明の別の実施形態である。

20

30

【0114】

本明細書中に記載される発明が、より完全に理解され得るために、以下の実施例が記載される。これらの実施例は、単に例示的な目的のためであり、そして任意の様式において本発明を限定するように解釈されるべきでないことが、理解されるべきである。

【実施例】

【0115】

（合成実施例）

40

（実施例 1 . 3 - (ビス - メチルスルファニル - メチレン) - ペンタン - 2 , 4 - ジオン :)

2 , 4 - ペンタンジオン (1 . 0 当量) 、二硫化炭素 (1 . 5 当量) および K_2CO_3 (1 . 5 当量) の DMF 懸濁物を、0 で 3 時間攪拌した。得られた懸濁物に、ヨードメタン (3 . 0 当量) を 0 で添加し、反応混合物を、室温まで暖め、その温度で一晩攪拌した。この反応混合物に、酢酸エチルおよびブラインを添加し、有機層をブラインで 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を結晶化し、表題の化合物を 83 % の収率で提供した。

【0116】

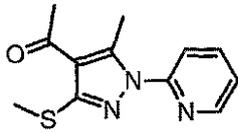
（実施例 2 . 1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ピリジン - 2 - イル

50

- 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - エタノン :)

【 0 1 1 7 】

【 化 8 】

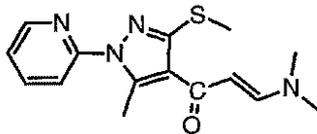


ピリジン - 2 - イル - ヒドラジン (1 . 0 当量) および 3 - (ビス - メチルスルファニル - メチレン) - ペンタン - 2 , 4 - ジオン (1 . 0 当量) の混合物を、 6 0 で一晩攪拌した。この反応混合物に、酢酸エチルおよびブラインを添加し、有機相をブラインで 2 10
回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濾過した。有機溶媒を減圧下で除去し、表題の化合物を提供した。

(実施例 3 . 3 - ジメチルアミノ - 1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - プロペノン :)

【 0 1 1 8 】

【 化 9 】



1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - エタノン (1 . 0 当量) および DMF - DMA (1 0 . 0 当量) のトルエン溶液を、一晩加熱還流した。この反応混合物に、酢酸エチルおよびブラインを添加し、有機層をブラインで 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を提供した。 20

【 0 1 1 9 】

(実施例 4 . N - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - グアニジン :)

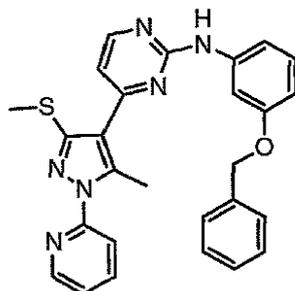
3 - ベンジルオキシアニリン (1 . 0 当量) およびシアナミド (1 . 0 当量) の 4 N HCl ジオキサン懸濁物を、 1 0 0 で一晩攪拌した。この反応混合物に、水およびエーテルを添加した。水層をエーテルで 2 回洗浄した。水層を、 1 M NaOH を使用して、 30
pH 1 0 を超えるように調整し、所望のグアニジンを、塩化メチレンへと抽出し、沈殿し、そして濾過した。濾液は、N - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - グアニジン (8 0 % を超える収率) であった。

【 0 1 2 0 】

(実施例 5 . (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (I I A - 1 2 4) :)

【 0 1 2 1 】

【 化 1 0 】



3 - ジメチルアミノ - 1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - プロペノン (1 . 0 当量) および N - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - グアニジン (1 . 0 当量) のメタノール溶液を、一晩還流し 50

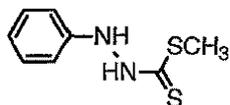
た。分析 HPLC は、反応が 40% 完了であることを示した。この反応混合物に、酢酸エチルおよびブラインを添加した。有機相をブラインで 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濾過した。生成物を沈殿し、濾過し、表題の化合物を 40% の収率で提供した。

【0122】

(実施例 6 . フェニル - ヒドラジンカルボジチオ酸メチルエステル :)

【0123】

【化 1 1】



10

乾燥アセトニトリル (20 mL) 中のフェニルヒドラジン (30 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に、トリチオカルボン酸ジメチルエステル (30 mmol, 1 当量) を、氷浴温度でゆっくりと添加した。この混合物を、18 時間攪拌し、ジエチルエーテル (30 mL) で希釈した。得られた白色個体を、濾過し、エーテルで洗浄し、窒素下で乾燥し、表題の化合物を得た。

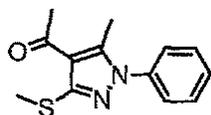
【0124】

(実施例 7 . 1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - エタノン :)

20

【0125】

【化 1 2】



アセトニトリル (10 mL) 中の N - フェニル - ヒドラジンカルボジチオ酸メチルエステル (1.98 g, 10 mmol)、3 - クロロ - 2, 4 - ペンタンジオン (1.35 g, 10 mmol)、およびジエチルイソプロピルアミン (2.0 mL, 12 mmol) を、10 時間、70 °C まで加熱した。混合物を、酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。有機層を水で洗浄した (30 mL)。水層を、酢酸エチルで (30 mL、2 回) 戻し抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた固体を、ジエチルエーテル (30 mL) で再結晶化し、薄黄色の表題の化合物を得た。

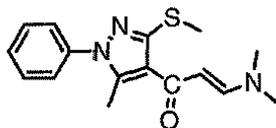
30

【0126】

(実施例 8 . 3 - ジメチルアミノ - 1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - プロペノン :)

【0127】

【化 1 3】



40

1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - エタノン (1.2 g, 5 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (formamide) ジメチルアセタール (1.32 mL, 10 mmol) をアセトニトリル (2 mL) 中に希釈し、80 °C で 36 時間加熱した。この混合物を、ジエチルエーテル (10 mL) およびヘキサン (20 mL) で希釈し、短く加熱した。黄色固体を回収し、ジエチルエーテル (5 mL) で洗浄した。

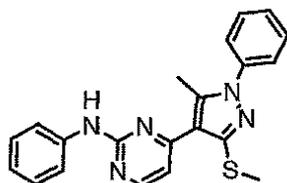
【0128】

50

(実施例 9 . [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - フェニル - アミン (I I A - 1) :)

【 0 1 2 9 】

【 化 1 4 】



10

3 - ジメチルアミノ - 1 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - プロペノン (3 0 m g , 0 . 1 m m o l) および N - フェニルグアニジン (1 5 m g , 1 . 1 当量) を、アセトニトリル (0 . 5 m L) 中でスラリーにし、100 で 2 4 時間加熱した。この混合物を、メタノール (2 m l) で希釈し、短く加熱し、そして冷却した。得られた固体を、濾過し、メタノール (1 m L) で洗浄した。この固体を、減圧下で乾燥し、表題の化合物を得た。

【 0 1 3 0 】

N - フェニルグアニジンを適切に置換された N - フェニルグアニジンに置き換えた以外は、上記の実施例 9 に記載される手順を使用して、以下の化合物を調製した。これらの化合物を、逆相 H P L C によって精製し、NMR および L C / M S の両方によって特徴付けた。

20

【 0 1 3 1 】

(実施例 10 . (4 - フルオロ - フェニル) - [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (I I A - 9))

(実施例 11 . (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (I I A - 1 1 4))

(実施例 12 . (3 - クロロ - フェニル) - 4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (I I A - 1 1 5))

30

(実施例 13 . (4 - ニトロ - フェニル) - [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (I I A - 1 1 6))

(実施例 14 . (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (I I A - 1 1 7))

(実施例 15 . (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (I I A - 1 1 8))

40

(実施例 16 . 3 - [4 - (5 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェノール (I I A - 1 1 9))

(S r c 阻害アッセイ)

化合物を、放射能に基づくアッセイか、または分光学的アッセイのいずれかを使用して、ヒト S r c キナーゼのインヒビターとして、評価した。

【 0 1 3 2 】

(放射能ベースのアッセイ)

この化合物を、バキュロウイルス細胞から発現および精製した、全長組換えヒト S r c

50

キナーゼ (Upstate Biotechnology 製、カタログ番号 14-117) のインヒビターとしてアッセイした。Src キナーゼ活性を、組成物のランダムポリ Glu-Tyr ポリマー基質 (Glu:Tyr = 4:1 (Sigma、カタログ番号 P-0275)) のチロシンへの、ATP からの ^{33}P の取り込みに従ってモニターした。アッセイ成分の最終濃度は、以下であった: 0.025 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、0.25 mg/ml BSA、10 μM ATP (1 反応につき 1 ~ 2 μCi ^{33}P -ATP)、5 mg/ml ポリ Glu-Tyr、および 1 ~ 2 単位の組換えヒト Src キナーゼ。典型的なアッセイにおいて、ATP を除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO 中に溶解したインヒビターをウェルに添加して、2.5% の最終 DMSO 濃度を得た。このアッセイプレートを、 ^{33}P -ATP との反応を開始する前に、10 分間、30 °C にてインキュベートした。反応の 20 分後、反応を、20 mM Na_3PO_4 を含む 150 μl の 10% トリクロロ酢酸 (TCA) を用いてクエンチした。次いで、クエンチしたサンプルを、フィルタープレート減圧マニフォールドに組み込まれた 96 ウェルのフィルタープレート (Whatman、UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter、カタログ番号 7700-3310) へ移した。フィルタープレートを、20 mM Na_3PO_4 を含む 10% TCA を用いて 4 回洗浄し、次いで、メタノールを用いて 4 回洗浄した。次いで、200 μl のシンチレーション流体を、各ウェルに添加した。このプレートを密封し、そして、フィルターと会合する放射能の量を、Top Count シンチレーションカウンターで定量した。組み込まれた放射能を、インヒビター濃度の関数としてプロットした。このデータを、競合阻害速度論モデルに適合させて、この化合物についての K_i を得た。

10

20

(分光学的アッセイ)

ポリ Glu-Tyr 基質のヒト組換え Src キナーゼ触媒リン酸化によって ATP から生成された ADP を、結合酵素アッセイ (Fox ら、(1998) Protein Sci. 7、2249) を使用して定量した。このアッセイにおいて、キナーゼ反応において生成された ADP の各分子について、NADH の 1 分子を、NAD へと酸化する。NADH の消失を、340 nm で簡単に追跡し得る。

【0133】

アッセイ成分の最終濃度は、以下であった: 0.025 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、0.25 mg/ml ポリ Glu-Tyr、および 25 nM の組換えヒト Src キナーゼ。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM のホスホエノールピルベート、200 μM の NADH、30 $\mu\text{g/ml}$ のピルベートキナーゼおよび 10 $\mu\text{g/ml}$ の乳酸デヒドロゲナーゼであった。

30

【0134】

典型的なアッセイにおいて、ATP を除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルへアリコートした。DMSO 中に溶解したインヒビターをこれらのウェルに添加して、2.5% の最終 DMSO 濃度を得た。このアッセイプレートを、100 μM の ATP との反応を開始する前に、10 分間、30 °C にてインキュベートした。340 nm での吸光度の経時的変化 (反応速度) を、分子デバイスプレートリーダー上でモニターした。インヒビター濃度の関数としての速度データを、競合阻害速度論モデルに適合させて、この化合物についての K_i を得た。

40

【0135】

Src 阻害アッセイにおいて試験された本発明の化合物の多くは、1 μM よりも低い K_i 値を提供した。

【0136】

(Lck 阻害アッセイ)

化合物を、放射能に基づくアッセイか、または分光学的アッセイのいずれかを使用して、ヒト src キナーゼのインヒビターとして、評価した。

【0137】

50

(放射能ベースのアッセイ)

この化合物を、バキュロウイルス細胞から発現および精製した、全長ウシ胸腺Lckキナーゼ(Upstate Biotechnology製、カタログ番号14-106)のインヒビターとしてアッセイした。Lckキナーゼ活性を、組成物のランダムポリGlu-Tyrポリマー基質(Glu:Tyr=4:1(Sigma、カタログ番号P-0275))のチロシンへの、ATPからの ^{33}P の取り込みに従ってモニターした。アッセイ成分の最終濃度は、以下であった: 0.025 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、0.25 mg/ml BSA、10 μM ATP (1反応につき1~2 μCi ^{33}P -ATP)、5 mg/ml ポリGlu-Tyr、および1~2単位の組換えヒトSrcキナーゼ。典型的なアッセイにおいて、ATPを除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO中に溶解したインヒビターをウェルに添加して、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、 ^{33}P -ATPとの反応を開始する前に、10分間、30°Cにてインキュベートした。反応の20分後、反応を、20 mM Na_3PO_4 を含む150 μl の10%トリクロロ酢酸(TCA)を用いてクエンチした。次いで、クエンチしたサンプルを、フィルタープレート減圧マニフォールドに組み込まれた96ウェルのフィルタープレート(Whatman、UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter、カタログ番号7700-3310)へ移した。フィルタープレートを、20 mM Na_3PO_4 を含む10% TCAを用いて4回洗浄し、次いで、メタノールを用いて4回洗浄した。次いで、200 μl のシンチレーション流体を、各ウェルに添加した。このプレートを密封し、そして、フィルターと会合する放射能の量を、Top Countシンチレーションカウンターで定量した。組み込まれた放射能を、インヒビター濃度の関数としてプロットした。このデータを、競合阻害速度論モデルに適合させて、この化合物についての K_i を得た。

10

20

(分光学的アッセイ)

ポリGlu-Tyr基質のヒト組換えLckキナーゼ触媒リン酸化によってATPから生成されたADPを、結合酵素アッセイ(Foxら、(1998) Protein Sci. 7、2249)を使用して定量した。このアッセイにおいて、キナーゼ反応において生成されたADPの各分子について、NADHの1分子を、NADへと酸化する。NADHの消失を、340 nmで簡単に追跡し得る。

30

【0138】

アッセイ成分の最終濃度は、以下であった: 0.025 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、5 mg/ml ポリGlu-Tyr、および50 nMの組換えヒトLckキナーゼ。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mMのホスホエノールピルベート、200 μM のNADH、30 $\mu\text{g/ml}$ のピルベートキナーゼおよび10 $\mu\text{g/ml}$ の乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0139】

典型的なアッセイにおいて、ATPを除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルへアリコートした。DMSO中に溶解したインヒビターをこれらのウェルに添加して、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、150 μM のATPとの反応を開始する前に、10分間、30°Cにてインキュベートした。340 nmでの吸光度の経時変化(反応速度)を、分子デバイスプレートリーダー上でモニターした。インヒビター濃度の関数としての速度データを、競合阻害速度論モデルに適合させて、この化合物についての K_i を得た。

40

【0140】

Lck阻害アッセイにおいて試験された本発明の化合物の多くは、1 μM よりも低い K_i 値を提供した。

【0141】

(JNK阻害アッセイ)

(JNK3タンパク質のクローニング、発現および精製)

50

E S TデータベースのB L A S T検索は、照会として、公開されたJ N K 3 1 c D N Aを使用して、ヒトJ N K 3 1の全コード配列を含むE S Tクローン(# 6 3 2 5 8 8)を同定した。p f uポリメラーゼ(S t r a t e g e n e)を用いたポリメラーゼ連鎖反応(P C R)を使用して、N c o I部位およびB a m H I部位でのp E T - 1 5 Bベクターへのクローニングのために、c D N Aへ制限部位を導入した。このタンパク質を、E . c o l iで発現させた。発現した全長タンパク質(M e t 1 ~ G l n 4 2 2)の乏しい溶解性に起因して、4 0位でのS e r残基(S e r 4 0)から開始するN末端短縮型タンパク質を、生成した。この短縮型は、J N K 1タンパク質およびJ N K 2タンパク質のS e r 2に対応し、そしてこれはメチオニン(開始)残基およびグリシン残基の後にある。このグリシン残基は、発現ベクターへのクローニングのためのN c o I部位を導入するために添加された。さらに、系統的なC末端短縮型にP C Rを実行して、回折 - 品質の(d i f f r a c t i o n - q u a l i t y)結晶を生じる構築物を同定した。このような構築物の1つは、J N K 3 1のアミノ酸残基S e r 4 0 ~ G l u 4 0 2をコードし、そしてM e t残基およびG l y残基の後にある。

【 0 1 4 2 】

この構築物を、プライマーとして以下のデオキシオリゴヌクレオチドを使用して、P C Rによって調製し：

【 0 1 4 3 】

【 化 1 5 】

5' GCTCTAGAGCTCCATGGGCAGCAAAAGCAAAGTTGACAA 3'

(下線を引かれた開始コドンを含む順方向プライマー)(配列番号1)および

【 0 1 4 4 】

【 化 1 6 】

5' TAGCGGATCCTCATTTCTGAATTCATTA C T T C C T T G T A 3'

(下線を引かれた終止コドンを含む逆方向プライマー)(配列番号2)、そしてD N A配列決定によって確認した。コントロールの実験は、短縮されたJ N K 3タンパク質が、インビトロで上流のキナーゼM K K 7で活性化された場合、ミエリン塩基性タンパク質に対して等価なキナーゼ活性を有することを示した。

【 0 1 4 5 】

E . c o l i B L 2 1株(D E 3)(N o v a g e n)を、J N K 3発現構築物で形質転換し、そして3 0 にて、シェイカーフラスコ中の1 0 0 μ g / m lカルベニシリンを補充したL Bで、細胞が対数増殖期(O D ₆₀₀約0 . 8)になるまで、増殖させた。イソプロピルチオ - - D - ガラクトシダーゼ(I P T G)を、最終濃度0 . 8 m Mになるまで添加し、そして2時間後に細胞を遠心分離によって回収した。

【 0 1 4 6 】

J N K 3を含むE . c o l i細胞ペーストを、1 0容積 / g溶解緩衝液(5 0 m M H E P E S、p H 7 . 2、1 0 %グリセロール(v / v)、1 0 0 m M N a C l、2 m M D T T、0 . 1 m M P M S F、2 μ g / m l ペプスタチン、各々1 μ g / m lのE - 6 4およびロイペプチン含有)に再懸濁した。マイクロフルイダイザー(m i c r o f l u i d i z e r)を用いて細胞を氷上で溶解し、そして1 0 0 , 0 0 0 × gで3 0分間4 にて遠心分離した。この1 0 0 , 0 0 0 × gの上清を、緩衝液A(2 0 m M H E P E S、p H 7 . 0、1 0 %グリセロール(v / v)、2 m M D T T)を用いて1 : 5に希釈し、そしてS P - S e p h a r o s e (P h a r m a c i a)カチオン交換クロマトグラフィー(カラムの寸法：2 . 6 × 2 0 c m)で、4 にて精製した。この樹脂を、5カラム体積の緩衝液A、続いて5カラム体積の5 0 m M N a C lを含む緩衝液Aで洗浄した。結合J N K 3を、5 0 ~ 3 0 0 m M N a C lの7 . 5カラム体積の直線勾配で溶出した。J N K 3を、1 5 0 ~ 2 0 0 m MのN a C lの間で溶出した。

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

50

(実施例9. JNK3の活性化)

5 mgのJNK3を、100 mM NaCl、5 mM DTT、20 mM MgCl₂ および1 mM ATPを含む50 mM HEPES緩衝液(pH7.5)に0.5 mg/mlまで希釈する。GST-MKK7(DD)を、GST-MKK7:JNK3を1:2.5のモル比で添加し、25℃にて30分間のインキュベーションの後、反応混合物を、Centriprep-30(Amico, Beverly, MA)中の限外ろ過により5倍まで濃縮し、10 mlに希釈し、そしてさらに1 mM ATPを加えた。この手順を3回繰返して、ADPを除き、そしてATPを再び補充する。ATPの最終添加は、5 mMであり、そして混合物を4℃にて一晩インキュベートした。

【0148】

活性化JNK3/GST-MKK7(DD)反応混合物を、透析または限外ろ過により、5 mM DTTおよび5%グリセロール(w/v)を含む50 mM HEPES緩衝液(pH7.5)に交換する。反応混合物を、1.1 Mリン酸カルシウム(pH7.5)に調整し、そしてRainin Hydroporeカラムを用いて、疎水性相互作用クロマトグラフィー(25℃)により精製する。GST-MKK7および非活性化JNK3は、これらの条件下で結合せず、その結果、1.1~0.05 Mのリン酸カルシウム勾配を1 ml/分の流速で60分にわたり展開する時に、二回リン酸化したJNK3は、一回リン酸化したJNKから分離される。活性化JNK3(すなわち、二回リン酸化したJNK3)を、0.25~1 mg/mlで-70℃にて保存する。

【0149】

(実施例10. JNK阻害活性)

化合物を、分光光度法による酵素結合アッセイにより、JNK3の阻害についてアッセイする。このアッセイにおいて、固定した濃度の活性化JNK3(10 nM)を、DMSOに溶解した種々の濃度の潜在的インヒビターと共に、10 mM MgCl₂、2.5 mMホスホエノールピルビン酸、200 μM NADH、150 μg/mlピルビン酸キナーゼ、50 μg/ml乳酸デヒドロゲナーゼ、および200 μM EGFレセプターペプチドを含む0.1 M HEPES緩衝液(pH7.5)を含む緩衝液中で30℃にて10分間インキュベートする。このEGFレセプターペプチドは、配列KRELV EPLTPSGEAPNQALLR(配列番号3)を有し、そしてこれは、JNK3が触媒するキナーゼ反応におけるホスホリルレセプターである。反応を、10 μM ATPの添加により開始し、そしてアッセイプレートを、30℃に維持した分光光度計のアッセイプレートコンパートメントに挿入する。340 nmでの吸収の低下を、時間の関数としてモニターし、そして阻害%を決定する。

【0150】

JNK3阻害アッセイにおいて試験した本発明の化合物の多くは、JNK3を阻害することが見出された。

【0151】

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を記載してきたが、本発明者らの基本的な例は、変更されて、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供し得ることが理解される。従って、本発明の範囲は、例示として提示されている特定の実施形態よりはむしろ添付の特許請求の範囲により規定されることが理解される。

【配列表】

[0004316893000001.app](#)

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/04
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
		C 0 7 D	409/14
		C 0 7 D	417/14

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ムーン, ヨング-チョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 7 3, レキシントン, グレート ロック ロード

1

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表2004-518644(JP,A)

特表2004-509113(JP,A)

特表2003-532635(JP,A)

特表2003-531103(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)