

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-519708

(P2013-519708A)

(43) 公表日 平成25年5月30日(2013.5.30)

| (51) Int.Cl.                 | F I             | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| <b>C07D 487/04 (2006.01)</b> | C07D 487/04 140 | 4C050       |
| <b>A61K 31/519 (2006.01)</b> | C07D 487/04 CSP | 4C086       |
| <b>A61P 35/00 (2006.01)</b>  | A61K 31/519     |             |
| <b>A61P 35/02 (2006.01)</b>  | A61P 35/00      |             |
| <b>A61P 43/00 (2006.01)</b>  | A61P 35/02      |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-553321 (P2012-553321)  
 (86) (22) 出願日 平成23年2月17日 (2011. 2. 17)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年10月16日 (2012. 10. 16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/052365  
 (87) 国際公開番号 W02011/101417  
 (87) 国際公開日 平成23年8月25日 (2011. 8. 25)  
 (31) 優先権主張番号 61/306, 248  
 (32) 優先日 平成22年2月19日 (2010. 2. 19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

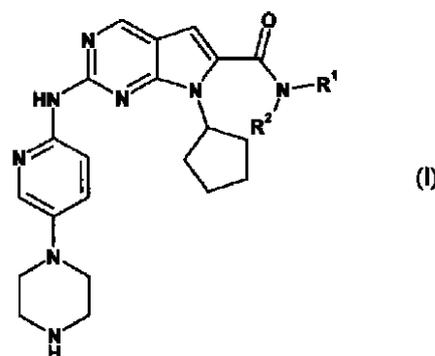
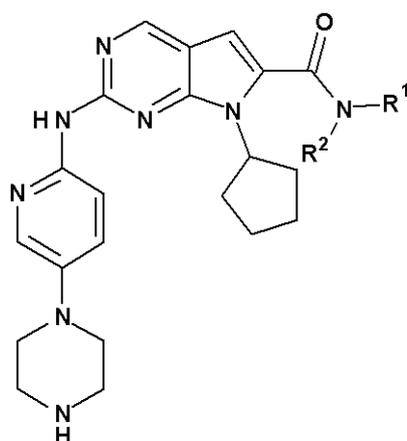
(71) 出願人 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ  
 35  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CDK 4/6阻害剤としての重水素化ピロロピリミジン化合物

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)

〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は下に定義する。〕

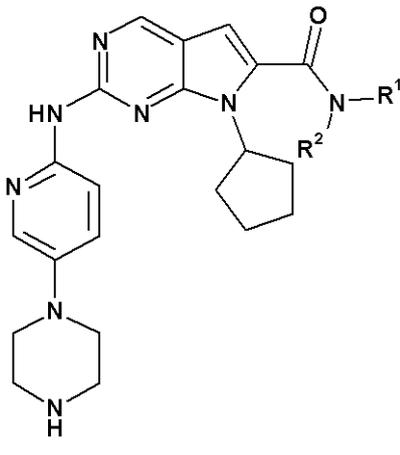
の新規重水素化ピロロピリミジン化合物およびその薬学的に許容される塩類を含む塩類に関する。本発明の化合

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

〔式中、

R<sup>1</sup> は水素、メチル、CH<sub>2</sub>D、CHD<sub>2</sub>、またはCD<sub>3</sub>であり；

20

R<sup>2</sup> はCH<sub>2</sub>D、CHD<sub>2</sub>、またはCD<sub>3</sub>である。〕

の化合物またはその塩。

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> が水素、メチル、またはCD<sub>3</sub>であり；R<sup>2</sup> がCD<sub>3</sub>である、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 3】

塩が薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む、組成物。

30

## 【請求項 5】

治療有効量の請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象における CDK 4 / 6 が仲介する障害または疾患の処置方法であって、ここで、障害または疾患がマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、T 細胞リンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、および膵臓癌から成る群から選択される、方法。

## 【請求項 6】

7 - シクロペンチル - 2 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド - d<sub>6</sub> である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

40

## 【請求項 7】

7 - シクロペンチル - 2 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - カルボン酸メチルアミド - d<sub>3</sub> である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 8】

7 - シクロペンチル - 2 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - カルボン酸メチル(メチル - d<sub>3</sub>)アミドである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 9】

50

塩が薬学的に許容される塩である、請求項 6、7、または 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む、組成物。

【請求項 11】

治療有効量の請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象における CDK 4 / 6 が仲介する障害または疾患の処置方法であって、ここで、障害または疾患がマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、および膵臓癌から成る群から選択される、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は新規重水素化ピロロピリミジン化合物およびその医薬組成物、特に CDK 4 / 6 の阻害剤である重水素化ピロロピリミジン化合物およびその医薬組成物に関する。本発明はまた過増殖性障害、例えば癌の処置におけるこれらの化合物および組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物細胞サイクルの進行は、各周期を経る遷移が高度に指図された態様で行なわれ、多重のチェックポイントによって監視されている、厳しく制御されたプロセスである。網膜芽細胞腫タンパク質 (p R b) は G 1 期から S 期への遷移のためのチェックポイント・タンパク質である。p R b は E 2 F 転写因子のファミリーと関連して、適切な成長刺激の非存在下ではそれらの活性を妨げる (Ortega et al., *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer* 2002; 1602 (1):73-87; Shapiro, *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (11):1770-1783 を参照)。有系分裂促進物質刺激を受けて、休止細胞は、サイクリン依存性キナーゼ 4 および 6 (CDK 4 / 6) の活性化因子である D - サイクリンを新たに合成することにより S 期に入り始める。一旦サイクリンが結合した CDK 4 / 6 は、リン酸化によって p R b タンパク質を非活性化する。p R b のリン酸化は、S 期に必要な遺伝子の転写を指示するために E 2 F を放出する。p R b の完全な非活性化はサイクリン D - CDK 4 / 6 およびサイクリン E - CDK 2 の両方のリン酸化を必要とする。p R b (Ser 780、Ser 795) の特定部位での CDK 4 / 6 によるリン酸化は、サイクリン E - CDK 2 リン酸化の必須条件であることが示された (Lundberg et al., *Molecular and Cellular Biology* 1998; 18 (2):753-761 を参照)。D - サイクリンに加えて、CDK 4 / 6 の活性は、キナーゼ活性を阻害し、INK 4 a 遺伝子によりコード化されている p 16 によって制御される (Kamb et al., *Science* 1994; 264 (5157):436-440 を参照)。サイクリン E - CDK 2 の阻害剤である CIP / KIP タンパク質は、サイクリン D - CDK 4 / 6 複合体にも結合し、これは、CIP / KIP タンパク質をそれらの標的から隔離することにより、CDK 2 の一層の活性化をもたらす (Sherr et al., *Genes & Development* 1999; 13 (12):1501-1512 を参照)。したがって、サイクリン D - CDK 4 / 6 は G 1 期から S 期を制御する重要酵素複合体である。

【0003】

D - サイクリン - CDK 4 / 6 - INK 4 a - p R b 経路は、癌の細胞増殖に有利となるように全体的に遮断される。大部分の事例 (~ 80%) で、癌は p R b の機能を維持しており、別の機作を利用して CDK 4 / 6 キナーゼの活性を高めている (Ortega et al., *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer* 2002; 1602 (1):73-87; Shapiro, *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (11):1770-1783 を参照。)。マンツル細胞リンパ腫 (MCL) では、サイクリン D 1 は、タンパク質の構成的発現をもたらす Ig H プロモーター (t 11 : 14) に転座し、CDK 4 / 6 を活性化する (Amin, et al., *Archives of Pa*

10

20

30

40

50

thology & Laboratory Medicine 2003; 127 (4):424-431; Oudat, et al., Modern Pathology 2001; 14 (1):175Aを参照)。この転座はM C L症例の > 90%で観察され、その疾患には特徴的であると考えられる。D - サイクリンはまた多発性骨髄腫の20%で転座している(Bergsagel et al., Immunological Reviews 2003; 194 (1):96-104を参照)。

#### 【0004】

転座に加えて、D - サイクリンの豊富化は増幅または過剰発現によっても起り得ることがあり、その例は有意な部位でサイクリンD1の増幅を示す扁平上皮細胞食道癌(Jiang, et al., Cancer Research 1992; 52 (10):2980-2983を参照)およびサイクリンD1の過剰発現が頻発する乳癌(Arnold et al., Journal of Clinical Oncology 2005を参照)に見ることができる。CDK4 / 6キナーゼ活性はCDK4遺伝子自体の増幅によっても増加することがあり、CDK4遺伝子とMDM2遺伝子の共増幅は脱分化された脂肪肉腫のほとんどすべての事例で観察される(Sirvent, et al., American Journal of Surgical Pathology 2007; 31 (10):1476-1489を参照。)。CDK4 / 6の遺伝子阻害物質は、CDK4 / 6活性化を達成するために癌で頻りに不活性化され、この例は非小細胞肺癌、黒色腫および膵臓癌を含む(Brambilla, et al., Journal of Pathology 1999; 188 (4):351-360; Coggill et al., American Journal of Surgery 2003; 186 (3):279-286; Gazzeri, et al., Oncogene 1998; 16 (4):497-504; Kamb et al., Science 1994; 264 (5157):436-440; Ortega et al., Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer 2002; 1602 (1):73-87)。

10

#### 【0005】

D - サイクリン - CDK4 / 6 - INK4a - pRb経路と直接関係するこれらの遺伝的欠陥に加えて、CDK4 / 6キナーゼの活性は、D - サイクリン発現を高める有系分裂促進物質経路の腫瘍形成性異常により増強されることもある。ここでの例は非小細胞肺癌(NSCLC)のEGFR増幅、膵臓癌におけるK - Ras突然変異活性化、黒色腫のV600E B - Raf突然変異および結腸癌のPTEN不活性化を含む(Dailey, et al., Cytokine & Growth Factor Reviews 2005; 16 (2):233-247; Engelman, Nature Reviews Cancer 2009; 9 (8):550-562; Garcia-Echeverria, Purinergic Signalling 2009; 5 (1):117-125, Gray-Schopfer et al., Cancer and Metastasis Reviews 2005; 24 (1):165-183, John, et al., Oncogene 2009; 28:S14-S23, Sharma, et al., Nature Reviews Cancer 2007; 7 (3):169-181を参照)。

20

30

#### 【0006】

総じて、多数のヒト新生物はCDK4 / 6活性を増強することにより増大した細胞増殖を達成し、これらのキナーゼの小分子阻害剤は、これらの疾患を処置する有効な手段を提供し得るかもしれない。

#### 【0007】

CDK阻害剤は知られており、そのような阻害剤について多数の特許出願が出願されている(例えば、WO2007 / 140222を参照。)

#### 【0008】

こうして、CDK4 / 6活性を阻害する化合物を製造する試みがなされ、当分野で多くの化合物が開示されている。しかしながら、CDK4 / 6により仲介される多様な病理学的応答のために、癌を含む様々な状況の処置に使用することができるCDK4 / 6阻害剤が必要性は残されたままである。

40

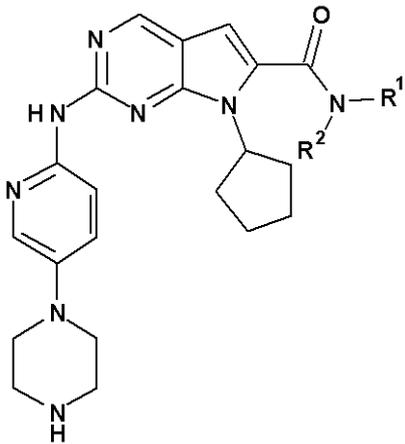
#### 【発明の概要】

#### 【0009】

発明の要約

本発明は式(I)

## 【化 1】



(I)

10

〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は下に定義する通りである。〕

の新規重水素化ピロロピリミジン化合物、およびその薬学的に許容される塩類を含む塩類に関する。

## 【0010】

本発明の化合物はCDK4/6阻害剤であり、CDK4/6が仲介する疾患および障害、例えばマントル細胞リンパ腫、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、黒色腫、扁平上皮細胞食道癌および乳癌を含む癌の処置に有用である。本発明は、さらに、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。本発明は、さらに、本発明の化合物あるいは本発明の化合物を含む医薬組成物を使用してCDK4/6活性を阻害する方法およびそれに関連する障害の処置に関する。

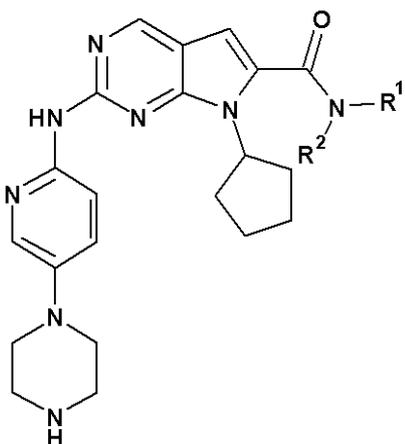
20

## 【0011】

発明の詳細な記載

式(I)

## 【化 2】



(I)

30

40

〔式中、

$R^1$  は水素、メチル、 $CH_2D$ 、 $CHD_2$ 、または $CD_3$ であり；

$R^2$  は $CH_2D$ 、 $CHD_2$ 、または $CD_3$ である。〕

の化合物に関する。

## 【0012】

本発明の一つの態様において、 $R^1$  は水素、メチル、または $CD_3$ であり；

$R^2$  は $CD_3$ である。

50

## 【 0 0 1 3 】

特定の式(I)の化合物は：

7 - シクロペンチル - 2 - ( 5 - ピペリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 7  
H - ピロロ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド - d<sub>6</sub> ;  
7 - シクロペンチル - 2 - ( 5 - ピペリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 7  
H - ピロロ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 6 - カルボン酸メチルアミド - d<sub>3</sub> ; および  
7 - シクロペンチル - 2 - ( 5 - ピペリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 7  
H - ピロロ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 6 - カルボン酸メチル(メチル - d<sub>3</sub>)アミド  
を含む。

## 【 0 0 1 4 】

10

用語および定義

“重水素”、“D”または“d”は、核が1個の陽子および1個の中性子を含む水素の同位体を表す。特定の位置が重水素有すると指定されるとき、その位置での重水素の存在率が重水素の自然存在比(典型的に0.015%)より大きいと解釈される。特にことわらない限り、ある位置が特に“D”または“重水素”として指定されるとき、その位置は重水素の自然存在比より大きい存在比で重水素有すると解釈される。

## 【 0 0 1 5 】

用語“本発明の化合物”(特に異なって特定されない限り)は、式(I)の化合物および好ましくは薬学的に許容される塩類を含むその塩類を意味する。

## 【 0 0 1 6 】

20

ここで使用する製造法、スキームおよび実施例の中で使用される記号および慣用表現は、近代の科学文献(例えばJournal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry)で使用されるものと同じである。特にことわらない限り、出発物質はすべて販売業者から入手し、特に精製せずに使用した。次の略語は、特に実施例および明細書の全体にわたって使用されている。

## 【 0 0 1 7 】

## 【表 1】

|                 |   |   |           |    |
|-----------------|---|---|-----------|----|
| b o c           | t e r t   | ー | ブトキシカルボニル |    |
| C               | 摂氏  |   |           |    |
| DMF             | N,N-ジメチルホルムアミド  |   |           |    |
| DCE             | ジクロロエタン   |   |           |    |
| DCM             | ジクロロメタン   |   |           |    |
| D I P E A       | ジイソプロピルエチルアミン   |   |           |    |
| DMSO            | ジメチルスルホキシド  |   |           |    |
| E t O A c       | 酢酸エチル   |   |           |    |
| E t O H         | エタノール   |   |           | 10 |
| g               | グラム   |   |           |    |
| h               | 時間  |   |           |    |
| H C l           | 塩酸  |   |           |    |
| L C             | 液体クロマトグラフィー   |   |           |    |
| L C / M S       | 液体クロマトグラフィー / マススペクトル   |   |           |    |
| M               | モル濃度  |   |           |    |
| M e C N         | アセトニトリル   |   |           |    |
| M e O H         | メタノール   |   |           |    |
| M H z           | メガヘルツ   |   |           | 20 |
| M i n .         | 分   |   |           |    |
| m / z           | 質量対荷電   |   |           |    |
| N               | 規定  |   |           |    |
| NMR             | 核磁気共鳴   |   |           |    |
| P E G ( 7 5 0 ) | 〇-(2-アミノエチル)-〇'-メチルポリエチレング<br>リコール 750 ; $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ ; CAS#<br>[80506-64-5] ; Fluka 07964 ; AVERAGE MW = 750 |   |           |    |
| MS              | マススペクトル   |   |           |    |
| NMR             | 核磁気共鳴   |   |           | 30 |

## 【 0 0 1 8 】

当業者は、式(I)の化合物の薬学的に許容される塩類を含む塩類を製造し得ることを認識する。ここで使用する用語“塩”または“塩類”は、本発明の化合物の酸添加または塩基付加塩を意味する。ここで使用する用語“薬学的に許容される塩類”は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的に生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩類を意味する。従って、本発明は、式(I)の化合物の塩類、好ましくは、薬学的に許容される塩類にも関する。

## 【 0 0 1 9 】

薬学的に許容される酸付加塩類は無機酸類および有機酸類とで形成され、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、プロマイド / ヒドロプロマイド、ピカーボネート / カーボネート、ビスルフェート / スルフェート、カンファースルホン酸塩、クロライド / ヒドロクロライド、クロルテオフィロネート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヒドロアイオダイド / アイオダイド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ホスフェート / ハイドロジェン・ホスフェート / ジハイドロジェン・ホスフェート、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

## 【0020】

塩類を生じ得る無機酸類は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。

## 【0021】

塩類を生じ得る有機酸類は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などを含む。

## 【0022】

薬学的に許容される、塩基付加塩類は無機および有機塩基と形成できる。

10

## 【0023】

塩類が由来する場合がある無機塩基は、例えば、アンモニウム塩および周期表のIからXII欄までの金属を含む。ある態様では、塩類は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅に由来する；特に適切な塩類はアンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩を含む。

## 【0024】

塩類が由来し得る有機塩基は、例えば、1級、2級および3級アミン、自然に存在する置換アミンを含む、置換アミン、環状アミン、基礎的なイオン交換樹脂などを含む。ある種の有機アミンはイソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンを含む。

20

## 【0025】

本発明の薬学的に許容される塩類は、慣用の化学法により親化合物から、塩基性または酸性基により合成できる。一般に、そのような塩類は適切な塩基(例えばNa、Ca、MgまたはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など)の化学量論量とこれらの化合物の遊離酸形態を反応させることによりまたは適切な酸の化学量論量とこれらの化合物の遊離塩基形態と反応させることにより製造することができる。かかる反応は典型的に水または有機溶媒中またはこれら2種の混合物中で行う。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が、実際的であるとき好ましい。適当な塩類のさらなる一覧は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見ることができる。

30

## 【0026】

重い同位体、特に、重水素(すなわち $^2\text{H}$ またはD)での置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療上の利点、例えば、生体内の半減期延長または必要用量低減または治療係数の改善をもたらし得る。この状況において重水素が本発明の化合物の置換基と見なされることが理解される。このような重い同位体(特に重水素)の濃度は同位体富化指数により定義されてもよい。ここで使用する用語“同位体富化指数”は、特定の同位体の同位体量と天然量の比である。本発明の化合物における置換基が重水素と指定されているならば、かかる化合物は、各指定された重水素原子について、少なくとも3500(各指定された重水素原子について52.5%重水素取り込み)、少なくとも4000(60%重水素取り込み)、少なくとも4500(67.5%重水素取り込み)、少なくとも5000(75%重水素取り込み)、少なくとも5500(82.5%重水素取り込み)、少なくとも6000(90%重水素取り込み)、少なくとも6333.3(95%重水素取り込み)、少なくとも6466.7(97%重水素取り込み)、少なくとも6600(99%重水素取り込み)または少なくとも6633.3(99.5%重水素取り込み)の同位体富化指数を有する。

40

## 【0027】

さらに、本発明の化合物は、その塩類を含み、その水和物の形でも得ることができまたはそれらの結晶化に使用した他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は本質的または意図的に薬学的に許容される溶媒(水を含む)と溶媒和物を形成する；したがって、本発明が溶媒

50

和されたおよび溶媒和されていない両方の形態を含むことが意図される。用語“溶媒和物”は、本発明の化合物(その薬学的に許容される塩類を含む)と1個以上の溶媒分子との分子錯体を意味する。かかる溶媒分子は、被投与者に無害であることが知られる医薬分野で一般に使用されるもの、例えば水、エタノールなどである。用語“水和物”は溶媒分子が水であるときの合体を表す。さらに、本発明による薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化用溶媒が同位体置換されている、例えばD<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-アセトン、d<sub>6</sub>-DMSOであるものを含む。

#### 【0028】

本発明はまたインビボで本発明の化合物に変換する本発明の化合物のプロドラッグも提供する。プロドラッグは、対象へのプロドラッグの投与後、インビボで生理学的作用、例えば加水分解、代謝などを介して、本発明の化合物への化学的に修飾される活性または不活性化合物である。プロドラッグの適性および製造および使用に関する方法は当業者に既知である。プロドラッグは、概念的に二つの非排他的カテゴリー、バイオプレカーサープロドラッグおよび担体プロドラッグに分けることができる。The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)参照。一般に、バイオプレカーサープロドラッグは、不活性であるか、対応する活性医薬化合物と比べて低活性であり、1個以上の保護基を含み、代謝または加溶媒分解により活性化合物に変換される化合物である。活性医薬形態および全ての遊離された代謝性生成物は許容可能な低毒性を有しなければならない。

10

#### 【0029】

担体プロドラッグは、例えば、作用部位への取り込みおよび/または局在化を改善する輸送部分を含む医薬化合物である。かかる担体プロドラッグに望ましいのは、医薬部分と輸送部分の間の架橋が共有結合であり、プロドラッグは、不活性であるか、医薬化合物と比べて低活性であり、全ての遊離される輸送部分は許容可能に非毒性である。輸送部分が取り込みを促進することが意図されるプロドラッグは、典型的に輸送部分の遊離が速くなければならない。他の場合において、遅い遊離を提供する部分、例えば、ある種のポリマー類または他の部分、例えばシクロデキストリン類の使用が望ましい。担体プロドラッグは、例えば、次の特性の1つ以上を改善するために使用できる：親油性増加、薬理学的作用時間延長、部位特異性増加、毒性および有害応答減少および/または医薬製剤の改善(例えば、安定性、水溶解性、望ましくない感覚受容性または生理化学的特性抑制)。例えば、親油性は、(a)ヒドロキシ基の親油性カルボン酸(例えば少なくとも1個の親油性部分を有するカルボン酸)でのエステル化または(b)カルボン酸基の親油性アルコール(例えば少なくとも1個の親油性部分を有するアルコール、例えば脂肪族アルコール)でのエステル化により高め得る。

20

30

#### 【0030】

典型的なプロドラッグは、例えば遊離カルボン酸のエステルおよびチオール類のSアシル誘導体およびアルコール類またはフェノール類のOアシル誘導体(アシルはここに定義した意味を有する)である。好ましいのは生理学的条件下で親カルボン酸に加溶媒分解される薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、モノ-またはジ-置換低級アルキルエステル類、例えば - (アミノ、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - 低級アルキルエステル類、 - (低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ-低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルキルエステル類、例えばピパロイルオキシメチルエステルなど当分野で慣用的に使用されているものである。加えて、アミン類はアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされ、それはインビボでエステラーゼ類により開裂されて遊離薬物およびホルムアルデヒドを遊離する(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。さらに、酸性NH基、例えばイミダゾール、イミド、インドールなどを含む薬物は、N-アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基はエステル類およびエーテル類としてマスクされている。EP 0 39, 0 5 1 (SI

40

50

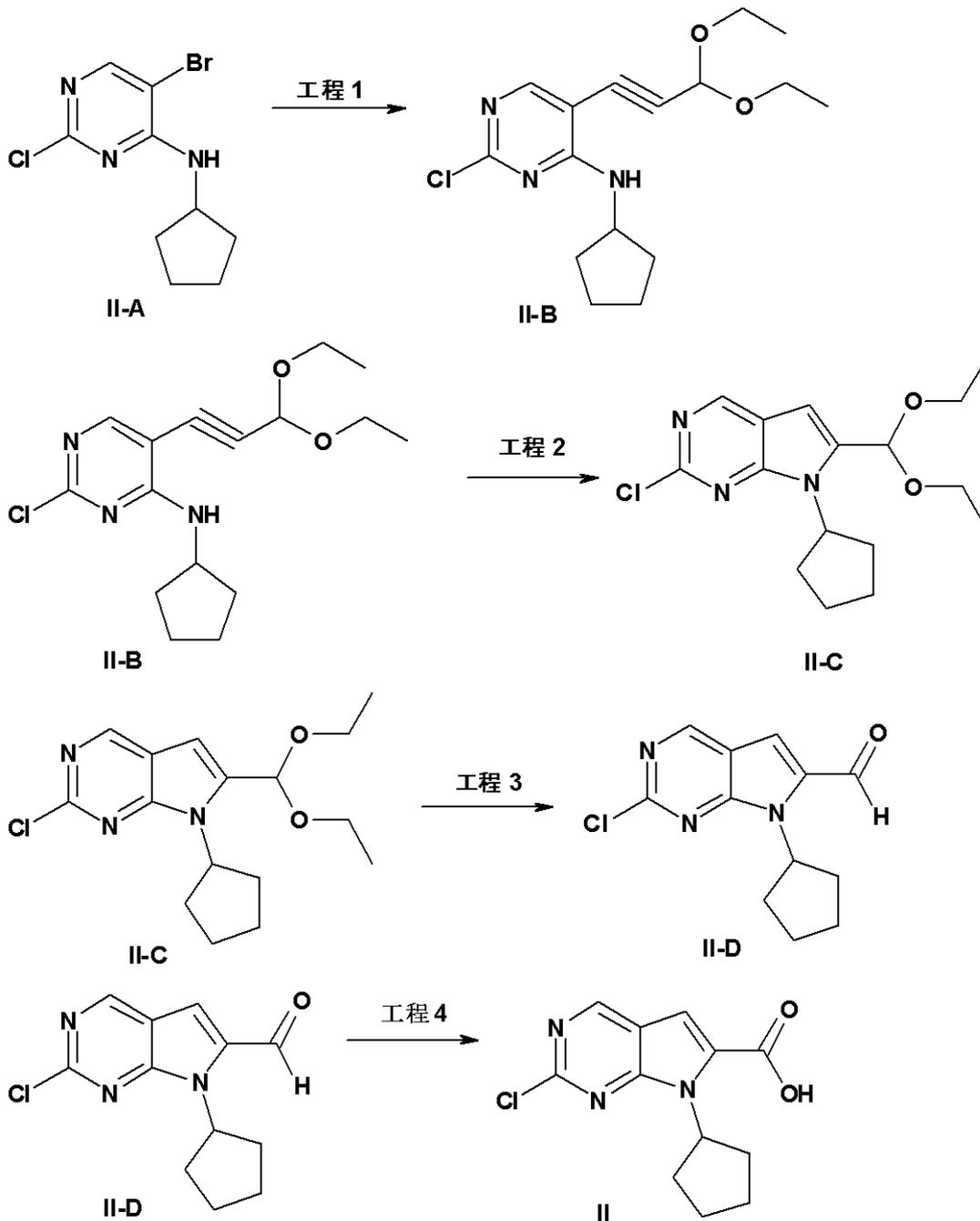
oan and Little)は、マンニヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、それらの製造および使用を開示する。

【0031】

スキーム1は、本発明の化合物の製造に使用できる中間体Iの製造を説明する。

一般的スキーム1

【化3】



10

20

30

40

【0032】

式II-Aの化合物を製造するために、5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン大型封管中で溶媒、例えばEtOHに添加する。適当なシクロアルキル-アミン、例えばシクロペンチル-アミンおよび塩基、例えばDIPEAを溶液に室温で添加する。次いで溶液を室温で一晩攪拌する生成物を既知方法で精製して、上に示す式II-Aの化合物を得る。

【0033】

スキーム1の工程1において、式II-Aの化合物およびプロピオールアルデヒドジエチルアセタールを当分野で既知の方法、例えば、菌頭クロスカップリングにより結合させる。

50

例えば、Sonogashira, K., et al., Tetra Let, 16(50), 4467-4470 (1975) 参照。式II - Aの化合物およびプロピオールアルデヒドジエチルアセタールを塩基性条件(例えば一般的に使用される塩基、例えばトリエチルアミンによる)と、パラジウム触媒、例えばPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および銅触媒、例えばCuIと、溶媒、例えばジメチルホルムアミド(DMF)中で合わせ、脱気し、例えば、100のような温度まで加熱する。一定時間、例えば13時間後、反応生成物を既知方法で精製して、式II - Bの化合物を得る。

【0034】

スキーム1の工程2において、式II - Bの化合物の溶媒、例えばTHF中の混合物に1M テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオライド(TBAF)のTHF溶液を添加し、65のような温度に、一定時間、例えば2時間加熱する。次いで、反応生成物を精製して、式II - Cの化合物を得る。

10

【0035】

スキーム1の工程3において、式II - Cの化合物のジオキサン中の混合物に、酸、例えば濃HClを添加する。10分間以内に反応完了後、水を添加し、酢酸エチルで抽出する。次いで反応生成物を精製して、式II - Dのアルデヒドを得る。

【0036】

スキーム1の工程4において、式II - Dの化合物のDMF中の混合物に、オキシソンを添加し、6時間攪拌する。反応完了後、水を添加し、黄色固体が沈殿し、濾過により回収して、式IIのカルボン酸を得る。

20

【0037】

組成物

別の態様では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば経口投与、非経腸投与および直腸投与などのために製剤できる。加えて、本発明の医薬組成物は、固体形態(カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐薬を含むがこれらに限定されない)または液体形態(溶液、懸濁液またはエマルジョンを含むがこれらに限定されない)に製剤できる。医薬組成物は慣用の製剤操作、例えば滅菌に付してよくおよび/または慣用の不活性希釈剤、平滑剤または緩衝剤、ならびにアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などを含んでよい。

【0038】

典型的に、医薬組成物は、有効成分をa)希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；b)滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまたc)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン；所望によりd)崩壊剤、例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩または起沸性混合物；および/またはe)吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と共に含む錠剤およびゼラチンカプセル剤である。

30

【0039】

錠剤は当分野で既知の方法に従いフィルムコーティングされていても、腸溶性コーティングされていてもよい。経口投与に適する組成物は、錠剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁液、分散性粉末剤または顆粒、エマルジョン、硬または軟カプセルまたはシロップ剤またはエリキシル剤の形で有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造について当分野で既知の任意の方法に従い製造し、かかる組成物は薬学的に洗練され、のみやすい製剤を提供するために甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤から成る群から選択される1種以上の薬剤を含んでよい。錠剤は有効成分を錠剤の製造に適する非毒性の薬学的に許容される添加物と混合して含む。これらの添加物は、例えば不活性の希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸；

40

50

結合剤、例えばデンプン、ゼラチン、アラビアゴム；および平滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクである。錠剤はコーティングされていないかまたは胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それにより長時間にわたる作用の持続を提供するための既知の方法でコーティングされている。例えば、時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを用いることができる。経口使用のための製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルとしてまたは有効成分が水または油性媒体、例えば、ピーナツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提示できる。

#### 【0040】

ある種の注射用組成物は、水性等張溶液または懸濁液であり、坐薬は有利には脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造される。該組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩類および/または緩衝剤を含んでよい。加えて、それらは他の治療的に価値のある物質も含んでよい。該組成物は、それぞれ慣用の混合、造粒またはコーティング法に従い製造し、約0.1~75%または約1~50%の有効成分を含む。

10

#### 【0041】

経皮適用のために適当な組成物は有効量の本発明の化合物と適当な担体を含む。経皮送達に適する担体は、宿主の皮膚の通過を助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、場合により化合物を宿主皮膚に制御され、かつ予定された速度で長期間にわたり送達するための速度制御バリアおよび該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、バンデージの形態である。

20

#### 【0042】

例えば、皮膚および眼への局所適用のために適当な組成物は、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは例えばエアロゾルなどに送達のための噴霧可能製剤などを含む。かかる局所送達系は、例えば、皮膚癌の処置のために、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用のために、皮膚的湯に特に適する。それらは、それ故に、当分野で既知の化粧用を含む局所製剤における使用に特に適する。それらは可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

30

#### 【0043】

ここで使用する局所適用はまた吸入または鼻腔内適用にも関し得る。それらは、好都合には、乾燥粉末の形で(単独で、混合物として、例えばラクトースとの乾燥混合物でまたは例えばリン脂質との混合成分粒子として)乾燥粉末吸入器からまたは適当な噴射剤を含みまたは含まずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形で送達され得る。

#### 【0044】

本発明は、水がある種の化合物の分解を促進し得るため、本発明はさらに有効成分として本発明の化合物を含む無水医薬組成物および投与形態を提供する。本発明の無水医薬組成物および投与形態は無水または低水分含有成分および低湿度または低湿気条件下で製造できる。無水医薬組成物は、その無水特性が維持されるように製造および貯蔵し得る。従って、無水組成物は、好ましくは適当な製剤キットに包含できるように、水への暴露を防止することが既知の物質を使用して包装する。適当なパッケージングは密封ホイル、プラスチック、単位投与量容器(例えばバイアル)、プリスターパックおよびストリップパックを含むが、これらに限定されない。

40

#### 【0045】

本発明は、さらに、有効成分として本発明の化合物が分解される速度を減じる1種以上の薬物を含む医薬組成物および投与形態を提供する。かかる薬物は、ここでは“安定化剤”と呼ばれ、アスコルビン酸のような抗酸化剤、pH緩衝剤または塩緩衝剤などを含むが、これらに限定されない。

50

## 【0046】

## 使用方法

本発明の化合物はCDK4/6阻害剤であり、それ故に、根底にある病理が(少なくとも一部分)CDK4/6により仲介される疾患を治療することができる。そのような疾患は、癌および細胞増殖、アポトーシスまたは分化の障害がある他の疾患を含む。

## 【0047】

したがって、本発明の化合物は、Ras、Raf、成長因子受容体に突然変異を担持するまたは成長因子受容体の過剰発現がある腫瘍を含むRB+ve(網膜芽細胞腫タンパク質陽性)腫瘍の処置に有用であり得る。本発明の化合物は、さらにCDK4およびCDK6の遺伝子の増幅を有する腫瘍ならびにサイクリン依存性キナーゼのサイクリン・パートナーを過剰発現する腫瘍の処置にも有用であり得る。本発明の化合物は、さらにRB-ve腫瘍の処置にも有用であり得る。

10

## 【0048】

本発明の化合物は、さらにCDK4/6キナーゼ活性を活性化する遺伝子異常を有する腫瘍の処置に有用であり得る。これらはマンツル細胞リンパ腫および多発性骨髄腫のようなD-サイクリン転座、乳癌および扁平上皮細胞食道癌のようなD-サイクリン増幅、脂肪肉腫のようなCDK4増幅、T細胞性リンパ腫のようなCDK6増幅または過剰発現および黒色腫および非小細胞肺癌および膵臓癌のようなp16不活性化を有する癌を含むが、これらに限定されない。

20

## 【0049】

本発明の化合物は、D-サイクリンの上流のレギュレーターに遺伝子異常を有する癌の治療に有用かもしれず、そこでは、その欠損がD-サイクリン量の増加をもたらし、これも治療のために考慮され得る。これらはFLT3活性化を有する急性骨髄白血病、Her2/neu過剰発現、ER依存性またはトリプルネガティブ表現型を有する乳癌、MAPK、PI3KまたはWNT経路の活性化突然変異を有する結腸癌、MAPK経路の活性化突然変異を有する黒色腫、EGFR経路の活性化する異常を有する非小細胞肺癌およびK-ras突然変異を含むMAPK経路の活性化異常を有する膵臓癌を含むが、これらに限定されない。

30

## 【0050】

本発明の化合物で治療され得る癌は、癌腫、例えば膀胱、胸、結腸(例えば結腸腺癌および大腸腺腫のような結腸直腸の癌)、腎臓、表皮、肝臓、肺(例えば腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌)、食道、胆嚢、卵巣、膵臓(例えば膵外分泌癌)、胃、子宮頸、甲状腺、鼻、頭頸部、前立腺および皮膚(例えば扁平上皮癌)の癌腫を含むが、これらに限定されない。本発明の化合物で治療され得る癌の他の例は、リンパ系統の造血腫瘍(例えば白血病、急性リンパ性白血病、マンツル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫(例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、T細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫およびパーケットのリンパ腫); 骨髄系統の造血腫瘍(例えば急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、前骨髄性白血病)を含む。他の癌は甲状腺濾胞癌; 間充織の起原の腫瘍、例えば線維肉腫、横紋筋肉腫(habdomyosarcoma); 中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経鞘腫; 黒色腫; 精上皮腫; 奇形癌; 骨肉腫; 色素性乾皮症; 網膜芽細胞腫; ケラトアカントーマ(keratocanthoma); 甲状腺濾胞癌; およびカボジ肉腫を含む。

40

## 【0051】

癌の1つの群はヒト乳癌(例えば原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性乳癌、胸の浸潤性管腺癌、非子宮内膜乳癌); および子宮内膜癌を含む。CDK4/6阻害活性を有する化合物が特に治療的に遊離であり得る癌の別のサブセットは、多形性神経膠芽腫、T細胞ALL、肉腫、家族性黒色腫および黒色腫を含む。

## 【0052】

CDK4/6阻害剤は、さらにウイルス感染、例えばヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタインバーウイルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、HIV、HP

50

V、HCV、HCMVの処置；HIV感染個体のAIDS発生予防；慢性の炎症性疾患、例えば全身性エリトマトーデス、自己免疫仲介系球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性糖尿病；心疾患、例えば心臓肥大、再狭窄、粥状動脈硬化症；神経変性障害、例えばアルツハイマー病、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)、色素性網膜炎、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy)および小脳変性症；系球体腎炎；骨髄異形成症候群、心筋梗塞、卒中および再灌流傷害と関連する虚血傷害、不整脈、粥状動脈硬化症、毒素誘発またはアルコール関連肝臓病、血液学的疾患、例えば慢性貧血、再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば骨粗鬆症、関節炎およびアスピリン感受性副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎臓病、加齢黄斑変性を含む眼疾患、ブドウ膜炎および癌性疼痛にも有用であり得る。

10

## 【0053】

本発明の処置方法は、処置を必要とする対象に、一定量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。本発明の個々の態様は、処置を必要とする対象に、有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、上記の障害または疾患のうちのいずれか1つを処置する方法を含む。

## 【0054】

用語“治療有効量”の本発明の化合物は、対象に生物学的または医学的応答、例えば、酵素またはタンパク質活性の低下または阻害または症状の改善、状態の軽減、疾患進行遅延または遅延または疾患予防などを惹起させる本発明の化合物の量を意味する。一つの非限定的態様において、対象に投与したとき、(1)(i)CDK4/6により仲介されるまたは(ii)CDK4/6活性に関連するまたは(iii)CDK4/6の活性(正常か異常な)により特徴付けられる状態または障害または疾患を少なくとも部分的に軽減、阻止、阻害および/または改善する；または(2)CDK4/6の活性を減少させるか阻害する；または(3)CDK4/6の発現を減少させるか阻害する本発明の化合物の量を言う。他の非限定的態様においては、用語“治療有効量”は、細胞または組織または非細胞性生物材料または培地に投与したとき、少なくとも一部CDK4/6の活性を減少するか阻害する；または少なくとも一部CDK4/6の発現を減少または阻害するのに有効である本発明の化合物の量を言う。CDK4/6について上記態様で説明した用語“治療有効量”の意味は、さらに他の適切なタンパク質/ペプチド/酵素に同じ意味で適用される。

20

## 【0055】

ここで使用する用語“対象”は動物を意味する。典型的に、動物は哺乳動物である。対象はまた例えば、霊長類(例えば、ヒト、男性または女性)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類なども意味する。ある態様において、対象は霊長類である。さらに他の態様において、対象はヒトである。

30

## 【0056】

ここで使用する任意の疾患または障害を“処置”または“処置する”なる用語は、一つの態様において、疾患または障害の改善(すなわち、疾患またはその症状の少なくとも一つの進行の遅延または停止または減少)を意味する。他の態様において、“処置”または“処置する”は、患者が自覚できない可能性のあるものを含む身体パラメーターの少なくとも一つの軽減または改善を意味する。さらに他の態様において、“処置”または“処置する”は、疾患または障害を身体的に(例えば、自覚症状の安定化)、生理学的に(例えば、身体パラメーターの安定化)またはその両方で調節することを意味する。さらに他の態様において、“処置”または“処置する”は、疾患または障害の予防または発病または発症または進行の遅延を意味する。

40

## 【0057】

ここで使用する対象は、かかる対象がそのような処置から生物学上、医学的にまたはクオリティオブライフの点で利益を得る場合、処置を“必要とする”。

## 【0058】

本発明の医薬組成物または組合せは、約50~70kgの対象のための約1~1000mgの有効成分(複数も可)または約1~500mgまたは約1~250mgまたは約1~150mg

50

または約 0.5 ~ 100 mg または約 1 ~ 50 mg の有効成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物またはそれらの組合せの治療有効投与量は対象の種、体重、年齢および個々の状態、処置する障害または疾患またはその重症度による。通常の技術の医師、臨床医または獣医は、障害または疾患の予防、処置または進行の阻止に必要な各有効成分の有効量を容易に決定できる。

【0059】

上記投与量特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サルまたは単離臓器、組織およびその調製物を使用してインビトロおよびインビボ試験で証明できる。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、好ましくは水溶液の形で、そしてインビボで、経腸的に、非経腸的に、有利には静脈内に、例えば、懸濁液または水溶液として適用する。インビトロでの投与量は約  $10^{-3}$  ~  $10^{-9}$  モル濃度の範囲であり得る。インビボでの治療有効量は投与経路により、約 0.1 ~ 500 mg / kg または約 1 ~ 100 mg / kg の範囲であり得る。

10

【0060】

本発明の1つの態様は、対象に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む対象のCDK4/6活性を調整する方法を含む。

【0061】

本発明の別の態様は、対象に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象のCDK4/6により仲介された障害または疾患の処置方法である。

20

【0062】

本発明の別の態様は、治療有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象におけるCDK4/6が仲介する障害または疾患の処置方法であって、ここで、障害または疾患はマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、および膵臓癌から成る群から選択される。

【0063】

本発明の別の態様は、CDK4/6が仲介する障害または疾患の処置のための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用である。

【0064】

本発明の別の態様は、CDK4/6が仲介する障害または疾患の処置のための式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用であり、ここで、障害または疾患はマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、および膵臓癌から成る群から選択される。

30

【0065】

本発明の別の態様は、医薬として使用するための式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0066】

本発明の別の態様は、CDK4/6が仲介する障害または疾患処置用医薬の製造における式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用であって、ここで、障害または疾患は、マンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、および膵臓癌から成る群から選択される。

40

【0067】

組合せ

本発明の化合物は少なくとも1種の他の治療剤と同時にまたはその前にまたは後に投与してよい。本発明の化合物を、別々に、同一または異なる投与経路でまたは一緒に同じ医薬組成物で投与してよい。

【0068】

一つの態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1種の他の治療剤を、治療において同時に、別々にまたは連続して使用する

50

ための組合せ製剤として含む、製品を提供する。1つの態様では、治療は、CDK4/6阻害により仲介される疾患または状態の処置である。組合せ製剤として提供される製品は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および他の治療剤(複数も可)と一緒に同じ医薬組成物で含む組成物または式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および他の治療剤(複数も可)を別々の形態で含む、例えば、キットの形態を含む。

【0069】

一つの態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および他の治療剤(複数も可)を含む医薬組成物を提供する。場合により、医薬組成物は上に記載した薬学的に許容される添加物を含んでよい。

【0070】

一つの態様において、本発明は、その少なくとも1個が、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む2個以上の別々の医薬組成物を含むキットを提供する。一つの態様において、キットは、該組成物を別々に保持する手段、例えば、容器、分割されたビンまたは分割されたホイルパッケージを含む。かかるキットの例は、錠剤、カプセルなどの包装に典型的に使用されている、プリスターパックである。

【0071】

本発明のキットは、異なる投与形態、例えば、経口および非経腸投与で投与するために、異なる投与間隔で別の組成物を投与するためにまたは別々の組成物を互いにタイトレーションするために使用し得る。コンプライアンスを助けるために、本発明のキットは、典型的に投与指示書を含む。

【0072】

本発明の組合せ治療において、本発明の化合物および他の治療剤を、同じまたは異なる製造者が製造および/または製剤してよい。さらに、本発明の化合物および他の治療剤を：(i)組合せ製品が医師に開放される前に(例えば、本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合)；(ii)医師自身が(または医師の指導の下に)投与直前に；(iii)患者自身が、例えば、本発明の化合物および他の治療剤の連続的投与の間に組合せ治療にしてよい。

【0073】

従って、本発明は、CDK4/6阻害により仲介される疾患または状態を処置するための式(I)の化合物の使用またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、医薬が他の治療剤との投与のために製造されている。本発明は、さらにCDK4/6阻害により仲介される疾患または状態を処置するための他の治療剤の使用を提供し、ここで、医薬は本発明の化合物と投与される。

【0074】

本発明は、さらにCDK4/6阻害により仲介される疾患または状態の処置方法に使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、式(I)の化合物は他の治療剤と投与するために製造されている。本発明は、さらにCDK4/6阻害により仲介される疾患または状態の処置方法に使用するための他の治療剤を提供し、ここで、他の治療剤は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩との投与のために製造されている。本発明は、さらにCDK4/6阻害により仲介される疾患または状態の処置方法に使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は他の治療剤と投与するために製造されている。本発明は、さらにCDK4/6阻害により仲介される疾患または状態の処置方法に使用するための他の治療剤を提供し、ここで、他の治療剤は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と投与される。

【0075】

本発明は、さらにCDK4/6により仲介される疾患または状態を処置するために、式(I)の化合物の使用またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、患者は以前に(例えば24時間以内に)他の治療剤で治療されている。本発明は、さらにCDK4/6により仲介される疾患または状態を処置するための他の治療剤の使用を提供し、ここで、患

10

20

30

40

50

者は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩で予め(例えば24時間以内に)治療されている。

【0076】

1つの態様では、別の治療薬は、抗炎症剤、抗増殖剤、化学療法剤、免疫抑制剤、抗癌剤、細胞毒性剤または本発明の化合物以外のキナーゼ阻害剤またはそれらの塩から選択される。本発明の化合物と結合して投与されてもよい薬剤のさらなる例は、PTK阻害剤、サイクロスポリン、CTLA4-Ig、抗ICAM-3、抗IL-2受容体、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3、抗CD4、抗CD80、抗CD86およびモノクローナル抗体OKT3から選択される抗体、CD40とgp39の相互作用を遮断する薬剤、CD40とgp39から構築される融合タンパク質、NFカッパB機能阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド、金化合物、抗増殖剤、FK506、ミコフェノール酸モフェチル、細胞毒、TNF-阻害剤、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、ラパマイシン、mTOR阻害剤、レフルノミド(leflunimide)、サイクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、アドリアマイシン、カルミノマイシン、ダウノルピシン、アミノプテリン、メトトレキセート、メトプテリン、マイトマイシンC、エクチナサイジン743、ポルフィロマイシン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、ゲムシタピン、サイトシンアラビノサイド、ボドフィロトキシン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、メルファラン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ロイロシジン、エポチロン、ビンデシン、ロイロシン、B-Raf阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、HSP90阻害剤、CDK1阻害剤、CDK2阻害剤、CDK5阻害剤、CDK7阻害剤、CDK8阻害剤、CDK9阻害剤、EGFR阻害剤、FGFR阻害剤、PDGFR阻害剤、Her2/neu阻害剤、FLT3阻害剤、アンドロゲン、グルココルチコイドおよびステロン支持受容体のアンタゴニスト、SMO阻害剤、WNT阻害剤、Bcl阻害剤、IAP阻害剤、Mcl阻害剤、MDM2阻害剤、p52阻害剤、プロテオソーム阻害剤(Velcade)またはその誘導体を含むが、これらに限定されない。

10

20

【0077】

特に処置利益を提供し得る特定の個々の組み合わせは、マントル細胞リンパ腫または膵臓癌の患者のmTOR阻害剤、例えばEverolimusとの共治療を含む。

【0078】

本発明の化合物はまた、他の薬剤、例えば本発明の化合物または別の付加的プロテインキナーゼ阻害剤と組み合わせで対象のプロテインキナーゼ関連障害の処置に使用し得る。用語“組み合わせ”は、一つの投与単位形態での固定された組み合わせまたは本発明の化合物と組み合わせパートナーを独立して同時にまたは組合せパートナーが協調的効果、例えば、相乗効果を示す間隔で別々に投与してよい組合せ投与のためのキットまたはそれらの任意の組合せを意味する。

30

【0079】

本発明の化合物は、抗炎症剤、抗増殖剤、化学療法剤、免疫抑制剤、抗癌剤、細胞毒性剤または式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩以外のキナーゼ阻害剤と共に、同時にまたは連続的に投与してよい。本発明の化合物と結合して投与されてもよい薬剤のさらなる例は、PTK阻害剤、サイクロスポリン、CTLA4-Ig、抗ICAM-3、抗IL-2受容体、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3、抗CD4、抗CD80、抗CD86およびモノクローナル抗体OKT3から選択される抗体、CD40とgp39の相互作用を遮断する薬剤、CD40とgp39から構築される融合タンパク質、NFカッパB機能阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド、金化合物、抗増殖剤、FK506、ミコフェノール酸モフェチル、細胞毒、TNF-阻害剤、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、ラパマイシン、mTOR阻害剤、レフルノミド(leflunimide)、サイクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、アドリアマイシン、カルミノマイシン、ダウノルピシン、アミノプテリン、メトトレキセート、メトプテリン、マイトマイシンC、エクチナサイジン743、ポルフィロマイシン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、シトシンアラビノシド、ボドフィロトキシン、エ

40

50

トポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、メルファラン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ロイロシジン、エポチロン、ビンデシン、ロイロシンまたはその誘導体を含む。

【0080】

本発明の化合物と任意の付加薬剤は個別の投与形態に製剤してよい。あるいは、患者に投与される投与形態の数を減らすために、本発明の化合物と任意の付加薬剤を、一緒に任意の組み合わせで製剤してよい。例えば、本発明の化合物である阻害剤を一つの投与形態に製剤してよく、そして、付加的薬剤と一緒に他の投与形態で製剤してよい。いずれの個々の投与形態も同時にまたは異なる時に投与してよい。

【0081】

あるいは、本発明の組成物はここに記載するさらなる薬剤を含む。各成分は個々の組成物、組み合わせ組成物または単一組成物に存在し得る。

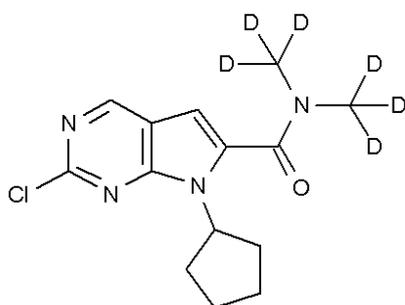
10

【実施例】

【0082】

実施例1：7-シクロペンチル-2-(5-ピペリジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド-d<sub>6</sub>の合成。

【化4】



20

工程1：2-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド-d<sub>6</sub>の合成。

50 mmol (13.3 g)の2-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸の250 ml DMF溶液に、75 mmol (6.6 g)のジメチル-d<sub>6</sub>-アミンヒドロクロライド、55 mmol (20.9 g)の2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、および150 mmol (26.2 mL)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。一夜、25 で攪拌後、反応物をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をEtOAc/ヘプタン勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、30.6 mmol (9.7 g)の表題化合物を明ピンク色固体として得た。MS m/z 299.5 (M+H)<sup>+</sup>。

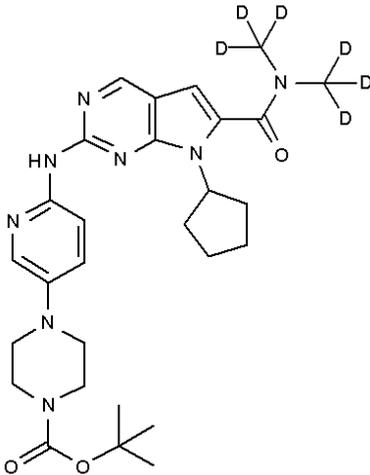
30

【0083】

工程2：4-[6-(7-シクロペンチル-6-ジメチル-d<sub>6</sub>-カルバモイル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成。

40

## 【化5】



10

乾燥した 250 ml フラスコに、11.4 mmol (3.4 g) の 2 - クロロ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド - d<sub>6</sub>、12.0 mmol (3.3 g) の 4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、17.1 mmol (5.6 g) の炭酸セシウム、0.57 mmol (0.35 g) の 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフタレン、および 0.57 mmol (0.13 g) の酢酸パラジウムを仕込んだ。フラスコを密閉し、3 回排気し、乾燥窒素でパージし、60 ml 1,4 - ジオキサンを添加した。反応混合物を 95 ° で 4 時間、油浴中で加熱した。冷却後反応物を 100 mL ヘプタンで希釈し、30 分間攪拌し、濾過した。回収した固体を激しく攪拌しながら水に懸濁し、5 分間超音波処理し、濾過により再単離して、乾燥後褐色固体を得た。残留物を MeOH / EtOAc 勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、明褐色固体を得た。固体を 40 mL DCM に溶解し、16 時間、1 g の Pd スカベンジャー MP - TMT と共に攪拌した。濾過および濃縮後、9.5 mmol (5.1 g) の表題化合物を明褐色固体として回収した。MS m/z 521.7 (M+H)<sup>+</sup>。

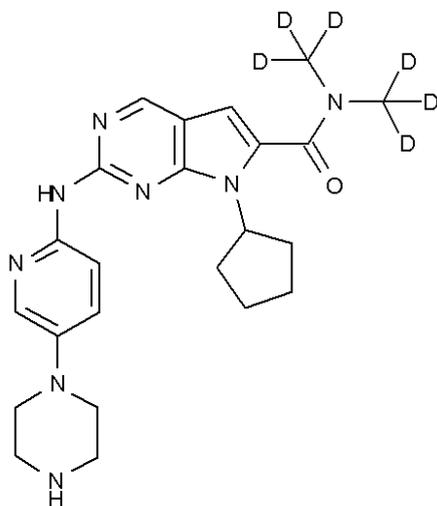
20

## 【0084】

工程 3 : 表題化合物の合成。

30

## 【化6】



40

9.5 mmol (5.1 g) の 4 - [6 - (7 - シクロペンチル - 6 - ジメチル - d<sub>6</sub> - カルバモイル - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの 10 mL トルエン懸濁液に、1 mL の 6 N HCl をゆっくり添加した。25 ° で 1 時間攪拌後、さらに 16 mL の 1 N HCl を添加し、15 分間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、二相を分離し

50

た。水相を50%濃NaOHでゆっくりpH9に調節し、得られた懸濁液を25℃で3時間攪拌した。濾過により回収した固体を水で数回洗浄し、2-プロパノールで摩砕した。得られた固体を、真空で60℃で16時間乾燥させて、3.8mmol(1.67g)の表題化合物を黄褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 9.55 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.79-4.70 (m, 1 H), 3.25-3.23 (m, 4 H), 3.12-3.09 (m, 4 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 1.99 (br s, 4 H), 1.65 (br s, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO): 162.84, 154.67, 152.10, 151.11, 146.35, 142.19, 135.80, 131.80, 125.52, 112.52, 111.75, 100.60, 56.88, 48.31, 44.27, 29.66, 24.16; HRMS 計算値 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>D<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O·H<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 441.2997, 実測値 441.3008。

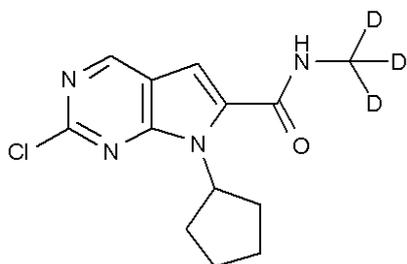
10

## 【0085】

実施例2: 7-シクロペンチル-2-(5-ピペリジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチルアミド-d<sub>3</sub>の合成。

工程1: 2-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチルアミド-d<sub>3</sub>の合成。

## 【化7】



20

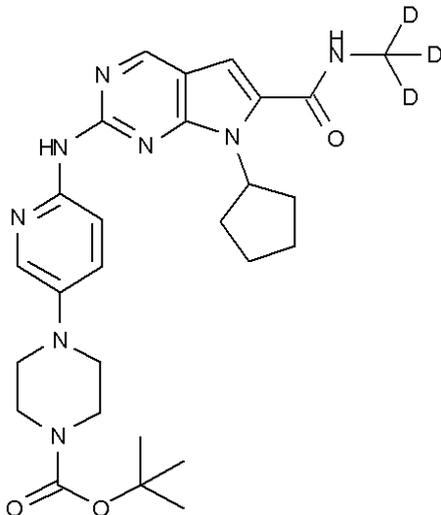
10mmol(2.7g)の2-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸の5mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液に、15mmol(1.3mL)の塩化オキサリル、数滴のDMFを添加した。反応物を一夜、室温で攪拌し、減圧下濃縮した。粗油状物を100mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に、250mL一苜フラスコで再懸濁した。5mmolジイソプロピルエチルアミン(0.87mL)添加後、フラスコをゴム風船で密閉した。ガスとしてのメチルアミン-d<sub>5</sub>(50mmol)を、-40℃に冷却しながら密閉フラスコに注入した。全ガスを注入後、反応物を室温に温めた。一夜、25℃で攪拌後、反応物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を15~100%のEtOAc/ヘプタン勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5.4mmol(1.5g)の表題化合物をオレンジ色固体として得た。MS m/z 282.4 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0086】

工程2: 4-[6-(7-シクロペンチル-6-メチル-d<sub>3</sub>-カルバモイル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成。

## 【化 8】



10

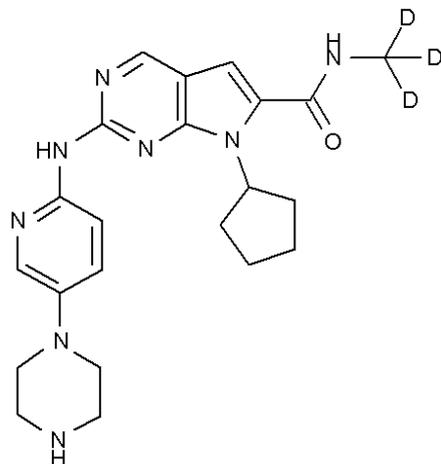
乾燥させた 20 ml マイクロ波チューブに、5.4 mmol (1.5 g) の 2 - クロロ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - カルボン酸メチルアミド - d<sub>3</sub>、5.4 mmol (1.5 g) の 4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、8.0 mmol (2.6 g) の炭酸セシウム、0.27 mmol (0.17 g) の 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフタレンおよび 1,4 - ジオキサン (20 mL) を仕込んだ。懸濁液を、N<sub>2</sub> を 3 分間バブリングすることにより脱気し、0.57 mmol (0.06 g) の酢酸パラジウムを添加した。密閉チューブを 120 で 20 分間、マイクロ波リアクターで加熱した。冷却後反応物を 100 mL ヘプタンで希釈し、30 分間攪拌し、濾過した。回収した固体を水に激しく攪拌しながら懸濁し、5 分間超音波処理し、濾過により再単離して、3.1 mmol (1.6 g) の表題化合物を黄色固体として得た。MS m/z 524.7 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0087】

工程 3 : 表題化合物の合成。

## 【化 9】



30

40

実施例 1、工程 3 に記載する一般的方法を使用して、適当な出発物質を使用して、1.94 mmol (0.82 g) の表題化合物を灰色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 9.46 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.58-5.49 (m, 1 H), 3.04-3.01 (m, 4 H), 2.86-2.83 (m, 4 H), 2.51-2.44 (m, 2 H), 2.04-1.88 (m, 4 H), 1.68-1.63 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO): 162.06, 154.98, 152.85, 151.88, 145.73, 143.02, 135.43, 131.75, 125.02, 112.75, 111.18, 102.79, 55.96, 49.87, 45.48, 29.42, 24.21; HRMS 計算値 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>D<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O·H<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 424.2652, 実測値 424.26

50

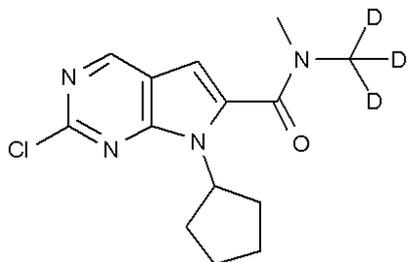
50.

## 【0088】

実施例3：7-シクロペンチル-2-(5-ピペリジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチル(メチル-d<sub>3</sub>)アミドの合成。

工程1：の合成2-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチル(メチル-d<sub>3</sub>)アミド。

## 【化10】



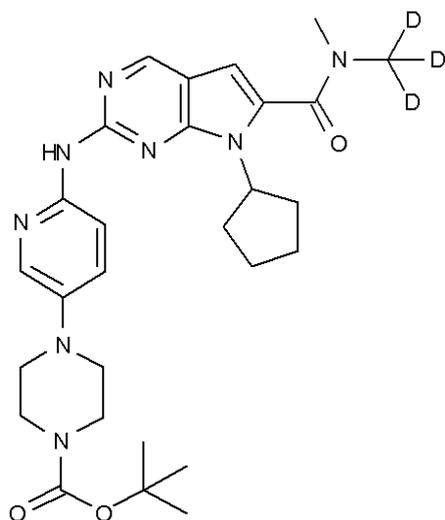
10

実施例1、工程1に記載する一般的な方法を使用して、適当な出発物質を使用して、1.25 mmol (0.39 g)の表題化合物を明ピンク色固体として単離した。MS m/z 296.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0089】

工程2：4-[6-(7-シクロペンチル-6-メチル(メチル-d<sub>3</sub>)-カルバモイル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成。

## 【化11】



30

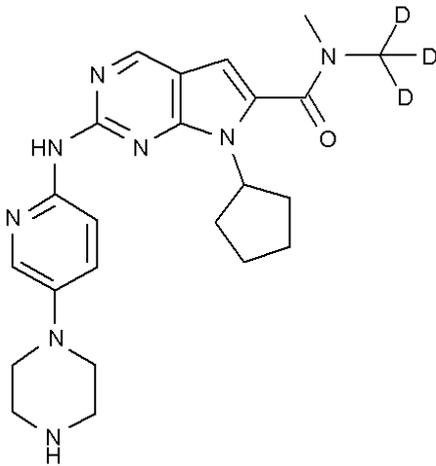
実施例1、工程2に記載する一般的な方法を使用して、適当な出発物質を使用して、0.30 mmol (0.16 g)の表題化合物を明黄色固体として単離した。MS m/z 538.7 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0090】

工程3：表題化合物：7-シクロペンチル-2-(5-ピペリジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチル(メチル-d<sub>3</sub>)アミドの合成。

40

## 【化 1 2】



10

実施例 1、工程 3 に記載する一般的な方法を使用して、適当な出発物質を使用して、0.17 mmol (0.08 g) の表題化合物を黄褐色固体として単離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 9.43 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.73 (br s, 1 H), 3.03 (br s, 7 H), 2.85 (br s, 4 H), 2.44 (br s, 2 H), 1.98 (br s, 4 H), 1.64 (br s, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO): 162.85, 154.73, 152.08, 151.18, 145.90, 142.93, 135.46, 131.72, 125.11, 112.58, 111.68, 100.59, 56.87, 49.89, 45.48, 29.66, 24.16; HRMS 計算値 C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>D<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O·H<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 438.2809, 実測値 438.2813.

20

## 【0091】

## 生物学的データ

CDK4 / サイクリン D1 および CDK6 / サイクリン D<sub>3</sub> 酵素活性アッセイ

384 ウェルマイクロタイター Lance TR-FRET (時間分解蛍光-蛍光エネルギー転移) エンドポイント・アッセイを CDK4 / サイクリン D1 および CDK6 / サイクリン D<sub>3</sub> キナーゼ活性測定に使用した。同じアッセイを、小分子阻害剤の IC<sub>50</sub> 決定に使用した。一般に、キナーゼ反応を 30 μL 量で、次のものを含む反応溶液で行う: 2 μL 化合物 (20% DMSO 中)、18 μL CDK4 / サイクリン D1 のアッセイ緩衝液 (50 mM HEPES、pH 7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mM MnCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.05% BSA、0.02% Tween-20)、10 μL の pRb152 と ATP の混合物。最終反応混合物は、0.005 ~ 10 μM の範囲の種々の濃度の化合物 (阻害剤)、2% DMSO、0.3 nM CDK4 / サイクリン D1 または CDK6 / サイクリン D<sub>3</sub>、175 nM pRb152、および 3 μM ATP (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01) を含む。全反応を室温で、384 ウェル白色平底 OptiPlates (Perkin Elmer, Cat. No. 6007290) で 60 分間行い、10 μL の 120 mM EDTA 添加により停止させた。次のものを含む 40 μL の検出溶液の添加によりシグナルを捕捉した: 検出緩衝液 (50 mM HEPES、pH 7.5、30 mM EDTA、0.1% Triton X-100、0.05% BSA)、70 ng/mL 抗ホスホ-pRb (S780) (Cell Signaling Technology, Cat. No. 9307S)、1 nM Lance Eu-W1024 ウサギ抗 IgG (Perkin Elmer, Cat. No. AD0082)、および 20 nM SureLight<sup>TM</sup> アロフィコシアニン-ストレプトアビジン (Perkin Elmer, Cat. No. CR130-100)。得られた溶液を室温で 2 時間インキュベート後 Evison Multilabel Reader (Perkin Elmer, Envision 2102-0010) で読んだ。注: IC<sub>50</sub> < 0.005 nM または IC<sub>50</sub> > 10 μM は、真の IC<sub>50</sub> が検出範囲外であることを示す。

30

40

## 【0092】

酵素活性アッセイに使用した CDK4 / サイクリン D1 組み換えタンパク質は、pDEST10-CDK4 (N 末端 His<sub>6</sub>) および pFastBacDual-GST-hCyclinD1 ウイルスを Sf21 細胞で共発現することにより調製した。過発現したタンパク質を Ni-NTA 親和性ブルダウンド、Sizing HPLC で > 80% 純度まで精製した。CDK6 / サイクリン D<sub>3</sub> 酵素

50

複合体は販売業者から購入した(CarnaBiosciences, Cat. No. 04-107)

【0093】

CDK1 / サイクリンB 酵素活性アッセイ

384 ウェルマイクロタイター I M A P - F P <sup>T</sup> M (Molecular Devices Trade Mark Technology) エンドポイント・アッセイを CDK1 / サイクリンB キナーゼ活性測定に使用した。同じアッセイを小分子阻害剤の IC<sub>50</sub> 測定に使用した。一般に、キナーゼ反応は、新たに 1mM DTT を添加した 1 x 反応緩衝液の中で 2 μL 化合物 (20% の DMSO 中)、1 x 反応緩衝液 (Molecular Devices, Cat. No. R8139) 中 8 μL CDK1 / サイクリンB、Tamra ヒストン - H1 ペプチドの 10 μL 基質混合物 (Molecular Devices, Cat. No. R7384) および ATP (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01) から成る反応溶液中、20 μL 量で行なわれた。最終反応混合物は、0.005 ~ 10 μM で変わる化合物 (阻害剤)、2% DMSO、0.25 nM CDK1 / サイクリンB、100 nM Tamra ヒストン - H1 ペプチドおよび 20 μM ATP を含む。

【0094】

反応はすべて、室温で黒色 384 ウェル平底部 Costar プレート (Corning, Cat. No. 3710) で 120 分間行い、その後 60 μL 400 倍希釈 1 x Progressive Binding Buffer A (Molecular Devices, Cat. No. R8139) の添加により停止させた。蛍光偏光シグナルを、室温で 2 時間のインキュベーション後 Evison Multilabel Reader (Perkin Elmer, Envision 2102-0010) で読んだ。注: IC<sub>50</sub> < 0.005 nM または IC<sub>50</sub> > 10 μM は、真の IC<sub>50</sub> が検出範囲外であることを示す。

【0095】

【表 2】

表 1. 生物学的活性

| 実施例番号 | CDK4 (μM) | CDK1 (μM) |
|-------|-----------|-----------|
| 1     | 0.025     | > 15      |
| 2     | 0.132     | > 15      |
| 3     | 0.015     | > 15      |

【0096】

コンパレーター

本発明は、PCT / EP 09 / 060793 (国際出願日 2009 年 8 月 20) (以後 '793 出願と呼ぶ) に開示され、下に再現する化合物の重水素化化合物を含む。'793 出願に記載されたコンパレーター A は 7 - シクロペンチル - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミドであり、実施例 1 の化合物の非重水素化体である。'793 出願に記載されたコンパレーター B は 7 - シクロペンチル - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - カルボン酸メチルアミドであり、実施例 2 の化合物の非重水素化体である。

【0097】

薬理学試験

実施例 1 またはコンパレーター A のいずれかから出発して、Sprague Dawley ラットに静脈内注射 (1 mg / kg, n = 2) または経口胃ゾンデ (5 mg / kg, n = 3) で投与し、血液サンプルを最大 7 時間集めた。血漿を分離し、凍結し、後に分析した。実施例 1 の化合物の場合、血漿を実施例 1 の化合物およびそのモノ - メチル代謝物である実施例 2 の化合物について分析した。コンパレーター A の場合、血漿をコンパレーター A およびそのモノ - メチル代謝物であるコンパレーター B について分析した。各代謝物および親化合物の定量を、各化合物の信頼できる標品を使用した標準曲線を用いて、LC - MS / MS により行った。解析により、時間 - 濃度プロファイルの特徴付けおよびノンコンパートメント法による薬物動態学的 (PK) パラメーターの計算が可能となった。定量の下限は一般的にこれらの

10

20

30

40

50

化合物で約 2 nMである。

【 0 0 9 8 】

実施例 1 の化合物およびコンパレーター A の代謝を適切に比較のために、これら 2 種の化合物を平行して、ラットに 1 mg / kg i v および 5 mg / kg p o で投与した。実施例 1 に化合物の 1 mg / kg i v 投与量の観察されたクリアランスはコンパレーター A と同等であったが、実施例 1 の化合物の V D s s はコンパレーター A の V D s s より約 1.6 - 倍高く、それぞれ、3.2 時間および 2.3 時間の同等な半減期をもたらした。5 mg / kg p o 投与量で、絶対的経口バイオアベイラビリティは、実施例 1 の化合物がコンパレーター A より 1.8 倍高かった。

【 0 0 9 9 】

【表 3】

表 2.薬物動態学的プロファイル(I V、1 mg/kg、n = 2)

| 平均 P K パラメーター                | 実施例 1 | 実施例 2 (1 の代謝物) | コンパレーター A | コンパレーター B (A の代謝物) |
|------------------------------|-------|----------------|-----------|--------------------|
| AUC <sub>0-7h</sub> (nM *時間) | 8 8 3 | 6 6            | 1 0 2 8   | 1 5 6              |
| CL (mL/min /kg)              | 3 7   |                | 3 4       |                    |
| Vdss (L/kg)                  | 8.6   |                | 5.4       |                    |
| T1/2 (時間)                    | 3.2   |                | 2.3       |                    |

10

20

【 0 1 0 0 】

【表 4】

表 3.薬物動態学的プロファイル(P O、5 mg/kg、n = 3)

| 平均 P K パラメーター                | 実施例 1   | 実施例 2 (1 の代謝物) | コンパレーター A | コンパレーター B (A の代謝物) |
|------------------------------|---------|----------------|-----------|--------------------|
| AUC <sub>0-7h</sub> (nM *時間) | 2 4 3 2 | 1 2 8          | 1 6 1 8   | 3 7 2              |
| Cmax (nM)                    | 5 4 9   | 2 5            | 3 4 8     | 7 3                |
| Tmax (時間)                    | 2       | 3.3            | 1.5       | 4.3                |
| F (%)                        | 5 5     | 測定せず           | 3 1       | 測定せず               |

30

40

【 0 1 0 1 】

表 4 のデータ解析から、実施例 1 の化合物対その代謝物である実施例 2 化合物の経口血漿暴露 A U C<sub>0-7h</sub> 比は、5 mg / kg 投与量で、それぞれその非重水素化体コンパレーター A および B より約 4 倍低い。代謝非のこの有意な差は、コンパレーター A およびその代謝物と比較して、実施例 1 のその代謝物への遅い変換を示す。重水素化の位置、C 6 - アミド官能基のメチル基がインビボでの代謝位置でもあるため、ジメチルアミド官能基の水素の重水素での置換がインビボ代謝の減少と親化合物の経口暴露の増加をもたらすと結論することができる。

【 0 1 0 2 】

## 【表 5】

表 4.代謝比(PO、5 mg/kg、n = 3)

| 平均 PK パラメーター                | 実施例 1 / 実施例 2<br>(重水素化化合物) | コンパレーター A / コンパレーター B<br>(非重水素化化合物) |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| AUC <sub>0-7h</sub> (nM*時間) | 0.05                       | 0.23                                |
| C <sub>max</sub> (nM)       | 0.05                       | 0.21                                |

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年10月18日(2012.10.18)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

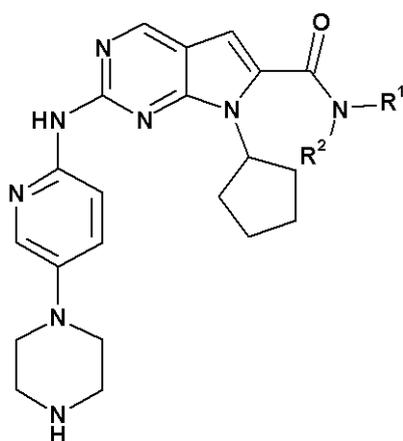
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

〔式中、

R<sup>1</sup> は水素、メチル、CH<sub>2</sub>D、CHD<sub>2</sub>、または CD<sub>3</sub> であり；R<sup>2</sup> は CH<sub>2</sub>D、CHD<sub>2</sub>、または CD<sub>3</sub> である。〕

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

R<sup>1</sup> が水素、メチル、または CD<sub>3</sub> であり；R<sup>2</sup> が CD<sub>3</sub> である、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

塩が薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

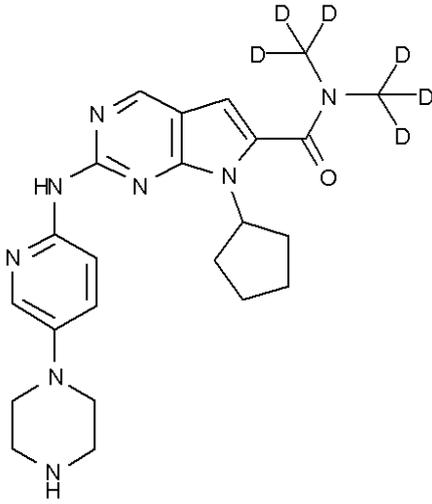
請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、CDK 4 / 6 が仲介する障害または疾患の処置剤であって、ここで、障害または疾患がマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、

T細胞リンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、および膵臓癌から成る群から選択される、処置剤。

【請求項6】

式

【化2】

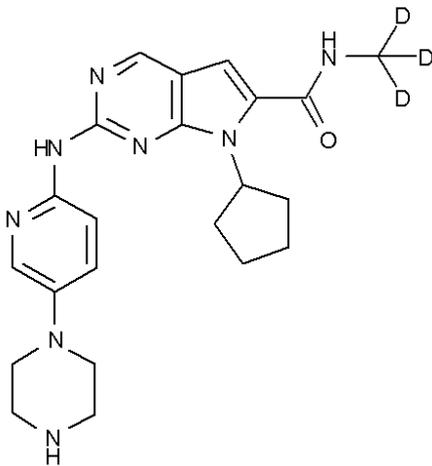


を有する 7-シクロペンチル-2-(5-ピペリジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド-d<sub>6</sub>である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

式

【化3】

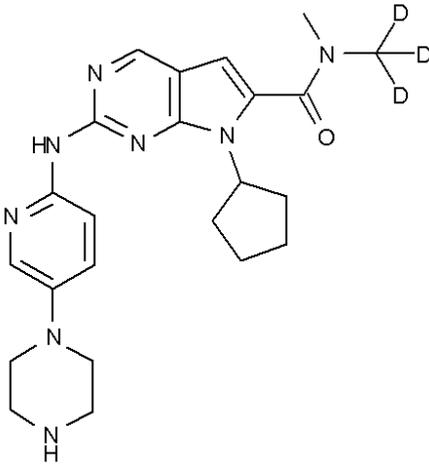


を有する 7-シクロペンチル-2-(5-ピペリジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチルアミド-d<sub>3</sub>である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

式

## 【化 4】



を有する 7 - シクロペンチル - 2 - ( 5 - ピペリジン - 1 - イル - プリジン - 2 - イルアミノ ) - 7 H - ピロロ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 6 - カルボン酸メチル(メチル - d<sub>3</sub>)アミドである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 9】

塩が薬学的に許容される塩である、請求項 6、7、または 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

請求項 6 ~ 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 11】

請求項 6 ~ 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む CDK 4 / 6 が仲介する障害または疾患の処置剤であって、ここで、障害または疾患がマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、扁平上皮細胞食道癌、脂肪肉腫、T細胞リンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、および膵臓癌から成る群から選択される、処置剤。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/EP2011/052365 |
|---|

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D487/04 C07B59/00 A61K31/519 A61P35/00<br>ADD.  |   |  |
|---|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D C07B A61K A61P   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data   |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.                              |
| Y   | WO 2007/140222 A2 (NOVARTIS AG [CH];<br>NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BRAIN<br>CHRISTOPHER THOMAS)<br>6 December 2007 (2007-12-06)<br>cited in the application<br>page 4; claim 1; examples 338,392<br>----- | 1-11   |
| Y   | US 2009/203688 A1 (GAUL CHRISTOPH [CH] ET<br>AL) 13 August 2009 (2009-08-13)<br>paragraphs [0002], [0028]; claims 1,8,9;<br>examples 262,282,440<br>-----<br>-/--   | 1-11   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |  |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>"&" document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search   |   | Date of mailing of the international search report |
| 4 July 2011   |   | 22/07/2011   |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |   | Authorized officer<br><br>Härtinger, Stefan        |

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/EP2011/052365 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A  | MORIARTY K J ET AL: "The synthesis and SAR of 2-amino-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines: A new class of Aurora-A kinase inhibitors",<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 22, 15 November 2006 (2006-11-15), pages 5778-5783, XP025106713, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/J.BMCL.2006.08.080 [retrieved on 2006-11-15] page 5778, right-hand column - page 5779, left-hand column; table 2; compound 2<br>----- | 1-11                  |
| Y,P  | WO 2010/020675 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BESONG GILBERT [GB]; BR) 25 February 2010 (2010-02-25) cited in the application page 18; claims; examples 74,58<br>-----  | 1-11                  |
| A  | NUTLEY BERNARD P ET AL: "Metabolism and pharmacokinetics of the cyclin-dependent kinase inhibitor R-roscovitine in the mouse.",<br>January 2005 (2005-01), MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS JAN 2005 LNKD-PUBMED:15657360, VOL. 4, NR. 1, PAGE(S) 125 - 139, XP002647196, ISSN: 1535-7163 abstract; figure 1<br>-----  | 1-11                  |
| A  | FOSTER A B: "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design",<br>ADVANCES IN DRUG RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 14, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1-40, XP009086953, ISSN: 0065-2490 the whole document<br>-----  | 1-11                  |
| A  | KUSHNER DJ ET AL: "Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds",<br>CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, OTTAWA, ONT, CA, vol. 77, no. 2, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 79-88, XP009086918, the whole document<br>-----   | 1-11                  |

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/052365

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |                  |            |
|--|------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------|
| WO 2007140222 A2                       | 06-12-2007       | AR 061124 A1            | 06-08-2008       |                  |            |
|  |                  | AU 2007267645 A1        | 06-12-2007       |                  |            |
|  |                  | CA 2652044 A1           | 06-12-2007       |                  |            |
|  |                  | CL 15042007 A1          | 09-05-2008       |                  |            |
|  |                  | CN 101594871 A          | 02-12-2009       |                  |            |
|  |                  | CR 10433 A              | 15-01-2009       |                  |            |
|  |                  | EA 200802332 A1         | 30-06-2009       |                  |            |
|  |                  | EC SP088910 A           | 30-12-2008       |                  |            |
|  |                  | EP 2029145 A2           | 04-03-2009       |                  |            |
|  |                  | JP 2009538341 A         | 05-11-2009       |                  |            |
|  |                  | KR 20090014219 A        | 06-02-2009       |                  |            |
|  |                  | MA 30557 B1             | 01-07-2009       |                  |            |
|  |                  | PE 02632008 A1          | 12-05-2008       |                  |            |
|  |                  | SM AP200800069 A        | 23-12-2008       |                  |            |
|  |                  | US 2009318441 A1        | 24-12-2009       |                  |            |
|  |                  | UY 30369 A1             | 02-01-2008       |                  |            |
|  |                  | ZA 200809382 A          | 27-01-2010       |                  |            |
|  |                  | US 2009203688 A1        | 13-08-2009       | AR 070558 A1     | 21-04-2010 |
|  |                  |                         |                  | AU 2009211338 A1 | 13-08-2009 |
|  |                  |                         |                  | CA 2714177 A1    | 13-08-2009 |
| CN 101981036 A                         | 23-02-2011       |                         |                  |                  |            |
| EC SP10010463 A                        | 30-10-2010       |                         |                  |                  |            |
| EP 2247591 A1                          | 10-11-2010       |                         |                  |                  |            |
| WO 2009098236 A1                       | 13-08-2009       |                         |                  |                  |            |
| JP 2011511034 A                        | 07-04-2011       |                         |                  |                  |            |
| KR 20100119786 A                       | 10-11-2010       |                         |                  |                  |            |
| PA 8815201 A1                          | 17-09-2009       |                         |                  |                  |            |
| PE 14852009 A1                         | 26-10-2009       |                         |                  |                  |            |
| SM AP201000104 A                       | 12-11-2010       |                         |                  |                  |            |
| UY 31631 A1                            | 30-09-2009       |                         |                  |                  |            |
| WO 2010020675 A1                       | 25-02-2010       | AR 073116 A1            | 13-10-2010       |                  |            |
|  |                  | AU 2009284098 A1        | 25-02-2010       |                  |            |
|  |                  | CA 2734802 A1           | 25-02-2010       |                  |            |
|  |                  | EP 2331547 A1           | 15-06-2011       |                  |            |
|  |                  | US 2010105653 A1        | 29-04-2010       |                  |            |
|  |                  | US 2011152244 A1        | 23-06-2011       |                  |            |
|  |                  | UY 32067 A              | 26-03-2010       |                  |            |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.            | F I                 | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------------------|------------|
| A 6 1 P 15/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 0 5 |            |
| A 6 1 P 1/00 (2006.01)  | A 6 1 P 15/00       |            |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 1/00        |            |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00       |            |
| A 6 1 P 1/18 (2006.01)  | A 6 1 P 17/00       |            |
|                         | A 6 1 P 1/18        |            |
|                         | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |            |

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

(72) 発明者 クリストファー・トーマス・ブレイン  
 アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5  
 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレ  
 イテッド

(72) 発明者 ローレンス・プラス・ペレズ  
 アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5  
 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレ  
 イテッド

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF03 GG04 HH04  
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA66 ZA81  
 ZA89 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20

## 【要約の続き】

物は CDK 4 / 6 阻害剤であり、CDK 4 / 6 が仲介する疾患および障害、例えばマントル細胞リンパ腫、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、黒色腫、扁平上皮細胞食道癌および乳癌を含む癌の処置に有用である。本発明はさらに本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はなおさらに本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を使用する CDK 4 / 6 活性の阻害方法およびそれと関連する障害の処置に関する。