

(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2011-515401

(P2011-515401A)

(43) 公表日 平成23年5月19日(2011.5.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 140	4C050
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C086
A61K 31/5025 (2006.01)	C07D 487/04 142	
A61K 31/53 (2006.01)	A61K 31/519	
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/5025	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

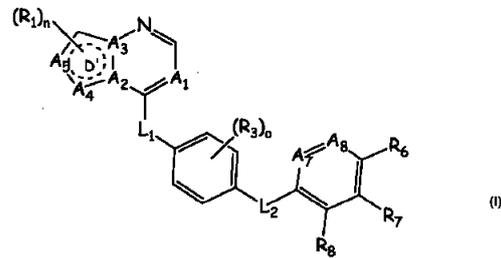
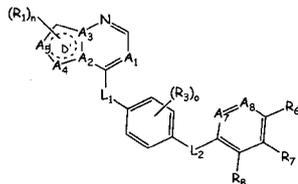
(21) 出願番号 特願2011-500814 (P2011-500814)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月19日 (2009. 3. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年11月4日 (2010. 11. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/001785
 (87) 国際公開番号 W02009/117157
 (87) 国際公開日 平成21年9月24日 (2009. 9. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/070, 333
 (32) 優先日 平成20年3月20日 (2008. 3. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 シーイー 91320,
 サウザンド オークス, ワン アムジェン
 センター ドライブ
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ホワイト, ライアン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ・02
 144, サマービル, ウイロー・アベニュー・34, ユニット・1
 (72) 発明者 ヒューマン, ジエイソン・ピー
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ・02
 215, ポストン, ピーコン・ストリート
 ・901, アpartment・5
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オーロラキナーゼモジュレーターおよび使用方法

(57) 【要約】

本発明は、オーロラキナーゼタンパク質の活性を調節することが可能であって、それによって、オーロラキナーゼの活性に関連する様々な病状および状態に作用する、一般式 (I)



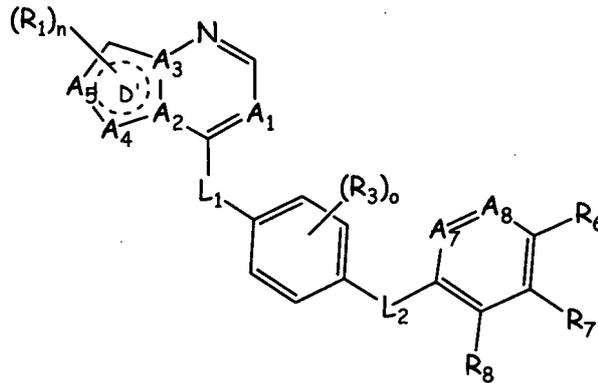
を有する化合物 (ここで、A¹ - 5 および 7 - 8、D¹、L¹、L²、R¹、R³、R⁶ - 8、n および o は、本明細書で定義される。) および合成中間体に関する。例えば、前記化合物は、細胞周期および細胞増殖の過程に作用して、癌および癌関連疾患を治療することが可能である。本発明は、前記化合物を含めた医薬組成物、およびオーロラキナーゼの活性に関連する病状を治療する方法も含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



I

またはこれらの立体異性体もしくは薬学的に許容される塩〔式中、

A^1 は、N または CR^2 であり；

D' は、 A^2 および A^3 の一方が、独立に N であり、 A^2 および A^3 の他方が C であり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に、N または CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり、但し、 A^4 および A^5 の両方は、独立に N ではなく；

L^1 および L^2 のそれぞれは、独立に、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ または $-CR^4R^4-$ であり、ここで、各 R^4 は、独立に、H、ハロ、OH、 C_{1-6} アルコキシル、 $NH-C_{1-6}$ アルキル、CN または C_{1-6} アルキルであり；

A^7 および A^8 のそれぞれは、独立に、N または CR^5 であり、但し、 A^7 および A^8 の少なくとも 1 つは N であり；

各 R^1 は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-OC(O)NR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式、6 - 12 員二環式、もしくは 7 - 14 員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子、または三環式の場合は 1 - 9 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^9 の 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

10

20

30

40

50

各 R^3 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは -C(O)R⁹ であり；

R⁵ は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは -C(O)R⁹ であり；

R⁶、R⁷ および R⁸ のそれぞれは、独立に R⁹ であり；

代替的には、R⁶ または R⁸ のいずれかは、独立に、R⁷ およびこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、N または S から選択される 1 - 3 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 5 員または 6 員環を形成し、前記環は、独立に、R⁹ の 1 - 4 個の置換基で場合によって置換されており；

各 R⁹ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシル、SR¹⁰、OR¹⁰、NR⁴R¹⁰、C(O)R¹⁰、COOR¹⁰、C(O)NR⁴R¹⁰、NR⁴C(O)R¹⁰、NR⁴C(O)NR⁴R¹⁰、NR⁴(COOR¹⁰)、S(O)₂R¹⁰、S(O)₂NR⁴R¹⁰、NR⁴S(O)₂R¹⁰、NR⁴S(O)₂NR⁴R¹⁰、または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式もしくは 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、R¹⁰、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO₂、NH₂、OH、オキソ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R¹⁰ は、H、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式もしくは 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO₂、NH₂、OH、オキソ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

n は、0、1 または 2 であり；

10

20

30

40

50

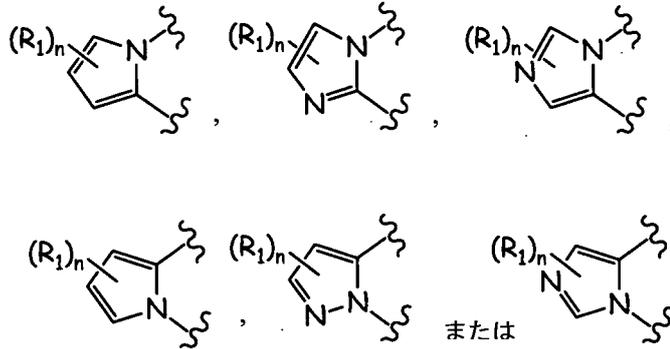
o は、0、1 または 2 であり、

但し、前記化合物は、4 - フェニル - N - (4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル - オキシ) フェニル) フタラジン - 1 - アミンではない。]。

【請求項 2】

縮合環 D' が、

【化 2】



10

[式中、R¹ および n は、請求項 1 で定義された通りである。] であり；

A⁷ および A⁸ のそれぞれが、独立に、N であり；

L¹ が、- O -、- S - または - NR⁴ - であり；

L² が、- NR⁴ (ここで、各 R⁴ は、独立に、請求項 1 で定義された通りである。) である、請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 3】

R⁶ が、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式または 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ -、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ -、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、R¹⁰、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO₂、NH₂、O、H、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ -、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

30

R⁷ および R⁸ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N または S から選択される 1 - 3 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 5 員または 6 員環を形成し、前記環は、独立に、R⁹ の 1 - 4 個の置換基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

A¹ が、N または CR² であり；

L¹ が、- O -、- S - または - NR⁴ - であり；

40

L² が - NR⁴ - であり；

R⁶ が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ - ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3 - ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ - ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オ

50

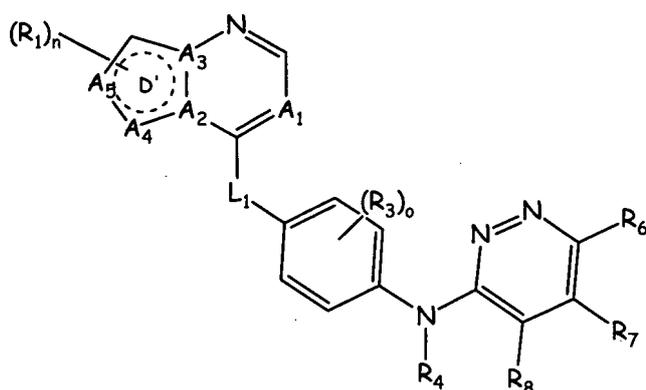
キサゾリニル、イソキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されており；

R^7 および R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、 R^9 の1-4個の置換基で独立に場合によって置換されているフェニル環を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式 I I

【化3】



II

または薬学的に許容されるこれらの塩

[式中、

A^1 がNである場合、 D' は、 A^2 がCであり、 A^3 がNであり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立にCR¹である縮合ヘテロアリアル環であり、または

A^1 がCR²である場合、 D' は、 A^2 がNであり、 A^3 がCであり、 A^4 がNであり、 A^5 がCR¹である縮合ヘテロアリアル環であり；

L^1 は、-O-、-S-、または-NR⁴-であり；

各R¹ は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、-SR⁹、-OR⁹、-NR⁹R⁹、-C(O)R⁹、-COOR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹C(O)R⁹、-NR⁹C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹(COOR⁹)、-OC(O)NR⁹R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂R⁹または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3-8員単環式、6-12員二環式、もしくは7-14員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1-3個のヘテロ原子、二環式の場合は1-6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1-9個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル

のそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^9 の 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキルアミノ-、 C_{1-6} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{1-6} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

各 R^3 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

R^4 は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式または 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に R^9 であり；

代替的には、 R^7 および R^8 は、独立に、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、N または S から選択される 1 - 3 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 5 員または 6 員環を形成し、前記環は、独立に、 R^9 の 1 - 4 個の置換基で場合によって置換されており；

各 R^9 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 SR^{10} 、 OR^{10} 、 NR^4R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式もしくは 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R^{10} は、H、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル

、 C_{1-10} - チオアルコキシルまたは完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式もしくは6 - 12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、CN、NO₂、NH₂、OH、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

nは、0、1、2または3であり；

oは、0、1または2である。]を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

A¹がNであり、D'が、A²がCであり、A³がNであり、A⁴およびA⁵のそれぞれが、独立にCR¹である縮合ヘテロアリアル環であり；

R⁶が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ - ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3 - ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ - ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾオキサジニル、1,3 - ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが、独立に、R¹⁰、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、CN、NO₂、NH₂、OH、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

R⁷およびR⁸が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択される1 - 3個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の5員または6員環を形成し、前記環が、独立に、R⁹の1 - 4個の置換基で場合によって置換されている、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

A¹がCR²であり、D'が、A²がNであり、A³がCであり、A⁴がNであり、A⁵がCR¹である縮合ヘテロアリアル環であり；

R⁶が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ - ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3 - ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ - ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オ

10

20

30

40

50

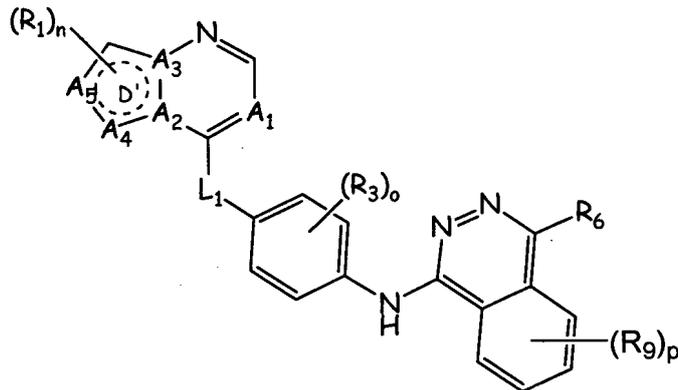
キサゾリニル、イソキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されており；

R^7 および R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の5員または6員環を形成し、前記環が、独立に、 R^9 の1-4個の置換基で場合によって置換されている、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

式III

【化4】



III

または薬学的に許容されるこれらの塩 [式中、

A^1 は、Nまたは CR^2 であり；

D^1 は、 A^2 および A^3 の一方が、独立にNであり、 A^2 および A^3 の他方がCであり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に、Nまたは CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり、但し、 A^4 および A^5 の両方は、独立にNではない；

L^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ または $-CR^4R^4-$ であり；

各 R^1 は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-OC(O)NR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3-8員単環式、6-12員二環式、もしくは7-14員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1-3個のヘテロ原子、二環式の場合は1-6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1-9個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -

10

20

30

40

50

C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^9 の 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{2-6} - アルケニル、 C_{2-6} - アルキニル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-6} - アルキルアミノ -、 C_{1-6} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{1-6} - チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

各 R^3 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

R^4 は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式または 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

各 R^9 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシル、 SR^{10} 、 OR^{10} 、 NR^4R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式もしくは 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R^{10} は、H、アセチル、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルまたは完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式もしくは 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_1

10

20

30

40

50

- 10 - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

n は、0、1、2 または 3 であり；

o は、0、1 または 2 であり；

p は、0、1 または 2 である。] を有する、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

A^1 が N であり、 D' が、 A^2 が C であり、 A^3 が N であり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に、 CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり；

R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ - ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2, 3 - ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ - ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが、独立に、 R^{10} 、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されている、請求項 8 に記載の化合物。

20

30

【請求項 10】

A^1 が CR^2 であり、 D' が、 A^2 が N であり、 A^3 が C であり、 A^4 が N であり、 A^5 が CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり；

R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ - ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2, 3 - ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ - ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが、独立に、 R^{10} 、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} -

40

50

10 - アルキルアミノ -、C₁ - 10 - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されている、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

- 4 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - N - (4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 4 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - N - (4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - ((2 - シクロプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- N - (4 - ((2 - シクロプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン; 10
- N - (4 - ((2 - シクロプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - N - (4 - (ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン; 20
- 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - N - (4 - (ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - ((2 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)スルファニル)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- N - (4 - ((2 - ((2 - (メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン;
- N - (4 - ((2 - ((2 - (メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - 1 - フタラジンアミン; 30
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - ((2 - ((2 - (メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン;
- 7 - ((4 - ((4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - オール;
- N - (4 - ((5 - クロロピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イル)チオ)フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン; および
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - ((5 - クロロピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イル)チオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミンから選択される 40
- 、請求項 1 に記載の化合物、またはこの立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

薬学的に許容される賦形剤および請求項 1 から 11 のいずれかに記載の有効用量の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 13】

癌の治療に使用するための請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

乳房腫瘍、肺腫瘍、結腸腫瘍、膵臓腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、胆嚢腫瘍、食道腫瘍、子宮頸部腫瘍、胃腫瘍、前立腺腫瘍、甲状腺腫瘍またはこれらの組合せから選択される腫瘍の治療に使用するための請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物。 50

【請求項 15】

(a) 膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚の癌から選択される固形または血液学的由来の腫瘍、(b) 白血病、急性リンパ球白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫およびパーケットリンパ腫から選択されるリンパ系の造血性腫瘍、(c) 急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病から選択される骨髄系の造血性腫瘍、(d) 線維肉腫および横紋筋肉腫から選択される間葉起源の腫瘍、(e) 星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫から選択される中枢および末梢神経系の腫瘍、ならびに(f) メラノーマ、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞性癌またはカポジ肉腫から選択される癌疾患の治療に使用するための請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 16】

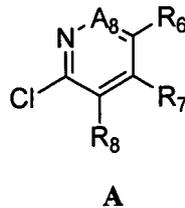
(a) 膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚の癌から選択される固形または血液学的由来の腫瘍、(b) 白血病、急性リンパ球白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫およびパーケットリンパ腫から選択されるリンパ系の造血性腫瘍、(c) 急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病から選択される骨髄系の造血性腫瘍、(d) 線維肉腫および横紋筋肉腫から選択される間葉起源の腫瘍、(e) 星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫から選択される中枢および末梢神経系の腫瘍、ならびに(f) メラノーマ、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞性癌またはカポジ肉腫から選択される癌疾患の治療用の薬物を製造するための請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物の使用。

20

【請求項 17】

式 A の化合物

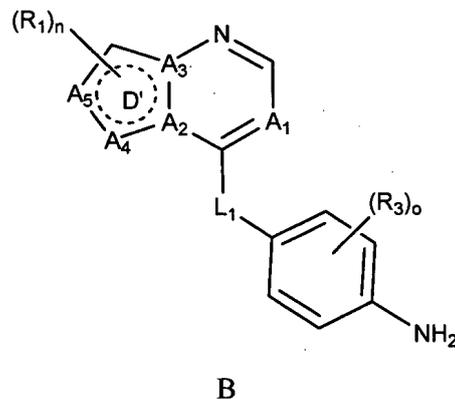
【化 5】



30

を式 B の化合物

【化 6】



40

[式中、式 A の化合物の A⁸ ならびに R⁶ - ⁸ および式 B の化合物の A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、L¹、R¹、A³ および n および o は、式 I の化合物を作製するために、請求項 1 で定義された通りである] と反応させるステップを含む、請求項 1 に記載の化合物を作製する方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年3月20日に出願した米国特許仮出願第61/070,333号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。）の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、医薬品の分野に関し、より詳細には、オーロラキナーゼを調節するのに有用な化合物および組成物、ならびに細胞増殖を管理し、癌を治療するための使用および方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

癌は、人類を苦しめる最も広まった疾患の1つであり、世界的に主要な死因である。過去20年間にわたって、多くの様々なタイプの癌の1つまたは複数に対する有効な治療または治癒法を見出す試みの中で、多くのグループが多大な量の時間、労力および財源をつぎ込んできた。しかし、現在のところ、利用可能な癌治療および療法のうち、なんらかのかなりの程度の成功を示すものは少数のみである。

【0004】

癌は、制御されていない細胞増殖で特徴付けられることが多い。細胞周期を通して増殖の進行を制御する、細胞経路に関与する1つまたは複数の遺伝子に対する損傷は、典型的には細胞増殖の正常な制御の喪失を引き起こす。これらの遺伝子は、様々なタンパク質をコードし、これは、タンパク質のリン酸化を含めた事象のカスケードに関与して、細胞周期進行および細胞増殖をもたらす。特に、細胞周期カスケードおよびタンパク質のリン酸化において役割を果たす様々なキナーゼタンパク質が同定されている。

【0005】

細胞周期および、したがって、細胞増殖において役割を果たすことが判明したタンパク質の1つのクラスには、オーロラキナーゼファミリーのタンパク質がある。オーロラキナーゼは、セリン/スレオニンキナーゼファミリーのタンパク質の酵素であり、これは、細胞周期の有糸分裂期の間タンパク質のリン酸化において重要な役割を果たす。オーロラキナーゼファミリーの3種の知られているメンバー、オーロラA、オーロラBおよびオーロラC（それぞれ、一般的にオーロラ2、オーロラ1、およびオーロラ3とも称される。）が存在する。

【0006】

哺乳動物の細胞周期における各オーロラキナーゼメンバーの具体的機能が研究されてきた。オーロラ-Aは、間期の間中心体に局在し、中心体の成熟にとっておよび紡錘体形成の間に分離を維持するために重要である。オーロラ-Bは、細胞周期のG2期において、中期まで動原体に局在化し、後期の後に中央体に移動する。オーロラ-Cは、減数分裂においてのみ機能すると考えられていたが、より最近になって、より密接にオーロラ-Bに関係しており、有糸分裂においていくつかの重複する機能および類似の局在化パターンを示すことが見出された。各オーロラキナーゼは、高度に保存された触媒ドメインおよび変動的なサイズの極めて短いN-末端ドメインを含む、共通の構造を共有していることは明らかである（R. Giet and C. Prigent, J. Cell. Sci., 112: 3591-3601 (1999) 参照）。

【0007】

オーロラキナーゼは、癌の治療に対する有望な標的であるようである。オーロラキナーゼは、結腸、乳房、肺、膵臓、前立腺、膀胱、頭部、頸部、子宮頸部、および卵巣の癌を含む、様々なタイプの癌において過剰発現される。オーロラ-A遺伝子は、乳房、結腸、卵巣、肝臓、胃および膵臓の腫瘍のサブセットで見られるアンプリコンの一部である。オーロラ-Bも大部分の主要な腫瘍タイプにおいて過剰発現されることが判明している。げっ歯類の線維芽細胞中のオーロラ-Bの過剰発現は、形質転換を誘導し、オーロラ-Bが発がん性であることを示唆している。より最近では、オーロラ-BのmRNA発現が、ヒ

10

20

30

40

50

ト乳癌における染色体不安定性と関連付けられている (Y. Miyoshiら、Int. J. Cancer、92:370-373(2001))。

【0008】

さらに、いくつかのグループ (parties) による1種または複数のオーロラキナーゼの阻害が、いくつかの腫瘍細胞系において細胞増殖を阻害し、アポトーシスを誘発することが示されている。特に、オーロラの阻害は、細胞周期を停止させ、アポトーシスを介してプログラム細胞死を促進することが見出されている。したがって、オーロラキナーゼタンパク質の阻害薬を見出すことに強い関心が存在している。

【0009】

したがって、オーロラキナーゼの阻害は、新規な抗癌薬の開発のための有望なアプローチとみなされてきた。例えば、WO 04/039774には、オーロラキナーゼの阻害を介して癌を治療するためのアザ-キナゾリノンが記載されており、WO 04/037814には、オーロラ-2キナーゼの阻害を介して癌を治療するためのインダゾリノンが記載されており、WO 04/016612には、オーロラキナーゼの阻害を介して癌を治療するための2,6,9-置換プリン誘導体が記載されており、WO 04/000833には、オーロラ媒介疾患を治療するのに有用な3および4置換ピリミジン化合物が記載されており、WO 04/092607には、オーロラキナーゼのアゴニストまたはアンタゴニストとしての化合物をスクリーニング、設計および評価するのに有用な結晶が記載されており、米国特許第6,919,338号およびWO 03/055491のそれぞれには、オーロラ-2キナーゼの阻害薬として置換キナゾリン誘導体が記載されている。

10

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第04/039774号

【特許文献2】国際公開第04/037814号

【特許文献3】国際公開第04/016612号

【特許文献4】国際公開第04/000833号

【特許文献5】国際公開第04/092607号

【特許文献6】米国特許第6,919,338号明細書

【特許文献7】国際公開第03/055491号

30

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】R. Giet and C. Prigent、J. Cell. Sci.、112:3591-3601(1999)

【非特許文献2】Y. Miyoshiら、Int. J. Cancer、92:370-373(2001)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、1種または複数のオーロラキナーゼ酵素を調節し、癌を含む、オーロラキナーゼ媒介の状態および/または疾患を治療するのに有用な新規なクラスの化合物を提供する。

40

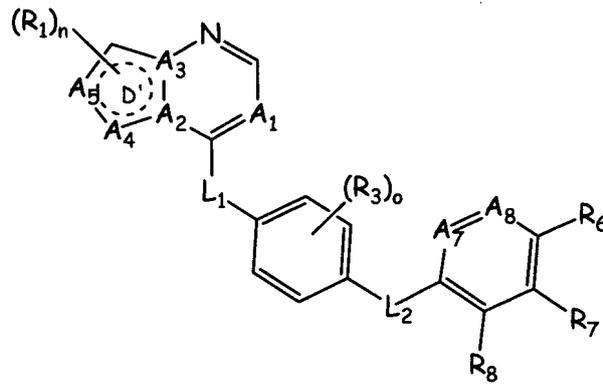
【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の一実施形態において、薬学的に許容されるその塩を含む化合物は、一般に、式I

【0014】

【化 1】



I

(式中、 $A^1 - 5$ および $7 - 8$ 、 D' 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^3 、 $R^6 - 8$ 、 n および o は、本明細書で定義される。) によって定義される。

【0015】

別の実施形態において、本発明は、構造が上記式 I と類似している、式 II、II - A、II - B および III の化合物を提供する。本発明は、式 I - III の化合物およびこのような方法において有用な中間体を作製する方法も提供する。

【0016】

本発明によって提供される化合物は、オーロキナーゼ調節活性、特に阻害活性を有する。この目的のために、本発明は、癌の治療的、予防的、急性的または慢性的処置のための医薬組成物（本明細書では「薬物」とも称される。）の調製および製造における、これらの化合物（遊離の塩基としてまたは薬学的に許容されるこの塩の形態として）の使用をさらに提供する。したがって、本発明の化合物は、抗癌薬物およびオーロキナーゼ活性の阻害を介して障害を減弱または予防するための薬物を製造するのに有用である。例えば、一実施形態において、本発明は、少なくとも 1 種の薬学的に許容される添加剤と組み合わせて治療有効量の式 I、II、II - A、II - B または III の化合物を含む医薬組成物を提供する。

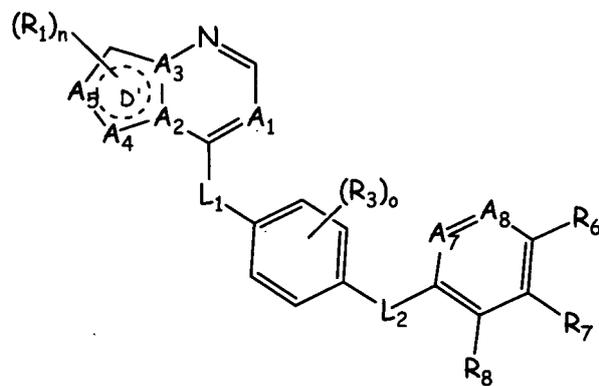
【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明の一実施形態において、癌および炎症を含めた、オーロキナーゼおよび関連した障害を治療するのに有用な化合物は、式 I

【0018】

【化 2】



I

またはこれらの立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、もしくは薬学的に許容される塩の形態 [式中、

A^1 は、N または CR^2 であり；

10

20

30

40

50

D¹ は、A² および A³ の一方が、独立に N であり、A² および A³ の他方が C であり、A⁴ および A⁵ のそれぞれが、独立に、N または CR¹ である縮合ヘテロアリアル環であり、但し、A⁴ および A⁵ の両方は、独立に N ではなく；

L¹ および L² のそれぞれは、独立に、-O-、-NR⁴-、-S-、-C(O)-、-S(O)-、-SO₂- または -CR⁴R⁴- であり、ここで、各 R⁴ は、独立に、H、ハロ、OH、C₁₋₆ アルコキシル、NH-C₁₋₆ アルキル、CN または C₁₋₆ アルキルであり；

A⁷ および A⁸ のそれぞれは、独立に、N または CR⁵ であり、但し、A⁷ および A⁸ の少なくとも 1 つは N であり；

各 R¹ は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、S
H、NO₂、NH₂、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシル、-SR⁹、-OR⁹、-NR⁹R⁹、-C(O)R⁹、-COOR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹C(O)R⁹、-NR⁹C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹(COOR⁹)、-OC(O)NR⁹R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂R⁹ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3-8 員単環式、6-12 員二環式、もしくは 7-14 員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1-6 個のヘテロ原子、または三環式の場合は 1-9 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、R⁹ の 1-5 個の置換基で場合によって置換されており；

R² は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは -C(O)R⁹ であり；

各 R³ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは -C(O)R⁹ であり；

R⁵ は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは -C(O)R⁹ であり；

R⁶、R⁷ および R⁸ のそれぞれは、独立に R⁹ であり；

代替的には、R⁶ または R⁸ のいずれかは、独立に、R⁷ およびこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 5 員または 6 員環を形成し、前記環は、独立に、R⁹ の 1-4 個の置換基で場合によって置換されており；

各 R⁹ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、

10

20

30

40

50

C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシル、 SR^{10} 、 OR^{10} 、 NR^4R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ 、または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式もしくは6 - 12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

R^{10} は、H、アセチル、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルまたは完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式もしくは6 - 12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、ベンジルまたはフェニルの1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

n は、0、1または2であり；

o は、0、1または2であり、

但し、前記化合物は、4 - フェニル - N - (4 - (ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル - オキシ)フェニル)フタラジン - 1 - アミンではない。]で定義される。

【0019】

本発明は、4 - フェニル - N - (4 - (ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル - オキシ)フェニル)フタラジン - 1 - アミンの化合物、または薬学的に許容されるこの塩を含まないことは注目に値する。

【0020】

別の実施形態において、式Iは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、

A^1 が、Nまたは CR^2 であり；

L^1 が、-O-、-S-または- NR^4 -であり；

L^2 が- NR^4 -であり；

R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ - ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジ

10

20

30

40

50

アゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されており；

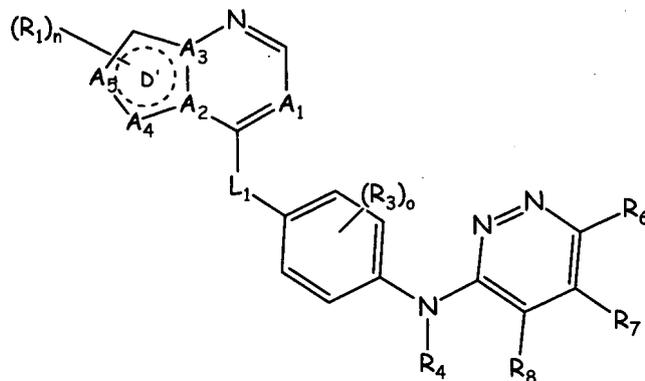
R^7 および R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の5員または6員環を形成し、前記環は、 R^9 の1-4個の置換基で独立に場合によって置換されている化合物を含む。

【0021】

本発明の別の実施形態において、オーロラキナーゼならびに癌および炎症を含む関連した障害を治療するのに有用な化合物、および薬学的に許容されるこれらの塩は、一般に式IIによって定義される

【0022】

【化3】



II

[式中、

A^1 がNである場合、 D' は、 A^2 がCであり、 A^3 がNであり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に CR^1 である縮合ヘテロアリール環であり、または

A^1 が CR^2 である場合、 D' は、 A^2 がNであり、 A^3 がCであり、 A^4 がNであり、 A^5 が CR^1 である縮合ヘテロアリール環であり；

L^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^4-$ であり；

各 R^1 は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-OC(O)NR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3-8員単環式、6-12員二環式、もしくは7-14員

10

20

30

40

50

三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1 - 9個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^9 の1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキルアミノ-、 C_{1-6} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{1-6} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

各 R^3 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

R^4 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式または6 - 12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に R^9 であり；

代替的には、 R^7 および R^8 は、独立に、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択される1 - 3個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の5員または6員環を形成し、前記環は、独立に、 R^9 の1 - 4個の置換基で場合によって置換されており；

各 R^9 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 SR^{10} 、 OR^{10} 、 NR^4R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式もしくは6 - 12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ - 、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ - 、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

R^{10} は、H、アセチル、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ - 、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ - 、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルまたは完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式もしくは 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ - 、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ - 、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-10} - アルキルアミノ - 、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ - 、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

n は、0、1、2 または 3 であり；

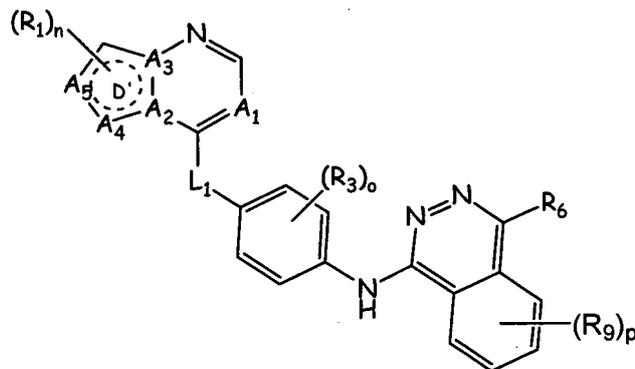
o は、0、1 または 2 である。]

【0023】

別の実施形態において、本発明の化合物には、式 III の化合物

【0024】

【化 4】



III

または薬学的に許容されるこれらの塩 [式中、

A^1 は、N または CR^2 であり；

D' は、 A^2 および A^3 の一方が、独立に N であり、 A^2 および A^3 の他方が C であり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に、N または CR^1 である縮合ヘテロアリーール環であり、但し、 A^4 および A^5 の両方は、独立に N ではない；

L^1 は、- O -、- NR^4 -、- S -、- C(O) -、- S(O) -、- SO_2 - または - CR^4R^4 - であり；

各 R^1 は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ - 、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ - 、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシル、- SR^9 、- OR^9 、- NR^9R^9 、- C(O) R^9 、- $COOR^9$ 、- $OC(O)R^9$ 、- $C(O)C(O)R^9$ 、- $C(O)NR^9R^9$ 、- $NR^9C(O)R^9$ 、- $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、- $NR^9(COOR^9)$ 、- $OC(O)NR^9R^9$ 、- $S(O)_2R^9$ 、- $S(O)_2R^9$ 、- $S(O)_2NR^9R^9$

、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式、6 - 12員二環式、もしくは7 - 14員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1 - 9個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^9 の1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキルアミノ-、 C_{1-6} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{1-6} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

各 R^3 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

R^4 は、Hまたは C_{1-6} -アルキルであり；

R^6 は、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式または6 - 12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

各 R^9 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 SR^{10} 、 OR^{10} 、 NR^4R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3 - 8員単環式もしくは6 - 12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1 - 3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1 - 6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1 - 5個の置換基で場合によって置換されており；

10

20

30

40

50

R¹⁰は、H、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の3-8員単環式もしくは6-12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1-3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1-6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、CN、NO₂、NH₂、OH、オキソ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されており；

nは、0、1、2または3であり；
 oは、0、1または2であり；
 pは、0、1または2である。]を含む。

【0025】

したがって、式I、IIおよびIIIのD'環は、少なくとも1個から最大三(3)個までの窒素原子を含むヘテロ芳香環である。

【0026】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIの化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、A¹がNである化合物を含む。

【0027】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIの化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、A¹がCR²である化合物を含む。

【0028】

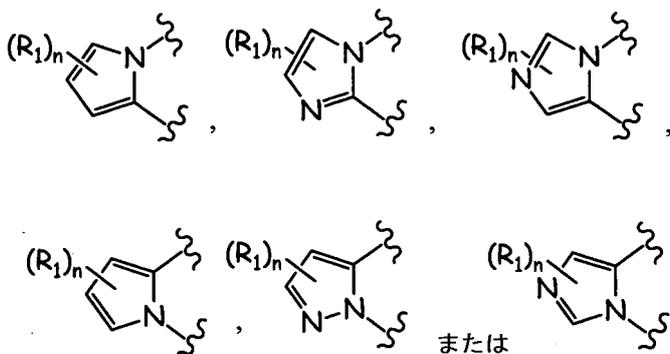
別の実施形態において、式I、IIおよびIIIの化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、A¹がCR²である化合物(ここで、R²は、Hまたはハロゲンのいずれかである。)を含む。

【0029】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIの化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、D'が、

【0030】

【化5】



[式中、R¹およびnは、上記式I、IIおよびIIIで定義された通りである。]である化合物を含む。

【0031】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIの化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、D'が、

10

20

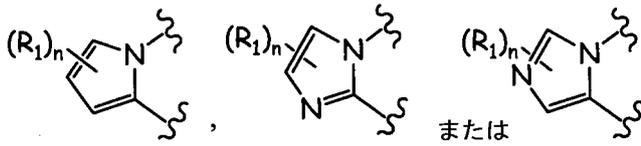
30

40

50

【 0 0 3 2 】

【 化 6 】



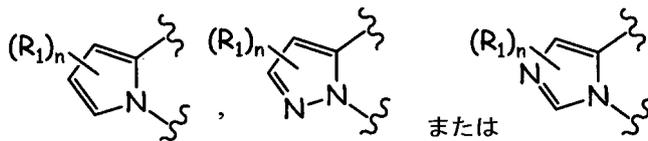
[式中、 R^1 および n は、式 I、II および III で定義された通りである。] である化合物を含む。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態において、式 I、II および III の化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、D' が、

【 0 0 3 4 】

【 化 7 】



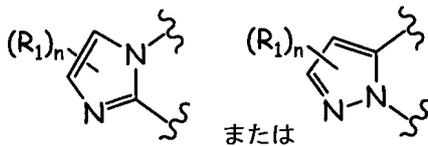
[式中、 R^1 および n は、式 I、II および III で定義された通りである。] である化合物を含む。

【 0 0 3 5 】

別の実施形態において、式 I、II および III の化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、D' が、

【 0 0 3 6 】

【 化 8 】



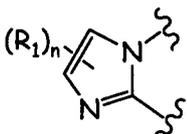
[式中、 R^1 および n は、式 I、II および III で定義された通りである。] である化合物を含む。

【 0 0 3 7 】

別の実施形態において、式 I、II および III の化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、D' が、

【 0 0 3 8 】

【 化 9 】



[式中、 R^1 および n は、式 I、II および III で定義された通りである。] である化合物を含む。

【 0 0 3 9 】

別の実施形態において、式 I、II および III の化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、D' が、

【 0 0 4 0 】

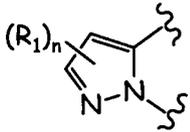
10

20

30

40

【化10】



[式中、 R^1 および n は、式 I、II および III で定義された通りである。] である化合物を含む。

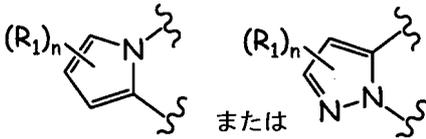
【0041】

別の実施形態において、式 I、II および III の化合物は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 D' が、

10

【0042】

【化11】



[式中、 R^1 および n は、式 I、II および III で定義された通りである。] である化合物を含む。

【0043】

20

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^1 が N である場合、 D' は、 A^2 が C であり、 A^3 が N であり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に CR^1 である縮合ヘテロアリアル環である、または A^1 が CR^2 である場合、 D' は、 A^2 が N であり、 A^3 が C であり、 A^4 が N であり、 A^5 が CR^1 である縮合ヘテロアリアル環である化合物を含む。

【0044】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^1 が N である場合、 D' は、 A^2 が C であり、 A^3 が N であり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に CR^1 である縮合ヘテロアリアル環である化合物を含む。

30

【0045】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^1 が CR^2 である場合、 D' は、 A^2 が N であり、 A^3 が C であり、 A^4 が N であり、 A^5 が CR^1 である縮合ヘテロアリアル環である化合物を含む。

【0046】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^7 が N であり、 A^8 が CR^5 である化合物を含む。

【0047】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^8 が N であり、 A^7 が CR^5 である化合物を含む。

40

【0048】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^7 および A^8 のそれぞれが N である化合物を含む。

【0049】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -O- である化合物を含む。

【0050】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -NR⁴- である化合物を含む。

【0051】

50

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -NH- である化合物を含む。

【0052】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -S- である化合物を含む。

【0053】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -C(O)- である化合物を含む。

【0054】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -S(O)- である化合物を含む。

10

【0055】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -SO₂- である化合物を含む。

【0056】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^1 が -CR⁴R⁴- である化合物を含む。

【0057】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -O- である化合物を含む。

20

【0058】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -NR⁴- である化合物を含む。

【0059】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -NH- である化合物を含む。

【0060】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -S- である化合物を含む。

【0061】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -C(O)- である化合物を含む。

30

【0062】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -S(O)- である化合物を含む。

【0063】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -SO₂- である化合物を含む。

【0064】

別の実施形態において、式 I は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 L^2 が -CR⁴R⁴- である化合物を含む。

40

【0065】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^1 が、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシル、-SR⁹、-OR⁹、-NR⁹R⁹ または -C(O)R⁹ である化合物を含む。

【0066】

50

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R¹ が、独立に、COOR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹C(O)R⁹、-NR⁹C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹(COOR⁹)、-OC(O)NR⁹R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹ または -NR⁹S(O)₂R⁹ である化合物を含む。

【0067】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R¹ が、独立に、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式、6 - 12 員二環式、または 7 - 14 員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子、または三環式の場合は 1 - 9 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、R⁹ の 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

10

【0068】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R¹ が、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシル、-SR⁹、-OR⁹、-NR⁹R⁹、-C(O)R⁹、-COOR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹C(O)R⁹、-NR⁹C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹(COOR⁹)、-OC(O)NR⁹R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂R⁹ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式、6 - 12 員二環式、もしくは 7 - 14 員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子、または三環式の場合は 1 - 9 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、R⁹ の 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

20

30

【0069】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R¹ が、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO₂、NH₂、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシル、-SR⁹、-OR⁹、-NR⁹R⁹、-C(O)R⁹、-COOR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹C(O)R⁹、-NR⁹C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹(COOR⁹)、-OC(O)NR⁹R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂R⁹ であり、ここで、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-

40

50

、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれは、独立に、 R^9 の1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

【0070】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^1 が、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキルアミノ-、 C_{1-6} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{1-6} -チオアルコキシル、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-OC(O)NR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$ であり、ここで、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキルアミノ-、 C_{1-6} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{1-6} -チオアルコキシルのそれぞれは、独立に、 R^9 の1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

10

【0071】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^1 が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ である化合物を含む。

20

【0072】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^2 が、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ である化合物を含む。

30

【0073】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^2 が、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルコキシルまたは C_{1-10} -アルキルである化合物を含む。

【0074】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^2 が、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、ハロアルキル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、メチル、エチル、プロピル、メトキシル、エトキシル、シクロプロピルまたはアセチルである化合物を含む。

40

【0075】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIには、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^3 が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ である化合物を含む。

【0076】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態

50

と組み合わせて、各 R^3 が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルコキシルまたは C_{1-10} -アルキルである化合物を含む。

【0077】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^3 が、独立に、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、ハロアルキル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、メチル、エチル、プロピル、メトキシル、エトキシル、シクロプロピルまたはアセチルである化合物を含む。

【0078】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^3 が、独立に、H、F、Cl、Br、 CF_3 、ハロアルキル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、メチル、エチル、メトキシル、エトキシル、シクロプロピル、アミノメチルまたはアセチルである化合物を含む。

10

【0079】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^4 が、独立に、H、CN、 NO_2 、 NH_2 、アセチルまたは C_{1-6} -アルキルである化合物を含む。

【0080】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^4 が、独立に、H または C_{1-6} -アルキルである化合物を含む。

20

【0081】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^4 が、独立に、H またはメチルである化合物を含む。

【0082】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、各 R^4 が、独立に、H である化合物を含む。

【0083】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^6 が、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式または 6 - 12 員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、または二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

30

【0084】

別の実施形態において、式 I、II および III は、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ-ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、プリニル、ベンゾト

40

50

リアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

10

【0085】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^6 が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル(dioxozinyl)、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

20

【0086】

別の実施形態において、式I、IIおよびIIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^6 が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ジオキソジニル(dioxozinyl)、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、これらのそれぞれは、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

30

【0087】

別の実施形態において、式IおよびIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^7 および R^8 のそれぞれが、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 SR^{10} 、 OR^{10} 、 NR^4R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ である化合物を含む。

40

【0088】

別の実施形態において、式IおよびIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 R^7 または R^8 のいずれかが、独立に、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の3-8員単環式または6-12員二環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は1-3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1-6個のヘテロ原子を場合によ

50

て含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

【0089】

別の実施形態において、式IおよびIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせ、 R^8 が、 R^7 およびこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の5員または6員環を形成し、前記環は、独立に、 R^9 の1-4個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

【0090】

別の実施形態において、式IおよびIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせ、 R^8 が、 R^7 およびこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、独立に、 R^9 の1-4個の置換基で場合によって置換されたフェニル環を形成している化合物を含む。

【0091】

別の実施形態において、式IおよびIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせ、 R^6 が、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の3-8員単環式または6-12員二環式の環系であり、前記環系が、単環式の場合は1-3個のヘテロ原子、または二環式の場合は1-6個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、NまたはSから選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環は、独立に、 R^{10} 、八口、八口アルキル、八口アルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されており；

R^7 および R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の5員または6員環を形成し、前記環は、独立に、 R^9 の1-4個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

【0092】

別の実施形態において、式IおよびIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせ、 A^1 がNであり、 D' が、 A^2 がCであり、 A^3 がNであり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり；

R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ-ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オ

10

20

30

40

50

キサゾリニル、イソキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されており；

R^7 および R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子の、完全に飽和または部分的にもしくは完全に不飽和の5員または6員環を形成し、前記環は、独立に、 R^9 の1-4個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

【0093】

別の実施形態において、式IおよびIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^1 が CR^2 であり、 D' が、 A^2 が N であり、 A^3 が C であり、 A^4 が N であり、 A^5 が CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり；

R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ-ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されており；

R^7 および R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、独立に、 R^9 の1-4個の置換基で場合によって置換されたフェニル環を形成している化合物を含む。

【0094】

別の実施形態において、式IIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて、 A^1 が N であり、 D' が、 A^2 が C であり、 A^3 が N であり、 A^4 および A^5 のそれぞれが、独立に、 CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり；

R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ-ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オ

10

20

30

40

50

キサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

【0095】

10

別の実施形態において、式IIIは、上記または下記の任意の実施形態と組み合わせて

A^1 が CR^2 であり、 D' が、 A^2 がNであり、 A^3 がCであり、 A^4 がNであり、 A^5 が CR^1 である縮合ヘテロアリアル環であり；

R^6 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ-ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが、独立に、 R^{10} 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で場合によって置換されている化合物を含む。

20

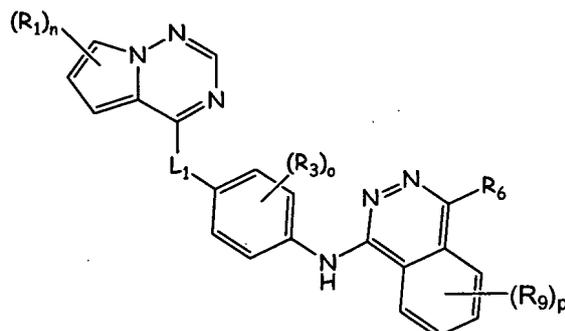
30

【0096】

さらに別の実施形態において、本発明は、一般に式IV-Aによって定義される化合物

【0097】

【化12】



40

IV-A

またはこれらの立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ

50

[式中、

L^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ （ここで、 R^4 は H、ハロ、OH、 C_{1-6} -アルコキシル、 $NH-C_{1-6}$ -アルキル、CN または C_{1-6} -アルキルである。）であり；

各 R^1 は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-OC(O)NR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$ または完全に飽和もしくは部分的にもしくは完全に不飽和の 3 - 8 員単環式、6 - 12 員二環式、もしくは 7 - 14 員三環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1 - 3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1 - 6 個のヘテロ原子、または三環式の場合は 1 - 9 個のヘテロ原子を場合によって含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルのそれぞれおよび前記環系の環が、独立に、 R^9 の 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

各 R^3 は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシルまたは $-C(O)R^9$ であり；

R^6 は、それぞれが、独立に、 R^9 の 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されている、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ-ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルもしくはピラニル、またはベンジルもしくはフェニルであり；

各 R^9 は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ-、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ-、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル、 $C(O)C_{1-10}$ -アルキル、 $COOC_{1-10}$ -アルキル、 $C(O)NR^4C_{1-10}$ -アルキル、 $NR^4C(O)C_{1-10}$ -アルキルであり；

n は、0、1、2 または 3 であり；

10

20

30

40

50

o は、0、1 または 2 であり；
p は、0、1 または 2 である。]

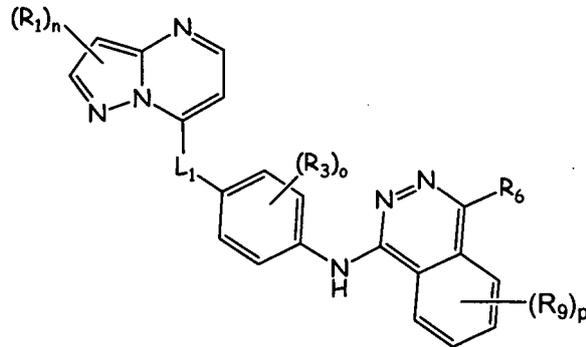
を提供する。

【0098】

さらに別の実施形態において、本発明は、一般に式 IV-B によって定義される化合物

【0099】

【化13】



IV-B

またはこれらの立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩もしくはプロ
ドラッグ

[式中、

L¹ は、-O-、-NR⁴-、-S-（ここで、R⁴ は、H、ハロ、OH、C₁₋₆-
アルコキシル、NH-C₁₋₆-アルキル、CN または C₁₋₆-アルキルである。）で
あり；

各 R¹ は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、S
H、NO₂、NH₂、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-
アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-
アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキ
シル、C₁₋₁₀-チオアルコキシル、-SR⁹、-OR⁹、-NR⁹R⁹、-C(O)
R⁹、-COOR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R⁹
R⁹、-NR⁹C(O)R⁹、-NR⁹C(O)NR⁹R⁹、-NR⁹(COOR⁹)、-
OC(O)NR⁹R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR⁹R⁹
、-NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹、-NR⁹S(O)₂R⁹ または完全に飽和または部分
的にもしくは完全に不飽和の 3-8 員単環式、6-12 員二環式、もしくは 7-14 員三
環式の環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合は
1-6 個のヘテロ原子、または三環式の場合は 1-9 個のヘテロ原子を場合によって含む
炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、ここで、C₁₋₁₀-
アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シク
ロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-
ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、C₁₋₁₀-チオアルコキシルの
それぞれおよび前記環系の環は、独立に、R⁹ の 1-5 個の置換基で場合によって置換さ
れており；

各 R³ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH
、SH、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-
アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-
アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシル、
C₁₋₁₀-チオアルコキシルまたは -C(O)R⁹ であり；

R⁶ は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、
トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリ

10

20

30

40

50

ニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノ - ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3 - ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ - ピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾオキサジニル、1,3 - ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ [1,2 - a] ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは、独立に、 R^9 、ベンジルまたはフェニルの 1 - 5 個の置換基で場合によって置換されており；

各 R^9 は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ -、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ -、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシル、 $C(O)C_{1-10}$ - アルキル、 $COOC_{1-10}$ - アルキル、 $C(O)NR^4C_{1-10}$ - アルキル、 $NR^4C(O)C_{1-10}$ - アルキルであり；

n は、0、1、2 または 3 であり；

o は、0、1 または 2 であり；

p は、0、1 または 2 である。]

を提供する。

【0100】

式 I の化合物に関して上文で説明され、定義された、様々な元素、化学的部分または R 基もしくは L 基に対する多くの様々な実施形態はまた、当業者であれば分かることであるが、適切な場合には式 I I、I I I ならびに I V - A および I V - B の化合物に適用してもよい。

【0101】

さらに別の実施形態において、式 I、I I、I I I および I V - A および I V - B は、その例が実施例において本明細書に記載された、例示的な化合物およびこれらの誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体および薬学的に許容される塩の形態、これらに関連する中間体を含む。一実施形態において、本発明は、以下の 4 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - N - (4 - (ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン；

4 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - N - (4 - (ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン；

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - ((2 - シクロプロピルピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン；

N - (4 - ((2 - シクロプロピルピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン；

N - (4 - ((2 - シクロプロピルピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - 1 - フタラジンアミン；

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [1,2 - b] ピリダジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン；

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [2,1 - f] [1,2,4] トリアジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン；

4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - N - (4 - (ピロロ [2,1 - f] [1,2,4] トリアジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン；

10

20

30

40

50

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン ;

4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - N - (4 - (ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イルチオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン ;

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (2 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)スルファニル)フェニル) - 1 - フタラジンアミン ;

N - (4 - (2 - (2 - (メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン ;

N - (4 - (2 - (2 - (メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - 1 - フタラジンアミン ;

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (2 - (2 - (メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル)チオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミン ;

7 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - オール ;

N - (4 - (5 - クロロピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル)チオ)フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン ; および

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (5 - クロロピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル)チオ)フェニル) - 1 - フタラジンアミンから選択される化合物、および薬学的に許容されるこれらの塩の形態を提供する。

【 0 1 0 2 】

定義

以下の定義は、本明細書に記載の本発明の範囲を理解するのにさらに役立つものである。

【 0 1 0 3 】

本明細書で使用される場合、「癌」および「癌性の」という用語は、制御されていない細胞増殖で典型的には特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を表しまたは説明する。癌の例には、限定することなく、細胞癌、リンパ腫、肉腫、芽細胞腫および白血病が含まれる。このような癌のより特定の例には、扁平上皮細胞癌、肺癌、膵臓癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、ならびに頭部および頸部癌が含まれる。本明細書で使用される場合の「癌」という用語は、疾患の任意の1つの特定の形態に限定されないが、本発明の方法は、哺乳動物におけるオーロラキナーゼ(複数可)の制御されていないレベルに伴って起こることが見出されている癌に対して特に有効であると考えられる。

【 0 1 0 4 】

本明細書で使用される場合の「治療する」、「治療している」および「治療」という用語は、限定することなく治癒的療法、予防的療法 (prophylactic therapy)、および予防的療法 (preventative therapy) を含む療法を表す。予防的処置は、一般に、個体における障害全体の発症を防止するまたは障害の前臨床的に認められる段階の発症を遅延させることである。

【 0 1 0 5 】

本明細書で使用される場合の「哺乳動物」という用語は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌおよびネコを含む、哺乳動物として分類される任意の哺乳動物を表す。本発明の一実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【 0 1 0 6 】

「薬学的に許容される誘導体」は、オーロラキナーゼを阻害する能力で特徴付けられる、任意の塩(「薬学的に許容される塩」とも称される。)、本発明の化合物のリン酸塩またはエステルなどの任意のプロドラッグ、または患者に投与すると本発明の化合物、もしくははこの代謝産物もしくは残基を(直接または間接的に)もたらすことが可能な任意のそ

10

20

30

40

50

の他の化合物を表す。

【0107】

「治療的に有効な」という語句は、代替の療法に典型的に伴う有害な副作用を回避しながら、各薬剤それ自体の治療の間の、障害の重症度および発生頻度の改良の目標を達成する、各薬剤の量を定量化することを意図する。

【0108】

「環」および「環系」という用語は、明確に表記された原子数を含む、1つまたは複数の環、複数の環の場合は典型的には一緒に縮合された環を表し、前記原子は、炭素でありまたは、示された場合は窒素、酸素もしくは硫黄などのヘテロ原子である。環それ自体、およびこの上の任意の置換基は、安定な化合物を形成することを可能にする任意の原子で結合され得る。「非芳香族」環または環系という用語は、二環式または三環式における、少なくとも1つの環（しかし、必ずしもすべてとは限らない。）は完全に不飽和ではないという事実を表す。

10

【0109】

「脱離基」は、一般に、求核試薬によって置換可能である基を表す。このような脱離基は当技術分野で知られている。脱離基の例には、限定するものではないが、ハライド（例えば、I、Br、F、Cl）、スルホネート（例えば、メシレート、トシレート）、スルフィド（例えば、SCH₃）、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が含まれる。求核試薬は、脱離基の結合点で分子を攻撃することが可能で、脱離基の置換を引き起こす種である。求核試薬は当技術分野で知られている。求核基の例には、限定するものではないが、アミン、チオール、アルコール、グリニャール試薬、アニオン性種（例えば、アルコキシド、アミド、カルボアニオン）等が含まれる。

20

【0110】

「H」という用語は、1個の水素原子を表す。この基は、例えば、酸素原子に結合してヒドロキシル基を形成し得る。

【0111】

「アルキル」という用語が、単独でまたは「ハロアルキル」および「アルキルアミノ」などの他の用語内のいずれかで使用される場合、アルキルは、1から10個の炭素原子を好ましくは有する直鎖または分枝の基を包含する。例えば、C₁-C₁₀アルキルは、1から10個の炭素原子を含むアルキルである。このような基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル等が含まれる。示された場合は、アルキル基は、様々な置換基で場合によって置換されていてもよいことが本明細書では企図される。

30

【0112】

単独でまたは組合せにおける、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、2個以上の炭素原子を有する直鎖または分枝の基を包含する。アルケニル基の例には、限定することなく、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび4-メチルブテニルが含まれる。「アルケニル」という用語は、当業者であれば分かることであるが、「cis」および「trans」配向、代替的には、「E」および「Z」配向を有する基を包含する。アルケニル基は、示された場合は、様々な置換基で場合によって置換されていてもよいということが本明細書では企図される。

40

【0113】

単独でまたは組合せにおける、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、2個以上の炭素原子を有する直鎖または分枝の基を表す。アルキニル基の例には、限定することなく、エチニル、プロピニル（プロパルギル）、ブチニル等が含まれる。アルキニル基は、示された場合は、様々な置換基で場合によって置換されていてもよいということが本明細書では企図される。

【0114】

単独でまたは組合せにおける、「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

50

【0115】

単独でまたは組合せにおける、「ハロアルキル」という用語は、任意の1個または複数のアルキルの炭素原子が、上記で定義されたハロで置換されている基を包含する。例えば、この用語は、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびペルハロアルキルなどのポリハロアルキル基を含む。モノハロアルキル基は、例えば、基中にヨード、プロモ、クロロまたはフルオロ原子のいずれかを有してもよい。ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基は、2個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組合せを有してもよい。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが含まれる。本明細書で使用される場合の「ペルフルオロアルキル」は、すべての水素原子がフルオロ原子で置換されたアルキル基を表す。例には、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルが含まれる。

10

【0116】

単独でまたは組合せにおける、「ヒドロキシアルキル」という用語は、1個または複数の炭素原子を有し、この任意のものが1つまたは複数のヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分枝のアルキル基を包含する。このような基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルが含まれる。

20

【0117】

単独でまたは組合せにおける、「アルコキシ」という用語は、 C_{1-10} から 個の炭素原子のアルキル部分をそれぞれが有する直鎖または分枝のオキシ含有基を包含する。例えば、 C_{1-10} -アルコキシ基は、直鎖または分枝の様式で配置され、酸素原子に結合した1から10個の炭素原子を有するアルコキシドを示す。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよび tert-ブトキシが含まれる。アルコキシ基は、フルオロ、クロロまたはプロモなどの1個または複数のハロ原子でさらに置換されて、「ハロアルコキシ」基を提供してもよい。このような基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシおよびフルオロプロポキシが含まれる。

30

【0118】

本明細書で使用される場合の「部分的にまたは完全に飽和な」という用語は、当業者であれば分かることであるが、原子-原子二重結合または三重結合を有さない（完全に飽和）、または構造部分が環状の場合、前記環が完全に不飽和ではないように配置された（非芳香族）、1個または複数の原子-原子二重結合または三重結合を有する、本質的に直鎖、分枝または環状の部分を表す。

【0119】

本明細書で使用される場合の「完全に不飽和な」という用語は、当業者であれば分かることであるが、その構造が、本質的に芳香族であるような様式に配置された二重結合または三重結合を有する部分を表す。

40

【0120】

単独でまたは組合せにおける「アリール」という用語は、1つ、2つまたはさらに3つの環を含み、このような環が縮合の様式で一緒に結合していてもよい炭素環式芳香族部分を意味する。したがって、「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、およびインダニルなどの芳香族基を包含する。前記「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシおよび低級アルキルアミノ等の1種または複数の置換基を有してもよい。 $-O-CH_2-O-$ で置換されたフェニルは、アリールであるベンゾジオキシソリル置換基を形成する。本明細書で使用される場合のアリールは、完全に不飽和な環を意味する。

【0121】

50

単独でまたは組合せにおける「複素環」または「複素環基」という用語は、飽和、部分的に飽和および部分的に不飽和のヘテロ原子含有環基（ここで、ヘテロ原子は、窒素、硫黄および酸素から選択し得る。）を包含する。この用語は、-O-O-、-O-S-または-S-S-部分を含む環は含まない。前記「複素環」は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノおよび低級アルキルアミノなどの1つまたは複数の置換基を有してもよい。

【0122】

飽和複素環基の例には、1から4個の窒素原子を含む飽和の3から6員複素単環基 [例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル] ; 1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含む飽和の3から6員複素単環基 [例
10
例えばモルホリニル] ; 1から2個の硫黄原子および1から3個の窒素原子を含む飽和の3から6員複素単環基 [例えば、チアゾリジニル] が含まれる。部分的に飽和（または部分的に不飽和）なヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルが含まれる。

【0123】

単独でまたは組合せにおける、「ヘテロアリール」基という用語は、完全に不飽和なヘテロ原子含有環基（ここで、ヘテロ原子は、窒素、硫黄および酸素から選択し得る。）を包含する。ヘテロアリール基の例には、1から4個の窒素原子を含む不飽和の5から6員複素単環基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [例
20
例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル] ; 1個の酸素原子を含む不飽和の5から6員複素単環基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリル等 ; 1個の硫黄原子を含む不飽和5から6員の複素単環基、例えば、2-チエニル、3-チエニル等 ; 1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含む不飽和の5から6員複素単環基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [例
30
例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル] ; 1から2個の硫黄原子および1から3個の窒素原子を含む不飽和の5から6員複素単環基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル [例
30
例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル] が含まれる。

【0124】

「複素環」および「ヘテロアリール」という用語はまた、アリール基と縮合した (f u s e d) / 縮合した (c o n d e n s e d) 基、1から5個の窒素原子を含む不飽和の縮合した複素環基またはヘテロアリール基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例
40
例えば、テトラゾロ [1,5-b] ピリダジニル] ; 1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含む不飽和の縮合した複素環基 [例
40
例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル] ; 1から2個の硫黄原子および1から3個の窒素原子を含む不飽和の縮合した複素環基 [例
40
例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル] ; ならびに1から2個の酸素または硫黄原子を含む飽和、部分的に不飽和および不飽和の縮合した複素環基 [例
40
例えばベンゾフリル、ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ [1,4] ジオキシニルおよびジヒドロベンゾフリル] を包含する。複素環基の例には、5から10員の縮合基または非縮合基が含まれる。ヘテロアリール基の他の例には、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フリル、およびピラジニルが含まれる。ヘテロアリール基のその他の例には、硫黄、窒素および酸素から選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員または6員ヘテロアリール、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、インダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピペリジニルおよびピラジニル基がある。

【0125】

10

20

30

40

50

非窒素含有ヘテロアールの例には、限定することなく、ピラニル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等が含まれる。

【0126】

部分的におよび完全に飽和のヘテロシクリルの例には、限定することなく、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2 - ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - 3 - アザ - フルオレニル、5, 6, 7 - トリヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [3, 4 - a] イソキノリル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリル等が含まれる。

10

【0127】

「スルホニル」という用語は、単独で使用されようとはまたはアルキルスルホニルなどの他の用語と組み合わせて使用されようと、それぞれ二価の - S O₂ - 基を表す。

【0128】

「カルボニル」という用語は、単独で使用されようとはまたは「アミノカルボニル」などの他の用語と組み合わせて使用されようと、- (C = O) - を表す。

20

【0129】

「C₁₋₁₀アルキルチオ」という用語は、二価の硫黄原子に結合した、1から10個の炭素原子の直鎖または分枝のアルキル基を含む基を包含する。「アルキルチオ」の一例はメチルチオ、(C H₃ S -) である。

【0130】

「アミノアルキル」および「ジアミノアルキル」という用語は、それぞれ、「N - C₁₋₁₀アルキルアミノ」および「N, N - C₁₋₁₀ジアルキルアミノ」(ここで、アミノ基は、独立に、それぞれ1つのアルキル基および2つのアルキル基で置換されている。)を包含する。アルキルアミノ基の例には、窒素原子に結合した、1から6個の炭素原子の1つまたは2つのアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基が含まれる。適したアルキルアミノ基は、N - メチルアミノ、N - エチルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ等などのモノまたはジアルキルアミノであってもよい。

30

【0131】

「シクロアルキル」という用語は飽和炭素環式基を含む。シクロアルキル基の例には、シクロペンチル、シクロプロピル、およびシクロヘキシルを含む化合物などのC₃ - C₆環が含まれる。

【0132】

「シクロアルケニル」という用語は、「シクロアルキルジエニル」化合物を含む、1つまたは複数の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素環基を含む。シクロアルケニル基の例には、限定することなく、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプタジエニルを含む化合物などのC₃ - C₆環が含まれる。

40

【0133】

「含む」という用語は、指示された要素(複数可)を含むが、その他の要素は排除せずに、範囲が限定されていないことを意味する。

【0134】

「式I」、「式II」、「式III」および「式IV」という用語は、任意の下位式を含む。例えば、「式IV」には、式IV - AおよびIV - Bの両方が含まれる。

【0135】

本発明は、式I、II、IIIおよびIVの化合物を調製する方法を含む。

【0136】

50

式 I - I V の化合物のファミリーは、これらの薬学的に許容される塩も含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するおよび遊離の酸または遊離の塩基の付加塩を形成するのに一般に使用される塩を包含する。塩の性質は、これが薬学的に許容される限り重大な意味は持たない。式 I - I V の化合物の薬学的に許容される適した酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製してもよい。このような無機酸の例には、限定することなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸が含まれる。有機酸の例には、限定することなく、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、複素環、カルボン酸およびスルホン酸のクラスが含まれ、これらの例には、ギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4 - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニック酸 (パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロホスホン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸、ニコチン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パルモ酸 (palmoic)、ペクチン酸、過硫酸、2 - フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルゲン酸、 α - ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸およびガラクトン酸がある。

10

20

【0137】

式 I - I V の化合物の薬学的に許容される適した塩基付加塩には、限定することなく、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作製される塩などの金属塩、またはカフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N - エチルピペリジン、アイスチジン (aistidine)、グルカミン、イソプロピルアミン、リシン、モルホリン、N - エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの環状アミンを含む、一級、二級、三級アミンおよび置換アミンを含む有機塩から作製される塩が含まれる。本明細書で企図されるすべての塩は、例えば、適した酸または塩基を式 I - I V の化合物と反応させることによって、対応する化合物から従来の手段によって調製し得る。同じ分子中に塩基性基および酸性基が存在する場合、式 I - I V の化合物はまた内部塩を形成し得る。

30

【0138】

一般的な合成手順

本発明の化合物は、以下のスキーム 1 - 8 の手順に従って合成することができ、ここで、置換基は、さらに示された場合以外は、上記の式 I - I V に関して定義された通りである。下記に説明する合成方法は、単に例示的なものであり、当業者なら分かることであるが、本発明の化合物は代替の経路によって合成してもよい。

【0139】

本明細書全体にわたり使用される以下の略語のリストは、以下のものを表す。

40

ACN、AcCN、MeCN - アセトニトリル

BSA - ウシ血清アルブミン

CS₂CO₃ - 炭酸セシウム

CHCl₃ - クロロホルム

CH₂Cl₂、DCM - ジクロロメタン、塩化メチレン

DIBAL - ジイソブチルアルミニウムハイドライド

DEA、(iPr₂Net) - ジイソプロピルエチルアミン

DME - ジメトキシエタン

DMF - ジメチルホルムアミド

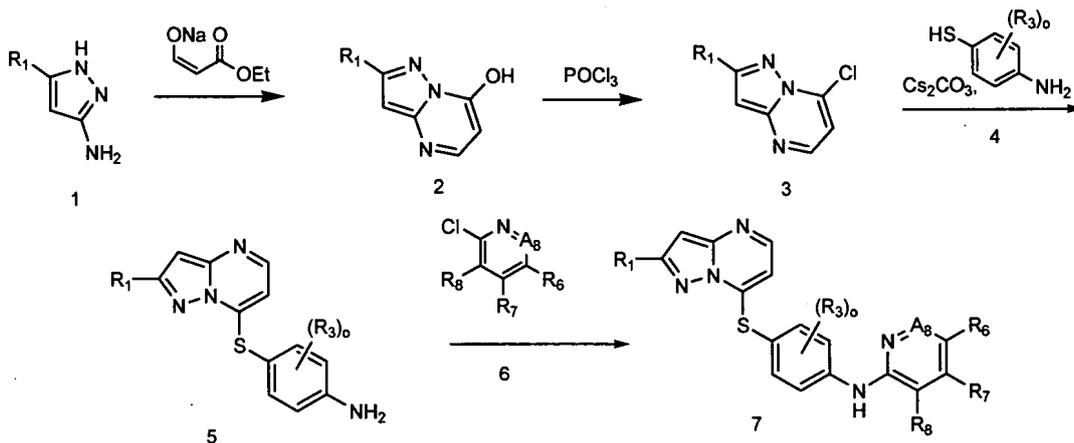
DMAp - 4 - ジメチルアミノピリジン

50

DMSO - ジメチルスルホキシド	
dppa - ジフェニルホスホリルアジド	
EDC - 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	
Et ₂ O - ジエチルエーテル	
EtOAc 酢酸エチル	
FBS - ウシ胎児血清	
g、gm - グラム	
h、hr - 時間	
HBr - 臭化水素酸	
HCl - 塩酸	10
HOBT - 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
H ₂ - 水素	
H ₂ O ₂ - 過酸化水素	
HATU - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テ	
トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC - 高压液体クロマトグラフィー	
IPA、IpOH - イソプロピルアルコール	
K ₂ CO ₃ - 炭酸カリウム	
MCPBA - m - クロロ過安息香酸	
MgSO ₄ - 硫酸マグネシウム	20
MeOH - メタノール	
N ₂ - 窒素	
NaHCO ₃ - 炭酸水素ナトリウム	
NaOH - 水酸化ナトリウム	
NaH - 水素化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄ - 硫酸ナトリウム	
NH ₄ Cl - 塩化アンモニウム	
NH ₄ OH - 塩化アンモニウム	
NMP - N - メチルピロリジノン	
P(t-bu) ₃ - トリ(tert - ブチル)ホスフィン	30
PBS - リン酸緩衝生理食塩水	
Pd/C - 炭素担持パラジウム	
Pd(PPh ₃) ₄ - パラジウム(0)トリフェニルホスフィンテトラキス	
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ - パラジウムジ - シアノフェニルジクロライド	
Pd(OAc) ₂ - 酢酸パラジウム	
Pd ₂ (dba) ₃ - ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム	
PyBop - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリピロリジノ - ホスホニウム	
ヘキサフルオロホスフェート	
RT、rt - 室温	
RFB - 丸底フラスコ	40
rac - BINAP - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィン) - 1, 1' - ビナフチル	
TBTU - O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウ	
ロニウムテトラフルオロボレート	
TEA、Et ₃ N - トリエチルアミン	
TFA - トリフルオロ酢酸	
THF - テトラヒドロフラン	
【0140】	

【化14】

スキーム1 (方法A)



10

式 I - IV の化合物 7 (ここで、L 1 は S であり、L 2 は NH である。) は、スキーム 1 に概説的に説明された方法に従って調製することができる。示されたように、ヒドロキシエチルアクリレートとアミノ - ピラゾール 1 との塩基を用いた反応により、ヒドロキシル - ピラゾロピリミジン 2 (式中、それぞれ、A 1 は CH であり、D' 環の、A 3 は C であり、A 2 および A 4 は、それぞれ N であり、A 5 は CR1 である。) が得られる。化合物 2 のヒドロキシ基を、示されたように、オキシ塩化リン (POCl₃) によるなどの従来の知られている方法の下、対応するクロライド中間体 3 を形成するクロライドなどの、使用に適した基に官能化または変換し得る。クロロ - ピラゾロ - ピリミジン中間体 3 (R 1 = H) を調製するその他の方法 (複数可) は、S e n g a、K . ら、J . M e d . C h e m . 1 9 8 1、2 4、6 1 0 - 6 1 3 に記載されているものである。次いで、化合物 3 のクロライドを、示されたように、セシウム塩基を含む適した塩基の使用などの塩基性の条件下、チオール 4 (ここで、L¹ は硫黄であり、L² は NH である。L¹ が O である類似の中間体を調製するためにフェノールも使用し得ることに注目されたい。) などの適切に求核性のアニリン種と反応させることができる。次いで、得られた中間体 5 を適切な条件下、クロライド物質 6 と反応させて、所望の化合物 7 を得てもよい。

20

30

【0141】

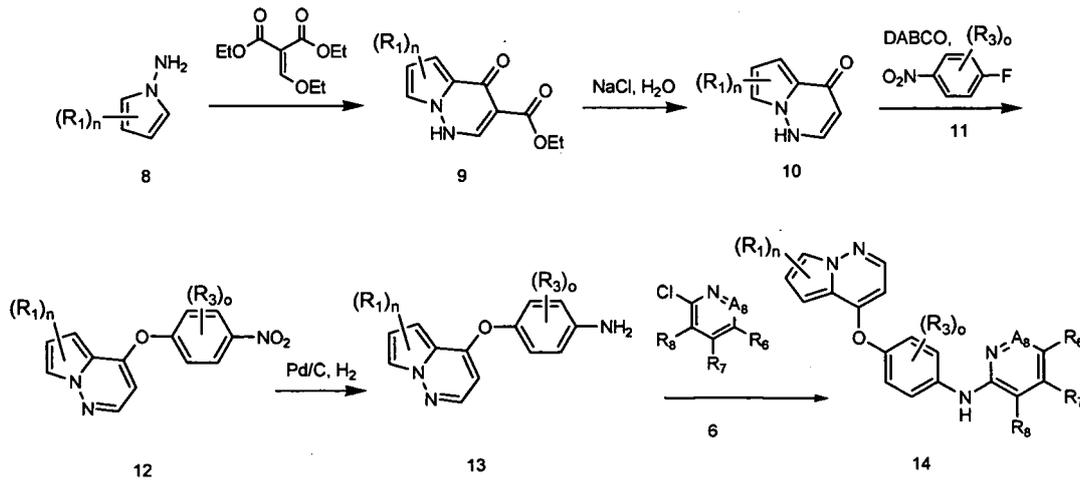
チオール 4 は、適切な条件下、一般に化合物 3 のクロライドを置換するのに十分に求核性である。化合物 4 はまた、当業者であれば分かることであるが、アルコール、一級もしくは二級アミンまたは求核炭素種 (これらのすべては図示していない。) であって、化合物 5 への変換を起こさせ得る。化合物 4 上のアミン基は、当業者であれば分かることであるが、必要に応じて保護されていてもまたは保護されていないままにしてもよい。化合物 5 を得るのに適した塩基は、限定することなく、適した溶媒中の炭酸セシウム (Cs₂CO₃)、Na₂CO₃、K₂CO₃ 等の炭酸塩の塩基を含み、これらの特性は、出発材料の溶解度、極性、および当技術分野で容易に分かるその他の要素により一般に決まる。アミン 5 を保護された場合は一般に先ず脱保護し、次いで、適した溶媒または溶媒の組合せ中、限定することなく、塩基性の条件、酸性の条件および加熱された条件を含む適切な条件下で、場合によって置換されているクロロピリジン、クロロ - ピリダジン (ここで、A⁸ は N である。) 、クロロ - フタラジン (ここで、R⁷ および R⁸ は、一緒になってフェニル環を形成する。) 等と反応させて、式 1 - IV の化合物 7 を得ることができる。このような反応の代表的な例を以下にさらに説明する。

40

【0142】

【化 1 5】

スキーム 2 (方法 B)



10

20

30

式 I - IV の化合物 1 4 (式中、 L^1 は O であり、 L^2 は NH である。) は、スキーム 2 に概説的に説明された方法に従って調製することができる。示されたように、2 - (エトキシメチレン) マロン酸ジエチルを 1 H - ピロロ - アミン 8 と反応させて、閉環したエチルエステル置換 - オキソ - ピロロ - ピリダジン 9 (式中、それぞれ、 A^1 は CH であり、 D' 環の、 A^3 は N であり、 A^2 は C であり、 A^4 および A^5 は、それぞれが CR^1 である。) を得ることができる。示されたように、化合物 9 のエステル基は、加水分解され、脱カルボキシル化されまたはさもなければ、塩化ナトリウム水溶液などの通常の条件下で脱離されて、対応するケトン中間体 10 を形成し得る。化合物 10 のアリール化を、示されたように、DABCO などの適した塩基およびフルオロ - ニトロ - ベンゼン 11 などの対応する活性化アリール基で実施することができる。得られた中間体 12 のニトロ基を先ず、示されたように、水素化などの通常の条件および適切な触媒の存在下、対応するアミノ中間体 13 に還元し得る。次いで適切な条件下で、対応するアミン 13 をクロライド 6 と反応して、所望の化合物 14 を得ることができる。

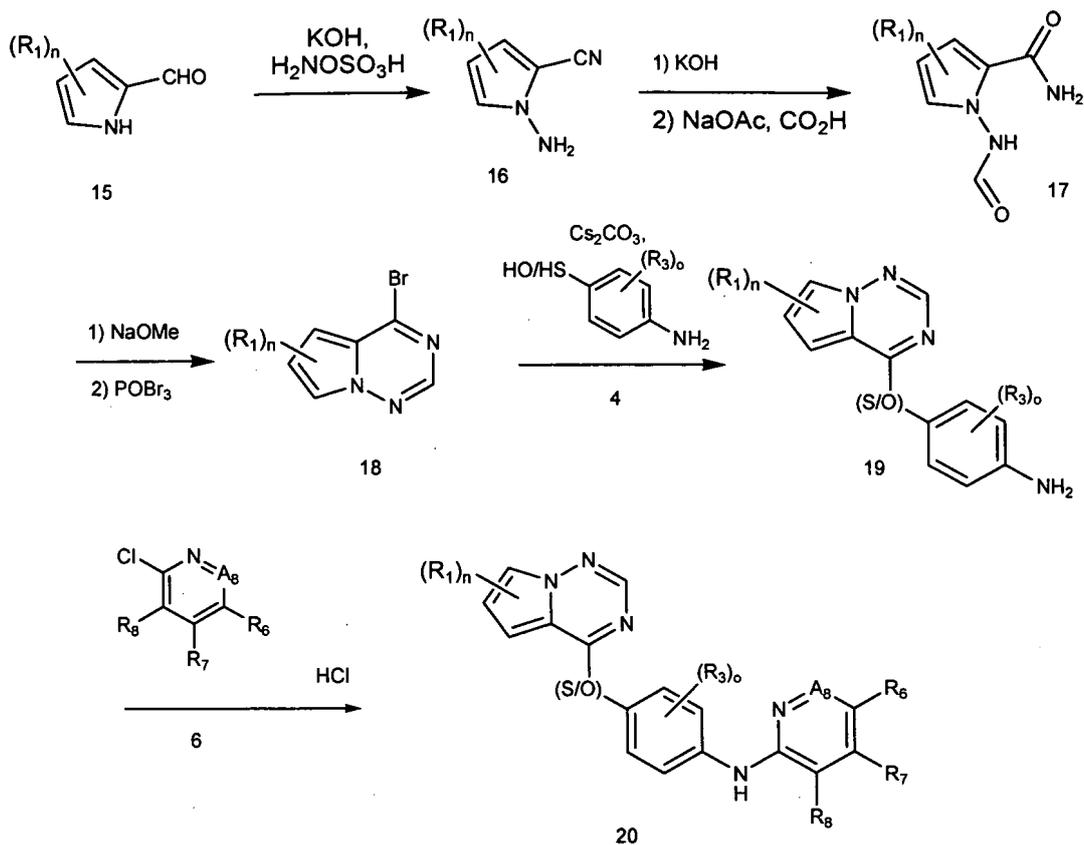
【0143】

このような反応の代表的な例を以下にさらに説明する。適切な変換方法は、当業者には知られており、Jerry March's Advanced Organic Chemistry、第 4 版 (1992) (この開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。) に概説的に説明されている。

【0144】

【化 1 6】

スキーム 3 (方法 C)



10

20

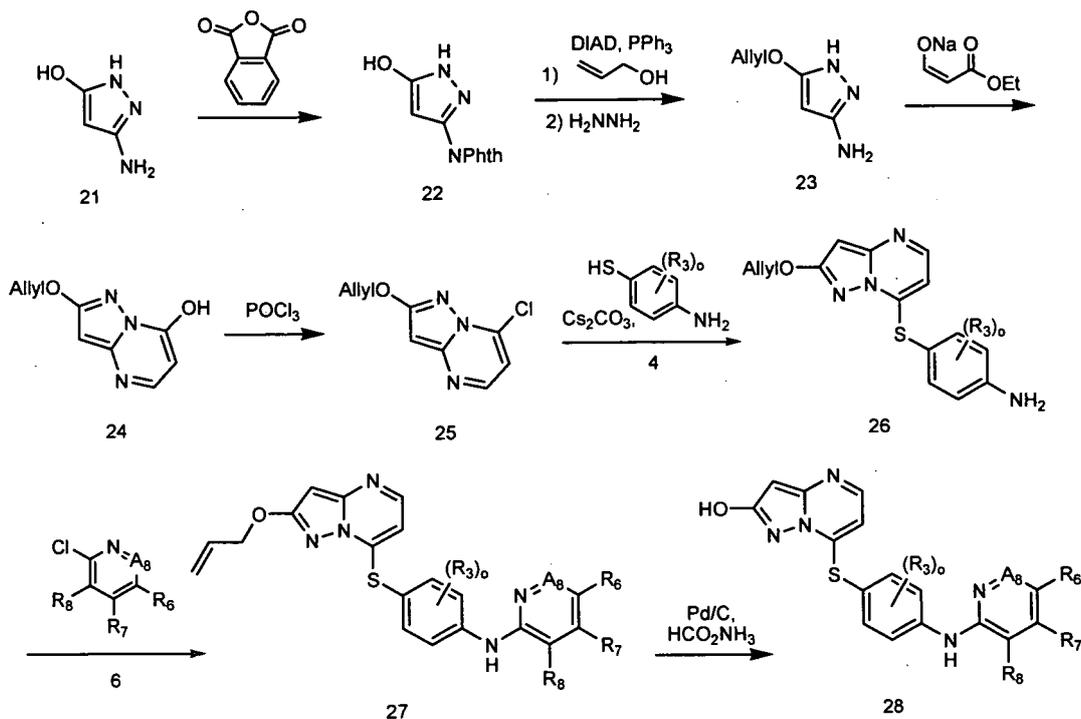
30

式 I - IV の化合物 20 (式中、 L^1 は、S または O であり、 L^2 は NH である。) は、スキーム 3 に概説的に説明された方法に従って調製することができる。示されたように、カルボキサリデヒド - ピロール 15 のアルデヒド基およびアミノ基を、それぞれ、KOH およびヒドロキシルアミン - スルホン酸と反応させて、対応するシアノ - 1 - アミノピロール中間体 16 を得ることができる。化合物 16 のシアノ基およびアミノ基を塩基で、続いて酢酸ナトリウムの存在下、ギ酸で処理することによって、それぞれ加水分解し、ホルミル化して、中間体 17 がもたらされ得る。中間体 18 の閉環は、17 をナトリウムメトキシドと反応させることによって実施することができる。オキシ臭化リンで臭素化することによって得られた化合物 18 のプロマイドを従来の条件下でチオールまたはアルコール 4 と反応させて、中間体 19 を得ることができる。次いで、得られたアニリン中間体 19 を適切な条件下でヘテロアリールクロライド 6 と反応させて、所望の化合物 20 を得ることができる。

【 0 1 4 5】

【化 17】

スキーム 4 (方法 D)



10

20

30

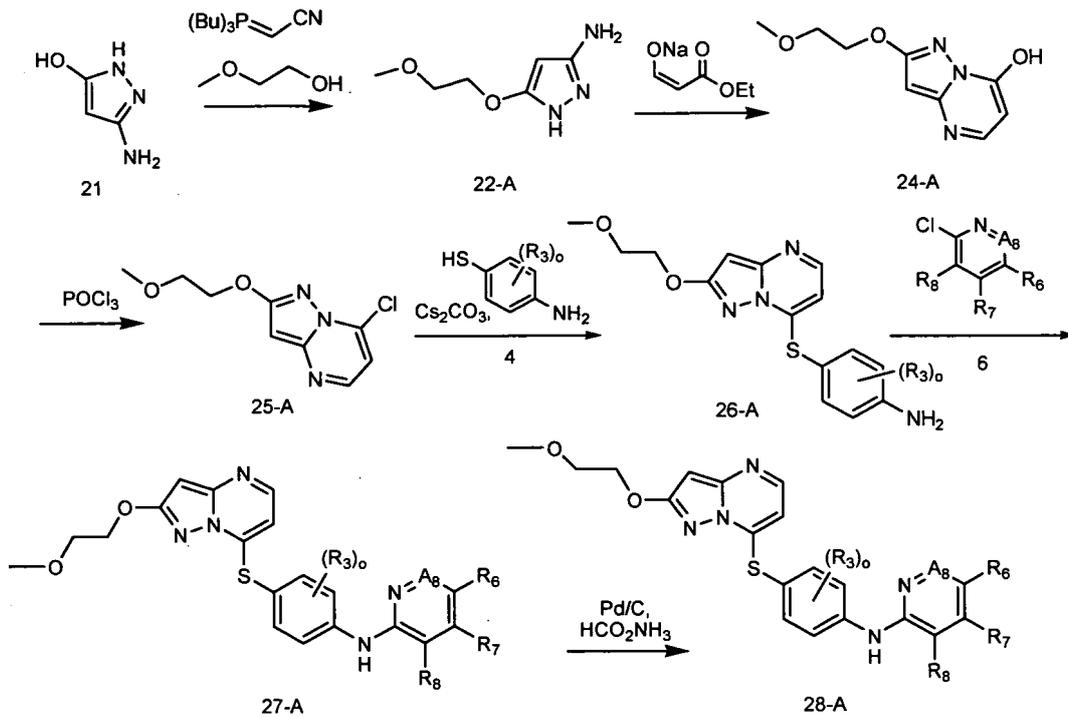
40

式 I - IV の化合物 28 (式中、L¹ は S であり、L² は NH である。) は、スキーム 4 に概説的に説明された方法に従って調製することができる。示されたように、無水フタル酸をヒドロキシル-アミノ-ピラゾール 21 と反応させて、アミン基を保護し、中間体 22 を提供することができる。22 のヒドロキシル基は、Mitsunobu タイプの反応で置換されて、示されたようにアリルエーテル 23 を提供することができる。中間体 23 を塩基性の条件下でヒドロキシエチルアクリレート、または示されたように対応するナトリウム塩と反応させて、ヒドロキシル-ピラゾロ-ピリミジン 24 (式中、それぞれ、A¹ は CH であり、D' 環の、A³ は C であり、A² および A⁴ は、それぞれ N であり、A⁵ は CR¹ である。) を得ることができる。上記のスキーム 1 で説明したように、化合物 24 のヒドロキシ基を、示されたように、オキシ塩化リン (POCl₃) によるなどの従来の知られている方法の下、クロライドなどの使用に適した基に官能化または変換して、対応するクロライド中間体 25 を形成し得る。次いで、化合物 25 のクロライドを、示されたように、セシウム塩基を含む適した塩基の使用などの塩基性の条件下、チオール 4 (ここで、L¹ は硫黄であり、L² は NH である。L¹ が O である類似の中間体を調製するためにフェノールも使用し得ることに注目されたい。) などの適切に求核性の種と反応させることができる。次いで、得られたアニリン中間体 26 を適切な条件下、クロライド 6 と反応させて、所望のエーテルで保護された化合物 27 を得てもよい。次いで、エーテル 27 を従来の条件下で脱保護して、対応するアルコール 28 をもたらすことができ、次いで、これを官能化させて、R¹ 基に結合した所望のエーテルを調製することができる。

【0146】

【化 1 8】

スキーム 5 (方法 E)



10

20

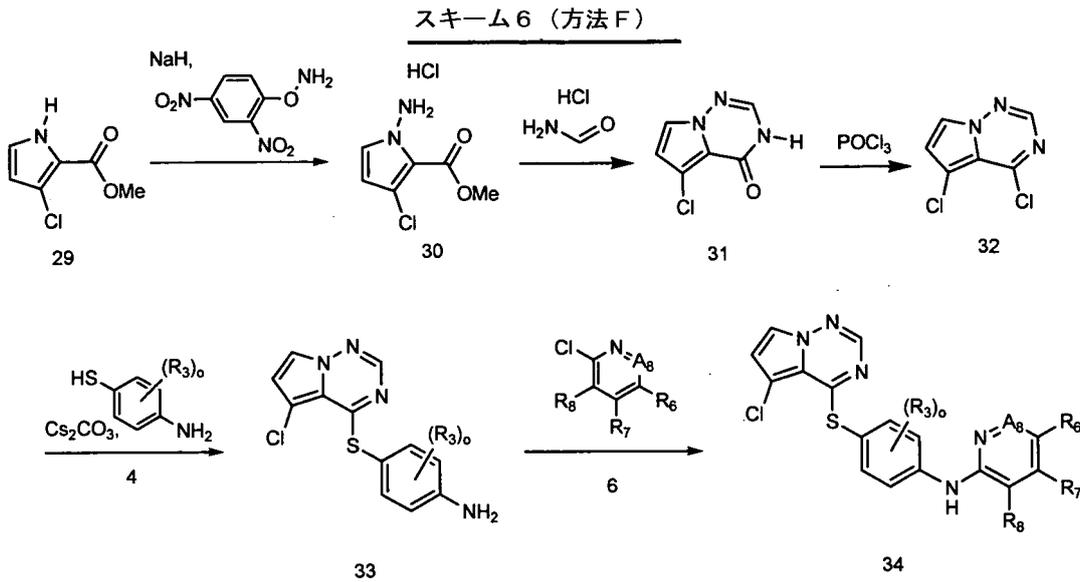
30

式 I - IV の化合物 28 A (式中、 L^1 は S であり、 L^2 は NH である。) は、スキーム 5 に概説的に説明された方法に従って調製することができる。示されたように、2-ヒドロキシエチル-メチルエーテルをヒドロキシル-アミノ-ピラゾール 21-A と反応させて、ヒドロキシル基を官能化し、中間体 22-A をもたらすことができる。中間体 22-A を塩基性の条件下でヒドロキシエチルアクリレートと、または、示されたように対応するナトリウム塩と反応させて、ヒドロキシル-ピラゾロ-ピリミジン 24-A (式中、それぞれ、 A^1 は CH であり、D' 環の、 A^3 は C であり、 A^2 および A^4 は、それぞれ N であり、 A^5 は CR^1 である。) を得ることができる。上記のスキーム 1 で説明したように、化合物 24-A のヒドロキシ基を、示されたように、オキシ塩化リン (POCl_3) によるなどの従来の知られている方法の下、クロライドなどの使用に適した基に官能化または変換して、対応するクロライド中間体 25-A を形成し得る。次いで、化合物 25-A のクロライドは、示されたように、セシウム塩基を含む適した塩基の使用などの塩基性の条件下、チオール 4 (ここで、 L^1 は硫黄であり、 L^2 は NH である。 L^1 が O である類似の中間体を調製するためにフェノールも使用し得ることに注目されたい。) などの適切に求核性の種と反応させることができる。次いで、得られたアニリン中間体 26-A を適切な条件下、クロライド 6 と反応させて、所望のエーテル化合物 27-A を得てもよい。

【0147】

40

【化19】



10

20

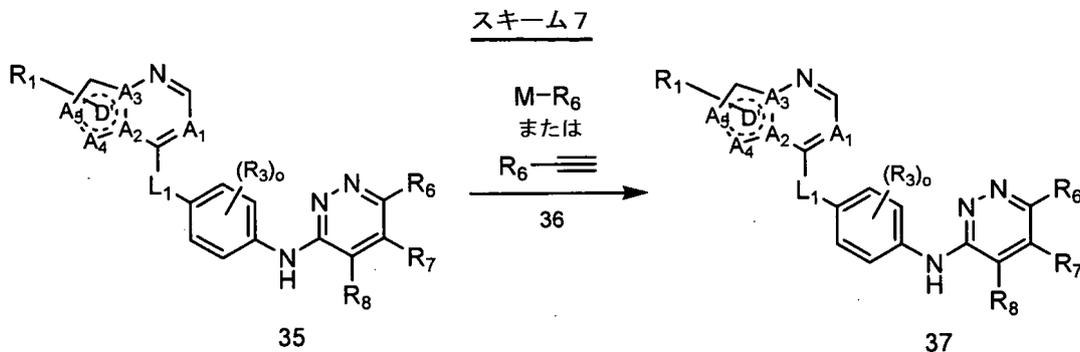
30

40

式 I - IV の化合物 34 (式中、 L^1 は S であり、 L^2 は NH である。) は、スキーム 6 に概説的に説明された方法に従って調製することができる。示されたように、メチルクロロピロールカルボキシレート 29 を適した溶媒中で、水素化ナトリウムなどの強塩基の存在下、ジニトロフェニルヒドロキシルアミンと反応させて、アミノピロール 30 を得ることができる。アミノピロール 30 をホルムアミド (この場合は、溶媒としても使用することができる。) と反応させて閉環させて、中間体 31 を提供することができる。化合物 31 をスキーム 1 に示された $POCl_3$ などの従来の条件下で、対応するクロライド 32 に変換することができる。さらに、スキーム 1 に示したように、クロライド 32 を、示されたように適したチオール 4 と反応させ、置換されて、カップリングされた付加物 33 をもたらし得る。次いで、得られたアニリン中間体 33 を適切な条件下でクロライド 6 と反応させて、所望の化合物 34 を得ることができる。次いで、クロライド 34 を従来の条件下で適切な求核種と反応させて、対応する所望の R^1 置換のピロロトリアジンを提供することができる (図示せず)。

【0148】

【化20】



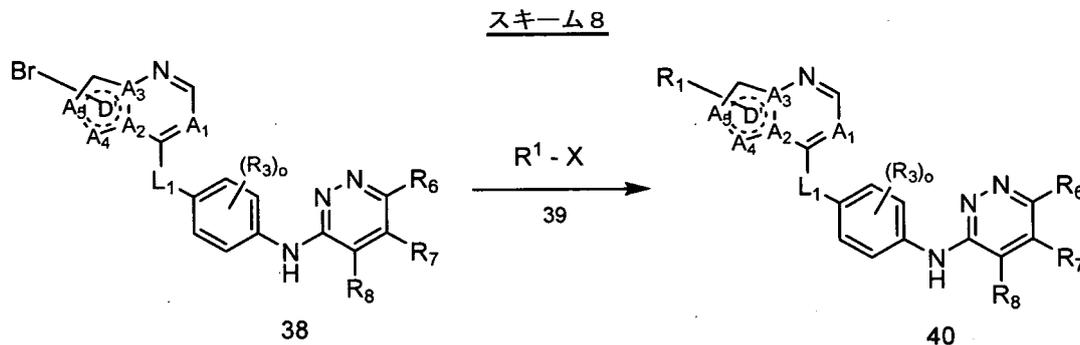
化合物 37 は、化合物 35 (式中、 L^1 は、本明細書で定義された通りである。) を Suzuki、Stille または Sonagashira タイプの反応におけるいずれかの試薬 36 で、各反応にそれぞれ適切な条件下で処理することによって作製することができる。このような反応は、 R^6 が芳香族基の場合良好に作用する。各反応方法は、当技術分野で知られており、当業者には通常理解されている。このような反応の例は、以下にさらに詳述されている。さらに、Sonagashira 反応のための方法は、Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5993 - 5996 に見出すことができる。スキーム 7 の方法は、所望の R^6 基を化合物 37 の合成の最終段階とすることができる

50

。当業者なら分かることであるが、本方法における R^1 、 R^7 および R^8 を、化合物 37 を形成するための適切な反応法および / または条件下で妨害または反応しない基に制限するように注意を払わなければならない。

【0149】

【化21】



10

化合物 40 は、プロモ置換化合物 38 と、求核性基または化合物 40 を調製するのに適したその他の基で適切に置換された所望の R^1 基との間の単一反応によって調製し得る。このような変換は、当業者であれば分かることであるが、様々な異なる方法を用いて実施し得る。例えば、所望のアミノ - R^1 基は、適切な条件下、適したパラジウム種および適した R^1 - ハライド、 R^1 - アミンまたはその他の所望の R^1 - 試薬の存在下でプロマイド 38 を処理することによって、D' 環上の適切な位置に取り付けることができる。例えば、トルエン中で、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムまたはピカーボネートなどの弱塩基の存在下、アリールポロネートとの Pd(0) を介在したカップリングの使用が関与する改良 Suzuki 条件はまた、化合物 40 をもたらし得る。化合物 40 はまた、当技術分野で知られているように、対応するスタンナンまたはジンケートを用いて調製し得る。代替的には、当業者であれば分かることであるが、所望の R^1 基を従来の方法 (図示せず) を用いて、D' 環上に取り付けてもよい。

20

【0150】

以下に説明する実施例は、所望の式 I - IV の化合物、中間体および様々な出発材料および / またはこれらの構成単位を合成または調製する例示的な方法を表す。これらの方法は単に代表例であり、その他の従来、知られているまたは開発された代替方法も使用し得ることを理解するべきである。また、例示的な化合物は単に、実例の目的のためのみのものであり、どのような形でも本発明の範囲を限定するものとは解釈されないことを理解するべきである。

30

【0151】

分析方法

別の指示がなければ、すべての HPLC 分析は、約 1.50 mL/min の流量で、30 で作動される、Agilent Technologies Zorbax SB-C₈ (5 μ) 逆相カラム (4.6 × 150 mm; 部品番号 883975-906) を備えた Agilent Model 1100 システムにより実施した。移動相は、5% から 100% AcCN の 11 分の勾配を用いる、溶媒 A (H₂O / 0.1% TFA) および溶媒 B (AcCN / 0.1% TFA) を使用した。続いて、勾配を 5% AcCN に 2 分間戻し、約 2.5 分間再平衡化 (フラッシュ) した。

40

【0152】

LC-MS 法

試料を、Agilent Technologies XDB-C₈ (3.5 μ) 逆相カラム (4.6 × 75 mm) を備えた Agilent model-1100 LC-MSD システムにより 30 で走行させた。流量は一定であり、約 0.75 mL/min から約 1.0 mL/min の範囲であった。

【0153】

50

移動相は、溶媒 A (H₂O / 0.1% HOAc) と溶媒 B (AcCN / 0.1% HOAc) の混合物を、10% から 90% の溶媒 B の勾配に対して 9 分の時間使用した。勾配に続いて、10% 溶媒 B に 0.5 分間戻し、10% 溶媒 B のカラムの再平衡化 (フラッシュ) を 2.5 分間行った。

【0154】

分取 HPLC 法

示された場合は、対象とする化合物を 30 × 50 mm カラムを備えた Gilson workstation を用いて、40 mL/min で逆相 HPLC を介して精製した。移動相は、溶媒 A (H₂O / 0.1% TFA) と溶媒 B (AcCN / 0.1% TFA) の混合物を、10% から 95% 溶媒 B の勾配を 15 分間使用した。勾配に続いて、10% AcCN に 2 分間戻す。

10

【0155】

プロトン NMR スペクトル

別の指示がなければ、すべての ¹H NMR スペクトルは、Varian 系列の Mercury 300 MHz または Bruker 400 MHz 計測器で実施した。このように特性決定された場合、すべての実測されたプロトンを、示された適切な溶媒中のテトラメチルシラン (TMS) またはその他の内部標準からの低磁場への百万分率 (ppm) として報告した。

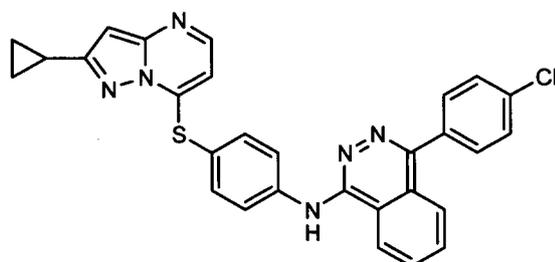
【0156】

実施例 1

20

【0157】

【化 22】



30

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ) フェニル) フタラジン - 1 - アミンの合成 (方法 A による)

【0158】

ステップ 1 : ナトリウム 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - オレート RT の、水素化ナトリウム、60% (1.07 g、26.7 mmol) と iPr₂O (40 mL) の混合物に、酢酸エチル (2.36 mL、24.1 mmol) を一度に添加した。内部温度を 40 に調整した。5 分後、ギ酸エチル (3.87 mL、48.1 mmol) を、内部温度が 42 を超えて上昇しないように滴下で添加した。添加完了後、溶液を RT で 16 hr 攪拌した。混合物をアルゴン下でろ過し、固体をヘキサンですすいだ。得られた白色固体、ナトリウム (Z) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - オレートをさらに精製せずに次に用いた。

40

【0159】

ステップ 2 : 2 - シクロプロピルピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - オール 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (415 mg、3.37 mmol) およびナトリウム (Z) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - オレート (0.791 g、5.73 mmol) の EtOH (3 mL) およびトルエン (1 mL) 中混合物を、再シール可能なチューブ中で 80 まで加熱した。16 hr 後、溶媒を真空中で除去した。得られた残渣を最小量の温水中に溶解し、冷却しながら (0) 1 N HCl で pH 約 1 までトリチュレート (trituration) した。得られた固体をろ過し、

50

水で洗浄して、2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールをオフホワイトの固体として得て、さらに精製せずに次に用いた。M + H + 実測値 = 176.2。

【0160】

ステップ3：7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

再シール可能なチューブ中の2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(0.400g、2.28mmol)とオキシ塩化リン(4.26ml、45.7mmol)の混合物を100℃まで加熱した。4hr後、溶液をRTまで冷却し、氷上に緩徐に注いだ。混合物を2N NaOHおよび飽和NaHCO₃を用いて塩基性にし、EtOAcで抽出した。合わせた有機分画をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相の溶液をシリカゲルのプラグを通過させ、真空中で濃縮して、7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジンを茶色のオイルとして得て、さらに精製せずに次に用いた。MS：実測値M + H⁺ = 194.1。

10

【0161】

ステップ4：4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルチオ)ベンゼンアミン

RTの、炭酸セシウム(0.606g、1.86mmol)および4-アミノベンゼンチオール(116mg、0.930mmol)のDMF(3mL)中混合物に、7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.180g、0.930mmol)を添加した。混合物を60℃まで加熱した。2hr後、混合物をRTまで冷却し、EtOAcで希釈し水およびブラインで洗浄した。有機分画を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空中で溶媒を除去して、4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルチオ)ベンゼンアミンを得て、さらに精製せずに次に用いた。MS：実測値M + H⁺ = 283.1。

20

【0162】

ステップ5：4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン

4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルチオ)ベンゼンアミン(100mg、0.354mmol)および1-クロロ-4-(4-クロロフェニル)フタラジン(97mg、0.354mmol)のtBuOH(2mL)中混合物を充填した再シール可能なチューブを、100℃まで加熱した。3hr後、混合物をRTまで冷却し、CH₂Cl₂で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機分画を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空中で溶媒を除去した。残渣を20-90%ヘキサン：EtOAcを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS：実測値M + H⁺ = 521.2。

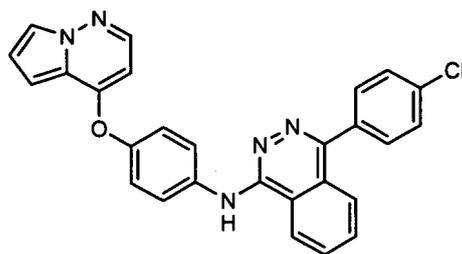
30

【0163】

実施例2

【0164】

【化23】



4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミンの合成(方法Bによる)

【0165】

40

50

ステップ 1 : エチル 4 - オキソ - 1 , 4 ジヒドロピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート

2 - (エトキシメチレン) マロン酸ジエチル (1 . 8 2 g , 8 . 4 m m o l) および 1 H - ピロール - 1 - アミン (5 7 5 m g , 7 . 0 m m o l) を 1 2 5 で 2 時間加熱した。ジフェニルエーテルを添加し、混合物を 2 2 0 で 2 時間加熱し、エタノールを蒸留除去させた。次いで、混合物を、1 0 0 % C H ₂ C l ₂ を用いて、シリカゲルクロマトグラフィによって精製して、エチル 4 - オキソ - 1 , 4 ジヒドロピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た。MS : 実測値 M + H ⁺ = 1 6 1 。

【 0 1 6 6 】

ステップ 2 : ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 (1 H) - オン

エチル 4 - オキソ - 1 , 4 ジヒドロピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (4 1 2 m g , 2 . 0 0 m m o l) 、塩化ナトリウム (2 0 0 m g) 、水 (1 m L) 、および D M S O (1 m L) を 1 5 0 で 3 時間加熱した。真空中で溶媒を濃縮し、残渣を 0 - 5 0 % E t O A c / ヘキサンを用いて精製して、ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン 4 (1 H) - オンをもたらした。MS : 実測値 M + H ⁺ = 1 3 5 。

【 0 1 6 7 】

ステップ 3 : 4 - (4 - ニトロフェノキシ) H - ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン

ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 (1 H) - オン (1 1 0 m g , 8 2 0 μ m o l) 、1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (1 7 4 m g , 1 . 2 3 m m o l) 、および 1 , 4 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (1 8 4 m g , 1 . 6 4 m m o l) をアセトニトリル (3 m l) 中で混合し、8 0 で 7 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、1 0 0 % C H ₂ C l ₂ を用いて精製して、4 - (4 - ニトロフェノキシ) H - ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジンを得た。

【 0 1 6 8 】

ステップ 4 : 4 - (H - ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イルオキシ) ベンゼンアミン

R T の、4 - (4 - ニトロフェノキシ) H - ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン (1 0 0 m g , 3 9 2 μ m o l) の M e O H (5 m L) 中溶液に、1 0 % 炭素担持パラジウム (4 2 m g) を添加した。1 8 h r 後、混合物をろ過し、濃縮して、粗製 4 - (H - ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イルオキシ) ベンゼンアミンを得て、さらに精製せずに次に用いた。MS : 実測値 M + H ⁺ = 2 2 6 。

【 0 1 6 9 】

ステップ 5 : 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン

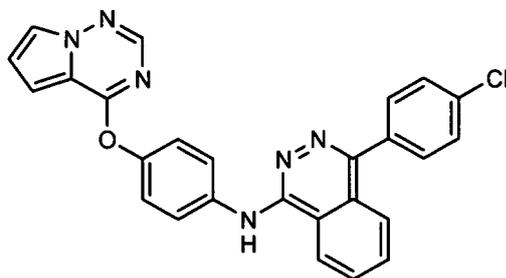
表題化合物を実施例 1、ステップ 5 に記載されたものと類似の方法によって、4 - (H - ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イルオキシ) ベンゼンアミンから調製した。

【 0 1 7 0 】

実施例 3

【 0 1 7 1 】

【 化 2 4 】



4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミンの合成 (方法 C による)

10

20

30

40

50

【0172】

ステップ1：1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボニトリル

1H-ピロール-2-カルバルデヒド(12.5g、131mmol)およびヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(52.0g、460mmol)を水(400mL)中で混合し、RTで1hr攪拌した。溶液を0℃まで冷却し、水酸化カリウム(147.0g、2.62mol)の水(500mL)中溶液を1hrにわたり添加した。0℃で18hr後、混合物をろ過した。固体を水で洗浄し、ろ液をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、回収した固体と合わせ、真空中で濃縮した。固体を0-40% EtOAc/ヘキサンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボニトリルを得た。MS：実測値M+H⁺=108。

10

【0173】

ステップ2：1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキサミド

1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボニトリル(100mg、0.934mmol)および水酸化カリウム(1.26g、22.5mmol)の水(3mL)中溶液をRTで6時間攪拌した。次いで、得られた混合物を0℃まで冷却し、ろ過した。回収した固体を冷水で、洗液が中性のpHになるまで洗浄し、0-100%のCH₂Cl₂中90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OHを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキサミドを得た。

【0174】

ステップ3：1-ホルムアミド-1H-ピロール-2-カルボキサミド

1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1.00g、8.0mmol)と酢酸ナトリウム(1.60g、20.0mmol)の混合物に、ギ酸(11.0mL、287mmol)を添加した。混合物をRTで一晩攪拌した。真空中で過剰なギ酸を除去した後、水(5mL)を添加し、混合物を0℃まで冷却した。混合物をろ過し、固体を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、1-ホルムアミド-1H-ピロール-2-カルボキサミドを得て、さらに精製せずに次に用いた。

20

【0175】

ステップ4：ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

ナトリウムメトキシド(5.8mg、0.11mmol)のMeOH(3mL)中溶液に、1-ホルムアミド-1H-ピロール-2-カルボキサミド(50.0mg、0.327mmol)を添加し、混合物を一晩還流した。RTまで冷却した後、塩基を1当量のジオキサン中のHCl(4M)で中和した。溶媒を真空中で除去し、残渣をCH₂Cl₂中0-40%のMeOHを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オンを得た。

30

【0176】

ステップ5：4-プロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン

ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン(50mg、0.37mmol)およびオキシ臭化リン(250mg、0.87mmol)を混合し、60℃で30分間加熱した。得られた半固体を冷却し、激しく攪拌しながら氷水と緩徐に混合した。混合物を飽和炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機分画を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製の4-プロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジンを得て、さらに精製せずに次に用いた。

40

【0177】

ステップ6：4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジニアミン

表題化合物を実施例1、ステップ4および5に記載されたものと類似の方法によって、4-プロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジンから調製した。

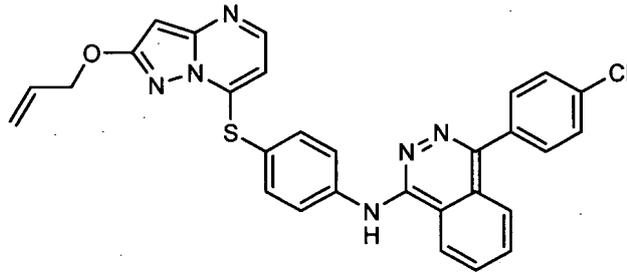
【0178】

実施例4

【0179】

50

【化 2 5】



N - (4 - (2 - (アリルオキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ) フェニル) - 4 - (4 - クロロフェニル) フタラジン - 1 - アミンの合成 (方法 D による) 10

【 0 1 8 0 】

ステップ 1 : 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

RT の、3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (10 . 00 g、101 mmol) の THF (300 mL) 中溶液に、フタル酸無水物 (14 . 9 g、101 mmol)、続いて酢酸 (69 . 3 mL、1 . 21 mol) を添加した。混合物を還流加熱した。4 日後、混合物を真空中で濃縮してスラリーを得て、これを 0 °C まで冷却し、ろ過した。この固体を Et₂O ですすぎ、真空中で乾燥させて、2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを黄色固体として得て、さらに精製せずに次に用いた。MS : 実測値 M + H⁺ = 230 . 2。 20

【 0 1 8 1 】

ステップ 2 A : 5 - (アリルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

RT の、トリフェニルホスフィン (2 . 75 g、10 . 5 mmol)、アリルアルコール (0 . 71 mL、10 . 5 mmol) および 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (2 . 000 g、8 . 73 mmol) の DMF (25 mL) 中混合物に、DIAD (2 . 04 mL、10 . 5 mmol) を緩徐に添加した。18 hr 後、溶液を真空中で濃縮して、EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機分画を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、40 - 70 % ヘキサン : EtOAc を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2 - (5 - (アリルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを淡黄色固体として得た。MH⁺ = 270 . 1。 30

【 0 1 8 2 】

ステップ 2 B : RT の、2 - (5 - (アリルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (0 . 684 g、2 . 54 mmol) の EtOH (10 mL) 中混合物に、無水ヒドラジン (0 . 319 mL、10 . 2 mmol) を添加した。この溶液を 50 °C で 18 hr 加熱した後、0 °C まで冷却した。得られた沈殿をろ過によって除去した。ろ液を真空中で濃縮して、粗製 5 - (アリルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンを得て、さらに精製せずに次に用いた。MS : 実測値 M + H⁺ = 147 . 2。 40

【 0 1 8 3 】

ステップ 3 - 7 : N - (4 - (2 - (アリルオキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ) フェニル) - 4 - (4 - クロロフェニル) フタラジン - 1 - アミン

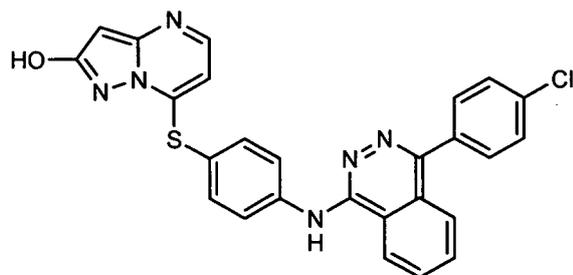
表題化合物を実施例 1、ステップ 2 - 6 に記載された類似の方法で調製した。

【 0 1 8 4 】

実施例 5

【 0 1 8 5 】

【化26】



7 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) フタラジン - 1 - イルアミノ) フェニルチオ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - オールの合成 (方法 D による) 10

【0186】

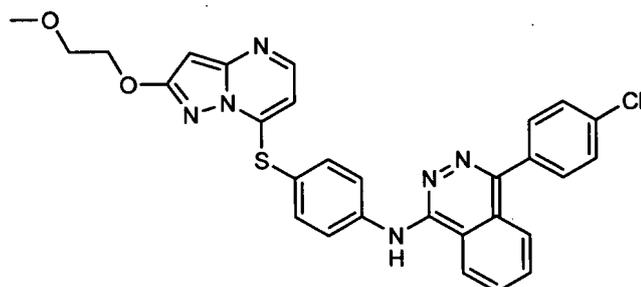
N - (4 - (2 - (アリルオキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ) フェニル) - 4 - (4 - クロロフェニル) フタラジン - 1 - アミン (0 . 110 g、0 . 20 mmol、実施例 4) およびギ酸アンモニウム (130 mg、2 . 0 mmol) の MeOH (7 mL) 中混合物に、10%炭素担持パラジウム (44 mg) の EtOAc (1 mL) 中スラリーを添加した。混合物を 65 まで加熱した。8 hr 後、混合物を RT まで冷却し、セライトを通してろ過し、真空中で濃縮し、1% NH₄OH を有する CH₂Cl₂ 中 5 - 15% MeOH を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、7 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) フタラジン - 1 - イルアミノ) フェニルチオ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - オールを淡黄色固体として得た。MS : 実測値 M + H⁺ = 497 . 0。 20

【0187】

実施例 6

【0188】

【化27】



4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルチオ) フェニル) フタラジン - 1 - アミンの合成 (方法 E による) 30

【0189】

ステップ 1 : 5 - (2 - メトキシエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン

RT の、2 - メトキシエタノール (0 . 664 mL、8 . 41 mmol) および 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾール (1 . 00 g、10 . 1 mmol) の C₆H₆ (50 mL) 中混合物にシアノメチレントリ - n - ブチルホスホラン (2 . 03 g、8 . 41 mmol) を添加した。混合物を圧力容器中で 90 まで加熱した。16 hr 後、溶媒を真空中で除去した。残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲル上に吸着させた後、1% NH₄OH を有する CH₂Cl₂ 中 2 - 10% MeOH を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、5 - (2 - メトキシエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - アミンを黄色の油として得た。MH⁺ = 158 . 2。 40

【0190】

ステップ 2 - 7 : 4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - ((2 - ((2 - (メチルオキシ) エチル) オキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) チオ) フェニル)) フタラジン - 1 - アミンの合成 (方法 E による) 50

ル) - 1 - フタラジンアミン

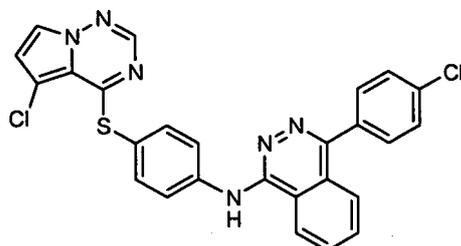
表題化合物、4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 7 - イルチオ)フェニル)フタラジン - 1 - アミンを実施例1に記載されたものと類似の方法によって調製した。

【0191】

実施例7

【0192】

【化28】



10

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - (5 - クロロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 4 - イルチオ)フェニル)フタラジン - 1 - アミンの合成(方法Fによる)

【0193】

ステップ1:メチル1-アミノ-3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート塩酸塩

20

0 の、メチル3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(2.50g、15.7mmol)とDMF(10mL)の混合物に、60%水素化ナトリウム(0.816g、20.4mmol)を添加した。15分後、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(3.74g、18.8mmol)を添加し、混合物を0で1hr攪拌した後、RTまで温めた。18hr後、混合物を10%NaClで希釈し、EtOAcで抽出した。有機分画を硫酸ナトリウムで乾燥させ、10-30%ヘキサン:EtOAcを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、粗製の茶色の油を得た。この油をEt₂Oに溶解し、ジオキサン中の4N HClで処理した。得られたオフホワイトの沈殿をろ過によって回収して、メチル1-アミノ-3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート塩酸塩を得た。

30

【0194】

ステップ2:5-クロロピロロ[1,2-f][1,2,4]リアジン-4(3H)-オン

メチル1-アミノ-3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート塩酸塩(2.00g、9.48mmol)およびホルムアミド(11.3ml、284mmol)の溶液を、マイクロ波放射線に170で45分間曝露した。RTまで冷却すると溶液は凝固した。このスラリーをEtOAcで希釈し、すべての固体が溶解するまで加熱した。冷却し、真空中で濃縮すると、5-クロロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オンが溶液からオフホワイトの固体として結晶化した。MS:実測値M+H⁺=170.1。

40

【0195】

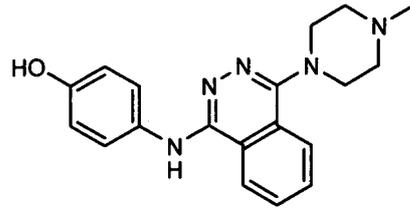
ステップ3-7:4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(5-クロロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン
表題化合物を実施例1に記載されたものと類似の方法によって調製した。MSデータは表1に提供されている。

【0196】

実施例8

【0197】

【化29】



4 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フタラジン - 1 - イルアミノ) フェノールの合成

10

【0198】

4 - アミノフェノール (42 mg、0.38 mmol)、1 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フタラジン (100 mg、0.381 mmol) と、TFA (29 μ l、0.38 mmol) の混合物をシールしたチューブ中の2 - ブタノール (3 mL) 中、90 で一晩加熱した。翌日、LC/MSにより、反応の完了が示された。反応を冷却し、DCMで希釈した。炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、有機層を回収した。水層を1N HClで中和し、生成物をDCMで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、4 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フタラジン - 1 - イルアミノ) フェノールを固体の茶色の物質として得た。MS：実測値 $M + H^+ = 336.2$ 。C₁₉H₂₁N₅Oに対する計算値：335.4。

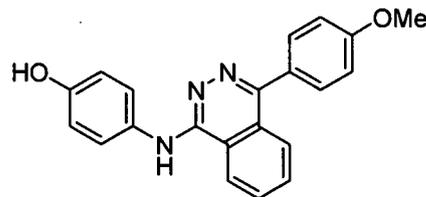
20

【0199】

実施例9

【0200】

【化30】



30

4 - (4 - (4 - メトキシフェニル) フタラジン - 1 - イルアミノ) フェノール塩酸塩の合成

【0201】

4 - アミノフェノール (340 mg、3.1 mmol)、1 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) フタラジン (837 mg、3.1 mmol)、およびsec - ブタノール (12 mL、3.1 mmol) を再シール可能なチューブ中で混合し、100 で一晩加熱した。反応の進行をLCMSによって監視し、完了したとき、橙色の反応をジエチルエーテルで冷却希釈した。得られた沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、固体を真空中で乾燥させて、4 - (4 - (4 - メトキシフェニル) フタラジン - 1 - イルアミノ) フェノール塩酸塩 (1.17 g、収率100%) が橙色固体としてもたらされた。MS：実測値 $M + H^+ = 344.0$ 。C₁₉H₂₁N₅Oに対する計算値：343.13。

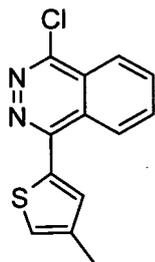
40

【0202】

実施例10

【0203】

【化 3 1】



1 - クロロ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) フタラジンの合成

10

【 0 2 0 4 】

1, 4 - ジクロロフタラジン (1 . 4 0 g 、 7 . 0 3 m m o l) 、 4 - メチルチオフェン - 2 - イルボロン酸 (9 9 9 m g 、 7 . 0 3 m m o l) 、 および $PdCl_2$ (DPPF) (7 2 1 m g 、 9 8 5 μ m o l) をシールしたチューブ中に添加した。このチューブをアルゴンでパージした。次いで、炭酸ナトリウム (水中 2 . 0 M) (7 . 7 4 m l 、 1 5 . 5 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (3 5 . 2 m l 、 7 . 0 3 m m o l) を添加した。チューブをシールし、RT で 5 分間攪拌し、110 で予備加熱した油浴中に入れた。1 h 後、LC - MS により、生成物および副生成物 (二重カップリング) 、および SM ジクロロフタラジンが示された。反応を RT まで冷却し、EtOAc の助けによりセライトのパッドを通してろ過し、濃縮し、カラム上に加えた。生成物を、トップスポットを除去するために Hex を使い、次いで生成物を回収するために 80 : 20 の Hex : EtOAc を用いてカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物、1 - クロロ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) フタラジンが黄色固体として得られた。LC - MS により、生成物は、少量の SM ジクロロフタラジンおよび二重カップリング副生成物で汚染されていることが示された。MS $m/z = 261 [M+1]^+$ 。 $C_{13}H_9ClN_2S$ に対する計算値 : 260 . 12 。

20

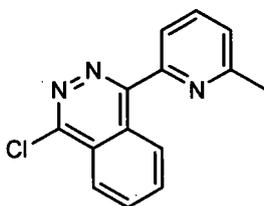
【 0 2 0 5 】

実施例 1 1

【 0 2 0 6 】

【化 3 2】

30



1 - クロロ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) フタラジンの合成

【 0 2 0 7 】

ステップ 1 : 2 - (ジメチルアミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

表題化合物を以下の論文 : (a) Deniau , E . ; Enders . D . ; Couture , A . ; Grandclaudeon , P . 、 Tetrahedron : Asymmetry 2003、14、2253。 (b) Saito , Y . ; Sakamoto , T . ; Kikugawa , Y . 、 Synthesis 2001、221。 (c) Deniau , E . ; Enders , D . 、 Tetrahedron Lett . 2000、41、2347 に記載された方法に従って調製した。

40

【 0 2 0 8 】

RBF 中のイソベンゾフラン - 1 , 3 - ジオン (5 . 0 0 g 、 3 4 m m o l) および N , N - ジメチルヒドラジン (2 . 9 m l 、 3 7 m m o l) のトルエン (7 5 m l 、 3 4 m m o l) 中溶液に、p - TsOH · H₂O (0 . 3 2 g 、 1 . 7 m m o l) を添加した。ディーンスターク装置および凝縮器を RBF に取り付けた。混合物を還流した。4 h 後、

50

LCMSにより、大部分は生成物であることが示された。反応をRTまで冷却した。減圧下でトルエンを除去し、粗製物を CH_2Cl_2 中に溶解し、飽和 NaHCO_3 、水、およびブラインで洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。淡黄色固体が得られた。 $^1\text{H NMR}$ により、大部分は生成物、2-(ジメチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオンであることが示された。 $\text{MS } \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ に対する計算値： $[\text{M}]^+ = 190$ 。実測値： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 191$ 。

【0209】

ステップ2：2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オン

乾燥RBF中に、2-ブromo-6-メチルピリジン(66 μl 、581 μmol)およびTHF(1211 μl 、581 μmol)を添加した。反応をアルゴンでパージし、-78 まで冷却した。シリンジを介してBuLi(244 μl 、610 μmol)を添加した。30分後、このアニオンを、-78 の冷浴にあらかじめ2分間入れた2-(ジメチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(166 mg、872 μmol)のTHF中溶液2 mL中にカニューレで注入した(この出発材料は、低温で溶液から沈殿した。)。-78 で15分後、温度を-30 まで加温した。1h後、LCMSにより、1.535分で大部分が生成物であることが示された。反応を飽和 NH_4Cl で緩徐にクエンチした。生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、黄色の油を得た。生成物を85:15の CH_2Cl_2 :(90:10:1の CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH)を用いて精製した。粘性の黄色の油が得られた。 $^1\text{H NMR}$ により、大部分は生成物、2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オンであることが示された。 $\text{MS } \text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ に対する計算値： $[\text{M}]^+ = 283$ 。実測値： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 284$ 。

10

20

【0210】

ステップ3：4-(6-メチルピリジン-2-イル)フタラジン-1(2H)-オン

表題化合物をSaito, Y.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y., Synthesis 2001, 2, 221に記載された方法に従って調製した。2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オン(3.18 g、11.0 mmol)、EtOH(11.0 mL、11.0 mmol)、およびヒドラジン(5.30 mL、168 mmol)を、還流凝縮器付きのRBF中に添加した。窒素バルーンを凝縮器の上方に取り付けた。反応を一晩還流した。LCMSにより、反応が完了したことが示された。反応をRTまで冷却した。溶液からオフホワイトの固体が沈殿した。水を添加し、混合物を0 まで冷却した。水の助けで固体をろ過して分け、真空下で乾燥させた。白色固体が得られた。この固体のLCMSは、生成物、4-(6-メチルピリジン-2-イル)フタラジン-1(2H)-オンを示した。 $\text{MS } \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ に対する計算値： $[\text{M}]^+ = 237$ 。実測値： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 238$ 。

30

【0211】

ステップ4：1-クロロ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)フタラジン

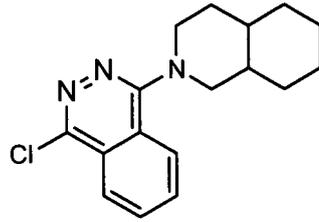
攪拌子および還流凝縮器を備えた乾燥したRBFに、4-(6-メチルピリジン-2-イル)フタラジン-1(2H)-オン(780 mg、3.29 mmol)および POCl_3 (10.7 mL、115 mmol)を充填した。これを還流下で18h攪拌した。過剰な POCl_3 を真空下、トルエンの助けにより除去した。残渣を0 まで冷却し、冷6N NaOHでpH=9まで塩基性化した。時折、氷を加えて、加水分解を防止するために混合物を冷たく保った。攪拌(stirring)、攪拌(agitation)および超音波処理により、最終的には塩基性pHの固体物質がもたらされた。固体をろ過し、十分な量の水で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体を得た。 $\text{MS } \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}$ に対する計算値： $[\text{M}]^+ = 255$ 。実測値： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 256$ 。

40

【0212】

50

実施例 1 2
 【 0 2 1 3 】
 【 化 3 3 】



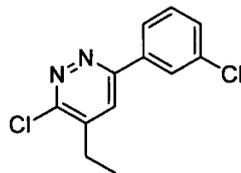
10

1 - クロロ - 4 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) フタラジンの合成
 【 0 2 1 4 】

再封鎖可能な耐圧びんに 1, 4 - ジクロロフタラジン (1 2 5 8 m g 、 6 . 2 8 m m o l)、デカヒドロイソキノリン (5 8 8 μ l 、 3 . 9 5 m m o l)、炭酸カリウム (5 4 6 m g 、 3 . 9 5 m m o l) および DMSO (2 0 m L 、 0 . 2 M) を充填した。反応を 8 0 °C で 1 6 h r 攪拌し、次いで RT まで冷却し、5 m L の DMSO で希釈した。この溶液を Gilson HPLC (1 0 % から 9 0 % C H 3 C N / H 2 O / 0 . 1 % T F A) によって精製して、1 - クロロ - 4 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) フタラジンを得た。MS [M + H] = 3 0 2 . 1。C 1 7 H 2 0 C l N 3 に対する計算値 : 3 0 1 . 8。

20

【 0 2 1 5 】
 実施例 1 3
 【 0 2 1 6 】
 【 化 3 4 】



30

3 - クロロ - 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - エチルピリダジンの合成
 【 0 2 1 7 】

ステップ 1 : 4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン酸

RBF に 2 - オキソブタン酸 (2 . 5 0 g 、 2 4 . 5 m m o l) および 3 . 2 m L の水を充填し、混合物を 0 °C まで冷却した。酸を 2 0 % K O H 水溶液の緩徐な添加によって中和した。3'-クロロアセトフェノン (3 . 7 9 g 、 2 4 . 5 m m o l)、続いて K O H (2 . 2 0 g 、 3 9 . 2 m m o l) の M e O H 中 1 . 3 M 溶液を添加した。反応混合物を 0 °C で 4 8 h r 攪拌した。混合物を濃 H 2 S O 4 の滴下による添加で pH 2 に合わせた。M e O H を真空中で除去し、水 2 5 m L を加えた。セライトを通して不均一な混合物をろ過し、フィルターケーキを水および C H 2 C l 2 で洗浄した。ろ液の層を分離し、水性部
 分を追加の C H 2 C l 2 で抽出した。合わせた有機物を M g S O 4 で乾燥させ、ろ過し、約 2 5 m L の容量まで濃縮した。混合物が濁るようになるまでヘキサンを添加し、静置すると白色結晶性固体が形成された。母液をデカンテーションし、固体をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン酸が白色結晶性固体ともしたらされた。MS m / z = 2 7 9 [M + N a] +。C 1 2 H 1 3 C l O 4 に対する計算値 : 2 5 6 . 6 9。

40

【 0 2 1 8 】

ステップ 2 : 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - エチルピリダジン - 3 (2 H) - オン
 RBF に 4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン酸 (2 . 7 8 g 、 1 0 . 8 m m o l)、ヒドラジン (0 . 5 1 0 m l 、 1 6 . 2 m m o

50

1) および 11 mL の n - B u O H を充填した。還流凝縮器付きディーンスターク装置を取り付け、混合物を窒素下、130 で 15 h 加熱した。冷却すると、沈殿が形成され、これをろ過し、冷 E t O H で洗浄し、乾燥させた。6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - エチルピリダジン - 3 (2 H) - オンが、白色固体として単離された。MS m / z = 235 [M + H] ⁺。C₁₂H₁₁ClN₂O に対する計算値：234.68。

【0219】

ステップ3：3 - クロロ - 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - エチルピリダジン

R B F に 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - エチルピリダジン - 3 (2 H) - オン (1 . 50 g、6 . 4 mmol) およびオキシ塩化リン (6 . 0 ml、64 mmol) を充填した。混合物にヒューニツヒ塩基 (1 . 2 ml、7 . 0 mmol) を滴下で添加した (わずかに発熱性)。フラスコに還流凝縮器および窒素注入口を取り付け、混合物を 110 で 3 h 加熱した。冷却後、反応混合物を氷上に注いだ。6 N N a O H を pH 9 まで滴下で添加し、同時に、漸次氷を加えることによって混合物を冷しておいた。固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、3 - クロロ - 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - エチルピリダジンがモモ色固体としてもたらされた。MS m / z = 253 [M] ⁺。C₁₂H₁₀Cl₂N₂ に対する計算値：253.13。

10

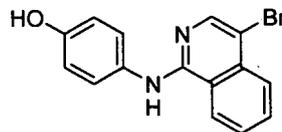
【0220】

実施例 14

【0221】

【化35】

20



4 - (4 - プロモイソキノリン - 1 - イルアミノ) フェノール塩酸塩の合成

【0222】

4 - アミノフェノール (225 mg、2062 μmol) と 4 - プロモ - 1 - クロロイソキノリン (500 mg、2062 μmol) の混合物を、シールしたチューブ中で、s e c - ブタノール (15 mL) 中、100 で 2 時間加熱した。T F A (477 μl、6186 μmol) を添加し、反応混合物を 100 で一晩攪拌させておいた。L C M S 分析により、4 - (4 - プロモイソキノリン - 1 - イルアミノ) フェノール塩酸塩への変換が示された。暗赤色の反応混合物を冷却し、ジエチルエーテルを添加した。得られた沈殿をろ過し、ジエチルエーテル洗浄し、固体を真空中で乾燥させて、4 - (4 - プロモイソキノリン - 1 - イルアミノ) フェノール塩酸塩が紫色固体としてもたらされた。

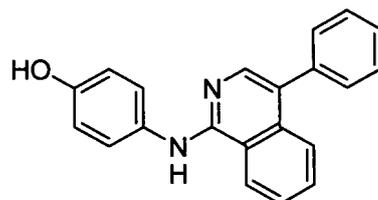
30

【0223】

実施例 15

【0224】

【化36】



40

4 - (4 - フェニルイソキノリン - 1 - イルアミノ) フェノールの合成

【0225】

4 - (4 - プロモイソキノリン - 1 - イルアミノ) フェノール (578 mg、1834 μmol)、フェニルボロン酸 (335 mg、2751 μmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (212 mg、183 μmol) のトルエン (10480 μl、1834 μmol) およびエタノール (2620 μl、1834 μmol)

50

o 1) 中溶液に、水中の(2 M)炭酸ナトリウム(6281 μ l、12563 μ mol)を添加した。反応混合物を100 で一晩加熱した。反応の進行をLCMSによって監視し、これは、4-(4-フェニルイソキノリン-1-イルアミノ)フェノールへの変換を示した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン:EtOAc 0-50%)によって精製して、4-(4-フェニルイソキノリン-1-イルアミノ)フェノールを得た。

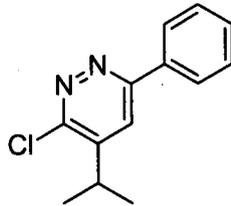
【0226】

実施例16

【0227】

【化37】

10



3-クロロ-4-イソプロピル-6-フェニルピリダジンの合成

【0228】

RFBに3-クロロ-4-エチル-6-フェニルピリダジン(250 mg、1.143 mmol)および5.7 mLのTHFを充填し、混合物を窒素下-78 まで冷却した。リチウムジイソプロピルアミドのヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン(0.686 mL、1.372 mmol)中2.0 M溶液を添加し、混合物を-78 で5分間、続いてRTで1 h 攪拌した。混合物を-78 まで冷却し戻し、(使用前に塩基性アルミナのプラグを通過させた)ヨウ化メチル(195 mg、1.372 mmol)を滴下で添加した。反応をこの温度で5分間、続いてRTで0.5 h 攪拌した。水でクエンチした後、溶液をCH₂Cl₂で希釈し、層を分離した。水性部分を追加のCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-10% MeOH/CH₂Cl₂)によって精製して、3-クロロ-4-イソプロピル-6-フェニルピリダジンが無色の油(これは、静置下で結晶化した。)としてもたらされた。MS m/z = 233 [M+H]⁺。C₁₃H₁₃ClN₂に対する計算値: 232.71。

20

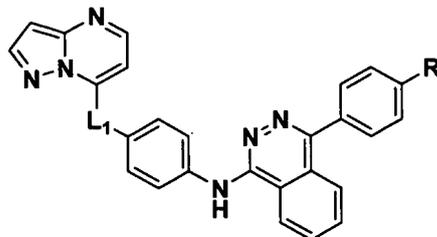
30

【0229】

実施例17-19

【0230】

【化38】



40

実施例17-19の調製のために、クロロ-ピラゾロ-ピリミジン中間体を、Seng a、K.ら、J. Med. Chem. 1981, 24, 610-613に記載されたものと類似の手順によって調製した。

【0231】

実施例17は、L¹ = Oであり、RはHである上記の化合物である。

【0232】

実施例18は、L¹ = Sであり、RはHである上記の化合物である。

【0233】

50

実施例 19 は、 $L^1 = S$ であり、R は C1 である上記の化合物である。

【0234】

以下の表 I に開示されている実施例は、本発明のさらなる代表例である。この実施例は、表 I に示された方法（これらは、概して、スキーム 1 - 6 の方法 A、B、C、D、E および F ならびに本明細書の実施例 1 - 7 に関連する）によって作製された。この MS データは、実施例に対して観測された $M + H^+$ イオン値である。生物学的データを表 I に例示された化合物に対して提供する。空欄は、データが入手不可能であることを示す。

【0235】

【表1】

表1

実施例 番号	名称	MS データ	方法	AurA _IC ₅₀ _IP (平均)	Aur B_I C ₅₀ IP (平均)	24h_ 4N倍数 性 EC 50_IP (平均)
20	4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン	482 .0	A	+++ +	+++ +	+++ +
21	4-(5-メチル-2-ピリジニル)-N-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン	462 .1	A	+++ +	+++ +	+++ +
1	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン	521 .2	A	+	+++ +	+++ +
22	N-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	487 .1	A	+++	+++ +	+++ +
23	N-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)チオ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	507 .1	A	+++ +	+++	+++ +
2	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	464 .0	B	+++	+++ +	+++
3	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	465 .1	C	++	+++ +	++

10

20

30

40

24	4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	451 . 1	C	+++	+++ +	+++
25	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン	481 . 1	C	+	+++ +	+++
26	4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン	467 . 0	C	++	+++ +	+++
4	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(2-(2-プロペン-1-イルオキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン	537 . 0	D			+++
27	N-(4-(2-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)チオ)フェニル-4-フェニル-1-フタラジンアミン	521 . 2	E	+++	+++ +	+++ +
28	N-(4-(2-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)チオ)フェニル-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	541 . 2	E	+++ +	+++ +	+++ +
6	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(2-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン	555 . 1	E	+++ +	+++ +	+++ +

10

20

30

40

5	7-(4-(4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-オール	497 .0	D	+++ +	+++ +	+++
29	N-(4-(5-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	481 .2	F	+	+++ +	+++
7	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(5-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン	515 .0	F	+	+++ +	+++

10

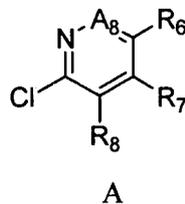
【0236】

本発明は、式 I - IV の化合物を作製する方法をさらに提供する。例えば、一実施形態において、式 I の化合物を作製するために、式 A の化合物

20

【0237】

【化39】

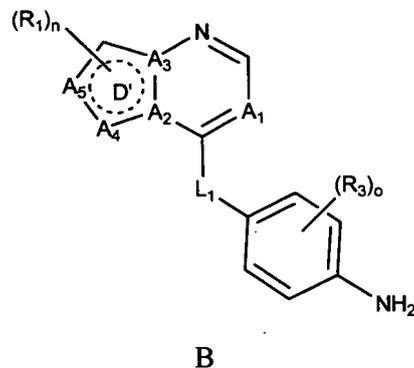


を式 B の化合物

30

【0238】

【化40】



40

[式中、式 A の化合物の A⁸ および R⁶ - ⁸ ならびに式 B の化合物の A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、L¹、R¹、A³ および n および o は、本明細書で定義された通りである。]と反応させるステップを含む、式 1 の化合物を作製する方法を提供する。この方法は、式 II、III および IV の化合物を作製するためにも使用し得る。

【0239】

上記の実施例は、式 I - IV の化合物を合成する方法を提供するが、このような化合物を調製するために、他の方法も使用し得る。本明細書に記載の手順において、このステップを代替の順序で実施してもよく、必要に応じて、追加の保護/脱保護ステップを先行さ

50

せるまたは後に続けてもよい。

【0240】

保護基の使用を含む方法を使用してもよい。特に、1種または複数の官能基、例えば、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプト基が、本発明の化合物を調製する際、保護されるまたはその必要がある。なぜなら、これらは、特定の反応または化学的変換に加わることが意図されていないからであり、様々な知られている従来の保護基を使用してもよい。例えば、複数の反応中心、キラル中心および反応試薬および/または反応条件に潜在的に感受性の高いその他の部位を有する、ペプチド、核酸、これらの誘導体および糖を含む天然および合成化合物の合成に典型的に使用される保護基を使用してもよい。

【0241】

保護基による官能基の保護、保護基それ自体、およびこれらの除去反応（一般的に「脱保護」と称される。）は、例えば、J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London and New York (1973)、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1981)、*The Peptides*, 第3巻、編集者 E. Gross and J. Meienhofer, Academic Press, London and New York (1981)、*Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Houben Weyl, 第4版、15/1巻、Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)、H. D. Jakubke and H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino Acids, Peptides, Proteins)*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel (1982)、および Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974) などの標準的な参考図書に記載されている。

【0242】

この手順は、不活性溶媒、塩基（例えば、LDA、DIEA、ピリジン、 K_2CO_3 等）、触媒、上記の塩の形態などの追加の試薬を含む適切な反応条件をさらに使用し得る。中間体は、精製してまたは精製せずに単離するまたはインサイチュで続行してもよい。精製方法は当技術分野で知られており、例えば、結晶化、クロマトグラフィー（液体相およびガス相）、抽出、蒸留、トリチュレーション、逆相HPLC等を含み、これらの多くは、上記実施例で使用された。温度、期間・日数、圧力、および雰囲気（不活性ガス、周囲の）などの反応条件は、当技術分野で知られており、反応に関して必要に応じて調整し得る。

【0243】

本明細書に記載のすべての合成手順は、溶媒または希釈剤の非存在下または存在下（通常）で実施することができる。当業者であれば分かることであるが、溶媒は、出発材料および使用されるその他の試薬に対して不活性であるべきであり、これらを溶解することが可能であるべきである。溶媒は、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、典型的には、例えば H^+ 形態のカチオン交換体の非存在下または存在下で、反応物を部分的にまたは全体として可溶化することが可能であるべきである。反応の進行または速度を可能にするおよび/またはこれらに影響を及ぼす溶媒の能力は、一般に、溶媒（複数可）のタイプおよび特性、温度、圧力、アルゴンまたは窒素下の不活性雰囲気中などの雰囲気の条件、および濃度を含む反応条件、ならびに反応物それ自体に依存する。

【0244】

本発明の化合物を合成するために反応を実施するのに適した溶媒には、限定することな

10

20

30

40

50

く、水；低級アルキル - 低級アルカノエート、例えば、EtOAcを含むエステル；脂肪族エーテル、例えば、Et₂Oおよびエチレングリコールジメチルエーテルまたは環状エーテル、例えばTHFを含むエーテル；ベンゼン、トルエンおよびキシレンを含む液体芳香族炭化水素；MeOH、EtOH、1-プロパノール、IPOH、n-およびt-ブタノールを含むアルコール；CH₃CNを含むニトリル；CH₂Cl₂、CHCl₃およびCCl₄を含むハロゲン化炭化水素；DMFを含む酸アミド；DMSOを含むスルホキシド；複素環窒素塩基、例えばピリジンを含む塩基；低級アルカンカルボン酸、例えばAcOHを含むカルボン酸；HCl、HBr、HF、H₂SO₄等を含む無機酸；低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸を含むカルボン酸無水物；シクロヘキサン、ヘキサン、ペンタン、イソペンタン等を含む、環状、直鎖、または分枝炭化水素、ならびに純粋に有機溶媒の組合せ、または水含有溶媒の組合せ、例えば水溶液などのこれらの溶媒の混合物が含まれる。これらの溶媒および溶媒混合物はまた、反応を「後処理する」、および反応を処理するおよび/またはクロマトグラフィーにおけるなどの反応生成物（複数可）を単離するのに使用し得る。

10

20

30

40

50

【0245】

本発明は、式I、II、IIIおよびIVの化合物の塩の形態をさらに含む。塩形成性を有する本発明の化合物の塩は、従来の方法または当業者には知られている方法で調製され得る。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、酸または適したアニオン交換試薬で処理することによって得てもよい。2種の酸分子（例えばジハロゲン化物）を化合物当たり1種の酸分子を有する塩（例えばモノハロゲン化物）に変換され得る；これは、溶融物まで加熱することによって、または例えば、固体として高真空下、高温、例えば50 から170 で加熱することによって実施し得て、化合物の分子当たり酸の1分子が追い出される。

【0246】

酸塩は、例えば、塩を適した塩基性薬剤、例えば、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、またはアルカリ金属水酸化物、典型的には、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムで処理することによって、遊離の塩基化合物に通常変換することができる。適切な酸および塩基付加塩は、本明細書の定義の節にさらに説明されている。

【0247】

本発明は、式I、II、IIIおよびIVの化合物のプロドラッグをさらに包含する。例えば、ホスフェート基は、アルコール基またはアミン基のプロドラッグ誘導体であり得て、またはエステルは、カルボン酸官能基のプロドラッグであり得る。ホスフェート基は、化合物のインピボにおけるバイオアベイラビリティおよび/またはその他の薬物動態学的または薬力学的特性を改良するために、式I、II、IIIおよびIVの所望の化合物中に取り込まれてもよい。

【0248】

本発明は、最終的に所望の化合物を得る前に、記載された合成手順から生成された構造を含む「中間体」化合物（単離されているかどうかにかかわらず。）をさらに包含する。一時的な出発材料からのステップを実施することにより生じた構造、任意の段階で記載された方法（複数可）からの分岐により生じた構造、および反応条件下で出発材料を形成する構造はすべて、本発明に含まれる「中間体」である。さらに、反応性誘導体もしくは塩の形態の出発材料を用いて生成された、または本発明による方法によって得られた化合物によって生成された構造、および本発明の化合物をインサイチュで処理することから生じた構造もまた、本発明の範囲内である。

【0249】

本発明の出発材料は、知られた市販されているものである、または当技術分野で知られている方法と類似したもしくはその方法により合成することができる。多くの出発材料は知られている方法に従って調製し得て、特に実施例に記載された方法を用いて調製することができる。出発材料を合成する際、必要な場合、官能基を適切な保護基で保護し得る。保護基、これらの導入および除去は、上に記載されている。

【0250】

本発明の化合物は、一般に、1個または複数の不斉炭素原子を有することができ、それによって光学異性体の形態でおよびこれらのラセミまたは非ラセミ混合物の形態で存在することが可能である。光学異性体は、従来の方法に従って、例えば、光学活性な酸または塩基で処理することによるジアステレオ異性体塩の形成によって、ラセミ混合物の分割によって得ることができる。適した酸の例には、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、およびカンファースルホン酸があり、次いで、結晶化によってジアステレオ異性体の混合物が分離され、続いてこれらの塩から光学活性な塩基が遊離される。光学異性体を分離する異なる方法は、エナンチオマーの分離を最大にするように最適に選択されたキラルクロマトグラフィーカラムを使用するものである。さらに別の利用可能な方法は、本発明の化合物を活性化された形態の光学的に純粋な酸または光学的に純粋なイソシアネートなどのキラル試薬と反応させることによる共有結合ジアステレオ異性体分子を合成するものである。合成したジアステレオ異性体を、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華などの従来手段によって分離し、次いで加水分解して、エナンチオマーとして純粋な化合物を供給することができる。本発明の光学活性化合物は、同様に、光学活性な出発材料を用いて得ることができる。これらの異性体は、遊離の酸、遊離の塩基、エステルまたは塩の形態であってもよい。

10

【0251】

本発明の化合物はまた、複数の互変異性の形態で表されてもよい。本発明は、本明細書に記載の化合物のすべての互変異性の形態を明らかに含む。

20

【0252】

これら化合物はまた、cis-もしくはtrans-またはE-もしくはZ-の二重結合異性体の形態で存在してもよい。このような化合物のすべてのこのような異性体の形態は、本発明に明らかに包含される。本明細書に記載の化合物のすべての結晶形態は、本発明に明らかに包含される。

【0253】

環部分（例えば、フェニル、チエニル等）上の置換基は、特定の原子に結合されて、置換基はその原子に固定されるものとしてもよく、または置換基は特定の原子に結合されずに引き寄せられて、置換基は、H（水素）以外の原子ですでに置換されていない任意の利用可能な原子に結合されるものとしてもよい。

30

【0254】

本発明は、同位体標識化合物も含み、これらの化合物は、1つまたは複数の原子が、天然で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されているという事実以外は、本明細書に列挙されたものと同じである。本発明の化合物中に取り込まれ得る同位体の例には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。

【0255】

前述の同位体および/またはその他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物は、本発明の範囲内である。本発明のある種の同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C などの放射性同位体を取り込まれるものは、薬物分布アッセイおよび/または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識、即ち ^3H 、および炭素-14、即ち ^{14}C 同位体は、これらの調製および検出の容易さのために特に好ましい。さらに、重水素、即ち ^2H 、などのより重い同位体で置換することにより、より大きな代謝安定性、例えばより長いインビボでの半減期またはより低い供与必要量から生じるある種の治療上の利点を得ることができ、したがって、状況によっては好ましい可能性がある。本発明の同位体標識化合物は、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに置換することによって一般に調製することができる。

40

【0256】

上に記載され、本明細書に記載の阻害薬化合物を合成するのに有用な、合成の化学変換

50

、および保護基の方法論（保護および脱保護）は、当技術分野で知られており、例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers (1989)；T. W. Greene and P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley and Sons (1999)；L. Fieser and M. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons (1994)；A. Katritzky and A. Pozharski、Handbook of Heterocyclic Chemistry、第2版 (2001)；M. Bodanszky、A. Bodanszky、The Practice of Peptide Synthesis、Springer-Verlag、Berlin Heidelberg (1984)；J. Seyden-Penne、Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis、第2版、Wiley-VCH、(1997)；およびL. Paquette編集、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons (1995)に記載されたものなどが含まれる。

10

【0257】

生物学的評価

本発明の化合物は、選択的生物学的特性を強化するために、適切な官能性を付加することによって修飾され得る。このような修飾は、当技術分野で知られており、生体コンパートメント（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）中への生物学的浸透を増大させる、経口利用能を増大させる、注射による投与を可能にするために溶解度を増大させる、代謝を変化させるものおよび排泄速度を変化させるものが含まれる。例として、本発明の化合物は、細胞壁などの疎水性の膜を通る化合物の通過を高めるために疎水性基または「脂肪性」部分を取り込むように修飾され得る。

20

【0258】

本発明の化合物（式I - IV）の薬理学的特性は、構造変化と共に変わるが、一般に、式I - IVの化合物が有している活性は、インビトロおよびインビボの両方で示され得る。以下に例示した薬理学的アッセイを本発明による化合物で実施してきた。手短に言えば、本発明の代表的な化合物は、オーロラキナーゼの活性を選択的にまたは非選択的に阻害することが見出された。この活性は、本明細書に記載のように、癌を含む細胞増殖性障害の予防および治療におけるこれらの化合物の有用性を立証する。

30

【0259】

オーロラキナーゼHTRFアッセイ

オーロラA - TPX2 - 均一系時間分割蛍光（HTRF）キナーゼアッセイ

オーロラ - A HTRFアッセイは、ピオチン化ペプチドPLKをリン酸化するATPの存在下オーロラ - Aを用いて開始される。この反応を約120分間インキュベートする。反応をクエンチするために検出試薬を添加する。これらの薬剤は、酵素をすっかり希釈し、EDTAの存在により金属をキレート化することによって反応を停止させる。添加の後、アッセイを一晩インキュベートして、検出試薬を平衡化させる。

40

【0260】

オーロラA HTRFアッセイは、最終容量約41 μ Lに対して、100% DMSO中の化合物1 μ L、ATPおよびピオチン化PLK 20 μ L、およびオーロラA - TPX2 KD GST 20 μ Lを含む。PLKの最終濃度は約1 μ Mである。ATPの最終濃度は、約1 μ M ($K_m(\text{app}) = 1 \mu\text{M} + / - 0.1$)であり、オーロラAの最終濃度は約5 nMである。緩衝液の条件は以下の通りである：60 mM HEPES pH 7.5、25 mM NaCl、10 mM MgCl、2 mM DTT、0.05% BSA。

【0261】

検出試薬160 μ Lを用いてアッセイをクエンチし、停止させる。検出試薬は以下の通

50

りである：50 mM トリス、pH 7.5、100 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% BSA、0.1% Tween 20 からできている緩衝液。読取の前に、この緩衝液に、0.0005 mg/mL のアッセイ中最終濃度のステプタビジン・アロフィコシアニン (Steptavidin allophycocyanin) (SA-APC)、および 0.02 nM の最終濃度の Eu 標識された抗リン酸化 PLK Ab (Eu-抗 PLK) を添加した。

【0262】

アッセイプレート Discovery または Ruby Star のいずれかで読み取る。eu-抗 PLK は 320 nm で励起され、615 nm で発光して、SA-APC を励起し、これが 655 nm で発光する。615 nm での遊離の Eu-抗 PLK に対する 655 nm での SA-APC (ペプチドのリン酸化のために、Eu-抗 PLK への近接により励起される。) の比は、基質のリン酸化を与える。

10

【0263】

本明細書に記載の多数の例を試験し、活性化化合物であることを見出した。表 I は、関連した生物学的データを含み、以下の活性判断基準を用いて解釈し得る。

「+」は、 $> 2.5 \mu\text{M}$ の活性 (IC_{50}) を表し、

「++」は、 $2.5 \mu\text{M} - 500 \text{ nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表し、

「+++」は、 $500 - 100 \text{ nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表し、

「++++」は、 100 nM 未満の活性 (IC_{50}) を表す。

【0264】

選択された実施例 1 - 7 および 17 - 29 は、オーロラキナーゼ A HTRF アッセイにおいて優れた効力を示した。

20

【0265】

オーロラ B - 均一系時間分割蛍光 (HTRF) キナーゼアッセイ

オーロラ B HTRF アッセイは、ビオチン化ペプチドヒストン H3 をリン酸化する ATP の存在下オーロラ B を用いて開始される。この反応を約 90 分間インキュベートする。検出試薬を添加することによって反応をクエンチし、試薬は、酵素をすっかり希釈し、EDTA の存在により金属をキレート化することによって反応を停止させる。添加の後、アッセイを約 60 分間インキュベートして、検出試薬を平衡化させる。

【0266】

オーロラ B HTRF アッセイは、最終容量 $41 \mu\text{L}$ に対して、100% DMSO 中の化合物 $1 \mu\text{L}$ 、ATP およびビオチン化ヒストン H3 $20 \mu\text{L}$ 、およびオーロラ B FL His $20 \mu\text{L}$ を含む。ヒストン H3 の最終濃度は $0.1 \mu\text{M}$ である。ATP の最終濃度は、 $23 \mu\text{M}$ ($K_m(\text{app}) = 23 \mu\text{M} + / - 2.6$) であり、オーロラ B の最終濃度は 400 pM である。緩衝液の条件は以下の通りである：50 mM HEPES pH 7.5、5 mM NaCl、0.5 mM MgCl、0.5 mM MnCl、2 mM DTT、0.05% BSA。

30

【0267】

検出試薬 $160 \mu\text{L}$ を用いてアッセイをクエンチし、停止させる。検出試薬は以下の通りである：50 mM トリス、pH 7.5、100 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% BSA、0.1% Tween 20 からできている緩衝液。読取の前に、この緩衝液に、0.001 mg/mL のアッセイ中最終濃度のステプタビジン・アロフィコシアニン (SA-APC)、および 0.064 nM の最終濃度の Eu 標識された抗リン酸化ヒストン H3 Ab (Eu-抗 His H3) を添加した。

40

【0268】

アッセイプレート Discovery または Ruby Star のいずれかで読み取る。eu-抗 His H3 は 320 nm で励起され、615 nm で発光して、SA-APC を励起し、これが 655 nm で発光する。615 nm での遊離の Eu-抗 His H3 に対する 655 nm での SA-APC (ペプチドのリン酸化のために、Eu-抗 His H3 への近接により励起される。) の比は、基質のリン酸化を与える。

50

【0269】

本明細書に記載の多数の例を試験し、活性化化合物であることを見出した。表Iは、関連した生物学的データを含み、以下の活性判断基準を用いて解釈し得る。

「+」は、 $> 2.5 \mu\text{M}$ の活性 (IC_{50}) を表し、

「++」は、 $2.5 \mu\text{M} - 500 \text{ nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表し、

「+++」は、 $500 - 100 \text{ nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表し、

「++++」は、 100 nM 未満の活性 (IC_{50}) を表す。

【0270】

選択された実施例1-7および17-29は、オーロラキナーゼB HTRFアッセイにおいて優れた効力を示した。

10

【0271】

オーロラキナーゼ細胞ベースアッセイ

HeLa細胞24hr倍数性アッセイプロトコル

このアッセイの目的は、選択された個々の化合物が、細胞分裂の失敗を介して、細胞中にデオキシリボ核酸(DNA)含量(倍数性)を誘発する能力を評価することである。細胞周期分析は、所定の細胞のDNA含量(倍数性)の状態を評価するための迅速で効率的な方法である。培地(MEM+10%FBS)100 μl 中のHeLa細胞(1×10^4 HeLa細胞/ウェル)を96ウェルプレート(Packard View)中に播種し、5%CO₂雰囲気中に保持して37 $^{\circ}\text{C}$ で24hr培養した。翌日、細胞を阻害薬化合物(10pt. 0.0024-1.25 $\mu\text{mol/L}$ の範囲の用量)で24hr処理した。化合物をDMSO(0.25%最終濃度)中に段階希釈した。核染色に備えて、細胞を固定し(3.7%ホルムアルデヒドおよび1%グルタルアルデヒド)、透過処理した(1%BSAおよび2%Triton X-100を含む1 \times PBS)。ウェルプレートを0.5 $\mu\text{g/ml}$ のHoechst 33342核染色試薬(10 mg/ml の原液、Invitrogen、CA、カタログ番号H3570)を用いて、暗所で、RTで45min間染色した。核染色試薬を吸引によって除去し、細胞を洗浄緩衝液で洗浄した。細胞のDNA倍数性データを収集するために、Cell Cycleバイオアプリケーションを用いた、Cellomics Array Scan Vtiプレートリーダーを使用した。Activity Base 5.1cソフトウェアを用いて「有効細胞数/ウェル」、「4N細胞の%」および「>4N細胞の%」のそれぞれの数値を計算し、XLFitソフトウェアを用いて用量曲線を作製した。XLFitを用いて、最終EC₅₀IPおよびEC₅₀移行値(transit values)、ならびに最大および最小を各曲線について計算した。本明細書に記載の実施例の多くを試験し、活性化化合物であることを見出した。表Iは、24h細胞倍数性アッセイの内容における関連した生物学的データを含み、以下の活性判断基準を用いて解釈し得る。

20

30

「+」は、 $> 2.5 \mu\text{M}$ の活性 (IC_{50}) を表し、

「++」は、 $2.5 \mu\text{M} - 500 \text{ nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表し、

「+++」は、 $500 - 100 \text{ nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表し、

「++++」は、 100 nM 未満の活性 (IC_{50}) を表す。

40

【0272】

選択された実施例1-7および17-29は、この細胞ベースアッセイにおいて優れた効力を示した。

【0273】

適応症

本発明の化合物は、一般にオーロラキナーゼ調節活性、特に阻害活性を有する。本発明の一実施形態において、式I-IVの化合物の有効用量を対象に投与することを含む、対象中のオーロラキナーゼ酵素を調節する方法を提供する。したがって、本発明の化合物は、制御されていない細胞増殖および異常な細胞周期制御を含む細胞の増殖障害を治療するために使用し得る。本化合物は、限定することなく、非腫瘍を有する組織および転移性組織を含む正常組織中の細胞の過剰増殖に関連する障害を治療するのにも有用である。例え

50

ば、1つの使用は、正常な毛胞を化学療法により誘発される脱毛症から保護することであってもよい。

【0274】

さらに、本発明の化合物は、限定するものではないが、癌およびその他のオーロキナーゼ媒介疾患または障害の予防または治療に有用である。例えば、本発明の化合物は、限定することなく、膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺（小細胞肺癌を含む）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚（扁平上皮細胞癌を含む。）の癌を含む細胞癌；リンパ系の造血性腫瘍（白血病、急性リンパ球白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫およびパーケットリンパ腫を含む）；骨髄系の造血性腫瘍（急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病を含む）；間葉起源の腫瘍（線維肉腫および横紋筋肉腫、およびその他の肉腫、例えば軟部組織および骨を含む）；中枢および末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫を含む）；ならびにその他の腫瘍（メラノーマ、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞性癌およびカボジ肉腫を含む）などの、様々な固形のおよび血液学的由来の腫瘍の治療に有用である。

10

【0275】

本発明の化合物は、固形腫瘍、肉腫（特に、ユーイング肉腫および骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、白血病およびリンパを含む腫瘍造血性悪性腫瘍、腫瘍誘発性の胸腔または心膜の浸出液、および悪性腹水などの癌関連適応症の治療にも有用である。

20

【0276】

本発明の化合物は、血小板数を増大させて、巨核球成熟速度を増大させ得るので、化学療法誘発性血小板減少症を治療するためにも使用し得る。

【0277】

本化合物は、角膜移植片拒絶、眼球の血管新生、外傷または感染症に続く血管新生を含む網膜の血管新生、糖尿病性網膜症、水晶体後方線維増殖症および血管新生緑内障；網膜虚血；硝子体出血などの眼科の状態；胃潰瘍などの潰瘍性疾患；乳児性血管腫、上咽頭の血管線維腫および無血管性骨壊死を含む血管腫などの病理学的であるが、非悪性の状態；および子宮内膜症などの雌性生殖系の障害の治療にも有用である。本化合物は、浮腫、および血管透過性亢進の状態の治療にも有用である。

30

【0278】

本発明の化合物は、外傷、放射線照射、脳卒中、子宮内膜症、卵巣過刺激症候群、全身性ループス、サルコイドーシス、滑膜炎、クローン病、鎌状赤血球貧血症、ライム病、類天疱瘡、パジェット病、過粘稠度症候群、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、および炎症性リウマチまたはリウマチ性疾患に続いて、単純ヘルペス、帯状疱疹、AIDS、カボジ肉腫、原虫感染症およびトキソプラズマ症などのウイルス感染症において、望ましくない血管新生、浮腫、または間質細胞腫が起こる状態の治療にも有用である。本化合物は、皮下脂肪の低下および肥満症の治療にも有用である。

40

【0279】

本発明の化合物は、網膜症および黄斑変性症に加えて、眼球浮腫および黄斑浮腫、眼球の新生血管疾患、強膜炎、放射状角膜切開、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー後合併症、緑内障、結膜炎、シュタルガルト病およびイールズ病などの眼球の状態の治療にも有用である。

【0280】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、動脈硬化症、血管閉塞および頸動脈閉塞性疾患などの心血管の状態の治療にも有用である。

【0281】

血管新生に影響を及ぼすキナーゼを調節する能力に基づいて、本発明の化合物は、増殖

50

性疾患治療および療法にも有用である。特に、これらの化合物は、様々な炎症性リウマチ疾患、特に、関節リウマチ、若年性関節炎もしくは関節症性乾癬を含む慢性多発性関節炎；腫瘍随伴症候群もしくは腫瘍誘発性炎症性疾患、混濁した浸出液、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性強皮症もしくは混合型膠原病などの膠原病；感染後関節炎（身体の罹患部に、もしくは罹患部中に生きた病原性生物を認めることができない場合）、強直性脊椎炎などの血清反応陰性脊椎関節炎；血管炎、サルコイドーシス、もしくは関節症；またはさらにこれらの任意の組合せなどの、炎症性リウマチまたはリウマチ性疾患、特に、運動器官における症状の治療に使用することができる。

【0282】

本発明の化合物は、限定することなく、乳房腫瘍、肺腫瘍、結腸腫瘍、膵臓腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、胆嚢腫瘍、食道腫瘍、子宮頸癌、胃腫瘍、前立腺腫瘍、甲状腺腫瘍またはこれらの組合せ；悪性腹水；造血性癌および甲状腺過形成などの過剰増殖性障害（特に、グレーブス病）；および嚢胞（例えば、卵巣間質の血管過多、多嚢胞性卵巣症候群に特徴的な（スタイン-レーヴェンタール症候群））を含む固形腫瘍に対する活性薬として使用することもできる。なぜなら、このような疾患は、増殖および/または転移のために血管細胞の増殖が必要だからである。

10

【0283】

本発明の化合物は、火傷、慢性肺疾患、脳卒中、ポリープ、アナフィラキシー、慢性およびアレルギー性炎症、卵巣の過刺激症候群、脳腫瘍随伴性脳浮腫、高い高度、外傷または低酸素症により誘発された脳浮腫または肺浮腫、眼球浮腫および黄斑浮腫、腹水、および血管の透過性亢進、浸出液、滲出液、タンパク質の血管外漏出、または浮腫が、疾患の症状であるその他の疾患に対する活性薬として使用することもできる。本化合物は、タンパク質の血管外漏出が、フィブリンおよび細胞外基質の沈着を引き起こして、間質の増殖を促進する障害（例えば、線維症、肝硬変および手根管症候群）を治療するのに有用である。

20

【0284】

これらの化合物は、ヒトの治療に有用である他に、哺乳動物、げっ歯類等を含む、伴侶動物、珍しい動物および家畜の獣医学治療にも有用である。例えば、ウマ、イヌ、およびネコを含む動物を本発明によって提供される化合物で治療してもよい。

30

【0285】

製剤

さらに本発明の範囲内に包含されるものは、無毒性の、薬学的に許容される1種または複数の担体および/または賦形剤および/またはアジュバント（本明細書では、総称して「担体」物質と称される。）および、必要に応じてその他の活性成分と合わせて、式I-I I Iの活性化合物を含むあるクラスの医薬組成物（薬物とも称される。）である。本発明の薬学的に活性な化合物は、ヒトおよびその他の哺乳動物を含む患者への投与用の医薬を製造するために、製薬の従来の方法に従って加工し得る。

30

【0286】

本発明の化合物は、任意の適切な経路で、好ましくは、このような経路に適合された医薬組成物の形態で、意図する治療に有効な用量で対象に投与し得る。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口、経粘膜、局所的、直腸内、吸入スプレーなどで経肺的に、または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内および注入技術を含む非経口的に、従来薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含む投薬単位製剤で投与し得る。

40

【0287】

経口投与では、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁剤または液剤の形態であり得る。医薬組成物は、活性成分の特定の量を含む投薬単位の形態で好ましくは作製される。このような投薬単位の例は、錠剤またはカプセル剤である。例えば、これらは、約1から2000mg、典型的には約1から500mgの活性成分の量を含み得る。ヒトまたはその他の哺乳動物に対する適切な1日量は、患者の状態およびその他の因子に応じて

50

広範に変化し得るが、今度は、常套手順の方法および慣行を用いて決定することができる。

【0288】

投入される化合物の量および本発明の化合物および/または組成物で病態を治療するための投与レジメンは、年齢、体重、性および対象の病状、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与の経路および頻度、および使用される特定の化合物を含む様々な要因により決まる。したがって、供与レジメンは、広範に変化し得るが、標準的な方法を用いて常套手順で決定することができる。約0.01から500mg/kg体重、有利には約0.01から約50mg/kg体重の間、より有利には約0.01および約30mg/kg体重の1日量が、適切であり得る。1日量は、1日当たり1回から4回の供与量で投与することが可能

10

【0289】

治療の目的では、本発明の活性化合物は、通常、示された投与経路に適した1種または複数のアジュバントまたは「添加剤」と組み合わせられる。用量当たりで投与される場合、本化合物は、最終製剤を形成するために、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと混合され得る。例えば、活性化合物(複数可)および賦形剤(複数可)は、好都合な投与のために、知られており、認められている方法によ

20

【0290】

メラノーマおよびその他の皮膚の状態の場合、好ましくは、本発明の化合物の局所用製剤を罹患領域に1日当たり2回から4回塗布し得る。

【0291】

局所投与に適した製剤には、皮膚を通して浸透するのに適した液体または半液体の製剤(例えば、リメント剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ペースト剤、懸濁剤等)および眼、耳、または鼻に投与するのに適した点滴薬が含まれる。本発明の化合物の活性成分の適切な局所用量は、1日当たり1回から4回、好ましくは1回または2回投与される、0.1mgから150mgである。局所投与では、活性成分は、製剤の0.001%から10%(重量/重量)、例えば、1重量%から2重量%を含んでもよいが、製剤の最大10%(重量/重量)であるが、好ましくは5%(重量/重量)以下、より好ましくは0.1重量%から1重量%を含んでもよい。

30

【0292】

軟膏剤で調合する場合、活性成分をパラフィン系または水混和性の軟膏基剤のいずれかと共に使用し得る。代替的には、活性成分を水中油型クリーム基剤と共にクリーム剤に調合してもよい。必要に応じて、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%(重量/重量)のプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物などの多価アルコールを含んでもよい。局所用製剤は、活性成分を皮膚またはその他の罹患領域を通して吸収または浸透を促進させる化合物を望ましくは含み得る。このような皮膚の浸透促進剤の例には、DMSOおよび関連類似体が含まれる。

40

【0293】

本発明の化合物は、経皮デバイスによって投与することもできる。好ましくは、経皮投与は、貯留層および多孔質膜タイプまたは固体マトリックスの種類いずれかのパッチ剤を用いて実施される。いずれの場合も、活性薬は、貯留層またはマイクロカプセル剤から

50

膜を通して、レシピエントの皮膚または粘膜と接触している活性薬透過性の粘着剤中に継続的に送達される。活性薬が皮膚を通して吸収される場合、活性薬の制御された所定の流量がレシピエントに投与される。マイクロカプセル剤の場合、カプセル化剤も膜として機能し得る。

【0294】

本発明の乳剤の油相は、知られている方法で知られている成分から構成されてもよい。前記相は単に乳化剤を含み得るが、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪もしくは油との、または脂肪および油の両方との混合物を含んでもよい。好ましくは、親水性の乳化剤が、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。また、油および脂肪の両方を含むことが好ましい。同時に、安定剤（複数可）を含むまたは含まない乳化剤（複数可）は、いわゆる乳化ワックスを作り、前記ワックスは、油および脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤に使用するのに適した乳化剤および乳剤安定剤には、単独でまたはワックスもしくは当技術分野で周知のその他の材料と共に、例えば、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルが含まれる。

10

【0295】

医薬エマルジョン製剤に使用される可能性が高い大部分の油中の活性化合物の溶解度は非常に低いので、製剤に適した油または脂肪の選択は、所望の化粧品特性を達成することに基づいている。したがって、クリーム剤は、好ましくは、チューブまたはその他の容器からの漏れを回避するために適切なコンシステンシーを有する、非油様、非汚染性および洗い落とし可能な製品であるべきである。ジイソアジペート、イソセチルステアレート、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルなどの直鎖または分枝鎖の一塩基性または二塩基性アルキルエステルまたは分枝鎖エステルのブレンドが使用され得る。これらは、所要の特性に応じて、単独でまたは組合せて使用してもよい。代替的には、白色軟質パラフィンおよび/または流動パラフィンまたはその他の鉱油などの高融点脂質を使用することができる。

20

【0296】

眼への局所投与に適した製剤には、活性成分が適切な担体、特に、活性成分のための水性溶媒に溶解または懸濁された点眼薬も含まれる。この活性成分は、好ましくは0.5から20%、有利には0.5から10%、特に約1.5%（重量/重量）の濃度でこのような製剤中に存在する。

30

【0297】

非経口投与のための製剤は、水性または非水性の等張性無菌注射用溶液または懸濁液の形態であり得る。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤に使用するために挙げられた1種または複数の担体または希釈剤を用いて、または他の適切な分散化剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いて、無菌の粉末または顆粒から調製され得る。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム、および/または様々な緩衝液に溶解され得る。その他のアジュバントおよび投与の方法は、医薬技術の分野でよく広く知られている。活性成分は、生理食塩水、デキストロース、もしくは水を含む適した担体を有する、またはシクロデキストリン（即ち、Captisol）、共溶媒可溶化（即ち、プロピレングリコール）もしくはミセル可溶化（即ち、Tween 80）を有する組成物としての注射によっても投与され得る。

40

【0298】

無菌の注射可能な製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール中溶液として、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液または懸濁剤であってもよい。使用してもよい許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁化媒体と

50

して通常使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性の不揮発性油を使用してもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能物の製剤に用途を見出している。

【0299】

肺投与では、医薬組成物は、エアロゾル剤の形態でまたは乾燥粉末エアロゾル剤を含む吸入器で投与され得る。

【0300】

薬物の直腸内投与のための坐薬は、通常の温度では固体であるが、直腸内温度では液体であり、直腸中で溶融し、薬物を放出する、カカオバターおよびポリエチレングリコールなどの適した非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。

10

【0301】

医薬組成物は、滅菌などの従来の医薬操作にかけられ得、および/または保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤等の従来のアジュバントを含んでもよい。錠剤および丸剤は、腸溶コーティングを用いてさらに調製することができる。このような組成物は、湿潤剤、甘味料、香味料および芳香剤などのアジュバントも含んでもよい。

【0302】

併用

本発明の化合物は、唯一の活性医薬品として投薬または投与することができるが、これらは、本発明の1種または複数の化合物と組み合わせるまたは他の薬剤と共に使用することもできる。組合せとして投与される場合、治療薬は、同時にもしくは逐次投与される別個の組成物として調合することができ、または治療薬は、単一組成物として与えることができる。

20

【0303】

本発明の化合物および別の医薬品の使用で定義される、「同時療法 (co-therapy)」(または「併用療法 (combination-therapy)」) という語句は、薬物の組合せの有利な効果を提供するレジメンにおいて、逐次の各薬剤の投与を含むものとし、およびこれらの活性薬の一定の比を有する単一カプセル中、または各薬剤のための複数の、別個のカプセル中などで実質的に同時のこれらの薬剤の投与を含むものとする。

【0304】

具体的には、本発明の化合物の投与は、放射線療法または腫瘍薬もしくは細胞毒性薬などとの、癌の予防または治療において、当業者には知られている追加の療法と併用してもよい。

30

【0305】

一定の用量で調合される場合、このような組合せ製品は、認められている用量範囲内で本発明の化合物を使用する。式 I - III の化合物はまた、組合せ製剤が不適切な場合は、知られている抗癌薬または細胞毒性薬と逐次に投与してもよい。本発明は、投与順序において限定されるものではなく、本発明の化合物は、知られている抗癌薬または細胞毒性薬の投与前に、投与と同時にまたは投与後のいずれかで投与してもよい。

【0306】

商業的使用、臨床評価および前臨床開発中において利用可能な多数の抗悪性腫瘍薬が存在し、これらは、併用薬物化学療法によって腫瘍の治療のために選択される。このような抗悪性腫瘍薬は、いくつかの主なカテゴリー、即ち、抗生物質タイプ薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、ホルモン剤、免疫薬、インターフェロン-タイプ薬剤および種々の薬剤のカテゴリーに分類される。

40

【0307】

代替的には、本発明の化合物は、VEGFR阻害薬などの血管新生薬、p38阻害薬およびCDK阻害薬を含むその他のキナーゼ阻害薬、TNF阻害薬、メタロマトリックスポテアーゼ阻害薬(MMP)、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、およびエトリコキシブを含むCOX-2阻害薬、NSAID、SOD模倣物また

50

は v_3 阻害薬などのその他の抗腫瘍薬との同時療法に使用してもよい。

【0308】

前述のものは、単に本発明の実例であり、本発明を開示された化合物に限定するものではない。当業者には明らかである変形および変更は、添付の特許請求の範囲で定義されている本発明の範囲および性質に含まれるものとする。すべての挙げられている参考文献、特許、出願および公表物は、本明細書に記載されているかのように、参照によって本明細書にその内容全体が組み込まれる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/001785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/437 A61K31/5025 A61K31/53 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 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) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/087276 A (AMGEN INC [US]; CEE VICTOR J [US]; DEAK HOLLY L [US]; DU BINGFAN [US];) 2 August 2007 (2007-08-02) claims; examples	1-17
A	EP 1 752 457 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 14 February 2007 (2007-02-14) the whole document	1-17
P, X	WO 2008/124083 A (AMGEN INC [US]; CEE VICTOR J [US]; DEAK HOLLY L [US]; GEUNS-MEYER STEP) 16 October 2008 (2008-10-16) claims	1-17
<input 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 :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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	
E earlier document but published on or after the international filing date	*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	
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)	*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.	
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
30 June 2009	08/07/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stroeter, Thomas	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/001785

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007087276 A	02-08-2007	AU 2007208351 A1	02-08-2007
		CA 2637658 A1	02-08-2007
		EP 1984353 A1	29-10-2008
		KR 20080095889 A	29-10-2008
		US 2009163501 A1	25-06-2009
		US 2007185111 A1	09-08-2007
EP 1752457 A	14-02-2007	AU 2005250285 A1	15-12-2005
		BR PI0511768 A	08-01-2008
		CA 2569016 A1	15-12-2005
		WO 2005118588 A1	15-12-2005
		JP 4134227 B2	20-08-2008
		JP 2008247907 A	16-10-2008
		KR 20070026695 A	08-03-2007
		US 2009029973 A1	29-01-2009
		US 2009018335 A1	15-01-2009
		US 2007244132 A1	18-10-2007
		US 2007244132 A1	18-10-2007
WO 2008124083 A	16-10-2008	US 2009069297 A1	12-03-2009

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 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/02	

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

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC07 CC08 EE01 EE02 EE03 FF01 FF04
GG03 GG05 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 CB06 MA01 MA04 NA14 ZB26
ZB27 ZC20