

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-201808

(P2008-201808A)

(43) 公開日 平成20年9月4日(2008.9.4)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| CO7D 401/14 (2006.01) | CO7D 401/14 CSP | 4C063 |
| CO7D 403/14 (2006.01) | CO7D 403/14 | 4C084 |
| CO7D 403/12 (2006.01) | CO7D 403/12 | 4C086 |
| CO7D 409/14 (2006.01) | CO7D 409/14 | |
| CO7D 417/14 (2006.01) | CO7D 417/14 | |

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 51 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------|------------------------------|----------|-------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2008-121723 (P2008-121723) | (71) 出願人 | 598032106 |
| (22) 出願日 | 平成20年5月7日 (2008.5.7) | | バーテックス ファーマシューティカルズ |
| (62) 分割の表示 | 特願2002-559414 (P2002-559414) | | インコーポレイテッド |
| 原出願日 | 平成13年12月20日 (2001.12.20) | | VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED |
| (31) 優先権主張番号 | 60/257,887 | | アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 |
| (32) 優先日 | 平成12年12月21日 (2000.12.21) | | 139-4242, ケンブリッジ, ウ |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | ェーバリー ストリート 130 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/286,949 | | 130 Waverly Street, |
| (32) 優先日 | 平成13年4月27日 (2001.4.27) | (74) 代理人 | 100078282 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 山本 秀策 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼインヒビターとして有用なピラゾール化合物

(57) 【要約】

【課題】 癌、糖尿病およびアルツハイマー病のような疾患を処置するためのプロテインキナーゼインヒビターを提供すること。

【解決手段】 本発明は、式 (I I I) の新規ピラゾール化合物を記載する。この化合物は、癌、糖尿病およびアルツハイマー病のような疾患を処置するためのプロテインキナーゼインヒビターとして有用である。本発明はまた、Aurora - 2 活性または GSK - 3 活性を阻害する方法、および Aurora - 2 媒介性疾患を処置する方法などを提供する。本発明は、結腸癌、乳癌、胃癌、または卵巣癌などを処置する方法を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本願明細書に記載された化合物、組成物および方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の参照)

本出願は、2000年12月21日に出願された米国仮特許出願60/257,887および2001年4月27日に出願された米国仮特許出願60/286,949に対して優先権を主張し、その内容は、本明細書中に参考として援用される。 10

【背景技術】

【0002】

(発明の分野)

本発明は、医化学の分野に属し、プロテインキナーゼインヒビターである化合物、このような化合物を含む組成物、および使用のための方法に関する。より詳細には、本発明は、Aurora-2プロテインキナーゼのインヒビターである化合物に関する。本発明はまた、プロテインキナーゼ、特にAurora-2に関する疾患(例えば、癌)の処置の方法に関する。 20

【0003】

(発明の背景)

新規治療剤の研究は、標的疾患に関連する酵素の構造および他の生体分子の優れた理解により、近年大いに助けられている。広範囲な研究の対象となっている1つの重要な酵素のクラスは、プロテインキナーゼである。 20

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのプロテインキナーゼは、ヌクレオチド三リン酸からシグナル伝達経路において必要とされるタンパク質受容器へのリン酸基転移を引き起こすことにより、細胞内シグナル伝達の仲介を行う。そこには多くのキナーゼおよび経路が存在し、それらを介して、細胞外および他の刺激が細胞内部で生じる種々の細胞性応答を引き起こす。このような刺激の例としては、環境上のストレスシグナルおよび化学的ストレスシグナル(例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線、細菌内毒素、 H_2O_2)、サイトカイン(例えば、インターロイキン-1(IL-1)および腫瘍壊死因子(TNF-))、ならびに増殖因子(例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および線維芽細胞増殖因子(FGF))が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、細胞移動、細胞分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋収縮、糖代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調節に関連する1つ以上の細胞性応答に影響し得る。 30

【0005】

多数の疾患が、プロテインキナーゼが媒介する事象によって引き起こされる異常な細胞性応答に関連する。これらの疾患としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、癌、心疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、またはホルモン関連疾患を含む。従って、治療剤として有効なプロテインキナーゼインヒビターを見出すために、医科学における相当な努力がある。 40

【0006】

Aurora-2は、ヒトの癌(例えば、結腸癌、乳癌、および他の固形腫瘍)に関する、セリン/トレオニンプロテインキナーゼである。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化事象に関係していると考えられる。具体的には、Aurora-2は、有糸分裂中の染色体の正確な分離の制御において役割を担い得る。細胞周期の調節は、細胞性増殖および他の異常を引き起こし得る。ヒト結腸癌において、aurora-2タンパク質は過剰発現することが見出されている。Bischoffら、EMBO 50

J. , 1998 , 17 , 3052 - 3065 ; Schumacherら、 J. Cell Biol. , 1998 , 143 , 1635 - 1646 ; Kimuraら、 J. Biol. Chem. , 1997 , 272 , 13766 - 13771 参照のこと。

【0007】

グリコゲンシンターゼキナーゼ - 3 (GSK - 3) は、 および アイソフォームからなる、セリン/トレオニンプロテインキナーゼであり、これらのアイソフォームはそれぞれ別個の遺伝子によってコードされる。 [Coghlanら、 Chemistry & Biology , 7 , 793 - 803 (2000) ; KimおよびKimmel , Curr. Opinion Genetics Dev. , 10 , 508 - 514 (2000)]。 GSK - 3 は、糖尿病、アルツハイマー病、 CNS 障害 (例えば、躁鬱性障害、および神経変性疾患、ならびに心筋細胞 (cardiomyocyte) 肥大) を含む種々の疾患に関連している [WO 99 / 65897 ; WO 00 / 38675 ; および Haqら、 J. Cell Biol. (2000) 151 , 117]。これらの疾患は、 GSK - 3 が役割を担っている、特定の細胞シグナル伝達経路の異常な作用によって引き起こされ得るか、またはその作用をもたらし得る。 GSK - 3 は、多数の調節タンパク質をリン酸化し、そしてその活性を調節することが見出されている。これらのタンパク質は、グリコゲンシンターゼを含む。このグリコゲンシンターゼは、グリコゲン合成に必要な律速酵素、微小管関連タンパク質 Tau、遺伝子転写因子 - カテニン、転写開始因子 e1F2B、ならびに ATPシトレートリアーゼ、アキシン (axin)、熱ショック因子 - 1、 c - Jun、 c - Myc、 c - Myb、 CREB、 および CEPB である。これらの多種多様なタンパク質の標的は、細胞の代謝、増殖、分化、および発達の多くの局面において GSK - 3 に関与する。

10

20

【0008】

II型糖尿病の処置に関連した、 GSK - 3 媒介経路において、インスリンが誘導されるシグナル伝達は、細胞のグルコース取り込みおよびグリコゲン合成に導く。この経路に沿って、 GSK - 3 は、インスリンを誘導するシグナルの負の調節因子である。通常、インスリンの存在は、 GSK - 3 が媒介するグリコゲンシンターゼのリン酸化および失活の阻害を引き起こす。 GSK - 3 の阻害は、増加したグリコゲン合成およびグルコース取り込みを引き起こす [Kleinら、 PNAS , 93 , 8455 - 9 (1996) ; Crossら、 Biochem. J. , 303 , 21 - 26 (1994) ; Cohen , Biochem. Soc. Trans. , 21 , 555 - 567 (1993) ; Massillonら、 Biochem J. 299 , 123 - 128 (1994)]。しかし、インスリン応答が損なわれた糖尿病患者において、相対的に高レベルのインスリンの存在にもかかわらず、グリコゲン合成およびグルコース取り込みを増加し得ない。これは、急性且つ長期の作用による異常に高いグルコースの血中レベルを引き起こし、最終的に心疾患、腎不全、および失明を生じ得る。このような患者では、正常なインスリンに誘導される GSK - 3 の阻害が起こり得ない。II型糖尿病を有する患者において、 GSK - 3 が過剰発現されることもまた報告されている [WO 00 / 38675]。従って、治療上の GSK - 3 インヒビターは、インスリンに対する損なわれた応答に罹患している糖尿病患者の処置に有用であるかもしれない。

30

40

【0009】

GSK - 3 活性はまた、アルツハイマー病にも関連している。この疾患は、周知の - アミロイドペプチドおよび細胞内神経原線維変化の形成により特徴付けられる。この神経原線維変化は、過リン酸化 Tauタンパク質を含み、ここで Tauが異常な部位でリン酸化される。 GSK - 3 は、細胞および動物モデルにおいてこれらの異常な部位のリン酸化を示している。さらに、 GSK - 3 の阻害は、細胞内での Tauの過リン酸化の防止を示す [Lovestoneら、 Current Biology 4 , 1077 - 86 (1994) ; Brownleesら、 Neuroreport 8 , 3251 - 55 (1997)]。従って、 GSK - 3 活性は、神経原線維変化の形成およびアルツハイマー病の悪化を促進し得ると考えられる。

50

【0010】

GSK-3の別の基質は、GSK-3によるリン酸化の後に分解される、 β -カテニンである。低下した β -カテニンのレベルが分裂病患者において報告されており、そしてまた、神経細胞死の増加に関連する他の疾患にも関連している [Zhongら、Nature, 395, 698-702 (1998); Takashimaら、PNAS, 90, 7789-93 (1993); Peiら、J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997)]。

【0011】

このGSK-3の生物学的重要性の結果として、治療上効果的なGSK-3インヒビターに現在の関心がある。GSK-3を阻害する低分子が最近報告されている。 [WO 99/65897 (Chiron) および WO 00/38675 (SmithKline Beecham)]。

10

【0012】

異常なGSK-3活性に関連する多くの上述の疾患について、他のプロテインキナーゼがまた、同じ疾患を処置するために標的化されている。しかし、種々のプロテインキナーゼは、しばしば異なる生物学的経路を介して作用する。例えば、ある種のキナゾリン誘導体は、最近、p38キナーゼのインヒビターとして報告されている (Sciosに対する WO 00/12497)。この化合物は、増強されたp38-活性および/または増強されたTGF-活性によって特徴付けられる状態の処置に有用であると報告されている。p38が、糖尿病を含む多種多様の疾患に関与している一方、p38キナーゼは、グリ

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

ヒト糖尿病を処置するための新しい治療剤を見出すことが、引き続き必要である。このプロテインキナーゼAurora-2およびGSK-3は、それぞれ癌および糖尿病におけるそれらの重要な役割に帰因して、新たな治療の発見のための特に魅力的な標的である。

30

【課題を解決するための手段】

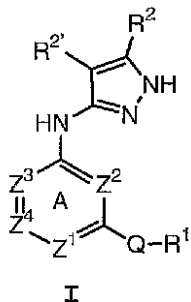
【0014】

(発明の説明)

現在、本発明の化合物およびそれらの薬学的組成物が、プロテインキナーゼインヒビターとして、特にAurora-2のインヒビターとして有効であることが見出されている。これらの化合物は以下：

【0015】

【化2】



40

の一般式Iを有するか、または薬学的に受容可能なそれらの誘導体またはプロドラッグを有し、ここで：

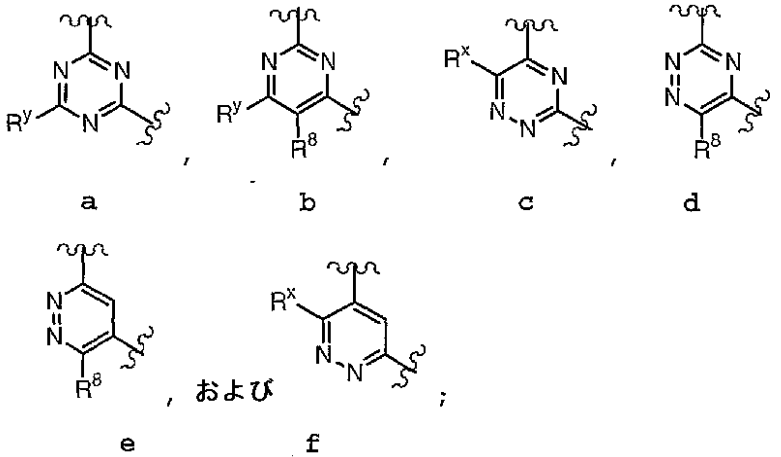
50

Z¹ ~ Z⁴ は、以下に記載される通りであり；

環 A は、以下からなる群より選択され；

【0016】

【化3】



10

R^x は、T - R³ または L - Z - R³ であり；

R^y は、Z - R³ または、C₁ - 6 脂肪族、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 個の還元原子を有するヘテロアリール環、または 5 ~ 10 個の還元原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であるか、または R^y および R⁸ は一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、縮合し、必要に応じて置換された 5 ~ 7 員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し；

20

Q は、- N (R⁴) -、- O -、- S - または - CH (R⁶) - から選択され；

R¹ は、T - (環 D) であり；

環 D は、5 ~ 7 員の単環式環であるかまたは 8 ~ 10 員の二環式環であり、これらの環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはカルボシクリルから選択され、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで環 D の各置換可能な環炭素は、オキソ、T - R⁵、または T - Z - R⁵ によって独立して置換されており、そして環 D の各置換可能な環窒素は、- R⁴ によって独立して置換され；

30

T は、原子価結合または C₁ - 4 アルキリデン鎖であり、ここで Q が - CH (R⁶) である場合、該 C₁ - 4 アルキリデン鎖のメチレン単位は、- O -、- S -、- N (R⁴) -、- CO -、- CONH -、- NHCO -、- SO₂ -、- SO₂ NH -、- NHSO₂ -、CO₂ -、- OC (O) -、- OC (O) NH -、または - NHCO₂ - によって、必要に応じて置換され；

Z は、C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

L は、- O -、- S -、- SO -、- SO₂ -、- N (R⁶) SO₂ -、- SO₂ N (R⁶) -、- N (R⁶) -、- CO -、- CO₂ -、- N (R⁶) CO -、- N (R⁶) C (O) O -、- N (R⁶) CON (R⁶) -、- N (R⁶) SO₂ N (R⁶) -、- N (R⁶) N (R⁶) -、- C (O) N (R⁶) -、- OC (O) N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ O -、- C (R⁶)₂ S -、- C (R⁶)₂ SO -、- C (R⁶)₂ SO₂ -、- C (R⁶)₂ SO₂ N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) C (O) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) C (O) O -、- C (R⁶) = NN (R⁶) -、- C (R⁶) = N - O -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) SO₂ N (R⁶) -、または - C (R⁶)₂ N (R⁶) CON (R⁶) - であり；

40

R² および R^{2'} は、独立して、- R、- T - W - R⁶ から選択されるか、または R² および R^{2'} はそれらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、縮合し、5 ~ 8 員の、不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、R² および R^{2'} によって形成される上記縮合された環の各

50

置換可能な環炭素は、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

$R^{3'}$ は、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、あるいは、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択された、必要に応じて置換された基から選択され；

各 R は、独立して、水素、あるいは、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択された、必要に応じて置換された基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCO R$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の2個の R^6 基は、その窒素原子と一緒に5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

10

20

30

40

50

各 R⁷ は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の 2 個の R⁷ はその窒素と一緒に、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして

R⁸ は、- R、ハロ、- OR、- C(=O)R、- CO₂R、- COCOR、- NO₂、- CN、- S(O)R、- SO₂R、- SR、- N(R⁴)₂、- CON(R⁴)₂、- SO₂N(R⁴)₂、- OC(=O)R、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族)、- N(R⁴)N(R⁴)₂、- C=NN(R⁴)₂、- C=N-OR、- N(R⁴)CON(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、もしくは - OC(=O)N(R⁴)₂ から選択される。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【0017】

本明細書中で使用される場合、他に指示されない限り、以下の定義が適用される。句「必要に応じて置換された」は、句「置換または非置換の」または用語「(非)置換の」と交換可能に使用される。他に指示されない限り、必要に応じて置換された基は、その基の各置換可能な位置に置換基を有し得、そして各置換は、他に依存しない。

【0018】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」とは、直鎖、分枝鎖または環式の C₁ ~ C₁₂ 炭化水素を意味し、これは、完全に飽和であるか、または芳香族ではないが不飽和の 1 個以上の単位を含む。例えば、適切な脂肪族基として、置換または非置換の直鎖、分枝鎖または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド(例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニル)が挙げられる。単独でまたはより大きな部分の一部として使用される、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、および「アルコキシカルボニル」は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独または大きな部分の一部として使用される、用語「アルケニル」および「アルキニル」は、2 ~ 12 個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独またはより大きな部分の一部として使用される、用語「シクロアルキル」は、環式 C₃ ~ C₁₂ 炭化水素を含み、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の 1 個以上の単位を含むが、芳香族ではない。

20

【0019】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、場合によって、1 個以上のハロゲン原子で置換されるアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、または I を意味する。

30

【0020】

用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素、または硫黄を意味し、窒素および硫黄の任意の酸化された形態および任意の塩基性窒素の 4 級化された形態を含む。用語「窒素」はまた、複素環式環の置換可能な窒素を含む。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合)、NH(ピロリジニルの場合)または NR⁺(N 置換したピロリジニルの場合)であり得る。

40

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3 ~ 14 員を有する脂肪族環系を意味する。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、飽和であろうと、部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、1 種以上の芳香族環または非芳香族環に縮合される脂肪族環(例えば、デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチル)を含み、ラジカルまたは付着の地点は、脂肪族環上である。

【0022】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリアルオキシアルキル

50

」におけるようなより大きな部分の一部として使用される、用語「アリール」は、5～14員を有する芳香族環基（例えば、フェニル、ベンジル、フェネチル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシル）をいう。用語「アリール」はまた、必要に応じて置換される環をいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。「アリール」はまた、縮合された多環式の芳香族環系を含み、ここで芳香族環は1個以上の環に縮合される。例として、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「アリール」の範囲内にはまた、芳香族環が、1個以上の非芳香族環に縮合される基（例えば、インダニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル）が含まれ、ここでラジカルまたは付着の地点は芳香族環上である。

10

【0023】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」として、5～14員、好ましくは5～10員を有する非芳香族環系が挙げられ、ここで、1個以上の環炭素、好ましくは1～4個は各々、ヘテロ原子（例えば、N、O、またはS）によって置換される。複素環式環の例として、3-1H-ベンズイミダゾール-2-ワン、（1-置換）-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、[1,3]-ジオキサニル、[1,3]-ジチオラニル、[1,3]-ジオキサニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタルイミジニル、ベンゾオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾオキサニル、ベンゾチオラニル、およびベンゾチアニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」の範囲内にはまた、非芳香族ヘテロ原子含有環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に縮合される基（例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは付着の地点は、非芳香族ヘテロ原子含有環上である。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」はまた、飽和であろうと部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。

20

30

【0024】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるような大きな部分の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」は、5～14員を有する複素芳香族環基をいう。ヘテロアリール環の例として、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサジアゾリル、5-オキサジアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、3-ピリダジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、5-テトラゾリル、2-トリアゾリル、5-トリアゾリル、2-チエニル、3-チエニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、イソインドリル、アクリジニル、またはベンゾイソキサゾリルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」の範囲内にはまた、複素芳香族環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に縮合される基が含まれ、ここで、ラジカルまたは付着の地点は、複素芳香族環上である。例として、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[3,4-d]ピリミジニルが挙げられる。用語「ヘテロアリール」はまた

40

50

、必要に応じて置換される環をいう。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。

【0025】

アリアル（アラルキル、アラルコキシ、アリアルオキシアルキルなどを含む）基またはヘテロアリアル（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリアルアルコキシなどを含む）基は、1個以上の置換基を含み得る。アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例として、ハロゲン、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、1,2-メチレン-ジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、保護されたOH（例えば、アシルオキシ）、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2(Ph)$ 、 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2CH_2(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$ が挙げられ；ここで、 R° は、水素、置換または非置換の脂肪族基、非置換のヘテロアリアル環または複素環式環、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、または置換された $-CH_2(Ph)$ であり；yは0~6であり；Vはリンカー基である。 R° の脂肪族基またはフェニル環上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、あるいはハロアルキルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0026】

脂肪族の基または非芳香族複素環式環は、1つ以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族複素環式環上の飽和炭素への適切な置換基の例としては、アリアル基の不飽和炭素について上記に列挙されたもの、またはヘテロアリアル基の不飽和炭素および以下が挙げられる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=N-$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）、または $=NR^*$ 、ここで各 R^* は、水素、置換されていない脂肪族基、または置換された脂肪族基から独立して選択される。脂肪族基上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

【0027】

非芳香族複素環式環の窒素上の適切な置換基の例としては、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、および $-NR^+SO_2R^+$ が挙げられ；ここで、 R^+ は、水素、脂肪族基、置換された脂肪族基、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $CH_2(Ph)$ 、置換された $CH_2(Ph)$ 、または置換されていないヘテロアリアルもしくは複素環式環。脂肪族基またはフェニル環上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、

アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはアロアルキルが挙げられる。

【0028】

用語「リンカー基 (linker group)」または「リンカー」は、化合物の2つの部分を連結する有機性の部分を意味する。リンカーは、代表的には、酸素または硫黄のような原子、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ のような単位、またはアルキリデン鎖のような原子の鎖が挙げられる。リンカーの分子量は、代表的には、約6原子までの長さを有する、約14~約200の範囲、好ましくは14~96の範囲にある。リンカーの例としては、必要に応じて置換される飽和または不飽和 C_{1-6} アルキリデン鎖が挙げられ、ここで鎖の1または2個の飽和炭素は、必要に応じて、 $-C(O)$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHNH-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、または $-NHSO_2-$ と置換される。

10

【0029】

用語「アルキリデン鎖」は、必要に応じて置換される、直鎖炭素鎖または分枝炭素鎖のことをいい、これらは十分に飽和され得るか、または1つ以上の不飽和ユニットを持ち得る。必要に応じた置換は、脂肪族基について上記に記載されるようなものである。

【0030】

置換基または可変物 (variable) の組み合わせは、このような組み合わせが、安定かまたは化学的に実現可能な化合物を生じる場合にのみ許容される。安定化合物または化学的に実現可能な化合物は、40未満の温度に保ち、水分または他の化学的に反応性条件の非存在下で、少なくとも1週間、その化学構造が実質的に変わらないものである。

20

【0031】

他に記載がなければ、本明細書中に示される構造はまた、これらの構造の全ての立体化学形態；すなわち、各不斉中心に対するRおよびS立体配置、を含むことを意味する。従って、本化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマーとジアステレオマーとの混合物は、本発明の範囲内である。他に記載がなければ、本明細書中に示される構造はまた、1つ以上の同位体が豊富な原子存在でのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素または三重水素による水素の置換、あるいは $^{13}C-$ または $^{14}C-$ が豊富な炭素の置換を除けば、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

30

【0032】

式Iの化合物またはその塩は、組成物中に処方され得る。好ましい実施形態において、この組成物は、薬学的組成物である。1つの実施形態において、この組成物は、生物学的サンプルまたは患者においてプロテインキナーゼ（特に、Aurora-2）を阻害するのに有効な量のプロテインキナーゼインヒビターを含む。別の実施形態において、Aurora-2媒介性の状態を処置または予防するのに有効な量のプロテインキナーゼインヒビターおよび薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む本発明の化合物およびその薬学的組成物は、患者への投与のために処方され得る。

40

【0033】

本発明の別の局面は、Aurora-2媒介性の疾患をAurora-2インヒビターを用いて処置または予防するための方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対し、式Iの化合物またはその薬学的組成物の治療有効量を、投与することを包含する。

【0034】

用語「Aurora-2媒介性の状態」または「疾患」とは、本明細書中で使用される場合、Auroraが役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「Aurora-2媒介性の状態」または「疾患」はまた、さらにAurora-2インヒビターを用いる処置によって軽減される、疾患または状態のことを意

50

味する。このような状態として、癌が挙げられるが、これに限定されない。用語「癌」は、以下の癌を含むが、それらの癌に限定されない：結腸、胸、胃、および卵巣。

【0035】

本発明の他の局面は、生物学的サンプルにおける、Aurora - 2 活性の阻害に関し、この方法は、生物学的サンプルを、式 I の Aurora - 2 インヒビターまたは上記のその組成物と接触させる工程を包含する。

【0036】

本発明の他の局面は、患者サンプルにおける、Aurora - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I の化合物または上記の化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

10

【0037】

本発明の別の局面は、GSK - 3 媒介性の疾患を GSK - 3 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、式 I の化合物またはその薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0038】

用語「GSK - 3 媒介性の状態」または「疾患」とは、本明細書中で使用される場合、GSK - 3 が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態もしくは状況を意味する。このような疾患または状態として、限定しないが、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (AML)、多発性硬化症 (MS)、精神分裂病、心筋細胞肥大 (cardiomyocyte hypertrophy)、再灌流 / 虚血、および禿頭症が挙げられる。

20

【0039】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成を増強する、および / またはグルコースの血中レベルを下げることを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強する、および / またはグルコースの血中レベルを下げる方法に関し、この方法は、式 I の化合物またはその薬学的組成物の治療上有効量を患者に投与する方法を包含する。この方法は、特に糖尿病の患者に対して有効である。別の方法は、過リン酸化されたタウ (Tau) タンパク質の産生の阻害に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を止めるかもしくは緩慢にするために有用である。別の方法は、カテニンのリン酸化の阻害に関し、この方法は、精神分裂病の処置のために有用である。

30

【0040】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルにおける GSK - 3 活性の阻害に関し、この方法は、生物学的サンプルを式 I の GSK - 3 インヒビターと接触させる工程とを包含する。

【0041】

本発明の別の局面は、患者におい GSK - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I の化合物または上記の化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0042】

用語「薬学的受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」とは、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルをいい、これらは、本発明の化合物と共に患者に投与され得、そして、その薬学的活性を無効化しない。

40

【0043】

用語「患者」とは、ヒトおよび獣医学の被験体を含む。

【0044】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用される場合、細胞培養物またはその抽出物；インビトロアッセイに適切な酵素の調製物；哺乳動物またはその抽出物から得られる生体組織検査された材料；および血液、唾液、尿、便、精液、涙、または他の体液もしくはその抽出物を含むが、これらに限定しない。

【0045】

プロテインキナーゼ（例えば、Aurora - 2 および GSK - 3）を阻害するための

50

有効量は、インヒビターの非存在下での酵素活性と比較した場合にキナーゼ活性を測定可能な程度に阻害するものである。阻害を決定するために、例えば、以下に記載される生物学的試験例のような任意の方法が使用され得る。

【0046】

これらの薬学的組成物の中で使用され得る、薬学的に受容可能なキャリアとしては以下が挙げられるが、これらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、アルミニウム、ステアリン酸塩、レシチン、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク質、リン酸のような緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分的 (partial) グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンのような塩または電解質、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蝋、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂。

10

【0047】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸に、鼻内に、口腔に、腔内に、または移植されたレザバを介して投与され得る。用語「非経口的」とは、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨下、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入の技術が挙げられる。好ましくは、組成物は、経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。

【0048】

本発明の組成物の無菌注射剤の形態は、水性の懸濁液または油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、当該分野で周知の技術により、適切な分散剤もしくは湿潤剤または懸濁剤を用いて処方され得る。無菌注射可能な調製物はまた、無毒の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒 (例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として) 中に無菌注射可能な溶液または懸濁液として存在し得る。受容可能なビヒクルおよび溶媒の中で、使用され得るものは、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌した不揮発性油は、溶媒または懸濁液媒体として、従来から使用されている。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の低刺激性の不揮発性油が、使用されてきた。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、天然の薬学的に受容可能な油 (例えば、オリーブ油およびヒマシ油、特にそのポリオキシエチラート

20

30

【0049】

本発明の薬学的組成物は、任意の経口的に受容可能な投薬形態で、経口的に投与され得る、この投薬形態としてはカプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液が挙げられるが、これらに限定されない。経口投与のための錠剤の場合、キャリアは、通常ラクトースおよびコーンスターチを含んで使用される。ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤もまた、通常加えられる。カプセル形態による経口投与のため、有用な希釈剤としてラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水溶性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤または懸濁剤と組み合わせられ得る。所望の場合は、特定の甘味料、香料添加剤、または着色料もまた、加えられる。

40

【0050】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のために、坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが、直腸温では流体であり、従って直腸内で溶解し薬剤を放出する、適切な非刺激的な賦形剤を含む薬剤の混合することによって調製され得る。このような物質として、カカオ脂、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

50

【0051】

本発明の薬学的組成物はまた、特に処置の対象が、眼、皮膚、または腸管下部 (lower intestinal tract) の疾患を含む、局所適用により容易に近づき得る領域または器官を含む場合、局所的に投与され得る。適切な局所的処方物は、これらの領域または器官の各々について容易に調製される。

【0052】

腸管下部への局所的な適用は、直腸坐剤処方物 (上記を参照のこと) または適切な浣腸法処方物によってなされ得る。局所的経皮パッチもまた、使用され得る。

【0053】

局所的な適用のため、薬学的組成物は、1つ以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性組成物を含有する適切な軟膏として処方され得る。本発明の化合物の局所的な投与のためのキャリアとしては、鉱油、流動パラフィン、白色鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁されたまたは溶解された活性組成物を含有する適切なローション剤またはクリームとして処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0054】

眼科用途として、薬学的組成物は、等張の、pH調整された無菌生理食塩水中の微粉化された懸濁液として、または好ましくは等張の、pH調整された無菌生理食塩水に、塩化ベンジルアルコニウム (benzylalkonium) のような保存剤を含むかまたは含まない溶液として処方され得る。あるいは、眼科用途として、薬学的組成物は、ペトロラタムのような軟膏中に処方され得る。

20

【0055】

本発明の薬学的組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的処方物の当該分野で周知の技術により調製され、そして、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤を使用する生理食塩水溶液、バイオアベイラビリティを促進するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤または分散剤として調製され得る。

30

【0056】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグはまた、上記で特定された疾患または障害を処置または予防するための組成物に使用され得る。

【0057】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」とは、本発明の化合物の、薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体のいずれかを意味し、レシピエントへの投与において、直接的にまたは間接的に、本発明の化合物または抑制的 (inhibitorily) に活性な代謝産物あるいはこれらの残留物を提供し得る。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物が患者に投与された場合 (例えば、経口投与された化合物の血液へのより容易な吸収を許可することによる) 本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増大するものであるか、あるいは親化学種に関して、生物学的区画 (例えば、脳またはリンパ系) への親化合物の送達を増強するものである。

40

【0058】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、制限なく、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが含まれる。

【0059】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、薬学的に受容可能な無機酸または有機酸あるいは無機塩基または有機塩基から誘導されるものが挙げられる。適切な酸性塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ペ

50

ンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン塩酸、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモン酸塩 (p a l m o a t e)、ペクチン酸塩 (p e c t i n a t e)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、吉草酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩 (t o s y l a t e) およびウンデカン酸塩が挙げられる。シュウ酸のような他の酸は、それ自身では薬学的に受容可能ではないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能なその酸性塩付加物を得る中での中間体として有用な塩の調製に使用され得る。

10

【0060】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム塩および $N^+ (C_1 - 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化 (q u a t e r n i z a t i o n) 想定する。水溶性または油溶性あるいは分散性の生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0061】

単回の投薬形態を生成するためにキャリア材料と結合され得る、プロテインキナーゼインヒビターの量は、処置される患者および投与の特定の様式に依存して変化する。好ましくは、インヒビターの $0.01 \sim 100 \text{ mg} / \text{体重 } 1 \text{ kg}$ あたり / 日の投薬量が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように、組成物は、形成されるべきである。

20

【0062】

任意の特定の患者に対する特定の投薬量および処置レジメンは、種々の要因に依存することもまた理解されるべきであり、この要因として、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全体の健康、性別、食事、投与の期間、排出速度、薬物の組み合わせ、および処置を行う医師の判断ならびに処置される特定の疾患の重症度が挙げられる。インヒビターの量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0063】

処置または予防される特定のプロテインキナーゼ媒介性状態に依存して、さらなる治療薬（これは通常、これらの状態を処置または予防するために投与される）が、本発明のインヒビターと共に投与され得る。例えば、癌の処置において、他の化学療法因子または他の抗増殖因子は、癌を処置するために、本発明の Aurora-2 インヒビターと組み合わせられ得る。これらの因子としては、限定しないが、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン (t o p o t e c a n)、タキソール、インターフェロン、およびプラチナ誘導体が挙げられる。

30

【0064】

本発明のインヒビターと組み合わせられ得る薬剤の他の例としてはまた、限定しないが、注入可能形態なまたは吸入薬形態の、インスリンまたはインスリンアナログ、グリタゾン (g l i t a z o n e)、グリコシダーゼインヒビター、ビグアナイド剤、インスリン感作物質、およびスルホニル尿素のような糖尿病の処置のための薬剤；コルチコステロイド、TNF 遮断薬、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンのような抗炎症薬剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、マイコフェノレートモフェチル (m y c o p h e n o l a t e m o f e t i l)、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンのような免疫調節性剤および免疫抑制性剤；アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAO インヒビター、インターフェロン、抗癌薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール (r i l u z o l e)、および抗パーキンソン症候群薬のような神経栄養因子；遮断薬、ACE インヒビター、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、およびス

40

50

タチンのような心臓血管の疾患処置のための薬剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤のような肝臓疾患を処置するための薬剤；コルチコステロイド、抗白血病剤および成長因子のような血液疾患を処置するための薬剤；グロブリンのような免疫不全障害を処置するための薬剤。

【0065】

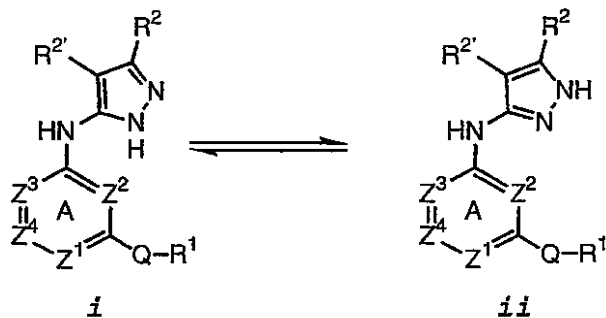
これらのさらなる薬剤は、多剤投薬レジメンの一部として、プロテインキナーゼインヒビター含有組成物とは別に投与され得る。あるいは、これらの因子は、単一投薬形態の一部として、単一の組成物の中に本発明のプロテインキナーゼインヒビターとともに混合される。

【0066】

本発明の化合物は、以下に示す互変異性型 *i* および *ii* としての、二者択一の互変異性型として存在し得る。他に示唆がなければ、一方の互変異性型の表示は、他方も含むことが意味される。

【0067】

【化4】



存在する場合、好ましい R^x 基としては、水素、アルキル - もしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0068】

存在する場合、好ましい R^y 基としては、 $Z-R^3$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族、5~6員環のヘテロシクリル (heterocyclyl)、フェニル、または5~6員環のヘテロアリアルより選択される必要に応じて置換された基が挙げられ、ここでZは、メチレンであり、そして、 R^3 は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR$ 、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリアル、5~10個の環原子を有するヘテロアリアル環、もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基が挙げられる。好ましい R^y 基としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリニジル、モルホリニルまたはピペラジニルのような5~6員のヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環；メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチルのような C_{1-6} 脂肪族；メトキシエチルアミノのようなアルコキシアルキルアミノ；メトキシメチルまたはメトキシエチルのようなアルコキシアルキル；エチルアミノまたはジメチルアミノのようなアルキル - またはジアルキルアミノ；ジメチルアミノプロピルオキシのようなアルキル - またはジアルキルアミノアルコキシ；アセトアミノ；およびフェニルまたは8口 - 置換されたフェニルのような必要に応じて置換されたフェニルが挙げられる。

【0069】

R^2 および $R^{2'}$ は、縮合環を形成するために一緒にされ得、従って、ピラゾール環を含有する2環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド (pyrimido)、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ (carbocycl

10

20

30

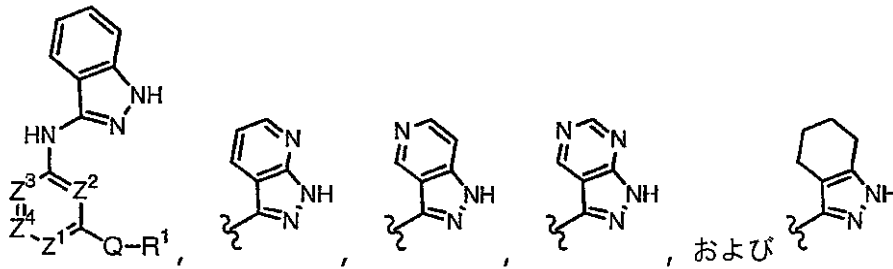
40

50

o) 環が挙げられ、ここで上記の縮合環は、必要に応じて置換される。これらは、以下のピラゾール含有2環式環系を有する式Iの化合物によって例示される：

【0070】

【化5】



10

$R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基は以下： - 八口、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-3} アルキル、 - C_{1-3} 八口アルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-3}$ アルキル)、 - CO_2 (C_{1-3} アルキル)、 - CN 、 - SO_2 (C_{1-3} アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - NH_2SO_2 (C_{1-3} アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、 および - $CO(C_{1-3}$ アルキル) の1つが挙げられ、ここで、 (C_{1-3} アルキル) は、最も好ましくはメチルである。

20

【0071】

ピラゾール環系が、単環式である場合、好ましい R^2 基として、水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換された（置換されていない）フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アシルアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアシルアルキル、フェニルアミノカルボニル、および（ N -ヘテロシクリル）カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、 t -ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ （シクロヘキシル）、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO （3-メトキシメチルピロリジン-1-イル）、 $CONH$ （3-トリル）、 $CONH$ （4-トリル）、 $CONHCH_3$ 、 CO （モルホリン-1-イル）、 CO （4-メチルピペラジン-1-イル）、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、および CO （ピペリジン-1-イル）。好ましい $R^{2'}$ 基は水素である。

30

40

【0072】

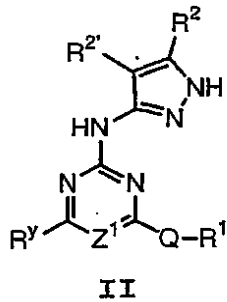
式Iの好ましいQ基としては、-S-、-NH-、および- CH_2 -が挙げられる。式Iのより好ましいQ基としては、-S-および-NH-が挙げられる。

【0073】

本発明の別の実施形態は、以下の式II：

【0074】

【化6】



10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラックに関し、ここで：

Z^1 は窒素もしくは CR^8 であり；

R^y は、 $Z-R^3$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^y および R^8 は、一緒になって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、必要に応じて置換された5～7員の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し；

Q は、 $-(NR^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は $T-(環D)-$ であり；

20

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ によって置換されており、そして環Dの各置換可能な環窒素は、独立して、 $-R^4$ によって置換されており；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、Qが $-CH(R^6)-$ である場合、この C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ または $-NHCO_2-$ に

30

によって必要に応じて置換され；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

40

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの間に介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、5～8員の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成される環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH$

50

${}^2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$
 R 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$
 ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)$ ${}_2$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10}
 アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10個の
 環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され
 ;

各 R は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有
 するヘテロアリール環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され
 必要に応じて置換された基から独立して選択され ;

10

各 R^4 は、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族
)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から独立して選択され ;

各 R^5 は、 $-\text{R}$ 、八口、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$
 ${}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)$ ${}_2$
 ${}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$
 (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ から独立して選択され
 ;

20

V は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)$
 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)$
 $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}$
 $(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)$
 ${}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}$
 $(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)$
 $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}$
 $(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり ;

W は、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)$
 ${}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}$
 $-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}$
 $(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)$
 $=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)$
 $-$ または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり ;

30

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択され
 るか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素原子と一緒にあって、5~6
 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し ;

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択され
 るか、または同じ窒素上の2つの R^7 基は、この窒素と一緒にあって、5~8員のヘテ
 ロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し ; そして

40

R^8 は、 $-\text{R}$ 、八口、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$
 ${}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (
 必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ から選択され ;

但し、 Q が $-\text{NH}-$ であり、かつ R^y および R^8 が一緒にあって、縮合環を形成する場
 合、 R^1 は、ピラゾール-3-イル環またはピラゾール-3-イル含有二環式環系以外で

50

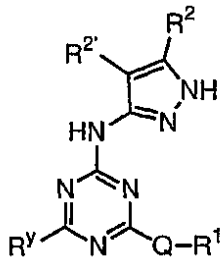
ある。

【0075】

本発明の別の実施形態は、以下の式IIa：

【0076】

【化7】



IIa

10

の化合物、その薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラックに関し、ここで：

R^Yは、Z-R^{3'}、またはC₁-₆脂肪族、C₆-₁₀アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であり；

Qは、-(NR⁴)-、-O-、-S-もしくは-CH(R⁶)-から選択され；

R¹はT-(環D)-であり；

20

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R⁵またはV-Z-R⁵によって置換されており、そして環Dの各置換可能な環窒素は、独立して、-R⁴によって置換されており；

Tは、原子価結合またはC₁-₄アルキリデン鎖であり、ここで、Qが-CH(R⁶)-である場合、このC₁-₄アルキリデン鎖のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R⁴)-、-CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHHSO₂-、-CO₂-、-OC(O)-、-OC(O)NH-または-NHCO₂-によって必要に応じて置換され；

30

Zは、C₁-₄アルキリデン鎖であり；

Lは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂S₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

40

R²およびR^{2'}は、-R、-T-W-R⁶から独立して選択されるか、またはR²およびR^{2'}は、それらの間に介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、5~8員の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R²およびR^{2'}によって形成される縮合環の各置換可能な環炭素は、八口、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷または-V-R⁶によって独立して置換され、そしてR²およびR^{2'}によって形成される環の各置換可能な環窒素は、R⁴によって独立して置換され；

R^{3'}は、-八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH

50

${}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$
 R 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$
 ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)$ ${}_2$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10}
 アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10個の
 環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され
 ;

各 R は、水素または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有す
 るヘテロアリール環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され
 る必要に応じて置換された基から独立して選択され;

10

各 R^4 は、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族
 $-\text{CON}(\text{R}^7)$ ${}_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から独立して選択され;

各 R^5 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)$ ${}_2$
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$
 (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)$ ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)$
 ${}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$ から独立して選択され
 ;

20

V は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)$
 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)$
 $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}$
 $(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)$
 ${}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)$
 ${}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)$
 $-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2$
 $\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり
 ;

30

W は、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)$
 ${}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}$
 $\text{O}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)$
 $=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)$
 $-$ または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり;

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択さ
 れるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素原子と一緒にあって、5~6
 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し;

40

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択さ
 れるか、または同じ窒素原子上の2つの R^7 基は、この窒素原子と一緒にあって、5~8
 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0077】

式IIaの好ましい R^y 基としては、 $\text{Z}-\text{R}^3$ または C_{1-6} 脂肪族、5~6員のヘ
 テロシクリル、フェニルまたは5~6員のヘテロアリールから選択される必要に応じて置
 換された基が挙げられ、ここで、 Z はメチレンであり、そして R^3 は、 $-\text{N}(\text{R}^4)$ ${}_2$
 $-\text{OR}$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテ
 ロアリール環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要
 に応じて置換された基である。

50

【0078】

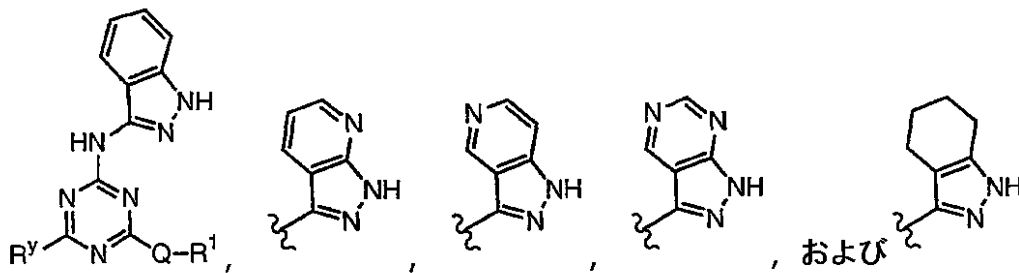
好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メソキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ-置換フェニル）が挙げられる。

【0079】

式IIaの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、但し、二環式環系は、ピラゾール環を含む。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式IIa化合物において例示される：

【0080】

【化8】



式IIaの R^2 / $R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下：-ハロ、-N(R^4)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C₁₋₄アルキル)の1以上が挙げられ、ここで、この(C₁₋₄アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環状のアルキル基である。好ましくは、この(C₁₋₄アルキル)基は、メチルである。

【0081】

式IIaのピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換もしくは非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0082】

式IIaの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0083】

式IIaの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0084】

式IIaの環Dにおいて、好ましいT-R⁵またはV-Z-R⁵置換基としては、-ハ

10

20

30

40

50

口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NH SO_2Me$ 、 $-NH SO_2Et$ 、 $-NH SO_2(n\text{-プロピル})$ 、 $-NH SO_2(\text{イソプロピル})$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCO(\text{シクロプロピル})$ 、 $-NHCO(\text{イソブチル})$ 、 $-NHCOCH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHCOCH_2CH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHCO_2(t\text{-ブチル})$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-NHMe$)、 $-N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ (例えば、 NMe_2)、 OH 、 $-O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-OMe$)、 C_{1-4} 脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または $t\text{-ブチル}$)、および $-CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 。

10

【0085】

好ましい式IIa化合物は、以下からなる群から選択される特徴のうち、1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

20

(a) R^y は、 $Z-R^3$ または C_{1-6} 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニルまたは5～6員のヘテロアリールから選択される必要に応じて置換された基であり、ここで、 Z はメチレンであり、そして R^3 は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であること；

(b) R^1 は T -(環D)であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレン単位であること；

(c) 環Dが、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリールまたはヘテロアリール環であること；ならびに

30

(d) R^2 は、 $-R$ もしくは $-T-W-R^6$ であり、かつ R^2 は、水素であるか、または R^2 および R^2 は、一緒になって必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること。

【0086】

式IIaのより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴のうち、1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^y は、 C_{1-6} 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニルまたは5～6員のヘテロアリールから選択される必要に応じて置換された基であること；

(b) R^1 は T -(環D)であり、ここで、 T は、原子価結合であり、そして Q は、 $-S-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であること；

40

(c) 環Dは、5～7員の単環式環または8～10員の二環式アリール環もしくはヘテロアリール環であること；ならびに

(d) R^2 は $-R$ であり、かつ R^2 は水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環または5～6員のヘテロシクリル環から選択されること。

【0087】

式IIaのさらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴のうち、1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリ

50

ニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニルまたはメトキシメチルから選択されること；

(b) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環 D は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- OR、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)SO₂R、- N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂ または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 1 ~ 2 個の基によって必要に応じて置換され、そして Q は - S - または - NH - であること；ならびに

(c) R^2 は、水素または置換もしくは非置換の C₁ - 6 脂肪族であり、そして L は、- O -、- S - または - NH - であること。

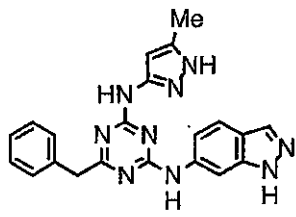
【0088】

式 I I a の代表的な化合物は、以下の表 1 に示される。

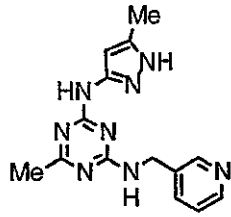
【0089】

【化9】

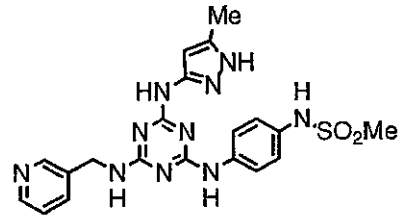
表1



IIa-1

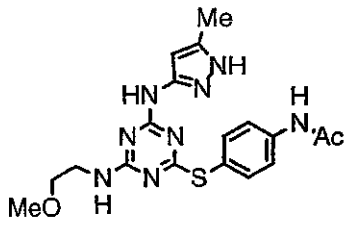


IIa-2

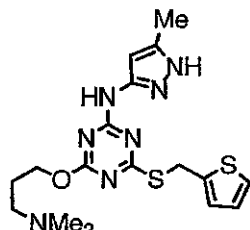


IIa-3

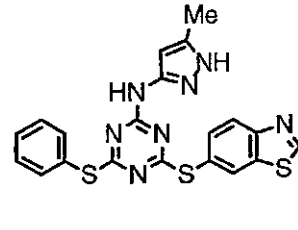
10



IIa-4

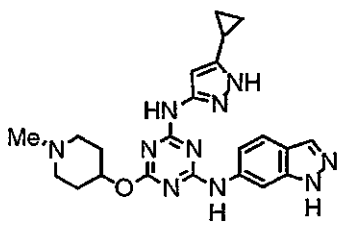


IIa-5

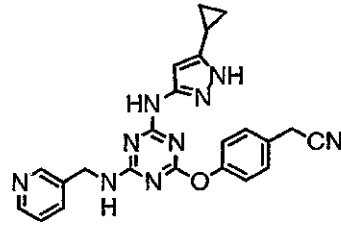


IIa-6

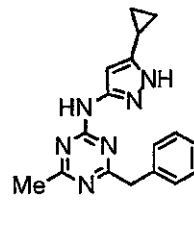
20



IIa-7

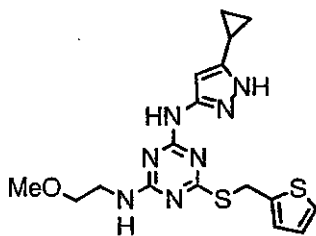


IIa-8

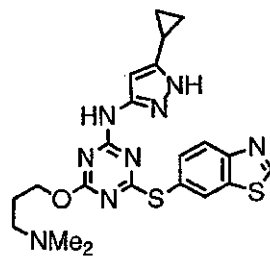


IIa-9

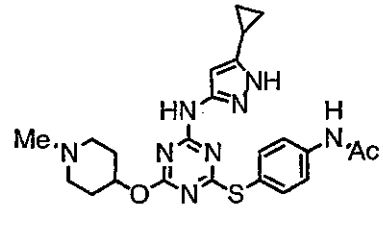
30



IIa-10

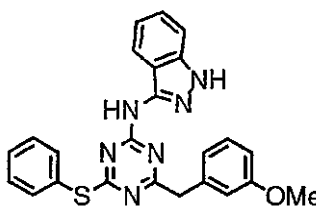


IIa-11

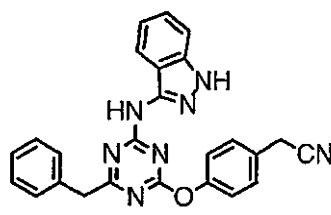


IIa-12

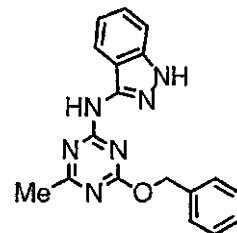
40



IIa-13



IIa-14



IIa-15

50

別の実施形態において、本発明は、式 I I a の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0090】

本発明の別の局面は、A u r o r a - 2 媒介性の疾患を、A u r o r a - 2 インヒビターで処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0091】

本発明の別の局面は、患者の A u r o r a - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I I a の化合物またはこの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0092】

本発明の別の局面は、G S K - 3 - 媒介性の疾患を、G S K - 3 インヒビターで処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0093】

本発明の1つの局面は、それを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強する方法および/またはグルコースの血中レベルを下げる方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の、式 I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者のために特に有用である。別の方法は、過リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害する工程に関し、これは、アルツハイマー病の進行を治癒または遅らせるのに有用である。別の方法は、 γ -カテニンのリン酸化を阻害する工程に関し、これは、精神分裂病を処置するのに有用である。

【0094】

本発明の別の局面は、患者において G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I I a の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0095】

別の方法は、生物学的サンプル中の A u r o r a - 2 活性または G S K - 3 活性を阻害する工程に関し、この方法は、生物学的なサンプルを、式 I I a の A u r o r a - 2 インヒビターもしくは G S K - 3 インヒビター、またはその薬学的組成物と、A u r o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0096】

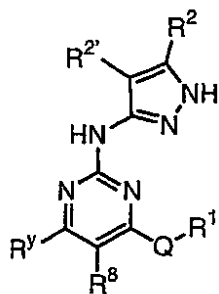
A u r o r a - 2 もしくは G S K - 3 の阻害、またはこれにより緩和される疾患の処置に關与する上記の方法の各々は、好ましくは、上記のように、式 I I a の好ましい化合物を用いて実施される。

【0097】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I I b :

【0098】

【化10】



I Ib

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラックに関し、ここで：

R^y は、Z - R³ ' または C₁ - 6 脂肪族、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選

10

20

30

40

50

扱われる必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^y および R^8 は、一緒になって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、必要に応じて置換された 5 ~ 7 員の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し；

Q は、 $-(NR^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は $T-(環D)-$ であり；

環 D は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルより選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄より選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の置換可能な環炭素の各々は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ または $V-Z-R^5$ によって置換されており、そして環 D の置換可能な環窒素の各々は独立して、 $-R^4$ によって置換されており；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、Q は、 $-CH(R^6)-$ であり、この C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ または $-NHCO_2-$ によって置換されており；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R^2 および $R^{2'}$ は独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より選択されるか、または、 R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄より選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、5 ~ 8 員の不飽和または部分的に不飽和な縮合環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの縮合環の置換可能な環炭素の各々は独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの環の置換可能な環窒素は独立して、 R^4 によって置換されており；

$R^{3'}$ は、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリアル、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリアル環、または 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基から選択され；

各 R は独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリアル、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリアル環、もしくは 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基から選択され；

各 R^4 は独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ より選択され；

各 R^5 は独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO$

10

20

30

40

50

$N(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ より選択され;

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり;

10

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NH(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ または $-CON(R^6)-$ であり;

20

各 R^6 は独立して、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、または、同一の窒素原子上の2つの R^6 基はその窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し;

各 R^7 は独立して、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択されるか、または、同一の窒素上の2つの R^7 基は、その窒素原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し;そして

R^8 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ より選択され;ただし、Qが、 $-NH-$ であり、そして R^y および R^8 が一緒になって、縮合環を形成する場合、 R^1 は、ピラゾール-3-イル環またはピラゾール-3-イル含有二環式環系以外である。

30

【0099】

式I I bの好ましい R^y 基としては、 $Z-R^3$ 、または C_{1-6} 脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニルもしくは5~6員のヘテロアリールより選択される必要に応じて置換された基が挙げられ、ここで、Zは、メチレンであり、そして R^3 は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基である。

40

【0100】

好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ(例えば、メトキシエチルアミノ)、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル)、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ(例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ)、アルキルアミノアルコ

50

キシもしくはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ - 置換フェニル）が挙げられる。

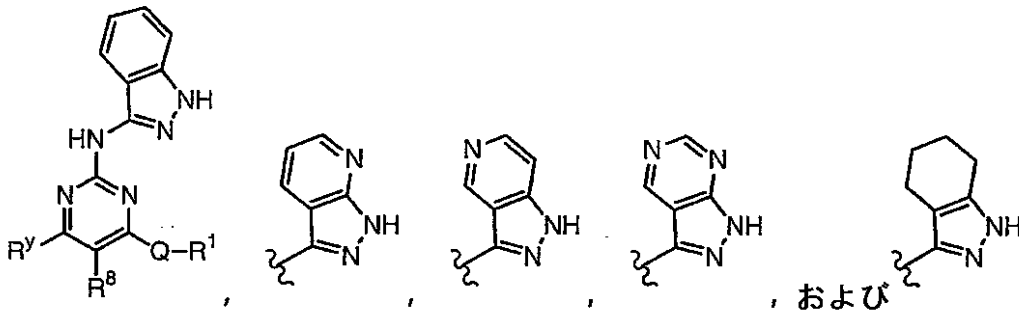
【0101】

式 I I b の R^2 基および $R^{2'}$ 基は一緒になって、縮合環を形成し得、よって、ピラゾール環を含有する二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和な 6 員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式 I I b の化合物中に例証される。

【0102】

【化 1 1】

10



式 I I b の R^2 / $R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下：ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_4(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)、の 1 つ以上が挙げられ、ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖または環式のアシル基である。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル) 基は、メチルである。

20

【0103】

式 I I b のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくは C_{1-6} 脂肪族基より選択される置換された基または非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピルおよびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【0104】

式 I I b の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。

【0105】

式 I I b の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

40

【0106】

式 I I b の環 D において、好ましい T - R^5 または V - Z - R^5 置換基としては、 $-$ ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環より選択される。より

50

好ましい R⁵ 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたはt-ブチル)および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

10

【0107】

R^y および R⁸ が一緒になって、縮合環を形成する場合、R^y および R⁸ によって形成される好ましい環としては、0~2個のヘテロ原子を有する5~6員の不飽和または部分的に不飽和な環が挙げられる。R^y および R⁸ によって形成されるより好ましい縮合環としては、ベンゾ、シクロヘキソおよびピリドが挙げられる。

【0108】

存在する場合、式 I I b の好ましい R⁸ としては、R、OR、および N(R⁴)₂ が挙げられる。好ましい R⁸ の例としては、メチル、エチル、NH₂、NH₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂O、(ピペリジン-1-イル)CH₂CH₂O、および NH₂CH₂CH₂O が挙げられる。

20

【0109】

好ましい式 I I b の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^y は、Z-R³ ' または C₁₋₆ 脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニルもしくは5~6員のヘテロアリアルより選択される必要に応じて置換された基であって、ここで、Zは、メチレンであり、そして R³ ' は、-N(R⁴)₂、-OR、または C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリアル、5~10個の環原子を有するヘテロアリアル環、もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換されたこと；

30

(b) R¹ は、T-(環D)であって、ここで、Tは、原子価結合またはメチレン単位であること；

(c) 環Dは、5~7員の単環式もしくは8~10員の二環式のアリアル環または5~7員の単環式もしくは8~10員の二環式のヘテロアリアル環であること；および

(d) R² は、-Rまたは-T-W-R⁶であり、そして R² ' は水素であるか、または R² および R² ' は一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること。

【0110】

式 I I b のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する：

40

(a) R^y は、C₁₋₆ 脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニルもしくは5~6員のヘテロアリアルより選択される必要に応じて置換された基であること；

(b) R¹ は、T-(環D)であって、ここで、Tは、原子価結合であり、そしてQは、-S-、-NH-または-CH₂-であること；

(c) 環Dは、5~6員の単環式もしくは8~10員の二環式のアリアル環または5~7員の単環式もしくは8~10員の二環式のヘテロアリアル環であること；および

(d) R² は、-Rであり、そして R² ' は水素であって、ここで、Rは、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環または5~6員の複素環式環より選択されること。

【0111】

50

式 I I b のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 つ以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^y は、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t* - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニルまたはメトキシメチルより選択されるか、または R^y および R^8 は一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄より選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の不飽和もしくは部分的に不飽和な環を形成すること；

(b) R^1 は、T - (環 D) であって、ここで、T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ~ 6 員のアリアル環もしくは 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環であって、ここで、環 D は、必要に応じて、- ハロ、- CN、- NO₂、- N (R^4)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- OR、- CO₂R、- CONH (R^4)、- N (R^4) COR、- N (R^4) SO₂R、- N (R^6) COCH₂CH₂N (R^4)₂、もしくは - N (R^6) COCH₂CH₂CH₂N (R^4)₂ より選択される 1 ~ 2 個の基で置換されており、そして Q は、- S - または - NH - であること；および

(c) R^2 は水素、または置換もしくは非置換の C₁ - 6 脂肪族であり、そして L は、- O -、- S - もしくは - NH - であること。

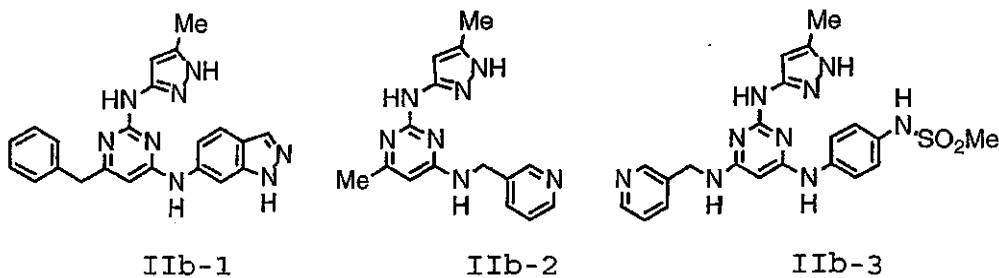
【 0 1 1 2 】

式 I I b の例示的化合物を、以下の表 2 に示す。

(表 2)

【 0 1 1 3 】

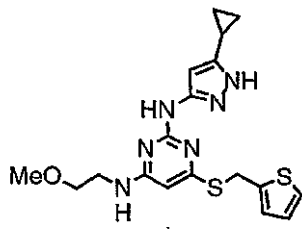
【 化 1 2 】



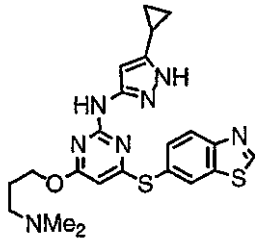
10

20

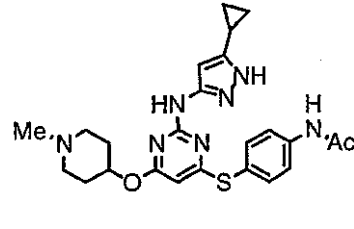
30



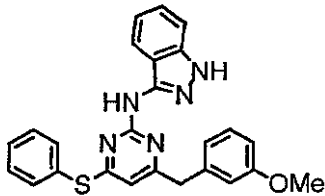
IIb-4



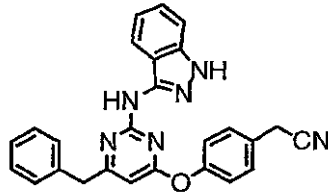
IIb-5



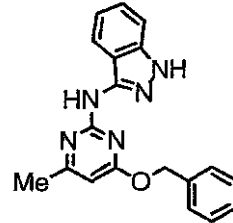
IIb-6



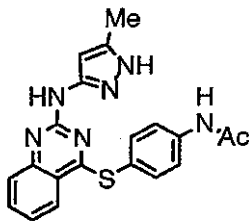
IIb-7



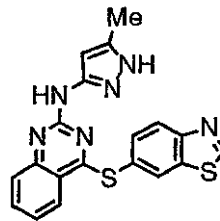
IIb-8



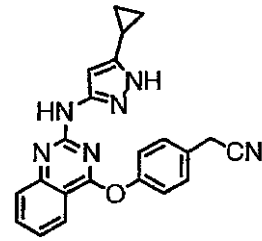
IIb-9



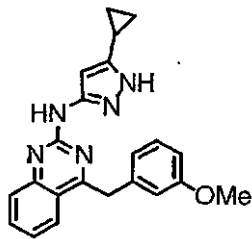
IIb-10



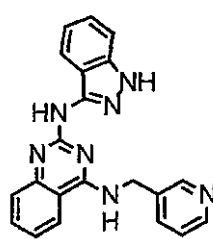
IIb-11



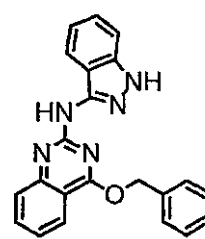
IIb-12



IIb-13



IIb-14



IIb-15

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は、式IIbの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0114】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターで、Aurora-2媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式IIbの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0115】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、式IIbの化合物またはこの化合物を含む組成物を、その患者に投与する工程を包含する。

【0116】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターで、GSK-3媒介性疾患を処置または

予防する方法に関し、この方法は、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 1 7 】

本発明の 1 つの局面は、グリコゲン合成の増強および / またはグルコースの血中レベルの低減を必要とする患者において、グリコゲン合成を増強する方法および / またはグルコースの血中レベルを低減させる方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I b の化合物またはその薬学的組成物を、この患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、アルツハイマー病の進行を休止または遅延させるに有用である、過リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害することに関する。別の方法は、精神分裂症を処置するために有用である、 γ -カテニンのリン酸化を阻害することに関する。

10

【 0 1 1 8 】

本発明の別の局面は、患者における G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I I b の化合物またはその化合物を含む薬学的組成物を、患者に投与する工程を包含する。

【 0 1 1 9 】

別の方法は、生物学的サンプル中の A u r o r a - 2 活性または G S K - 3 活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルを、A u r o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するに有効量で、式 I I b の A u r o r a - 2 インヒビターもしくは G S K - 3 インヒビターまたはその薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

20

【 0 1 2 0 】

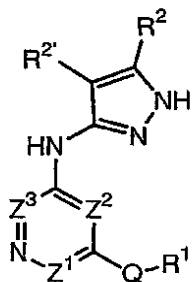
A u r o r a - 2 もしくは G S K - 3 の阻害、またはこれにより緩和される疾患の処置に関する前出の各方法は、上記のように、式 I I b の好ましい化合物を用いて、好ましくは実施される。

【 0 1 2 1 】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I I I の化合物：

【 0 1 2 2 】

【 化 1 3 】



III

30

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：

Z¹ は、窒素または C R⁸ であり、Z² は、窒素または C H であり、そして Z³ は、窒素または C R^x であり（ただし、Z¹ および Z³ の 1 つは、窒素である）；

40

R^x は、T - R³ または L - Z - R³ であり；

Q は、- N (R⁴) -、- O -、- S - または - C H (R⁶) - から選択され；

R¹ は、T - (環 D) であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルより選択される 5 ~ 7 員の単環式環、もしくは 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄より選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の置換可能な環炭素の各々は独立して、オキソ、T - R⁵ もしくは V - Z - R⁵ によって置換されており、そして環 D の置換可能な環窒素の各々は独立して、- R⁴ によって置換されており；

50

Tは、原子価結合またはC₁₋₄アルキリデン鎖であり、ここで、Qが-CH(R⁶)-である場合、このC₁₋₄アルキリデン鎖のメチレン単位は、必要に応じて、-O-、-S-、-N(R⁴)-、-CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO₂-、-CO₂-、-OC(O)-、-OC(O)NH-もしくは-
NHCO₂-によって置換されており；

Zは、C₁₋₄アルキリデン鎖であり；

Lは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂NN(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

R²およびR^{2'}は独立して、-R、-T-W-R⁶より選択されるか、またはR²およびR^{2'}はそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄より選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、5~8員の、不飽和もしくは部分的に不飽和な縮合環を形成し、ここで、R²およびR^{2'}によって形成されたこの縮合環の置換可能な環炭素は独立して、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷または-V-R⁶によって置換されており、そしてR²およびR^{2'}によって形成されたこの環の置換可能な環窒素は独立して、R⁴によって置換されており；

R³は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂Rまたは-OC(=O)N(R⁷)₂より選択され；

各Rは独立して、水素、あるいはC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基から選択され；

各R⁴は独立して、-R⁷、-COR⁷、-CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-CON(R⁷)₂または-SO₂R⁷より選択され；

各R⁵は独立して、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂Rまたは-OC(=O)N(R⁴)₂より選択され；

Vは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂NN(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

Wは、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-

10

20

30

40

50

)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-、C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-または-CON(R⁶)-であり；

各R⁶は独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁-₄脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素原子上の2つのR⁶基はこの窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁷は独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素上の2つのR⁷はこの窒素原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして

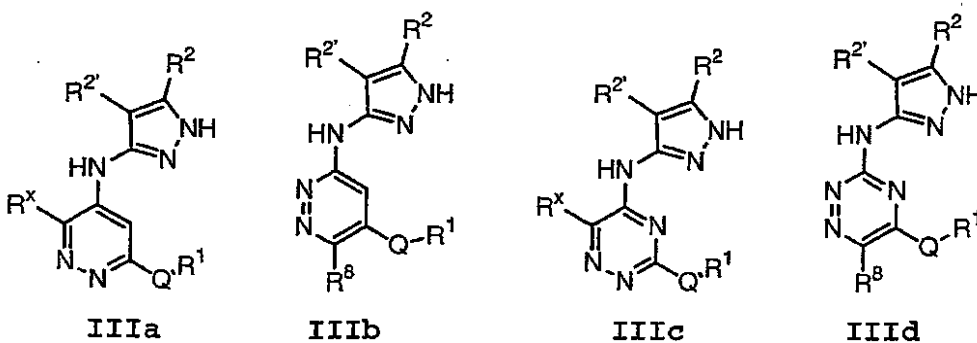
R⁸は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂Rまたは-OC(=O)N(R⁴)₂より選択される。

【0123】

従って、本発明は、以下に示される式IIIa、IIIb、IIIcおよびIIIdの化合物に関する；

【0124】

【化14】



式IIIの好ましいR^x基としては、T-R³が挙げられ、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、CN、-Rまたは-ORである。R³が-Rである場合、好ましいR³基としては、C₁-₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環、または5~6員のヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基が挙げられる。R³が-ORである場合、好ましいR³基としては、必要に応じて置換された基C₁-₆脂肪族基(例えば、アルキルアミノアルキルまたはジアルキルアミノアルキルおよびアミノアルキル)が挙げられる。好ましいR^xの例としては、アセトアミド、CN、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、イミダゾル-1-イル、イミダゾル-2-イル、シクロヘキシル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、NH₂CH₂CH₂NHおよびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

【0125】

存在する場合、式IIIの好ましいR⁸基としては、R、ORおよびN(R⁴)₂が挙げられる。好ましいR⁸の例としては、メチル、エチル、NH₂、NH₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂O、(ピペリジン-1-イル)CH₂CH₂OおよびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

【0126】

10

20

30

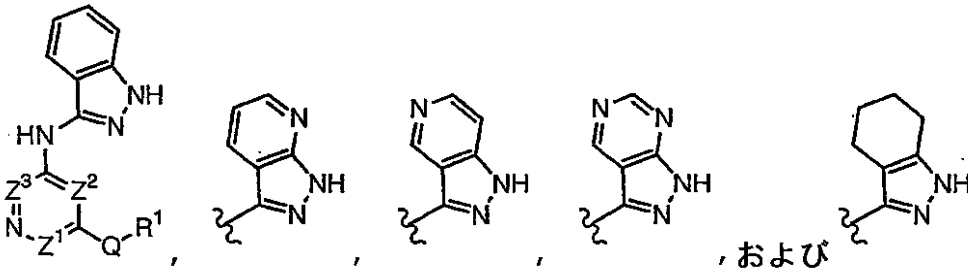
40

50

式 I I I の R^2 基および $R^{2'}$ 基は一緒になって、縮合環を形成し得、よって、ピラゾール環を含有する二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミドおよび部分的に不飽和な 6 員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 I I I の化合物において例証される。

【 0 1 2 7 】

【 化 1 5 】



10

式 I I I の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下のうちの 1 つ以上が挙げられる： - 八口、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-4} アルキル、 - C_{1-4} ハロアルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-4}$ アルキル)、 - $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - CN 、 - $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、および - $CO(C_{1-4}$ アルキル)。ここで、(C_{1-4} アルキル) は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基または環状アルキル基である。好ましくは、この (C_{1-4} アルキル) 基は、メチルである。

20

【 0 1 2 8 】

式 I I I のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【 0 1 2 9 】

式 I I I の環 D が、単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。

【 0 1 3 0 】

式 I I I の環 D が、二環式である場合、好ましい二環式環 D としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1, 8 - ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【 0 1 3 1 】

式 I I I の環 D 上において、好ましい T - R^5 または V - Z - R^5 置換基としては、以下が挙げられる： - 八口、 - CN 、 - NO_2 、 - $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 - OR 、 - $C(O)R$ 、 - CO_2R 、 - $CON(R^4)_2$ 、 - $OCO(R^4)_2$ 、 - $N(R^4)COR$ 、 - $N(R^4)CO_2R$ 、 - $SO_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^4)SO_2R$ 、 - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ 。ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： - Cl 、 - Br 、 - F 、 - CN 、 - CF_3 、 - $COOH$ 、 - $CONHMe$ 、 - $CONHEt$ 、 - NH_2 、 - $NHAc$ 、 - $NHSO_2Me$ 、 - $NHSO_2Et$ 、 - $NHSO_2(n-プロ$

40

50

ピル)、 $-NH SO_2$ (イソプロピル)、 $-NH CO Et$ 、 $-NH CO CH_2 NH CH_3$ 、 $-NH CO CH_2 N (CO_2 t - Bu) CH_3$ 、 $-NH CO CH_2 N (CH_3)_2$ 、 $-NH CO CH_2 CH_2 N (CH_3)_2$ 、 $-NH CO CH_2 CH_2 CH_2 N (CH_3)_2$ 、 $-NH CO$ (シクロプロピル)、 $-NH CO$ (イソブチル)、 $-NH CO CH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 $-NH CO CH_2 CH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 $-NH CO CH_2 CH_2 CH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 $-NH CO_2$ (t - ブチル)、 $-NH (C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 $-NH Me$)、 $-N (C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ (例えば、 $-N Me_2$)、 OH 、 $-O (C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 $-OMe$)、 C_{1-4} 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t - ブチル)、および $-CO_2 (C_{1-4}$ 脂肪族)。

10

【0132】

式 I I I a、I I I b、I I I c、または I I I d の好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であること；

(b) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレン単位であること；

(c) 環 D は、5 ~ 7 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；および

(d) R^2 は、 $-R$ もしくは $-T - W - R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること。

20

【0133】

より好ましい式 I I I a、I I I b、I I I c、または I I I d の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして Q は、 $-S -$ 、 $-NH -$ 、または $-CH_2 -$ であること；

(b) 環 D は、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；および

(c) R^2 は、 $-R$ であり、 $R^{2'}$ は、水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されること。

30

【0134】

さらによち好ましい式 I I I a、I I I b、I I I c、または I I I d の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミドであること；

(b) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環 D は、以下： $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N (R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-CO_2 R$ 、 $-CON (R^4)_2$ 、 $-OCO (R^4)_2$ 、 $-N (R^4) COR$ 、 $-N (R^4) SO_2 R$ 、 $-N (R^6) CO CH_2 CH_2 N (R^4)_2$ 、または $-N (R^6) CO CH_2 CH_2 CH_2 N (R^4)_2$ から選択される 1 ~ 2 個の基で必要に応じて置換され、そして Q は、 $-S -$ または $-NH -$ であること；および

40

(c) R^2 は、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} 脂肪族であること。

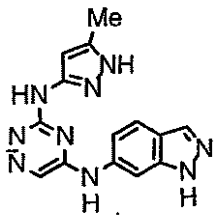
【0135】

代表的な式 I I I の化合物を、以下の表 3 に示す。

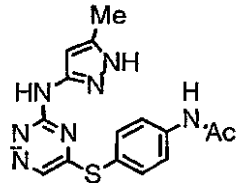
(表 3)

【0136】

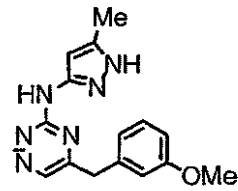
【化 1 6】



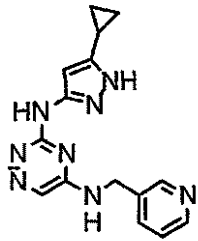
III-1



III-2



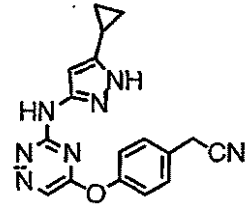
III-3



III-4



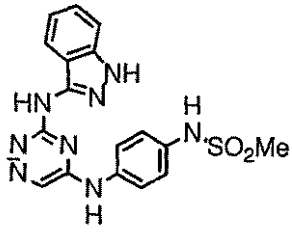
III-5



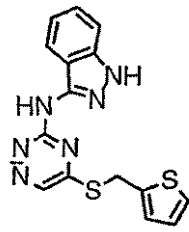
III-6

10

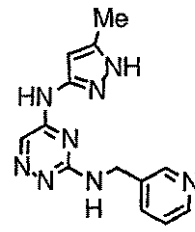
20



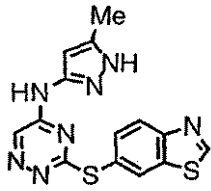
III-7



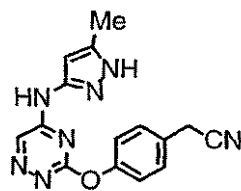
III-8



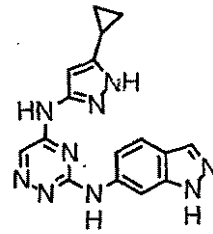
III-9



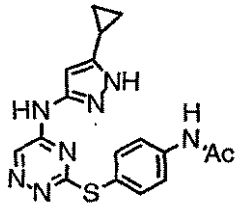
III-10



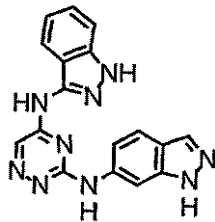
III-11



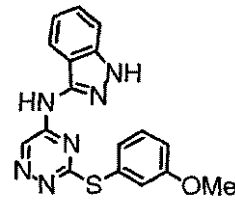
III-12



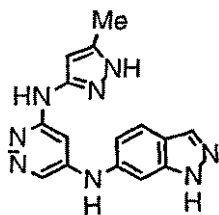
III-13



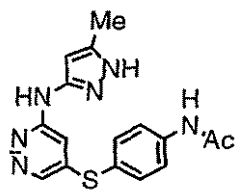
III-14



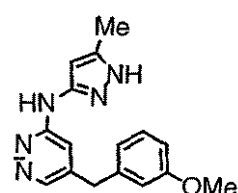
III-15



III-16



III-17

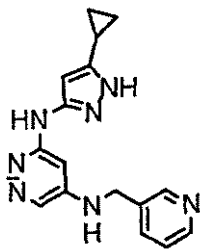


III-18

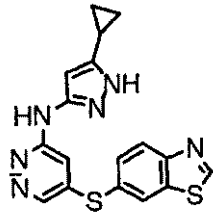
10

20

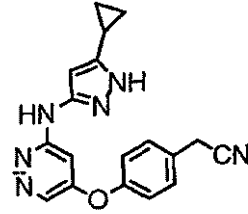
30



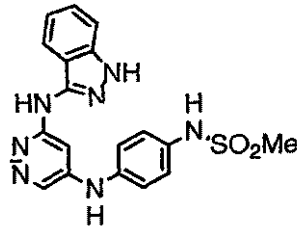
III-19



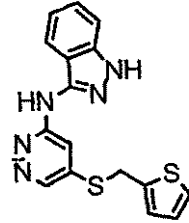
III-20



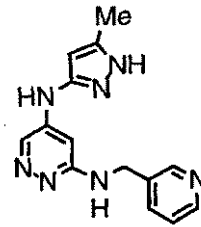
III-21



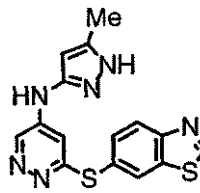
III-22



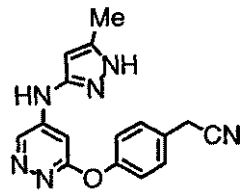
III-23



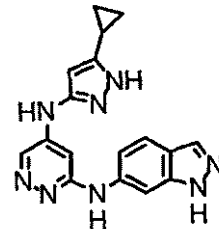
III-24



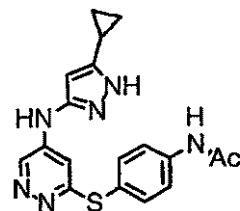
III-25



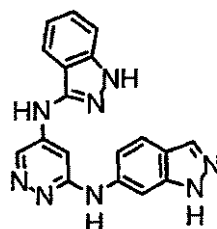
III-26



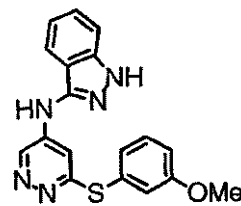
III-27



III-28



III-29



III-30

別の実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【 0 1 3 7 】

本発明の別の局面は、Aurora - 2 インヒビターを用いて Aurora - 2 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療的有効量の式 I I I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 3 8 】

本発明の別の局面は、患者において Aurora - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 I I I の化合物またはこの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 3 9 】

本発明の別の局面は、GSK - 3 媒介性疾患を、GSK - 3 インヒビターを用いて処置

10

20

30

40

50

または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療的有効量の式 I I I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 4 0 】

本発明の 1 つの局面は、グリコーゲン合成の増強および / または血中のグルコースレベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲンの合成を増大し、そして / または血中のグルコースレベルを低下する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I I I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過リン酸化 T a u タンパク質の産生の阻害に関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅らせる際に有用である。別の方法は、
、 - カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂病の処置に有用である。

10

【 0 1 4 1 】

本発明の別の局面は、患者において G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 I I I の化合物またはこの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 4 2 】

別の方法は、生物学的サンプルにおける A u r o r a - 2 活性または G S K - 3 活性の阻害に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、A u r o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するのに有効な量の、式 I I I の A u r o r a - 2 インヒビターもしくは G S K - 3 インヒビター、またはその薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【 0 1 4 3 】

A u r o r a - 2 または G S K - 3 の阻害、あるいはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記の方法の各々は、好ましくは、上記のような好ましい式 I I I の化合物を用いて行われる。

20

【 0 1 4 4 】

本発明の化合物は一般に、一般スキーム I ~ V I I により例示されるように、類似の化合物について当業者に公知の方法によって、調製され得る。

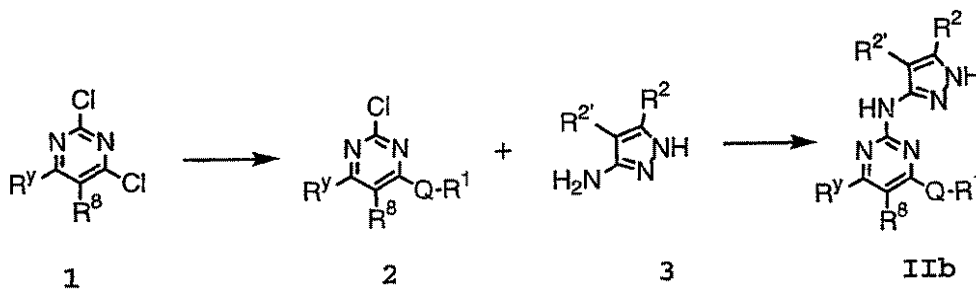
【 0 1 4 5 】

(スキーム I)

【 0 1 4 6 】

【 化 1 7 】

30



上記のスキーム I は、式 I I b の化合物の調製のための一般的な経路を示す。ジクロロ中間体 1 (J . I n d i a n . C h e m . S o c . , 6 1 , 6 9 0 - 6 9 3 (1 9 8 4) または J . M e d . C h e m . , 3 7 , 3 8 2 8 - 3 8 3 3 (1 9 9 4) で報告される方法と類似の方法を使用して調製される) は、2 つの求核試薬と連続的に反応する : R¹ - Q H は、4 位の塩素を置換し、中間体 2 を与える ; 次いで、J . M e d . C h e m , 3 8 , 1 4 , 2 7 6 3 - 2 7 7 3 , (1 9 9 5) に記載される手順と類似の手順を使用して、2 を、アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) で処理して、2 位の塩素を置換して、式 I I b の化合物を得る。

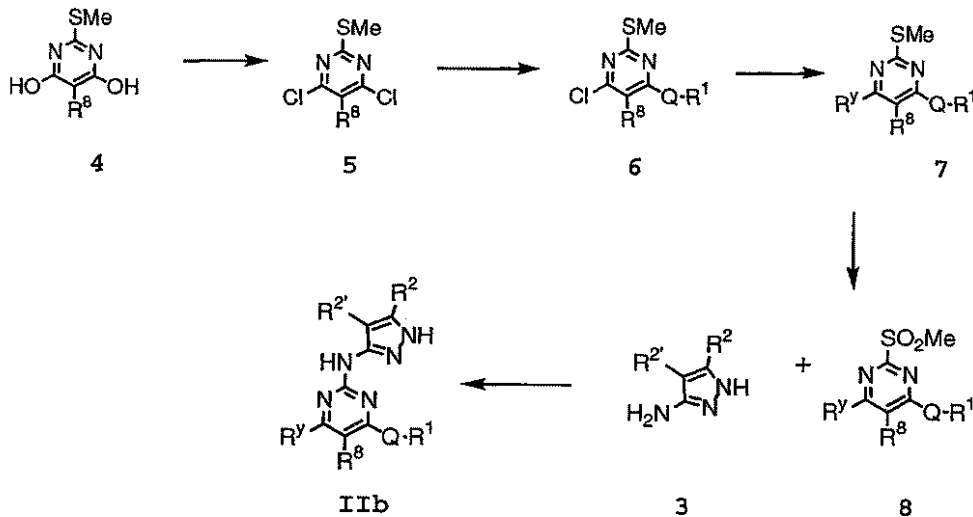
40

【 0 1 4 7 】

(スキーム I I)

【 0 1 4 8 】

【化 1 8】



10

上記のスキーム I I は、式 I I b の化合物の調製のための一般的な経路を示し、ここで、Q は、N、O または S リンカーであり、そして R^y は、ヘテロ原子を介してピリミジン核に結合した基である。出発物質の 4、6 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニルピリミジン (4) を、J. Med. Chem., 27, 12, 1621 - 1629 (1984) に報告される手順と類似の手順を使用して、調製する。POCl₃ を用いて 4 を塩素化して、ジクロロ中間体 5 を得る。5 の 2 つの塩素を、連続的に適切な R¹ - QH で置換して、化合物 6 を得、次いで、米国特許第 2,585,906 号に報告される手順と類似の手順を使用して、R^y - H (アミン、アルコールまたはチオール) で置換して、化合物 7 を得る。あるいは、置換の順序は、始めに R^y - H で置換し、次いで R¹ - QH で置換することにより、逆にしてもよい。次いで、化合物 7 のメチルスルファニル基を、酸化して (例えば、オキソン (oxone) を使用して)、化合物 8 を得、そして得られたメチルスルホニルを、最後に、スキーム 1 の工程 (b) について上記に記載された方法と実質的に類似の方法によって、アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) のアミノ部分で置換して、式 I I b の化合物を得る。

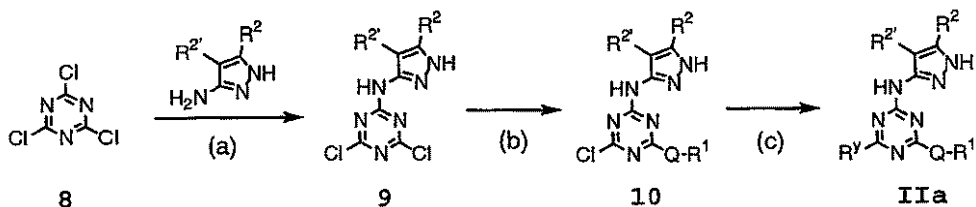
20

【0149】

(スキーム I I I)

【0150】

【化 1 9】



30

上記のスキーム I I I は、式 I I a の化合物の調製のための一般的な経路を示す。出発物質 8 の 3 つの塩素を、連続的に、(a) アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) のアミノ部分で置換して、化合物 9 を得、(b) R¹ - QH 基で置換して、化合物 10 を得、そして (c) J. Indian Chem. Soc., 53, 207 - 208 (1976) に報告される手順と類似の方法を使用して、R^y - H (アミン、アルコールまたはチオール) で置換して、式 I I a の化合物を得る。これら 3 つの工程をまた、異なる順序で実施して、式 I I a の化合物を得ることができる。

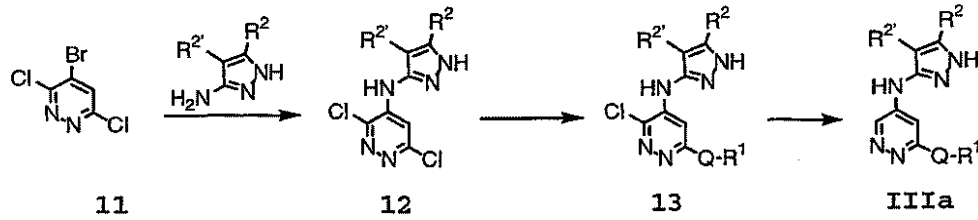
40

【0151】

(スキーム I V)

【0152】

【化 2 0】



上記のスキームIVは、式IIIaの化合物の調製のための一般的な経路を示す。12を提供する、アミノピラゾール（またはアミノイダゾール）での11の処理は、Heterocycles, 51, 5, 1999, 1035-1050に記載される様式と類似の様式で実施され得る。Farmaco. Ed. Sci., 27, 1972, 591-600に記載される様式と類似の様式で、R¹-QHで置換することによって、中間体13を得る。式IIIaの化合物（ここで、R^xは水素である）の調製について、塩素を、還元によって除去し得る。あるいは、式IIIaの化合物（ここで、R^xは水素以外である）の調製について、塩素を、当業者に公知の方法によって置換し、種々のR^x置換基を有する化合物を得得る。

10

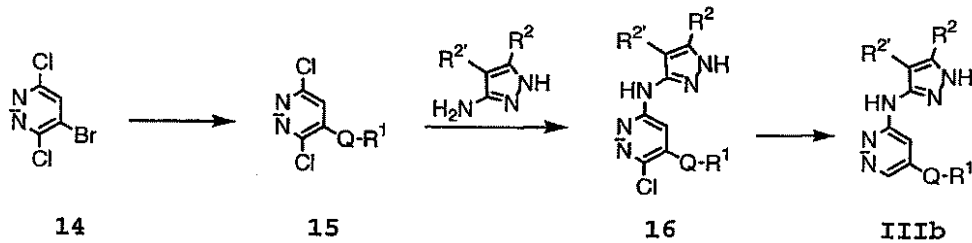
【0153】

(スキームV)

20

【0154】

【化 2 1】



上記のスキームVは、式IIIbの化合物の調製のための一般的な経路を示す。化合物15を与えるR¹-QHでの臭素の置換は、Heterocycles, 51, 5, 1999, 1035-1050に記載される様式と類似の様式で実施され得る。塩素の置換は、上記の通りに連続して行われ得る。

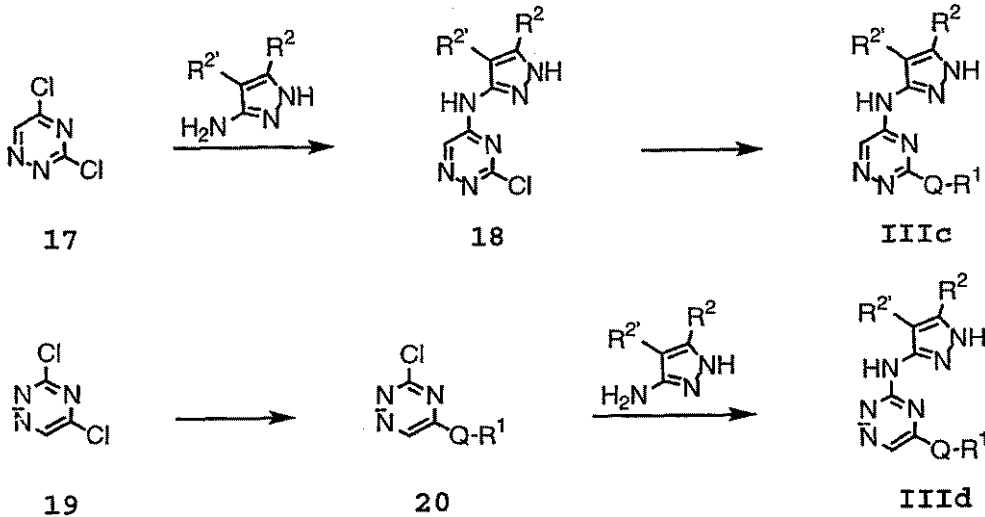
30

【0155】

(スキームVI)

【0156】

【化 2 2】



10

20

30

40

50

上記のスキームVIは、式IIIcおよびIIIdの化合物の調製のための一般的な経路を示す。アミノピラゾール（またはアミノインダゾール）での置換、続くR¹-QHでの置換は、Indian J. Chem. Sect. B, 29, 5, 1990, 435-439に記載される様式と類似の様式で実施され得る。

【0157】

本明細書中に記載される本発明をより十分に理解し得るように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示のみの目的であり、いずれの様式でも本発明を限定すると解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

【0158】

(生物学的試験)

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性を、インビトロ、インビボ、または細胞株においてアッセイし得る。インビトロアッセイとしては、活性化プロテインキナーゼのリン酸化活性またはATPase活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、プロテインキナーゼに結合するインヒビターの能力を定量する。インヒビターの結合は、結合前にインヒビターを放射性標識し、インヒビター/プロテインキナーゼ複合体を単離し、そして放射性標識結合の量を決定することによって、測定され得る。あるいは、インヒビターの結合は、競合的実験を実行することにより決定され得、ここで新規なインヒビターが、公知の放射性リガンドに結合されたプロテインキナーゼと共にインキュベートされる。

【0159】

(生物学的試験実施例1)

(GSK-3のインヒビターについてのK_i決定)

化合物を、標準的な結合酵素系(Foxら、(1998) Protein Sci. 7, 2249)を使用して、GSK-3 (AA 1-420)活性を阻害するその化合物の能力についてスクリーニングする。100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、300 μM NADH、1 mM DTTおよび1.5% DMSOを含む溶液中で、反応を行う。アッセイ中の基質の最終濃度は、20 μM ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO)および300 μM ペプチド(HSSPHQS (PO₃H₂) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA)である。反応を、30°Cで、20 nM GSK-3を用いて行う。結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM ホスホエノールピルベート、300 μM NADH、30 μg/ml ピルベートキナーゼおよび10 μg/ml ラクテートデヒドロゲナーゼである。

【0160】

ATPおよび目的の試験化合物を除く全ての上記の試薬を含むアッセイストック緩衝溶液を調製する。このアッセイストック緩衝溶液(175 μl)を、30 で10分間、0.002 μM~30 μMにわたる最終濃度で、目的の試験化合物(5 μl)と共に96ウェルプレート中でインキュベートする。代表的に、ドータープレート(daughter plate)中で、DMSOでの試験化合物の連続希釈(10 mMの化合物ストックから)を調製することによって、12点滴定を行う。20 μlのATFを添加することによって(最終濃度20 μM)、反応を開始する。Molecular Devices Spectramax プレートリーダー(Sunnyvale, CA)を使用して、30 で10分間にわたって、反応速度を得る。K_i値を、インヒビター濃度の関数として、この速度データから決定する。

10

【0161】

(生物学的試験実施例2)

(Aurora-2の阻害についてのK_iの決定)

化合物を、標準的な結合酵素アッセイ(Foxら、(1998) Protein Sci. 7, 2249)を使用して、Aurora-2を阻害するその化合物の能力について以下の様式でスクリーニングする。

【0162】

0.1 M HEPES (7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25 mM NaCl、2.5 mM ホスホエノールピルベート、300 mM NADH、30 mg/ml ピルベートキナーゼ、10 mg/ml ラクテートデヒドロゲナーゼ、40 mM ATPおよび800 μM ペプチド(LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA)を含むアッセイストック緩衝溶液に、本発明の化合物のDMSO溶液を、30 μMの最終濃度になるまで添加する。得られた混合物を、30 で10分間インキュベートした。10 μLのAurora-2ストック溶液をこのアッセイ中70 nMの最終濃度になるまで添加することによって、反応を開始する。BioRad Ultramarkプレートリーダー(Hercules, CA)を使用して、30 で5分間の読み取り時間にわたって、340 nmで吸光度をモニタリングすることによって、反応速度を得る。K_i値を、インヒビター濃度の関数として、この速度データから決定する。

20

【0163】

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を記載してきたが、本発明者らの基本的な構成は、本発明の化合物および方法を使用する他の実施形態を提供するために変更され得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、例示のために示された特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであることが明らかである。

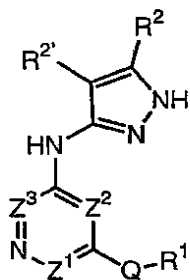
30

【0164】

本発明によれば、さらに、以下の化合物等が提供される。

(1) 式IIIの化合物:

【化23A】



III

40

または薬学的に受容可能なその誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで:

Z¹は、窒素またはCR⁸であり、Z²は、窒素またはCHであり、そしてZ³は、窒

50

素または CR^X であり、ただし、 Z^1 および Z^3 の 1 つは、窒素であり；

R^X は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり；

Q は、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は、 $T-(環D)$ であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルより選択される 5 ~ 7 員の単環式環であるか、もしくは 8 ~ 10 員の二環式環であり、該ヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄より選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の置換可能な環炭素の各々は独立して、オキソ、 $T-R^5$ もしくは $V-Z-R^5$ によって置換されており、そして環 D の置換可能な環窒素の各々は独立して $-R^4$ によって置換されており；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、Q が $-CH(R^6)-$ である場合、該 C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(O)NH-$ もしくは $-NHCO_2-$ によって置き換えられており；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R^2 および $R^{2'}$ は独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在元素と一緒に、窒素、酸素または硫黄より選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、5 ~ 8 員の、不飽和もしくは部分的に不飽和な縮合環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該縮合環の置換可能な環炭素の各々は独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該縮合環の置換可能な環窒素の各々は独立して、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} 脂肪族)$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ より選択され；

各 R は独立して、水素、あるいは、必要に応じて、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される置換基より選択され；

各 R^4 は独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて、置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ または SO_2R^7 より選択され；

各 R^5 は独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて、置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ より選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ であり；

10

20

30

40

50

R^6) -、 - N (R^6) -、 - CO -、 - CO₂ -、 - N (R^6) CO -、 - N (R^6) C (O) O -、 - N (R^6) CON (R^6) -、 - N (R^6) SO₂ N (R^6) -、 - N (R^6) N (R^6) -、 - C (O) N (R^6) -、 - OC (O) N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ O -、 - C (R⁶)₂ S -、 - C (R⁶)₂ SO -、 - C (R⁶)₂ SO₂ -、 - C (R⁶)₂ SO₂ N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) C (O) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) C (O) O -、 - C (R⁶) = NN (R^6) -、 - C (R⁶) = N - O -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) SO₂ N (R^6) - または - C (R⁶)₂ N (R^6) CON (R^6) - であり ;

Wは、 - C (R⁶)₂ O -、 - C (R⁶)₂ S -、 - C (R⁶)₂ SO -、 - C (R⁶)₂ SO₂ -、 - C (R⁶)₂ SO₂ N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) -、 - C O -、 - CO₂ -、 - C (R⁶) OC (O) -、 C (R⁶) OC (O) N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) CO -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) C (O) O -、 - C (R⁶)₂ = NN (R^6) -、 - C (R⁶) = N - O -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) SO₂ N (R^6) -、 - C (R⁶)₂ N (R^6) CON (R^6) -、 または - CON (R^6) - であり ;

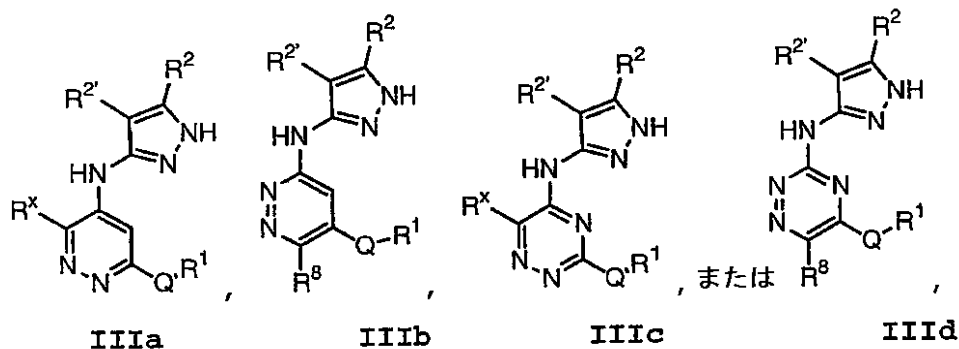
各 R⁶ は独立して、水素または必要に応じて置換された C₁₋₄ 脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素原子上の2つの R⁶ 基が該窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し ;

各 R⁷ は独立して、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素原子上の2つの R⁷ 基が該窒素原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し ; そして

R⁸ は、 - R、ハロ、 - OR、 - C (=O) R、 - CO₂ R、 - COCOR、 - NO₂、 - CN、 - S (O) R、 - SO₂ R、 - SR、 - N (R⁴)₂、 - CON (R⁴)₂、 - SO₂ N (R⁴)₂、 - OC (=O) R、 - N (R⁴) COR、 - N (R⁴) CO₂ (必要に応じて、置換された C₁₋₆ 脂肪族)、 - N (R⁴) N (R⁴)₂、 - C = NN (R⁴)₂、 - C = N - OR、 - N (R⁴) CON (R⁴)₂、 - N (R⁴) SO₂ N (R⁴)₂、 - N (R⁴) SO₂ R または - OC (=O) N (R⁴)₂ より選択される、化合物。

(2) 上記項1に記載の化合物であって、Qが - N (R⁴) -、 - S -、または - CH (R⁶) - であり、そして該化合物が、以下の式 III a、III b、III c、または III d の化合物 :

【化23B】



または薬学的に受容可能なその誘導体もしくはプロドラッグである、化合物。

(3) 上記項2に記載の化合物であって、該化合物が、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物 :

(a) R^x が、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C₁₋₄ 脂肪族基であること ;

(b) R¹ が、T - (環D) であり、ここで、Tが原子価結合またはメチレン単位であること ;

(c) 環 D が、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；および

(d) R^2 が、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、かつ $R^{2'}$ が水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること。

(4) 上記項3に記載の化合物であって、ここで：

(a) R^x が、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり；

(b) R^1 が、 $T-(環D)$ であって、ここで、 T が原子価結合またはメチレン単位であり；

(c) 環 D が、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；そして

(d) R^2 が、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、かつ $R^{2'}$ が水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する、化合物。

(5) 上記項3に記載の化合物であって、該化合物が、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物：

(a) R^1 が、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして Q が、 $-S-$ または $-NH-$ であること；

(b) 環 D が、5～6員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；および

(c) R^2 が $-R$ であり、 $R^{2'}$ が水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択されること。

(6) 上記項5に記載の化合物であって：

(a) R^1 が、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして Q が、 $-S-$ または $-NH-$ であり；

(b) 環 D が、5～6員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；そして

(c) R^2 が $-R$ であり、 $R^{2'}$ が水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される、化合物。

(7) 上記項5に記載の化合物であって、該化合物が、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物：

(a) R^x が、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミドであること；

(b) R^1 が、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして D は、5～6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環 D は、 $-ハロ、-CN、-NO_2、-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR、-CO_2R、-CON(R^4)_2、-OCO(R^4)_2、-N(R^4)COR、-N(R^4)SO_2R、-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される1～2個の基で必要に応じて置換されていること；

(c) R^2 が、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} 脂肪族であること。

(8) 上記項7に記載の化合物であって：

(a) R^x が、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミドであり；

(b) R^1 が、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5～6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環 D は、 $-ハロ、-CN、-NO_2、-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR、-CO_2R、-CON(R^4)_2、-OCO(R^4)_2、-N(R^4)COR、-N(R^4)SO_2R、-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2C$

10

20

30

40

50

$H_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 1 ~ 2 個の基で必要に応じて置換されており ; そして

(c) R^2 が、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} 脂肪族である、化合物。

(9) 以下からなる群より選択される、化合物 :

$N^5 - (1H - \text{インダゾール} - 6 - \text{イル}) - N^3 - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3, 5 - \text{ジアミン}$;

$N\{4 - [3 - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 5 - \text{イルスルファニル}] - \text{フェニル}\} - \text{アセトアミド}$;

$[5 - (3 - \text{メトキシ} - \text{ベンジル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3 - \text{イル}] - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - \text{アミン}$;

$N^3 - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - N^5 - \text{ピリジン} - 3 - \text{イルメチル} - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3, 5 - \text{ジアミン}$;

$[5 - (\text{ベンゾチアゾール} - 6 - \text{イルスルファニル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3 - \text{イル}] - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - \text{アミン}$;

$\{4 - [3 - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 5 - \text{イルオキシ}] - \text{フェニル}\} - \text{アセトニトリル}$;

$N - \{4 - [3 - (1H - \text{インダゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 5 - \text{イルアミノ}] - \text{フェニル}\} - \text{メタンスルホンアミド}$;

$(1H - \text{インダゾール} - 3 - \text{イル}) - [5 - (\text{チオフエン} - 2 - \text{イルメチルスルファニル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3 - \text{イル}] - \text{アミン}$;

$N^5 - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - N^3 - \text{ピリジン} - 3 - \text{イルメチル} - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3, 5 - \text{ジアミン}$;

$[3 - (\text{ベンゾチアゾール} - 6 - \text{イルスルファニル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 5 - \text{イル}] - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - \text{アミン}$;

$\{4 - [5 - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3 - \text{イルオキシ}] - \text{フェニル}\} - \text{アセトニトリル}$;

$N^5 - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - N^3 - (1H - \text{インダゾール} - 6 - \text{イル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3, 5 - \text{ジアミン}$;

$N - \{4 - [5 - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3 - \text{イルスルファニル}] - \text{フェニル}\} - \text{アセトアミド}$;

$N^5 - (1H - \text{インダゾール} - 3 - \text{イル}) - N^3 - (1H - \text{インダゾール} - 6 - \text{イル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 3, 5 - \text{ジアミン}$;

$(1H - \text{インダゾール} - 3 - \text{イル}) - [3 - (3 - \text{メトキシ} - \text{フェニルスルファニル}) - [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 5 - \text{イル}] - \text{アミン}$;

$N^5 - (1H - \text{インダゾール} - 6 - \text{イル}) - N^3 - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) \text{ピリダジン} - 3, 5 - \text{ジアミン}$;

$N - \{4 - [6 - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - \text{ピリダジン} - 4 - \text{イルスルファニル}] - \text{フェニル}\} - \text{アセトアミド}$;

$[5 - (3 - \text{メトキシ} - \text{ベンジル}) - \text{ピリダジン} - 3 - \text{イル}] - (5 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - \text{アミン}$;

$N^3 - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - N^5 - \text{ピリジン} - 3 - \text{イルメチル} - \text{ピリダジン} - 3, 5 - \text{ジアミン}$;

$[5 - (\text{ベンゾチアゾール} - 6 - \text{イルスルファニル}) - \text{ピリダジン} - 3 - \text{イル}] - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) - \text{アミン}$;

$\{4 - [6 - (5 - \text{シクロプロピル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - \text{ピリダジン} - 4 - \text{イルオキシ}] - \text{フェニル}\} - \text{アセトニトリル}$;

$N - \{4 - [6 - (1H - \text{インダゾール} - 3 - \text{イルアミノ}) - \text{ピリダジン} - 4 - \text{イルアミノ}] - \text{フェニル}\} - \text{メタンスルホンアミド}$;

$(1H - \text{インダゾール} - 3 - \text{イル}) - [5 - (\text{チオフエン} - 2 - \text{イルメチルスルファニル}) - \text{ピリダジン} - 3 - \text{イル}] - \text{アミン}$;

10

20

30

40

50

N⁵ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N³ - ピリジン - 3 - イルメチル - ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ;

[6 - (ベンゾチアゾール - 6 - イルスルファニル) - ピリダジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 4 - [5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - アセトニトリル ;

N⁵ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N³ - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ;

N - { 4 - [5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イルスルファニル] - フェニル } - アセトアミド ;

N⁵ - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - N³ - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ; および

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - [6 - (3 - メトキシ - フェニルスルファニル) - ピリダジン - 4 - イル] - アミン。

(1 0) 上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、組成物。

(1 1) さらに治療剤をさらに含有する、上記項 1 0 に記載の組成物。

(1 2) 生物学的サンプル中の Aurora - 2 活性または GSK - 3 活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

(1 3) 患者において Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、上記項 1 0 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

(1 4) 患者において Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、上記項 1 1 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

(1 5) Aurora - 2 媒介性の疾患を処置する方法であって、該方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の上記項 1 0 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(1 6) 前記疾患が、結腸癌、乳癌、胃癌または卵巣癌から選択される、上記項 1 5 に記載の方法。

(1 7) さらに治療剤を投与する工程をさらに包含する、上記項 1 6 に記載の方法。

(1 8) 前記さらに治療剤が、化学療法剤である、上記項 1 7 に記載の方法。

(1 9) 患者において GSK - 3 活性を阻害する方法であって、上記項 1 0 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

(2 0) 患者において GSK - 3 活性を阻害する方法であって、上記項 1 1 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

(2 1) GSK - 3 媒介性の疾患を処置する方法であって、該方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の上記項 1 0 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(2 2) 前記 GSK - 3 媒介性の疾患が、糖尿病、アルツハイマー病、ハンテイングトン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (AML)、多発性硬化症 (MS)、精神分裂病、心肥大、再灌流 / 虚血または禿頭症から選択される、上記項 2 1 に記載の方法。

(2 3) 前記 GSK - 3 媒介性の疾患が、糖尿病である、上記項 2 2 に記載の方法。

(2 4) グリコゲン合成の増大またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコゲン合成を増大させるかまたはグルコースの血中レベルを低下させる方法であって、該方法は、該患者に、治療有効量の上記項 1 0 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(2 5) 患者において、過リン酸化 Tau タンパク質の産生を阻害する方法であっ

10

20

30

40

50

て、該方法は、それを必要とする該患者に治療有効量の上記項 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(26) - カテニンのリン酸化を阻害する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に治療有効量の上記項 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

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 K 31/53 (2006.01) | A 6 1 K 31/53 | |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | |
| A 6 1 K 31/517 (2006.01) | A 6 1 K 31/517 | |
| A 6 1 K 31/501 (2006.01) | A 6 1 K 31/501 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 25/14 (2006.01) | A 6 1 P 25/14 | |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 21/00 (2006.01) | A 6 1 P 21/00 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 25/18 (2006.01) | A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 17/14 (2006.01) | A 6 1 P 17/14 | |

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 デイビッド ベッピントン

イギリス国 アール6 1 4 1 キューエイ バークシャー, ニューバリー, リンデン クローズ
6

(72)発明者 ジーン - ダミアン チャリアー

イギリス国 シーブイ4 7 2 キュービー オックスフォードシャー, ビショップス イッチン
トン, サウザム, ステーション ロード, コテージ ウィング, パーテックス ファーマ
シューティカルズ インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB08 BB09 CC12 CC28 CC29 CC31 CC43

CC44 CC62 CC92 DD10 DD22 DD28 DD29 DD31 DD43 DD44

EE01

4C084 AA19 MA02 ZB262 ZC201 ZC751

4C086 AA01 AA03 BC41 BC42 BC46 BC64 BC84 GA04 GA07 GA08

GA10 MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA92

ZA94 ZB26 ZC20 ZC21 ZC35