

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4343681号
(P4343681)

(45) 発行日 平成21年10月14日 (2009. 10. 14)

(24) 登録日 平成21年7月17日 (2009. 7. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

A 6 1 K 31/4433 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4725

請求項の数 6 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-507082 (P2003-507082)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月3日 (2002. 5. 3)
 (65) 公表番号 特表2004-532281 (P2004-532281A)
 (43) 公表日 平成16年10月21日 (2004. 10. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/004921
 (87) 国際公開番号 W02003/000678
 (87) 国際公開日 平成15年1月3日 (2003. 1. 3)
 審査請求日 平成17年2月16日 (2005. 2. 16)
 (31) 優先権主張番号 101 23 587.9
 (32) 優先日 平成13年5月8日 (2001. 5. 8)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 101 25 295.1
 (32) 優先日 平成13年5月15日 (2001. 5. 15)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 300049958
 バイエル・シエーリング・ファーマ アク
 チエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

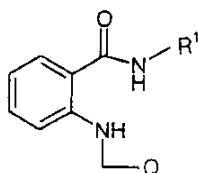
(54) 【発明の名称】 シアノアントラニルアミド誘導体およびそれらの薬剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 I :

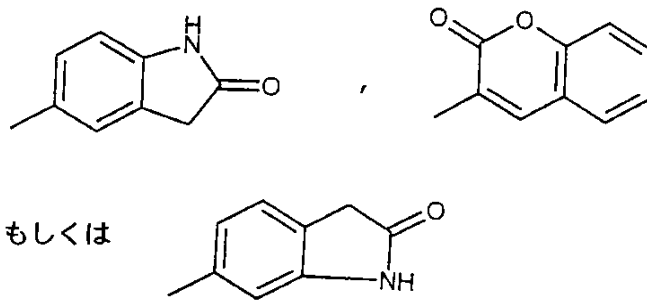
【化 1】



[式中、

R¹が、インダゾリル、キノリン、イソキノリン、または下記式：

【化 2】



10

で表される基を表わし、これらは、場合によって C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_1-C_6 -アルキル、シアノ- C_1-C_6 -アルキルまたは基=Oで1または数箇所、等しくまたは異なって置換されていてもよく、そして

Qは、CNのみにより置換されたピリジン環を表す]

により表される化合物、あるいはそれらの異性体又はそれらの塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物あるいはそれらの異性体又はそれらの塩を少なくとも 1 種類含む薬剤。

20

【請求項 3】

製剤化物質と賦形剤を伴う、請求項 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

チロシンキナーゼKDR及びFLT-1の阻害剤としての、請求項 2 又は 3 に記載の薬剤。

【請求項 5】

VEGFRキナーゼ 3-リンパ管新生阻害剤としての、請求項 2 又は 3 に記載の薬剤。

【請求項 6】

血管新生阻害剤としての、請求項 2 又は 3 に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたシアノアントラニルアミド誘導体、それらの製造、およびそれらを持続的な血管新生によって引き起こされる疾患を治療するための薬剤として使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

持続的な血管新生は、種々の疾患、たとえば乾癬、関節炎、たとえば慢性関節炎、血管腫、血管腺腫、眼疾患、たとえば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障、腎疾患、たとえば糸球体腎炎、糖尿病性腎障害、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、移植拒絶反応および糸球体症、腺維性疾患、たとえば肝硬変、メサングウム細胞増殖疾患および動脈硬化症の原因となり得、またはこれらの疾患の悪化を招くことがある。

40

持続的な血管新生はVEGF因子によりその受容体を介して誘発される。VEGFがこの作用を発揮し得るためには、VEGFが受容体に結合してチロシンリン酸化が引き起こされることが必要である。

【0003】

VEGF受容体 (VEGF: 血管内皮増殖因子) の直接的または間接的抑制は、上記の種類の疾患、VEGFに誘発されるその他の病理性血管新生、および血管透過性条件、たとえば腫瘍血管化の治療に使用できる。たとえば、VEGFに対する可溶性受容体および抗体により腫瘍の成長を抑制できることが知られている。

50

【0004】

W000/27819により公知のアントラニル酸アミドは、乾癬、関節炎、たとえば慢性関節炎、血管腫、血管腺腫、眼疾患、たとえば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障、腎疾患、たとえば糸球体腎炎、糖尿病性腎障害、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、移植拒絶反応および糸球体症、腺腫性疾患、たとえば肝硬変、メサングウム細胞増殖疾患、動脈硬化症、神経組織の損傷を治療するための薬剤として、およびバルーンカテーテル治療後の血管再開塞抑制、人工血管置換時または血管拡張装置、たとえばステント挿入後に使用される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

公知の化合物は、上記の適応において一般に効果的であるが、その効果はたいてい肝臓の新陳代謝酵素（シトクロム P450 イソ酵素）を抑制する可能性を伴う。これは薬剤の望ましくない相互作用を起こす危険を内包しており、そのために医薬品の適合性が悪くなる。

それゆえより効果的で、しかも毒物学的な懸念がより少なく、さらに適合性がより高い化合物が望まれている。

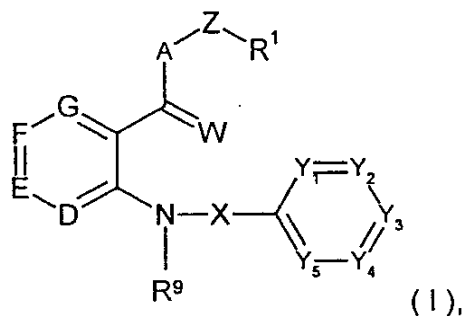
【課題を解決するための手段】

【0006】

今や、下記一般式 I :

20

【化1】



30

【0007】

[式中、

A は、-N(R⁷)-基を表わし、

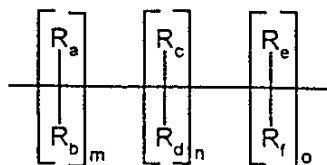
W は、酸素、硫黄、2 個の水素原子または-N(R⁸)-基を表わし、

Z は、結合、-N(R¹⁰)-基または=N-基、分岐もしくは不分岐 C₁-C₁₂-アルキル、または次の基：

40

【0008】

【化 2】



10

【0009】

(式中、m、nおよびoは、0～3を表わし、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e および R_f は、互いに独立に、水素、フッ素、 C_1 - C_4 -アルキルまたは $-N(R^{11})$ -基を表わし、そして／あるいは、 R_a および／または R_b は R_c および／または R_d と共に結合を形成することができ、または R_c は R_e および／または R_f と共に結合を形成でき、あるいは $R_a \sim R_f$ 残基の最大2個が、 R^1 または R^7 に、それぞれ最大3個の炭素原子を有する橋を閉じることができる)

であり、

【0010】

Xは、 C_1 - C_6 -アルキルを表わし、

R^1 は、場合によってハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 -アルキルオキシ、アラルキルオキシ、 C_1 - C_6 -アルキルおよび／または $-NR^{12}R^{13}$ 基により1または数箇所、等しくもしくは異なって置換された分岐または不分岐 C_1 - C_{12} -アルキルまたは C_2 - C_{12} -アルケニルを表わし；あるいは、場合によってハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 -アルキルオキシ、 C_1 - C_6 -アルキルおよび／または $NR^{12}R^{13}$ 基により1または数箇所、等しくまたは異なって置換された C_3 - C_{10} -シクロアルキルまたは C_3 - C_{10} -シクロアルケニルを表わし；あるいは場合によってハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 -アルキルオキシ、アラルキルオキシ、 C_1 - C_6 -アルキル、ハロ- C_1 - C_6 -アルキル、シアノ- C_1 - C_6 -アルキルまたは基= O 、 OR^{14} もしくは R^{14} で1または数回、等しくまたは異なって置換されたアリールまたはヘタリールを表わし、

30

【0011】

$Y_1 \sim Y_5$ は、窒素原子または $-CY^6$ 基を表わし、

Y^6 は、シアノ、ハロゲン、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、アミノまたはヒドロキシを表わし、しかも環内に少なくとも1個の窒素原子が含まれており、そして環上に少なくとも1個のシアノ残基が含まれており、

Dは、窒素原子または $C-R^3$ 基を表わし、

Eは、窒素原子または $C-R^4$ 基を表わし、

Fは、窒素原子または $C-R^5$ 基を表わし、

Gは、窒素原子または $C-R^6$ 基を表わし、

【0012】

40

ここで、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素もしくはハロゲン、または、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 C_1 - C_6 -アルキルもしくは C_1 - C_6 -カルボキシアルキルを表わし、これらは置換されておらず、もしくは場合によってハロゲンで1もしくは数箇所、置換されていてもよく、

R^7 は水素もしくは C_1 - C_6 -アルキルを表わし、またはZの $R_a \sim R_f$ もしくは R^1 と最大3個の環構成要素を有する橋を作り、

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、水素または C_1 - C_6 -アルキルを表わし、

R^{12} および R^{13} は、水素もしくは C_1 - C_6 -アルキルを表わし、またはさらに1個のヘテロ原子を含んでよい環を形成し、

【0013】

R^{14} は、アルキル残基が酸素により1回もしくは数回遮断されてよい C_1 - C_{15} -アルキル-R

50

¹⁵基、または(CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵基を表わし、

R¹⁵はアリール、ヘタリール、C₁-C₆-アルキル、アラルキル、-CH₂CNまたはNR¹⁶R¹⁷基を表わし、

R¹⁶およびR¹⁷は、水素、C₁-C₆-アルキルもしくはC₁-C₆-アシルを表わし、またはさらに1個のヘテロ原子を含んでよい環を形成し、

uおよびvは、0～5を表わす]

により表される、上記の欠点を克服する化合物、あるいはそれらの異性体、鏡像異性体および塩が、新たに発見された。

【発明を実施するための最良の形態】

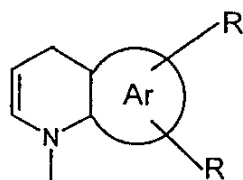
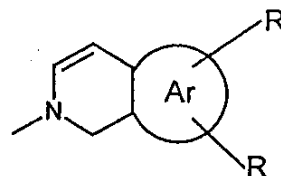
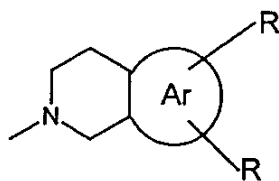
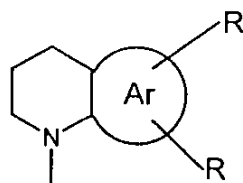
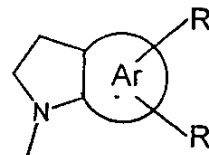
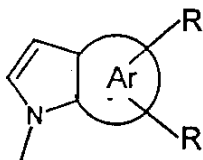
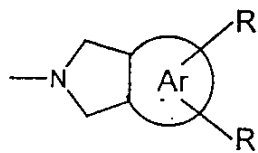
【0014】

本発明による化合物はチロシンリン酸化を防ぎ、もしくは持続的な血管新生を、したがってまた腫瘍の成長と拡散を阻止する。これらの化合物は特にシトクロムP450(2C9および2C19)のイソ酵素の抑制が比較的少ないことを特徴としている。それゆえ、本発明による化合物からなる薬剤は、併用する薬剤がイソ酵素によって分解されることを懸念することなく安心して投与できる。

R⁷がR¹と橋を作れば、R¹が縮合したヘテロシクレンが生じる。以下にその例を挙げる。

【0015】

【化3】



【0016】

R_a、R_b、R_c、R_d、R_eおよびR_fが互いに独立に水素またはC₁-C₄-アルキルを表わす場合、Zはアルキル鎖を形成する。

R_aおよび／またはR_bが、R_cおよび／またはR_dと共に結合を形成する場合、あるいはR_cおよび／またはR_dが、R_eおよび／またはR_fと共に結合を形成する場合、Zはアルケニル鎖ま

10

20

30

40

50

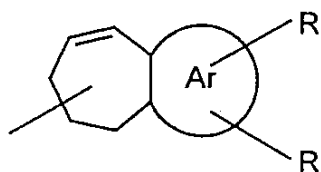
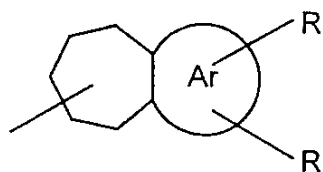
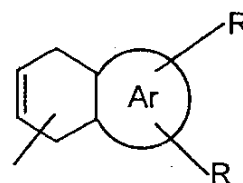
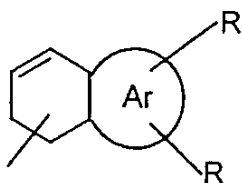
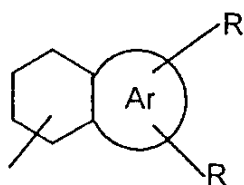
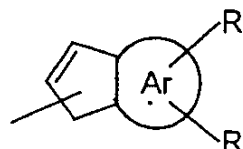
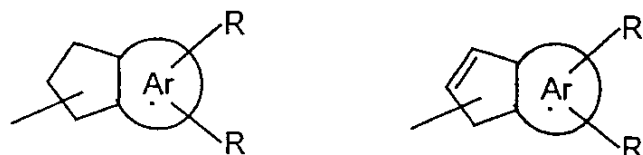
たはアルキニル鎖を表わす。

$R_a \sim R_f$ が互いに橋を作れば、Zはシクロアルキル基またはシクロアルケニル基を形成する。

$R_a \sim R_f$ 残基の最大2個が R^1 に最大m個の炭素原子を有する橋を作る場合、Zは R^1 と一緒になってベンゾ縮合またはヘタリール縮合した(Ar)シクロアルキルである。以下に例を挙げる。

【0017】

【化4】



【0018】

$R_a \sim R_f$ 残基が R^7 と橋を作れば、窒素複素環が生じ、これは1個の基により R^1 から分離されてよい。以下に例を挙げる。

【0019】

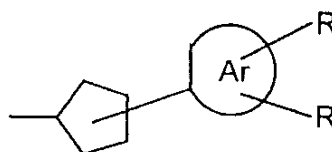
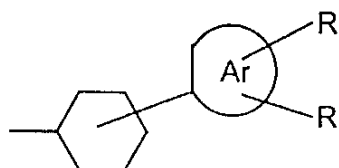
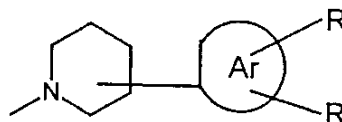
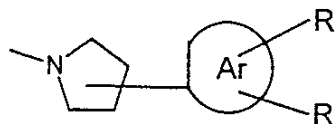
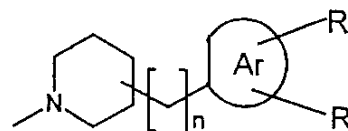
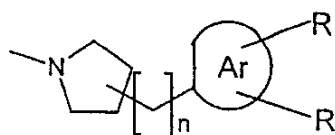
10

20

30

40

【化 5】



【0020】

ここで、アルキルは、それぞれの場合に、直鎖または分岐アルキル残基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、ペンチル、イソペンチルまたはヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルを意味する。

ここで、アルコキシは、それぞれの場合に、直鎖または分岐アルコキシ残基、たとえばメチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、第二ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシまたはヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシまたはドデシルオキシを意味する。

【0021】

シクロアルキルは、単環アルキル、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルまたはシクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルまたはシクロデシル、しかしまた二環または三環、たとえばアダマントアニルを意味する。

シクロアルケニルとは、それぞれシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘクセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニルまたはシクロデケニルを意味し、結合は二重結合でも単結合でも行われてよい。

ハロゲンは、それぞれフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0022】

アルケニルは、それぞれ2-6個、好ましくは2-4個の炭素原子を含んだ直鎖または分岐アルケニル残基を意味する。例として次の残基を挙げる。ビニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、2-メチル-プロプ-2-エン-1-イル、2-メチル-プロプ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-3-イル、ブタ-3-エン-1-イル、及びアリルを意味する。

アリール残基は、たとえばナフチル、ビフェニル、特にフェニルのように、それぞれ6

10

20

30

40

50

～12個の炭素原子を有している。

【0023】

ヘテロアリアル残基は、それぞれ3～16個の環原子を含み、炭素の代わりに1個または複数の、等しいまたは異なるヘテロ原子、たとえば酸素、窒素または硫黄を環内に含むことができ、単環、二環または三環であってよく、さらにそれぞれベンゾ縮合されてよい。

下記の例が挙げられる。

【0024】

チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルなど、およびこれらのベンゾ誘導体、たとえばベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリルなど。またはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど、およびこれらのベンゾ誘導体、たとえばチノリル、イソチノリルなど。アゾチニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、プリニルなど、およびこれらの誘導体。キノリニル、フタラジニル、チナゾリニル、チノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサテニルまたはオキセピニルなど。

【0025】

アリアル残基およびヘテロアリアル基は、それぞれ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1 - C_4 -アルコキシ、 C_1 - C_4 -アルキル、またはハロゲンで1もしくは数箇所置換された C_1 - C_4 -アルキルにより、1回、2回または3回、等しくまたは異なって置換されてよい。

酸性基が含まれている場合は、有機塩基および無機塩基との生理的に適合した塩、たとえば易溶性のアルカリ塩およびアルカリ土類塩、ならびにN-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リシン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコザミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノ-メタン、アミノプロパンジオール、ソバク塩基、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールとの塩が適している。

【0026】

塩基性基が含まれている場合は、有機塩基および無機塩基との生理的に適合した塩、たとえば塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸などとの塩が適している。

一般式Iの本発明による化合物は、可能な互変異性体も含み、E-異性体またはZ-異性体、またはキラル中心が存在する場合は、ラセミ体およびエナンチオマーも包含している。

【0027】

Aが $-N(R^7)$ -基を表わし、

Wが酸素を表わし、

が、結合、または分岐もしくは不分岐 C_1 - C_{12} -アルキルを表わし、

Xが、 C_1 - C_6 -アルキルを表わし、

【0028】

R^1 が、場合によってハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 -アルキルオキシ、アラルキルオキシ、 C_1 - C_6 -アルキルおよび／または $-NR^{12}R^{13}$ 基により1または数箇所、等しくまたは異なって置換された分岐または不分岐 C_1 - C_{12} -アルキルまたは C_2 - C_{12} -アルケニルを表わし；あるいは場合によってハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 -アルキルオキシ、 C_1 - C_6 -アルキルおよび／または $-NR^{12}R^{13}$ 基により1もしくは数箇所、等しくまたは異なって置換された C_3 - C_{10} -シクロアルキルまたは C_3 - C_{10} -シクロアルケニルを表わし；あるいは場合によってハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 -アルキルオキシ、アラルキルオキシ、 C_1 - C_6 -アルキル、ハロ- C_1 - C_6 -アルキル、シアノ- C_1 - C_6 -アルキルまたは基=O、 OR^{14} もしくは R^{14} により1または数箇所、等しくまたは異なって置換されたアリアルまたはヘタリールを表わし、

【0029】

Y_1 から Y_5 が、窒素原子または $-CY^6$ 基を表わし、

Yが、シアノ、ハロゲン、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、アミノまたはヒドロキ

シを表わし、しかも環内に少なくとも 1 個の窒素原子が含まれており、そして環上に少なくとも 1 個のシアノ残基が含まれており、

D が、窒素原子または C-R³ 基を表わし、

E が、窒素原子または C-R⁴ 基を表わし、

F が、窒素原子または C-R⁵ 基を表わし、

G が、窒素原子または C-R⁶ 基を表わし、

【0030】

ここで、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は、水素もしくはハロゲン、または C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルまたは C₁-C₆-カルボキシアルキルを表わし、これらは置換されておらず、または場合によってハロゲンにより 1 または数箇所置換されており、

R⁷ が、水素もしくは C₁-C₆-アルキルを表わし、または Z の R_a-R_f もしくは R¹ と最大 3 個の環構成要素を有する橋を作り、

R⁹ が水素または C₁-C₆-アルキルを表わし、

R¹² および R¹³ が、水素もしくは C₁-C₆-アルキルを表わし、またはさらに 1 個のヘテロ原子を含んでよい環を形成し、

【0031】

R¹⁴ が (CH₂-CH₂-O)_U(CH₂)_V-R¹⁵ 基を表わし、

R¹⁵ が、アリール、ヘタリール、C₁-C₆-アルキル、アラルキル、-CH₂CN または NR¹⁶R¹⁷ 基を表わし、

R¹⁶ および R¹⁷ が、水素、C₁-C₆-アルキルもしくは C₁-C₆-アシルを表わし、またはさらに 1 個のヘテロ原子を含んでよい環を形成し、そして

u および v が、0 ~ 5 を表わす、請求項 1 に記載の一般式 I の化合物、あるいはそれらの異性体、鏡像異性体および塩が、有効である。

【0032】

A が、-N(R⁷)-基を表わし、

W が、酸素を表わし、

Z が、結合、または分岐もしくは不分岐 C₁-C₁₂-アルキルを表わし、

X が、C₁-C₆-アルキルを表わし、

R が、場合によってハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆-アルキルオキシ、アラルキルオキシ、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、シアノ-C₁-C₆-アルキルまたは基=O、OR¹⁴ もしくは R¹⁴ により 1 または数箇所、等しくまたは異なって置換されたアリールまたはヘタリールを表わし、

【0033】

Y₁ か ~ Y₅ が、一緒になってピリジル基を表し、これは、シアノ基で置換されており、さらにハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、アミノ、C₁-C₆-カルボキシアルキルアミノまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

D が、窒素原子または C-R³ 基を表わし、

E が、窒素原子または C-R⁴ 基を表わし、

F が、窒素原子または C-R⁵ 基を表わし、

G が、窒素原子または C-R⁶ 基を表わし、

【0034】

ここで、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ が、水素もしくはハロゲン、または C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルまたは C₁-C₆-カルボキシアルキルを表わし、これらは置換されておらず、または場合によってハロゲンにより 1 または数箇所置換されており、

R⁷ が、水素もしくは C₁-C₆-アルキルを表わし、または Z の R_a-R_f もしくは R¹ と最大 3 個の環構成要素を有する橋を作り、

R⁹ が、水素または C₁-C₆-アルキルを表わし、

R¹⁴ が (CH₂-CH₂-O)_U(CH₂)_V-R¹⁵ 基を表わし、

【0035】

R¹⁵ が、アリール、ヘタリール、C₁-C₆-アルキル、アラルキル、-CH₂CN または NR¹⁶R¹⁷ 基

10

20

30

40

50

を表わし、

R^{16} および R^{17} が、水素、 C_1-C_6 -アルキルもしくは C_1-C_6 -アシルを表わし、またはさらに1個のヘテロ原子を含んでよい環を形成し、そして

uおよびvが、0～5を表わす、請求項1または2に記載の式Iの化合物、あるいはそれらの異性体、鏡像異性体および塩が非常に有効である。

【0036】

Aが、 $-N(R^7)$ -基を表わし、

Wが、酸素を表わし、

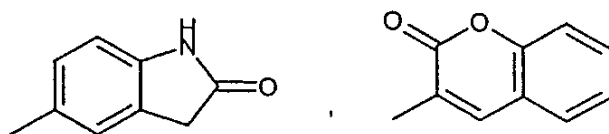
Zが、結合または C_1-C_6 -アルキルを表わし、

Xが、 C_1-C_6 -アルキルを表わし、

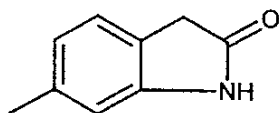
R^1 が、チオフエン、フラン、オキサゾール、チアゾール、インダゾリル、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアジン、チノリン、イソチノリン、または下記式：

【0037】

【化6】



または



【0038】

で表される基を表わし、これらは、場合によってハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、アラルキルオキシ、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、シアノ- C_1-C_6 -アルキルまたは基=Oで1回もしくは数回、等しくもしくは異なって置換されていてもよく、

Y_1 か～ Y_5 は、一緒になってピリジル基を表し、これはシアノ基で置換されており、さらにハロゲンで置換されてよく、

Dが、窒素原子または $C-R^3$ 基を表わし、

【0039】

Eが、 $C-R^4$ 基を表わし、

Fが、 $C-R^5$ 基を表わし、

Gが、 $C-R^6$ 基を表わし、

しかも R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が、水素を表わし、

R^7 が、水素を表わし、

R^9 が、水素を表わす、請求項1～3のいずれか1項に記載の式Iの化合物、あるいはそれらの異性体、鏡像異性体および塩が特に有効である。

【0040】

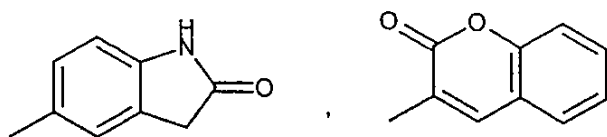
Aが、 $-N(R^7)$ -基を表わし、

Wが、酸素を表わし、

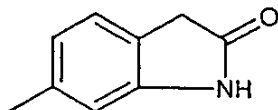
Zが、結合を表わし、

Xが、 C_1-C_6 -アルキルを表わし、

R¹が、インダゾリル、チノリン、イソチノリン、または下記式：
 【0041】
 【化7】



または



10

【0042】

を表し、これらは、場合によってC₁-C₆-アルキルオキシ、C₁-C₆-アルキル、シアノ-C₁-C₆-アルキルまたは基=Oにより1または数箇所、等しくまたは異なって置換されていてもよく、

20

Y₁~Y₅が、一緒になってピリジル環を表し、これはシアノ基で置換されており、さらにハロゲンで置換されてよく、

Dが、窒素原子またはC-R³基を表わし、

Eが、C-R⁴基を表わし、

【0043】

Fが、C-R⁵基を表わし、

Gが、C-R⁶基を表わし、

ここで、R³、R⁴、R⁵およびR⁶が、水素を表わし、

R⁷が、水素を表わし、

30

R⁹が、水素を表わす、請求項1~4のいずれか1項の記載の式Iの化合物、あるいはそれらの異性体、鏡像異性体および塩が非常に有効である。

【0044】

式Iの化合物およびそれらの生理的に適合した塩はそれらの抑制活性に基づき、VEGF受容体のリン酸化に対して薬剤として使用できる。本発明による化合物はそれらの作用特性に基づき、持続性血管新生によって引き起こされ、または助長される疾患の治療に適している。

式Iの化合物はチロシンキナーゼ阻害剤KDRおよびFLTとして同定されるので、特にVEGF受容体を介して引き起こされる持続性血管新生、もしくは血管浸透性の増大によって引き起こされ、または助長される病気の治療に特に適している。

40

本発明の目的物は、本発明による化合物をチロシンキナーゼ阻害剤KDRおよびFLTとして使用することでもある。

したがって本発明の目的物は、腫瘍を治療するための薬剤とその使用でもある。

【0045】

本発明による化合物は単独で、または薬剤として調製して、乾癬、水痘様肉腫、再狭窄、たとえばステント誘発再狭窄、子宮内膜症、限局性回腸炎、ホジキン病、白血病、関節炎、たとえば慢性関節炎、血管腫、血管腺腫、眼疾患、たとえば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障、腎疾患、たとえば糸球体腎炎、糖尿病性腎障害、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、移植拒絶反応および糸球体症、腺維性疾患、たとえば肝硬変、メサングウム細胞増殖疾患、動脈硬化症、神経組織の損傷、バルーンカテーテル治療後の血管再開

50

塞抑制、人工血管置換時または血管拡張装置、たとえばステント挿入後、免疫抑制剤、無癒痕創傷治癒の支援、ならびに老人性斑点および接触皮膚炎に使用できる。

【0046】

神経組織の損傷の治療において、本発明による化合物により損傷部位における急速な癒痕形成を防ぐことができる。すなわち、軸索が再び互いに結合し始める前に癒痕形成が開始するのが防がれる。それにより神経連絡の再構成が容易になるであろう。

さらに本発明による化合物は、患者における腹水形成を抑制できる。また、VEGFに起因する水腫も同様に抑制できる。

リンパ管新生は、リンパ行性転移において重要な役割を果たす (Karpanen, T. et al., *Cancer Res.* 2001 Mar 1, 61(5):1786-90, Veikkola, et al., *EMBO J.* 2001, Mar 15; 20(6): 1223-31)。

【0047】

本発明による化合物は、VEGFRキナーゼ阻害剤としても卓越した効果を示し、それゆえリンパ管新生の効果的な阻害剤として適している。本発明による化合物で治療することにより、転移の発展の縮小だけでなく、転移数の減少も達成される。

このような種類の薬剤、それらの調製および使用も、本発明の目的物である。

【0048】

したがって本発明は、一般式 I の化合物を、以下に掲げる疾患を治療する薬剤の製造、もしくは以下に掲げる目的に使用することに関する。すなわち、乾癬、水痘様肉腫、再狭窄、たとえばステント誘発再狭窄、子宮内膜症、限局性回腸炎、ホジキン病、白血病、関節炎、たとえば慢性関節炎、血管腫、血管腺腫、眼疾患、たとえば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障、腎疾患、たとえば糸球体腎炎、糖尿病性腎障害、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、移植拒絶反応および糸球体症、腺維性疾患、たとえば肝硬変、メサンギウム細胞増殖疾患、動脈硬化症、神経組織の損傷、バルーンカテーテル治療後の血管再閉塞の抑制、人工血管置換時または血管拡張装置、たとえばステント挿入後、免疫抑制剤、および無癒痕創傷治癒の支援、ならびに老人性斑点および接触皮膚炎。

【0049】

さらに本発明による化合物により、患者における腹水形成を抑制できる。また、VEGFに起因する水腫も同様に抑制できる。

式 I の化合物を薬剤として使用するためにこれらの化合物を、作用物質のほかに、腸管投与または腸管外投与に適した不活性の有機または無機薬用賦形剤、たとえば水、ゼラチン、アラビアゴム、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコールなどを含んでいる製剤の形態にする。製剤は固形剤、たとえば錠剤、糖衣錠、座剤、カプセル、または液剤、たとえば溶液、懸濁剤もしくは乳剤の形で存在してよい。さらにこれらの製剤は、場合によって、保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、浸透圧を変えるための塩または緩衝剤などの助剤を含む。

【0050】

腸管外投与には、特に注射剤または懸濁剤、とりわけポリヒドロキシエトキシ化ヒマシ油に活性化化合物を入れた水溶液が適している。

賦形剤としてまた界面活性助剤、たとえば胆汁酸の塩、または動物性もしくは植物性リン脂質、およびまたそれらの混合物、ならびにリポソームまたはそれらの成分が使用される。

【0051】

経口投与には、特にタルクおよび／または炭化水素担体または炭化水素結合剤、たとえばラクトース、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンを使用した錠剤、糖衣錠またはカプセルが適している。投与は液相において、たとえば場合によって甘味剤、または必要に応じて 1 種類以上の嗜好剤を添加したジュース剤として行うこともできる。

作用物質の用量は投与経路、患者の年齢と体重、治療すべき疾患の種類と重度、その他類似の要因に応じて異なってよい。1 日の用量は 1.5-1000mg、好ましくは 50-200mg であり、当該用量は 1 回で投与する単独用量、または 2 回以上に分ける 1 日量として与えること

10

20

30

40

50

ができる。上述した調製および剤形も本発明の目的物である。

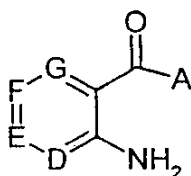
【0052】

本発明による化合物の製造は、それ自体公知の方法で行われる。たとえば式 I の化合物は、次の方法によって得られる。

a) 下記一般式 II :

【0053】

【化 8】



(II)

【0054】

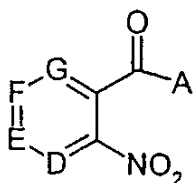
(式中、D～Gは一般式 I で示した意味を有しており、AはOR¹³を表わし、そしてR¹³は水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₆-アシルを表わす)

により表される化合物において、最初にアミン基をアルキル化し、次いでCOAをアミドに転換し；あるいはNH₂基をハロゲンに転換し、Aをアミドに転換し、ハロゲンを対応するアミンに転換し、そして場合によっては保護基を開裂除去し、そしてハロゲンをシアニドに転換し、またはN-酸化物をニトリルに転換するか、あるいは

【0055】

b) 下記一般式 III :

【化 9】



(III)

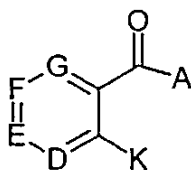
【0056】

(式中、D～Gは一般式 I で示した意味を有しており、AはハロゲンまたはOR¹³基を表わし、そしてR¹³は水素、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-アシルを表わす)

により表される化合物において、COAをアミドに転換し、ニトロ基をアミンに還元し、次いでアルキル化し、そして場合によって複素環をN-オキシドに転換し、あるいは

【0057】

c) 下記一般式IV：
【化10】



(IV)

10

【0058】

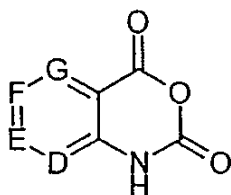
(式中、D～Gは一般式Iで示した意味を有しており、Kはヒドロキシまたはハロゲンを表わし、Aはハロゲンまたは OR^{13} 基を表わし、そして R^{13} は水素、 C_1-C_6 -アルキルまたは C_1-C_6 -アシルを表わす)

20

により表される化合物において、Kをアミンに転換し、COAをアミドに転換し、またはKがヒドロキシを表わす場合には、これをハロゲンに転換し、次いで上述のように処理するか、あるいは

【0059】

d) 下記一般式V：
【化11】



(V)

30

の化合物を最初にアルキル化し、次いで無水物をアミドに転換する。

40

【0060】

すべての場合において、処理段階の順序は入れ替えることができる。

アミド生成は文献で知られている方法で行う。アミドを生成するために、相応のエステルから出発する。J.Org.Chem.1995,8414によると、トルエンなどの溶媒中で0℃から溶媒の沸点までの温度で、エステルをアルミニウムトリメチルおよび相応のアミンと反応させる。分子が2個のエステル基を含んでいる場合、両者は同じアミドに移行する。

エステルの代わりにニトリルを用いると、類似の条件でアミジンが得られる。

【0061】

しかしまたアミドの生成には、タンパク化学で知られているすべての方法を利用できる。たとえば相応の酸を、極性アプロティック溶媒、たとえばジメチルフォルムアミドにお

50

いて、たとえばヒドロキシベンゾトリアゾールおよびカルボジイミド、たとえばジイソプロピルカルボイミド、あるいはまたあらかじめ生成された反応試薬、たとえばHATU (Chem. i. Comm. 1994, 201) またはBTUによって得られる活性化された酸誘導体を介して、トルエンなどの溶媒中で0℃から溶媒の沸点までの温度でアミンと反応させる。アミド生成には、混合酸無水物、酸塩化物、イミダゾリドまたはアジ化物を介する方法も使用できる。酸塩化物の反応は、溶媒としてジメチルアセタミドを室温から溶媒の沸点までの温度、好ましくは80-100℃で行うと好都合である。

【0062】

種々のアミド基を分子に導入する場合、たとえば第1のアミド基を形成した後で第2のエステルを分子に導入し、次いでアミド化しなければならないか、または一方の基がエス

10

テルであり、他方の基が酸である分子を用いて、両基を種々異なる方法で順次アミド化する。

チオアミドは、アントラニルアミドをピリジンなどの溶媒中で、または全く溶媒なしで、0℃から200℃の温度で、Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 229, 1978に従いジホスファジチアンと反応させるか、または五硫化リンと反応させることによって得られる。

【0063】

ニトロ基の還元は極性溶媒中で室温またはそれ以上の温度下で行う。還元用の触媒として、ラネー・ニッケルなどの金属、またはパラジウムやプラチナなどの金属触媒、あるいはまた場合によって担体に載せたパラジウム水化物が適している。水素の代わりに、たとえばギ酸アンモニウム、シクロヘキセンまたはヒドラジンを公知の仕方で利用できる。鉛

20

【0064】

アミノ基のアルキル化が望まれる場合は、アルデヒドまたはケトンによりアミンの還元的アルキル化を行うことができる。この場合、ナトリウムシアノ水素化ホウ素などの還元剤を、エタノールなどの適当な不活性溶媒中で0℃から溶媒の沸点までの温度で反応させる。第一アミノ基から出発する場合は、場合によって2種類のカルボニル化合物と順次反

30

【0065】

Mitsunobu法に従い、トニフェニルホスピンとアゾジカルボン酸エステルの存在下でアルコールと反応させることによってアルキル化を達成できる。しかしまたアミノ基のアルキル化はハロゲン化物、トシル酸塩、メシル酸塩またはトリフル酸塩などのアルキル化

40

【0066】

遊離したアミノ基においては二重アルキル化の危険があるので、イサト酸無水物を使用すると好都合であり得る。しかしまた水素化ナトリウムなどの塩基を用いて炭酸セシウムを、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中で室温から溶媒の沸点までの温度、好ましくは60℃で反応させて、陰イオンに移行させ、さらにアルキル化剤と反応させることができる。

50

【0067】

エーテル分解は文献に記載されている方法で行う。この場合、分子中に複数の基が存在する場合も、選択的な分解を達成できる。エーテルは、たとえば三臭化ホウ素などの溶媒中で -100°C から溶媒の沸点までの温度、好ましくは -78°C で処理する。エーテルを、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中でチオメチル酸ナトリウムによって分解させることも可能である。温度は、室温と溶媒の沸点の間でよく、好ましくは 150°C である。ベンジルエーテルの場合は、たとえばトリフルオロ酢酸などの強酸によっても、室温から沸点までの温度で分解に成功する。

【0068】

六員環ヘテロ化合物の窒素に対してオルト位またはパラ位にあるヒドロキシ基の転換は、たとえばオキシ塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物と、場合によって不活性溶媒中で、溶媒または酸ハロゲン化物の沸点までの温度で行うことができる。

10

【0069】

六員環ヘテロ芳香族化合物中の窒素に対してオルト位またはパラ位にあるハロゲン、トリフル酸またはノナフル酸の置換は、相応のアミンを、たとえばキシロールなどの不活性溶媒、またはN-メチルピロリドンやジメチルアセタミドなどの極性溶媒中で $60-170^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることによって成功する。溶媒を用いずに加熱することも可能である。カルボン酸カリウムやカルボン酸セシウムなどの補助塩基、または銅および／または酸化銅を添加することは有利であり得る。活性化されないハロゲンまたはトリフル酸においては、J.Org.Chem.2000,1158に従い、パラジウム触媒作用によりアミン部を導入することが可能である。塩基には、好ましくはナトリム-t-ブチル酸を用い、補助配位子にはビフェニルホスフィンを用いる。

20

【0070】

アミノ基を介して塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲンを導入することは、たとえばサンドマイヤーによっても行うことができる。この場合、亜硝酸塩により中間生成されるジアゾニウム塩を、塩酸、臭化水素またはヨウ化カリウムなど相応の酸の存在下で塩化銅(I)または臭化銅(I)と反応させる。

有機亜硝酸エステルを利用する場合は、たとえばジメチルホルムアミドなどの溶媒中でヨウ化メチレンまたはテトラブロムエタンを添加することによってハロゲンを導入できる。アミノ基の除去は、テトラヒドロフラン中で有機亜硝酸エステルと反応させるか、またはジアゾ化し、次いでジアゾニウム塩を、たとえば亜リン酸により、場合によって酸化銅(I)を添加して還元煮沸することによって実現できる。

30

【0071】

フッ素の導入は、たとえばジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩のバルツ・シーマン反応により、またはJ.Fluor.Chem.76,1996,59-62に従い HFx ピリジンの存在下でジアゾ化し、次いで、場合によってたとえばテトラブチルフッ化アンモニウムなどのフッ化物イオン源の存在下で煮沸することによって成功する。

t-ブトキシカルボニル基の分解は公知のように、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはエタノールなどの溶媒中で、たとえば1N-塩酸などの酸と、室温と溶媒の沸点の間の温度で反応させる。T-BOC基をトリフルオロ酢酸などの強酸により、 -20°C と沸点の間の温度、好ましくは室温で分解することも可能である。塩化メチレンなどの溶媒は必ずしも必要ないが、有利であり得る。

40

【0072】

アミンのアクリル化は、公知のようにアミド生成について記述した方法によるか、または活性化した酸誘導体、たとえば酸塩化物または酸無水物と、塩化メチレン、アクトニトリルまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で、場合によってトリエチルアミンなどの塩基の存在下で反応させることによって行う。触媒としてジメチルアミノピリジンを添加すると、有利であり得る。

【0073】

ニトリル基の導入は、文献に記載されている方法で行う。たとえば重金属に触媒された

50

反応により、ハロゲン、トシル酸塩、メシル酸塩またはトリフル酸塩などの可変基をニトリルと置換できる。触媒にはパラジウム(0)触媒またはパラジウム(II)触媒が適している。シアン化物源には、たとえばシアン化亜鉛(II)を用いる。溶媒として、たとえばジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミドを用いる。亜鉛粉末およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを添加すると、反応にとって有利である。シアン化銅(I)も使用できる。溶媒として、たとえばジメチルホルムアミドなどの双極性非プロトン性溶媒が適している。

【0074】

異性体混合物は、通常の方法、たとえば結晶化、各種クロマトグラフィーまたは塩生成により、鏡像異性体もしくはE-異性体およびZ-異性体に分離できる。

10

塩の製造は通常の方法で行われ、式 I の化合物の溶液を、場合によって同様に溶液の形で存在する塩基または酸と等量もしくは過剰量に混合して沈殿を分離するか、または通常の仕方で溶液を精製する。

【実施例】

【0075】

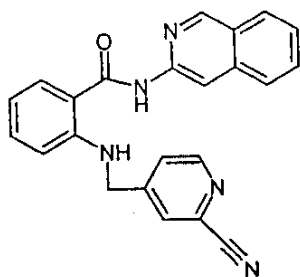
以下に、本発明による化合物の製造を説明するが、請求された化合物の範囲はこれらの例に制限されるものではない。

例 1. N-(イソチノリン-3-イル)-2-(4-2-シアノピリジルメチル)アミノ安息香酸アミド

【0076】

20

【化 1 2】



30

【0077】

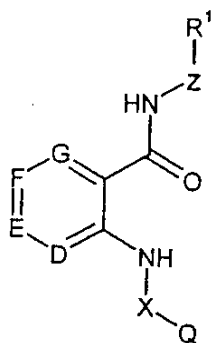
920mg(2.5mMol)のN-(イソチノリン-3-イル)-2-(4-ピリジルメチル)アミノ安息香酸アミド-N-酸化物をガラス圧力容器内で、20mlのジメチルホルムアミド、760mg(7.5mMol)のトリエチルアミンおよび1.24g(12.5mMol)のシアン化トリメチルシリルと順次混合した後、浴温度110℃で10時間加熱する。次いで水で約200mlに希釈し、50mlずつの酢酸エステルで3回抽出する。集めた有機相を50mlの水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を最初に溶離剤として酢酸エステルとヘキサンを1:1の割合で加えたシリカゲルを通して、次にジクロメタンとエタノールを100:2の割合で加えたシリカゲルを通してクロマトグラフィー分離を行う。その結果、132mg(理論値の14%)のN-(イソチノリン-3-yl)-2-(4-(2-シアノピリジルメチル)アミノ安息香酸アミドが樹脂として得られた。

40

【0078】

同様の方法で次の式：

【化 1 3】



10

【0079】

(式中、

DはC-R³基を表わし、EはC-R⁴基を表わし、FはC-R⁵基を表わし、GはC-R⁶基を表わし、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ水素を表わす)

で表される化合物を製造する。

【0080】

20

【表 1】

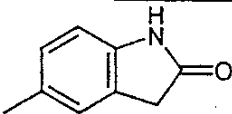
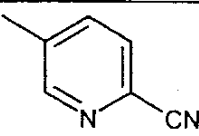
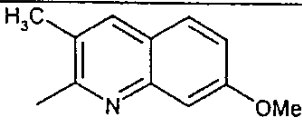
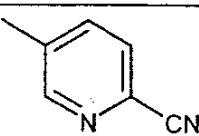
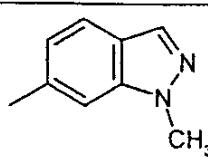
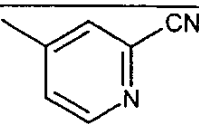
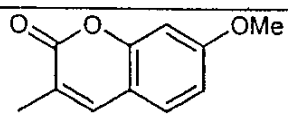
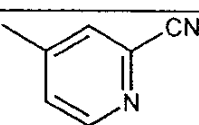
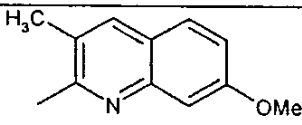
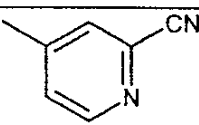
表 1

実施例 番号	-Z-R ¹	Q	X	融点 [°C]
2			-CH ₂ -	173,8
3			-CH ₂ -	233,4 (Zers.)
4			-CH ₂ -	
5			-CH ₂ -	MS: 407 (M ⁺)
6			-CH ₂ -	173,4
7			-CH ₂ -	

【0081】

【表 2】

表 2

実施例 番号	-Z-R ¹	Q	X	融点 [°C]
8			-CH ₂ -	
9			-CH ₂ -	MS: 423 (M ⁺)
10			-CH ₂ -	155-158
11			-CH ₂ -	165-167
12			-CH ₂ -	153-155

【0082】

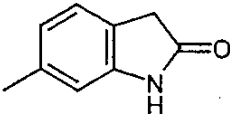
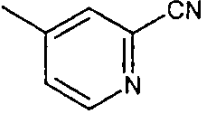
10

20

30

【表 3】

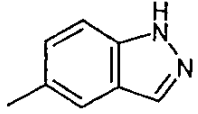
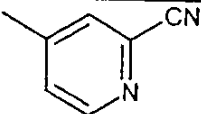
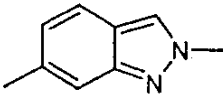
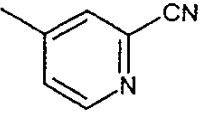
表 3

実施例 番号	-Z-R ¹	Q	X	融点 [°C]
13			-CH ₂ -	¹ H-NMR (300 MHz) D ₆ DMSO: δ= 3,43 ppm (s, 2H), 4,57 ppm (d, 7 Hz, 2H), 6,51 ppm (d, 7,5 Hz, 1H), 6,68 ppm (t, 7,5 Hz, 1H), 7,15 ppm (d, 7,5 Hz, 1H), 7,19- 7,33 (m, 2H), 7,47 (mc, 1H), 7,60-7,73 ppm (m, 2H), 7,89 (t, 6,5 Hz, 1H), 7,98 ppm (s, 1H), 8,68 ppm (d, 5,5 Hz, 1H), 10,16 ppm (s, 1H), 10,10,45 ppm (s, 1H)

【0083】

【表 4】

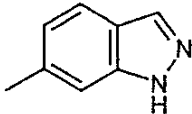
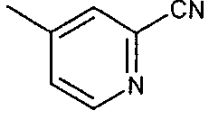
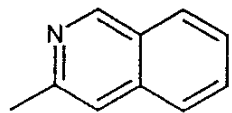
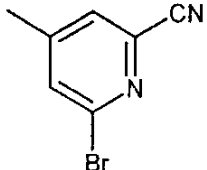
表 4

実施例 番号	-Z-R ¹	Q	X	融点 [°C]
14			-CH ₂ -	¹ H-NMR (300 MHz) D ₆ DMSO: δ= 4,58 ppm (mc, 2H), 6,49- 6,58 ppm (mc, 1H), 6,69 ppm (t, 7,5 Hz, 1H), 7,24 ppm (mc, 1H), 7,52 ppm (d, 8 Hz, 1H), 7,56-7,78 ppm (m, 3H), 7,98 ppm (mc, 2H), 8,05 ppm (s, 1H), 8,21 ppm (mc, 1H), 8,68 ppm (d, 5,5 Hz, 1H), 10,22 ppm (s, 1H), 13,03 ppm (s-br, 1H)
15			-CH ₂ -	MS (EI, 4,18e6): 382 (M ⁺ , 27,6%), 236 (M- HNC ₈ H ₇ N ₂ ⁺ , 27,6%), 147 (H ₂ NC ₈ H ₇ N ₂ ⁺ , 100%)

【0084】

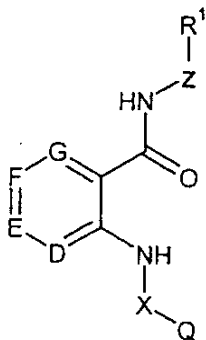
【表 5】

表 5

実施例 番号	-Z-R ¹	Q	X	融点 [°C]
16			-CH ₂ -	MS (EI, 4,18e6): 368 (M ⁺ , 17,8%), 236 (M- HNC ₇ H ₅ N ₂ ⁺ , 70,1%), 133 (H ₂ NC ₇ H ₅ N ₂ ⁺ , 100%)
17			-CH ₂ -	181,0

【0085】

【化14】



【0086】

(式中、

Dは窒素原子を表わし、

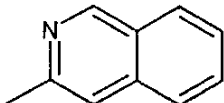
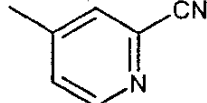
EはC-R⁴基を表わし、FはC-R⁵基を表わし、GはC-R⁶基を表わし、R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ水素を表わす)

により表される化合物。

【0087】

【表 6】

表 6

実施例 番号	-Z-R ¹	Q	X	融点 [°C]
18			-CH ₂ -	MS: 380 (M ⁺)

10

【0088】

ここに記載されていない中間化合物はすでに公知であるか、公知の化合物と類似に製造できるか、またはここに記述した方法で製造できる。

以下の適用例により、本発明による化合物の生物学的効果と使用について説明するが、これらの例に制限されるものではない。

【0089】

実験に必要な溶液

20

原液

原液 A : 3mM ATP 水 pH7.0 (-70°C)

原液 B : g-33P-ATP 1mCi/100 μl

原液 C : poly-(Glu4Tyr) 10mg/ml 水

希釈用溶液

基質溶媒 : 10mM DTT、10mM 塩化マンガン、100mM 塩化マグネシウム

酵素溶液 : 120mM tris/HCl、pH7.5、10 μM 酸化ナトリウムバナジウム

【0090】

適用例 1. 本発明の化合物の存在下でのKDRおよびFLT-1によるキナーゼ活性を阻害

先端の尖った微量滴定プレート（タンパク結合なし）に10 μlの基質混合物（10 μl体積のATP原液 A と、25 μCi g-33P-ATP（約2.5 μlの原液 B）と、30 μlのpoly-(Glu4Tyr)原液 C と、1.21mlの基質溶媒）、10 μlの阻害物質溶液（希釈液に応じた物質、対照群として基質溶媒に3%DMSO）、および10 μlの酵素溶液（11.25 μgの酵素原液：KDRまたはFLT-1キナーゼ）を、4 °Cで1.25mlの希釈した酵素溶液に入れる。十分に混和し、室温下で10分間培養する。

30

【0091】

次いで10 μlの阻害溶液（250mM EDTA、pH7.0）を添加して混合し、10 μlの溶液をP81リンセルロースフィルターに移す。次いで0.1Mのリン酸で数回洗浄する。濾紙を乾燥させ、Meltilexで被覆し、マイクロベータカウンターで測定する。

IC₅₀は、ブランク値を差し引いた後で、リン酸塩の取り込みを抑制されない取り込み（EDTA停止反応）の50%に抑えるのに必要な阻害剤濃度によって決まる。

40

以下の表に、キナーゼ阻害（IC₅₀、μM）の結果を掲げる。

【0092】

【表 7】

表 7

実施例番号	VEGFR II (KDR) [μ M]
1	0.01
2	0.05
3	0.05
4	0.3
5	0.3
6	0.3
10	0.2
11	0.2
12	0.7
13	0.2
14	0.2
15	0.2
16	0.1
18	0.02

10

20

30

【0093】

適用例 2. シトクロム P450阻害

シトクロム P450抑制は、Crespi et al. の出版物(Anal.Biochem.,248,188-190(1997))に従い、バキュロウイルス／昆虫細胞に発現させたヒトシトクロム P450イソ酵素 (1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) を使用して行った。

以下の表に結果を掲げる。

【0094】

【表 8】

表 8

チトクローム P450 アイソエンザイムの阻害 (IC₅₀, μ M)

チトクローム P450 アイソエンザイム	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
WO 00/27819の 実施例 2.54	5.2	0.2	0.05	>30	3.6
実施例 1	>30	1.2	1.8	>30	>30

10

【0095】

結果から、公知の化合物と比較して本発明による化合物の効果が優ることが明らかに認識できる。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
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 1 0 1
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12

- (72)発明者 エルンスト, アレクサンダー
ドイツ連邦共和国, 1 0 7 7 7 ベルリン, アンスバハー シュトラッセ 6 0
- (72)発明者 フト, アンドレアス
ドイツ連邦共和国, 1 2 4 3 7 ベルリン, アイヒブッシュアレー 1
- (72)発明者 クリュウガー, マルティン
ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 5 ベルリン, ヘルファー ベーク 7アー
- (72)発明者 チエラウヒ, カールーハイント
ドイツ連邦共和国, 1 4 1 6 9 ベルリン, ホヒビルトプファート 4 5
- (72)発明者 メンラト, アンドレス
ドイツ連邦共和国, 1 6 5 1 5 オラニエンブルク, アレルシュトラッセ 7
- (72)発明者 ハベレイ マルティン
ドイツ連邦共和国, 1 2 1 6 9 ベルリン, シュタインシュトラッセ 1

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第00/027819 (WO, A1)
特開平08-188563 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/12
C07D 405/12
A61K 31/44-31/49
CA/REGISTRY(STN)