

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5576395号
(P5576395)

(45) 発行日 平成26年8月20日(2014.8.20)

(24) 登録日 平成26年7月11日(2014.7.11)

(51) Int.Cl.

F1

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	146
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 487/04	CSP
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 43/00	111
A61P 35/02	(2006.01)	A61P 35/00	
A61K 45/00	(2006.01)	A61P 35/02	

請求項の数 11 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-541132 (P2011-541132)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月18日(2009.11.18)
 (65) 公表番号 特表2012-512200 (P2012-512200A)
 (43) 公表日 平成24年5月31日(2012.5.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/008195
 (87) 国際公開番号 W02010/069441
 (87) 国際公開日 平成22年6月24日(2010.6.24)
 審査請求日 平成24年11月16日(2012.11.16)
 (31) 優先権主張番号 102008063667.3
 (32) 優先日 平成20年12月18日(2008.12.18)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミツ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

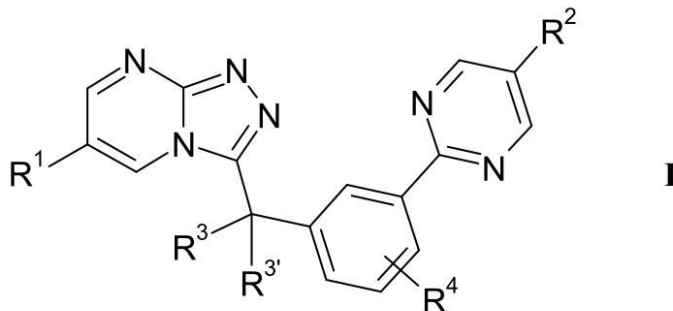
(54) 【発明の名称】 3-(3-ピリミジン-2-イルベンジル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-A]ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化1】



式中、

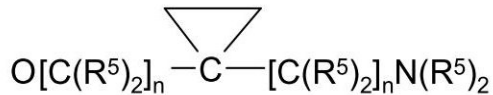
R¹は、Ar、Het、A、CONHA、CONA₂、OA、OHet、OAr、N(R⁵)₂、NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet、NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr、COHet、SO₂NHAまたはSO₂NA₂を示し、

R²は、H、A、Hal、OR⁵、N(R⁵)₂、N=CR⁵N(R⁵)₂、SR⁵、NO₂、CN、COOR⁵、CON(R⁵)₂、NR⁵COA、NR⁵SO₂A、SO₂N(R⁵)₂、S(O)_mA、Het、[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、[C(R⁵)₂

$]_n \text{Het}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}$ 、 $\text{S}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{S}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}$ 、 $-\text{NR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{NR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}$ 、 $\text{NHCON}(\text{R}^5)_2$ 、 NHCO
 $\text{NH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}$ 、 NHC
 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NHC O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^5)$
 $)_2$ 、 $\text{CONR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{CONR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{He}$
 t 、 COHet 、 COA 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{NR}^5 \text{COZ}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}$
 $\text{R}^5 \text{COHet}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Cyc}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Cyc}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{OR}^5$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Cyc}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}^1$ 、

10

【化2】



$\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{CR}^5(\text{NR}^5)_2 \text{COOR}^5$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{NR}^5 \text{CO}$
 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{NR}^5 \text{COA}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{NR}^5 \text{COOA}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)$
 $)_2]_n \text{CO}-\text{NR}^5-\text{A}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{CO}-\text{NR}^5-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{H}$
 et^1 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{CONH}_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{CONHA}$ 、 $[\text{C}(\text{R}$
 $^5)_2]_n \text{CONA}_2$ または $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{CO}-\text{NR}^5-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}$

20

$(\text{R}^5)_2$ を示し、
 Z は、 $\text{CR}^5(\text{NR}^5)_2 \text{CR}^5(\text{OR}^5)\text{A}$ を示し、

Cyc は、3～7個のC原子を有するシクロアルキレンを示し、

R^3 、 $\text{R}^{3'}$ は、各々、互いに独立してH、FまたはAを示し、

また一緒になって2～5個のC原子を有するアルキレンを示し、

R^4 は、H、AまたはHalを示し、

R^5 は、HまたはAを示し、

A は、1～10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

ここで、1～7個のH原子が、OH、F、Clおよび/またはBrによって置き換えられていてもよく、

30

かつ/またはここで、1つまたは2つの CH_2 基が、O、NH、S、SO、 SO_2 および/または $\text{CH}=\text{CH}$ 基によって置き換えられていてもよく、

あるいは

3～7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

Ar は、フェニル、ナフチルまたはピフェニルを示し、その各々は、非置換であるかまたはHal、A、 OR^5 、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 COOR^5 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5 \text{COA}$ 、 $\text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{A}$ 、 $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^5)_2$ および/または $\text{S}(\text{O})_m$
 A によって単置換、二置換もしくは三置換されており、

Het は、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式、二環式または三環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、ここで該環は非置換であるか、またはHal

40

、A、 OR^5 、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 COOR^5 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5 \text{COA}$ 、 $\text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{A}$ 、 $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_m \text{A}$ 、 $\text{CO}-\text{Het}^1$ 、 Het^1 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}^1$ 、 NHCOOA 、 $\text{NHCON}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NHC O O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NHC O O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}^1$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}^1$ 、 $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n \text{Het}^1$ 、 $\text{CO}-\text{Het}^1$ 、CHO、COA、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NA}$ および/または $=\text{O}$ (カルボニル酸素) によって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

Het^1 は、1～2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和複素環を示し、こ

50

ここで該環はA、OA、OH、Halおよび/または=O(カルボニル酸素)によって単置換または二置換されていてもよく、

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

mは、0、1または2を示し、

nは、1、2、3または4を示す、

で表される化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項2】

R^2 が、A、 OR^5 、Het、 $-[C(R^5)_2]_n$ Hetまたは $O[C(R^5)_2]_n$ Hetを示す、

10

請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項3】

Arが、Halおよび/またはCNによって単置換、二置換または三置換されているフェニルを示す、

請求項1または2に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項4】

Aが、1~6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

ここで、1~5個のH原子が、Fによって置き換えられていてもよく、

20

かつ/またはここで、1つまたは2つの CH_2 基が、Oによって置き換えられていてもよい、

請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項5】

R^4 が、Hを示す、

請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項6】

R^1 が、CONHA、 $CONA_2$ 、OHetまたはOArを示す、

30

請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項7】

Hetが、1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有し、非置換であるか、またはAによって単置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示す、

請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項8】

Hetが、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、イソオキサゾリルまたはイミダゾリジニルを示し、

40

ここでこれらの基はまた、Aによって単置換されていてもよい、

請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項9】

R^1 は、CONHA、 $CONA_2$ 、OHetまたはOArを示し、

R^2 は、A、 OR^5 、Het、 $-[C(R^5)_2]_n$ Hetまたは $O[C(R^5)_2]_n$ Hetを示し、

R^3 、 $R^{3'}$ は、各々、互いに独立してHまたはFを示し、

50

R⁴ は、Hを示し、

R⁵ は、HまたはAを示し、

Aは、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

ここで、1～5個のH原子が、Fによって置き換えられていてもよく、

かつ/またはここで、1つまたは2つのCH₂基が、Oによって置き換えられていてもよく、

Arは、Halおよび/またはCNによって単置換、二置換または三置換されているフェニルを示し、

Hetは、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有し、非置換であるかまたはAによって単置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

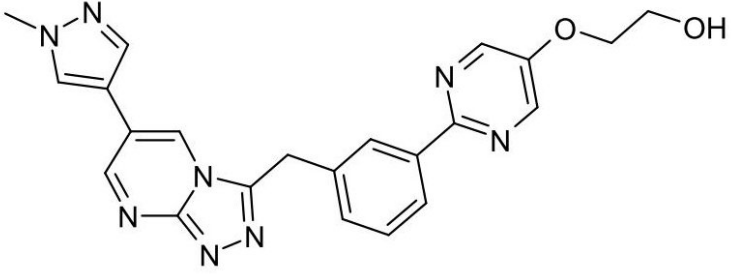
nは、1、2、3または4を示す、

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項10】

以下の群

【表1】

化合物 番号	構造および/または名称
"A1"	

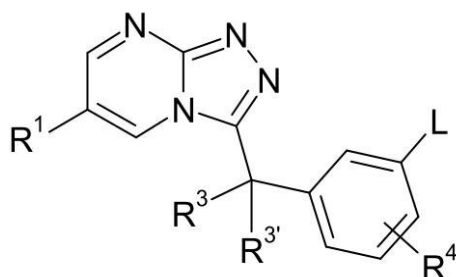
から選択される、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体の調製のための方法であって、

a) 式II

【化3】



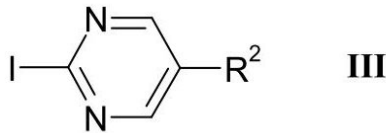
式中、R¹、R³、R^{3'}およびR⁴は、請求項1において示した意味を有し、

Lは、ボロン酸またはボロン酸エステルラジカルを示す、

で表される化合物を、

式II

【化4】



式中、R²は、請求項1において示した意味を有する、
 で表される化合物と反応させ、
 かつ/または
 式Iで表される塩基または酸を、その塩の1種に変換する、
 ことを特徴とする、前記方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本発明は、有用な特性を有する新規な化合物、特に医薬を調製するために用いることができるものを見出す目的を有していた。

【0002】

本発明は、キナーゼ、特にチロシンキナーゼおよび/またはセリン/スレオニンキナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および/または調整が役割を果たす化合物および化合物の使用、さらにこれらの化合物を含む医薬組成物、ならびに当該化合物の、キナーゼにより誘発された疾患の処置のための使用に関する。

20

特に、本発明は、Metキナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および/または調整が役割を果たす化合物および化合物の使用に関する。

【0003】

細胞調節がもたらされる主要な機構の1つは、膜を横切る細胞外シグナルの伝達によるものであり、これは次いで細胞内で生化学的経路を調整する。タンパク質リン酸化は、細胞内シグナルが分子ごとに伝播され、最終的に細胞応答をもたらす1つの過程を表す。これらのシグナル伝達カスケードは、高度に調節され、しばしば重複するが、これは、多種のタンパク質キナーゼおよびホスファターゼの存在から明白である。タンパク質のリン酸化は、主にセリン、スレオニンまたはチロシン残基において発生し、したがって、タンパク質キナーゼは、これらのリン酸化部位の特異性によって分類される。即ちセリン/スレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼである。

30

【0004】

リン酸化が細胞内でのこのような普遍的なプロセスであるため、また細胞表現型がこれらの経路の活性により大きく影響されるため、多数の疾患状態および/または疾患が、キナーゼカスケードの分子成分における異常な活性化または機能的な変異のいずれかに起因すると、現在考えられている。したがって、これらのタンパク質およびこれらの活性を調整することができる化合物を特徴づけするために、相当な関心が向けられた(概説については、Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279を参照)

40

【0005】

ヒト発癌におけるレセプターチロシンキナーゼMetの役割およびHGF(肝細胞増殖因子)依存性Met活性化を阻害する可能性は、S. Berthou et al.により、*Oncogene*、第23巻、No. 31, 5387~5393頁(2004)に記載されている。この中に記載されているピロール-インドリン化合物である阻害剤SU11274は、癌に対処するのに潜在的に適する。

癌療法のための他のMetキナーゼ阻害剤は、J.G. Christensen et al.により、*Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55に記載されている。

【0006】

50

癌に対処するための他のチロシンキナーゼ阻害剤は、H. Hov et al.によりClinical Cancer Research第10巻、6686-6694 (2004)に報告されている。インドール誘導体である化合物PHA-665752は、HGFレセプターc-Metを標的とする。さらに、HGFおよびMetが、例えば多発性骨髄腫などの種々の形態の癌の悪性経過に顕著な寄与をなすことが、当該文献中で報告されている。

【0007】

したがって、チロシンキナーゼおよび/またはセリン/スレオニンキナーゼ、特にMetキナーゼによるシグナル伝達を阻害、調節および/または調整する小化合物の合成が所望されており、本発明の目的である。

【0008】

本発明の化合物およびこれらの塩は、極めて有用な薬理学的特性を有し、同時に十分に耐容されることが見出された。

【0009】

本発明は特に、Metキナーゼによるシグナル伝達を阻害、調節および/または調整する式Iで表される化合物、これらの化合物を含む組成物、ならびに哺乳動物におけるMetキナーゼにより誘発された疾患および愁訴、例えば血管形成、癌、腫瘍形成、成長および増殖(propagation)、動脈硬化、眼の疾患、例えば年齢により誘発された黄斑変性症、脈絡膜血管新生および糖尿病性網膜症、炎症性疾患、関節炎、血栓症、線維症、糸球体腎炎、神経変性、乾癬、再狭窄、創傷治癒、移植片拒絶、代謝性疾患および免疫系の疾患、また自己免疫性疾患、肝硬変、糖尿病および血管の疾患、また不安定性および浸透性などを処置するためのこれらの使用方法に関する。

【0010】

固形腫瘍、特に迅速に成長する腫瘍を、Metキナーゼ阻害剤で処置することができる。これらの固形腫瘍には、単球性白血病、脳腫瘍、尿生殖腫瘍、リンパ系腫瘍、胃癌、喉頭癌ならびに肺腺癌および小細胞肺癌を含む肺癌が含まれる。

【0011】

本発明は、調節されていない、または乱れたMetキナーゼ活性と関連する疾患を防止および/または処置するための、Metキナーゼを調節、調整または阻害するための方法を対象とする。特に、式Iで表される化合物を、特定の形態の癌を処置するにあたり用いることもできる。式Iで表される化合物をさらに、特定の既存の癌化学療法において相加的な、または相乗的な効果を提供するために用いることができ、かつ/または特定の既存の癌化学療法および放射線療法の効き目を復活させるために用いることができる。

【0012】

式Iで表される化合物をさらに、Metキナーゼの単離および活性または発現の調査のために用いることができる。さらに、これらは特に、調節されていない、または乱れたMetキナーゼ活性と関連する疾患についての診断法において用いるのに適する。

【0013】

異種移植腫瘍モデルにおいて、本発明の化合物がインビボで抗増殖性作用を有することを示すことができる。本発明の化合物を、過剰増殖性疾患を有する患者に投与して、例えば腫瘍成長を阻害し、リンパ球増殖性疾患と関連する炎症を低減し、組織修復などによる移植片拒絶または神経学的損傷を阻害する。本発明の化合物は、予防的または治療的に適する。本明細書中で用いる用語「処置」は、疾患の防止と既存の状態の処置との両方を指すのに用いられる。増殖の防止は、明白な疾患が発生する前に本発明の化合物を投与することによって達成され、これは例えば腫瘍の成長を防止し、転移性増殖を防止し、心血管手術に関連する再狭窄を軽減するためなどに行う。あるいはまた、患者の臨床的症状を安定させるかまたは改善することによって進行中の疾患を処置するために、当該化合物が用いられる。

【0014】

宿主または患者は、任意の哺乳類種、例えば霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含むげっ歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物

10

20

30

40

50

モデルは、実験的調査のために重要であり、ここでこれらは、ヒト疾患の処置についてのモデルを提供する。

【0015】

本発明の化合物での処置に対する特定の細胞の感受性を、インビトロ試験により決定することができる。典型的には、細胞の培養物と本発明の化合物とを、種々の濃度において、活性剤が細胞死を誘発するかまたは遊走を阻害するのを可能にするのに十分な期間、通常約1時間～1週間にわたり、混ぜ合わせる。インビトロ試験は、生検試料から培養された細胞を用いて行うことができる。次に、処理の後に残留する生細胞を計数する。

【0016】

用量は、用いる特定の化合物、特定の疾患、患者の状況などに依存して変化する。治療的用量は、典型的には、患者の生存能を維持する一方で、標的組織中の所望されない細胞集団を大幅に減少させるのに十分な量である。処置を一般的に、大幅な減少、例えば細胞負荷の少なくとも約50%の減少が発生するまで継続し、所望されない細胞が身体中ではや本質的に検出されなくなるまで継続してもよい。

【0017】

シグナル伝達経路を同定するため、および種々のシグナル伝達経路間の相互作用を検出するために、様々な科学者が、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル（例えばKhwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93）およびトランスジェニック動物のモデル（例えばWhite et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072）を開発してきた。シグナル伝達カスケードにおける特定のステージの決定のため、シグナルを調整するために相互作用する化合物を用いることができる（例えばStephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105）。本発明の化合物をまた、動物および/または細胞培養モデルにおける、または本出願において述べる臨床的疾患におけるキナーゼ依存性シグナル伝達経路を試験するための試薬として、用いることができる。

【0018】

キナーゼ活性の測定は、当業者に十分知られている手法である。基質、例えばヒストン（例えばAlessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, 333～338頁）または塩基性ミエリタンパク質を用いるキナーゼ活性の決定のための一般的な試験系は、文献中に記載されている（例えば, Campos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, 14535頁）。

【0019】

キナーゼ阻害剤を同定するために、種々のアッセイ系が利用可能である。シンチレーション近接アッセイ（Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19）およびフラッシュプレート（flashplate）アッセイにおいて、タンパク質またはペプチドを基質としたATPでの放射性リン酸化を測定する。阻害化合物の存在下では、低減された放射活性シグナルが検出可能であるか、またはシグナルは完全に検出不能である。さらに、均一時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（HTR-FRET）および蛍光偏光（FP）技術は、アッセイ法として適する（Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214）。

【0020】

他の非放射活性ELISAアッセイ法は、ホスホ特異的抗体（ホスホAB）を用いる。ホスホABは、リン酸化された基質にのみ結合する。この結合を、二次ペルオキシダーゼ結合抗ヒツジ抗体を用いたケミルミネセンス（chemiluminescence）により検出することができる（Ross et al., 2002, Biochem. J.）。

【0021】

細胞増殖および細胞死（アポトーシス）の調節解除に関連する多くの疾患がある。関連する状態には、以下のものが含まれるが、これらには限定されない。本発明の化合物は、平滑筋細胞および/または炎症細胞の血管の内膜層中への増殖および/または遊走があり、その結果該血管を通過する制限された血流をもたらす、例えば新生内膜閉塞性病変の場合などの、種々の病態の処置に適する。対象となる閉塞性移植血管疾患には、アテローム

10

20

30

40

50

硬化症、移植後の冠血管疾患、静脈移植血管狭窄症、吻合部周囲の補綴部再狭窄 (peri-anastomatic prosthetic restenosis)、血管形成術またはステント留置後の再狭窄などが含まれる。

【背景技術】

【0022】

従来技術

他のトリアゾロピリダジン誘導体は、WO 2007/064797、WO 2007/075567、WO 2007/138472、WO 2008/008539、WO 2008/051805にMetキナーゼ阻害剤として記載されている。

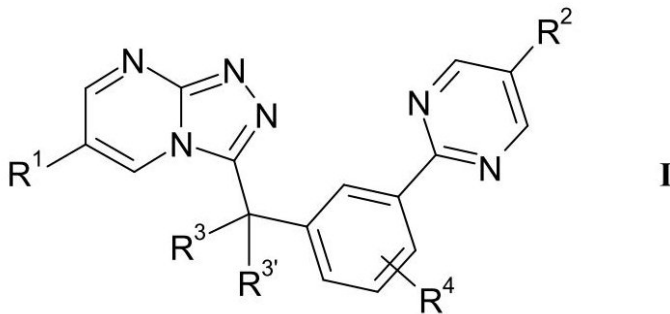
さらに、トリアゾロピリミジン誘導体は、J. Med. Chem. 2008, 2879-82に記載されている。

【発明の概要】

【0023】

本発明は、式I

【化1】



I

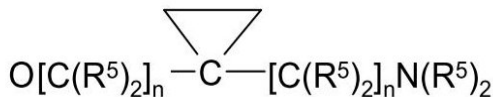
式中、

R¹は、Ar、Het、A、CONHA、CONA₂、OA、OHet、OAr、N(R⁵)₂、NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet、NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr、COHet、SO₂NHAまたはSO₂NA₂を示し、

【0024】

R²は、H、A、Hal、OR⁵、N(R⁵)₂、N=CR⁵N(R⁵)₂、SR⁵、NO₂、CN、COOR⁵、CON(R⁵)₂、NR⁵COA、NR⁵SO₂A、SO₂N(R⁵)₂、S(O)_mA、Het、-[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、-[C(R⁵)₂]_nHet、O[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、O[C(R⁵)₂]_nHet、S[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、S[C(R⁵)₂]_nHet、-NR⁵[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、-NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet、NHCON(R⁵)₂、NHCONH[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、NHCONH[C(R⁵)₂]_nHet、NHCO[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、NHCO[C(R⁵)₂]_nHet、CON(R⁵)₂、CONR⁵[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、CONR⁵[C(R⁵)₂]_nHet、COHet、COA、O[C(R⁵)₂]_nNR⁵COZ、O[C(R⁵)₂]_nNR⁵COHet¹、O[C(R⁵)₂]_nCyc[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂、O[C(R⁵)₂]_nCyc[C(R⁵)₂]_nOR⁵、O[C(R⁵)₂]_nCyc[C(R⁵)₂]_nHet¹、

【化2】



O[C(R⁵)₂]_nCR⁵(NR⁵)₂COOR⁵、O[C(R⁵)₂]_nNR⁵CO[C(R⁵)₂]_nNR⁵COA、O[C(R⁵)₂]_nNR⁵COOA、O[C(R⁵)₂]_nCO-NR⁵-A、O[C(R⁵)₂]_nCO-NR⁵-[C(R⁵)₂]_nHet¹、O[C(R⁵)₂]_nCONH₂、O[C(R⁵)₂]_nCONHA、[C(R⁵)₂]_n

10

20

30

40

50

$(R^5)_2]_n CONA_2$ または $O[C(R^5)_2]_n CO-NR^5 - [C(R^5)_2]_n N$
 $(R^5)_2$ を示し、

【0025】

Zは、 $CR^5(NR^5)_2CR^5(OR^5)A$ を示し、
 Cycは、3～7個のC原子を有するシクロアルキレンを示し、
 R^3 、 R^3' は、各々、互いに独立してH、FまたはAを示し、
 また一緒になって2～5個のC原子を有するアルキレンを示し、
 R^4 は、H、AまたはHalを示し、
 R^5 は、HまたはAを示し、

【0026】

Aは、1～10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで、1～7個のH原子が、OH、F、Clおよび/またはBrによって置き換えられていてもよく、

かつ/またはここで、1つまたは2つの CH_2 基が、O、NH、S、SO、 SO_2 および/または $CH=CH$ 基によって置き換えられていてもよく、
 あるいは

3～7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

Arは、フェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、その各々は、非置換であるかまたはHal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 NR^5SO_2A 、 $SO_2N(R^5)_2$ および/または $S(O)_m$
 Aによって単置換、二置換もしくは三置換されており、

【0027】

Hetは、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式、二環式または三環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、ここで該環は非置換であるか、またはHal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 NR^5SO_2A 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $S(O)_mA$ 、 $CO-Het^1$ 、 Het^1 、 $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_nHet^1$ 、 $O[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_nHet^1$ 、 $NHCOOA$ 、 $NHCON(R^5)_2$ 、 $NHCOO[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ 、 $NHCOO[C(R^5)_2]_nHet^1$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$ 、 $OCONH[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ 、 $OCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$ 、 $CO-Het^1$ 、CHO、COA、 $=S$ 、 $=NH$ 、 $=NA$ および/または $=O$ (カルボニル酸素) によって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

【0028】

Het^1 は、1～2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和複素環を示し、ここで該環はA、OA、OH、Halおよび/または $=O$ (カルボニル酸素) によって単置換または二置換されていてもよく、

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

mは、0、1または2を示し、

nは、1、2、3または4を示す、

で表される化合物、ならびに、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0029】

式Iで表される化合物はまた、これらの化合物の水和物および溶媒和物、さらに薬学的に使用可能な誘導体を意味するものと解釈される。

【0030】

本発明はまた、これらの化合物の光学的に活性な形態 (立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水和水物および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物は、相互の引力によって形成される、化合物上に不活性溶媒分子が付加したもの (adduction) を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一もしくは二水和水物またはアルコ

10

20

30

40

50

ラートである。

薬学的に使用可能な誘導体は、例えば、本発明の化合物の塩、およびまたいわゆるプロドラッグ(prodrug)化合物を意味するものと解釈される。

【0031】

プロドラッグ誘導体は、例えばアルキル基もしくはアシル基、糖またはオリゴペプチドにより修飾され、生物体中で迅速に切断されて本発明の有効な化合物を形成する、式Iで表される化合物を意味するものと解釈される。

これらはまた、例えばInt. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)に記載されているように、本発明の化合物の生分解性ポリマー誘導体を含む。

【0032】

「有効量」の表現は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医師により求められているかまたは所望されている生物学的または薬学的応答を生じる、医薬の、または薬学的に活性な成分の量を示す。

さらに、「治療的に有効な量」の表現は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の結果：

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の改善された処置、治癒、防止もしくは解消、またはまた疾患、愁訴もしくは障害の進行の低減を有する量を示す。

「治療的に有効な量」の用語はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効である量を包含する。

【0033】

本発明はまた、式Iで表される化合物の混合物、例えば2種のジアステレオマーの、例えば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000の比率での混合物の使用に関する。

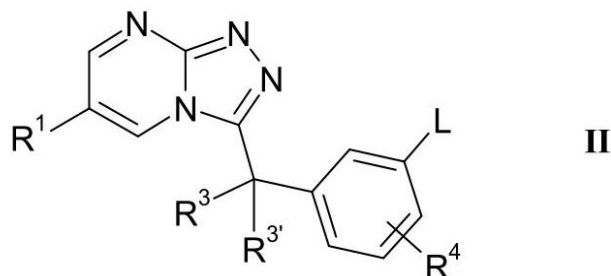
これらは、特に好ましくは、立体異性体化合物の混合物である。

【0034】

本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの塩、ならびに、請求項1~12のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、ならびにそれらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体の調製のための方法であって、

a) 式II

【化3】



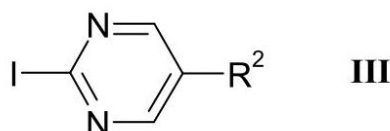
式中、R¹、R³、R^{3'}およびR⁴は、請求項1において示した意味を有し、

Lは、ボロン酸またはボロン酸エステルラジカルを示す、

で表される化合物を、

式III

【化4】



10

20

30

40

50

式中、 R^2 は、請求項 1 において示した意味を有する、
で表される化合物と反応させ、
および/または

【0035】

式 I で表される塩基または酸を、その塩の 1 種に変換する
ことを特徴とする、前記方法に関する。

【0036】

本明細書中、ラジカル R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^3' および R^4 は、他に明確に示さない限り、式 I について示した意味を有する。

【0037】

A は、アルキルを示し、非分枝状（直鎖状）または分枝状であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の C 原子を有する。A は、好ましくは、メチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたは tert-ブチル、さらにまたペンチル、1-、2- または 3-メチルブチル、1,1-、1,2- または 2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3- または 4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3- または 3,3-ジメチルブチル、1- または 2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2- または 1,2,2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを示す。

【0038】

A は、極めて特に好ましくは、1、2、3、4、5 または 6 個の C 原子を有するアルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは 1,1,1-トリフルオロエチルを示す。

環状アルキル（シクロアルキル）は、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。

さらに、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-メトキシエチルまたは 3-メトキシプロピルを示す。

【0039】

R^1 は、好ましくは、CONHA、CONA₂、OHet または OAr を示す。

R^2 は、好ましくは、A、OR⁵、Het、- [C(R⁵)₂]_n Het または O [C(R⁵)₂]_n Het を示す。

R^3 、 R^3' は、好ましくは、各々の場合に、互いに独立して、H または F を示す。

R^4 は、好ましくは H を示す。

【0040】

Ar は、例えばフェニル、o-、m- または p-トリル、o-、m- または p-エチルフェニル、o-、m- または p-プロピルフェニル、o-、m- または p-イソプロピルフェニル、o-、m- または p-tert-ブチルフェニル、o-、m- または p-ヒドロキシフェニル、o-、m- または p-ニトロフェニル、o-、m- または p-アミノフェニル、o-、m- または p-(N-メチルアミノ)フェニル、o-、m- または p-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m- または p-アセトアミドフェニル、o-、m- または p-メトキシフェニル、o-、m- または p-エトキシフェニル、o-、m- または p-エトキシカルボニルフェニル、o-、m- または p-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、o-、m- または p-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m- または p-(N-エチルアミノ)フェニル、o-、m- または p-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、o-、m- または p-フルオロフェニル、o-、m- または p-プロモフェニル、o-、m- または p-クロロフェニル、o-、m- または p-(メチルスルホンアミド)フェニル、o-、m- または p-(メチルスルホニル)フェニル、o-、m- または p-メチルスルファニルフェニル、o-、m- または p-シアノフェニル、o-、m- または p-カルボキシフェニル、o-、m- または p-メトキシカ

10

20

30

40

50

ルボニルフェニル、o -、m - または p - アミノスルホニルフェニル、

【0041】

さらに好ましくは2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは3, 5 - ジブromoフェニル、2, 4 - もしくは2, 5 - ジニトロフェニル、2, 5 - もしくは3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 3 - クロロ -、2 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 5 - クロロ - もしくは2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノ - もしくは3 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノフェニル、2, 3 - ジアミノフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - もしくは3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3, 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブromoフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブromoフェニル、3 - ブromo - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニルまたは2, 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを示す。

10

【0042】

A r は、特に好ましくは、C Nによって単置換されているフェニルを示す。

20

【0043】

さらなる置換基とは関係なく、H e t は、例えば、2 - もしくは3 - フリル、2 - もしくは3 - チェニル、1 -、2 - もしくは3 - ピロリル、1 -、2 -、4 - もしくは5 - イミダゾリル、1 -、3 -、4 - もしくは5 - ピラゾリル、2 -、4 - もしくは5 - オキサゾリル、3 -、4 - もしくは5 - イソキサゾリル、2 -、4 - もしくは5 - チアゾリル、3 -、4 - もしくは5 - イソチアゾリル、2 -、3 - もしくは4 - ピリジル、2 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリミジニル、さらに好ましくは、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 -、- 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 -、- 3 - もしくは - 5 - イル、1 - もしくは5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - インドリル、4 - もしくは5 - イソインドリル、インダゾリル、1 -、2 -、4 - もしくは5 - ベンズイミダゾリル、1 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンゾピラゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンゾキサゾリル、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンズイソキサゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンゾチアゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンズイソチアゾリル、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンズ - 2, 1, 3 - オキサジアゾリル、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノリル、1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - イソキノリル、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - シンノリニル、2 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キナゾリニル、5 - もしくは6 - キノキサリニル、2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - 2 H - ベンゾ - 1, 4 - オキサジニル、さらに好ましくは、1, 3 - ベンゾジオキサソール - 5 - イル、1, 4 - ベンゾジオキサソール - 6 - イル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - または - 5 - イル、2, 1, 3 - ベンズオキサジアゾール - 5 - イルまたはジベンゾフラニルを示す。

30

40

【0044】

複素環式基はまた、部分的にまたは完全に水素化されていてもよい。

さらなる置換基とは関係なく、H e t は、したがって、また、例えば、2, 3 - ジヒドロ - 2 -、- 3 -、- 4 - もしくは - 5 - フリル、2, 5 - ジヒドロ - 2 -、- 3 -、-

50

4 - もしくは - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - フリル、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - チエニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、2, 5 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、1 - 、 2 - もしくは 3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - もしくは - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラゾリル、1, 4 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリジル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - もしくは - 6 - ピリジル、1 - 、 2 - 、 3 - もしくは 4 - ピペリジニル、2 - 、 3 - もしくは 4 - モルホリニル、テトラヒドロ - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピリミジニル、1 - 、 2 - もしくは 3 - ピペラジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは - 8 - キノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは - 8 - イソキノリル、2 - 、 3 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - もしくは 8 - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ - 1, 4 - オキサジニル、さらに好ましくは、2, 3 - メチレンジオキシフェニル、3, 4 - メチレンジオキシフェニル、2, 3 - エチレンジオキシフェニル、3, 4 - エチレンジオキシフェニル、3, 4 - (ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - もしくは - 6 - イル、2, 3 - (2 - オキソメチレンジオキシ)フェニルまたはまた 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 6 - もしくは - 7 - イル、さらに好ましくは、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソフラニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - キナゾリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾキサゾリル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾキサゾリル、2, 3 - ジヒドロベンズイミダゾリル、1, 3 - ジヒドロインドール、2 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロインドールまたは 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンズイミダゾリルを示してもよい。

10

20

【0045】

Het は、特に好ましくは 1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環であって、非置換であるかまたは A によって単置換されているもよい、を示す。

30

【0046】

Het は、極めて特に好ましくはピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、イソキサゾリルまたはイミダゾリジニルを示し、ここでこれらの基はまた、A によって単置換されているもよい。

【0047】

Het¹ は、好ましくはピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニルまたはイミダゾリジニルを示し、ここでこれらの基はまた、=O および / または A によって単置換または二置換されているもよい。

40

Hal は、好ましくは、F、Cl または Br、しかしまた I、特に好ましくは F または Cl を示す。

【0048】

本発明を通して、1 回よりも多く出現するすべてのラジカルは、同一であっても異なっているもよく、即ち互いに独立している。

式 I で表される化合物は、1 つまたは 2 つ以上のキラル中心を有しているもよく、従って種々の立体異性体形態で存在し得る。式 I は、すべてのこれらの形態を包含する。

【0049】

したがって、本発明は特に、少なくとも 1 つの前述のラジカルが前に示した好ましい意味の 1 つを有する、式 I で表される化合物に関する。いくつかの好ましい群の化合物を、

50

以下の従属式 I a ~ I h により表すことができ、これは、式 I に従属し、ここで、より詳細に指定していないラジカルは、式 I において示した意味を有するが、ここで、

【 0 0 5 0 】

I a において、 R^2 は、A、 OR^5 、 $-[C(R^5)_2]_nHet$ または $O[C(R^5)_2]_nHet$ を示し；

I b において、Ar は、Hal および / または CN によって単置換、二置換または三置換されているフェニルを示し；

I c において、A は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで、1 ~ 5 個の H 原子が、F によって置き換えられていてもよく、かつ / またはここで、1 つまたは 2 つの CH_2 基が、O によって置き換えられていてもよく；

I d において、 R^4 は、H を示し；

【 0 0 5 1 】

I e において、 R^1 は、CONHA、 $CONA_2$ 、OHet または OAr を示し；

I f において、Het は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であるか、または A によって単置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し；

I g において、Het は、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、イソオキサゾリルまたはイミダゾリジニルを示し、

ここでこれらの基はまた、A によって単置換されていてもよく；

【 0 0 5 2 】

I h において、 R^1 は、CONHA、 $CONA_2$ 、OHet または OAr を示し、

R^2 は、A、 OR^5 、Het、 $-[C(R^5)_2]_nHet$ または $O[C(R^5)_2]_nHet$ を示し、

R^3 、 R^3' は、各々、互いに独立して H または F を示し、

R^4 は、H を示し、

R^5 は、H または A を示し、

A は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

ここで、1 ~ 5 個の H 原子が、F によって置き換えられていてもよく、

かつ / またはここで、1 つまたは 2 つの CH_2 基が、O によって置き換えられていてもよく、

【 0 0 5 3 】

Ar は、Hal および / または CN によって単置換、二置換または三置換されているフェニルを示し、

Het は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であるかまたは A によって単置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、

Hal は、F、Cl、Br または I を示し、

n は、1、2、3 または 4 を示す；

ならびに、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体であり、すべての比率でのそれらの混合物を含む。

【 0 0 5 4 】

式 I で表される化合物およびまたこれらの製造のための出発物質は、さらに、文献（例えば Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart などの標準的学術書）に記載されているような自公知の方法により、正確には前述の反応に適する周知の反応条件の下で、製造される。また、ここで、ここではこれ以上詳細には述べない自公知の変法を用いることができる。

【 0 0 5 5 】

式 I で表される化合物を、好ましくは、式 I I で表される化合物を式 I I I で表される

10

20

30

40

50

化合物と反応させることによって得ることができる。

該反応は、鈴木反応用として当業者に知られている条件下で行われる。

【0056】

式 I I および I I I で表される出発化合物は、一般的に知られている。これらが新規である場合であっても、これらを自体公知の方法により調製することができる。

式 I I で表される化合物において、L は、好ましくは

【化5】



10

を示す。

【0057】

該反応は、鈴木カップリングの標準的な条件下で行われる。

用いる条件に依存して、反応時間は数分～14日であり、反応温度は約 -30 ～ 140、通常 0 ～ 100、特に約 60 ～ 約 90 である。

【0058】

好適な不活性溶媒は、例えば炭化水素類、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレン；塩素化炭化水素類、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサン；グリコールエーテル類、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン類、例えばアセトンもしくはブタノン；アミド類、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル類、例えばアセトニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸類、例えばギ酸もしくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン；エステル類、例えば酢酸エチル、または前記溶媒の混合物である。

20

特に好ましいのは、エタノール、トルエン、ジメトキシエタンである。

【0059】

さらに好ましくは、式 I で表される化合物を、ラジカル R² を別のラジカル R² で置き換えることによって得ることができる。好ましくは、ハロゲン原子は、アミノ、アルコキシまたはアリアルラジカルによって置き換えられている。該反応は、好ましくは鈴木カップリングの条件下で行われる。

【0060】

さらに、ラジカル R² を別のラジカル R² に変換することにより、例えばニトロ基をアミノ基に還元することにより（例えば不活性溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中のラネーニッケルまたは Pd / 炭素上での水素化により）、式 I で表される化合物を別の式 I で表される化合物に変換することが、可能である。

40

【0061】

さらに、遊離のアミノ基を、酸塩化物もしくは無水物を用いる慣用の方法でアシル化するか、または、有利にはジクロロメタンもしくは THF などの不活性溶媒中で、および / またはトリエチルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下で、-60 ～ +30 の温度にて、非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することができる。

【0062】

50

さらに、式 I で表される化合物を、加溶媒分解、特に加水分解によって、または水素化分解によって、これらの官能的誘導体 (functional derivatives) から遊離させることにより、得ることができる。

【 0 0 6 3 】

加溶媒分解または水素化分解に好ましい出発物質は、1つまたは2つ以上の遊離アミノ基および/または水酸基の代わりに対応する保護されたアミノ基および/または水酸基を含む物質、好ましくはN原子に結合したH原子の代わりにアミノ保護基を有している物質、例えば式 I に従属するが、NH₂基の代わりにNHR'基(式中R'はアミノ保護基、例えばBOCまたはCBZを示す)を含む物質である。

【 0 0 6 4 】

さらに好ましいのは、水酸基のH原子の代わりにヒドロキシル保護基を有している出発物質、例えば式 I に従属するが、ヒドロキシフェニル基の代わりにR''O-フェニル基(式中R''はヒドロキシル保護基を示す)を含む物質である。

【 0 0 6 5 】

また、多くの-同一のまたは異なる-保護されたアミノ基および/または水酸基が、出発物質の分子中に存在することが可能である。存在する保護基が互いに異なる場合には、多くの場合において、これらを、選択的に切断して除去することができる。

【 0 0 6 6 】

「アミノ保護基」の表現は、一般的用語として知られており、化学反応に対してアミノ基を保護(遮断)するのに適するが、分子中の他の位置において所望の化学反応が行われた後に容易に除去される基に関する。このような基の代表例は、特に、非置換または置換アシル、アリール、アラルコキシメチルまたはアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応(または反応順序)の後に除去されるため、これらのタイプおよび大きさは、さらには重要ではない;しかし、1~20個、特に1~8個のC原子を有するものが好ましい。

【 0 0 6 7 】

「アシル基」の表現は、本方法に関連して、最も広い意味で理解されるべきである。これは、脂肪族、芳香脂肪族、芳香族または複素環式カルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基、ならびに特に、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基および特にアラルコキシカルボニル基を含む。このようなアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリルなど;アラルカノイル、例えばフェニルアセチルなど;アロイル、例えばベンゾイルまたはトリルなど;アリールオキシアルカノイル、例えばPOAなど;アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC、2-ヨードエトキシカルボニルなど;アラルコキシカルボニル、例えばCBZ(「カルボベンゾキシ」)、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、FMOCなど;アリールスルホニル、例えばMtr、PbfまたはPmcなどである。好ましいアミノ保護基は、BOCおよびMtr、さらにCBZ、Fmoc、ベンジルおよびアセチルである。

【 0 0 6 8 】

「ヒドロキシル保護基」の表現は、同様に一般的な用語において知られており、化学反応に対して水酸基を保護するのに適するが、分子中の他の位置において所望の化学反応が行われた後に容易に除去される基に関する。このような基の代表例は、前述の非置換または置換アリール、アラルキルまたはアシル基、さらにまたアルキル基である。これらは、所望の化学反応または反応順序の後に再び除去されるため、ヒドロキシル保護基の性質および大きさは、重要ではない;1~20個、特に1~10個のC原子を有する基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特に、tert-ブトキシカルボニル、ベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチルおよびアセチルであり、ここで、ベンジルおよびtert-ブチルが、特に好ましい。アスパラギン酸およびグルタミン酸中のCOOH基は、好ましくは、これらのtert-ブチルエステル類(例えばAsp(OBut))の形態で保護されている。

10

20

30

40

50

【0069】

式Iで表される化合物を、(用いられる保護基に依存して、)例えば強酸を用いて、有利にはTFAまたは過塩素酸を用いて、しかしまた他の強無機酸、例えば塩酸または硫酸など、強有機カルボン酸、例えばトリクロロ酢酸など、またはスルホン酸、例えばベンゼンもしくはp-トルエンスルホン酸など、を用いて、これらの官能的誘導体から遊離させる。追加の不活性溶媒が存在してもよいが、常に必要というわけではない。好適な不活性溶媒は、好ましくは有機であり、例えばカルボン酸類、例えば酢酸など、エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサンなど、アミド類、例えばDMFなど、ハロゲン化炭化水素類、例えばジクロロメタンなど、さらにまたアルコール類、例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどおよび水である。上記の溶媒の混合物が、さら

10

【0070】

BOC、OBu^t、Pbf、PmcおよびMtr基は、例えば、好ましくは、ジクロロメタン中のTFAを用いて、またはジオキサン中の約3~5NのHClを用いて、15~30で切断して除去することができ、Fmoc基は、ジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジンをDMFに溶解した約5~50%溶液を用いて、15~30で切断して除去することができる。

20

【0071】

トリチル基は、アミノ酸であるヒスチジン、アスパラギン、グルタミンおよびシステインの保護のために用いられる。所望の最終生成物に依存して、トリチル基がすべての前述のアミノ酸から切断して除去が行われる、TFA/10%のチオフェノールを用いて切断して除去され、TFA/アニソールまたはTFA/チオアニソールを用いると、His、AsnおよびGlnのトリチル基のみが切断して除去される一方で、Cys側鎖上には残留する。

Pbf(ペンタメチルベンゾフラニル)基は、Argの保護のために用いられる。これを、例えばジクロロメタン中のTFAを用いて切断して除去が行われる。

【0072】

水素化分解的に除去可能な保護基(例えば、CBZまたはベンジル)を、例えば、触媒(例えば、有利には炭素などの支持体上の、パラジウムなどの貴金属触媒)の存在下での水素での処理により、切断して除去することができる。ここで、好適な溶媒は、前に示したものの、特に、例えば、アルコール類、例えばメタノールもしくはエタノール、またはアミド類、例えばDMFである。水素化分解を、一般的には、約0~100の温度および約1~200バールの圧力において、好ましくは20~30および1~10バールにおいて行う。CBZ基の水素化分解は、例えば、メタノール中の5~10%のPd/C上で、またはメタノール/DMF中のPd/C上で(水素の代わりに)ギ酸アンモニウムを用いて、20~30で、良好に成功する。

30

【0073】

薬学的塩および他の形態

本発明の前述の化合物を、これらの最終的な非塩形態で用いることができる。一方、本発明はまた、これらの化合物を、当該分野において知られている手順により、種々の有機および無機酸類および塩基類から誘導し得るこれらの薬学的に許容し得る塩の形態で用いることを包含する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、大部分、慣用的な方法により調製される。式Iで表される化合物がカルボキシル基を含む場合には、その好適な塩の1種を、当該化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることにより、形成することができる。このような塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物;アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム;アルカリ金属アルコキシド類、例え

40

50

ばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；ならびに種々の有機塩基、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN - メチルグルタミンである。

【0074】

式Iで表される化合物のアルミニウム塩も、同様に包含される。式Iで表されるある種の化合物の場合において、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機および無機酸類、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素、他の鉱酸およびこれらの対応する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキルおよびモノアリアルスルホン酸塩類、例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩、ならびに他の有機酸およびこれらの対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などで処理することにより、酸付加塩を生成することができる。

10

【0075】

したがって、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下のものが含まれる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩(ムチン酸から)、ガラクトロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、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、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは、限定を表すものではない。

20

【0076】

さらに、本発明の化合物の塩基性塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガ(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が含まれるが、これは、限定を表すことを意図しない。前述の塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩、ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩、カルシウムおよびマグネシウムである。

30

【0077】

薬学的に許容し得る有機無毒性塩基から誘導される、式Iで表される化合物の塩には、第一、第二および第三アミン類、また天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)の塩が含まれるが、これは、制限を表すものではない。

40

【0078】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物を、剤、例えば(C₁ ~ C₄)アルキルハロゲ

50

ン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよび *tert*-ブチル；ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル； ($C_{10} \sim C_{18}$) アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにアリール ($C_1 \sim C_4$) アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルを用いて四級化することができる。本発明の水溶性および油溶性の化合物を両方とも、このような塩を用いて調製することができる。

【0079】

好ましい前述の薬学的塩には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリング酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンが含まれるが、これは、制限を表すことを意図しない。

10

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

【0080】

式 I で表される塩基性化合物の酸付加塩を、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を生じることにより、調製する。塩形態を塩基と接触させ、慣用的な方法で遊離塩基を単離することにより、遊離塩基を再生することができる。遊離塩基形態は、ある観点において、いくつかの物理的特性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、対応する塩形態と異なる；しかし、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれぞれの遊離塩基形態に相当する。

20

【0081】

述べたように、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属またはアミン類、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミン類を用いて生成する。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミン類は、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミンおよびプロカインである。

30

【0082】

本発明の酸性化合物の塩基付加塩を、遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を生じることにより、調製する。塩形態を酸と接触させ、慣用的な方法で遊離酸を単離することにより、遊離酸を再生することができる。遊離酸形態は、ある観点において、いくつかの物理的特性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、対応する塩形態と異なる；しかし、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれぞれの遊離酸形態に相当する。

【0083】

本発明の化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を生成することができる1つよりも多い基を含む場合には、本発明はまた、多重塩(multiple salt)を包含する。典型的な多重塩形態には、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウムおよび三塩酸塩が含まれるが、これは、制限を表すことを意図しない。

40

【0084】

上記に関して、本文脈における表現「薬学的に許容し得る塩」は、式 I で表される化合物をこの塩の1種の形態で含む活性成分を意味するものと解釈されることが明らかであり、特に、この塩形態が、活性成分に対して、前に用いられていた活性成分の遊離形態または活性成分のすべての他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的特性を付与する場合には、このように解釈されることが明らかである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、活性成分に前には有していなかった所望の薬物動態学的特性を初めて付与するこ

50

とができ、さらに、活性成分の薬力学に対して身体における治療的有効性に関する正の影響を有することができる。

【0085】

本発明はさらに、少なくとも1種の式Iで表される化合物および/または、これらの薬学的に使用可能な塩および立体異性体(すべての比率でのこれらの混合物を含む)、ならびに任意に賦形剤および/または補助剤を含む医薬に関する。

【0086】

医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で、投与することができる。このような単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存して、例えば0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、特に好ましくは5mg~100mgの本発明の化合物を含んでもよく、または医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投薬単位の形態で投与してもよい。好ましい投与単位処方物は、前に示したように、毎日の用量もしくは部分的用量を含むもの、または活性成分のこの対応する部分である。さらに、このタイプの医薬処方物を、薬学分野において一般的に知られている方法を用いて製造することができる。

【0087】

医薬処方物を、すべての所望の好適な方法を介した投与、例えば経口(口腔内もしくは舌下を含む)、直腸内、鼻腔内、局所的(口腔内、舌下もしくは経皮的を含む)、腔内または非経口(皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む)方法による投与、について適合させることができる。このような処方物を、薬学分野において知られているすべての方法を用いて、例えば活性成分を賦形剤(1種もしくは2種以上)または補助剤(1種もしくは2種以上)と混ぜ合わせるにより、製造することができる。

【0088】

経口投与のために適合された医薬処方物を、別個の単位、例えばカプセルもしくは錠剤;散剤もしくは顆粒;水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液;食用発泡体もしくは発泡体食品;または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして、投与することができる。

【0089】

したがって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合において、活性成分要素を、経口的な、無毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと混ぜ合わせることができる。散剤は、化合物を好適な微細な大きさに粉碎し、これを同様にして粉碎した薬学的賦形剤、例えば食用炭水化物、例えばデンプンまたはマンニトールと混合することにより製造する。風味剤、保存剤、分散剤および色素も同様に存在してもよい。

【0090】

カプセル剤は、上記のように散剤混合物を調製し、成形したゼラチン殻をこれで充填することにより製造する。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態での高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールを、充填操作の前に散剤混合物に加えることができる。カプセルを服用した後の医薬の有効性を改善するために、崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、を同様に加えることができる。

【0091】

さらに、所望により、または必要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素を、同様に混合物中に包含させることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシから製造された甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。これらの投与形態において用いられる潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、限定されずに、デンプン、メチルセルロース、

10

20

30

40

50

寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。錠剤を、例えば散剤混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることにより、処方する。

【0092】

散剤混合物を、好適な方法で粉碎した化合物を上記のように希釈剤または塩基と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムと混合することにより調製する。散剤混合物を、これを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロースもしくはポリマー材料の溶液で湿潤させ、これを、

10

【0093】

錠剤鑄型への粘着を防止するため、顆粒にステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えて潤滑化することができる。次に、潤滑化した混合物を圧縮して、錠剤を得る。本発明の化合物をまた、自由流動の不活性賦形剤と混ぜ合わせ、次に直接圧縮して、顆粒化または乾燥圧縮工程を行わずに錠剤を得ることができる。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層およびろうの光沢層からなる透明な、または不透明な保護層が存在してもよい。色素を、これらのコーティングに加えて、異なる投与単位間を区別することができるようにすることができる。

20

【0094】

所定量が予め特定された量の化合物を含むことができるように、経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤を、投与単位の形態で調製することができる。シロップは、化合物を水性溶液に好適な風味剤と共に溶解することにより調製することができ、一方エリキシル剤は、無毒性アルコール性ビヒクルを用いて調製される。懸濁液は、化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることにより処方することができる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール類およびポリオキシエチレンソルビトールエーテル類、保存剤、風味添加剤、例えばペパーミント油もしくは天然甘味料もしくはサッカリン、または他の人工甘味料などを、同様に加えることができる。

30

【0095】

経口投与用の投与単位処方物を、所望により、マイクロカプセル中にカプセル封入することができる。処方物はまた、放出が延長されるかまたは遅延されるように、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどでコーティングするかまたはそれらの中に包埋することにより調製することができる。

【0096】

式Iで表される化合物およびそれらの塩はまた、リポソーム送達系、例えば小さい単層ベシクル、大きい単層ベシクル、および多層ベシクルの形態で、投与することができる。リポソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類から形成することができる。

40

【0097】

式Iで表される化合物およびそれらの塩はまた、化合物分子が結合した個別の担体としてモノクローナル抗体を用いることで送達させることができる。化合物はまた、標的化された医薬担体としての可溶性ポリマーに結合させることができる。このようなポリマーは、パルミトイルラジカルにより置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール(polyhydroxyethyl aspartamidophenol)またはポリエチレンオキシドポリリジンを包含することができる。化合物はさらに、医薬の制御された放出を達成するのに適する生分解性ポリマーの群、例えばポリ乳酸、ポリ-ε-プロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセター類、ポリジヒドロキシピラン

50

類、ポリシアノアクリレート類、およびヒドロゲルの架橋型または両親媒性ブロックコポリマーに結合させることができる。

【0098】

経皮投与用に適合された医薬処方物は、レシピエントの表皮との長期間の、密接な接触のための独立した硬膏剤として投与することができる。したがって、例えば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に一般論として記載されているように、活性成分をイオン泳動により硬膏剤から送達することができる。

局所的投与用に適合された医薬化合物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたは油として処方することができる。

【0099】

目または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、処方物を、好ましくは局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を得るための処方物の場合において、活性成分を、パラフィン系または水混和性クリームベースのいずれかと共に用いることができる。あるいはまた、水中油型クリームベースまたは油中水型ベースを有するクリームを得るように活性成分を処方することができる。

【0100】

目への局所的適用のために適合された医薬処方物には、点眼剤が含まれ、ここで、活性成分を、好適な担体、特に水性溶媒中に溶解するかまたは懸濁させる。

口における局所的適用のために適合された医薬処方物は、薬用キャンデー、トローチおよび洗口剤を包含する。

直腸内投与のために適合された医薬処方物は、坐剤または浣腸剤の形態で投与することができる。

【0101】

担体物質が固体である鼻腔内投与のために適合された医薬処方物は、例えば20~500ミクロンの範囲内の粒子の大きさを有する粗粉末を含み、これを、嗅ぎタバコを服用する方法で、即ち鼻に近接して保持した散剤を含む容器からの鼻道を介しての迅速な吸入により投与する。担体物質としての液体を有する鼻腔内スプレーまたは点鼻剤としての投与に適する処方物は、水または油に溶解した活性成分溶液を包含する。

【0102】

吸入による投与のために適合された医薬処方物は、微細な粒子状ダストまたはミストを包含し、これは、エアゾール、噴霧器または吸入器を有する種々のタイプの加圧ディスペンサーにより発生し得る。

膣内投与のために適合された医薬処方物は、膣坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレー処方物として投与することができる。

【0103】

非経口投与のために適合された医薬処方物には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、これにより処方物が処置されるべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに水性の、および非水性の無菌懸濁液であって、懸濁媒体および増粘剤を含むことができるもの、が含まれる。処方物を、単一用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアルにおいて投与してもよく、使用直前の無菌の担体液体、例えば注射水の添加のみを必要とするようにフリーズドライした(freeze-dried) (凍結乾燥(lyophilised)) 状態において貯蔵してもよい。処方により製造される注射溶液および懸濁液を、無菌の散剤、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0104】

上記で特定的に述べた構成成分に加えて、処方物はまた、処方物の特定のタイプに関して当該分野において普通である他の剤を含むことができることは、言うまでもない；したがって、例えば、経口投与に適する処方物は、風味剤を含んでいてもよい。

【0105】

式Iで表される化合物の治療的に有効な量は、例えば、動物の年齢および体重、処置が

10

20

30

40

50

必要である正確な状態およびその重篤度、処方物の性質および投与の方法を含む多くの要因に依存し、最終的には、処置する医師または獣医師により決定される。しかし、腫瘍性成長、例えば結腸癌または乳癌の処置のための本発明の化合物の有効な量は、一般的に、1日あたり0.1~100mg/レシピエント(哺乳動物)の体重1kgの範囲内、特に典型的には1日あたり1~10mg/体重1kgの範囲内である。したがって、体重が70kgである成体の哺乳動物についての1日あたりの実際の量は、通常70~700mgであり、ここで、この量を、1日あたり単一の用量として、または合計の日用量が同一であるように、通常1日あたり一連の部分用量(例えば2回分、3回分、4回分、5回分または6回分など)として投与することができる。塩もしくは溶媒和物の、またはこの生理学的に機能する誘導体の有効量は、本発明の化合物自体の有効量の比として決定することができる。同様の用量が、前述の他の状態の処置に適すると推測することができる。

10

【0106】

本発明はさらに、式Iで表される少なくとも1種の化合物および/または、その薬学的に使用可能な塩および立体異性体(すべての比率でのこの混合物を含む)ならびに少なくとも1種の他の医薬活性成分を含む医薬に関する。

【0107】

本発明はまた、

(a)式Iで表される化合物および/または、その薬学的に使用可能な塩および立体異性体(すべての比率でのこの混合物を含む)の有効量、

20

ならびに
(b)さらなる医薬活性成分の有効量の個別のパックからなる、セット(キット)に関する。

【0108】

このセットは、好適な容器、例えば箱、個別のビン、袋またはアンプルを含む。このセットは、例えば、個別のアンプルを含むことができ、各々は、溶解したかまたは凍結乾燥された形態での、式Iで表される化合物および/または、この薬学的に使用可能な塩および立体異性体(すべての比率でのこの混合物を含む)の有効量、ならびに、さらなる医薬活性成分の有効量を含む。

【0109】

使用

30

本発明の化合物は、哺乳動物のための、特にヒトのための、チロシンキナーゼにより誘発された疾患の処置における医薬活性成分として適する。これらの疾患には、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍の成長を促進する病理学的血管新生(または血管形成)、眼性血管新生(糖尿病性網膜症、年齢により誘発された黄斑変性症など)および炎症(乾癬、関節リウマチなど)が含まれる。

【0110】

本発明は、式Iで表される化合物および/またはこれらの生理学的に許容し得る塩の、癌の処置または防止のための医薬を調製するための使用を包含する。処置のために好ましい癌腫は、脳腫瘍、尿生殖路癌、リンパ系の癌、胃癌、喉頭癌および肺癌の群に由来する。癌の好ましい形態の他の群は、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫および乳癌である。

40

【0111】

本発明の請求項1に記載の化合物および/またはこれらの生理学的に許容し得る塩の、血管形成が関与する疾患を処置または防止するための医薬を調製するための使用もまた包含される。

血管形成が関与するこのような疾患は、眼の疾患、例えば網膜血管形成、糖尿病性網膜症、年齢により誘発された黄斑変性症などである。

【0112】

式Iで表される化合物および/またはこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物を、炎症性疾患を処置または防止するための医薬を調製するために用いることもまた、本

50

発明の範囲内にある。このような炎症性疾患の例には、関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎、遅延型過敏症応答などが含まれる。

【0113】

式Iで表される化合物および/またはこれらの生理学的に許容し得る塩の、哺乳動物におけるチロシンキナーゼにより誘発された疾患またはチロシンキナーゼにより誘発された状態を処置するかまたは防止するための医薬を調製するための使用もまた包含され、ここでこの方法に対して、本発明の化合物の治療的に有効な量を、このような処置を必要とする疾患を有する哺乳動物に投与する。治療的な量は、特定の疾患によって変動し、過度の努力を伴わずに当業者により決定することができる。

【0114】

本発明はまた、式Iで表される化合物および/またはこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の、網膜血管形成を処置または防止するための医薬を調製するための使用を包含する。

眼の疾患、例えば糖尿病性網膜症および年齢により誘発された黄斑変性症を処置または防止するための方法は、同様に本発明の一部である。炎症性疾患、例えば関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎および遅延型過敏症応答の処置または防止、ならびに骨肉腫、骨関節炎およびくる病の群からの骨の病変の処置または防止のための使用もまた、同様に本発明の範囲内にある。

【0115】

表現「チロシンキナーゼにより誘発された疾患または状態」は、1種または2種以上のチロシンキナーゼの活性に依存する病理学的状態をいう。チロシンキナーゼは、直接または間接的に、種々の細胞活動のシグナル伝達経路に関与し、当該細胞活動には、増殖、付着および移動ならびに分化が含まれる。チロシンキナーゼ活性と関連する疾患には、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍の成長を促進する病理学的血管新生、眼の血管新生（糖尿病性網膜症、年齢により誘発された黄斑変性症など）および炎症（乾癬、関節リウマチなど）が含まれる。

【0116】

式Iで表される化合物は、癌、特に迅速に成長する腫瘍を処置するために、患者に投与することができる。

したがって、本発明は、式Iで表される化合物ならびにこれらの薬学的に使用可能な塩および立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の、キナーゼシグナル伝達の阻害、調節および/または調整が役割を果たす疾患を処置するための医薬を調製するための使用に関する。

【0117】

好ましいのは、ここではM e tキナーゼである。

好ましいのは、式Iで表される化合物ならびにこれらの薬学的に使用可能な塩および立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の、請求項1に記載の化合物によりチロシンキナーゼを阻害することによって影響される疾患を処置するための医薬を調製するための使用である。

【0118】

特に好ましいのは、請求項1に記載の化合物によるM e tキナーゼの阻害によって影響される疾患を処置するための医薬を調製するための使用である。

特に好ましいのは、疾患が固形腫瘍である疾患を処置するための使用である。

固形腫瘍は、好ましくは肺、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃および/または喉頭の腫瘍の群から選択される。

【0119】

固形腫瘍はさらに、好ましくは肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、結腸癌および乳癌の群から選択される。

【0120】

10

20

30

40

50

好ましいのは、さらに、血液および免疫系の腫瘍を処置するための、好ましくは急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および/または慢性リンパ性白血病の群から選択される腫瘍を処置するための使用である。

【0121】

式Iで表される開示した化合物を、抗癌剤を含む他の既知の治療剤と組み合わせて投与することができる。ここで用いる用語「抗癌剤」は、癌を処置する目的で癌を有する患者に投与されるすべての剤に関する。

【0122】

本明細書中で定義した抗癌処置を、単一の療法として適用してもよいか、またはこれは、本発明の化合物に加えて、慣用の手術もしくは放射線療法もしくは化学療法を伴ってもよい。このような化学療法には、1種または2種以上の以下の分類の抗腫瘍剤が含まれる：

【0123】

(i) 腫瘍内科学において用いられる、抗増殖剤/抗悪性腫瘍剤/DNA損傷剤およびこれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、プスルファンおよびニトロソ尿素);代謝拮抗薬(例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばフルオロピリミジン類(fluoropyrimidines)、例えば5-フルオロウラシルおよびテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素およびゲムシタピン);抗腫瘍抗生物質(例えばアントラサイクリン類、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン);有糸分裂阻害薬(例えばピンカアルカロイド類、例えばピンクリスチン、ピンプラスチン、ピンデシンおよびピノレルピン、並びにタキソイド類、例えばタキソールおよびタキソテル);トポイソメラーゼ阻害薬(例えばエポドフィロトキシン類(epipodophyllotoxins)、例えばエトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカンおよびカンプトテシン)並びに細胞分化剤(例えばオールトランスレチノイン酸(all-trans-retinoic acid)、13-シス-レチノイン酸およびフェンレチニド(fenretinide));

【0124】

(ii) 細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン剤(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)およびヨードキシフェン(iodoxyfene))、エストロゲンレセプター下方調節剤(downregulator)(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン薬(例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えばゴセレリン、リュープロレリンおよびプセレリン)、プロゲステロン類(例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾールおよびエキセメスタン)並びに5-レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステリド;

【0125】

(iii) 癌細胞侵入を阻害する剤(例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタット、およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーターレセプター機能の阻害剤);

【0126】

(iv) 成長因子機能の阻害剤、例えばこのような阻害剤には、成長因子抗体、成長因子レセプター抗体(例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ[Herceptin(登録商標)]および抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤(例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-ホルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロ

10

20

30

40

50

チニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-ホルホリノプロキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033))、例えば血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、および例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤が含まれる；

【0127】

(v) 抗血管新生薬、例えば血管内皮成長因子の効果を阻害するもの(例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ[Avastin(登録商標)]、化合物、例えば公開された国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856およびWO 98/13354に開示されているもの)、並びに他の機構により作動する化合物(例えばリノミド(linomide)、インテグリン v₃機能の阻害剤およびアンジオスタチン)；

10

【0128】

(vi) 血管損傷剤、例えばコンブレタスタチンA4、並びに国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434およびWO 02/08213に開示されている化合物；

【0129】

(vii) アンチセンス療法、例えば上に列挙した標的に向けられるもの、例えばISS2503、抗Rasアンチセンス；

【0130】

(viii) 遺伝子療法方法であって、以下を含むもの、例えば、異常な遺伝子、例えば異常なp53または異常なBRCA1もしくはBRCA2の置換のための方法、GDEPT(遺伝子に向けられた酵素プロドラッグ療法)法、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼを用いるもの、および化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を増大させるための方法、例えば多剤耐性遺伝子療法；並びに

20

【0131】

(ix) 免疫療法であって、以下を含むもの、例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を増大させるためのex-vivoおよびin-vivo方法、例えばインターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクション、T細胞アネルギーを低下させるための方法、サイトカインをトランスフェクトした樹状細胞などのトランスフェクトした免疫細胞を用いる方法、サイトカインでトランスフェクトした腫瘍細胞株を用いる方法、および抗イディオタイプ抗体を用いる方法。

30

【0132】

以下の表1からの医薬を、好ましくは、しかし排他的にはなく、式Iで表される化合物と組み合わせる。

【0133】

【表 1】

表 1			
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン	
白金薬剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタラート テトラプラチン オルミプラチン (Ormiplatin) イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aetema) サトラプラチン (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)	10
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトトレキセート エダトレキセート	トムデックス (Tomudex) トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン (Irofulven) (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Ethinylcytidine) (Taiho)	20
トポイソメラーゼ 阻害薬	アムサクリン エビルピシン エトポシド テニポシド または ミトキサントロン イリノテカン (CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシ ン トポテカン デクスラゾキサン (TopoTarget) ピクサントロン (Novuspharrna) レベッカマイシン類縁体 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	ルビテカン (SuperGen) エキサテカンメシレート (Exatecan mesylate) (Daiichi) キナメド (Quinamed) (ChemGenex) ギマテカン (Gimatecan) (Sigma- Tau) ジフロモテカン (Diflomotec an) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) エルサミトルシン (Elsamitr ucin) (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hako)	30

【 0 1 3 4 】

【表 2】

抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン(アクチノマイシン D) ドキシソルビシン(アドリアマイシン) デオキシソルビシン バルルビシン ダウノルビシン (ダウノマイシン) エビルビシン テラルビシン(Therarubicin) イダルビシン ルビダゾン(Rubidazon) ブリカマイシン ボルフィロマイシン シアノモルホリノドキシソルビシン (Cyanomorpholinodoxorubicin) ミトキサントロン(Novantron)	アモナフィド(Amonafide) アゾナフィド(Azonafide) アントラピラゾール(Anthrapyrazole) オキサントラゾール(Oxantrazole) ロソキサントロン(Losoxantrone) 硫酸ブレオマイシン(Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシン A ブレオマイシン B マイトマイシン C MEN-10755(Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals)	10
有糸分裂阻害薬	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ピンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン 10 (NCI) リゾキシ(Rhizoxin) (Fujisawa) ミボブリン(Mivobulin) (Warner-Lambert) セマドチン(Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エポシロン B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) クリプトフィシン 52 (Eli Lilly) ビンフルニン (Vinflunine) (Fabre) アウリスタチン (Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タキソブレキシシン (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレタスタチン A4 (BMS) イソホモハリコンドリン (Isohomohalichondrin) -B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-パクリタキセル (Enzon) AZ10992 (Asahi) DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) アザエポチロン (Azaepothilon) B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-プロドラッグ (OXiGENE) ドラスタチン-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)	20 30
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストロゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン (Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)	
チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペメトレキシド (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	ノラトレキシド (Nolatrexed) (Eximias) CoFactor (登録商標) (BioKeys)	

【 0 1 3 5 】

【表3】

DNAアンタゴニスト	トラベクテジン (PharmaMar) グルホスファミド (Baxter International) アルプミン+32P (Isotope Solutions) チメクタシン (Thymectacin) (NewBiotics) エドトレオチド (Edotreotid) (Novartis)	マホスファミド (Mafosfamide) (Baxter International) アパジコン (Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) 06-ベンジルグアニン (Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン (Arglabin) (NuOncology Labs) イオナファルニブ (lonafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ (Tipifarnib) (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール (Perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール (Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダール (Zosuquidar) 三塩酸塩 (Eli Lilly) ビリコダール (Biricodar) ニクエン酸塩 (Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン (Tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ピパロイルオキシメチル (Titan) デプシペプチド (Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ阻害剤 リボスクレオシドレダクターゼ阻害剤	ネオバスタット (Neovastat) (Aeterna Laboratories) マリマスタット (British Biotech) ガリウムマルトレート (Titan) トリアピン (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタビン (Tezacitabine) (Aventis) ディドックス (Didox) (Molecules for Health)
TNF- α アゴニスト/ アンタゴニスト	ビルリジン (Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド (Revimid) (Celgene)
エンドセリン-Aレセプターアンタゴニスト	アトラセンタン (Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸レセプターアゴニスト	フェンレチニド (Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン (Ligand)
免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ (Oncophage) (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロボックス (Synchrovax) ワクチン (CTL Immuno) メラノーマワクチン (CTL Immuno) p21-RAS ワクチン (GemVax)	デキソソーム (Dexosome) 療法 (Anosys) ペントリックス (Pentrix) (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌ワクチン (InterCell) ノレリン (Norelin) (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 3-アレチン (Alethin) (Dovetail) CLL-テラ (Thera) (Vasogen)

10

20

30

【0136】

【表4】

ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオールクロロトリ アニセン ジエネストール(idenestrol) カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストール メゲストール タモキシフェン トレモフィン(Toremofin) デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾン プレドニゾン アミノグルテチミド リユープロリド ゴセレリン リユープロレイン ピカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン(Arzoifen) (Eli Lilly)
光化学性剤	タラポルフィン(Light Sciences) セラルックス(Theralux) (Theratechnologies) モテキサフィン(Motexafin)ーガドリニ ウム(Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド (Bacteriopheophorbid) (Yeda) ルテチウムーテキサフィリン (Texaphyrin) (Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)
チロシンキナーゼ阻 害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ(Canertjnib) (Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) バタラニブ(Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハリド(Kahalide) F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキシジオール(Phenoxodiol)0 トラスツズマブ(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

10

20

30

【0137】

【表 6】

アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテバ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン	
白金薬剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタレート テトラプラチン オルミプラチン イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aetema) サトラプラチン (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)	10
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタピン カペシタピン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトトレキセート エダトレキセート	トムデックス トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシン尿素 デンタピン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Taiho)	20
トポイソメラーゼ 阻害薬	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン (CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシ ン トポテカン デクスラゾキサン (TopoTarget) ピクサントロン (Novuspharrna) レベッカマイシン類縁体 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	ルビテカン (SuperGen) エキサテカンメシレート (Daiichi) キナメド (ChemGenex) ギマテカン (Sigma-Tau) ジフロモテカン (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) エルサミトルシン (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)	30

【 0 1 3 9 】

【表7】

抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (アクチノマイシンD) ドキシソルピシン (アドリアマイシン) デオキシシルピシン バルルピシン ダウノルピシン (ダウノマイシン) エビルピシン テラルピシン イダルピシン ルビダゾン ブリカマイシン ボルフィロマイシン シアノモルホリノドキシソルピシン ミトキサントロン(Novantron)	アモナフィド アゾナフィド アントラピラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン 硫酸ブレオマイシン (Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB マイトマイシンC MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)	10
有糸分裂阻害薬	バクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ピンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン10 (NCI) リゾキシ (Fujisawa) ミボプリン (Warner-Lambert) セマドチン (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エボシロンB (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) クリプトフィシン52 (Eli Lilly) ピンフルニン (Fabre) アウリスタチンPE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タキソブレキシ (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレタスタチンA4 (BMS) イソホモハリコンドリン-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-バクリタキセル (Enzon) AZ10992 (Asahi) DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) アザエポチロンB (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-プロドラッグ (OXiGENE) ドラスタチン-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)	20

【0140】

30

【表 8】

アロマトラーゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストロゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペメトレキセド(Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	ノラトレキセド(Eximias) CoFactor (登録商標) (BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン(PharmaMar) グルホスファミド(Baxter International) アルブミン+32P(Isotope Solutions) チメクタシン(NewBiotics) エドトレオチド(Novartis)	マホスファミド(Baxter International) アパジコン(Spectrum Pharmaceuticals) 06-ベンジルグアニン(Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン(NuOncology Labs) イオナファルニブ(Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ(Johnson & Johnson) ペリリルアルコール(DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール(Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダール三塩酸塩(Eli Lilly) ビリコダールニクエン酸塩(Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ピパロイルオキシメチル(Titan) デプシペプチド(Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ阻害剤 リボヌクレオシドレダクターゼ阻害剤	ネオバスタット(Aeterna Laboratories) マリマスタット(British Biotech) ガリウムマルトレート(Titan) トリアピン(Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザンタピン(Aventis) ディドックス(Molecules for Health)
TNF- α アゴニスト/ アンタゴニスト	ビルリジン(Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド(Celgene)
エンドセリン-Aレセプターアンタゴニスト	アトラセンタン(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸レセプターアゴニスト	フェンレチニド(Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン(Ligand)
免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロバックスワクチン(CTL Immuno) メラノーマワクチン(CTL Immuno) p21-RAS ワクチン(GemVax)	デキソソーム療法(Anosys) ペントリックス(Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV(Progenics) 3-アレチン(Dovetail) CLL-テラ(Vasogen)

10

20

30

【 0 1 4 1 】

【表 9】

ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオールクロロトリ アニセシ ジエネストロール カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メグストロール タモキシフェン トレモフィン デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾン プレドニゾン アミノグルテチミド リユープロリド ゴセレリン リユープロレイン ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン(Eli Lilly)	10
光光学性剤	タラポルフィン(Light Sciences) セラルックス(Theratechnologies) モテキサフィン-ガドリニウム (Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド(Yeda) ルテチウム-テキサフィリン (Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)	
チロシンキナーゼ阻 害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド(Sugen/Pharmacia) ZD1839(AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ(Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416(Pharmacia) SU6668(Pharmacia) ZD4190(AstraZeneca) ZD6474(AstraZeneca) バタラニブ(Novartis) PKI166(Novartis) GW2016(GlaxoSmithKline) EKB-509(Wyeth) EKB-569(Wyeth)	カハリドF(PharmaMar) CEP-701(Cephalon) CEP-751(Cephalon) MLN518(Millennium) PKC412(Novartis) フェノキシジオール0 トラスツズマブ(Genentech) C225(ImClone) rhu-Mab(Genentech) MDX-H210(Medarex) 2C4(Genentech) MDX-447(Medarex) ABX-EGF(Abgenix) IMC-1C11(ImClone)	20

【 0 1 4 2 】

30

、In Vitro 18:538- 549を参照)。

【0145】

Metキナーゼ活性の測定

製造者のデータ (Met, active, Upstate、カタログNo.14-526) に従って、Metキナーゼを、バキュロウイルス発現ベクター中の「N末端6Hisタグ化」組換えヒトタンパク質として、昆虫細胞 (Sf21; *S. frugiperda*) におけるタンパク質産生およびその後のアフィニティークロマトグラフィー精製のために発現させる。

【0146】

キナーゼ活性は、種々の入手可能な測定システムを用いて測定することができる。シンチレーション近接法 (Sorgら、*J. of. Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19)、フラッシュプレート法またはフィルター結合試験においては、放射性標識したATP ($^3\text{ }^2\text{ P}$ -ATP、 $^3\text{ }^3\text{ P}$ -ATP) を用いて、基質としてのタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化を測定する。阻害化合物が存在する場合には、低減した放射性シグナルを検出することができるかまたは、放射性シグナルを全く検出することができない。さらに、均一時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (HTR-FRET) および蛍光偏光 (FP) 技術を用いて、アッセイ法として用いることができる (Sillsら、*J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214)。

10

【0147】

他の非放射性ELISAアッセイ法は、特異的なホスホ抗体 (ホスホ-AB) を用いる。ホスホ抗体は、リン酸化された基質にのみ結合する。この結合を、第2のペルオキシダーゼ結合抗体を用いて、化学発光により検出することができる (Rossら、2002, *Biochem. J.*)。

20

【0148】

フラッシュプレート法 (Metキナーゼ) :

用いる試験プレートは、Perkin Elmer製の96ウェルのFlashplate (登録商標) マイクロタイタープレート (カタログNo. SMP200) である。以下に記載するキナーゼ反応の成分を、アッセイプレート中にピペットする。Metキナーゼおよび基質ポリAla-Glu-Lys-Tyr (pAGLT、6:2:5:1) を、試験物質の存在下および不存在下で、100 μl の合計容積において、放射性標識 $^3\text{ }^3\text{ P}$ -ATP と共に、3時間室温にてインキュベートする。反応を、150 μl の60 mMのEDTA溶液を用いて終了させる。室温でさらに30分間インキュベートした後に、上清を、吸引しながら濾別し、ウェルを、各々の回において200 μl の0.9% NaCl溶液で3回洗浄する。結合した放射性の測定を、シンチレーション測定器 (Topcount NXT, Perkin-Elmer) により行う。

30

【0149】

用いた最大値 (full value) は、阻害剤なしの (inhibitor-free) キナーゼ反応である。これは、ほぼ6000~9000 cpmの範囲内にあるはずである。用いる薬理的なゼ口値は、0.1 mMの最終濃度のスタウロsporinである。阻害値 (IC50) を、RS1_MTSプログラムを用いて決定する。

【0150】

ウェルあたりのキナーゼ反応条件 :

30 μl のアッセイ緩衝液

10 μl の10%のDMSOを含むアッセイ緩衝液中の試験すべき物質

10 μl のATP (最終濃度1 μM 、0.35 μCi の冷 $^3\text{ }^3\text{ P}$ -ATP)

50 μl のアッセイ緩衝液中のMetキナーゼ/基質混合物 ; (10 ngの酵素/ウェル、50 ngのpAGLT/ウェル)

40

【0151】

用いる溶液 :

- アッセイ緩衝液 :

50 mMのHEPES

3 mMの塩化マグネシウム

50

3 μ Mのオルトバナジウム酸ナトリウム
 3 mMの塩化マンガン(II)
 1 mMのジチオトレイトール(DTT)
 pH = 7.5 (水酸化ナトリウムを用いて調整)
 【0152】

- 停止溶液:

60 mMのTitriplex III(EDTA)

- ^{33}P -ATP: Perkin-Elmer;

- Metキナーゼ: Upstate, カタログNo. 14-526, Stock 1 μ g / 10 μ l; 比活性 954 U/mg;

- ポリ-Ala-Glu-Lys-Tyr、6:2:5:1: SigmaカタログNo. P1152

【0153】

インビボ試験

実験手順: 雌のBalb/Cマウス(ブリーダー: Charles River Wiga)は、到着時に5週齢であった。これらを、7日間本発明者らの飼育条件に順応させた。その後、各々のマウスに、100 μ lのPBS(Ca++およびMg++を含まない)中の400万個のTPR-Met/NIH3T3細胞を、骨盤領域に皮下注射した。5日後、各々の群の9匹のマウスが、110 μ l(範囲: 55~165)の平均腫瘍容積を有するように動物を3つの群に無作為に分けた。100 μ lのビヒクル(0.25%のメチルセルロース/100 mMの酢酸緩衝液、pH 5.5)を、毎日対照群に投与し、ビヒクル(容積は同様に100 μ l/動物であった)に溶解した200 mg/kgの「A56」または「A91」を、各々の場合において胃管により、毎日処置群に投与した。9日後、対照は、1530 μ lの平均容積を有しており、実験を終了した。

【0154】

腫瘍容積の測定: 長さ(L)および幅(B)を、Vernierキャリパーを用いて測定し、腫瘍容積を、式 $L \times B \times B / 2$ から計算した。

飼育条件: ケージあたり4匹または5匹の動物、市販のマウスフード(Sniff)を給餌した。

【0155】

本明細書中、すべての温度は 示す。以下の例において、「慣用的な精製操作(work-up)」は、以下のことを意味する: 必要に応じて水を加え、pHを必要に応じて、最終生成物の構成に依存して2~10の値に調節し、混合物を、酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させ、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、および/または結晶化により精製する。シリカゲル上でのRf値; 溶離剤: 酢酸エチル/メタノール9:1。

質量分析法(MS):

EI(電子衝撃イオン化)M⁺

FAB(高速原子衝撃)(M+H)⁺

ESI(エレクトロスプレーイオン化)(M+H)⁺

APCI-MS(大気圧化学的イオン化-質量分析法)(M+H)⁺。

【0156】

HPLC方法:

方法A: 勾配: 4.5分/流: 3 ml/分、99:01~0:100

水+0.1%(容積)のTFA: アセトニトリル+0.1%(容積)のTFA

0.0~0.5分: 99:01

0.5~3.5分: 99:01 0:100

3.5~4.5分: 0:100

カラム: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6

波長: 220 nm

【0157】

10

20

30

40

50

方法 B : 勾配 : 4 . 2 分 / 流 : 2 m l / 分、 9 9 : 0 1 ~ 0 : 1 0 0
 水 + 0 . 1 % (容積) の T F A : アセトニトリル + 0 . 1 % (容積) の T F A
 0 . 0 ~ 0 . 2 分 : 9 9 : 0 1
 0 . 2 ~ 3 . 8 分 : 9 9 : 0 1 0 : 1 0 0
 3 . 8 ~ 4 . 2 分 : 0 : 1 0 0

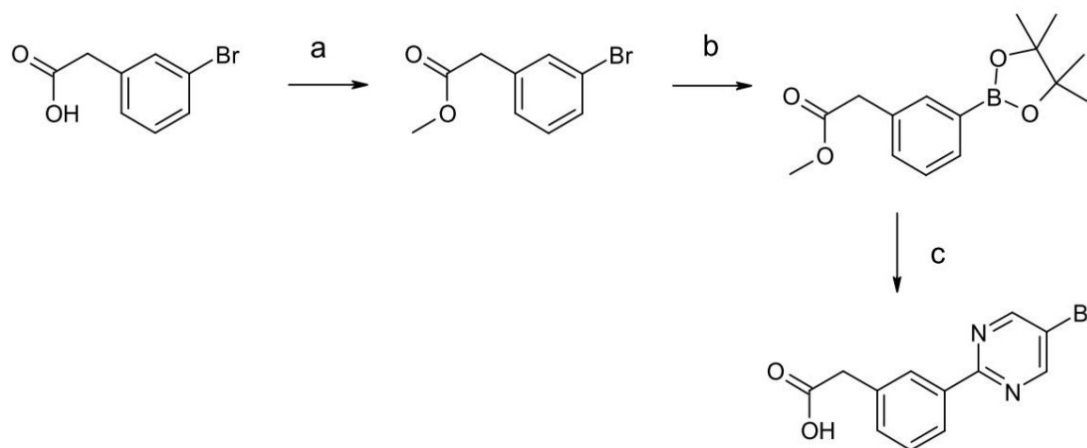
カラム : Chromolith Performance RP18e ; 長さ 1 0 0 m m、 内径 3 m m 波長 : 2 2 0 n m
 滞留時間 R t .、 単位 [分]。

【 0 1 5 8 】

例 1 :

シーケンス 1 :

【 化 6 】



【 0 1 5 9 】

a) メチル (3 - ブロモフェニル) アセテートの合成

2 5 . 0 0 g の (3 - ブロモフェニル) 酢酸を、 マグネチックスターラー、 コンデンサー、 温度計および側管付き滴下漏斗を備えた、 1 0 0 m l フラスコ内のメタノール 8 0 m l 中に溶解し、 1 3 . 2 2 m l の塩化チオニルを、 冷却および攪拌しながら、 最大 1 0 30
 にて滴加し、 続いて混合物を、 さらに R T にて 2 時間攪拌する。

【 0 1 6 0 】

反応混合物を、 氷上に注ぎ、 濃水酸化ナトリウム溶液を用いてアルカリ性にし、 M T B エーテルで抽出する。 合わせた M T B エーテル相を、 乾燥し、 ろ過する。 続いて、 溶媒を除去する。

収量 : 2 5 . 4 4 g = 0 . 1 1 1 m o l = 9 7 % のメチル (3 - ブロモフェニル) アセテート ; T L C : C H ₂ C l ₂ = 1 0 0 ; R f 約 0 . 9 ; H P L C : R T = 2 . 4 3 分。

【 0 1 6 1 】

b) メチル [3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] アセテートの合成 40

2 5 . 4 4 g のメチル (3 - ブロモフェニル) 酢酸を、 スターラー、 温度計、 コンデンサー、 および乾燥管を備えた、 5 0 0 m l フラスコ内の D M F 2 0 0 m l 中に溶解し、 4 2 . 3 0 g の 4 , 4 , 5 , 5 , 4 ' , 4 ' , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - [2 , 2] ビ [1 , 3 , 2 - ジオキサボロラニル] および 3 2 . 7 0 g の酢酸カリウムを添加し、 混合物を、 攪拌しながら、 8 0 まで加熱する。 次いで、 2 . 4 4 g の 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリドを添加し、 8 0 にて 4 日間攪拌する。

【 0 1 6 2 】

混合物を、 3 0 0 m l の氷水の上に注ぎ、 3 0 0 m l の M T B エーテルで振とうすることにより抽出する。 分離不足により、 混合物を吸引ろ過し、 ろ液を、 再度 3 0 0 m l の M T 50

Bエーテルで振とうすることにより抽出する。次いで、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーを行う (chromatographed)。

収量：21.00 g = 76.05 mmol = 73% ;

TLC : CH₂Cl₂ = 100 ; Rf 約0.4 ;

HPLC : RT = 4.72分。

【0163】

c) [3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル]酢酸の合成

15.18 gのメチル[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセテートを、スターラー、コンデンサーおよび温度計を備えた、1 l フラスコ内の水70 ml中に溶解し、17.40 gの5-ブロモ-2-ヨードピリミジン、15.35 gの炭酸カリウムおよび1.21 gの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドを添加し、70 mlのトルエンおよび140 mlのエタノールを添加し、混合物を、80 (浴温)にて20時間攪拌する。220 mlの0.5 N水酸化カリウムエタノール性溶液 (ethanolic potassium hydroxide) を、次いで添加し、混合物を、80 にてさらに24時間攪拌する。

10

【0164】

精製操作 (work-up) のために、EtOHを留去し、混合物を、300 mlのH₂Oで希釈し、3 x 200 mlのDCMで振とうし、H₂O相を、攪拌しながら氷酢酸を用いてpH6に調節し、生成した沈殿物を吸引ろ過し、約500 mlのDCM + 10%のMeOH中で溶解し、200 mlのH₂Oで振とうし、乾燥する。溶媒を除去する；残渣を、1000 mlのアセトン中で煮沸し、冷却し、吸引ろ過し、エーテルで洗浄する。

20

収量：13.52 g = 46.13 mmol = 67% ;

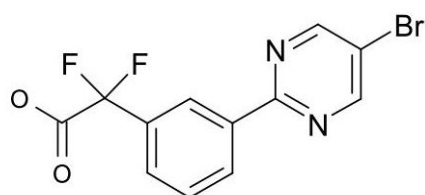
TLC : CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 ; Rf 約0.3 ;

HPLC : RT = 4.00分。

【0165】

以下のユニットは、上記の合成シーケンスと同様にして、エチル(3-ブロモフェニル)ジフルオロアセテートから出発して調製することができる (WO2007/014454に従って調製される) :

【化7】



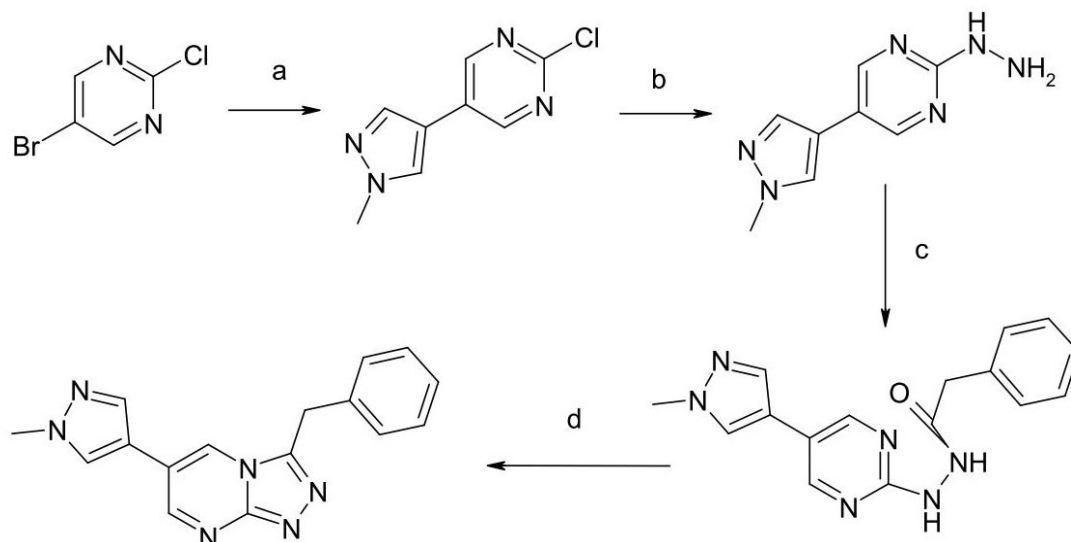
30

このユニットは、記載した合成手順と同様に利用することができる。

【0166】

シーケンス2 :

【化8】



10

a) 2-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジンの合成
 10.06gの5-プロモ-2-クロロピリミジンを、精密ガラススターラー (precision glass stirrer)、還流冷却器および不活性ガス供給ラインを備えた、250ml三
 20
 つ口フラスコ内のN,N-ジメチルホルムアミド100.00ml中に溶解し、11.71gの1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、46.71gの炭酸カリウムおよび4.95gの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドを添加し、混合物を、80℃にて18時間攪拌する。反応混合物を氷水上に注ぎ、MTBエーテルで抽出する。

【0167】

相間で沈殿物が沈殿し、相を分離することは極めて困難であるため、混合物を吸引ろ過する。吸引ろ過ケーキを、ジクロロメタンを用いて溶解し、残留水を分離し、ジクロロメタン相を乾燥し、ろ過して蒸発乾固する。残渣を、シリカゲル上でジクロロメタン+0~
 30
 2%のメタノールでクロマトグラフィーにより分析する。クロマトグラフィーの残渣を、イソプロパノールで攪拌し、吸引ろ過する(K1)。イソプロパノールの母液を、セライトを介した活性炭を用いて浄化し、その体積の20%の体積まで濃縮する。生成した結晶を、吸引ろ過する(K2)。

【0168】

水相を、MTBエーテルで抽出し、乾燥し、ろ過して蒸発乾固し、カラム上で、ジクロロメタン+2%のメタノールでクロマトグラフィーにより分析する。このクロマトグラフィーの残渣を、同様にして、少量のイソプロパノールで攪拌し、吸引ろ過する(K3)。K4もまた、母液から得る。

K1~K4を合わせる；収量：5.54g = 0.028mol = 55%；

TLC：CH₂Cl₂：MeOH = 95：5；R_f 約0.8；

融点：190℃；HPLC：RT = 3.12分。

【0169】

b) 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル]ヒドラジンの合成

2mlの水酸化ヒドラジニウムを、マグネチックスターラー、コンデンサーおよび乾燥管を備えた、10ml丸底フラスコ内の2-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン200.46mg中に添加し、混合物を130℃にて30分間攪拌する。冷却中に結晶化する反応混合物を、水で攪拌し、吸引ろ過し、水で洗浄し、真空乾燥キャビネット中で乾燥する。

50

収量：170 mg = 0.894 mmol = 87% ;
 TLC：CH₂Cl₂：MeOH = 3：1；Rf 約0.1
 融点：161～162 ；
 HPLC：RT = 1.07分。

【0170】

c) N'-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニルアセトヒドラジドの合成

102.38 mgのフェニル酢酸を、マグネチックスターラーを備えた、反応バイアル内のN,N-ジメチルホルムアミド5 ml中に溶解し、218.37 mgのN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)、104.76 mgのヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)、143.00 mgの[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリミジル]ヒドラジンおよび587.09 μlのN-エチルジイソプロピルアミンを添加し、混合物を、きつく閉じられた反応バイアル中で、RTにて16時間攪拌する。

10

【0171】

反応溶液を、蒸発乾固し、残渣を水で攪拌し、吸引ろ過し、水で洗浄する。水相を廃棄し、吸引ろ過ケーキをジクロロメタン+20%のメタノール中に取り込み、残留水を分離し、ジクロロメタン相を乾燥し、ろ過し、蒸発乾固する。残渣をエーテルで粉碎し、吸引ろ過し、エーテルで洗浄し、乾燥する。

TLC：CHCl₃：MeOH = 9：1；Rf 約0.4；

20

融点：227～228 ；

HPLC：RT = 3.25分。

【0172】

d) 3-ベンジル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリミジンの合成

124.00 mgのN'-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリミジル]フェニルアセトヒドラジドを、マグネチックスターラーを備え、N₂-置換された(N₂-flushed)装置内のテトラヒドロフラン2.5 ml中で懸濁させ、127.86 mgのトリフェニルホスフィンおよび66.81 μlのアジドトリメチルシランを添加し、120.84 μlのジイソプロピルアゾジカルボキシレートを添加する。混合物を、RTにてさらに2時間攪拌する。反応混合物をシリカゲル上に吸着させ、クロマトグラフィーを行う。

30

【0173】

クロマトグラフィーの残渣を、メタノールを用いて結晶化させ、吸引ろ過し、乾燥する。

収量：58 mg = 0.2 mmol = 50% ;

HPLC：RT = 3.25分。

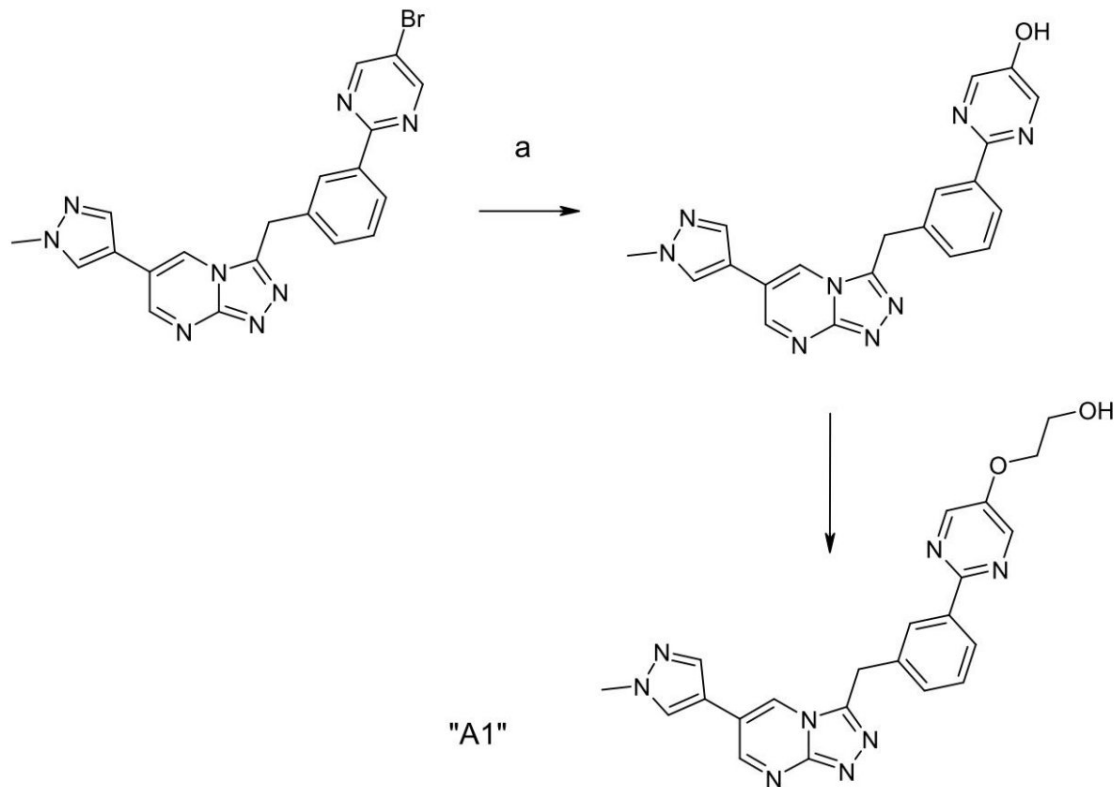
3-[3-(5-プロモピリミジン-2-イル)ベンジル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリミジンを、既に記載した合成と同様にして調製することができる。

40

【0174】

シーケンス3：

【化9】



10

20

a) 2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリミジン - 3 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - オールの合成

4.03 g の 3 - [3 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリミジンを、18 ml の THF 中に懸濁させ、80 に加熱し、2.86 g のビス(ピナコラト)ニホウ素、2.65 g の酢酸カリウムおよび126 mg のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドを添加し、80 にて4時間還流する [RM1]。

30

【0175】

熱RMを吸引ろ過し、THFで洗い流し、約30 mlまで濃縮する。30 mlの水および1.52 gの過ホウ素酸ナトリウムを、次いで添加し、RTにて一晩攪拌する。混合物を、1 N HClを用いて酸性化させ、THFを留去し、生成した沈殿物を吸引ろ過し、水で洗浄し、吸引乾燥し(sucked dry)、乾燥する。

【0176】

b) 2 - (2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリミジン - 3 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - イルオキシ) エタノール (「 A1 」) の合成

40

269 mg の 2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリミジン - 3 - イルメチル] - フェニル } ピリミジン - 5 - オールを、CaCl₂により保護され、N₂-置換された装置内の4 mlのTHF中に懸濁させ、190 μlの2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エタノールおよび367 mgのトリフェニルホスフィンを添加し、次いで、RTにて30分間攪拌し、275 μlのアゾジカルボン酸ジイソプロピルを、氷/H₂O冷却および攪拌しながら滴加し、RTにてさらに2時間攪拌する。

【0177】

精製操作のために、反応混合物を、20 mlのDCMで希釈し、10 mlのH₂Oで振とうし、乾燥し、蒸発乾固し、クロマトグラフィーを行う。生成物を含む合わせた画

50

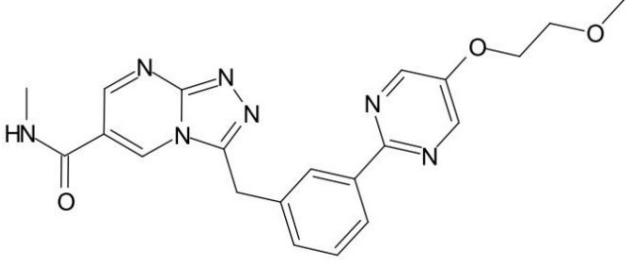
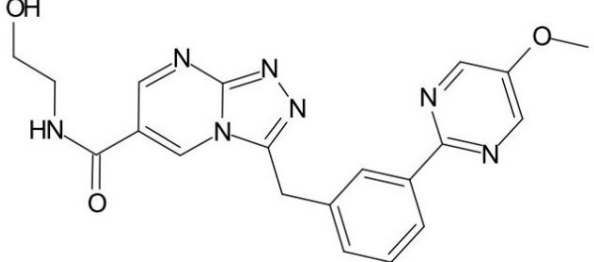
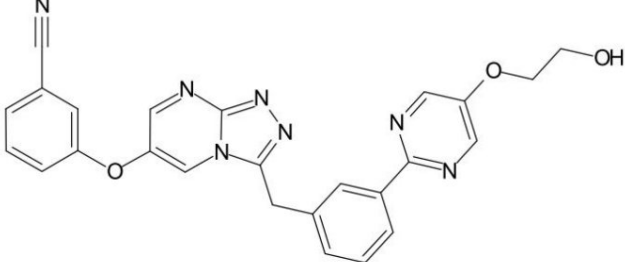
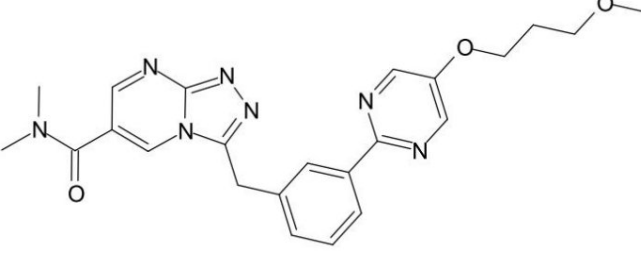
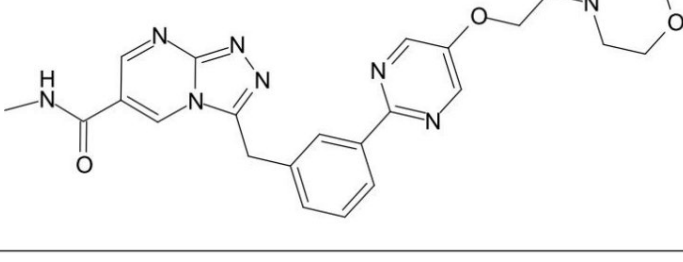
分を、蒸発乾固し、5 ml のジオキサン / HCl 中に RT にて 20 時間放置する。

収量：161 mg = 0.377 mmol = 54%。

【0178】

以下の化合物を、同様にして得る。

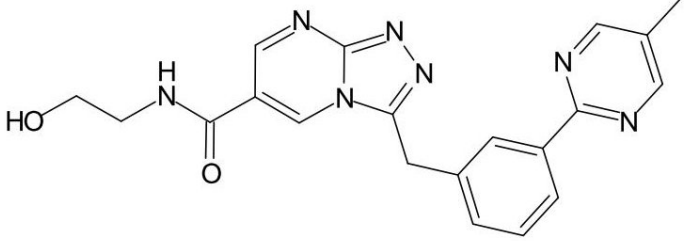
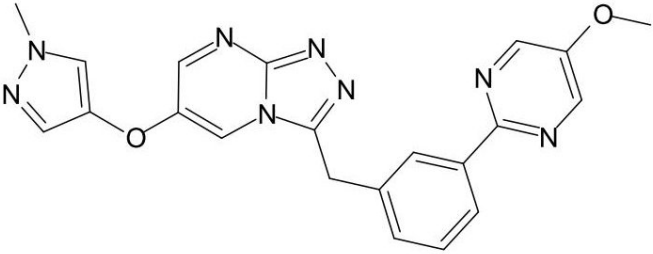
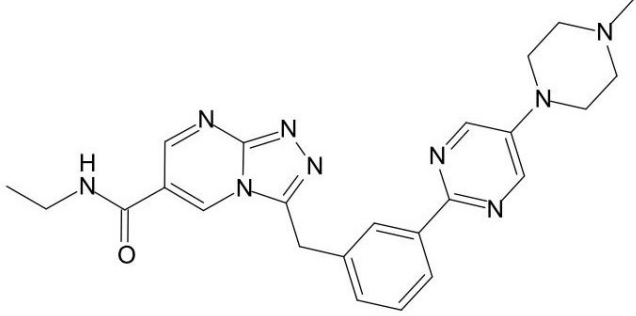
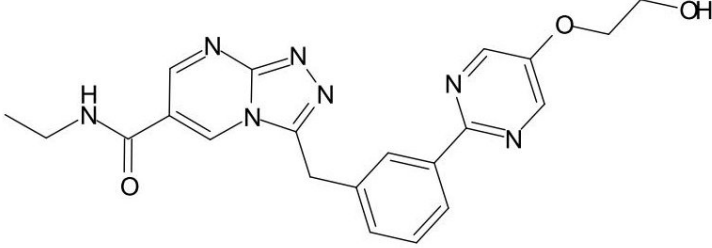
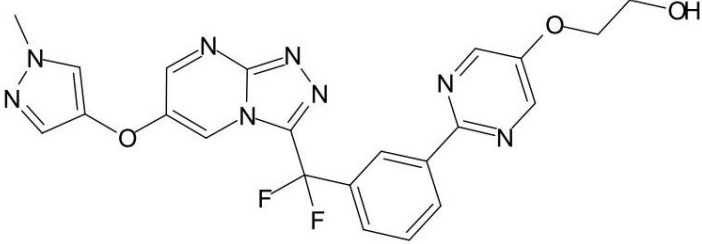
【表11】

化合物番号	構造および／または名称	
"A2"		10
"A3"		20
"A4"		30
"A5"		40
"A6"		

【0179】

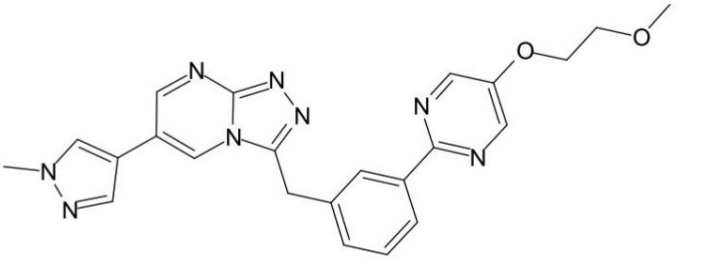
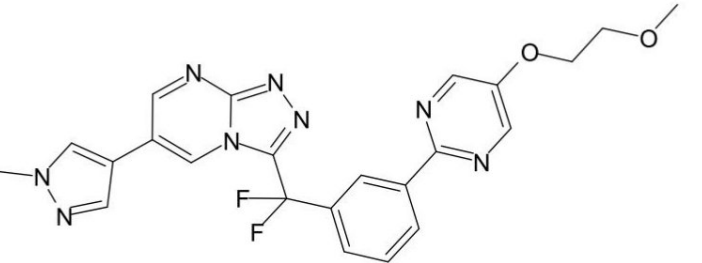
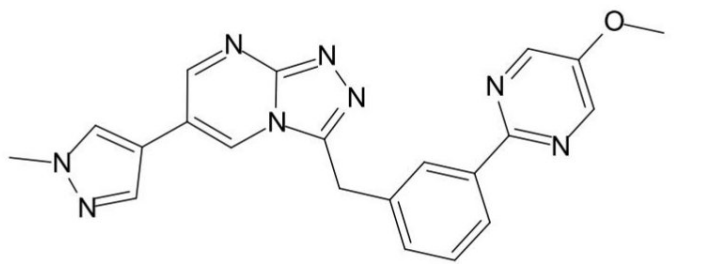
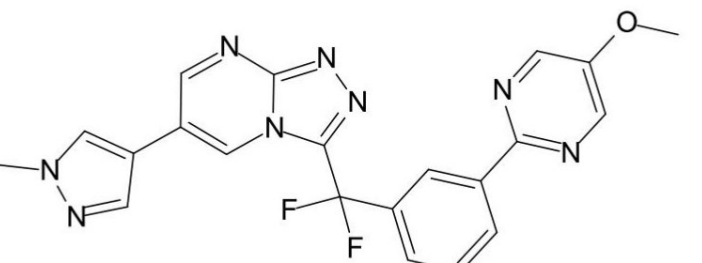
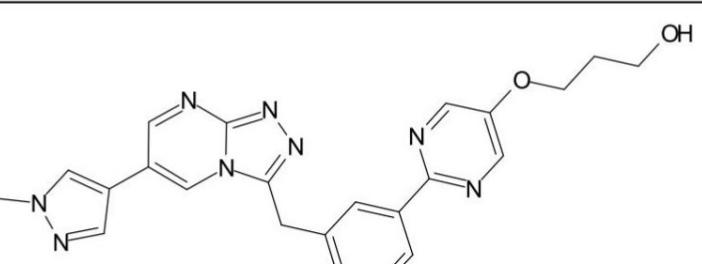
50

【表 1 2】

"A7"		
"A8"		10
"A9"		20
"A10"		30
"A11"		40

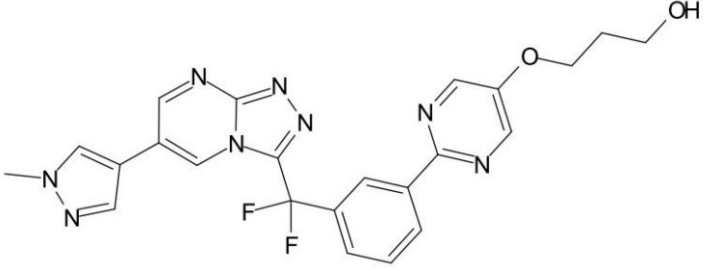
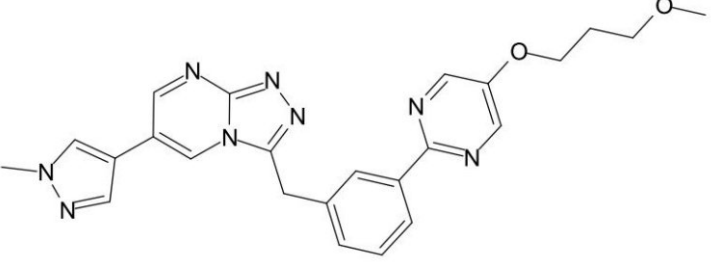
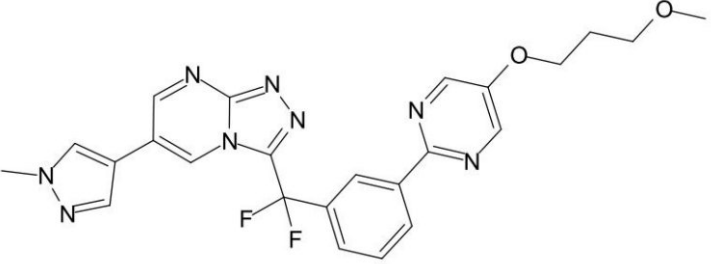
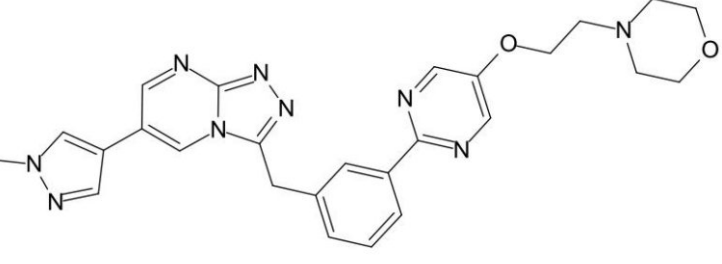
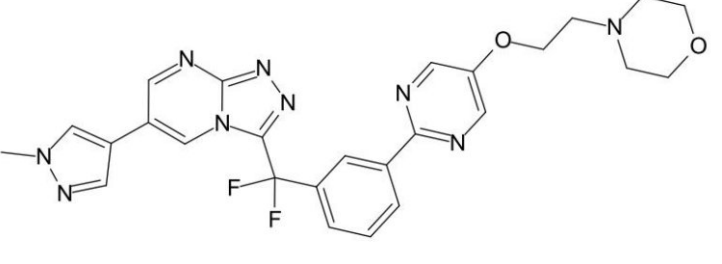
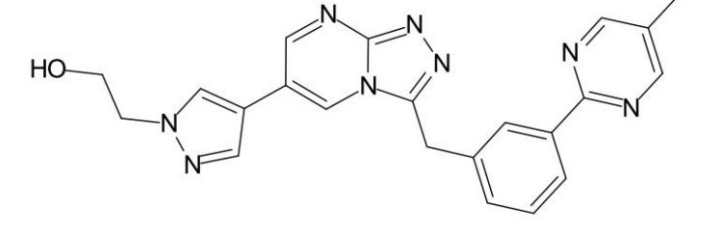
【 0 1 8 0 】

【表 1 3】

"A12"		
"A13"		10
"A14"		20
"A15"		30
"A16"		40

【 0 1 8 1 】

【表 1 4】

"A17"		
"A18"		
"A19"		
"A20"		
"A21"		
"A22"		

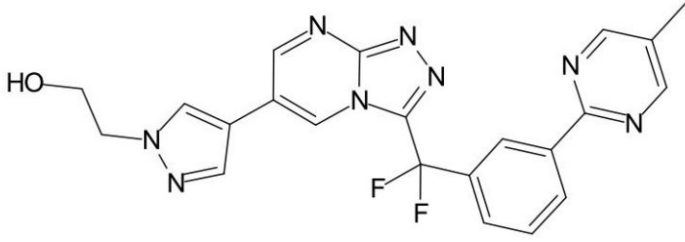
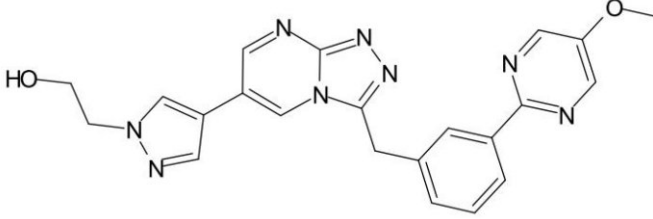

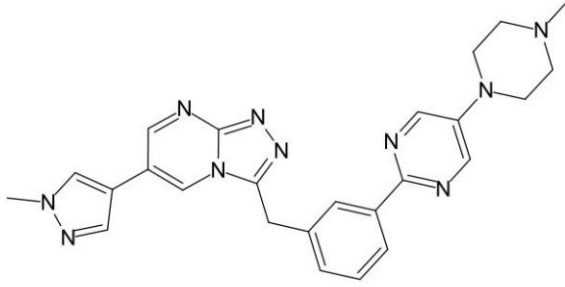
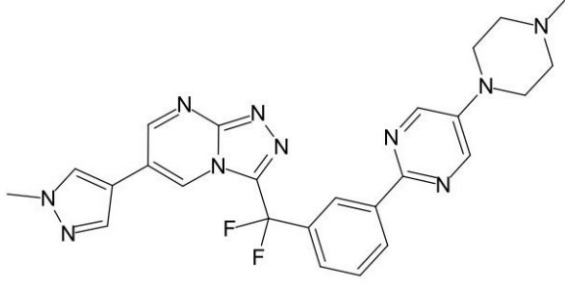
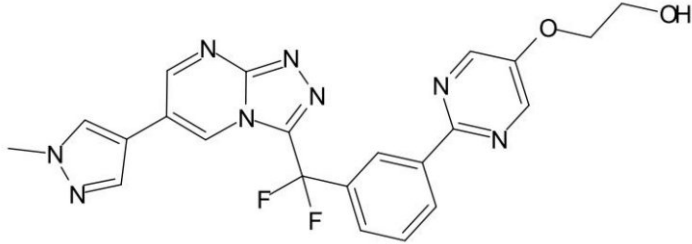
10

20

30

40

【表 1 5】

"A23"		10
"A24"		20
"A25"		30
"A26"		40
"A27"		50
"A28"		60

薬理データ

M e t キナーゼ阻害

【表 1 6】

表 1

化合物番号	IC ₅₀ (酵素)	IC ₅₀ (細胞)
"A1"		

10

IC₅₀: 1 nM – 0.1 μM = A

0.1 μM - 10 μM = B

> 10 mM = C

【 0 1 8 4 】

20

以下の例は、医薬に関する：

例 A：注射バイアル

100 g の式 I で表される活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々の注射バイアルは、5 mg の活性成分を含む。

【 0 1 8 5 】

例 B：座剤

20 g の式 I で表される活性成分の 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注入し、放冷する。各々の座剤は、20 mg の活性成分を含む。

30

【 0 1 8 6 】

例 C：溶液

1 g の式 I で表される活性成分、9.38 g の NaH₂PO₄ · 2H₂O、28.48 g の Na₂HPO₄ · 12H₂O および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから、940 ml の 2 回蒸留水中に溶液を調製する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l にし、放射線により滅菌する。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

【 0 1 8 7 】

例 D：軟膏

500 mg の式 I で表される活性成分を、99.5 g のワセリンと、無菌条件下で混合する。

40

【 0 1 8 8 】

例 E：錠剤

1 kg の式 I で表される活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の方法で圧縮して、錠剤を得、各々の錠剤が 10 mg の活性成分を含むようにする。

【 0 1 8 9 】

例 F：糖衣錠

例 E と同様にして、錠剤を圧縮し、次に、慣用の方法で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

50

【 0 1 9 0 】

例 G : カプセル

2 k g の式 I で表される活性成分を、硬質ゼラチンカプセル中に、慣用の方法で導入して、各々のカプセルが 2 0 m g の活性成分を含むようにする。

【 0 1 9 1 】

例 H : アンプル

1 k g の式 I で表される活性成分を 6 0 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々のアンプルは、1 0 m g の活性成分を含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
		A 6 1 P 29/00

(74)代理人 100135943

弁理士 三橋 規樹

(72)発明者 シャット, オリバー

ドイツ連邦共和国 6 3 5 1 7 ローデンパツハ、フォルストシュトラッセ 4

(72)発明者 ドルシュ, ディーター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバー - ラムシュタット、ケーニヒスベルガー シュトラッセ
17アー

(72)発明者 スティーバー, フランク

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 1 ハイデルベルク、マックス - レーガー - シュトラッセ 16

(72)発明者 ブラウカット, アンドレ

ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリースハイム、ブラーニツヒシュトラッセ 9

審査官 太田 千香子

(56)参考文献 特表2010-507577(JP, A)

特表2011-524385(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)