

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-519807

(P2006-519807A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

| (51) Int.CI. | F 1 | テーマコード (参考) |
|----------------------------------|------------------------------|--|
| A 6 1 K 31/4725 (2006.01) | A 6 1 K 31/4725 | 4 B 0 6 3 |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | 4 C 0 6 3 |
| C 0 7 D 401/06 (2006.01) | C 0 7 D 401/06 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 105 | |
| | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 71 頁) | 最終頁に続く |
| (21) 出願番号 | 特願2006-504625 (P2006-504625) | (71) 出願人 597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年3月10日 (2004.3.10) | (74) 代理人 100062144 弁理士 青山 葉 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年11月1日 (2005.11.1) | (74) 代理人 100067035 弁理士 岩崎 光隆 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2004/002460 | (74) 代理人 100064610 弁理士 中嶋 正二 |
| (87) 國際公開番号 | W02004/080464 | (72) 発明者 ディビッド・ブライアント・バット アメリカ合衆国08807ニュージャージー州ブリッジウォーター、ストーニー・ブルック579番 |
| (87) 國際公開日 | 平成16年9月23日 (2004.9.23) | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/453,624 | |
| (32) 優先日 | 平成15年3月11日 (2003.3.11) | |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) | |

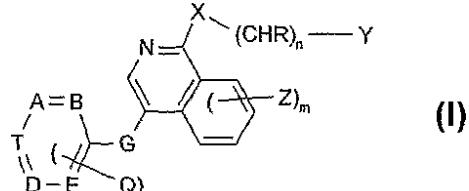
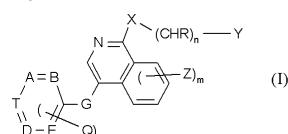
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】癌およびMAPキナーゼ関連疾患の処置のためのイソキノリン誘導体の使用

(57) 【要約】

本発明は、式(I)

【化1】



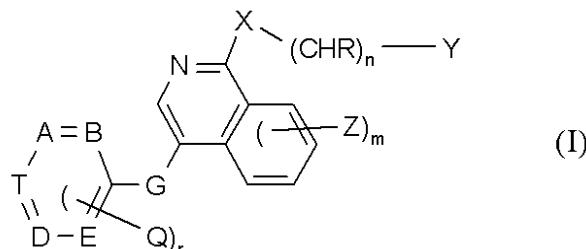
(式中、可変置換基は明細書に定義の通りである。)の化合物を、処置を必要とする患者に投与することによる、異常なMAPキナーゼシグナル伝達経路を特徴とする疾患の処置法である。本発明の方法は、特に、変異RAFキナーゼを有する癌、とりわけ黒色腫の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

M A P キナーゼシグナル伝達経路を介した過剰なシグナル伝達を特徴とする疾患を有する患者の処置法であり、該患者に有効な R A F キナーゼ阻害量の式(I)

【化 1】



10

〔式中、

r は 0 から 2 であり；

n は 0 から 2 であり；

m は 0 から 4 であり；

A、B、D、E および T は互いに独立して N または C H である。ただし、A、B、D、E および T の 3 個を超えないが少なくとも 1 個が N であり；

G は低級アルキレン、- C H₂ - O -、- C H₂ - S -、- C H₂ - N H -、- S O₂ -、オキサ(- O -)、チア(- S -)または- N R -であるか、またはアシルオキシ、オキソ、ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された低級アルキレンであり；

Q は低級アルキル、とりわけメチルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X は Y、- N (R) -、オキサまたはチオ；好ましくは- N H -であり；

Y は H、非置換または置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは非置換または置換シクロアルキルであり；そして

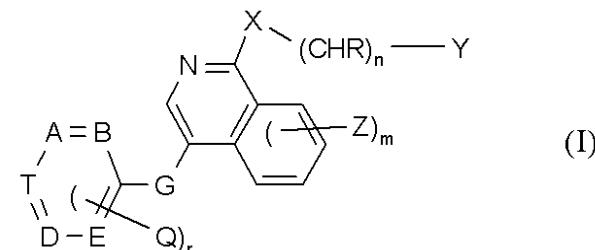
Z はアミノ、モノ- またはジ- 置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノ- または N,N- ジ- 置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル- 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル- 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル- 低級アルカンスルホニルまたはアルキルフェニルスルホニルであり、かつ、2 個以上の Z が存在するとき(m > 2)、該置換基 Z は同一または異なる。〕

の化合物またはその N - オキシドもしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

式(I)

【化 2】



30

〔式中、

r は 0 から 2 であり；

40

50

n は 0 から 2 であり；

m は 0 から 4 であり；

A、B、D、E および T は互いに独立して N または CH である。ただし、A、B、D、E および T の 3 個を超えないが少なくとも 1 個が N であり；

G は低級アルキレン、-CH₂-O-、-CH₂-S-、-CH₂-NH-、-SO₂-、オキサ(-O-)、チア(-S-)または-NR-であるか、またはアシルオキシ、オキソ、ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された低級アルキレンであり；

Q は低級アルキル、とりわけメチルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X は Y、-N(R)-、オキサまたはチオ；好ましくは -NH- であり；

Y は H、非置換または置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ- またはジ- 置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノ- または N,N- ジ- 置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル- 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル- 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル- 低級アルカンスルホニルまたはアルキルフェニルスルホニルであり、かつ、2 個以上の Z が存在するとき(m > 2)、置換基 Z は同一または異なる。】

の化合物、またはその N- オキシドもしくは薬学的に許容される塩の、MAP キナーゼシグナル伝達経路を介した過剰なシグナル伝達を特徴とする疾患の処置用薬剤の製造における使用。

【請求項 3】

r が 0 から 2 であり；

n が 0 または 1 であり；

m が 0 または 1 であり；

A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であるか、または A、D および E が各々 CH であり、そして B および T が N であるか、または A、B、E および T が CH であり、そして D が N であるか、または A、T、D および E が CH であり、そして B が N である；特に、A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であるか、または A、D および E が各々 CH であり、そして B および T が N であり；

G が低級アルキレン、-CH₂-NH-、-CH₂-O-、ヒドロキシメチレンまたはベンゾイルオキシ-メチレンであり；

Q がメチルであり；

R が H または低級アルキルであり；

X が -NR-、オキサまたはチアであり；

Y が非置換であるか、またはアミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；非置換または置換低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル- 低級アルコキシ；シアノ、低級アルケニル、C₈-C₁₂ アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルカノイル、フェニルオキシ、ハロ- 低級アルキルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルメルカプト、ハロ- 低級アルキルメルカプト、ヒドロキシ- 低級アルキル、低級アルカンスルホニル、ハロ- 低級アルカンスルホニル、フェニルスルホニルおよび 2 個の隣接炭素原子に結合している低級アルキレンジオキシからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているか、または、フェニル環に縮合した 5 から 7 員環を形成するように隣接位置がアルキレンまたはアルケニレンで置換されているフェニルであり；

Z がアミノ；N- 低級アルキルアミノ；ヒドロキシ- 低級アルキルアミノ；フェニル- 低級アルキルアミノ；N,N- ジ- 低級アルキルアミノ；N- フェニル- 低級アルキル-N- 低級アルキルアミノ；N,N- ジ- 低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルア

10

20

30

40

50

ミノ；ベンゾイルアミノおよびフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノであり、いずれの場合にもフェニル基は非置換またはニトロ、アミノ、ハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、カルバモイル、2-ヒドロキシエチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノまたは臭素で置換されている。

請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項4】

rが0であり；
nが0であり；
mが0であり；
B、D、EおよびTがCHである、AがNであるか、またはA、B、DおよびEが各々CHであり、そしてTがNであり；
Gが低級アルキレンであり；
Xが-NH-であり；

Yが非置換であるか、またはハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される1個または2個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルである。

請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項5】

rが0であり；
nは0から2であり；
mが0であり；
A、B、DおよびEが各々CHであり、そしてTがNであり；
Gがメチレンであり；
RがHであり；
Xが-NRであり；そして

Yが、非置換であるか、または、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロヘキシリ(非置換であるか、または低級アルキルで置換されている)で置換されているフェニルである、

請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項6】

rが0であり；
nが0であり；
mが0であり；
A、B、DおよびEが各々CHであり、そしてTがNであり；
Gがメチレンであり；
Xが-NH-であり；そして

Yが非置換であるか、または、ハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される1個または2個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルである、

請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項7】

Yが、4位をt-ブチルで置換されているフェニルである、請求項6記載の方法または使用。

【請求項8】

Yが、4位をトリフルオロメチルで置換されているフェニルである、請求項6記載の方法または使用。

【請求項9】

MAPキナーゼシグナル伝達経路を介した過剰なシグナル伝達を特徴とする疾患が癌である、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項10】

癌が黒色腫、結腸直腸癌、卵巣癌、神経膠腫、腺癌、肉腫、乳癌および肝臓癌である、

10

20

30

40

50

請求項 9 記載の方法または使用。

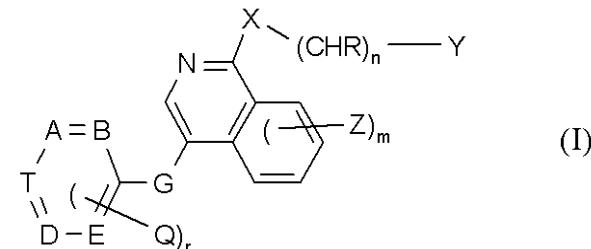
【請求項 11】

癌が黒色腫である、請求項 10 記載の方法または使用。

【請求項 12】

患者における黒色腫を処置する方法であり、(a)患者からの黒色腫組織を試験し、該黒色腫組織が変異体 R A F キナーゼを発現するかまたは野生型 R A F キナーゼを過剰発現するかを決定し、そして(b)該黒色腫組織が野生型 R A F キナーゼを過剰発現するかまたは活性化変異体 B - R A F キナーゼを発現することが判明したとき、患者を有効な R A F キナーゼ阻害量の式(I)

【化 3】



[式中、

r は 0 から 2 であり；

n は 0 から 2 であり；

m は 0 から 4 であり；

A、B、D、E および T は互いに独立して N または C H である。ただし、A、B、D、E および T の 3 個を超えないが少なくとも 1 個が N であり；

G は低級アルキレン、- C H₂ - O -、- C H₂ - S -、- C H₂ - N H -、- S O₂ -、オキサ(- O -)、チア(- S -)または - N R - であるか、またはアシルオキシ、オキソ、ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された低級アルキレンであり；

Q は低級アルキル、とりわけメチルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X は Y、- N (R) -、オキサまたはチオ；好ましくは - N H - であり；

Y は H、非置換または置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - または N, N - ジ - 置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルカンスルホニルまたはアルキルフェニルスルホニルであり、2 個以上の Z が存在するとき (m > 2)、該置換基 Z は同一または異なる。]

の化合物またはその N - オキシドもしくは薬学的に許容される塩で処置することを含む、方法。

【請求項 13】

式(I)

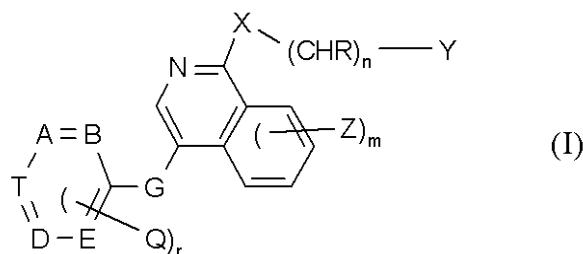
10

20

30

40

【化4】



〔式中、

10

rは0から2であり；

nは0から2であり；

mは0から4であり；

A、B、D、EおよびTは互いに独立してNまたはCHである。ただし、A、B、D、EおよびTの3個を超えないが少なくとも1個がNであり；

Gは低級アルキレン、-CH₂-O-、-CH₂-S-、-CH₂-NH-、-SO₂-、オキサ(-O-)、チア(-S-)または-NR-であるか、またはアシルオキシ、オキソ、ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された低級アルキレンであり；

Qは低級アルキル、とりわけメチルであり；

RはHまたは低級アルキルであり；

20

XはY、-N(R)-、オキサまたはチオ；好ましくは-NH-であり；

YはH、非置換または置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Zはアミノ、モノ-またはジ-置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ-置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルカンスルホニルまたはアルキルフェニルスルホニル、2個以上のZが存在するとき(m>2)、該置換基Zは同一または異なる。〕

30

またはそのN-オキシドもしくは薬学的に許容される塩の、(a)患者からの黒色腫組織を試験し、該黒色腫組織が変異体RAFキナーゼを発現するかまたは野生型RAFキナーゼを過剰発現するかを決定し、そして(b)該黒色腫組織が野生型RAFキナーゼを過剰発現するかまたは活性化変異体B-RAFキナーゼを発現することが判明したとき、該患者を有効なRAFキナーゼ阻害量の式(I)の化合物で処置することを含む、黒色腫を処置するための薬剤の製造における使用。

【請求項14】

rが0から2であり；

40

nが0または1であり；

mが0または1であり；

A、B、DおよびEが各々CHであり、そしてTがNであるか、またはA、DおよびEが各々CHであり、そしてBおよびTがNであるか、またはA、B、EおよびTがCHであり、そしてDがNであるか、またはA、T、DおよびEがCHであり、そしてBがNである；特にA、B、DおよびEが各々CHであり、そしてTがNであるか、またはA、DおよびEが各々CHであり、そしてBおよびTがNであり；

Gが低級アルキレン、-CH₂-NH-、-CH₂-O-、ヒドロキシメチレンまたはベンゾイルオキシ-メチレンであり；

Qがメチルであり；

RがHまたは低級アルキルであり；

50

X が - N R - 、オキサまたはチアであり；

Y が、非置換であるかアミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；非置換または置換低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；シアノ、低級アルケニル、C₈-C₁₂アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルカノイル、フェニルオキシ、ハロ-低級アルキルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルメルカブト、ハロ-低級アルキルメルカブト、ヒドロキシ-低級アルキル、2 個の隣接炭素原子に結合している低級アルカンスルホニル、ハロ-低級アルカンスルホニル、フェニルスルホニルおよび低級アルキレンジオキシからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているか、または、フェニル環に縮合した 5 から 7 員環を形成するように隣接位置がアルキレンまたはアルケニレンで置換されているフェニルであり；

Z がアミノ；N-低級アルキルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ；N,N-ジ-低級アルキルアミノ；N-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N,N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ；ベンゾイルアミノおよびフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノ、いずれの場合にもフェニル基は非置換またはニトロ、アミノ、ハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、カルバモイル、2-ヒドロキシエチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノまたは臭素で置換されている。

請求項 1 2 記載の方法または請求項 1 3 記載の使用。 20

【請求項 1 5】

r が 0 であり；

n が 0 であり；

m が 0 であり；

B、D、E および T が CH である、A が N であるか、または A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であり；

G が低級アルキレンであり；

X が - NH - であり；

Y が、非置換であるか、またはハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルである。 30

請求項 1 2 記載の方法または請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 6】

r が 0 であり；

n は 0 から 2 であり；

m が 0 であり；

A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であり；

G がメチレンであり；

R が H であり；

X が - NR であり；そして

Y が、非置換であるか、または、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロヘキシリル(非置換であるか、または低級アルキルで置換されている)で置換されているフェニルである。 40

請求項 1 2 記載の方法または請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 7】

r が 0 であり；

n が 0 であり；

m が 0 であり；

A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であり；

G がメチレンであり；

X が - NH - であり；そして

Yが非置換であるか、または、ハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される1個または2個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルである、請求項12記載の方法または請求項13記載の使用。

【請求項18】

Yが、4位をt-ブチルで置換されているフェニルである、請求項17記載の方法または使用。

【請求項19】

黒色腫が変異体R A F キナーゼを発現する、請求項12記載の方法または請求項13記載の使用。

【請求項20】

変異体R A F キナーゼが、G 1 3 8 8 A、G 1 3 8 8 T、G 1 3 9 4 C、G 1 3 9 4 A、G 1 3 9 4 T、G 1 4 0 3 C、G 1 4 0 3 A、G 1 7 5 3 A、T 1 7 8 2 G、G 1 7 8 3 C、C 1 7 8 6 G、T 1 7 8 7 G、T 1 7 9 6 AおよびTG 1 7 9 6 - 9 7 A Tからなる群から選択されるB-R A F キナーゼ遺伝子における変異に対応する、請求項19記載の方法または使用。

10

【請求項21】

黒色腫が変異体R A F キナーゼを発現する、請求項18記載の方法または使用。

【請求項22】

変異体R A F キナーゼがV 5 9 9 E 変異である、請求項21記載の方法または使用。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

要約

本発明は、ある化合物がM A P キナーゼシグナル伝達経路において機能するセリン/スレオニンキナーゼであるR A F キナーゼを阻害するという発見、およびM A P キナーゼシグナル伝達経路における過剰なシグナル伝達により特徴付けられる疾患、例えば、ある種の癌のような増殖性疾患の処置のための該化合物の使用に関する。

【0002】

背景技術

細胞は、種々のシグナル伝達経路を使用して、その細胞外環境の種々の状況から核と交信している。これらのシグナルの多くは、リン酸基の移動を介して種々の因子を活性化するタンパク質キナーゼにより伝達されている。適切なキナーゼ活性の阻害によるシグナル伝達の混乱は、bcr-abl キナーゼの阻害剤であり、そのメシリル酸塩としてG L E E V E C (米国で)またはグリベック(GLIVEC)として販売されているイマチニブにより証明されているように、臨床的利点を有することがある。

30

【0003】

M A P キナーゼシグナル伝達経路は、細胞外環境から細胞核に増殖するためのシグナルを送る増殖因子のための経路の一つとして当業者に既知である。増殖因子は細胞表面に位置する経膜レセプターを活性化し、それはカスケードを開始し、それによりR A Sが活性化し、R A F キナーゼを膜に集め、そこでそれが活性化し、次にM E K キナーゼを活性化し、それが続いてE R K キナーゼを活性化する。活性化E R K キナーゼは核に移動でき、そこでそれは種々の遺伝子転写因子を活性化する。この経路における異常が遺伝子転写、細胞増殖を変え、アポトーシスを負に調節し、増殖性および血管形成シグナルを伝達することにより腫瘍原性(tumorigenicity)に関与し得る。R A F キナーゼの阻害がM A P キナーゼシグナル伝達経路を介したシグナル伝達を遮断することが示されている。

40

【0004】

R A F キナーゼファミリーは、C-R A F (R A F - 1としても既知)、B-R A F およびA-R A F と名付けられた3種のメンバーを含むことが既知である。B-R A F キナーゼが、ヒト癌における数個の体細胞点変異の1個により広く活性化されていることが報告

50

されており、試験した黒色腫細胞系の 59% を含む。Davies, H. et al., Nature 417, 94 9-954 (2002) 参照。驚くべきことに、本明細書に記載の方法において有用な化合物が、R A F キナーゼ、特に C - R A F キナーゼならびに野生型および変異 B - R A F キナーゼ、特に V 5 9 9 E 変異体 B - R A F キナーゼの優れた阻害剤であることが判明した。

【0005】

本発明の処置法に有用な化合物は、例えば、その全体を出典明示により本明細書に包含させる WO 00 / 94495、米国公開出願 2002 - 0010191 および WO 01 / 58899 において、血管内皮細胞増殖因子を阻害する能力のために、抗血管形成剤として記載されている。しかしながら、これらの刊行物は、イソキノリン化合物が R A F キナーゼ阻害特性を有することを示唆せず、同化合物が R A F キナーゼ阻害特性に関連する治療的利点を有するであろうことを示唆していない。

【0006】

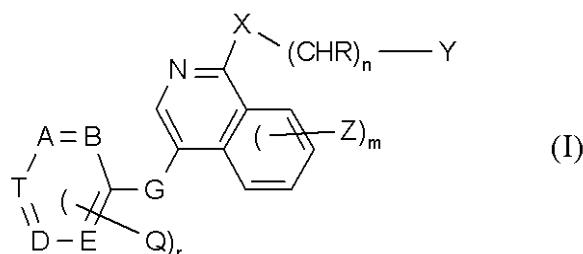
本化合物の R A F キナーゼ阻害特性により、それらは、異常な M A P キナーゼシグナル伝達経路により特徴付けられる増殖性疾患、特に R A F キナーゼの過剰発現または R A F キナーゼの活性化変異体により特徴付けられる多くの癌、例えば、変異した B - R A F を有する黒色腫、とりわけ変異 B - R A F が V 5 9 9 E 変異体であるものの処置のための治療剤として有用である。本発明はまた、異常な M A P キナーゼシグナル伝達経路により特徴付けられる他の状態、特に B - R A F が変異したもの、例えば変異 B - R A F を有する良性のほくろ (Nevi mole) の、該化合物での処置法も提供する。

【0007】

発明の開示

本発明は、M A P キナーゼ経路を介した過剰なシグナル伝達により特徴付けられる疾患有する患者の処置法であり、該患者に、有効な R A F キナーゼ阻害量の式 (I)

【化 1】



[式中、

r は 0 から 2 であり；

n は 0 から 2 であり；

m は 0 から 4 であり；

A、B、D、E および T は互いに独立して N または C H である。ただし、A、B、D、E および T の 3 個を超えないが少なくとも 1 個が N であり；

G は低級アルキレン、- C H₂ - O - 、- C H₂ - S - 、- C H₂ - N H - 、- S O₂ - 、オキサ (- O -)、チア (- S -)または - N R - であるか、またはアシリルオキシ、オキソ、ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された低級アルキレンであり；

Q は低級アルキル、とりわけメチルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X は Y、- N (R) - 、オキサまたはチオ；好ましくは - N H - であり；

Y は H、非置換または置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - または N, N - ジ - 置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級ア

10

20

30

40

50

ルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルカンスルホニルまたはアルキルフェニルスルホニル、2個以上のZが存在するとき($m \geq 2$)、該置換基Zは同一または異なる。】

の化合物またはそのN - オキシドもしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法に関する。

【0008】

本発明はまたMAPキナーゼシグナル伝達経路を介した過剰なシグナル伝達を特徴とする疾患の処置用薬剤の製造のための式(I)の化合物の使用に関する。

【0009】

該患者は、MAPキナーゼ経路を介した過剰なシグナル伝達を特徴とする疾患有する哺乳類、一般にヒトである。これは、ウェスタン・プロット分析または免疫組織化学のような方法による、経路のメンバーの活性化状態特異的抗体により測定できる。このような方法は当業者に既知である。

【0010】

一般に、MAPキナーゼシグナル伝達経路を介した過剰なシグナル伝達を特徴とする疾患有、増殖性疾患、特に増加したRAFキナーゼ活性により特徴付けられる癌、例えば野生型B - またはC - RAFキナーゼを過剰発現する、または活性化変異体RAFキナーゼ、例えば変異体B - RAFキナーゼを発現するものである。変異RAFキナーゼが検出されている癌は、黒色腫、結腸直腸癌、卵巣癌、神経膠腫、腺癌、肉腫、乳癌および肝臓癌を含む。変異B - RAFキナーゼは、とりわけ多くの黒色腫において優勢である。

【0011】

本発明によると、罹患組織サンプルを患者から、例えば、生検または切除術の結果として採り、試験して、同組織が変異体RAFキナーゼ、例えば変異体B - RAFキナーゼを產生するか、または、野生型RAFキナーゼ、例えば野生型B - またはC - RAFキナーゼを過剰発現するかを決定する。試験が、罹患組織において、変異体RAFキナーゼが產生されるか、または、RAFキナーゼが過剰発現していることを示唆するとき、該患者を、本明細書に記載のRAF阻害剤の有効なRAF阻害量を投与することにより処置する。

【0012】

さらに、本発明によるものは、本明細書に記載の式(I)の化合物の、(a)患者からの黒色腫組織を試験し、該黒色腫組織が変異体RAFキナーゼを発現するかまたは野生型RAFキナーゼを過剰発現するかを決定し、そして(b)該黒色腫組織が野生型RAFキナーゼを過剰発現するかまたは活性化変異体B - RAFキナーゼを発現することが判明したとき、該患者を有効なRAFキナーゼ阻害量の式(I)の化合物で処置することを含む、黒色腫を処置するための薬剤の製造における使用である。

【0013】

しかしながら、MAPキナーゼシグナル伝達経路を、カスケードにおける他のキナーゼが同経路における過剰なシグナル伝達の原因であるとき、RAFキナーゼ阻害化合物で下方制御することも可能である。故に、本発明は、さらに、RAFキナーゼの活性化変異または過剰発現以外が原因である、MAPキナーゼシグナル伝達経路における過剰なシグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置法にも関する。

【0014】

組織サンプルを、当業者に一般的に既知の方法により試験する。例えば、B - RAF変異は対立遺伝子特異的PCR、DHP LC、質量分析により検出し、そして野生型B - またはC - RAFの過剰発現は免疫組織化学、免疫蛍光検査、またはウェスタン・プロット分析により検出する。B - RAF変異の検出に特に有用な方法は、実施例D1に記載のポリメラーゼ連鎖反応に基づいた方法である。類似の方法を使用して、カスケードにおける他のキナーゼが変異体であるかまたは過剰発現しているかを決定する。

【0015】

s t o p t

10

20

30

40

50

本発明の特に重要な局面は黒色腫の処置法であり、(a)患者からの黒色腫組織を試験し、該黒色腫組織が変異体R A Fキナーゼを発現するかまたは野生型R A Fキナーゼを過剰発現するかを決定し、そして(b)該黒色腫組織が野生型R A Fキナーゼを過剰発現するかまたは活性化変異体B - R A Fキナーゼを発現することが判明したとき、該患者を有効なR A Fキナーゼ阻害量の本明細書に記載のR A F阻害化合物で処置することを含む、方法に関する。

【0016】

この態様の重要な局面は黒色腫の処置法であり、(a)患者からの黒色腫組織を試験し、該黒色腫組織がB - R A FキナーゼまたはC - R A Fキナーゼ活性を過剰発現するかを決定し、そして(b)該黒色腫組織がB - R A FキナーゼまたはC - R A Fキナーゼ活性を過剰発現することが判明したとき、該患者を有効なR A Fキナーゼ阻害量の本明細書に記載のR A F阻害化合物で処置することを含む、方法である。

【0017】

この態様の他の重要な局面は黒色腫の処置法であり、(a)患者からの黒色腫組織を試験し、該黒色腫組織が変異体B - R A Fキナーゼを発現するかを決定し、そして(b)該黒色腫組織が変異体B - R A Fキナーゼを発現することが判明したとき、該患者を有効なR A Fキナーゼ阻害量の本明細書に記載のR A F阻害化合物で処置することを含む、方法である。

【0018】

一般に、B - R A Fキナーゼ変異は引用したDavies et alの文献に記載されているものの一つである。これらの変異を表1に要約する。

【表1】

表1

| B - R A F 変異 | タンパク質変化 |
|-----------------------|-----------|
| G 1 3 8 8 A | G 4 6 3 E |
| G 1 3 8 8 T | G 4 6 3 V |
| G 1 3 9 4 C | G 4 6 5 A |
| G 1 3 9 4 A | G 4 6 5 E |
| G 1 3 9 4 T | G 4 6 5 V |
| G 1 4 0 3 C | G 4 6 8 A |
| G 1 4 0 3 A | G 4 6 8 E |
| G 1 7 5 3 A | E 5 8 5 K |
| T 1 7 8 2 G | F 5 9 4 L |
| G 1 7 8 3 C | G 5 9 5 R |
| C 1 7 8 6 G | L 5 9 6 V |
| T 1 7 8 7 G | L 5 9 6 R |
| T 1 7 9 6 A | V 5 9 9 E |
| T G 1 7 9 6 - 9 7 A T | V 5 9 9 D |

30 40

【0019】

故に、本発明は、特に活性化変異体B - R A Fキナーゼにより特徴付けられる疾患の処置法であり、患者からの組織サンプルにおけるB - R A Fキナーゼ遺伝子またはタンパク質の変異を検出し、該患者を有効なB - R A Fキナーゼ阻害化合物、とりわけ本明細書に記載の化合物で処置することを含む、方法に関する。

【0020】

本発明の重要な局面は、変異体B - R A Fキナーゼが表1に記載の変異、とりわけV 5 9 9 E変異を示す症例を含む。

【0021】

10

20

30

40

50

本発明の特に重要な局面は、疾患が黒色腫であり、かつ変異体 B - R A F キナーゼが表 1 に記載の変異、とりわけ V 5 9 9 E 変異を示す症例を含む。

【 0 0 2 2 】

したがって、本発明は変異体 B - R A F キナーゼにより特徴付けられる疾患の処置法であり、患者からの組織サンプルにおける G 1 3 8 8 A、G 1 3 8 8 T、G 1 3 9 4 C、G 1 3 9 4 A、G 1 3 9 4 T、G 1 4 0 3 C、G 1 4 0 3 A、G 1 7 5 3 A、T 1 7 8 2 G、G 1 7 8 3 C、C 1 7 8 6 G、T 1 7 8 7 G、T 1 7 9 6 A および T G 1 7 9 6 - 9 7 A T からなる群から選択される B - R A F キナーゼ遺伝子における変異、または R A F キナーゼタンパク質における対応する変異を検出し、該患者を本明細書に記載の有効な B - R A F キナーゼ阻害化合物で処置することを含む、方法を含む。

10

【 0 0 2 3 】

本明細書における内容の範囲内で、式(I)の化合物を記載するためにここで使用する一般的用語は、特記しない限り、下記の意味を有する。

【 0 0 2 4 】

“低級”なる用語は、最大 7 個まで(7 個を含む)、とりわけ最大 4 個まで(4 個を含む)の炭素原子を含む基を意味し、該基は非分枝であるかまたは 1 節所以上分枝している。

【 0 0 2 5 】

複数形での化合物、塩などの言及はすべて常に 1 個の化合物、1 個の塩などを含むと理解すべきである。

【 0 0 2 6 】

(例えば $n = 1$ であり、そして R が低級アルキルである式(I)の化合物(またはその N - オキシド)において)存在し得る不斉炭素原子は、(R)、(S)または(R, S)立体配置、好ましくは(R)または(S)立体配置を有してよい。二重結合または環の置換基は、c i s (= Z)または t r a n s (= E) 形であってよい。したがって、本化合物は異性体混合物の形であるか、純粋異性体の形、好ましくは、エナンチオマー的に純粋なジアステレオマーの形であってよい。

20

【 0 0 2 7 】

指数 r は好ましくは 0 または 1 である。

指数 n は好ましくは 0 または 1、とりわけ 0 である。また 2 であってもよい。

指数 m は好ましくは 0、1 または 2、とりわけ 0、または 1 である。

30

【 0 0 2 8 】

式(I)における環員 A、B、D、E および T のうち、N であるのは 3 個を超えてはならず、他は CH または CQ である。好ましくは、環員 A、B、D および E は各々 CH または CQ であり、そして T は N である。

【 0 0 2 9 】

G が 2 値基 - CH₂ - O - 、 - CH₂ - S - または - CH₂ - NH - であるとき、メチレン基はいずれの場合の環員 A、B、D、E および T を有する環に結合し、一方ヘテロ原子(O、S または NH)は式(I)におけるイソキノリン環に結合する。

【 0 0 3 0 】

低級アルキレン G は分枝鎖であるか、好ましくは、非分枝鎖であってよく、特に、分枝、好ましくは、非分枝 C₁ - C₄ アルキレン、とりわけメチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、トリメチレン(-CH₂-CH₂-CH₂-)またはテトラメチレン(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)である。G は好ましくはメチレンである。低級アルキレン G は好ましくは非置換であるが、アシルオキシ、オキソ、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてよい。

40

【 0 0 3 1 】

アシルオキシ - 置換低級アルキレン G 置換基におけるアシルは、好ましくはアリールカルボニルオキシ(ここで、アリールは下記で定義の通り、とりわけベンゾイルオキシまたは低級アルカノイルオキシ、より特にベンゾイルオキシである)である; アシルオキシ - 置換低級アルキレンはとりわけベンゾイルオキシ - 置換メチレンである。

50

【0032】

ヒドロキシ - 置換低級アルキレンとしての G は好ましくはヒドロキシメチレン(- C H (O H) -)である。

好ましいオキソ - 置換低級アルキレン G 置換基はカルボニル(- C (O) -)である。

ハロゲン - 置換低級アルキレン G 置換基は、モノハロ置換から過ハロ置換アルキレン、例えば、ジフルオロメチレンである。

【0033】

低級アルキルはとりわけ C₁ - C₄ アルキル、例えば n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - プロピル、イソプロピルまたは、とりわけ、メチルまたはエチルでもあり、または、低級アルキルとしての Y の場合、それはとりわけイソペンチルであり得る。

【0034】

アリールは好ましくは 6 から 14 炭素原子を有する芳香族性基、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、フルオレニルまたはフェナントレニル、とりわけフェニルであり、該アリール基は非置換であるか、とりわけアミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - または N,N - ジ - 置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルカンスルホニル、アルキルフェニルスルホニル、低級アルケニル、例えばエテニル、フェニル、アリールアルキル、例えばベンジルまたは 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル、低級アルキルチオ、例えばメチルチオ、低級アルキルシリル、例えばトリメチルシリル、低級アルカノイル、例えばアセチル、非置換または置換シクロアルキル、低級アルキルメルカプト、例えばメチルメルカプト(- S - C H₃)、ハロ - 低級アルキルメルカプト、例えばトリフルオロメチルメルカプト(- S - C F₃)、低級アルカンスルホニル、ハロ - 低級アルカンスルホニル、例えば、とりわけ、トリフルオロメタンスルホニル、ジヒドロキシボラ(- B (O H)₂)、ヘテロシクリル、および環の隣接炭素原子に結合した低級アルキレンジオキシ、例えば、メチレンジオキシから選択される 1 個またはそれ以上の、好ましくは 3 個まで、とりわけ 1 個または 2 個の置換基で置換されているか、または、アリール環に縮合した 5 から 7 員環を形成するように隣接位置がアルキレンまたはアルケニレンで置換されている；アリールは、好ましくは、非置換であるか、または、上記の群から、とりわけハロゲン、とりわけフッ素または塩素；低級アルキル、とりわけメチル、エチル、プロピルまたは t - ブチル；ハロ - 低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル；ヒドロキシ；低級アルコキシ、とりわけメトキシまたはエトキシ；フェニル - 低級アルコキシ；低級アルカノイル、例えばアセチル、フェニルオキシ、ハロ - 低級アルキルオキシ、例えばトリフルオロメトキシまたは 1,1,2,2 - テトラフルオロエチルオキシ、低級アルコキシカルボニル、例えばエトキシカルボニル、低級アルキルメルカプト、例えばメチルメルカプト、ハロ - 低級アルキルメルカプト、例えばトリフルオロメチルメルカプト、ヒドロキシ - 低級アルキル、例えばヒドロキシメチル、低級アルカンスルホニル、例えばメタンスルホニル、ハロ - 低級アルカンスルホニル、例えばトリフルオロメタンスルホニル、フェニルスルホニルから選択された 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で；より特には非置換または置換低級アルキル、とりわけメチル、t - ブチルまたはトリフルオロメチルおよびハロゲン、とりわけフッ素または塩素から選択された 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルである。

【0035】

ヘテロアリールは、好ましくは、結合している環における不飽和ヘテロ環式基であり、好ましくは单または二または三環であり；ここで、少なくとも、式(I)の分子の基に結合している環において、対応するアリール基の 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個から 4 個、とりわけ 1 個または 2 個の炭素原子が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択さ

10

20

30

40

50

れるヘテロ原子により置換され、結合している環は好ましくは4個から12個、とりわけ5個から7個の環原子を有し；ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、アリールの置換基として上記の置換基からなる群から選択される1個またはそれ以上の解くに1個から3個の、同一または異なる置換基で置換されており；そして、とりわけイミダゾリル、チエニル、フリル、ピラニル、チアンスレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、低級アルキル-置換イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、シノリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、フェナンスリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナンスロリニルおよびフラザニルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、これらの環の各々は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する環を介して、式(I)の分子の基に結合しており；ピリジルがとりわけ好ましい。

10

20

30

【0036】

モノ- またはジ- 置換アミノはとりわけ低級アルキル、例えばメチル；ヒドロキシ- 低級アルキル、例えば2-ヒドロキシエチル；フェニル- 低級アルキル；低級アルカノイル、例えばアセチル；ベンゾイル；フェニル基が非置換であるか、または、とりわけ、ニトロおよびアミノから、またはハロゲン、アミノ、N- 低級アルキルアミノ、N,N- ジ- 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから選択される1個またはそれ以上、好ましくは1個または2個の置換基で置換されている置換ベンゾイル；およびフェニル基が非置換であるか、または、とりわけ、ニトロおよびアミノから、またはハロゲン、アミノ、N- 低級アルキルアミノ、N,N- ジ- 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから選択される1個またはそれ以上、好ましくは1個または2個の置換基で置換されているフェニル- 低級アルコキシカルボニルから選択される1個または2個の同一または異なる基で置換されているアミノであり；好ましくはN- 低級アルキルアミノ、例えばN- メチルアミノ、ヒドロキシ- 低級アルキルアミノ、例えば2-ヒドロキシエチルアミノ、フェニル- 低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、N,N- ジ- 低級アルキルアミノ、N- フェニル- 低級アルキル- N- 低級アルキルアミノ、N,N- ジ- 低級アルキルフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノであるか、またはベンゾイルアミノおよびフェニル- 低級アルコキシカルボニルアミノ(ここで、フェニル基はいずれの場合も非置換であるか、または、とりわけ、ニトロまたはアミノで、またはハロゲン、アミノ、N- 低級アルキルアミノ、N,N- ジ- 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルでまたはカルバモイルで、または前記の基の群に変えてまたはそれに加えて、アミノカルボニルアミノで置換されている)から選択される置換基である。

40

50

【0037】

ハロゲンはとりわけフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、より特にはフッ素、塩素または臭素、特にフッ素および塩素である。

【0038】

アルキルは好ましくは最大12個の炭素原子を有し、とりわけ低級アルキル、より特にメチル、またはエチル、n-プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチルである。

【0039】

置換アルキルはとりわけ、1個またはそれ以上、とりわけ、3個までの、とりわけハロゲン、とりわけフッ素、例えばトリフルオロメチルまたはペルフルオロアルキル全般、およびまたアミノ、N- 低級アルキルアミノ、N,N- ジ- 低級アルキルアミノ、N- 低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルおよ

50

びフェニル - 低級アルコキシカルボニルからなる群から選択される置換基を含んでいてよい、低級アルキル、好ましくはメチルである。トリフルオロメチルが重要な置換アルキルである。

【0040】

エーテル化ヒドロキシはとりわけ $C_8 - C_{20}$ アルキルオキシ、例えば n - デシルオキシ、低級アルコキシ(好ましい)、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシまたは n - ペンチルオキシ、フェニル - 低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ、またはフェニルオキシ、または、前記の基に変えてまたはそれに加えて、 $C_8 - C_{20}$ アルキルオキシ、例えば n - デシルオキシ、ハロ - 低級アルコキシ、例えばトリフルオロメチルオキシまたは $1,1,2,2$ - テトラフルオロエトキシである。

10

【0041】

エステル化ヒドロキシはとりわけ低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、例えば $t\text{e}\text{r}\text{t}$ - プトキシカルボニルオキシ、またはフェニル - 低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキシカルボニルオキシである。

【0042】

エステル化カルボキシはとりわけ低級アルコキシカルボニル、例えば $t\text{e}\text{r}\text{t}$ - プトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル、フェニル - 低級アルコキシカルボニルまたはフェニルオキシカルボニルである。

アルカノイルはとりわけアルキル - カルボニル、より特には低級アルカノイル、例えばアセチルである。

20

【0043】

N - モノ - または N,N - ジ - 置換カルバモイルは、とりわけ末端窒素を、1個または2個の置換基低級アルキル、フェニル - 低級アルキルまたはヒドロキシ - 低級アルキルで置換されている。

アルキルフェニルチオはとりわけ低級アルキルフェニルチオである。

アルキルフェニルスルフィニルはとりわけ低級アルキルフェニルスルフィニルである。

【0044】

アルキルフェニルスルホニルはとりわけ低級アルキルフェニルスルホニルである。

ピリジルYは好ましくは3 - または4 - ピリジルである。

【0045】

非置換または置換シクロアルキルは、好ましくは、非置換であるか、または、アリール、とりわけフェニルに関して定義したのと同様に置換されている $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。好ましいのはシクロヘキシリ、またはシクロペンチルまたはシクロプロピルである。また4 - 低級アルキル - シクロヘキシリ、例えば4 - $t\text{e}\text{r}\text{t}$ - プチルシクロヘキシリも好ましい。

30

【0046】

存在するとき、Zは好ましくはアミノ、ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、例えば2 - ヒドロキシエチルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ、ニトロベンゾイルアミノ、例えば3 - ニトロベンゾイルアミノ、アミノベンゾイルアミノ、例えば4 - アミノベンゾイルアミノ、フェニル - 低級アルコキシカルボニルアミノ、例えばベンジルオキシカルボニルアミノ、またはハロゲン、例えば臭素である；好ましくは1個のみの置換基が、とりわけ直前に記載の置換基、とりわけハロゲンが存在する($m = 1$)。Zが存在しない($m = 0$)式(I)の化合物(またはそのN - オキシド)が非常に特に好ましい。

40

【0047】

ヘテロシクリルはとりわけ、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個または2個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環であり、そのヘテロ環は不飽和または完全または部分飽和であってよく、および非置換であるか、または、とりわけ、低級アルキル、例えばメチルで置換されている；2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1,3 - ジオキソラン - 2 - イル、1H - ピラゾール - 3 - イルおよび1 - メチル - ピラゾール - 3 - イルから選択される基が好ましい。

50

【0048】

2個の隣接炭素原子に結合した低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシで置換されているフェニルの形のアリールは、好ましくは3,4-メチレンジオキシフェニルである。

【0049】

式(I)の化合物のN-オキシドは、好ましくは、イソキノリン環窒素または環員A、B、DおよびEを有する環の窒素が酸素原子を有するか、または、記載の窒素原子の1個以上が酸素原子を有する。

【0050】

塩はとりわけ式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)の薬学的に許容される塩である 10
。

【0051】

このような塩は、例えば、塩基性窒素を有する式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)により、好ましくは有機または無機酸との酸付加塩として、とりわけ薬学的に許容される塩として形成される。適当な無機酸は、例えば、塩酸のようなハロゲン化水素酸、例えば；硫酸；またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、グルコン酸、グルコースモノカルボン酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリシン酸、スペリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルカル酸、ガラクトル酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、N-メチルグリシン、アセチルアミノ酢酸、N-アセチルアスパラギン、N-アセチルシスティン、ピルビン酸、アセト酢酸、ホスホセリン、2-または3-グリセロリン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、1-または3-ヒドロキシナフチル-2-カルボン酸、3,4,5-トリメトキシ安息香酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、グルクロン酸、ガラクトロン酸、メタン-またはエタン-スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレンスルホン酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチル-、N-エチル-またはN-プロピル-スルファミン酸、または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。 20

【0052】

カルボキシまたはスルホのような負に荷電した基が存在するとき、塩基との塩、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、またはアンモニアもしくは適当な有機アミン、例えば3級モノアミン、例えばトリエチルアミンまたはトリ(2-ヒドロキシエチル)アミンとのアンモニウム塩、またはヘテロ環塩基、例えばN-エチルピペリジンまたはN,N'-ジメチル-ピペラジンのような、例えば金属またはアンモニウム塩がまた形成できる。 30

【0053】

塩基性基および酸性基が同じ分子内に存在するとき、式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)は分子内塩も形成できる。 40

【0054】

単離または精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えば、ピクリン酸または過塩素酸を使用することも可能である。(所望により医薬組成物の形の)薬学的に許容される塩または遊離化合物のみが治療に使用でき、したがって、これらが好ましい。

【0055】

遊離形の新規化合物および、例えば、新規化合物の精製またはその同定のために中間体として使用できる塩も含むその塩形の密接な関係の観点から、前記および後記で、遊離化合物に関する言及はまた適当であり、予期される限り、その対応する塩も含むと理解すべきである。 50

【0056】

本発明はさらにR A F キナーゼの阻害法であり、R A F キナーゼと式(I)の化合物を接觸させることを含む、方法に関する。好ましくは、R A F キナーゼはB - またはC - R A F キナーゼ、または変異体R A F キナーゼ、とりわけ変異体B - R A F キナーゼ、特にV 5 9 9 E 変異体である。R A F キナーゼは単離されるか、または細胞環境中にある。

【0057】

式(I)の化合物(またはそのN - オキシド)は、上記のような価値のある薬理学的特性を有する。

【0058】

式(I)の化合物(またはそのN - オキシド)をそれ自体、または、1個またはそれ以上の他の治療剤と組み合わせて投与でき、固定された組み合わせを使用するか、または、本発明の化合物と1個またはそれ以上の他の治療剤を時間的に交互に投与するか、または、固定された組み合わせと1個またはそれ以上の他の治療剤の組み合わせ投与も可能である。10
特に、腫瘍処置のための式(I)の化合物(またはそのN - オキシド)の投与は、化学療法剤(1個またはそれ以上の化学療法剤、とりわけ細胞増殖抑制剤との、またはホルモンまたはホルモン様活性を有する化合物との組み合わせ)、放射線療法、免疫療法、外科的処置またはこれらの組み合わせと組み合わせて、同時にまたはそれに加えて、行うことができる。20
長期治療は、直前に記載のような他の治療法と組み合わせたアジュvant療法であるため、同様に可能である。腫瘍緩解後の患者の状態を維持するための処置、または、例えば、危険な状態にある患者の場合における予防的化学療法も可能である。

【0059】

本発明の化合物を組み合わせることができる治療剤として、特に1個またはそれ以上の抗増殖性、細胞増殖抑制性または細胞毒性化合物、例えばポリアミン生合成の阻害剤、異なるタンパク質キナーゼの、とりわけタンパク質キナーゼCの、またはチロシンタンパク質キナーゼの、例えば、表皮成長因子レセプタータンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、増殖因子の、例えば、血管内皮細胞増殖因子の阻害剤、サイトカイン、負の増殖調節剤、例えばTGF - β またはIFN - γ 、アロマターゼ阻害剤、ホルモンまたはホルモン・アナログ、および慣用の細胞増殖抑制剤を考慮する。

【0060】

本発明の化合物は、ヒトの(予防的および、好ましくは、治療的)処置のみを意図するものではなく、また、他の温血動物、例えば、商品として有用な動物、例えば齧歯類、例えば、マウス、ウサギまたはラット、またはモルモットの処置も意図する。30

【0061】

一般に、本発明は、R A F キナーゼ活性の阻害における、式(I)の化合物(またはそのN - オキシド)の使用にも関する。

【0062】

式(I)の化合物(またはそのN - オキシド)は、例えば、元の“宿主”として例えば温血動物、特に、ヒトから得て、マウスに移植した腫瘍を、このような化合物の添加後の増殖の減少について試験でき、したがって、当該化合物に対するそれらの感受性を試験でき、故に、基の宿主における腫瘍疾患の可能性のある治療法のよりよい確認および決定を可能にするための、診断目的で使用できる。40

【0063】

下記に記載の好ましい式(I)の化合物のグループにおいて、例えば、より一般的な定義を、より具体的なまたはとりわけ、好ましいとして示す定義で置き換えるために、上記の一般的定義由来の置換基の定義を便宜的に使用できる；いずれの場合も、好ましいとして上記のまたは実施例の方法で記載のものが優先である。

【0064】

r が 0 から 2 、好ましくは 0 であり；
n が 0 または 1 であり；
m が 1 または、とりわけ、0 であり；

10

20

30

40

50

A、B、DおよびEが各々CHであり、そしてTがNであるか、またはA、DおよびEが各々CHであり、そしてBおよびTがNであるか、またはA、B、EおよびTがCHであり、そしてDがNであるか、またはA、T、DおよびEがCHであり、そしてBがNである；特にA、B、DおよびEが各々CHであり、そしてTがNであるか、またはA、DおよびEが各々CHであり、そしてBおよびTがNであり；

Gが低級アルキレン、とりわけメチレンまたはエチレン(-CH₂-CH₂-)、-CH₂-NH-、-CH₂-O-、ヒドロキシメチレンまたはベンゾイルオキシ-メチレンであり；

Qが、Aに、DにまたはAとDに結合したメチルであり；

RがHまたは低級アルキル、とりわけHまたはメチルであり；

Xが-NR-、オキサまたはチア、特に-NH-であり；

【0065】

Yが、アミノ；低級アルカノイルアミノ、とりわけアセチルアミノ；ハロゲン、とりわけフッ素、塩素または臭素；非置換または置換低級アルキル、とりわけメチル、エチル、プロピル、t-ブチルまたはハロ-低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル；ヒドロキシ；低級アルコキシ、とりわけメトキシまたはエトキシ；フェニル-低級アルコキシ、とりわけベンジルオキシ；シアノ、低級アルケニル、例えばエテニル、C₈-C₁₂アルコキシ、とりわけn-デシルオキシ、低級アルコキシカルボニル、例えばtert-ブトキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、例えばN-メチル-またはN-tert-ブチル-カルバモイル、低級アルカノイル、例えばアセチル、フェニルオキシ、ハロ-低級アルキルオキシ、例えばトリフルオロメトキシまたは1,1,2,2-テトラフルオロエチルオキシ、低級アルコキシカルボニル、例えばエトキシカルボニル、低級アルキルメルカプト、例えばメチルメルカプト、ハロ-低級アルキルメルカプト、例えばトリフルオロメチルメルカプト、ヒドロキシ-低級アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは1-ヒドロキシメチル、低級アルカンスルホニル、例えばメタンスルホニル、ハロ-低級アルカンスルホニル、例えばトリフルオロメタンスルホニル、フェニルスルホニルおよび2個の隣接炭素原子に結合した低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシからなる群から選択される1個または2個の同一または異なる置換基で置換されている、または、フェニル環に縮合した5から7員環を形成するように2個の隣接位置がアルキレンまたはアルケニレンで置換されているフェニル、とりわけハロゲン、例えば塩素または臭素、非置換低級アルキル、例えばメチル、およびハロ-置換低級アルキル、例えばトリフルオロメチルからなる群から選択される1個または2個の置換基で置換されているフェニルであり、Yは、とりわけフェニルまたは、とりわけハロゲン、とりわけフルオロまたはクロロ、および/または非置換もしくは置換低級アルキルである1個または2個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルであり；

Zがアミノ；N-低級アルキルアミノ、例えばN-メチルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ、例えば2-ヒドロキシエチルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ；N,N-ジ-低級アルキルアミノ；N-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N,N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ；またはベンゾイルアミノおよびフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノ(いずれの場合にもフェニル基は非置換であるか、または、とりわけ、ニトロまたはアミノで、またはハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルでまたはカルバモイルで置換されている)からなる群から選択される置換基であるか；またはZはハロゲン、とりわけ臭素；より特にはアミノ、アセチルアミノ、ニトロベンゾイルアミノ、アミノベンゾイルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノまたは臭素である、

式(I)の化合物またはその塩もしくはN-オキシドが好ましい。

【0066】

rが0であり；

10

20

30

40

50

n が 0 であり；

m が 0 であり；

B、D、E および T が CH であるか、そして A が N(3-ピリジル)であるか、またはとりわけ A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N(4-ピリジル)であり；

G が低級アルキレン、とりわけメチレンであり；

X が -NR-、とりわけ -NH- であり；

Y が、非置換であるか、またはハロゲン、とりわけフッ素、または、より特には、塩素または臭素；低級アルキル、とりわけメチル；およびハロ-低級アルキル、とりわけトリフルオロメチルからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニル；とりわけ 4-クロロフェニル、2-、3- または 4-メチルフェニル、4-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、3-ブロモ-5-トリフルオロメチルフェニル、またはより特には 3,5-ジメチルフェニル；または 4-メチル-3-ヨードフェニル、3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルまたは 3-ブロモ-4-エチルフェニルである。

式(I)の化合物またはその塩が特に好ましい。

【0067】

r が 0 であり；

n は 0 から 2 であり；

m が 0 であり；

A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であり；

G がメチレンであり；

R が H であり；

X が -NR-、とりわけ -NH- であり；そして

Y が、非置換であるか、またはハロゲン、とりわけフッ素または塩素で、または低級アルキル、例えばメチルまたはトリフルオロメチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシで置換されているフェニル、例えば 4-クロロフェニル、4-メトキシフェニルまたは 4-トリフルオロメトキシフェニル；ナフチル；非置換であるか、または低級アルキル、とりわけ tert-ブチルで置換されているシクロヘキシリル、例えば 4-tert-ブチル-シクロヘキシリル；非置換であるか、またはハロゲン、とりわけフッ素で置換されているインドリル、とりわけ 6-フルオロインドール-3-イル；または低級アルキル、とりわけイソペンチルである。

式(I)の化合物、または、塩形成基が存在するときその塩が特に好ましい。

【0068】

特に、

r が 0 であり；

n が 0 であり；

m が 0 であり；

B、D、E および T が CH である、A が N であるか、または A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であり；

G が低級アルキレンであり；

X が -NH- であり；

Y が、非置換であるか、またはハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルである、式(I)の化合物も好ましい。

【0069】

r が 0 であり；

n は 0 から 2 であり；

m が 0 であり；

A、B、D および E が各々 CH であり、そして T が N であり；

G がメチレンであり；

10

20

30

40

50

R が H であり；

X が - N R であり；そして

Y が、非置換であるか、または、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロヘキシリ（非置換であるか、または低級アルキルで置換されている）で置換されているフェニルである。

式(I)の化合物も好ましい。

【0070】

特に、とりわけ有用な化合物は、

r が 0 であり；

n が 0 であり；

m が 0 であり；

A、B、D および E が各々 C H であり、そして T が N であり；

G がメチレンであり；

X が - N H - であり；そして

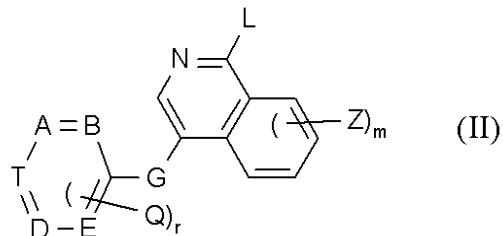
Y が非置換であるか、または、ハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルであるものを含む。特に好ましいのは、Y が、4 位を t - ブチルで置換されているフェニルであるまたはトリフルオロメチルである、このような化合物を含む。

【0071】

本発明の方法は、それ自体他の化合物について既知の方法で、特に、

a) 式II

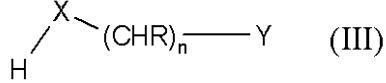
【化2】



(式中、r、m、A、B、D、E、T、G、Q および Z は式(I)の化合物について上記で定義の通りであり、そして L は、親核性 (nucleofugal) 脱離基である。)

の化合物と、式III

【化3】



(式中、n、R、X および Y は式(I)の化合物について上記で定義の通りである。)

の化合物を反応させ、反応に参加しない式IIおよび式IIIの化合物の官能基は、必要であれば、保護された形であり、そして、存在するすべての保護基を除去し、ここで、方法 a) に記載の出発化合物はまた塩形成基が存在し、塩形での反応が可能であるとき、塩の形であってもよく；

そして、所望により、得られた式(I)の化合物、またはその N - オキシドを異なる式(I)の化合物またはその N - オキシドに変換し、遊離の式(I)の化合物、またはその N - オキシドを塩に変換し、得られた式(I)の化合物またはその N - オキシドの塩を遊離化合物または異なる塩に変換し、および / または式(I)の化合物またはその N - オキシドの異性体の混合物を個々の異性体に分離することにより製造できる。

【0072】

変法の詳細な記載：

10

20

30

40

50

下記の製造法のより詳細な記載において、r、n、m、A、B、D、E、G、Q、R、X、YおよびZは、特記しない限り、式(I)の化合物について定義の通りである。

【0073】

方法a)

式IIの化合物において、親核性脱離基Lはとりわけハロゲン、より特には臭素、ヨウ素または、非常に特には塩素である。

【0074】

式IIの化合物と式IIIの化合物の反応は、適当な不活性極性溶媒、とりわけアルコール、例えば低級アルカノール、例えばメタノール、プロパノール、または、とりわけ、エタノールまたはn-ブタノール中で行うか、または特に反応物の一方が液体系であるとき、溶媒の添加なしに融解して行う。反応は高温で、好ましくは約60から還流温度、例えば還流条件下に、または約90から約110の温度で行う。式IIIの化合物はまた塩の形で、例えばハロゲン化水素のような強酸との酸付加塩の形で、例えば塩酸塩の形で使用でき、または対応する酸、例えば塩酸を、適当な溶媒、例えばエーテル、例えばジオキサンに添加できる。

【0075】

式IIおよび/または式IIIの化合物中の1個またはそれ以上の官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプトが保護形で存在するか、反応に参加すべきでないために保護された形で存在すべきであるとき、該保護基は、ペプチド合成において、また、セファロスボリンおよびペニシリン、ならびに核酸誘導体および糖の合成において一般的に使用される基である。該保護基は前駆体にすでに存在していてよく、望ましくない副次反応、例えばアシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解などに対して当該官能基を保護するためである。その反応を避けるべき、出発物質における官能基、とりわけカルボキシ、アミノ、ヒドロキシおよびメルカプト基のための保護基は、ペプチド化合物、セファロスボリン、ペニシリンまたは核酸誘導体および糖の合成において通常使用される保護基(慣用の保護基)を含む。保護基は前駆体にすでに存在してよく、当該官能基を望ましくない副次反応、例えばアシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解などに対して当該反応基を保護するためである。ある場合、保護基は反応の選択性的、例えば立体選択性的な進行をもたらし得る。容易に除去でき、すなわち、望ましくない副次反応なしに、例えば、加溶媒分解により、還元により、光分解により、または、酵素的に、例えば、生理学的条件に準じた条件下で除去でき、最終産物に存在しないのが保護基の特徴である。当業者は、どの保護基が前記および後記の反応に適しているか知っており、または容易に見つけることができる。

【0076】

保護基による官能基の保護、保護基自体、およびその除去のための反応は、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, Th. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, "The Peptides"; Volume 3 (E. Gross and J. Meienhofer, eds.), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basle 1982, およびJochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974のような標準参考書に記載されている。

【0077】

実施例に記載の保護基を好ましくは導入し、必要であれば、記載の方法に準じて除去する。

【0078】

付加的工程

所望により行う付加的工程において、反応に参加しない出発化合物における官能基は保

10

20

30

40

50

護されていないまたは保護された形で、例えば、方法 a)の下に上記の保護基の 1 個またはそれ以上で保護されている。このような保護基のすべてまたはいくつかを次いで方法 a)の下に記載の方法の 1 個で除去する。

【 0 0 7 9 】

塩形成基を有する式(I)の化合物(またはその N - オキシド)の塩は、それ自体既知の方法で製造できる。例えば、式(I)の化合物またはその N - オキシドの酸付加塩は、例えば、酸または適当なアニオン交換試薬での処理により得ることができる。2 個の酸分子を有する塩(例えば式(I)の化合物の(またはその N - オキシドの)ジハライド)を式(I)の化合物(またはその N - オキシド)あたり 1 個の酸分子を有する塩(例えばモノハライド)に変換することも可能である; これは、例えば、融解状態に加熱することにより、または、例えば、固体形を高真空中で高温、例えば 130 から 170 に加熱することにより、式(I)の化合物の(またはその N - オキシドの)分子あたり 1 個の酸の分子が放出することにより、達成できる。10

【 0 0 8 0 】

塩は、遊離化合物に、慣用法で、例えば適当な塩基性試薬で、例えばアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素塩または水酸化物、例えば炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムで処理することにより変換できる。

【 0 0 8 1 】

立体異性体混合物、例えばジアステレオマーの混合物を、それ自体既知の方法で、適当な分離法の手段により対応する異性体に分離できる。例えば、ジアステレオマー混合物を個々のジアステレオマーに、分画結晶化、クロマトグラフィー、溶媒分配などにより分離できる。該分離は、出発物質の一つの段階または式(I)の化合物それ自体の場合のいずれかで行うことができる。エナンチオマーは、ジアステレオマー塩の形成により、例えばエナンチオマー的に純粋なキラル酸との塩の形成により、またはクロマトグラフ的方法により、例えばキラルリガンドのクロマトグラフ担体物質上のクロマトグラフィー、例えば HPLC により分離できる。20

【 0 0 8 2 】

式(I)の化合物は、対応する N - オキシドに変換できる。反応は適当な酸化剤、好ましくは過酸化物、例えば m - クロロ過安息香酸で、適当な溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えばクロロホルムまたは塩化メチレン中、または低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸中、好ましくは 0 から反応混合物の沸点の温度、とりわけほぼ室温で行う。30

【 0 0 8 3 】

Z が低級アルカノイルアミノである式(I)の化合物(またはその N - オキシド)を、例えば無機酸、とりわけ塩酸(HCl)での、水溶液(さらなる溶媒の添加も可能である)中での、好ましくは高温、例えば還流下での加水分解により、対応するアミノ化合物(Z = アミノ)に加水分解できる。

【 0 0 8 4 】

Z が低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキルおよびフェニル - 低級アルキルから選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているアミノである式(I)の化合物(またはその N - オキシド)を、例えば、低級アルキルハライド、ヒドロキシ - 低級アルキルハライド(必要であればヒドロキシ - 保護されている(方法 a)参照))、またはフェニル - 低級アルキルハライドとの、方法 a)の下に記載のものに準じた反応条件下での反応により、アミノ基が対応して置換されている化合物に変換できる。アミノ基 Z での 2 - ヒドロキシ - 低級アルキル置換基の挿入のために、エポキシド(例えばエチレンオキシド)から出発した添加も可能である。該添加は、とりわけ水溶液中および / または極性溶媒、例えば、アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはエチレングリコール、エーテル、例えばジオキサン、アミド、例えばジメチルホルムアミド、またはフェノール、例えばフェノールの存在下、または、無水条件下、非極性溶媒、例えばベンゼンおよびトルエン中、またはベンゼン / 水エマルジョン中、所望により酸性または塩基性触媒の、例えばアルカリ溶液、例えば水酸化ナトリウム溶液の存在下、またはヒ40

ドラジンに浸した固相触媒、例えば酸化アルミニウムの存在下、エーテル、例えばジエチルエーテル中、一般に約0℃から当該反応混合物の沸点までの温度、好ましくは20℃から還流温度で、適当であれば加圧下、例えばボンベ管中で(それにより沸点も超えてよい)、および/または不活性ガス、例えば窒素またはアルゴンの存在下に行う。アミノ基Zの低級アルカンアルデヒド、フェニル-低級アルカンアルデヒドまたはヒドロキシ-低級アルカンアルデヒド(必要であればヒドロキシ-保護されている)での還元的アルキル化也可能である。該還元的アルキル化は、好ましくは炭素、または重金属触媒、例えばラネイニッケルのような支持体に結合した、好ましくは触媒、とりわけ貴金属触媒、例えばプラチナまたは、とりわけ、パラジウムの存在下、常圧または0.1から10メガパスカル(MPa)の加圧下の水素化と共に、または錯体ハイドライド、ボロンハイドライド、とりわけアルカリ金属シアノボロハイドライド、例えばナトリウムシアノボロハイドライドの手段による、適当な酸、好ましくは相対的に弱い酸、例えば低級アルカンカルボン酸または、とりわけ、スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸中；慣用の溶媒、例えばアルコール、例えばメタノールまたはエタノール、またはエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフラン中、水の存在下または非存在下の還元と共に進行。

【0085】

式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)において、アミノ基Zを、アシリル化により、低級アルカノイル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたはフェニル-低級アルコキシカルボニル(ここで、フェニル基は非置換または置換されている)で置換されているアミノ基に変換できる。対応する酸は遊離カルボキシ基を含むか、その反応性誘導体の形、例えば誘導体化活性エステルまたは反応性無水物の形、また反応性環状アミドの形である。反応性酸誘導体もインサイチュで形成できる。活性エステルは、とりわけエステル化すべき基の結合炭素原子が不飽和であるエステル、例えばビニルエステルタイプ、例えばビニルエステル(例えば、対応するエステルの酢酸ビニルによるエステル交換により得ることができる；活性化ビニルエステル法)、カルバモイルエステル(例えば、対応する酸をイソキサゾリウム試薬で処理することにより得ることができる；1,2-オキサゾリウムまたはWoodward法)、または1-低級アルコキシビニルエステル(例えば、対応する酸を低級アルコキシアセチレンで処理することにより得ることができる；エトキシアセチレン法)、またはアミジノタイプのエステル、例えばN,N'-ジ置換アミジノエステル(例えば、対応する酸を適当なN,N'-ジ置換カルボジイミド、例えばN,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミドまたは、とりわけ、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドで処理することにより得ることができる；カルボジイミド法)またはN,N-ジ置換アミジノエステル(例えば、対応する酸をN,N-ジ置換シアナミドで処理することにより得ることができる；シアナミド法)、求電子置換基で適切に置換された適当なアリールエステル、とりわけフェニルエステル(例えば、対応する酸を適当に置換されたフェノール、例えば4-ニトロフェノール、4-メチルスルホニルフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,3,4,5,6-ペンタクロロフェノールまたは4-フェニルジアゾフェノールで、縮合剤、例えばN,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミドの存在下に処理することにより得ることができる；活性化アリールエステル法)、シアノメチルエステル(例えば、対応する酸を、クロロアセトニトリルで、塩基の存在下に処理することにより得ることができる；シアノメチルエステル法)、チオエステル、とりわけ非置換または置換された、例えばニトロ-置換された、フェニルチオエステル(例えば、対応する酸を、非置換または置換された、例えばニトロ-置換された、チオフェノールで処理することにより、とりわけ無水物またはカルボジイミド法により得ることができる；活性化チオールエステル法)、または、とりわけ、アミノまたはアミドエステル(例えば、対応する酸を、N-ヒドロキシアミノまたはN-ヒドロキシアミド化合物、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシペリジン、N-ヒドロキシタルイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンズトリアゾン-4-オンで処理することにより、例えば無水物またはカルボジイミド法により得ることができる；活性化N-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシエステル法)である。

【0086】

分子内エステル、例えば - ラクトンも使用できる。酸の無水物は対称であるか、好ましくは、これらの酸無水物の混合物、例えば無機酸、例えば酸ハライド、とりわけ酸クロライド(例えば、対応する酸を塩化チオニル、五塩化リン、ホスゲンまたは塩化オキサリルで処理することにより得ることができる；酸クロライド法)、アジド(例えば、対応する酸エステルから対応するヒドラジドを介し、その含窒素酸での処理により得ることができる；アジド法)との無水物、炭酸セミエステル、例えば炭酸低級アルキルセミエステル(とりわけクロロホルム酸メチルエステル)(例えば、対応する酸をクロロホルム酸低級アルキルエステルでまたは1 - 低級アルコキシカルボニル - 2 - 低級アルコキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリンで処理することにより得ることができる；混合O - アルキル炭酸無水物法)との無水物、または二ハロゲン化、とりわけ二塩素化、リン酸(例えば、対応する酸をオキシ塩化リンで処理することにより得ることができる；オキシ塩化リン法)との無水物、他のリン酸誘導体(例えばフェニルN - フェニルホスホロアミドクロリデートで、または、またはアルキルリン酸アミドをスルホン酸無水物および/またはラセミ化 - 減少添加剤、例えばN - ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、またはシアノホスホン酸ジエチルエステルの存在下反応させることにより得られるもの)とのまたは亜リン酸誘導体との無水物、または有機酸との無水物、例えば、有機カルボン酸(例えば、対応する酸を非置換または置換低級アルカン - またはフェニル - 低級アルカン - カルボン酸ハライド、例えばフェニル酢酸、ピバリン酸またはトリフルオロ酢酸クロライドで処理することにより得ることができる；混合カルボン酸無水物法)または有機スルホン酸(例えば、対応する酸の塩、例えばアルカリ金属塩を適当な有機スルホン酸ハライド、例えば低級アルカン - またはアリール - 、例えばメタン - またはp - トルエン - スルホン酸クロライドで処理することにより得ることができる；混合スルホン酸無水物法)との無水物、ならびに、対称無水物(例えば、対応する酸を、カルボジイミドまたは1 - ジエチルアミノプロピンの存在下に縮合することにより得ることができる；対称性無水物法)であってよい。

【0087】

適当な環状アミドは、とりわけ芳香族性性質の5員ジアザ環を有するアミド、例えば、イミダゾールを有するアミド、例えばイミダゾール(例えば、対応する酸をN , N' - カルボニルジイミダゾールで処理することにより得ることができる；イミダゾール法)、またはピラゾール、例えば3 , 5 - ジメチルピラゾール(例えば、酸ヒドラジドを介して、アセチルアセトンでの処理により得ることができる；ピラゾリド法)とのアミドである。記載のように、アシリル化剤として使用するカルボン酸の誘導体はインサイチュでも形成できる。例えば、N , N' - ジ置換アミジノエステルは、インサイチュで、式(I)の出発物質の混合物と、アシリル化剤として使用する酸を、適当な適当なN , N' - ジ置換カルボジイミド、例えばN , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは、とりわけ、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミドの存在下に反応させることにより、インサイチュで形成できる。さらに、アシリル化剤として使用する酸のアミノまたはアミドエステルは、アシリル化する式(I)の出発物質の存在下、対応する酸と、アミノ出発物質を、N , N' - ジ置換カルボジイミド、例えばN , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、およびN - ヒドロキシアミンまたはN - ヒドロキシアミド、例えばN - ヒドロキシスクシンイミドの存在下、所望により、適当な塩基、例えば4 - ジメチルアミノピリジンの存在下に反応させることにより形成できる。その上、活性化も、N , N , N' , N' - テトラアルキルウロニウム化合物、例えばO - ベンズトリアゾール - 1 - イル - N , N , N' , N' - テトラ - メチル - ウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(1 , 8 - ジアザビシクロ[5 . 4 . 0]ウンデカ - 7 - エン - (1 , 5 , 5))またはO - (3 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベンズトリアゾリン - 3 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートとの反応により達成できる。

【0088】

10

20

30

40

50

最後に、カルボン酸のリン酸無水物は、アルキルリン酸アミド、例えばヘキサメチルリン酸トリアミドを、スルホン酸無水物、例えば4-トルエンスルホン酸無水物の存在下、塩、例えばテトラフルオロボレート、例えばナトリウムテトラフルオロボレートと、またはヘキサメチルリン酸トリアミドの異なる誘導体、例えばベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオリドと、好ましくはラセミ化・減少添加剤、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下に反応させることにより、インサイチュで製造できる。所望により、有機塩基、好ましくは3級アミン、例えばトリ-低級アルキルアミン、とりわけエチルジイソプロピルアミンまたは、より特には、トリエチルアミン、および/またはヘテロ環式塩基、例えば4-ジメチルアミノピリジンまたは、好ましくは、N-メチルモルホリンまたはピリジンを添加する。縮合は、好ましくは不活性、非プロトン性、好ましくは無水溶媒または溶媒混合物中、例えばカルボン酸アミド、例えばホルムアミドまたはジメチルホルムアミド、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、炭素テトラクロライドまたはクロロベンゼン、ケトン、例えばアセトン、環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、エステル、例えば酢酸エチル、またはニトリル、例えばアセトニトリル中、またはそれらの混合物中、適当であれば低温または高温で、例えば約-40から約+100、好ましくは約-10から約+70の温度で、アリールスルホニルエステルを使用するときはまた約+100から+200の温度で、とりわけ10から30の温度で、および、適当であれば、不活性ガス雰囲気、例えば窒素またはアルゴン雰囲気下、行う。水性、例えばアルコール性、溶媒、例えばエタノール、または芳香族性溶媒、例えばベンゼンまたはトルエンも可能である。
10
20

【0089】

式(I)の化合物中の二トロ基Zは、例えば金属または選択的水素化により；例えばマグネシウム/硫酸アンモニウムの水/アルコール混合物、例えばメタノール/水中の溶液との、高温、例えば30から60での反応により(Synth. Commun. 25(2), 4025-4028 (1995)参照)；亜鉛/ボロハイドライドの酸アミド、例えばジメチルホルムアミド溶液との、室温より低い温度、例えば約0での反応により；、例えば水/塩化メチレン混合物中、高温、例えば25から35での1,1'-ジオクチル-4,4'-ビピリジニウムジブロミド/四チオン酸ナトリウム/炭酸カリウムの水/ハロゲン化炭化水素混合物により(Tetrahedron Lett. 34(46), 7445-7446 (1993)参照)；アルコール、例えばメタノール/水中、0から40の好ましい温度でのクロライド形のAmberlyte IRA-400イオン交換体上の水素化ホウ素ナトリウムにより(Synthetic Commun. 19(5/6), 805-811 (1989))；ハロゲン化炭化水素/アルコール混合物、例えば塩化メチレン/メタノール中、10から35の好ましい温度でのカリウムボロハイドライドにより(Synthetic Commun. 19(17), 3047-3050 (1989)参照)；ジオキサン中、水素化ホウ素ナトリウムにより；テトラヒドロフラン中、ボランにより；Pd/Cの存在下、アルコール中、0から35の好ましい温度およびギ酸アンモニウムの存在下、水素化により(Tetrahedron Lett. 25(32), 3415-3418 (1989))；エーテル、例えばテトラヒドロフラン中、四塩化チタン/水素化リチウムアルミニウムまたは四塩化チタン/マグネシウムにより(Bull. Chem. Soc. Belg. 97(1), 51-53 (1988)参照)；または高温、好ましくは還流下の塩化鉄アンモニウム/水により(Synth. Commun. 22, 3189-3195 (1992))、アミノ基に還元できる。
30
40

【0090】

Gがアシリルオキシ-置換低級アルキルであり、他の基が式(I)について定義の通りである式(I)の化合物において、アシリル基を加水分解により除去し、Gがヒドロキシ-置換低級アルキレンである対応する式(I)の化合物を産生できる。該加水分解は、好ましくは慣用の条件下、例えば酸または塩基、例えば、HClまたはNaOHの存在下、水溶液または適当な溶媒または溶媒混合物中で行う。

【0091】

Gがアシリルオキシ-置換低級アルキルである式(I)の化合物から、Gが低級アルキレンである式(I)の化合物を製造することも可能である。この場合の反応は、慣用の溶媒また
50

は溶媒混合物中の、好ましくは触媒的水素化(適当な触媒の存在下の水素)により行う。

【0092】

一般法条件

本明細書に記載のすべての方法は、それ自体既知の、好ましくは具体的に記載の条件下、溶媒または希釈剤(好ましくは使用する試薬に不活性であり、そのための溶媒である)の非存在下、または、通常存在下、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、例えばH⁺形の、例えばカチオン交換体の非存在下または存在下、反応の性質および/または試薬に依存して、低温、常温または高温で、例えば約-100から約190、好ましくは約-80から約150、例えば-80から-60、室温、-20から40

または使用する溶媒の還流温度で、常圧または密封容器中、適当であれば加圧下、および/または不活性雰囲気下、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下に行う。

【0093】

すべての出発物質および中間体化合物において、塩形成基が存在するとき、塩が存在できる。塩はまたこのような化合物の反応中にも、反応がそれにより妨害されない限り、存在できる。

【0094】

反応の全段階中、形成される異性体混合物を個々の異性体に、例えば、ジアステレオマーまたはエナンチオマーに、または、異性体の任意の所望の混合物に、例えば、ラセミ体またはジアステレオマー混合物に、例えば、“付加的工程”の下に記載の方法に準じて分離できる。

【0095】

ある場合、例えば水素化の場合、個々の異性体を容易に得るために、立体選択的反応を達成することが可能である。

【0096】

特定の反応に適当な溶媒は、方法の記載において別の指示がない限り、例えば、水、エステル、例えば低級アルキル低級アルカノエート、例えばジ酢酸エチル、エーテル、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフラン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたは1-または2-プロパノール、ニトリル、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、酸アミド、例えばジメチルホルムアミド、塩基、例えばヘテロ環式窒素塩基、例えばピリジン、カルボン酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば酢酸無水物、環状、直鎖状または分枝鎖状炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、またはこれらの溶媒の混合物、例えば水溶液から選択できる。このような溶媒混合物はまた、例えばクロマトグラフィーまたは分配による後処理に使用できる。

【0097】

本発明はまた任意の段階で中間体として得られる化合物を出発物質として使用して残りの工程を行うか、または、任意の段階で工程を中断するか、または、出発物質を反応条件下で製造するか、または、反応性誘導体もしくは塩の形で使用するか、または、本発明の方法により得られる化合物を、該方法の条件下で製造し、さらにインサイチュで処理する形のものにも関する。上記で好ましいと、特に、とりわけ好ましいと、より特に好ましいおよび/または非常に特に好ましいと定義の化合物をもたらす出発物質を使用することが好ましい。

【0098】

式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)の製造は、好ましくは実施例に記載の工程および段階に準じて行う。

【0099】

その塩を含む式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)はまた水和物の形で得ることができ、または、これらの結晶は、例えば、結晶化に使用した溶媒を含み得る(溶媒和物の形の存在)。

10

20

30

40

50

【0100】

医薬組成物、方法および使用

本発明はまた活性成分として式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)を含み、とりわけ最初に記載の疾患の処置に使用できる医薬組成物にも関する。温血動物、とりわけヒトに経腸、例えば経鼻、バッカル、直腸、または、とりわけ、経口、および非経腸、例えば静脈内、筋肉内または皮下投与するための組成物が特に好ましい。該組成物は活性成分をそのまま、または、好ましくは、薬学的に許容される担体と共に含む。活性成分の投与量は処置すべき疾患および種、その年齢、体重、個々の状態、個々の薬物動態データおよび投与の形態に依存する。

【0101】

本発明は、ヒトまたは動物を予防的に、または、とりわけ、治療的に処置するための方法に使用するための医薬組成物、その製造法(とりわけ腫瘍処置用組成物の形への)および上記疾患、とりわけ腫瘍疾患、より特には上記のものを処置する方法にも関する。

【0102】

本発明はまた、式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)を活性要素(活性成分)として含む、医薬組成物の製造法および式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)のそのための使用にも関する。

【0103】

異常なMAPキナーゼシグナル伝達経路、とりわけ腫瘍疾患、最も特には黒色腫を有する温血動物または特にヒトもしくは商品として有用な哺乳類に投与するのに適した、式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)、または塩形成基が存在するときその薬学的に許容される塩を、RAFキナーゼ、特に変異体RAFキナーゼの阻害に有効な量、少なくとも1個の薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物が好ましい。

【0104】

活性成分として新規式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)またはその薬学的に許容される塩を、記載の疾患に対する予防的またはとりわけ治療的有効量で含む、このような処置を必要とする、とりわけこののような疾患を有する、温血動物、とりわけヒトまたは商品として有用な哺乳類の腫瘍疾患および他の増殖性疾患の予防的、とりわけ治療的処置用医薬組成物も好ましい。

【0105】

医薬組成物は約1%から約95%活性成分を含み、1回投与形である投与形は好ましくは約20%から約90%活性成分を含み、1回投与形ではない投与形は好ましくは約5%から約20%活性成分を含む。単位投与形は、例えば、糖衣錠、錠剤、アンプル、バイアル、坐薬またはカプセルである。他の投与形は、例えば、軟膏、クリーム、泥膏、フォーム、チンキ、口紅型、ドロップ、スプレー、分散剤などである。例は、約0.05gから約1.0gの活性成分を含む、カプセルである。

【0106】

本発明の医薬組成物は、それ自体既知の方法で、例えば、慣用の混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥工程の手段により製造する。

【0107】

活性成分の溶液を好ましくは使用し、それに加えて、懸濁液または分散剤、とりわけ等張性水溶液、分散剤または懸濁液も使用し、これは、例えば、活性物質を単独でまたは担体、例えばマンニトールを含む凍結乾燥組成物の場合、使用前に調製できる。該医薬組成物は滅菌されていてよく、および/または、賦形剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤および/または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでいてよく、それ自体既知の方法で、例えば慣用の溶解または凍結乾燥工程の手段により製造できる。記載の溶液または懸濁液は増粘性物質、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチン、または可溶化剤、例えばTween 80[ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート; ICI Americas, Inc, USAの商標]を含んでよい。

10

20

30

40

50

【0108】

油状成分として植物油、合成油または半合成油を含む油中の懸濁液は、注射目的で慣用である。特に記載し得るのは、とりわけ酸部分として、8個から22個、とりわけ12個から22個の炭素原子を含む長鎖脂肪酸、例えばラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペントデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸または対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、プラッシジン酸またはリノレイン酸を、所望により、抗酸化剤、例えばビタミンE、-カロテンまたは3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエンと共に含む、液体脂肪酸エステルである。これらの脂肪酸エステルのアルコール部分は、最大6個の炭素原子を含み、モノ-またはポリ-ハイドリック(hydric)、例えばモノ-、ジ-またはトリ-ハイドリック、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールまたはペンタノールまたはそれらの異性体であるが、また、特にとりわけグリコールおよびグリセロールである。特記し得る脂肪酸エステルの例は、したがって：エチルオレエート、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、“Labrafil M 2375”(Gattefosse, Paris)のポリオキシエチレングリセロールトリオレエート)、“Labrafil M 1944 CS”(杏仁油のアルコール分解により製造し、グリセリドおよびポリエチレングリコールエステルから成る不飽和ポリグリコール化グリセリド；Gattefosse, France)、“Labrasol”(TCMのアルコール分解により製造し、グリセリドおよびポリエチレングリコールエステルから成る飽和ポリグリコール化グリセリド；Gattefosse, France)および/または“Miglyol 812”(Huels AG, GermanyのC₈からC₁₂の鎖長を有する飽和脂肪酸のトリグリセリド)であるが、また、とりわけ植物油、例えば綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、ダイズ油および、より特には、ピーナッツ油である。

10

20

30

40

【0109】

注射用組成物の製造は、慣用の方法で、滅菌条件下を行い、またその例えはアンプルまたはバイアルへの注入およびその容器の密封にも当てはまる。

【0110】

経口投与用医薬組成物は、例えば、活性成分と1個またはそれ以上の固体担体を合わせ、適当であれば、得られた混合物を造粒し、該混合物または顆粒を、望むとき、必要に応じてさらなる賦形剤を添加し、錠剤または糖衣錠コアに加工することにより得ることができる。

【0111】

適当な担体は、とりわけ充填剤、例えば糖、例えばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤および/またはリン酸カルシウム、例えば三リン酸カルシウムまたはリン酸水素カルシウム、また結合剤、例えばデンプン、例えばトウモロコシ、小麦、コメまたはジャガイモデンプン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン、および/または、所望により、崩壊剤、例えば上記のデンプン、またカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。さらなる賦形剤はとりわけ流動調節剤および滑剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、および/またはポリエチレングリコール、またはその誘導体である。

【0112】

糖衣錠は、適当な、所望により腸溶性のコーティングを施してよく、それは、とりわけアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタンを含む濃縮糖溶液、または、適当な有機溶媒または溶媒混合物中のコーティング溶液、または、腸溶性コーティングの調製のために、適当なセルロース製剤、例えば酢酸フタル酸セルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液を使用する。着色剤または色素を、例えば、同定目的で、または、活性成分の異なる投与量を示すために錠剤または糖衣錠コーティングに添加してよい。

【0113】

50

経口投与用医薬組成物はまた硬ゼラチンカプセルおよび、ゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールから成る軟密封カプセルもある。硬ゼラチンカプセルは、例えば充填剤、例えばトウモロコシデンプン、結合剤および/または流動促進剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム、および所望により安定化剤と混合された、顆粒の形の活性成分を含み得る。軟カプセルにおいて、活性成分は好ましくは適當な液体賦形剤、例えば脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールまたはエチレングリコールもしくはプロピレングリコールの脂肪酸エステルに溶解または懸濁し、同様に安定化剤および界面活性剤、例えばポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルタイプのものを添加することが可能である。

【0114】

適當な直腸投与可能医薬組成物は、例えば、活性成分と坐薬基剤の組み合わせから成る坐薬である。適當な坐薬基剤は、例えば、天然または合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールまたは高級アルカノールである。

【0115】

非経腸投与に関して、とりわけ水溶性形、例えば、水溶性塩の形の活性成分の水性溶液、または、増粘性物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールおよび/またはデキストラン、および、所望により、安定化剤を含む、水性注射懸濁剤の形がある。活性成分は、所望により、賦形剤と共に、また、凍結乾燥物の形であり、適當な溶媒の添加により非経腸投与の前に溶液にしてよい。

【0116】

例えば、非経腸投与に使用する溶液はまた輸液として使用できる。

【0117】

好ましい防腐剤は、例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、または殺菌剤、例えばソルビン酸または安息香酸である。

【0118】

本発明はとりわけ異常なM A P キナーゼシグナル伝達経路を特徴とする病理学的状態、とりわけR A F キナーゼの阻害に応答する疾患、とりわけ対応する腫瘍疾患の処置過程または方法に関する。式(I)の化合物(またはそのN-オキシド)はそのままでまたは医薬組成物の形で、好ましくは記載の疾患に対して有効な量で、このような処置を必要とする温血動物、例えばヒトに予防的にまたは治療的に投与でき、該化合物はとりわけ医薬組成物の形で投与する。体重約70kgの場合、約0.1gから約5g、好ましくは約0.5gから約2gの本発明の化合物を投与する。

【0119】

それぞれの特定の場合に使用すべき好ましい投与量、組成物および医薬製剤(薬剤)は上記である。

【0120】

出発物質

使用する出発物質および選択する反応条件は、好ましくは、好ましいと記載した化合物を得るものである。

【0121】

式IIおよびIIIの出発物質は既知であり、それ自体既知の方法で製造できるか、または、商品として入手可能である；特に、それらは実施例に記載の方法に準じて製造できる。

【0122】

出発物質の製造において、反応に参加すべきでないすべての官能基は、必要であれば保護された形であってよい。好ましい保護基、それらの挿入およびそれらの除去は、方法a)の下にまたは実施例に記載されている。当該出発物質および中間体の代わりに、塩形成基が存在し、当該反応がまた塩を使用して可能であるとき、塩を反応させることも可能である。したがって、出発物質に関する前記および後記の言及は、また、予期され、可能であるとき、塩も包含することを意図する。

【0123】

10

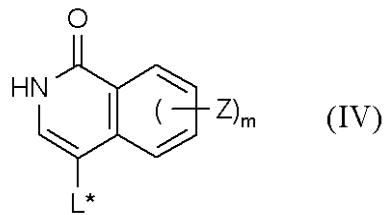
20

30

40

50

G が - C H₂ - O - 、 - C H₂ - S - 、 - C H₂ - N H - 、 オキサ、 チアまたは - N R - であり、他の記号が式(I)に関して記載の通りである式IIの化合物は、例えば、式IV
【化4】

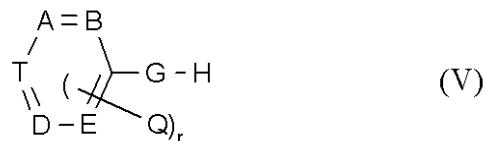


10

[式中、L*は、親核性脱離基、とりわけハロ、例えばブロモであり、mおよびZならびに波線で示される結合は式(I)の化合物について上記で定義の通りである(とりわけm=0、すなわちZは存在しない-L*がブロモである対応する式IVの化合物はSPECS & BIOS PECS, Rijswijk, Hollandから市販されている。)]

の化合物と、式V

【化5】



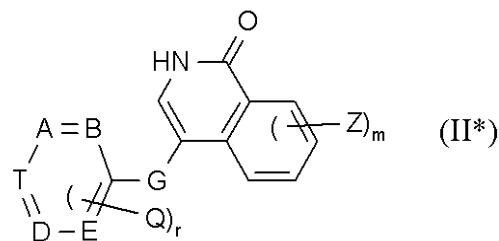
20

(式中、Gが-C H₂-O-、-C H₂-S-または-C H₂-N H-であるか、またはオキサ、チアもしくは-N R-であり、そしてA、B、D、E、T、Qおよびrが式(I)の化合物について定義の通りである。)

の化合物を、好ましくは式IIの化合物と式IIIの化合物の反応について方法a)で記載したものに準じた条件下で反応させることにより、またはPd⁰のパラジウム錯体触媒、例えば、キレート化ビス(ホスフィン)(例えば、J. Org. Chem. 61, 7240-7241 (1996)参照)などとのテトラキス(トリフェニルホスフィニル)パラジウム錯体、パラジウム(0)-P(o-トリル)₃錯体、パラジウム(0)錯体と、好ましくはアルカリ金属炭酸塩、例えばK₂CO₃の存在下、適当な溶媒、例えばトルエン中のPd⁰と、高温で、好ましくは還流下に反応させることにより製造できる。次いで、式II*

30

【化6】



40

(式中、mおよびZならびに波線で示される結合、A、B、D、E、T、Qおよびrは式(I)の化合物について上記で定義の通りであり、そしてGが-C H₂-O-、-C H₂-S-または-C H₂-N H-、またはオキサ、チアまたは-N R-である。)
の化合物を得る。

【0124】

対応する式IIの化合物を、そこから、式IIで定義した通りの親核性基Lを、対応する酸無水物、例えばL=Clの挿入のためにホスホリルクロライド(PoCl₃)を、または、式XIIの化合物の式IIの化合物への変換について下記に記載の異なる試薬を使用して挿入

50

することにより製造できる。

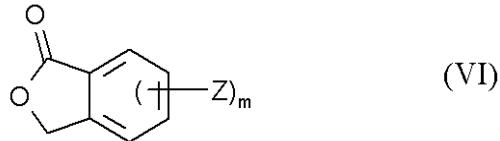
【0125】

式IVおよびVの出発物質は既知であり、それ自体既知の方法で製造でき、または市販されている。

【0126】

Gがメチレンであり、他の記号が式(I)の化合物について上記で定義の通りである式IIの化合物は、例えば、式VI

【化7】

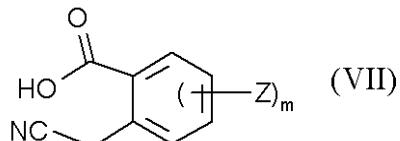


10

(式中、Zおよびmは式(I)の化合物について上記で定義の通りである。)

の化合物と、アルカリ金属シアン化物、とりわけシアン化カリウムを、高温で、例えば100から200で反応させ(Org. Synthesis, Coll. Vol. 3, 174参照)、式VII

【化8】



20

(式中、記号は式VIの化合物について定義の通りである。)

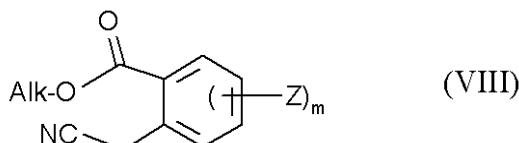
のシアノメチル安息香酸を産生する；式VIIの化合物を、次いで、例えば適当なジ-低級アルキルホルムアミドジ-低級アルキルアセチル、例えばジメチルホルムアミドジメチルアセチルを、適当な溶媒、例えばハロ-低級アルカン、例えばジクロロメタン中の式VIIの化合物に添加し、該混合物を、好ましくは0から60の温度、例えばほぼ室温で攪拌して反応を完了させることにより、低級アルキルエステルに変換する。

30

【0127】

式VIII

【化9】



40

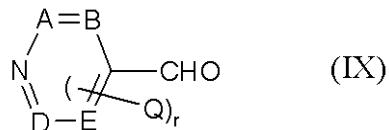
(式中、Alkは低級アルキル、とりわけメチルであり、そして他の記号は式VIについて定義の通りである。)

である対応する低級アルキルエステルを得る。

【0128】

該エステルを、次いで、適当な溶媒、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフラン、またはエスティル、例えばプロピオン酸エチル、またはこれらの混合物中で、式IX

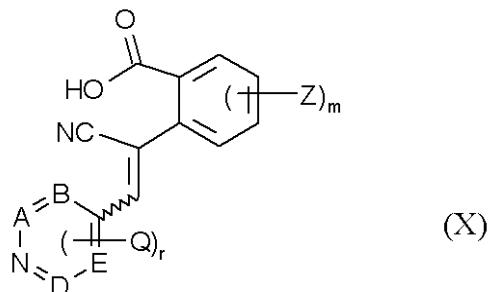
【化10】



(式中、A、B、D、E、Qおよびrは式(I)の化合物について上記で定義の通りである)のアルデヒドと、アルコール、例えばメタノール、および対応するアルコラート、例えばアルカリ金属メタノラート、例えばナトリウムメタノラートの存在下、好ましくは0から還流温度、好ましくは約5から30の温度で反応させ、式X

10

【化11】

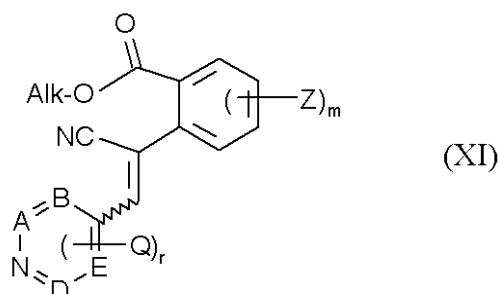


20

(式中、基A、B、D、E、QおよびZおよび指数rおよびmは式(I)の化合物について上記で定義の通りである)

の化合物を得る；その化合物を、(式VIIIの低級アルキルエステルの製造に準じた条件下)式XI

【化12】



30

(式中、Alkは低級アルキル、とりわけメチルであり、そして他の記号は式Xについて定義の通りである。)

の対応する低級アルキルエステルに変換する。

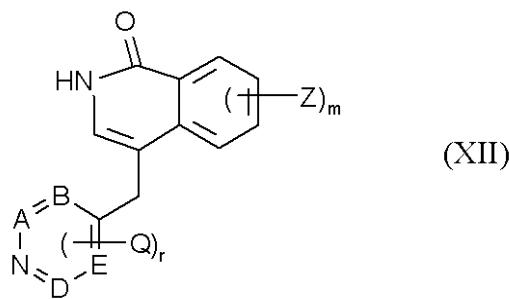
【0129】

続いて、適当な触媒、とりわけフレームワーク触媒、例えばラネイコバルトまたは、とりわけ、ラネイニッケルの存在下、適当な溶媒、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフラン、またはアルコール、例えばメタノール、またはこれらの混合物中、10から80の好ましい温度で、0.5から100バールの圧力、とりわけほぼ常圧で水素化し、式X

40

II

【化13】



10

(式中、基 A、B、D、E、Q および Z および指数 r および m は式(I)の化合物について上記で定義の通りである。)

のイソキノリン化合物を得る。

【0130】

式 XII の化合物を、次いで、対応する式 XI の化合物またはその塩に、溶媒なしでまたは適当な溶媒、例えばアセトニトリル中、対応する酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸の非存在下、または好ましくは存在下、40 から還流温度の好ましい温度で、好ましくは約 40 から 60 で、親核性脱離基の挿入に適した試薬、例えばホスホリルハライドまたは五ハロゲン化リン、とりわけホスホリルクロライド(POCl_3)または五塩化リンの手段により変換する。

20

【0131】

類似の方法で、式 IX に類似しているが、-CHO- 基の場所が対応する低級アルカンアルデヒド基に代わっている化合物を使用して、メチリデン基(式 X、XI)またはメチレン基(式 XII)の場所が対応する低級アルキリデンまたは低級アルキレン基に代わっている式 X から XII に類似した化合物を経由し、G が低級アルキレンである対応する式 XI の化合物を製造することが可能である。

【0132】

他の出発物質は既知であり、それ自体既知の方法で製造でき、または、市販されているか、または、特に、実施例に記載の方法に準じた方法で製造できる。

30

【0133】

下記の実施例は、本発明を、その範囲を限定することなく説明するために提供する。

【0134】

合成実施例

実施例 S 1 : 1 - (3,5 - ジメチルアニリノ) - 4 - [(ピリジン - 4 - イル) - メチル] - イソキノリン (= N - (3,5 - ジメチル - フェニル) - [4 - (ピリジン - 4 - イル - メチル) - イソキノリン - 1 - イル] - アミン)

除湿しながら、100mg(0.825mmol)の3,5 - ジメチル - アニリンを、4mlのエタノールに溶解し、196μl(0.784mmol)のHCl(ジオキサン中4N)を添加する。さらに200mg(0.785mmol)の1 - クロロ - 4 - [(ピリジン - 4 - イル) - メチル] - イソキノリンを添加後、混合物を8時間、90°で加熱する。次に蒸発により濃縮する；残渣を4mlの水、1mlの飽和アンモニア溶液および20mlのCH₂Cl₂に取り込み、有機相を分取し、Na₂SO₄(無水)で乾燥させ、再び蒸発により乾燥させる。カラムクロマトグラフィー(SiO₂；酢酸エチル / ヘキサン 3 : 1)および酢酸エチル / ヘキサンからの結晶化により、表題化合物を得る：m.p. 156 - 158；FAB-MS : (M + H)⁺ = 340；分析計算値(C₂₃H₂₁N₃ · 0.1H₂O) C 80.95%、H 6.26%、N 12.31%；実測値 C 80.9%、H 6.2%、N 12.4%。

40

【0135】

出発物質は下記の通り製造する：

S 1 a) 2 - シアノメチル - 安息香酸メチルエステル

穏やかに加熱しながら、175g(1.08mol)の2 - シアノメチル - 安息香酸(製造に

50

関しては：Org. Synthesis, Coll., Vol. 3, 174参照)を1.7リットルのCH₂Cl₂；242ml(90%、1.6mol)のジメチルホルムアミドジメチルアセタールを室温で滴下し、攪拌を38時間続けて反応を完了させる。反応混合物を2回、1.2リットルの飽和NaHCO₃溶液および塩水で洗浄する。水性相を2回分のCH₂Cl₂を使用して抽出し、有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO₂；酢酸エチル/ヘキサン1:4、酢酸エチル/ヘキサン/CH₂Cl₂に溶解して適用)により表題化合物を得る：m.p. 49-50 分析計算値(C₁₀H₉NO₂) C 68.56%、H 5.18%、N 8.00%；実測値C 68.5%、H 5.1%、N 7.9%。

【0136】

10

S 1 b) 2 - [(1 - シアノ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - ビニル) - 安息香酸

脱気しながら、127.7ml(1.35mol)のピリジン-4-カルボアルデヒド(Fluka, Buchs, Switzerland)を、215.6g(1.23mol)の2-シアノメチル-安息香酸メチルエステルの1.8リットルのTHF溶液に添加する。混合物を8-9℃に冷却し、297ml(1.6mol)のメタノール中のナトリウムメタノラートの5.4M溶液を20分にわたり滴下し、混合物を1.5時間、10から15℃で攪拌する。次いで、混合物のpHを、約350mlの4N HClを使用して6.0に調節し、1時間、5℃で攪拌する。表題化合物が晶出し、吸引しながら濾取し、THF/水2:1およびTHFで徹底的に洗浄する：m.p. 218-219℃；FAB-MS : (M+H)⁺ = 251；分析計算値(C₁₅H₁₀N₂O₂) C 71.99%、H 4.03%、N 11.19%；実測値C 71.9%、H 4.1%、N 11.1%。

【0137】

20

S 1 c) 2 - [(1 - シアノ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - ビニル) - 安息香酸メチルエステル

除湿しながら、211g(0.843mol)の2-[(1-シアノ-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル)-安息香酸を3.3リットルのCH₂Cl₂に懸濁する；169ml(90%、1.1mol)のジメチルホルムアミドジメチルアセタール(Fluka, Buchs, Switzerland)を室温で添加し、22時間攪拌を行い、反応を完了させる。反応混合物を濾過し、残渣をCH₂Cl₂で徹底的に洗浄し、廃棄する。濾液の蒸発により濃縮、クロマトグラフィー(SiO₂；酢酸エチル)および酢酸エチル/ヘキサンからの結晶化により、表題化合物を得る：m.p. 102-104℃；FAB-MS : (M+H)⁺ = 265；分析計算値(C₁₆H₁₂N₂O₂) C 72.72%、H 4.58%、N 10.60%；実測値C 72.7%、H 4.8%、N 10.5%。

30

【0138】

S 1 d) 4 - (ピリジン - 4 - イル - メチル) - 2H - イソキノリン - 1 - オン

5×40gのラネイニッケル(間隔を空けて添加)、163g(617mmol)の2-[(1-シアノ-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル)-安息香酸メチルエステルを、3リットルのTHF中、40℃で90時間水素化する。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発により濃縮し、アセトニトリル/酢酸エチルから結晶化させる(表題化合物)。さらなる生産物を、母液からクロマトグラフィー(SiO₂；酢酸エチル アセトン)により得ることができる：m.p. 189-190℃；FAB-MS : (M+H)⁺ = 237；分析計算値(C₁₅H₁₂N₂O·0.05H₂O) C 75.96%、H 5.14%、N 11.81%；実測値C 75.8%、H 5.2%、N 11.9%。

40

【0139】

S 1 e) 1 - クロロ - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - イソキノリン

脱気しながら、32.7g(139mmol)の4-(ピリジン-4-イル-メチル)-2H-イソキノリン-1-オンを、560mlのアセトニトリル中のスラリーとし、69.2ml(277mmol)の4N HClのジオキサン溶液および31.7ml(346mmol)のPOCl₃を添加する。混合物を22時間、50℃で攪拌し、氷浴で冷却し、128.6gのNaHCO₃の1.64リットルの水溶液を30分にわたり添加する。添加中、最初に透明溶液が

50

形成し、次いで表題化合物が沈殿し、15分後、濾取してよく、水およびエーテルで徹底的に洗浄し、高真空中、60°で乾燥させる：m.p. 119 - 120°；FAB-MS : (M + H) + = 255。

【0140】

実施例S2：1-(3-クロロベンジルアミノ)-4-[(ピリジン-4-イル)-メチル]-イソキノリン

除湿しながら、1.6ml(13.1mmol)の3-クロロベンジルアミンおよび800mg(3.14mmol)の1-クロロ-4-(ピリジン-4-イルメチル)-イソキノリン(実施例1e)を、2時間、150°で攪拌する。混合物を酢酸エチルに懸濁し、1mlの濃アンモニア溶液を添加し、水および塩水で洗浄し、有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO₂；酢酸エチル)により表題化合物を得る：m.p. 141 - 142°；FAB-MS : (M + H) + = 360；分析計算値(C₂₂H₁₈N₃C₁) C 73.43%、H 5.04%、N 11.68%、C₁ 9.85%；実測値C 73.2%、H 5.1%、N 11.6%、C₁ 9.9%。

10

【0141】

実施例S3：1-(4-t-ブチルアニリノ)-4-[(ピリジン-4-イル)-メチル]-イソキノリン

除湿しながら、27.5ml(172.7mmol)の4-t-ブチル-アニリンおよび7.0g(27.5mmol)の1-クロロ-4-(ピリジン-4-イルメチル)-イソキノリン(実施例1e)を3時間、80°で窒素ブランケット下に攪拌する。次いで、混合物を冷却し、5% (w/v) NaHCO₃(水性)と酢酸エチルに分配する。酢酸エチル相をMgSO₄で乾燥し、蒸発する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、50%(v/v)酢酸エチル/ヘキサン)、続くドライアイス/イソプロピルアルコール浴中のヘキサンからの再結晶により、8.6gの明黄色粉末を得る、m.p. 157 - 159°；分析計算値C 81.71%、H 6.86%、N 11.43%；実測値C 81.88%、H 6.85%、N 11.43%。

20

【0142】

生物学的実施例

ヒトの配列である活性B-Raf、C-Raf、およびV599E B-Rafタンパク質を、バキュロウイルス発現系を使用して、昆虫細胞から精製する。Raf阻害を、IB-で被覆し、Superblockで遮断した、96-w威尔マイクロタイプレートで試験する。IB-のセリン36でのリン酸化を、ホスホ-IB-特異的抗体(Cell Signaling #9246)、抗マウスIgGアルカリホスファターゼ結合二次抗体(Pierce # 31320)、およびアルカリホスファターゼ基質であるATTOPHOS(Promega, #S101)を使用して検出する。

30

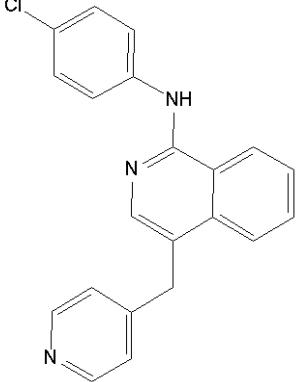
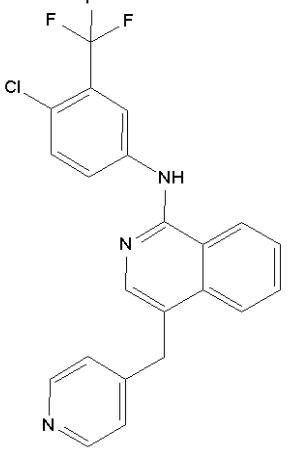
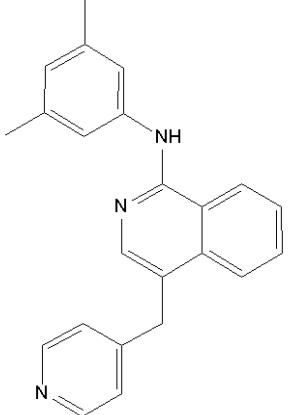
【0143】

下記の化合物の各々が、野生型C-RAFを、0.01から3.5マイクロモル/リットルのIC₅₀でおよび/または野生型B-RAFを、0.03から3.7マイクロモル/リットルのIC₅₀で、および/または変異体B-RAF(V599E)を、0.01から3.4マイクロモル/リットルのIC₅₀で阻害する。

40

【0144】

【表2】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 1. |  | 182-183 | 346 |
| 2. |  | 205-206 | 441 |
| 3. |  | 144-145 | 340 |

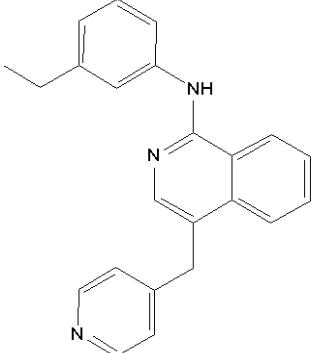
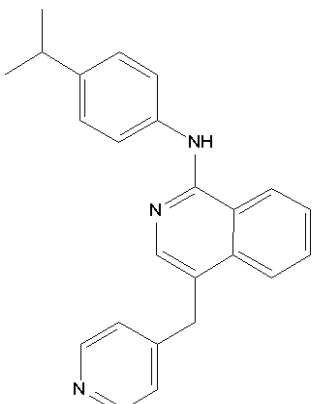
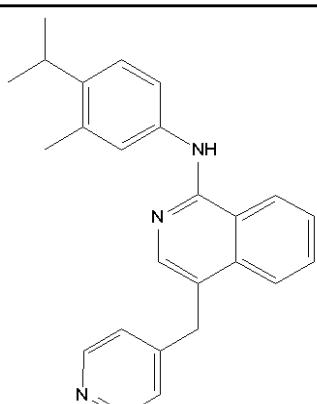
10

20

30

40

【表3】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 4. |  | 146-148 | 340 |
| 5. |  | 158-159 | 354 |
| 6. |  | | 368 |

10

20

30

【表4】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 7. | | 368 | 10 |
| 8. | | 356 | 20 |
| 9. | | 118-119 | 354 |

【表5】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 10. | | 144-145 | 340 |
| 11. | | 143-145 | 354 |
| 12. | | 149-150 | 452 |
| 13. | | - | - |

10

20

30

40

【表6】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 14. | | 158-159 | 368 |
| 15. | | 160-161 | 380 |
| 16. | | 167-168 | 404/406 |

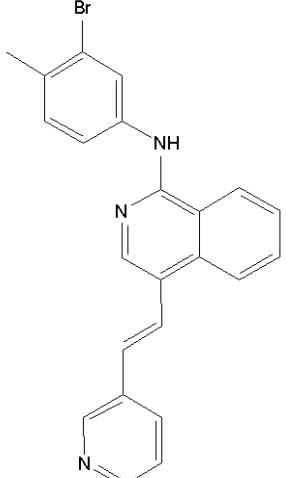
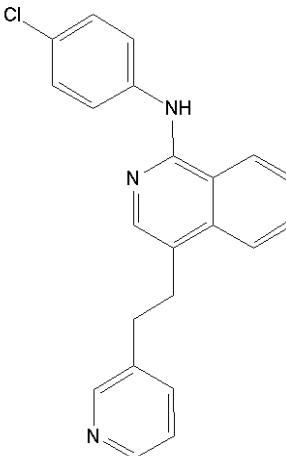
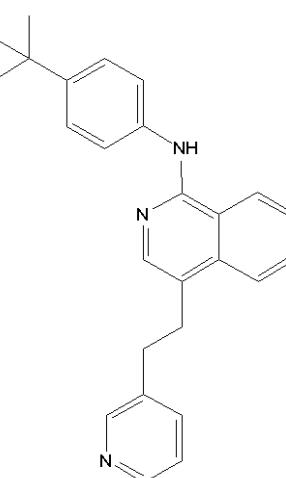
10

20

30

40

【表7】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 17. |  | | 416 |
| 18. |  | | 359 |
| 19. |  | 81 | |

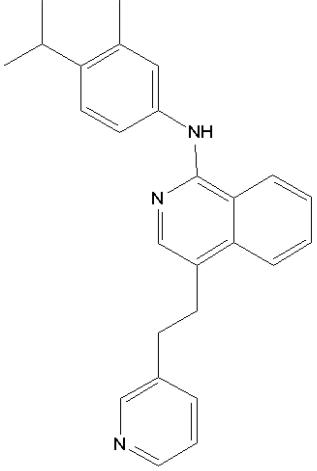
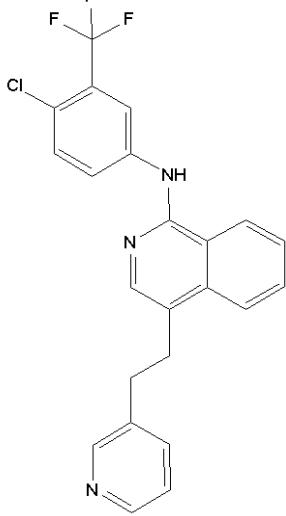
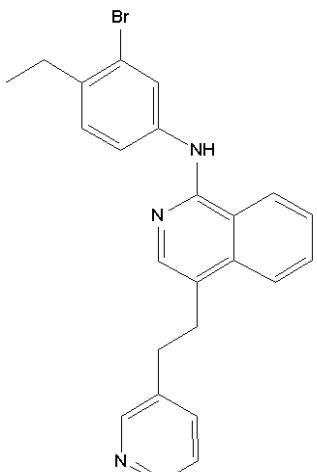
10

20

30

40

【表8】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 20. |  | 133-134 | |
| 21. |  | 159 | 10 |
| 22. |  | 119 | 20 |
| | | | 30 |
| | | | 40 |

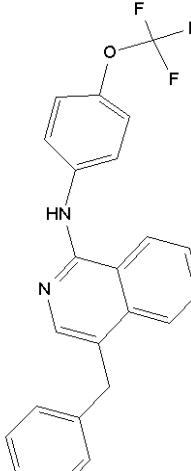
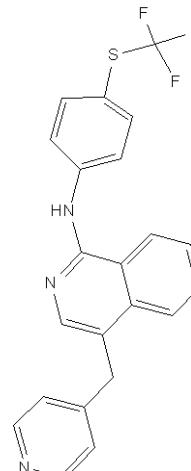
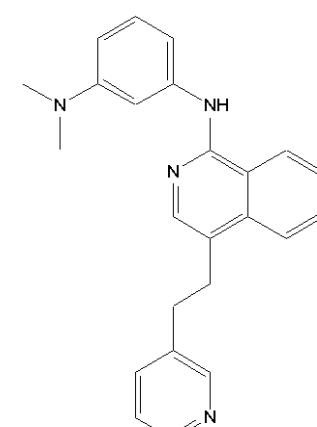
【表9】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 23. | | 124-125 | |
| 24. | | 133-134 | 20 |
| 25. | | 418/420 | 30 40 |

【表10】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 26. | | 374 | 10 |
| 27. | | 油状物 | 20 |
| 28. | | 89-92 | 30 |

【表 1 1】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 29. |  | | 396 |
| 30. |  | | 412 |
| 31. |  | | 369 |

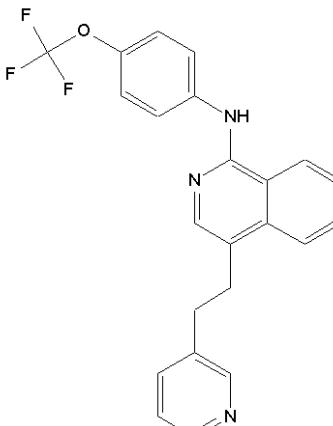
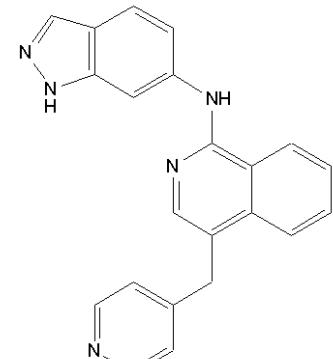
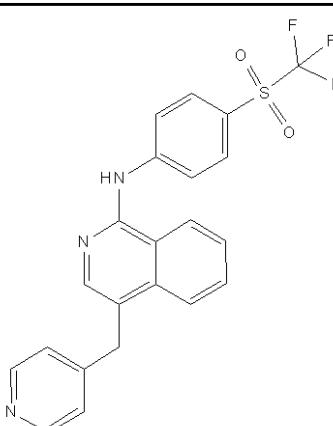
10

20

30

40

【表12】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 32. |  | | 410 |
| 33. |  | 332 | 20 |
| 34. |  | 444 | 30 |

【表13】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 35. | | | 397 |
| 36. | | | 394 |
| 37. | | | 340 |

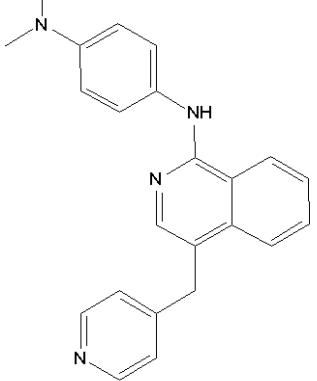
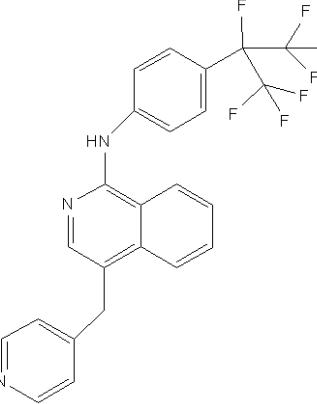
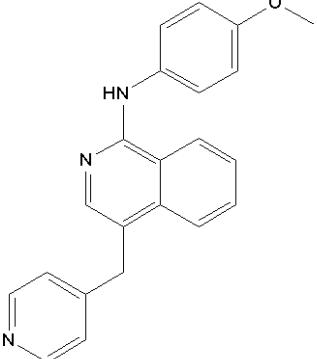
10

20

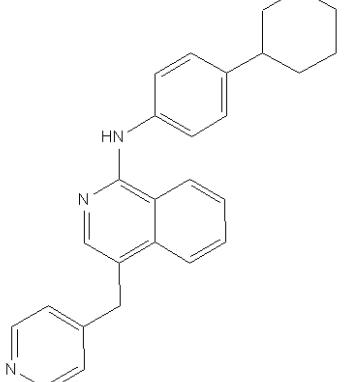
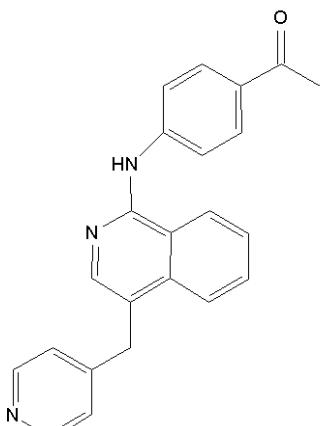
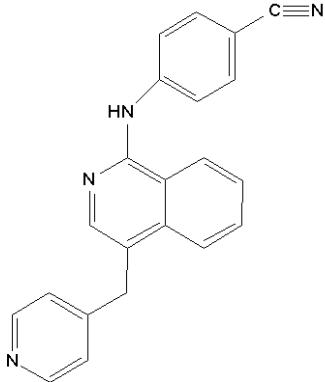
30

40

【表14】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 38. |  | | 355 |
| 39. |  | 480 | 20 |
| 40. |  | 342 | 30 |

【表15】

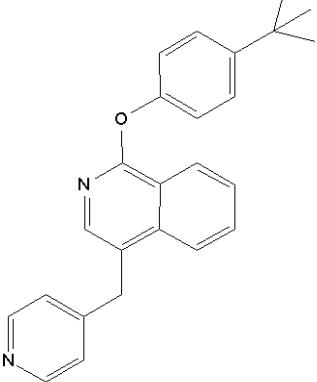
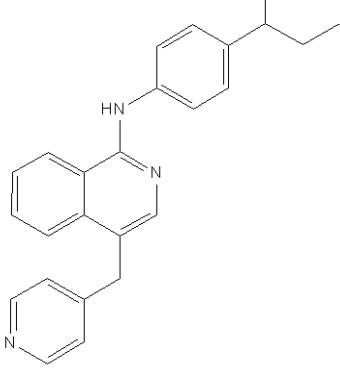
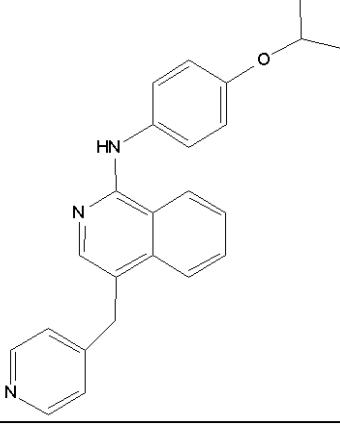
| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 41. |  | | 394 |
| 42. |  | | 354 |
| 43. |  | | 337 |

10

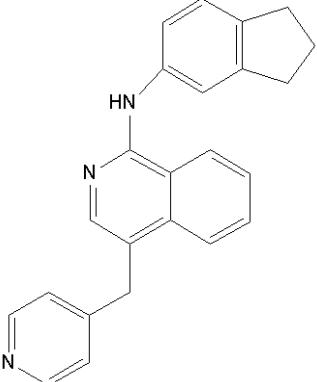
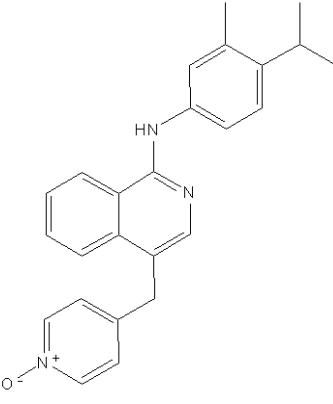
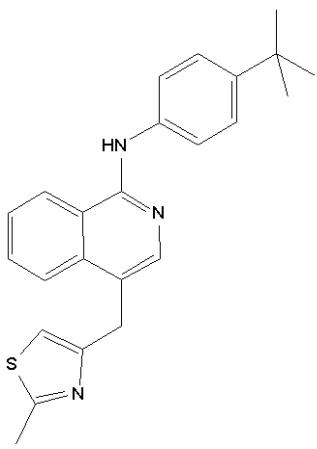
20

30

【表16】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 44. |  | | 369 |
| 45. |  | 368 | 20 |
| 46. |  | 370 | 30 |

【表17】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 47. |  | | 352 |
| 48. |  | 384 | 10 |
| 49. |  | 388 | 20 |
| | | | 30 |
| | | | 40 |

【表18】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 50. | | 383 | 10 |
| 51. | | 382 | 20 |
| 52. | | 384 | 30 |

【表19】

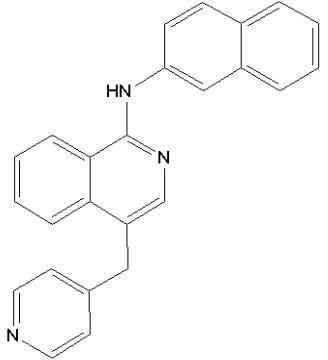
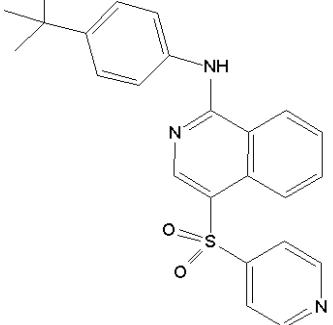
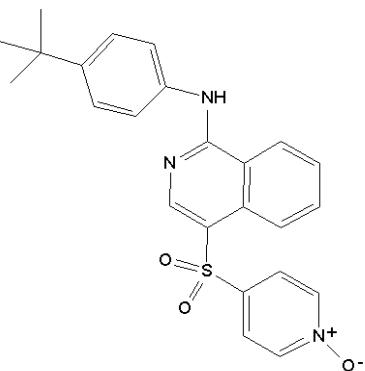
| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 53. | | | 384 |
| 54. | | | 386 |
| 55. | | | 404 |

10

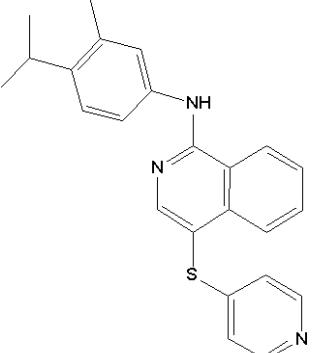
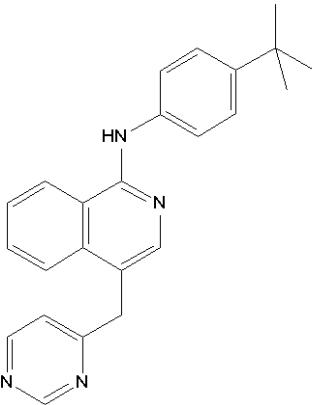
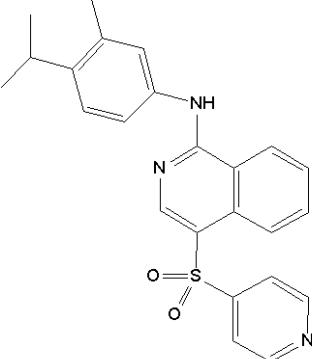
20

30

【表20】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 56. |  | 362 | 10 |
| 57. |  | 418 | 20 |
| 58. |  | 434 | 30 |

【表21】

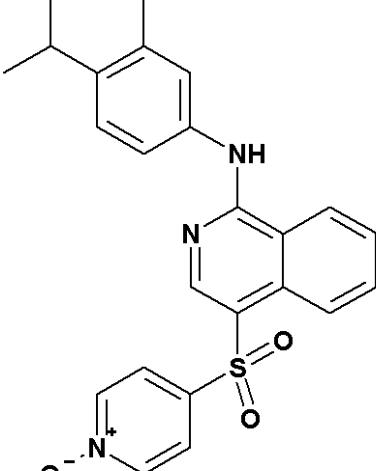
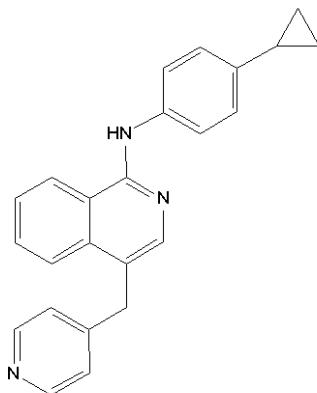
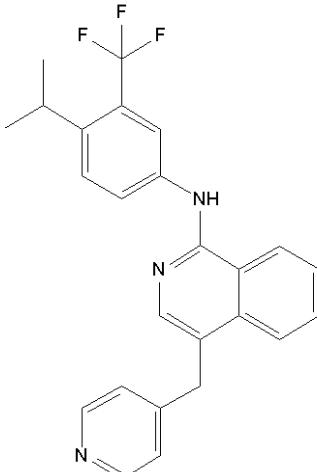
| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 59. |  | | 386 |
| 60. |  | | 369 |
| 61. |  | | 418 |

10

20

30

【表22】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 62. |  | | 433 |
| 63. |  | | 351 |
| 64. |  | | 422 |

10

20

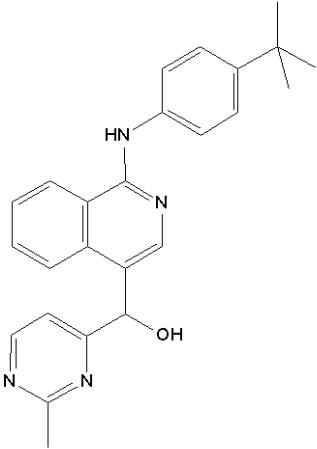
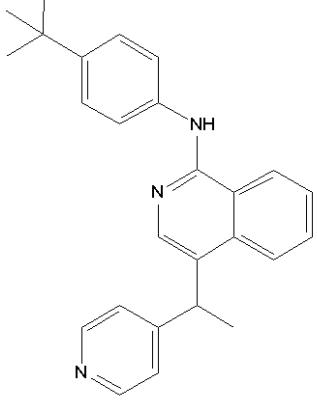
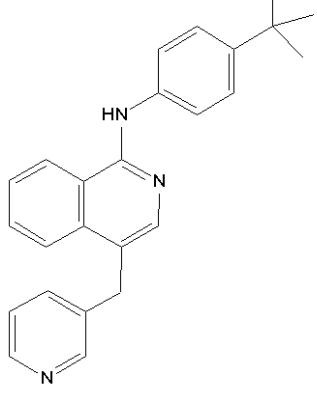
30

40

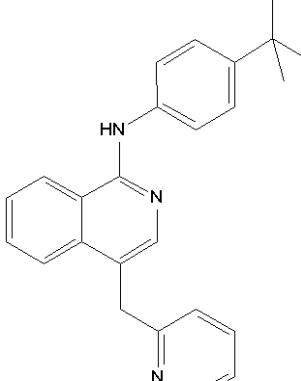
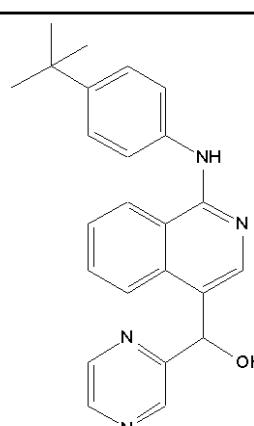
【表23】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|------------|--------------------------|
| 65. | | 387 | 10 |
| 66. | | 382 | 20 |
| 67. | | 382 | 30 |

【表24】

| 実施例 番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|------------|--------------------------|
| 68. |  | 399 | 10 |
| 69. |  | 382 | 20 |
| 70. |  | 368 | 30 |

【表25】

| 実施例番号 | | 融点 (°C) | MS (M+H) ⁺ |
|-------|--|------------|--------------------------|
| 71. |  | | 368 |
| 72. |  | 384 | 10 20 |

【0145】

実施例D1

30

ヒトB-Raf遺伝子におけるT1796A変異の検出

検出プライマー：GATTTTG GTCTAGCTACAGA

二次プライマー：GACTTTCTAGTAACCTCAGCAG

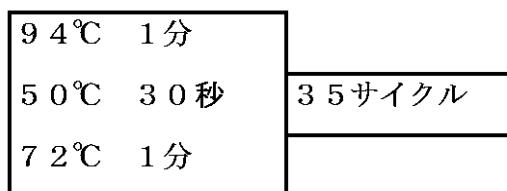
ゲノムDNAを、黒色腫細胞系のヒト細胞から、GENELUTE哺乳類ゲノムDNAキット(Sigma cat # G1N 350)を使用して単離する。PCR反応をPCR機(MJ Research, Model PTC100)上で、総量50μL中、RocheのPCR Coreキット(cat # 1578 553)を使用して行う。PCR反応混合物は5μLの10X反応緩衝液、1μLの10mM dNTP、100-1000ngの錆型DNA、0.5μL Taqポリメラーゼ(2.5-5単位)、1μLの各プライマーの31μMストックを含む。

【0146】

40

PCR条件は下記の通りである：

【表26】
95°C 3分



72°C 10分

4°C

10

【0147】

増幅後、8 μLのPCR反応混合物を2 μLの核酸サンプルローディングバッファー[BioRad cat #161-0767]と混合する。10 μLのサンプルを、0.3 μg/mlのエチジウムプロミド[Pierce cat #17898]を含む1.5%アガロース[GIBCO-BRL cat # 15510-027]ゲル上に負荷する。分子量標準[Invitrogen cat # 10380-012からの100 bp DNAラダー]を隣のレーンに負荷する。DNAを、TAE緩衝液(0.04M Tris-アセテート、0.01M EDTA、0.02M氷酢酸pH 8.4)[Roche cat #1666690]中の電気泳動により分離する。電気泳動条件は120ボルトで30-40分である。分離後、ゲルをUV光にさらし、写真をAlphaImager2000ドキュメンテーションシステムで撮る。

【0148】

一般に、ゲル中に2個のバンドが検出される。速く移動するバンドは100 bpマークの先を流れ、プライマーを表す。T1796A変異体特異的PCR増幅由来のDNAは、予測されるサイズが152 bpであり、100 bp標準と200 bp標準の間を予測されるように移動する。PCR増幅産物を配列決定により確認する。PCR増幅産物の存在は、T1796A変異が鑄型DNAに存在することを証明する。PCR増幅産物が存在しないことは、その変異がその組織サンプルにないことの証拠である。

【0149】

他のB-RAF変異を、下記の表に変異について示すような検出プライマーと二次プライマーを使用して、この方法で検出する：

20

30

【表27】

| 配列番号: | 検出プライマー オリゴヌクレオチドセグメント(5'→3') | B-RAF変異 |
|-------|----------------------------------|-------------|
| 1 | ACAGTGGGACAAAGAATTGA | G1388A |
| 2 | ACAGTGGGACAAAGAATTGT | G1388T |
| 3 | GGACAAAGAATTGGATCTGC | G1394C |
| 4 | GGACAAAGAATTGGATCTGA | G1394A |
| 5 | GGACAAAGAATTGGATCTGT | G1394T |
| 6 | ATTGGATCTGGATCATTTGC | G1403C |
| 7 | ATTGGATCTGGATCATTTGA | G1403A |
| 8 | GAGTAATAATATATTCTTCATA | G1753A |
| 9 | CAGTAAAAATAGGTGATTG | T1782G |
| 10 | CAGTAAAAATAGGTGATTTC | G1783C |
| 11 | GTAAAAATAGGTGATTTGGTG | C1786G |
| 12 | GTAAAAATAGGTGATTTGGTCG | T1787G |
| 13 | GATTTGGCTAGCTACAGA | T1796A |
| 14 | GATTTGGCTAGCTACAGAT | TG1796-97AT |

10

20

【表28】

| 配列番号: | 二次プライマー オリゴヌクレオチドセグメント(5'→3') | B-RAF変異 |
|-------|----------------------------------|-------------|
| 15 | TGTCACCACATTACATACTTACC | G1388A |
| 16 | TGTCACCACATTACATACTTACC | G1388T |
| 17 | TGTCACCACATTACATACTTACC | G1394C |
| 18 | TGTCACCACATTACATACTTACC | G1394A |
| 19 | TGTCACCACATTACATACTTACC | G1394T |
| 20 | TGTCACCACATTACATACTTACC | G1403C |
| 21 | TGTCACCACATTACATACTTACC | G1403A |
| 22 | GACTTCTAGTAACTCAGCAG | G1753A |
| 23 | GACTTCTAGTAACTCAGCAG | T1782G |
| 24 | GACTTCTAGTAACTCAGCAG | G1783C |
| 25 | GACTTCTAGTAACTCAGCAG | C1786G |
| 26 | GACTTCTAGTAACTCAGCAG | T1787G |
| 27 | GACTTCTAGTAACTCAGCAG | T1796A |
| 28 | GACTTCTAGTAACTCAGCAG | TG1796-97AT |

30

40

【0150】

本実施例は、本発明の詳細な記載を意図し、限定のためではない。

【配列表】

32905 Seq List.ST25.txt
SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG
<120> Method of Treatment
<130> 4-32905A
<160> 28
<170> PatentIn version 3.2
<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens 10

<400> 1
acagtgggac aaagaattga 20

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2
acagtgggac aaagaattgt 20

<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens 20

<400> 3
ggacaaagaa ttggatctgc 20

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4
ggacaaagaa ttggatctga 20

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens 30

<400> 5
ggacaaagaa ttggatctgt 20

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
attggatctg gatcatttgc 20

<210> 7
<211> 20 40

32905 Seq List.ST25.txt

| | | |
|---------------------------------------|----|----|
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 7 attggatctg gatcatttga | 20 | |
| <210> 8 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 8 gagtaataat atatttcttc ata | 23 | 10 |
| <210> 9 | | |
| <211> 20 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 9 cagtaaaaat aggtgatttg | 20 | |
| <210> 10 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 10 cagtaaaaat aggtgatittt c | 21 | 20 |
| <210> 11 | | |
| <211> 22 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 11 gtaaaaatag gtgattttgg tg | 22 | |
| <210> 12 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 12 gtaaaaatag gtgattttgg tcg | 23 | 30 |
| <210> 13 | | |
| <211> 20 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 13 gattttggtc tagctacaga | 20 | |
| <210> 14 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 14 gattttggtc tagctacaga t | 21 | 40 |

32905 seq list.ST25.txt

| | | |
|---------------------------|----|----|
| <210> 15 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 15 | | |
| tgtcaccaca ttacatactt acc | 23 | |
| <210> 16 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | 10 |
| <400> 16 | | |
| tgtcaccaca ttacatactt acc | 23 | |
| <210> 17 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 17 | | |
| tgtcaccaca ttacatactt acc | 23 | |
| <210> 18 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | 20 |
| <400> 18 | | |
| tgtcaccaca ttacatactt acc | 23 | |
| <210> 19 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 19 | | |
| tgtcaccaca ttacatactt acc | 23 | |
| <210> 20 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | 30 |
| <400> 20 | | |
| tgtcaccaca ttacatactt acc | 23 | |
| <210> 21 | | |
| <211> 23 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 21 | | |
| tgtcaccaca ttacatactt acc | 23 | |
| <210> 22 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | 40 |

32905 Seq List.ST25.txt

| | | |
|--------------------|-------------------------|----|
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 22 | gactttctag taactcagca g | 21 |
| <210> 23 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 23 | gactttctag taactcagca g | 21 |
| | | 10 |
| <210> 24 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 24 | gactttctag taactcagca g | 21 |
| | | |
| <210> 25 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 25 | gactttctag taactcagca g | 21 |
| | | 20 |
| <210> 26 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 26 | gactttctag taactcagca g | 21 |
| | | |
| <210> 27 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 27 | gactttctag taactcagca g | 21 |
| | | 30 |
| <210> 28 | | |
| <211> 21 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 28 | gactttctag taactcagca g | 21 |

40

【手続補正書】

【提出日】平成17年11月1日(2005.11.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2006519807000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International Application No PCT/EP2004/002460 |
|---|

| | | |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4725 A61K31/472 A61P35/00 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, SCISEARCH, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category ^a | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P,X | US 2004/043388 A1 (REICHEL CHRISTOPH ET AL) 4 March 2004 (2004-03-04) page 92; table 2 page 195; table 2 paragraph [0141] - paragraph [0142] ----- | 1-22 |
| P,X | WO 03/059354 A (KLUENDER HAROLD C E ; DUMAS JACQUES (US); ADAMS PAUL E (US); BAYER AG) 24 July 2003 (2003-07-24) page 3, paragraph 1 claim 1 ----- | 1-22 |
| E | US 2004/092570 A1 (BLACKBURN THOMAS P) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document ----- -/- | 1-22 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| ° Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed | | |
| "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 16 June 2004 | Date of mailing of the International search report 29.06.2004 | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Bonzano, C | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002460

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 01/58899 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG () 16 August 2001 (2001-08-16) claims 19,20 page 58 - page 64; examples 20-34 page 54 - page 56; examples 4-18 claim 1 page 12, paragraph 2 - paragraph 3 page 12, paragraph 4 page 15, paragraph 4 ----- | 1-4,9,10 |
| X | WO 00/09495 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG () 24 February 2000 (2000-02-24) page 1, paragraph 1 page 45; example 2 examples 17,47 page 15, paragraph 5 ----- | 1-10 |
| X | WO 01/23375 A (BAYER AG) 5 April 2001 (2001-04-05) examples 1-7,83 examples 84-92 claims 1,3-5 ----- | 1-6,8-22 |
| P,A | US 2003/078271 A1 (JIMENEZ HERMO ET AL) 24 April 2003 (2003-04-24) example 41 paragraph [0031] paragraph [0021] ----- | |

| | |
|---|--|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | International application No. PCT/EP2004/002460 |
| Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet) | |
| <p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1,3-12,14-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). | |
| Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet) | |
| <p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: | |
| <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees..</p> | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| Information on patent family members | | | | International Application No |
|--|------------------|--|--|------------------------------|
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | PCT/EP2004/002460 |
| US 2004043388 | A1 04-03-2004 | US 2003165873 A1 CA 2439263 A1 EP 1364212 A2 WO 02070662 A2 WO 03033499 A2 | 04-09-2003 12-09-2002 26-11-2003 12-09-2002 24-04-2003 | |
| WO 03059354 | A 24-07-2003 | WO 03059354 A2 | 24-07-2003 | |
| US 2004092570 | A1 13-05-2004 | NONE | | |
| WO 0158899 | A 16-08-2001 | AU 3171001 A WO 0158899 A1 EP 1254138 A1 JP 2003522773 T US 2003158409 A1 | 20-08-2001 16-08-2001 06-11-2002 29-07-2003 21-08-2003 | |
| WO 0009495 | A 24-02-2000 | AU 5620299 A BR 9912938 A CA 2339961 A1 CN 1319100 T WO 0009495 A1 EP 1107964 A1 JP 2002522535 T US 2002010181 A1 | 06-03-2000 08-05-2001 24-02-2000 24-10-2001 24-02-2000 20-06-2001 23-07-2002 24-01-2002 | |
| WO 0123375 | A 05-04-2001 | AU 1569601 A BG 106637 A BR 0014382 A CA 2385817 A1 CN 1420879 T CZ 20021444 A3 EE 200200161 A EP 1228063 A2 HU 0202794 A2 JP 2003526632 T MA 25563 A1 NO 20021520 A SK 5912002 A3 WO 0123375 A2 US 6689883 B1 ZA 200202760 A | 30-04-2001 28-02-2003 24-06-2003 05-04-2001 28-05-2003 14-08-2002 15-08-2003 07-08-2002 28-12-2002 09-09-2003 01-10-2002 23-05-2002 09-01-2003 05-04-2001 10-02-2004 18-08-2003 | |
| US 2003078271 | A1 24-04-2003 | US 2004102507 A1 WO 02060392 A2 CA 2438582 A1 EP 1363638 A2 NO 20033388 A SK 9562003 A3 | 27-05-2004 08-08-2002 08-08-2002 26-11-2003 24-09-2003 06-04-2004 | |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| C 0 7 D 401/12 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01) | C 0 7 D 401/12 | |
| C 0 7 D 417/06 (2006.01) | C 0 7 D 401/14 | |
| C 1 2 Q 1/68 (2006.01) | C 0 7 D 417/06 | |
| | C 1 2 Q 1/68 | Z N A A |

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

(72)発明者 ゲイド・ボルト
スイス、ツェーハー - 5 0 7 3 ギップス - オーバーフリック、プロイマットヘーエ 1 6 番
(72)発明者 スンキュ・キム
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、サフォーク・ストリート 1 0 番、ナンバー 5
(72)発明者 ティモシー・マイケル・ラムジー
アメリカ合衆国 0 7 8 7 1 ニュージャージー州スパート、ウエスト・ショア・トレイル 6 9 9 番
(72)発明者 マイケル・ロイド・サビオ
アメリカ合衆国 0 7 4 5 0 ニュージャージー州リッジウッド、オーク・ストリート 2 9 2 番、アパートメント・ビー

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA17 QA18 QQ02 QQ08 QQ27 QQ43 QQ61 QQ91 QR07
QR08 QR32 QR42 QR55 QR62 QR66 QR72 QR77 QS03 QS16
QS25 QS28 QS34 QS36 QS39 QX01
4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 CC15 CC29 CC62 DD12 DD15 EE01
4C086 AA01 AA02 BC30 BC42 BC82 GA07 GA08 GA10 GA16 MA01
MA04 NA14 ZB21 ZB26 ZC20 ZC41