

(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2013-523846

(P2013-523846A)

(43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 A	4 C O 7 1
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-504075 (P2013-504075)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月8日 (2011.4.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月11日 (2012.12.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2011/000390
 (87) 国際公開番号 W02011/127565
 (87) 国際公開日 平成23年10月20日 (2011.10.20)
 (31) 優先権主張番号 61/324, 803
 (32) 優先日 平成22年4月16日 (2010.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

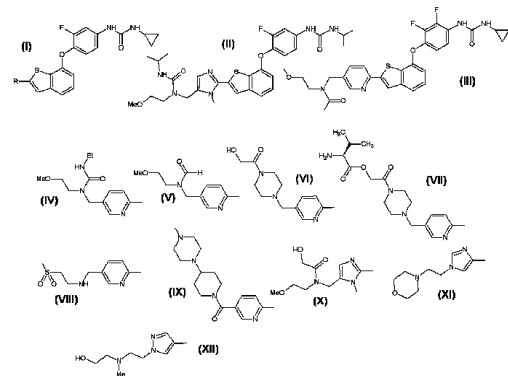
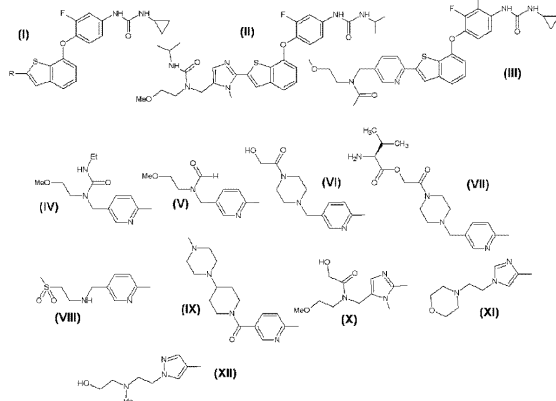
(71) 出願人 512266224
 メチルジーン・インコーポレイテッド
 METHYLGENE INC.
 カナダ、エイチ4エス・2エイ1、ケベック、
 モントリオール、リュ・フレデリック
 ーバンタン7150番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

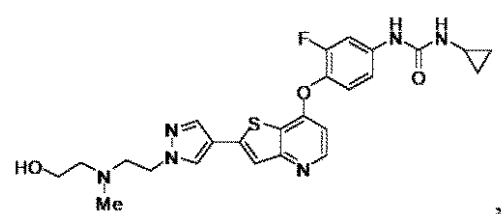
(54) 【発明の名称】 タンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害剤および眼部の障害を治療するためのそれらの使用

(57) 【要約】

タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤である化合物およびその組成物が開示される。該化合物は眼部の疾患、障害および病状の治療に有用である。該化合物は式 (I)、(II) または (III) を有し、ここで、R = (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) または (XII) である。

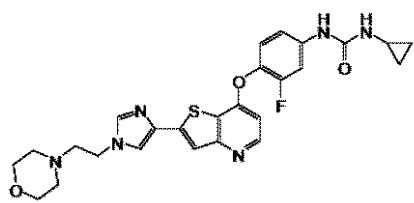
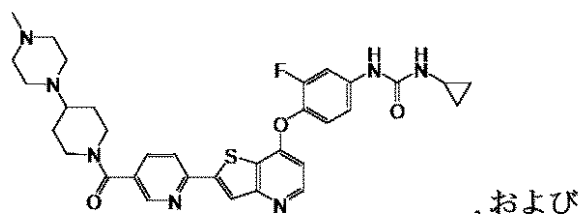
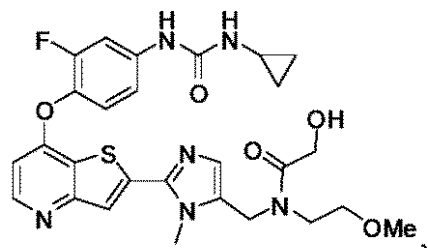
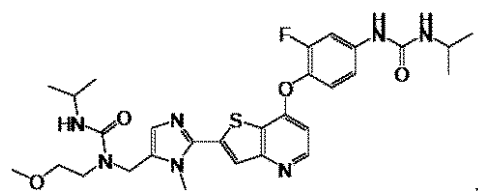


【化 1】



40

【化 2】



10

20

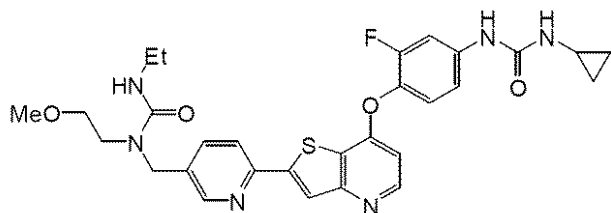
からなる群より選択される化合物、またはその水和物、溶媒和物、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、錯体、またはラセミ混合物もしくはスケールミック混合物、ジアステレオマーもしくはエナンチオマー。

30

【請求項 2】

該化合物が

【化 3】



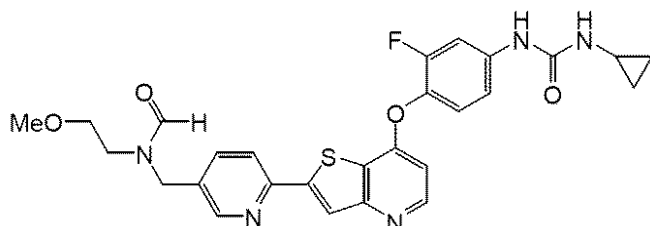
である請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3】

該化合物が

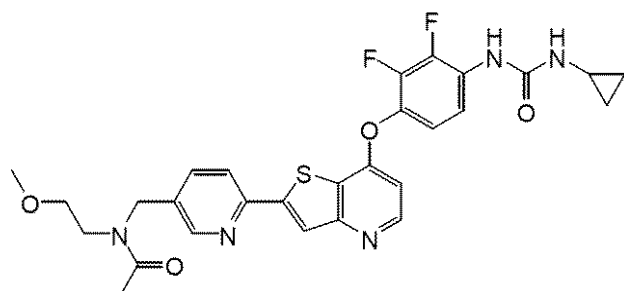
【化 4】



である請求項 1 に記載の化合物。

50

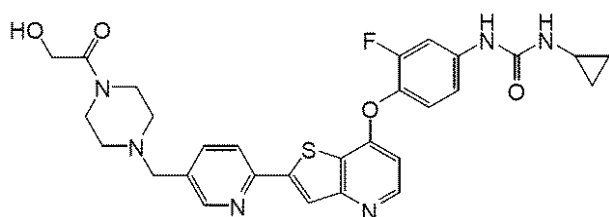
【請求項 4】
 該化合物が
 【化 5】



10

である請求項 1 に記載の化合物。

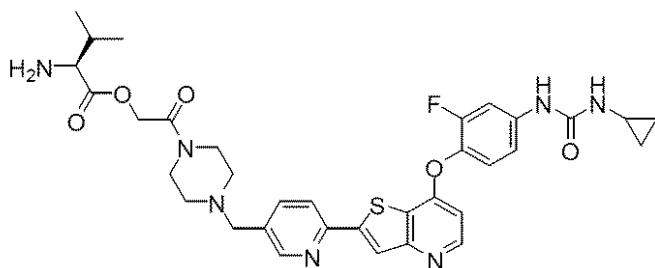
【請求項 5】
 該化合物が
 【化 6】



20

である請求項 1 に記載の化合物。

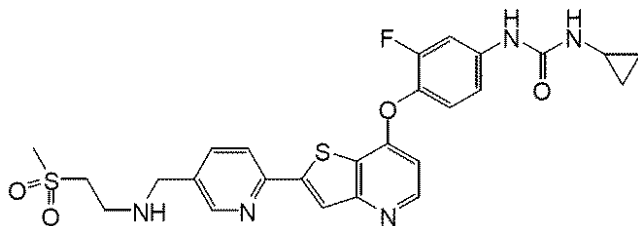
【請求項 6】
 該化合物が
 【化 7】



30

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】
 該化合物が
 【化 8】

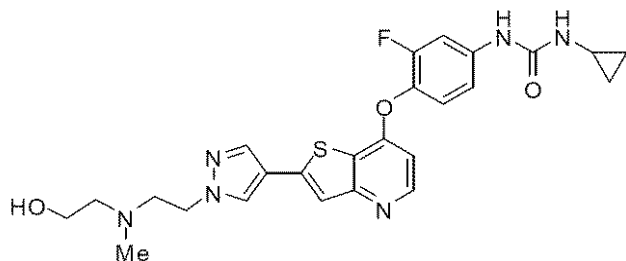


40

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】
 該化合物が

【化 9】



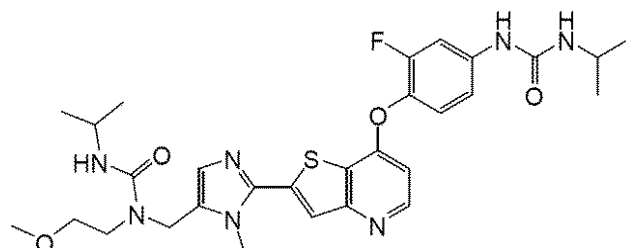
である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

該化合物が

【化 10】



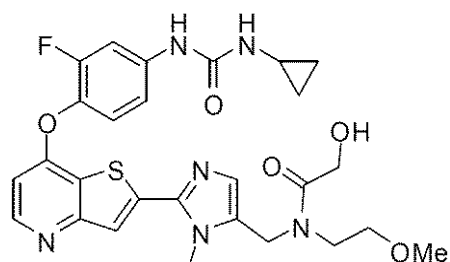
20

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

該化合物が

【化 11】



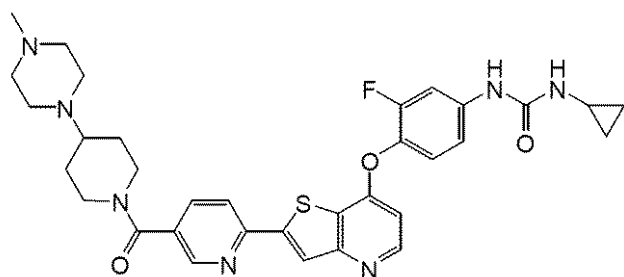
30

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

該化合物が

【化 12】



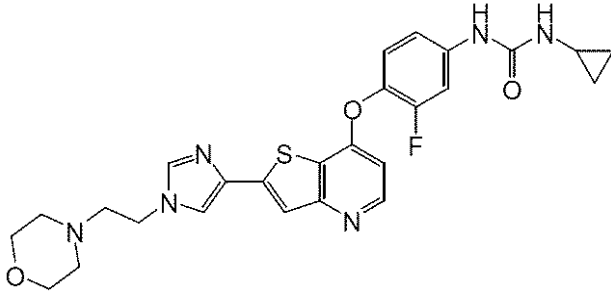
40

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

該化合物が

【化 1 3】



である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 1 4】

治療上の有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物またはその組成物を患者に投与することを特徴とする眼部の疾患、病状または障害の治療方法であって、眼部の該疾患、病状または障害が (a) 脈絡叢の血管新生により引き起こされる疾患、障害または病状、(b) 糖尿病網膜症および (c) 網膜浮腫からなる群より選択される方法。

【請求項 1 5】

眼部の疾患、障害または病状が加齢性黄斑変性症である請求項 1 4 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本願は米国仮出願番号第 6 1 / 3 2 4 , 8 0 3 号 (2 0 1 0 年 4 月 1 6 日出願) の利益を主張する。上記出願の全体を引用により本明細書中に取り込む。

【0 0 0 2】

本発明はタンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害剤に関連する。特に、本発明は、増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害することで受容体シグナリングの阻害、例えば、V E G F 受容体シグナリングおよび H G F 受容体シグナリングの阻害を引き起こす化合物に関連する。より具体的には、本発明は、眼部の疾患、障害または病状を治療するための化合物、組成物および方法に関連する。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

チロシンキナーゼは増殖因子の受容体 (例えば、E G F R、P D G F R、F G F R および e r b B 2)、または非受容体 (例えば、c - s r c および b c r - a b l) キナーゼに分類することができる。受容体型チロシンキナーゼは最大約 2 0 種類の異なるサブファミリーを形成する。非受容体型チロシンキナーゼは数多くのサブファミリーを形成する。これらのチロシンキナーゼは多様な生物学的活性を有する。受容体型チロシンキナーゼは細胞膜に跨る巨大な酵素であり、増殖因子と結合する細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびにタンパク質の特異的なチロシン残基をリン酸化するキナーゼとして機能することで細胞増殖に影響を及ぼす細胞内ドメインを有する。異常または不適切なプロテインキナーゼ活性は、このような異常なキナーゼ活性に関連する疾患状態の発症に寄与することがある。

40

【0 0 0 4】

例えば、チロシンキナーゼは、加齢性黄斑変性症 (A M D) および糖尿病網膜症 (D R) といった眼部の疾患、障害および病状の病態に寄与する。かかる疾患による失明は網膜における新血管新生の異常と関連している。新血管の形成は V E G F および H G F といった増殖因子により制御され、それらは受容体型チロシンキナーゼを活性化し、網膜黄斑への血漿漏出を引き起こすシグナリング経路を開始させ、失明へと繋がる。故に、キナーゼ

50

は新血管新生が関わる眼疾患の治療における優れた標的である。

【 0 0 0 5 】

故に、眼部における新血管新生を制御するストラテジーおよび眼部疾患の治療ストラテジーの開発が必要とされる。

【 0 0 0 6 】

タンパク質チロシンキナーゼ活性の強力な阻害剤である低分子が本明細書で開示される。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

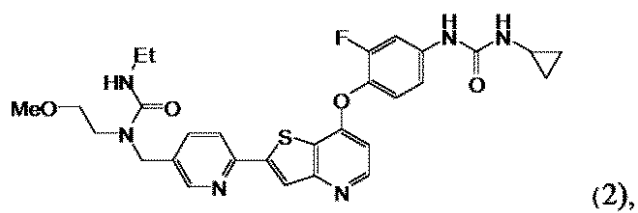
本発明は新規化合物およびその組成物を提供する。本発明はまた、かかる化合物またはその組成物による眼部の疾患、障害または病状の治療方法を提供する。本発明の化合物は、キナーゼ活性、例えば、タンパク質チロシンキナーゼ活性、例えば、増殖因子受容体のタンパク質チロシンキナーゼ活性、または受容体型チロシンキナーゼシグナリングの阻害剤である。

10

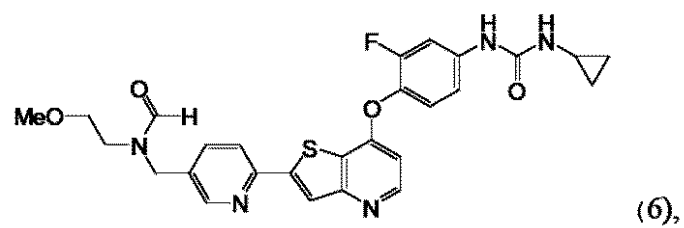
【 0 0 0 8 】

第 1 の態様において、本発明は、構造：

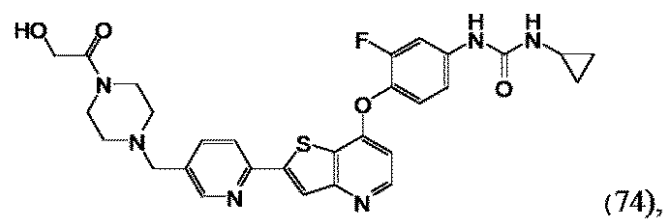
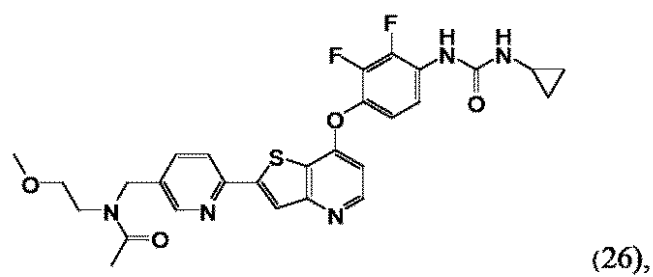
【化 1】



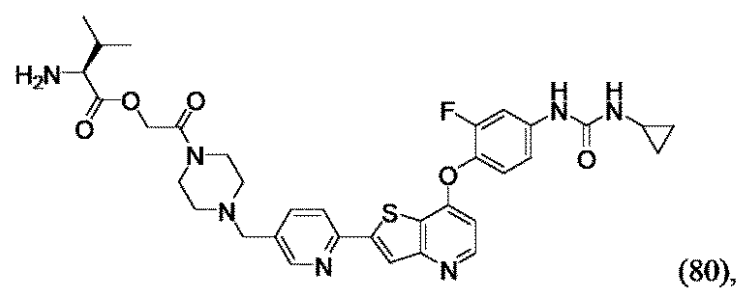
10



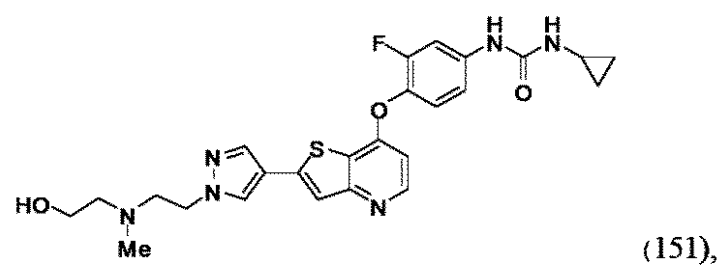
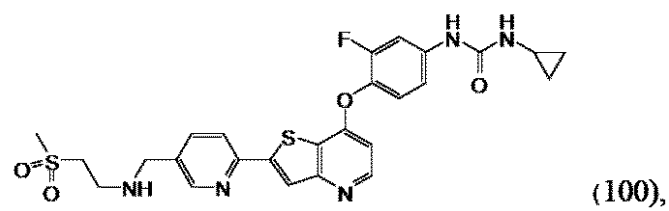
20



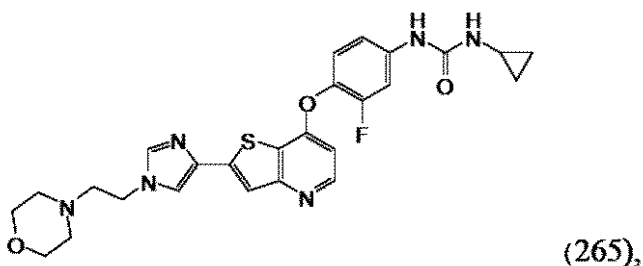
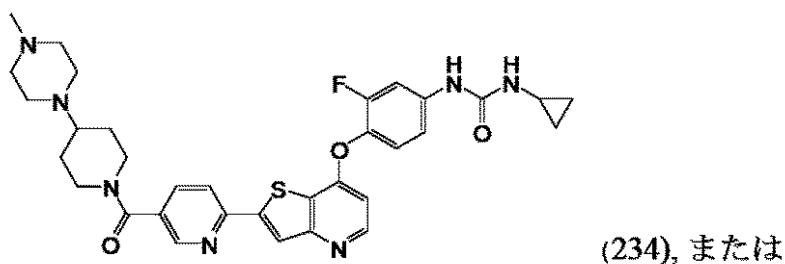
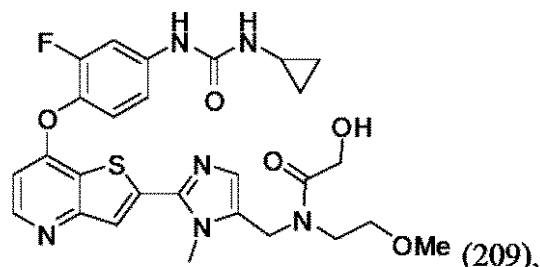
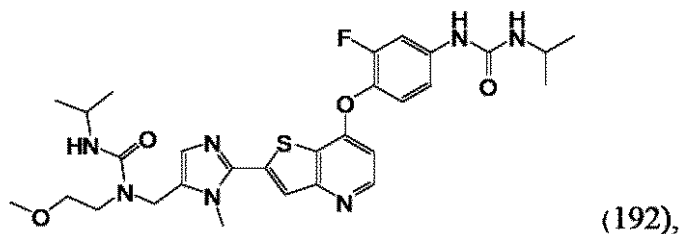
30



40



【化 2】



を有する化合物、またはその水和物、溶媒和物、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、および錯体、ならびにラセミ混合物およびスケールミック（scalemic）混合物、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを提供する。

【0009】

第2の態様において、本発明は、本発明の化合物および医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物を提供する。

【0010】

第3の態様において、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物または治療上の有効量の本発明の組成物を患者に投与することを特徴とする、眼部の疾患、障害または病状の治療方法を提供する。この態様のいくつかの実施態様において、該疾患は脈絡叢の血管新生により引き起こされるものである。この態様のいくつかの実施態様において、該疾患は加齢性黄斑変性症、糖尿病網膜症または網膜浮腫である。この態様のいくつかの実施態様において、該患者は哺乳類、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。

【0011】

第4の態様において、本発明は、眼部の疾患、障害または病状の治療のための、またはそれらの治療剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。この態様のいくつかの実施態様において、眼部の疾患、障害または病状は脈絡叢の血管新生により引き起こされるものである。この態様のいくつかの実施態様において、該疾患は加齢性黄斑変性症、糖尿病網膜症または網膜浮腫である。

【0012】

10

20

30

40

50

第5の態様において、本発明は、眼部の疾患、障害または病状の治療のための本発明の化合物または本発明のその使用を提供する。この態様のいくつかの実施態様において、眼部の疾患、障害または病状は脈絡叢の血管新生により引き起こされるものである。この態様のいくつかの実施態様において、該疾患は加齢性黄斑変性症、糖尿病網膜症または網膜浮腫である。

【0013】

前記は単に本発明のいくつかの態様を総括するものであり、それに本発明を限定すると意図されるものではない。これらおよび他の態様ならびに実施態様はより詳細に以下に記載される。

【0014】

(発明の詳細な説明)

本発明は新規化合物およびその組成物を提供する。本発明はまた、かかる化合物またはその組成物による眼部の疾患、障害または病状の治療方法を提供する。本明細書中で引用される特許文献および科学文献は当業者に利用可能な知識を反映するものである。本明細書中で引用される登録された特許、刊行された特許出願および文献は、引用により組み込まれるものとして各個々の文書が具体的及び個別に示されているように、同じ範囲の引用により本明細書に組み込まれる。相違がある場合、本開示が優先される。

【0015】

用語「キナーゼ阻害剤」および「キナーゼ活性の阻害剤」などは、キナーゼと相互作用し、その酵素活性を阻害することができる化合物の同定に用いられる。

【0016】

用語「キナーゼ酵素活性の阻害」などは、例えばATPなどのドナー分子のリン酸基を特異的な標的分子(基質)に転移させるキナーゼの能力を低減させることを意味するために用いられる。例えば、キナーゼ活性の阻害は少なくとも約10%でもよい。本発明のいくつかの実施態様において、キナーゼ活性のこのような低減は少なくとも約25%、あるいは少なくとも約50%、あるいは少なくとも約75%、あるいは少なくとも約90%である。別の実施態様において、キナーゼ活性は少なくとも95%、あるいは少なくとも99%低減される。 IC_{50} 値は阻害されていない酵素の50%にキナーゼ活性を低減するキナーゼ阻害剤の濃度である。

【0017】

用語「VEGF受容体シグナリングの阻害」は、VEGF受容体と相互作用し、VEGF受容体の活性を阻害することができる本明細書中で定義される構造を有する化合物の同定に用いられる。いくつかの実施態様において、キナーゼ活性のこのような低減は少なくとも約50%、あるいは少なくとも約75%、あるいは少なくとも約90%である。別の実施態様において、キナーゼ活性は少なくとも95%、あるいは少なくとも99%低減される。

【0018】

用語「阻害上の有効量」は、キナーゼ活性の阻害を引き起こすに十分な用量の表示を意味する。「阻害上の有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、キナーゼなどに依存して異なる。阻害上の有効量は当業者により容易に決定することができる。キナーゼは細胞内のものであってもよく、多細胞生命体のものであってもよい。多細胞生命体は、例えば、動物、例えば哺乳類、例えばヒトであってもよい。

【0019】

例示的な実施態様において、かかる阻害は特異的である、即ち、キナーゼ阻害剤は、別の無関連な生物学的効果の誘導に必要な阻害剤濃度よりも低い濃度において、ATPなどのドナー分子のリン酸基を特異的な標的分子(基質)に転移させる能力を低減する。例えば、キナーゼ阻害活性に必要な阻害剤濃度は、無関連な生物学的効果の誘導に必要な阻害剤濃度よりも少なくとも2倍、あるいは少なくとも5倍、あるいは少なくとも10倍、あるいは少なくとも20倍低いものである。

【0020】

10

20

30

40

50

故に、本発明は、阻害上の有効量の本発明の化合物または組成物でキナーゼに接触することを特徴とする、キナーゼの酵素活性の阻害方法を提供する。いくつかの実施態様において、キナーゼは生命体におけるものである。故に、本発明は、阻害上の有効量の本発明の化合物または組成物を生命体に投与することを特徴とする、生命体におけるキナーゼ酵素活性の阻害方法を提供する。いくつかの実施態様において、生命体は哺乳類、例えば、家畜である。いくつかの実施態様において、生命体はヒトである。

【0021】

用語「治療上の有効量」は、本明細書中で用いられるように、患者に投与された場合に目的の治療効果を発揮する本発明の化合物の量を意味する。治療効果は治療対象の疾患および目的とする結果に依存する。従って、治療効果は疾患状態の治療でもよい。さらに、治療効果はキナーゼ活性の阻害であってもよい。「治療上の有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態およびその重篤度、治療対象の患者の年齢などに依存して異なるであろう。治療上の有効量は当業者が容易に決定することができる。

10

【0022】

いくつかの実施態様において、治療効果は眼部の疾患、障害または病状の治療である。成句「眼部の疾患、障害または病状の治療」は、(a)脈絡叢の血管新生により引き起こされる疾患、障害または病状、例えば、限定されないが、加齢性黄斑変性症、または(b)糖尿病網膜症または網膜浮腫の本発明の化合物の治療能を意味すると意図される。いくつかの実施態様において、成句「眼部の疾患、障害または病状の治療」は、滲出性および/または炎症性の眼部の疾患、障害または病状、網膜の血管の透過性および/または整合性に関連する障害、局所出血を引き起こす網膜微小血管の破裂に関連する障害、眼後部の疾患、網膜疾患、または前眼部の疾患、または別の眼部の疾患、障害または病状の本発明の化合物の治療能を意味すると意図される。

20

【0023】

いくつかの実施態様において、眼部の疾患、障害または病状は、例えば、限定されないが、加齢黄斑変性(ARMD)、滲出性黄斑変性(「ウェット(wet)」または新血管性加齢性黄斑変性症(wet-AMD)としても知られる)、黄斑浮腫、老人性円板状黄斑変性症、嚢胞様黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病網膜症、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性網膜脈絡膜症、網脈絡膜炎、脈絡叢新血管新生、血管新生黄斑症、新生血管緑内障、動脈閉塞性もしくは静脈閉塞性網膜症(例えば、網膜静脈閉塞症または網膜動脈閉塞症)、網膜中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固症候群、網膜分枝静脈閉塞症、高血圧性眼底変化、眼性虚血発作、網膜動脈小動脈瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半側網膜静脈閉塞症、乳頭血管炎、網膜中心動脈閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、頸動脈疾患(CAD)、霜状分枝血管炎(Frosted Branch Angitis)、鎌状赤血球網膜症および他のヘモグロビン異常症、網膜色素線条症、疾患を病因とする黄斑浮腫(例えば、糖尿病黄斑浮腫)、眼部の損傷もしくは眼部の外科手術、網膜の虚血もしくは、例えば、損傷により引き起こされる網膜変性、外傷もしくは腫瘍、ぶどう膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後視神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、バクテリアもしくはウィルス感染、または眼部の外科手術により引き起こされる眼部の炎症性疾患、眼部の物理的な損傷により引き起こされる眼部の炎症性疾患、ならびに、掻痒、発赤、浮腫および潰瘍といった眼部の炎症性疾患により引き起こされる症状、紅斑症、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎、血管神経性浮腫、咽頭水腫、声門水腫、声門下喉頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、喉頭炎または中耳炎である。

30

40

【0024】

いくつかの実施態様において、眼部の疾患、障害または病状は、(a)脈絡叢における血管新生により引き起こされる疾患、例えば、限定されないが、加齢性黄斑変性症、または(b)糖尿病網膜症もしくは網膜浮腫である。

【0025】

50

いくつかの実施態様において、眼部の疾患、障害または病状は、例えば、限定されないが、加齢性黄斑変性症、糖尿病網膜症、網膜浮腫、網膜静脈閉塞症、新生血管緑内障、早産児の網膜症、網膜色素変性、ぶどう膜炎、角膜血管新生または増殖性硝子体網膜症である。

【0026】

いくつかの実施態様において、眼部の疾患、障害または病状は、加齢性黄斑変性症、糖尿病網膜症または網膜浮腫である。

【0027】

故に、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物または組成物を動物に投与することを特徴とする、動物における眼部の疾患、障害または病状の治療方法を提供する。いくつかの実施態様において、動物は哺乳類、例えば家畜である。いくつかの実施態様において、動物はヒトである。

10

【0028】

いくつかの実施態様において、治療効果は網膜における新血管新生の阻害である。成句「網膜における血管新生の阻害」は、眼部における血管、例えば、網膜の静脈から派生する新たな血管の増殖を遅延させる、例えば、網膜の静脈から派生し網膜の内側（硝子体）の表面に沿って伸張する新たな血管の増殖を遅延させる本発明の化合物の能力を意味すると意図される。

【0029】

例示的な実施態様において、網膜新血管新生は、非接触血管における網膜新血管新生と比べ、少なくとも25%、あるいは少なくとも50%、あるいは少なくとも75%、あるいは少なくとも90%、あるいは少なくとも95%、あるいは少なくとも99%遅延される。あるいは、網膜血管新生は100%阻害される（即ち、血管は大きさまたは数において増加しない）。いくつかの実施態様において、成句「網膜新血管新生の阻害」は、非接触血管と比べての血管の大きさまたは数における減縮を包含する。故に、網膜新血管新生を阻害する本発明の化合物は、血管増殖の遅延、血管増殖の停止、または血管増殖の退縮を引き起こし得る。

20

【0030】

故に、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物または組成物を動物に投与することを特徴とする、動物における網膜新血管新生の阻害方法を提供する。いくつかの実施態様において、動物は哺乳類、例えば、家畜である。いくつかの実施態様において、動物はヒトである。

30

【0031】

用語「患者」は、本明細書中で用いられるように、ヒト、ならびに別の動物、例えば、哺乳類および他の生命体を包含する。故に、本発明の化合物、組成物および方法は、ヒトの治療および脊椎動物の処置に適用可能である。いくつかの実施態様において、患者は哺乳類、例えば、ヒトである。

【0032】

用語「治療の」、「治療」などは、本明細書中で用いられるように、生命体における疾患状態の治療を包含し、(i)特に疾患状態に罹患しやすいが罹患していると診断されていない動物における疾患状態の発症の予防；(ii)疾患状態の阻害、即ち、その進行を部分的または完全に停止させること；(iii)疾患状態の軽減、即ち、疾患状態の症状の退縮を引き起こすこと、または疾患の症状を緩和すること；および(iv)疾患状態の回復または退縮、例えば、疾患の消失または治療の少なくとも1つを含む。本発明のいくつかの実施態様において、生命体は動物、例えば、哺乳類、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。技術分野で周知であるように、全身性および局所的送達、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、薬物間相互作用、病状の重篤度に応じた調整が必要であり、当業者により容易に決定することができるであろう。いくつかの実施態様において、用語「治療の」、「治療」などは、本明細書中で用いられるように、生命体における疾患状態の治療を包含し、上記(ii)、(iii)および(iv)の少なくとも1つを

40

50

含む。

【0033】

投与経路の例は、例えば、限定されないが、全身性、眼部周囲、毛細胆管内、硝子体内注射、局所（例えば、点眼剤）、結膜下注射、テノン下、経強膜、前房内、網膜下、エレクトロポレーション、徐放性インプラントによるものである。眼部に適用する場合の他の投与経路、注射部位、または投与形態は当業者に周知のものであるか考慮されるものであり、本発明の範囲に包含されると意図される。

【0034】

本発明のいくつかの実施態様において、投与経路は、局所、結膜下注射、硝子体内注射、もしくは他の眼用経路、全身性、または眼部の手術後の患者における当業者に周知の方法を含む。

10

【0035】

本発明のいくつかの実施態様において、投与経路は、局所、硝子体内、経強膜、眼部周囲、結膜、テノン下、前房内、網膜下、結膜下、眼球後、または毛細胆管内経路を含む。

【0036】

本発明のいくつかの実施態様において、投与経路は、局所投与（例えば、点眼剤）、全身投与（例えば、経口または静脈内）、結膜下注射、眼周囲注射、硝子体内注射、および局所投与用の外科インプラントを含む。

【0037】

本発明のいくつかの実施態様において、投与経路は、硝子体内注射、眼周囲注射、および局所投与用の徐放性インプラントを含む。

20

【0038】

本発明のいくつかの実施態様において、眼球内注射は、硝子体内部（硝子体内）、結膜の下（結膜下）、眼球の後側（眼球後）、強膜内、テノン嚢下（テノン下）へのもの、または徐放性製剤の形態であってもよい。

【0039】

本発明のいくつかの実施態様において、投与は局所的、例えば、限定されないが、局所、硝子体内、眼窩周囲、眼球内、および眼部への他の局所投与経路、眼部および/または眼周囲の組織および空隙におけるものであり、限定されないが、送達装置を用いたものである。

30

【0040】

塩を形成する本発明の化合物もまた、本明細書中の範囲に包含される。

【0041】

用語「塩（複数可）」は、本明細書中で用いられるように、無機および/または有機酸および塩基と共に形成される酸性および/または塩基性塩を表す。医薬的に許容される（即ち、無毒（有毒な副作用を最小限にしか、または全く示さない）で、生理的に許容される）塩が好ましいが、他の塩もまた、例えば、製造中に用いられる単離または精製の工程に有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、本発明の化合物をある量、例えば、当量の酸または塩基と、塩が析出するような溶媒中において反応させることにより、あるいは水性の溶媒中において反応させ、凍結乾燥することにより、調製することができる。

40

【0042】

塩基性部分、例えば、限定されないが、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環を有する本発明の化合物は、様々な有機および無機酸と塩を形成することができる。酸付加塩の例は、例えば、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されるもの）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、ブタン酸塩、クエン酸塩、カンフル酸塩、カンフルスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩（例えば、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩）、乳

50

酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩（例えば、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、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩（例えば、3 - フェニルプロピオン酸塩）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸と形成されるものなど）、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などである。

【0043】

本明細書中で用いられるように、用語「医薬的に許容される塩」は、上記の化合物の所望の生物学的活性を維持し、有毒な副作用を最小限にしか、または全く示さない塩を意味すると意図される。かかる塩の例は、例えば、限定されないが、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）と形成される塩、および有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルモ酸（palmoic acid）、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸およびポリガラクトロン酸）と形成される塩である。別の塩は、例えば、当業者に周知の医薬的に許容される4級塩、特に、式 - - NR + Z - - （Rは水素、アルキル、またはベンジルであり、Zはカウンターイオン、例えば、クロリド、ブロミド、ヨージド、- - O - アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、またはカルボキシレート（例えば、ベンゾエート、スクシネート、アセテート、グリコレート、マレエート、マレート、シトレート、タルタレート、アスコルベート、ベンゾエート、シンナモエート、マンデロエート、ベンジロエート、およびジフェニルアセテート）である）を有する4級アンモニウム塩である。

10

20

30

【0044】

本発明のいくつかの実施態様において、本発明の化合物の塩はキラルもしくはラセミの酸またはそのジアステレオマーと形成されてもよい。かかる酸の不斉中心はSまたはRの立体配置を有し得る。ラセミ体は物理的方法、例えば、分別結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離により分割することができる。個々の光学異性体はキラルな前駆体 / 中間体を出発物質とすることにより、あるいはラセミ体を出発物質とし、任意の適切な方法、例えば、限定されないが、光学活性な酸から塩を調製後、結晶化することにより得ることができる。本発明はまた、本発明で開示される化合物の全ての互変異性体を包含すると意図される。

30

40

【0045】

本発明の別の態様の1つにおいて、本発明の化合物を含む組成物が提供される。例えば、本発明のいくつかの実施態様において、組成物は本発明の化合物またはそのN - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬的に許容される塩、錯体またはプロドラッグを少なくとも約30%のエナンチオマーまたはジアステレオマーの過剰率で含む。本発明のいくつかの実施態様において、化合物、N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬的に許容される塩、錯体またはプロドラッグは、少なくとも約50%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%のエナンチオマーまたはジアステレオマーの過剰率において存在する。本発明のいくつかの実施態様において、化合物、N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬的に許容される塩、錯体またはプロドラッグは、少なくとも約95%、あるいは少なくとも約98%、あるいは少なくとも約99%のエナンチオマーまたはジアステレオマーの過剰率において存在する。本発明の別の実施態様において、化合物、N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬的に許容される塩、錯体またはプロドラッグはほぼラセミ混合物に近い状態で存在する。

【0046】

本発明はまた、本発明の化合物のプロドラッグを包含する。用語「プロドラッグ」は、担体に共有結合した化合物を表すと意図され、プロドラッグは哺乳類の対象に投与されると活性成分を放出することができる。活性成分の放出はインビボで起こる。プロドラッグは当業者に周知の技法により製造することができる。これらの技法は、一般的に、化合物

50

の適当な官能基を修飾するものである。しかしながら、これらの修飾された官能基はルーチンの操作またはインビボにおいて元の官能基に還元される。本発明の化合物のプロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル基または同様の基が修飾された化合物を包含する。プロドラッグの例は、限定されないが、エステル（例えば、アセテート、ホルメート、およびベンゾエート誘導体）、本発明の化合物に存在するヒドロキシまたはアミノ官能基のカルバメート（例えば、N, N - ジメチルアミノカルボニル）、アミド（例えば、トリフルオロアセチルアミノ、アセチルアミノなど）などである。

【0047】

本発明の化合物は、例えば、そのまま、あるいはプロドラッグとして、例えば、インビボで加水分解可能なエステルまたはインビボで加水分解可能なアミドとして投与されてもよい。カルボキシまたはヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルの例は、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解されて元の酸またはアルコールとなる医薬的に許容されるエステルである。カルボキシの適切な医薬的に許容されるエステルは、例えば、C₁ - C₆ アルコキシメチルエステル（例えば、メトキシメチル）、C₁ - C₆ アルカノイルオキシメチルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチル）、フタリジルエステル、C₃ - C₈ シクロアルコキシカルボニルオキシ - C₁ - C₆ アルキルエステル（例えば、1 - シクロヘキシルカルボニルオキシエチル）；1, 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチルエステル（例えば、5 - メチル - 1, 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチル；および C₁ - C₆ アルコキシカルボニルオキシエチルエステル（例えば、1 - メトキシカルボニルオキシエチル）であり、本発明の化合物の任意の適当なカルボキシ基において形成されてもよい。

10

20

【0048】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルは、例えば、リン酸エステルなどの無機エステルおよび - アシルオキシアルキルエーテル、ならびにインビボにおける加水分解の結果、元のヒドロキシ基となる関連化合物である。 - アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシメトキシおよび 2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシ - メトキシである。ヒドロキシ基のインビボで加水分解可能なエステル形成基の例は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカルボネートエステルを生成する）、ジアルキルカルバモイルおよび N - (N, N - ジアルキルアミノエチル) - N - アルキルカルバモイル（カルバメートを生成する）、N, N - ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルである。ベンゾイルの置換基の例は、環窒素原子からメチレン基を介してベンゾイル環の 3 または 4 位に結合したモルホリノおよびピペラジノである。カルボキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なアミドの適切な例は、例えば、N - C₁ - C₆ アルキルまたは N, N - ジ - C₁ - C₆ アルキルアミド（N - メチル、N - エチル、N - プロピル、N, N - ジメチル、N - エチル - N - メチルまたは N, N - ジエチルアミドなど）である。

30

【0049】

対象への投与時に、プロドラッグは代謝的または化学的なプロセスにより化学変換を受け、本発明の化合物となる。

40

【0050】

本発明はまた、本発明の化合物の溶媒和物および水和物を包含する。用語「溶媒和物」は、化合物と 1 つまたはそれ以上の溶媒分子の化学量論量または非化学量論量における分子複合体を意味する。化合物または化合物の一部分と溶媒の分子複合体は分子内で働く非共有性の力、例えば、静電力、ファンデルワールス力、または水素結合で安定化され得る。有機化学分野の当業者には、かかる複合体を獲得、製造または合成できるか、または沈殿もしくは結晶化できる溶媒と多くの有機化合物が複合体を形成し得ることが明らかであろう。用語「水和物」は、1 つまたはそれ以上の溶媒分子が水である複合体を意味し、一水和物、ヘミ水和物、二水和物、六水和物などを包含する。単語「溶媒和物」および「水和物」の意味は当業者に周知のものである。溶媒和物の製造技法は当該分野で確立されて

50

いる（例えば、Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical solids. Marcel Dekker, New York, 1999 ; Hilfiker, Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley, Weinheim, Germany, 2006を参照）。

【 0 0 5 1 】

この態様のいくつかの実施態様において、溶媒は無機溶媒（例えば、水）である。この態様のいくつかの実施態様において、溶媒は有機溶媒（例えば、限定されないが、アルコール、例えば、限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなど、酢酸、ケトン、エステルなど）である。いくつかの実施態様において、溶媒は製剤学分野で一般的なものであり、かかる溶媒が投与されるレシピエントに無害であることが知られており（例えば、水、エタノールなど）、好ましい実施態様において、溶質の生物学的活性に干渉しない。

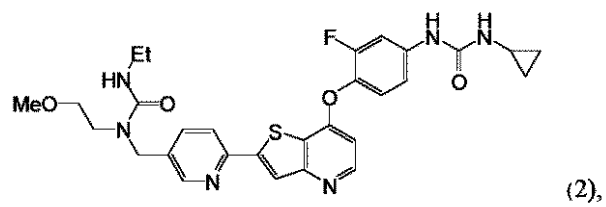
10

【 0 0 5 2 】

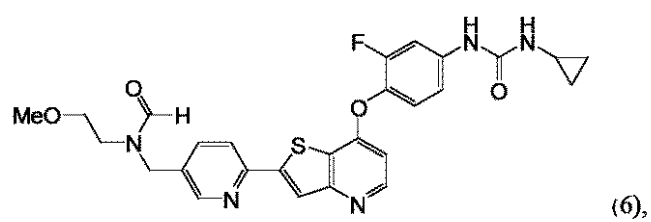
化合物

本発明は、構造：

【化 3】

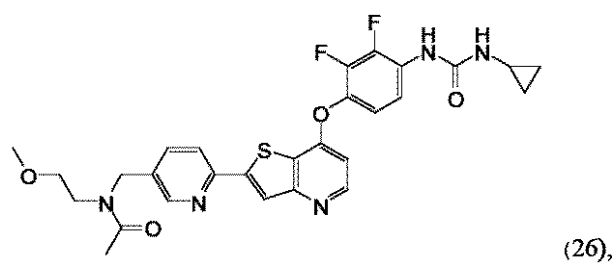


(2),



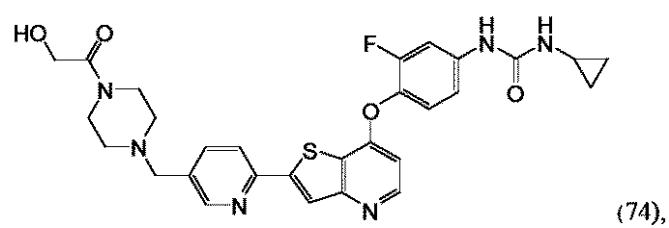
(6),

10

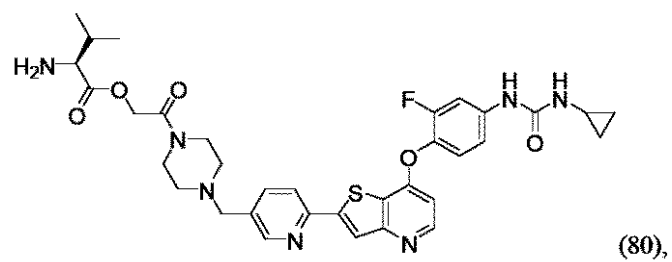


(26),

20

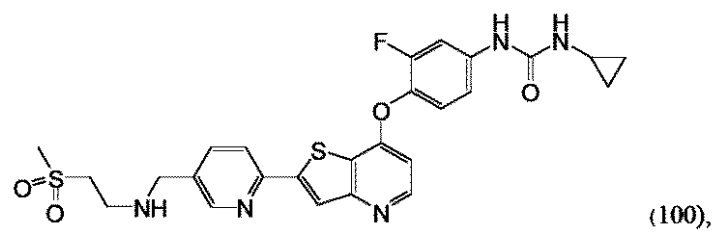


(74),



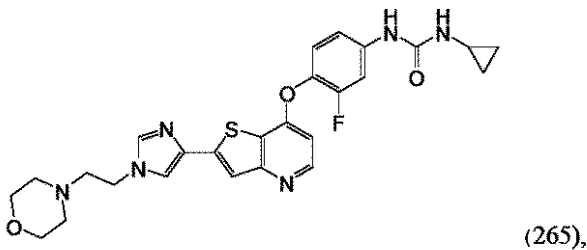
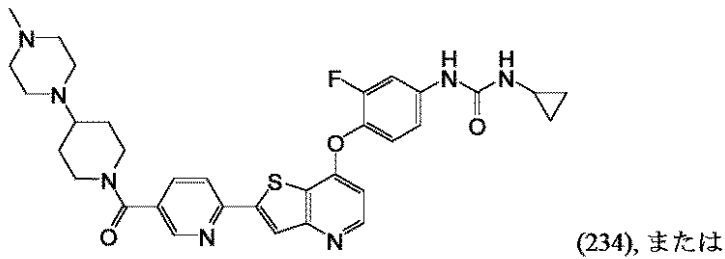
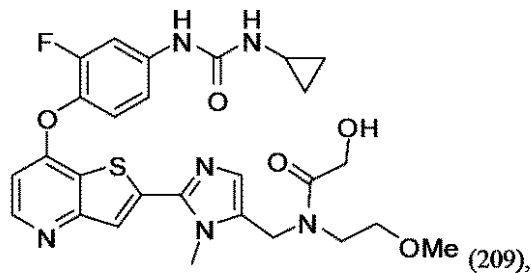
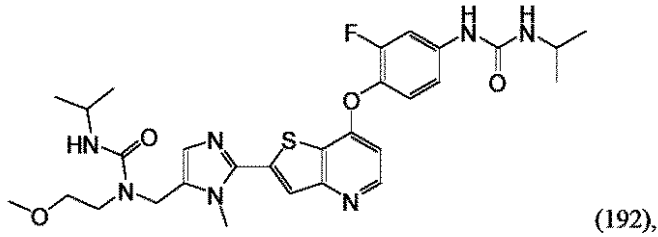
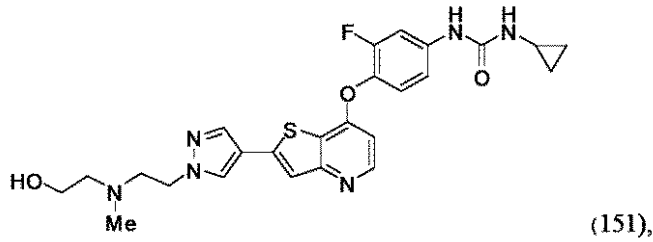
(80),

30



(100),

【化 4】



を有する化合物、ならびにその水和物、溶媒和物、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、および錯体、およびラセミ混合物およびスケールミック混合物、ジアステレオマーおよびエナンチオマーに関連する。

【 0 0 5 3 】

本発明の化合物は一般的に以下のスキームに従い製造することができる。上記の式の化合物の互変異性体および溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲に包含される。水和の方法は技術分野で周知である。かくして、本発明の化合物は遊離、水和物および塩の形態でもよく、以下のスキームで例示される方法により製造することができる。

【 0 0 5 4 】

本発明の製造工程および使用工程を記載する以下の例および製造例は説明を目的とするものであり、限定を目的とするものではない。本明細書中に付属する請求項により定義される本発明の精神および範囲に包含される別の実施態様が存在し得ることは明らかであろう。

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物は、限定されないが、以下の実施例に記載されるものを含む。化合物はCambridgesoft (www.Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140) から販売されるChemdraw Ultra (バージョン10.0、10.0.4またはバージョン8.0.3) を用いて命名した。

【0056】

本明細書中で提供されるデータは本発明のキナーゼ阻害剤の阻害効果を示す。これらのデータにより、本発明の化合物がキナーゼ活性の阻害、タンパク質キナーゼ活性の阻害、またはVEGF受容体シグナリングといったその実施態様に有用であることだけでなく、眼部の疾患、障害および病状の治療剤としても有用であることが理解されるであろう。

【0057】

合成スキームおよび実験方法

本発明の化合物は当業者に周知の方法を用い、以下に記載される反応スキームまたは実施例に従い製造することができる。これらのスキームは本発明の化合物の製造に用いられ得るいくつかの製造方法を例示するものである。別の一般的な合成方法を用いることができることは当業者に自明であろう。本発明の化合物は市販の出発物質から製造することができる。本発明の化合物を得るために当業者に周知の方法による出発物質に対するあらゆる種類の置換を行うことが可能である。

【0058】

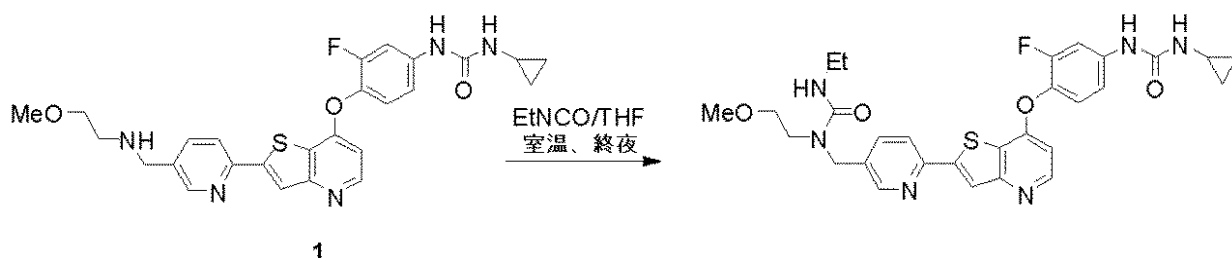
全ての試薬および溶媒は市販のものであり、受領した状態のまま用いた。¹H-NMRスペクトルは示される溶媒中においてMercury Plus Varian 400 MHz装置で記録した。低分解能質量分析(LRMS)はAgilent MSD装置で行った。分析HPLCはAgilent 1100装置でZorbax 3 μm, XDB-C8, 2.1 x 50 mmカラム; 0.1%ギ酸含有メタノール/水、5-95%メタノール、15分間のグラジエントを用いて行った。自動化カラムクロマトグラフィーはBiotage SP1またはBiotage SP4装置でBiotage (登録商標) SNAP、SiliaSep (登録商標) またはSiliaFlash (登録商標) カートリッジを用いて行った。フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲル(SiliaFlash F60, 40-63 μm, 孔径60 オングストローム, Silicycle (登録商標))を用いて行った。プレパラティブカラムクロマトグラフィーはGilson 215装置でPhenomenex Luna 15 μm, C18 (2) 100 Å, 250 x 21 mmを用い、0.05%ギ酸含有メタノール/水混合物、0-95%メタノールのグラジエント、最大60分間で溶出して行った。

【0059】

特定の例

スキーム 1

【化5】



WO 2009/109035 A1

2: 実施例 1

実施例 1

N - [3 - ((6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル)] - N - (1 - エチル) - N - [3 - (2 - メトキシエチル)] 尿素 (2)

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - ((2 - メトキシエチルアミノ) メチル) - ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキ

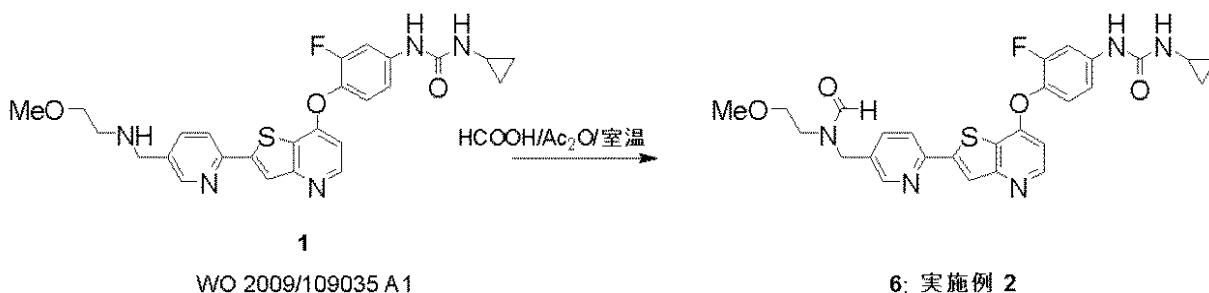
シ) フェニル) 尿素 (1、100 mg、0.197 mmol) およびエチルイソシアネート (25 μ L、0.315 mmol) の THF (5 mL) 溶液を室温で終夜撹拌 (しばらく超音波処理して) した。反応混合物を濃縮し、Biotage (SNAP 25 g カートリッジ; MeOH / DCM : 0 / 100 から 10 / 90、20 CV、次いで 10 / 90 で 5 CV) で精製した。目的のフラクションを回収し、濃縮した。残渣を AcOEt (微量の MeOH を含む) / ヘキサンで共沈し、濾取し、ヘキサンで洗浄し、風乾し、高真空下で乾燥し、表題化合物 2 (63 mg、0.11 mmol、収率 56%) を白色の綿毛状の固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) (ppm) : 8.73 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.64 (bd, J = 5.4 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.50 - 0.36 (m, 2H). MS (m/z) : 579.46 (M+H).

【0060】

スキーム 2

【化 6】



実施例 2

N - ((6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ)
チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (2 -
メトキシエチル) ホルムアミド (6)

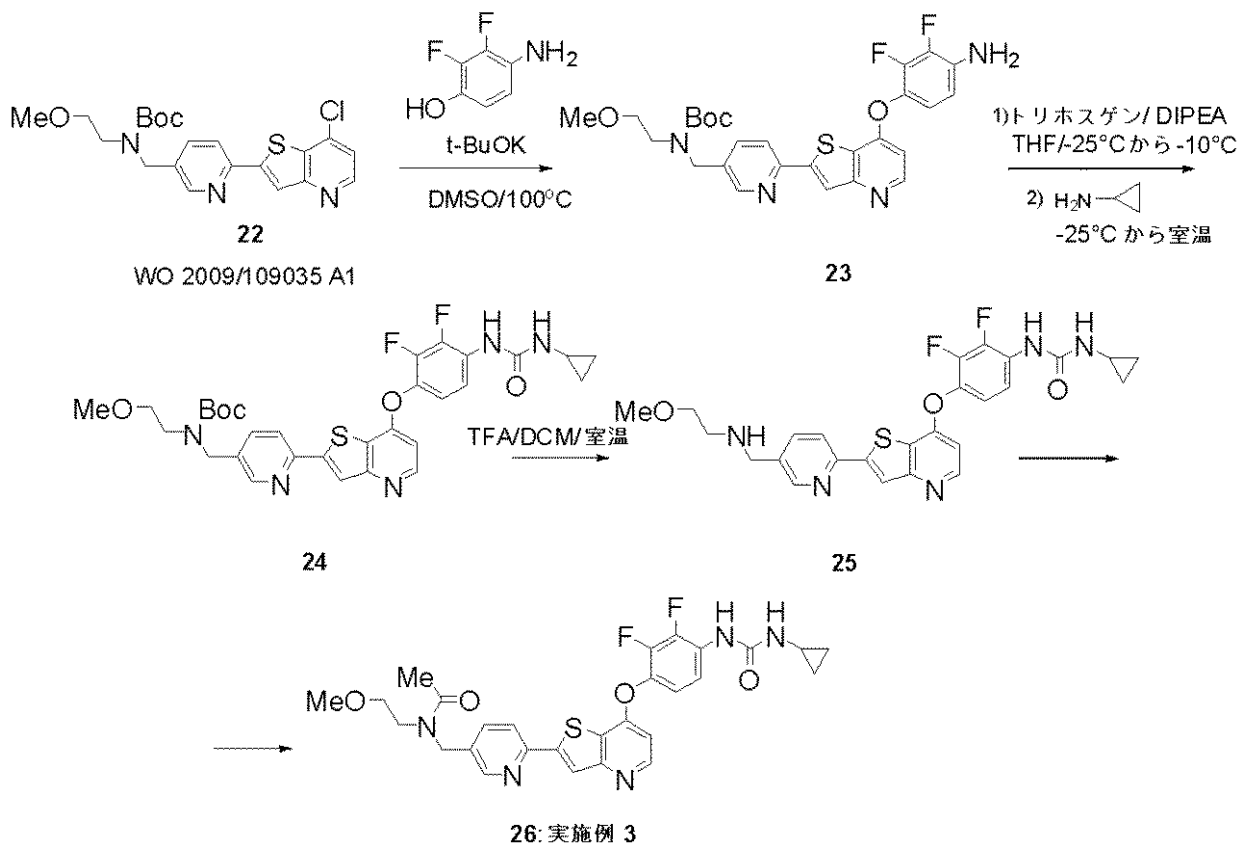
無水酢酸 (150 μ L、1.17 mmol) のギ酸 (2 mL) 溶液を室温で 20 分間隠し、1 (150 mg、0.296 mmol) を一度に加えた。2 時間後、200 μ L の無水酢酸 (1.57 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、MeOH を加えてクエンチし、濃縮した。残渣を Biotage (SNAP 25 g カートリッジ; MeOH / DCM : 0 / 100 から 10 / 90、20 CV、次いで 10 / 90 で 5 CV) で精製し、表題化合物 6 (96 mg、0.18 mmol、収率 76%) を灰白色の綿毛状の固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) (ppm) : mixture of rotamers, 8.75 (s, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.37 and 8.34 (2s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, J = 10.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 4.60 and 4.56 (2s, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 4H), 3.21 and 3.19 (2s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.47 - 0.38 (m, 2H). MS (m/z) : 536.4 (M+H).

【0061】

スキーム 3

【化 7】



10

20

実施例 3

N - ((6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (2 - メトキシエチル) アセトアミド (2 6)

工程 1 . tert - ブチル (6 - (7 - (4 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル (2 - メトキシエチル) カルバメート (2 3)

4 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロフェノール (1 . 4 7 1 g 、 1 0 . 1 4 m m o l) の D M S O (1 1 . 5 m L) 攪拌溶液 (室温、窒素下) にカリウム tert - ブトキシド (1 . 3 4 5 g 、 1 1 . 9 8 m m o l) を加えた。30 分後、tert - ブチル (6 - (7 - クロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル (2 - メトキシエチル) カルバメート (2 2 , 4 . 0 g 、 9 . 2 2 m m o l) を加え、反応混合物を 1 0 0 で 2 . 5 時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物を水 (9 0 m L) に注ぎ、30 分間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、混合物を室温で 3 日間攪拌した。固形物を濾取し、水で洗浄し、風乾し、高真空下で乾燥した。粗生成物を B i o t a g e (4 0 + M カートリッジ ; A c O E t / ヘキサン : 5 0 / 5 0 で 3 C V 、 5 0 / 5 0 から 1 0 0 % A c O E t 、 6 C V 、次いで 1 0 0 % A c O E t で 8 C V) で精製し、得られた物質をジエチルエーテルでトリチュレートし、表題化合物 2 3 (1 . 9 4 g 、 3 . 5 8 m m o l 、 収率 3 8 %) を灰白色の固形物として得た。

MS (m / z) : 543.3 (M + H) .

【 0 0 6 2 】

工程 2 . tert - ブチル (6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] - ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル (2 - メトキシエチル) カルバメート (2 4)

アニリン 2 3 (5 0 0 m g 、 0 . 9 2 m m o l) および D I P E A (0 . 8 m L 、 4 . 6 1 m m o l) の T H F (1 8 m L) 攪拌溶液 (- 2 5 、窒素下) にトリホスゲン (2 7 3 m g 、 0 . 9 2 0 m m o l) の T H F (2 m L) を滴下して加えた。反応混合物を -

30

40

50

25 で攪拌し、シクロプロピルアミン (0.32 mL、4.61 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を 1.5 時間かけて室温に昇温し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を AcOEt および水で分液処理した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、1 N NaOH およびブラインで分液処理し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、表題化合物 24 を灰白色の固形物として得た。粗物質をさらに精製することなく次工程に用いた。

MS (m/z) : 626.6 (M+H).

【0063】

工程 3 . 1 - シクロプロピル - 3 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - (5 - ((2 - メトキシエチルアミノ) メチル) ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (25)

中間体 24 (0.92 mmol) および TFA (10 mL) の DCM (50 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、最少量の MeOH で希釈し、水を加えた。4 N NaOH で pH を約 12 に調整した。微細な懸濁液を 15 分間超音波処理し、濾取し、水で洗浄し、高真空下で乾燥し、表題化合物 25 (578 mg、0.9 mmol、収率 98%、TFA 塩) を淡アイボリー色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) : 8.78 - 8.61 (m, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 1H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.49 - 0.36 (m, 2H). MS (m/z) : 526.6 (M+H).

【0064】

工程 4 . N - ((6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (2 - メトキシエチル) アセトアミド (26)

化合物 25 (100 mg、0.156 mmol、TFA 塩) の無水酢酸 (1 mL) 溶液を室温で 2 日間攪拌した。メタノールおよび水を加えて反応混合物をクエンチした。微細な懸濁液を濾取し、水、1 N NaOH、水で順に洗浄し、風乾した。粗生成物を Biotage (SNAP 25 g カートリッジ; MeOH / DCM : 0 / 100 から 10 / 90、20 CV、次いで 10 / 90 で 5 CV) で精製し、表題化合物 26 (34 mg、0.06 mmol、収率 38%) を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) : mixture of rotamers, 8.57 - 8.44 (m, 3H), 8.38 and 8.34 (2s, 1H), 8.30 and 8.24 (2d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (bt, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.87 (bd, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.71 and 4.59 (2s, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 4H), 3.24 and 3.21 (2s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.13 and 2.05 (2s, 3H), 0.73 - 0.58 (m, 2H), 0.50 - 0.36 (m, 2H). MS (m/z) : 568.6 (M+H).

【0065】

スキーム 4

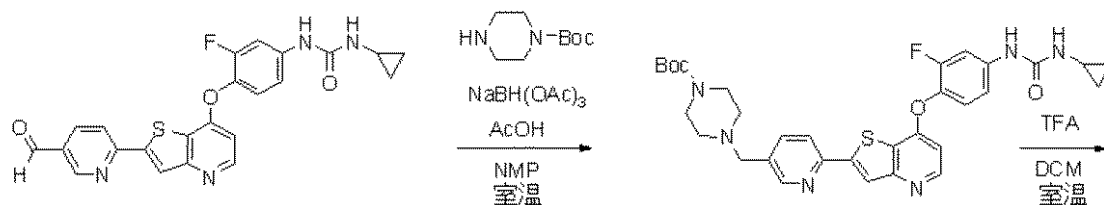
10

20

30

40

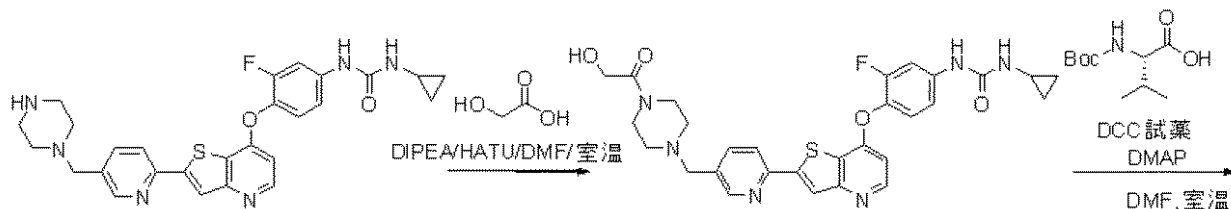
【化 8】



47

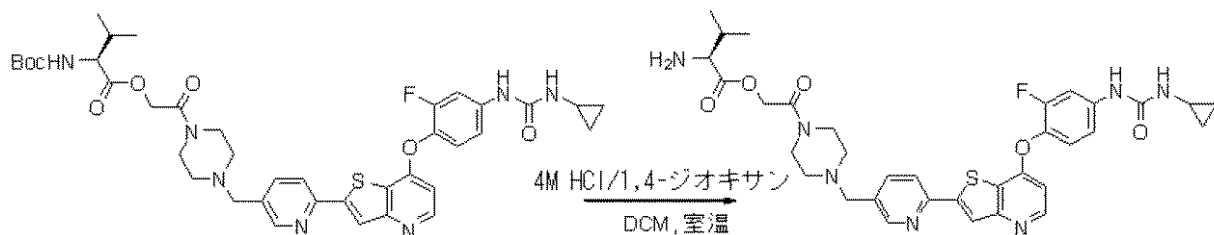
WO 2009/109035 A1

48



49

74: 実施例 4



74-A

80: 実施例 5

実施例 4

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - ((4 - (2 - ヒドロキシ
アセチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b]
ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (7 4)

工程 1 . t e r t - ブチル 4 - ((6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) -
2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] - ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 -
イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 8)

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - ホルミルピリジン - 2 -
イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (4 7 , 3 g 、
5 . 9 0 m m o l 、酢酸塩) 、 1 - b o c - ピペラジン (1 . 6 5 g 、 8 . 8 5 m m o l)
および酢酸 (6 7 5 μ L 、 1 1 . 8 0 m m o l) の N M P (5 0 m L) 懸濁液 (室温、
窒素下) を溶液にするために 3 時間超音波処理し、 N a B H (O A c) ₃ (3 . 9 5 g 、
1 7 . 7 0 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、水の添加によりクエ
ンチした。4 N N a O H で p H を 1 2 - 1 3 に調整し、該懸濁液を 1 時間攪拌、超音波
処理した。固形物を濾取し、水で洗浄し、風乾した。残渣を B i o t a g e (S N A P
5 0 g K P - S i l カートリッジ ; M e O H / D C M : 1 / 9 9 から 1 0 / 9 0 、 2 0 C
V) で 2 回精製した。目的のフラクションを回収し、濃縮し、微量のメタノール / ヘキサ
ンを含む A c O E t と共沈し、化合物 4 8 (1 . 5 1 1 g 、 2 . 4 4 m m o l 、 収率 4 1
%) を白色の綿毛状の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.56 (bd, J = 2.0 Hz, 1H), 8
.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8
.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20
(bdd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (bd, J = 2.5 Hz, 1H)
, 3.57 (s, 2H), 4H are hidden by water ' s peak, 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.50 - 0.36 (m, 2H). MS (m/z) : 619.4 (M
+H).

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

工程 2 . 1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] - ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (4 9)

4 8 (1 . 4 5 6 g、2 . 3 5 m m o l) および T F A (1 5 m L) の D C M (5 0 m L) 溶液を室温で 5 時間撹拌した。D C M と共沸することにより T F A を除去し、残渣を水で希釈し、1 N N a O H で p H を 1 2 - 1 3 に調整した。得られた懸濁液を 1 5 分間超音波処理した。固形物を濾取し、水で洗浄し、高真空下で乾燥し、化合物 4 9 (1 . 2 2 7 g、微量の T F A) を灰白色の綿毛状の固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) (ppm) : 8.76 (bs, 1H), 8.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, J = 10.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 4H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 4H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H), one NH is missing. MS (m/z) : 519.6 (M+H).

10

【 0 0 6 7 】

工程 3 . 1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - ((4 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (7 4)

化合物 4 9 (1 2 2 m g、0 . 2 3 5 m m o l、スキーム 1 5)、グリコール酸 (3 6 m g、0 . 4 7 m m o l) および D I P E A (1 2 3 μ L、0 . 7 1 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液 (窒素下) に H A T U 試薬 (2 2 4 m g、0 . 5 9 m m o l) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、水および 1 N N a O H を加えることにより反応混合物をクエンチし、2 時間撹拌し、D C M で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を B i o t a g e (S N A P 2 5 g カートリッジ ; 2 % 水酸化アンモニウム含有 M e O H / D C M : 0 / 1 0 0 から 1 0 / 9 0、2 0 C V ; 次いで、S i l i a F l a s h 4 0 g カートリッジ、2 % 水酸化アンモニウム含有 M e O H / D C M : 0 / 1 0 0 から 1 0 / 9 0、2 0 C V、次いで 1 0 / 9 0 から 1 5 / 8 5、2 0 C V) で 2 回精製し、得られた物質を M e O H でトリチュレートし、表題化合物 7 4 (5 3 m g、0 . 0 9 m m o l、収率 3 9 %) を白色の固形物として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) (ppm) : 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2H are hidden, 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 4H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.50 - 0.36 (m, 2H). MS (m/z) : 577.5 (M+H).

30

【 0 0 6 8 】

実施例 5

40

工程 1 . (S) - 2 - (4 - ((6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (7 4 - A)

7 4 (1 1 7 m g、0 . 2 0 m m o l)、B o c - L - バリン (1 3 2 m g、0 . 6 1 m m o l) および D M A P (2 5 m g、0 . 2 0 m m o l) の無水 D M F (4 m L) 撹拌溶液 (窒素下) に D C C 試薬 (2 5 1 m g、1 . 2 2 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。反応混合物を A c O E t および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。分離後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した

50

。残渣をBiotage (SNAP 25 gカートリッジ; MeOH / DCM : 1 / 99 から10 / 90、20 CV、次いで10 / 90で5 CV) で精製し、目的生成物74 - A (151 mg、0.195 mmol、収率96%) を無色 - 白色の粘着性の泡状物質として得た。

MS (m/z) : 776.7 (M+H).

【0069】

工程2. (S) - 2 - (4 - ((6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエート(80)).

10

Boc - バリンエステル74 - A (151 mg、0.195 mmol) の懸濁液およびHCl (0.49 mL、1.95 mmol、4 M / 1, 4 - ジオキサン) の無水DCM (10 mL) 溶液を室温で2.5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。該水溶液を微量のメタノールを含むDCMで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をBiotage (Silia Flash 12 gカートリッジ; 2%水酸化アンモニウム含有MeOH / DCM : 1 / 99 から15 / 85、20 CV、次いで15 / 85から20 / 80、10 CV) で精製し、目的生成物80 (80 mg、0.118 mmol、収率60%) を灰白色の粘着性の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) : mixture of rotamers, 8.73 (s, 1H), 8.58 (bd, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.59 (bd, J = 2.5 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 4H), 3.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.00 - 1.60 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.50 - 0.36 (m, 2H). MS (m/z) : 577.6 and 676.7 (M+H).

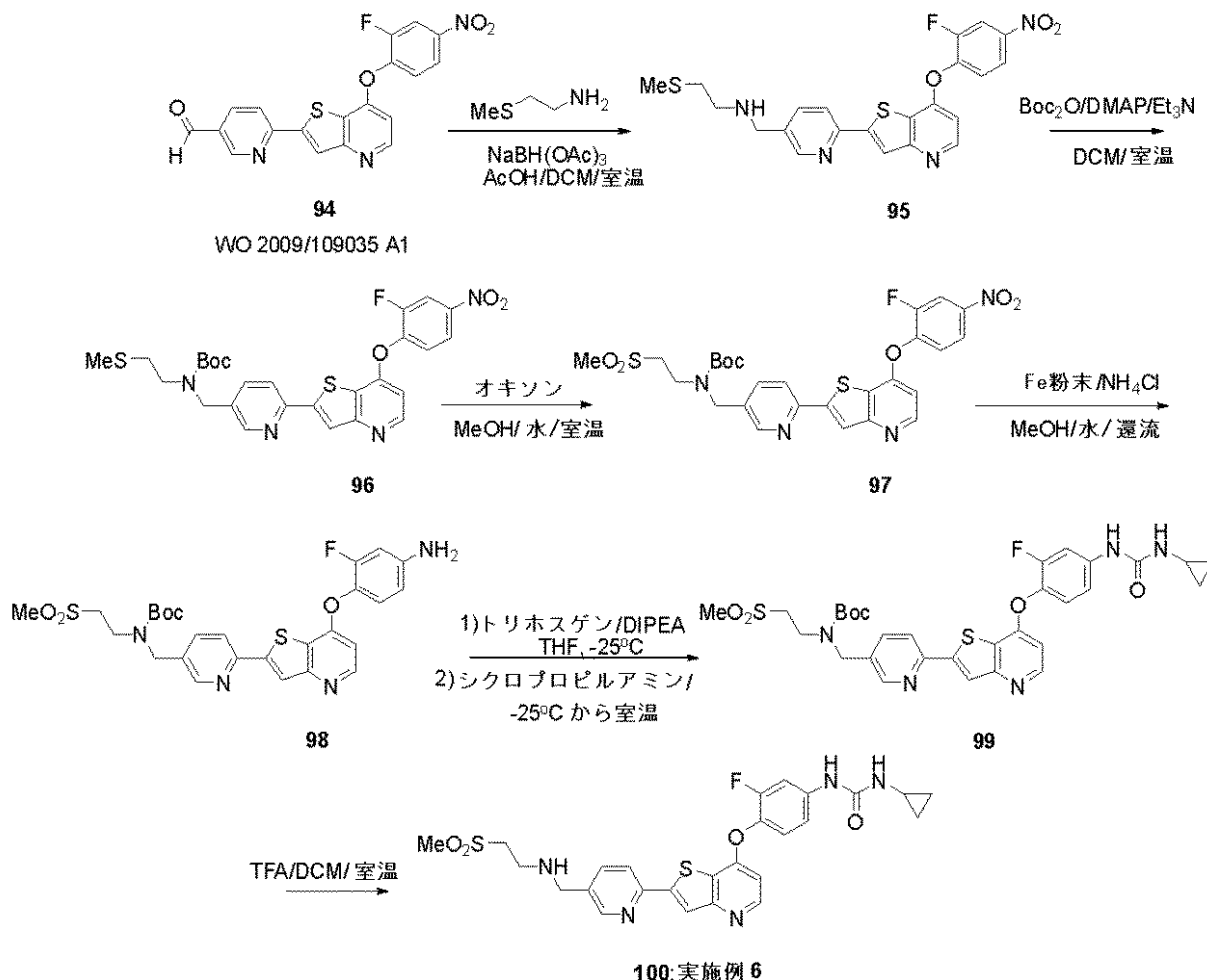
20

【0070】

スキーム5

30

【化 9】



10

20

30

40

50

実施例 6

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - ((2 - (メチルスルホニル) エチルアミノ) メチル) ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (1 0 0)

工程 1 . N - ((6 - (7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (メチルチオ) エタンアミン (9 5)

化合物 9 4 (3 0 0 m g 、 0 . 7 5 9 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 懸濁液に 2 - (メチルチオ) エチルアミン (1 4 1 μ L 、 1 . 5 1 8 m m o l) および酢酸 (8 7 μ L) を加えた。室温で 2 0 分間攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4 8 2 m g 、 2 . 2 7 6 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。次いで、反応混合物を D C M で希釈し、1 N N a O H で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を B i o t a g e (S n a p 5 0 g ; M e O H / D C M : 0 / 1 0 0 から 2 0 / 8 0 、 2 0 C V) で精製し、表題化合物 9 5 (3 5 7 m g 、 定量的収率) を得た。

MS (m / z) : 471.5 (M + H) .

【 0 0 7 1 】

工程 2 . t e r t - ブチル (6 - (7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル (2 - (メチルチオ) エチル) カルバメート (9 6)

9 5 (3 5 7 m g 、 0 . 7 5 9 m m o l) 、 B o c - 無水物 (4 1 4 m g 、 1 . 8 9 7 m m o l) 、 D M A P (9 3 m g 、 0 . 7 5 9 m m o l) およびトリエチルアミン (1 0 6 μ L 、 0 . 6 1 m m o l) の D C M (2 0 m L) 混合物を室温で週末にかけて攪拌した

。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をBiotage (SNAP 100 gカートリッジ; MeOH/DCM: 0/100から20/80、20CV)で精製し、表題化合物96 (220 mg、0.386 mmol、収率50%)を得た。

MS (m/z): 571.6 (M+H).

【0072】

工程3. tert - ブチル (6 - (7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル (2 - (メチルスルホニル) エチル) カルバメート (97)

10

96 (220 mg、0.386 mmol) のMeOH (29 mL) および水 (10 mL) 溶液にオキソン (登録商標) (486 mg、0.790 mmol) を加えた。反応混合物を終夜撹拌し、濃縮し、1N NaHSO₃ 溶液で処理し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。クルードな97 (232 mg、0.385 mmol) をさらに精製することなく次工程に用いた。

MS (m/z): 603.6 (M+H).

【0073】

工程4. tert - ブチル (6 - (7 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル (2 - (メチルスルホニル) エチル) カルバメート (98)

20

97 (232 mg、0.385 mmol) のMeOH (17.5 mL) および水 (1.75 mL) による溶液に塩化アンモニウム (62 mg、1.16 mmol) および鉄粉 (215 mg、3.85 mmol) を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、室温に冷却した。該懸濁液をCelite (登録商標) に通して濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をBiotage (SNAP 25 gカートリッジ; MeOH/DCM: 0/100から20/80、20CV)で精製し、表題化合物98 (241 mg、定量的収率)を得た。

MS (m/z): 573.7 (M+H).

【0074】

30

工程5. tert - ブチル (6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル (2 - (メチルスルホニル) エチル) カルバメート (99)

98 (115 mg、0.20 mmol) のTHF (20 mL) 溶液 (-25) にDIPA (140 μL、0.80 mmol)、次いでトリホスゲン (59.6 mg、0.20 mmol) を加えた。反応混合物を-25 で1時間撹拌し、次いで、シクロプロピルアミン (71 μL、1.00 mmol) を加え、反応混合物を室温に昇温させた。終夜撹拌後、メタノールの添加により反応混合物をクエンチし、濃縮し、EtOAcおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で分液処理した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をBiotage (Snap 25 g; MeOH/DCM: 0/100から20/80、20CV)で精製し、表題化合物99 (120 mg、0.18 mmol、収率91%)を得た。

40

MS (m/z): 656.6 (M+H).

【0075】

工程6. 1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - ((2 - (メチルスルホニル) エチルアミノ) メチル) - ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (100)

99 (120 mg、0.18 mmol) のDCM (20 mL) 溶液にTFA (5.6 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生

50

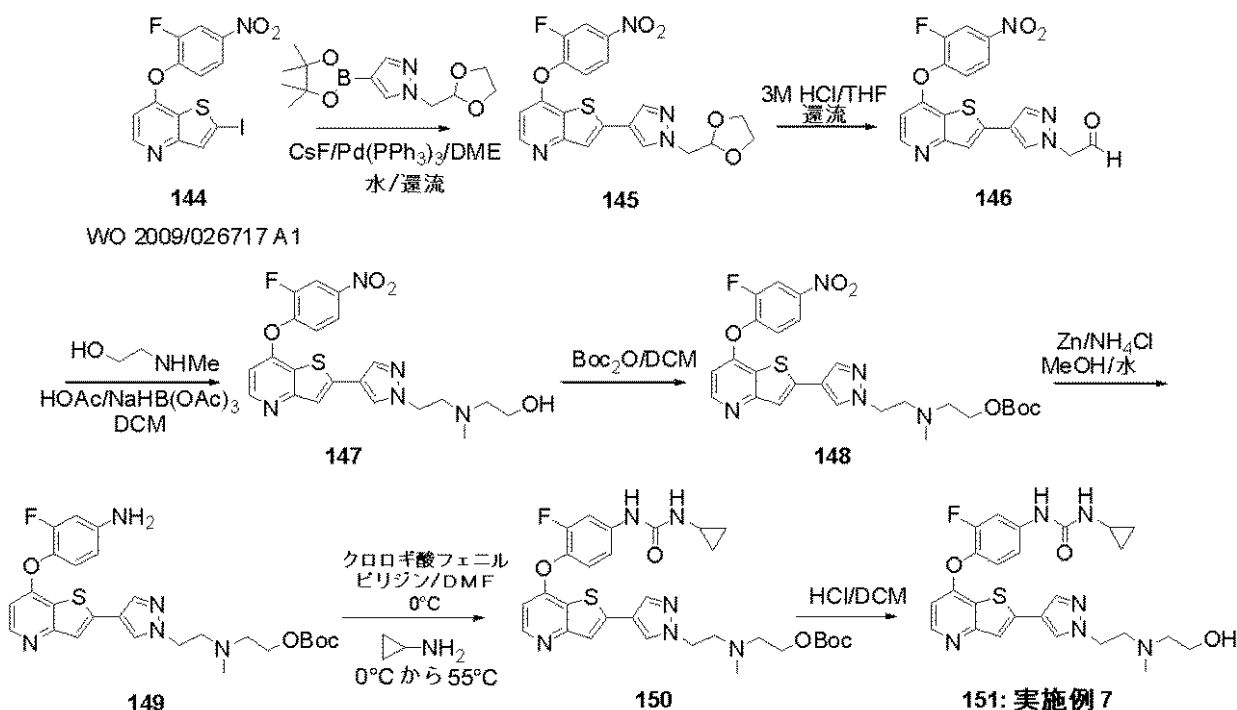
成物を B i o t a g e (S N A P 25 g カートリッジ ; M e O H / D C M : 0 / 100 から 20 / 80、20 C V) で精製し、表題化合物 100 (90 m g、0.13 m m o l、収率 72 %、T F A 塩) を灰白色の固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) (ppm) : 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H). MS (m/z) : 556.5 (M+H).

【 0076 】

スキーム 6

【 化 10 】



実施例 7

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (151)

工程 1 : 2 - (1 - ((1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン (145)

144 (3.57 g、8.57 m m o l) の D M E (50 m L) および水 (5 m L) による溶液に 1 - ((1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) 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) - 1 H - ピラゾール (2 g、7.14 m m o l)、C s F (3.25 g、21.42 m m o l)、N a H C O ₃ (1.799 g、36 m m o l) および P d (P P h ₃) ₄ (0.825 g、0.714 m m o l) を加え、反応混合物を終夜加熱還流した。該混合物を室温に冷却し、E t O A c で希釈し、水で洗浄した。有機相を収集し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた固形物を E t ₂ O でトリチュレートし、表題化合物 145 (3 g、収率 95 %) をベージュ色の固形物として得た。

MS (m/z) = 443.51 (M+H).

【 0077 】

工程 2 : 2 - (4 - (7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b]

】ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアルデヒド (1 4 6)

1 4 5 (9 0 0 m g、2 . 0 3 4 m m o l) の T H F (2 0 m L) 溶液に 3 M H C l (3 0 m L) を加え、反応混合物を 2 4 時間加熱還流した。該混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣の水性の溶液を固体の炭酸水素ナトリウムで処理し、D C M で抽出した。有機相を回収し、無水 N a ₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。クルードなアルデヒド 1 4 6 (8 1 0 m g、収率 1 0 0 %) をさらに精製することなく次工程に用いた。

MS (m/z) = 399.3 (M+H)

【 0 0 7 8 】

工程 3 : 2 - ((2 - (4 - (7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エタノール (1 4 7)

1 4 6 (8 1 0 m g、2 . 0 3 3 m m o l) の D C M (4 0 m L) 溶液に H O A c (0 . 2 3 3 m L、4 . 0 7 m m o l) および 2 - (メチルアミノ) エタノール (3 0 5 m g、4 . 0 7 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 . 2 9 3 g、6 . 1 0 m m o l) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。該混合物を飽和 N a H C O₃ 溶液で希釈し、次いで、固体の N a H C O₃ を加えて酸を中和した。D C M 層を回収し、無水 N a ₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題化合物 1 4 7 (9 3 0 m g、収率 1 0 0 %) をさらに精製することなく次工程に用いた。

MS (m/z) = 458.50 (M+H).

【 0 0 7 9 】

工程 4 : 炭酸 t e r t - ブチル 2 - ((2 - (4 - (7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル (1 4 8)

1 4 7 (9 3 0 m g、2 . 0 3 3 m m o l) の D C M (4 0 m L) 溶液に B o c₂ O (1 . 3 3 1 g、6 . 1 0 m m o l) および D M A P (4 9 . 7 m g、0 . 4 0 7 m m o l) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (溶出液 : E t O A c から 2 0 % M e O H / E t O A c) で精製し、表題化合物 1 4 8 (4 2 0 m g、収率 3 7 %) を茶色の油状物として得た。

(MS (m/z) = 558.49 (M+H)

【 0 0 8 0 】

工程 5 : 炭酸 2 - ((2 - (4 - (7 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル t e r t - ブチル (1 4 9)

1 4 8 (4 2 0 m g、0 . 7 5 3 m m o l) の M e O H (2 0 m L) 溶液に塩化アンモニウム (8 1 m g、1 . 5 0 6 m m o l) / 水 (5 m L) および亜鉛粉末 (1 9 7 m g、3 . 0 1 m m o l) を加え、反応混合物を 3 時間加熱還流した。該混合物を室温に冷却し、次いで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を D C M に溶解し、水で洗浄した。有機相を回収し、無水 N a ₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題化合物 1 4 9 (3 9 7 m g、収率 1 0 0 %) を得、さらに精製することなく次工程に用いた。

MS (m/z) = 528.49 (M+H).

【 0 0 8 1 】

工程 6 : 炭酸 t e r t - ブチル 2 - ((2 - (4 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル (1 5 0)

1 4 9 (0 . 3 9 7 m g、0 . 7 5 2 m m o l) およびピリジン (0 . 1 8 3 m L、2 . 2 5 7 m m o l) の D M F (2 0 m L) 撹拌溶液 (0 、窒素下) にクロロギ酸フェニル (2 9 5 m g、1 . 8 8 1 m m o l) を加え、反応混合物を 0 で 2 時間撹拌した。シクロプロピルアミン (2 1 5 m g、3 . 7 6 m m o l) を加え、反応混合物を 5 5 で 5 時間加熱した。反応混合物を E t O A c および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で分液処理し、飽和塩化アンモニウム溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾

10

20

30

40

50

過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（EtOAcから30% MeOH / EtOAc）で精製し、表題化合物150（150mg、収率33%）を白色の固形物として得た。

MS (m/z) = 611.70 (M+H).

【0082】

工程7：1-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)尿素(151)

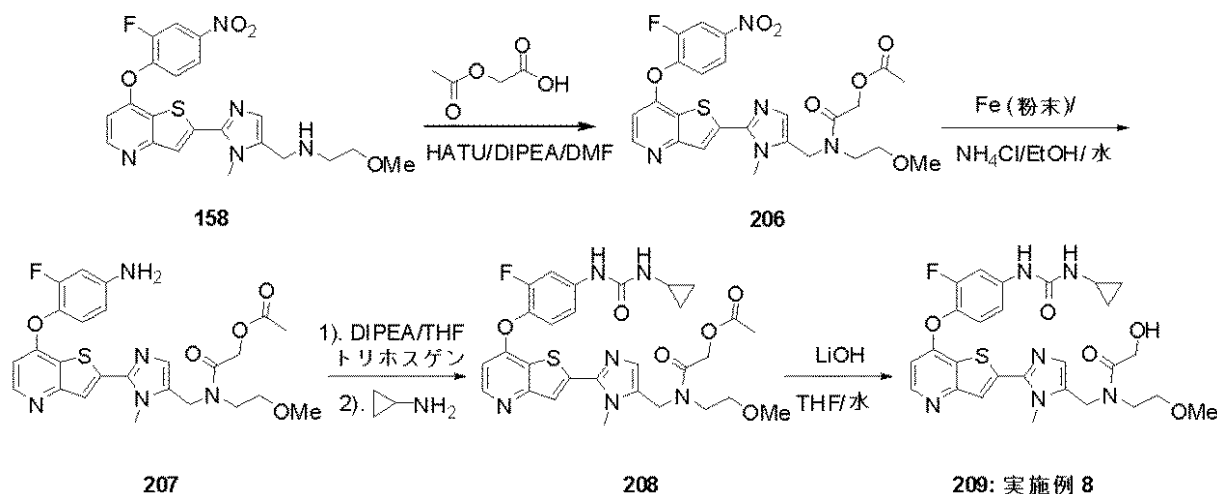
150（150mg、0.246mmol）のDCM（10mL）溶液にHCl / ジオキサン（0.307mL、1.118mmol）を加え、白色の沈殿物を室温で2時間撹拌した。該混合物を飽和NaHCO₃溶液で希釈し、10分間撹拌し、層を分離した。有機相を回収し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出液：EtOAcから30% MeOH / EtOAc）で精製し、表題化合物151（100mg、収率80%）を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.43 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.45 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.27 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.08 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS (m/z) = 511.60 (M+H).

【0083】

スキーム7

【化11】



実施例8

N-(2-(7-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド(209)

工程1：2-(2-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート(206)

158（423mg、0.925mmol）のDMF（18mL）溶液に2-アセトキシ酢酸（164mg、1.387mmol）、DIPEA（0.565mL、3.24mmol）およびHATU試薬（1055mg、2.77mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで飽和NaHCO₃溶液（200mL）およびEtOAc（300mL）を加えた。生じた白色の沈殿物を濾取し、廃棄した。濾液の有機層を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色がかった固形物を得、それをエーテルでトリチュレートし、表題化合物206（570mg、収率111%、クルード）をさらに精

製することなく次工程に用いた。

MS : 558 (MH)⁺.

【 0 0 8 4 】

工程 2 : 2 - (((2 - (7 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) (2 - メトキシエチル) アミノ) - 2 - オキシエチルアセテート (2 0 7)

2 0 6 (3 0 0 m g 、 0 . 5 3 8 m m o l) 、 塩化アンモニウム (2 4 . 7 5 m g 、 0 . 4 6 3 m m o l) および鉄粉 (2 5 5 m g 、 4 . 5 7 m m o l) / エタノール (6 m L) / 水 (3 . 0 m L) からなる反応混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を温濾過し、濃縮した。残渣を B i o t a g e (M e O H / D C M 、 0 - 2 0 % 、 S N A P 2 5 g カートリッジ) で精製し、表題化合物 2 0 7 (1 3 3 m g 、 0 . 2 5 2 m m o l 、 収率 4 7 %) を白色の固形物として得た。

MS : 528 (MH)⁺.

【 0 0 8 5 】

工程 3 : 2 - (((2 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) (2 - メトキシエチル) アミノ) - 2 - オキシエチルアセテート (2 0 8)

2 0 7 (1 3 0 m g 、 0 . 2 4 6 m m o l) の T H F (2 0 m L) 溶液 (0) に D I P E A (0 . 1 7 2 m L 、 0 . 9 8 6 m m o l) およびトリホスゲン (4 3 . 9 m g 、 0 . 1 4 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、シクロプロピルアミン (7 0 . 3 m g 、 1 . 2 3 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温に昇温し、1 時間攪拌し、濃縮した。残渣を B i o t a g e (M e O / D C M 、 0 - 2 0 % 、 S N A P 2 5 g カートリッジ) で精製し、表題化合物 2 0 8 (1 0 4 m g 、 0 . 1 7 0 m m o l 、 収率 6 9 %) を白色の固形物として得た。

MS : 611 (MH)⁺.

【 0 0 8 6 】

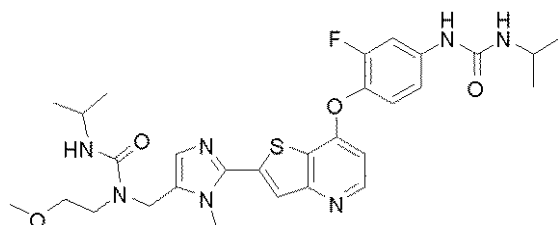
工程 4 : N - ((2 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - ヒドロキシ - N - (2 - メトキシエチル) アセトアミド (2 0 9)

2 0 8 (1 0 4 m g 、 0 . 1 7 0 m m o l) の T H F (1 8 m L) 溶液に L i O H (3 2 . 6 m g 、 1 . 3 6 2 m m o l) の水 (6 m L) 溶液を加え、該混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残渣を B i o t a g e (M e O H / D C M 、 0 - 2 0 % 、 S N A P 2 5 g カートリッジ) で精製し、表題化合物 2 0 9 (4 0 m g 、 0 . 0 7 0 m m o l 、 収率 4 1 %) を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=5.3Hz), 7.94 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.41 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.60 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.24 (d, 2H, J=5.7Hz), 3.87 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 0.71 - 0.67 (m, 2H), 0.48 - 0.45 (m, 2H). MS : 569.6 (MH)⁺

【 0 0 8 7 】

【化 1 2】



192: 実施例 9

実施例 9

10

1 - ((2 - (7 - (4 - イソプロピルアミノカルボニルアミノ - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - イソプロピル - 1 - (2 - メトキシエチル) 尿素 (1 9 2)

化合物 1 9 2 は、化合物 2 0 9 の合成のスキーム 7 で用いられたものと同様の方法により、工程 1 の D I P E A および H A T U 試薬の存在下における 2 - アセトキシ酢酸をトリホスゲン、次いでイソプロピルアミンで、工程 3 のシクロプロピルアミンをイソプロピルアミンで置き換えることにより得られた。

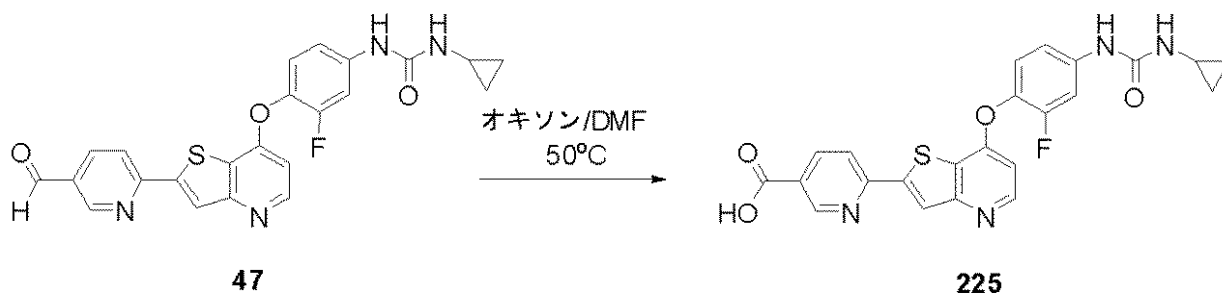
^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ (ppm) : 8.67 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=13.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.14 - 6.09 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.06 - 1.04 (m, 12H). MS (m/z) = 598.6 (M+H).

20

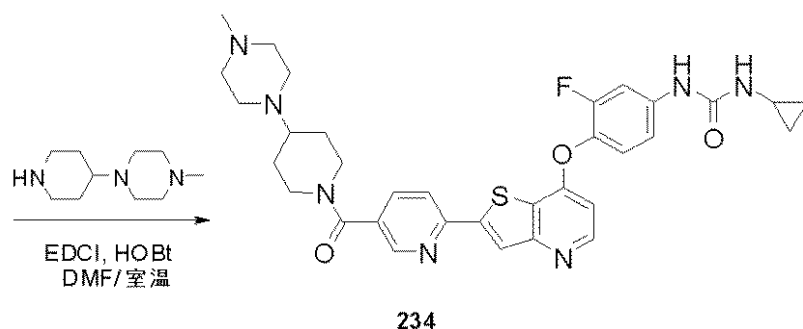
【 0 0 8 8 】

スキーム 8

【化 1 3】



30



40

実施例 1 0

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (2 3 4)

工程 1 : 6 - (7 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 2 - フルオロフェノキシ)

50

チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)ニコチン酸(225)

アルデヒド47(200mg、0.446mmol)のDMF(10mL)懸濁液にオキソン(登録商標)(330mg、0.535mmol)を室温に加え、反応混合物を50で16時間撹拌した。反応混合物を0に冷却し、1N HCl水溶液(20mL)で処理し、室温でさらに1時間撹拌した。生じた沈殿物を濾取し、水(30mL)で洗浄し、乾燥した。粗生成物をMeOHでトリチュレートし、表題化合物225(165mg、収率80%)をベージュ色の固形物として得た。

NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.98 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.37 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 0.69 - 0.56 (m, 2H), 0.50 - 0.37 (m, 2H). [Carboxylic OH is not seen]. MS: 465.3 (MH)⁺

10

【0089】工程2: 1-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-4-(2-(5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)尿素(234)

酸225(300mg、0.646mmol)のDMF(10mL)撹拌溶液(0)にHOBt(198mg、1.292mmol)、EDC(248mg、1.292mmol)および1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(118mg、0.646mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、EtOAcで抽出した。抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をBiotage(MeOH/EtOAc、0-50%、25gカラム)で3回、次いでGilson(MeOH/H₂O、50-95%、HCOOH(0.05%))で精製し、表題化合物234(50mg、0.079mmol、収率12.29%)を一ギ酸塩として得た。

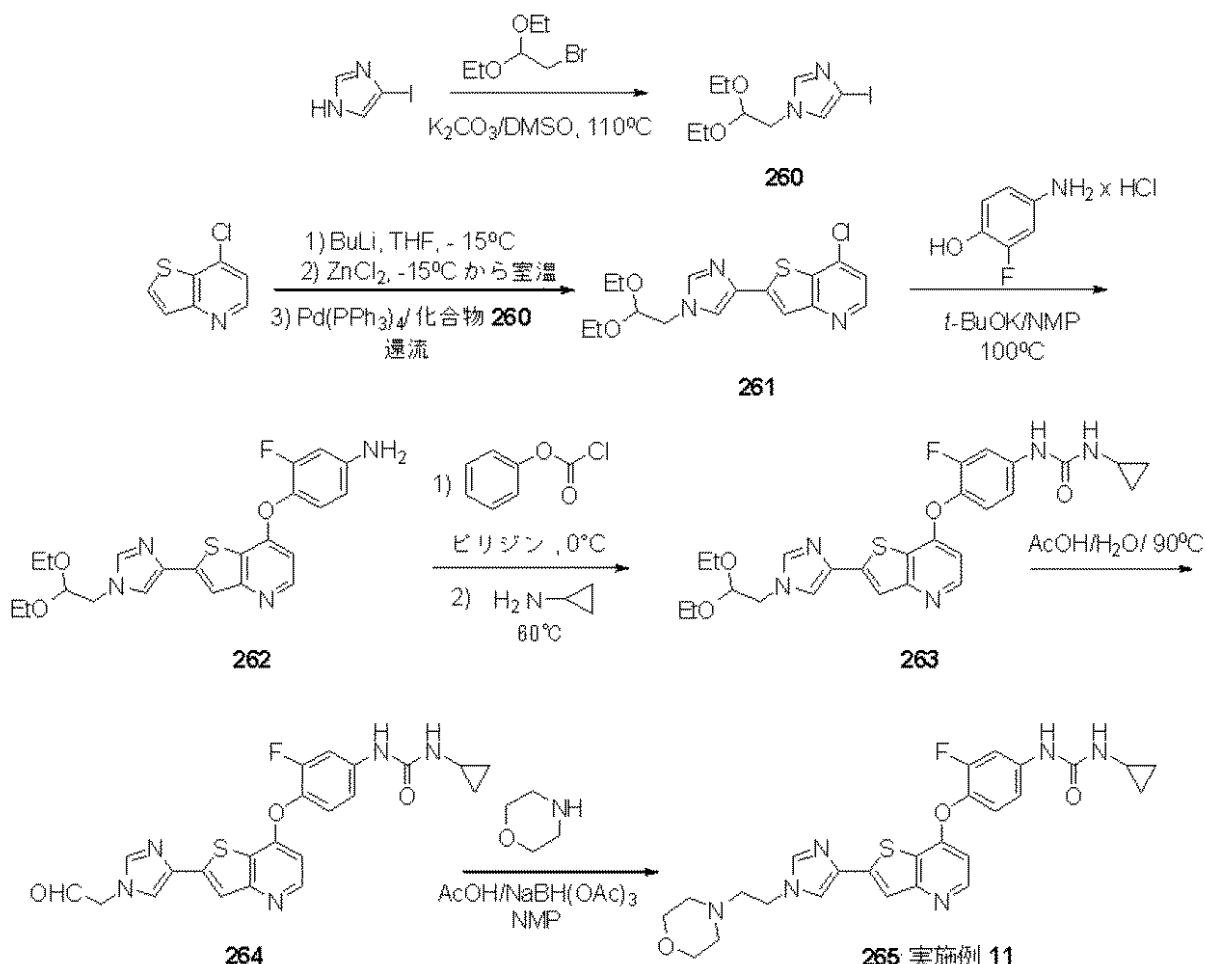
20

NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.67 (dd, J1=0.8 Hz, J2=2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (dd, J1=0.8 Hz, J2=8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (dd, J1=2.2Hz, J2=8.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J1=2.4Hz, J2=13.1Hz, 1H), 7.29 (t, 1H, J=8.8 Hz), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.65 (dd, J1=0.8 Hz, J2=5.5 Hz, 1H), 3.83 (br. s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.01 (br. s, 6H), 2.85 (br. s, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 - 2.57(m, 1H), 2.02 (br. s, 1H), 1.91 - 1.85 (br. s, 1H), 1.56 - 1.49 (br. s, 2H), 0.78 - 0.74 (m, 2H), 0.55 - 0.51(m, 2H). MS: 630.4 (MH)⁺

30

【0090】スキーム9

【化 1 4】



10

20

30

40

50

実施例 1 1

1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (2 6 5)

工程 1 . 1 - (2 , 2 - ジエトキシエチル) - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール (2 6 0)

4 - ヨードイミダゾール (1 0 g 、 5 1 . 6 m m o l) およびプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (9 . 3 1 m L) の D M S O (3 0 m L) 攪拌溶液に K_2CO_3 (1 0 . 6 9 g 、 7 7 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 1 0 で 1 6 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を水で希釈し、AcOEt で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を B i o t a g e (S N A P 8 0 g カートリッジ ; A c O E t / ヘキサン : 0 / 1 0 0 から 5 0 / 5 0 、 2 0 C V) で精製した。目的のフラクションを回収し、濃縮し、表題化合物 2 6 0 (1 1 . 2 9 g 、 3 6 . 4 m m o l 、 収率 7 1 %) を黄色の油状物として得た。

MS (m / z) : 310.97 (M + H) .

【 0 0 9 1 】

工程 2 . 7 - クロロ - 2 - (1 - (2 , 2 - ジエトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン (2 6 1)

7 - クロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン (9 . 2 6 g 、 5 4 . 6 m m o l) の T H F (8 8 m L) 攪拌溶液 (- 1 5) に n - B u L i (2 1 . 8 4 m L 、 5 4 . 6 m m o l) を加えた。30分後、0.5 M $ZnCl_2$ / T H F 溶液 (1 0 9 m L 、 5 4 . 6 m m o l) を - 1 5 で加え、反応混合物を 4 5 分間かけて室温に昇温した。パラジウムテトラキスフェニルホスフィン (0 . 8 4 1 g 、 0 . 7 3 m m o l) およびヨード 2 6 0 (1 1 . 2 9 g 、 3 6 . 4 m m o l) の T H F (3 3 m L) 溶液を加え、該混合物を 3 時間

加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水および水酸化アンモニウムで希釈し、DCMで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をBiotage (SNAP 80 gカートリッジ; AcOEt/ヘキサン: 0/100から100/0、20CV)で精製し、得られた物質をMTBEでトリチュレートし、表題化合物261 (1.2 g、3.41 mmol、収率9%)を薄茶色の固形物として得た。

MS (m/z): 437.45 (M+H).

【0092】

工程3. 4 - (2 - (1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロアニリン (262)

10

4 - アミノ - 2 - フルオロフェノール 塩酸塩 (1.39 g、8.53 mmol) のDMSO (20 mL) 攪拌溶液にt-BuOK (1.99 g、17.76 mmol)を加えた。30分後、塩化物261 (2.5 g、7.11 mmol)を加え、反応混合物を100 で1時間加熱した。

別のフラスコで4 - アミノ - 2 - フルオロフェノール 塩酸塩 (1.39 g、8.53 mmol) のDMSO (20 mL) 溶液をt-BuOK (1.99 g、17.76 mmol)で処理し、得られたフェノレートの溶液を上の反応混合物に100 で加えた。30分後、該混合物を水 (300 mL) に注ぎ、生じた沈殿物を濾取し、高真空下で乾燥し、表題化合物262 (2.86 g、6.46 mmol、収率91%)を薄茶色の固形物として得た。

20

MS (m/z): 443.44 (M+H).

【0093】

工程4. 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (2 - (1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) 尿素 (263)

アミン262 (2.86 g、6.46 mmol) およびピリジン (1.04 mL、12.93 mmol) のDMF (50 mL) 攪拌溶液 (0) にクロロギ酸フェニル (973 μ L、7.76 mmol)を加えた。30分後、シクロプロピルアミン (1.14 mL、16.16 mmol)を0 で加え、反応混合物を60 で45分間加熱した。さらなるシクロプロピルアミン (1 mL、14.18 mmol)を加え、反応混合物を60 でさらに10分間加熱した。室温に冷却後、水を加えて反応混合物をクエンチすると沈殿物が生じた。その固形物を濾取し、水で洗浄し、2時間減圧乾燥した。残渣をBiotage (SNAP 80 gカートリッジ; MeOH/DCM: 0/100から10/90、20CV)で精製した。目的のフラクションを回収し、濃縮し、MTBEでトリチュレートし、高真空下で乾燥し、表題化合物263 (2.95 g、5.61 mmol、収率87%)をピンク色の固形物として得た。

30

MS (m/z): 526.60 (M+H).

【0094】

工程5. 1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - (2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (264)

40

アセタール263 (2.95 g、5.61 mmol) のAcOH/H₂O (20/20 mL) 溶液に濃HCl (2 mL)を加え、反応混合物を90 で1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、4 M NaOHでpH10に調整して生じた沈殿物を濾取し、水で希釈し、減圧乾燥した。次いで、該物質をBiotage (SNAP 100 gカートリッジ; 2%水酸化アンモニウム含有MeOH/DCM: 0/100から15/85、20CV)で精製し、表題化合物264 (1.2 g、2.66 mmol、収率47%)を茶色の固形物として得た。

MS (m/z): 484.51 (M+H).

50

【 0 0 9 5 】

工程 6 . 1 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (2 6 5)

2 6 4 (2 0 0 m g 、 0 . 4 4 3 m m o l) 、 モルホリン (4 6 μ L 、 0 . 5 3 2 m m o l) および A c O H (5 1 μ L 、 0 . 8 8 6 m m o l) の N M P (1 0 m L) 溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 8 2 m g 、 1 . 3 2 9 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。水で反応混合物をクエンチし、D C M で抽出した。有機抽出物を飽和塩化アンモニウム溶液およびブラインで順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を B i o t a g e (S N A P 4 0 g カートリッジ ; 2 % 水酸化アンモニウム含有 M e O H / D C M : 0 / 1 0 0 から 1 5 / 8 5 、 2 0 C V) 、および G i l s o n (P h e n o m e n e x , L u n a 1 5 μ , C 1 8 (2) 1 0 0 A , 2 5 0 x 5 0 . 0 m m , 1 5 μ m ; 共に 0 . 0 5 % ギ酸を含む M e O H / 水 : 2 0 / 8 0 から 9 5 / 5 、 6 0 分間 ; 流速 : 3 0 m L / 分) で精製し、表題化合物 2 6 5 (3 0 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l 、 収率 1 3 % 、 ギ酸塩) を白色の固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) (ppm) : 9.52 (bs, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.4 and 14.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.22 (dd, J = 1.6 and 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 0.64 - 0.59 (m, 2H), 0.43 - 0.39 (m, 2H). MS (m/z) : 523.55 (M+H).

【 0 0 9 6 】

医薬組成物

いくつかの実施態様において、本発明は、本発明の化合物ならびに医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の組成物は技術分野で周知のいずれの方法により製剤化されてもよく、様々な経路、例えば、局所、硝子体内、眼窩周囲、眼球内、といった経路、ならびに眼球、眼部および / または眼部周囲への別の局所投与方法 (送達装置によるものを含む) で投与されるよう製造されてもよい。いくつかの実施態様において、投与は経口経路によるものでもよい。

【 0 0 9 7 】

担体、賦形剤または希釈剤の特性は投与経路に依存するであろう。本明細書中で用いられるように、用語「医薬的に許容される」は、細胞、培養細胞、組織または臓器といった生物学的システムに許容され、活性成分 (複数可) の効果に干渉しない無毒な物質を意味する。故に、本発明の組成物は、阻害剤に加え、希釈剤、増量剤、塩類、緩衝剤、安定化剤、溶解剤、および技術分野で周知の別の物質を含んでいてもよい。医薬的に許容される製剤の製造は、例えば、Remington ' s Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990 に記載される。

【 0 0 9 8 】

活性化合物は、重篤な副作用を治療対象の患者に引き起こすことなく治療上の有効量を患者に送達することに十分な量において、医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤に含まれる。医薬的に許容される誘導体の有効な用量範囲は、送達される親化合物の重量に基づき算出することができる。誘導体そのものが活性を示す場合、有効な用量範囲は上記のように該誘導体の重量を用いて概算することができるか、あるいは当業者に周知の別の方法により概算することができる。

【 0 0 9 9 】

アッセイ実施例V E G F 活性の阻害

以下のプロトコルが本発明の化合物のアッセイに用いられた。

【 0 1 0 0 】

アッセイ実施例 1

10

20

30

40

50

インビトロ受容体型チロシンキナーゼアッセイ (V E G F 受容体 K D R)

この試験は本発明の化合物のヒト組み換え V E G F 受容体酵素活性阻害能を評価するものである。

【 0 1 0 1 】

G S T タグ付酵素を産生させるため、V E G F R 2 (K D R) の触媒ドメインに対応する 1 . 6 k b の c D N A (Genbank accession number AF035121、アミノ酸 8 0 6 から 1 3 5 6) を p D E S T 2 0 G a t e w a y ベクター (Invitrogen) の P s t I サイトにクローニングした。このコンストラクトを B a c - t o - B a c (登録商標) (Invitrogen) システムを用いた組み換えバキュロウィルスの作製に用いた。

【 0 1 0 2 】

組み換えバキュロウィルスコンストラクトを感染させることにより G S T - V E G F R 2 8 0 6 - 1 3 5 6 タンパク質を S f 9 細胞 (Spodoptera frugiperda) で発現した。簡単に述べると、懸濁状態で増殖させ、血清不含培地 (ゲンタマイシン含有 S f 9 0 0 I I) 中で約 2×10^6 細胞 / m l の細胞密度で維持した S f 9 細胞に上記のウィルスを 0 . 1 の感染効率 (M O I) で 1 2 0 r p m、2 7 において 7 2 時間回転振盪機で振盪しながら感染させた。感染細胞を 3 9 8 g で 1 5 分間遠心することにより回収した。細胞のペレットは精製まで - 8 0 で凍結した。

【 0 1 0 3 】

細胞の抽出および精製で記載される全ての工程は 4 で行われた。G S T - V E G F R 2 8 0 6 - 1 3 5 6 組み換えバキュロウィルスに感染した凍結 S f 9 細胞ペレットを解凍し、細胞 1 グラムあたり 3 m l のバッファー A (P B S p H 7 . 3、 $1 \mu g / m l$ ペプスタチン、 $2 \mu g / m l$ アプロチニンおよびロイペプシン、 $50 \mu g / m l$ P M S F、 $50 \mu g / m l$ T L C K および $10 \mu M$ E 6 4 ならびに 0 . 5 m M D T T 含有) を用いて緩やかに再懸濁した。懸濁物をドーンスホモジナイザーでホモジナイズし、1 % T r i t o n X - 1 0 0 をホモジネートに加え、2 2 5 0 0 g、4 で 3 0 分間遠心した。上清 (細胞抽出物) を G S T - V E G F R 2 8 0 6 - 1 3 5 6 の出発物として用いた。

【 0 1 0 4 】

上清を P B S p H 7 . 3 で平衡化した G S T - アガロースカラム (Sigma) にロードした。4 カラム容量 (C V) の P B S p H 7 . 3 + 1 % T r i t o n X - 1 0 0 および 4 C V のバッファー B (5 0 m M T r i s p H 8 . 0、2 0 % グリセロールおよび 1 0 0 m M N a C l) で洗浄後、結合したタンパク質を 5 C V のバッファー B (5 m M D T T および 1 5 m M グルタチオン含有) で段階的に溶出した。U V による追跡に基づいて、即ち O . D . 2 8 0 が高値であるフラクションをこのクロマトグラフィー工程における G S T - V E G F R 2 8 0 6 - 1 3 5 6 を多く含むフラクションとしてプールした。最終的な G S T - V E G F R 2 8 0 6 - 1 3 5 6 タンパク質調製物濃度は約 0 . 7 m g / m l、約 7 0 % の純度であった。精製した G S T - V E G F R 2 8 0 6 - 1 3 5 6 タンパク質のストックは分注し、酵素アッセイに使用するまで - 8 0 で凍結した。

【 0 1 0 5 】

V E G F R / K D R の阻害は D E L F I A T M アッセイ (Perkin Elmer) で評価した。基質である p o l y (G l u 4 , T y r) を黒色高結合性ポリスチレン 9 6 ウェルプレートに固定化した。コートしたプレートを洗浄し、4 で保存した。アッセイ中、酵素を阻害剤および M g - A T P で氷上においてポリプロピレン 9 6 ウェルプレート中で 4 分間ブレインキュベートし、次いでコートしたプレートに移した。次いでキナーゼ反応を 3 0 で 1 0 - 3 0 分間行った。アッセイ中の A T P 濃度は V E G F R / K D R (K m の 2 X) では 0 . 6 μM であった。酵素濃度は 5 n M であった。インキュベート後、キナーゼ反応を E D T A により終了させ、プレートを洗浄した。リン酸化産物はユーロピウム標識抗リン酸化チロシンモノクローナル抗体とインキュベートすることにより検出した。プレート洗浄後、結合したモノクローナル抗体を G e m i n i S p e c t r a M a x 検出器 (Molecular Devices) を用いた時間分割蛍光検出により検出した。化合物は異なる濃度範囲で評価され、I C ₅₀ 値 (酵素活性の 5 0 % 阻害に必要な化合物濃度) を決定した。結果を

10

20

30

40

50

表 1 に示す。表中、「a」は IC_{50} 値が 50 ナノモル濃度未満であること；「b」は IC_{50} 値が 50 であるが 100 ナノモル濃度であること；「c」は IC_{50} 値が 100 であるが 250 ナノモル濃度であること；「d」は IC_{50} 値が 250 ナノモル濃度であることを示す。

【表 1】

表 1

化合物番号	VEGFR IC_{50} (μ M)
2	a
6	a
26	a
74	a
80	a
100	a
151	a
192	b
209	a
234	a
265	a

10

20

【0106】

アッセイ実施例 2

VEGF 依存的 Er k リン酸化

細胞および増殖因子：H U V E C 細胞を Cambrex Bio Science Walkersville, Inc から購入し、販売者の説明書に従って培養した。S f 9 におけるバキュロウィルスによる発現用に Gateway Cloning Technology (Invitrogen) を用いて V E G F 1 6 5 の全長をコードする配列をクローニングした。N a C l m p グラジエント溶出を用いた H i T r a p ヘパリンカラム (GE Healthcare Life Sciences)、次いでイミダゾールグラジエント溶出を用いた H i T r a p C h e l a t i n g カラム (GE Healthcare Life Sciences) で V E G F 1 6 5 を培養培地から精製し、0.1% B S A 含有 P B S バッファー中で保存し、濾過滅菌した。

30

【0107】

細胞アッセイ：細胞を 8000 細胞/ウェルで 96 ウェルプレートに播種し、48 時間増殖させた。次いで、細胞を血清および増殖因子不含培地中で終夜培養し、化合物希釈物に 1.5 時間曝露した。培地中で 15 分間インキュベート後、V E G F 1 6 5 (150 ng/ml) 細胞を氷冷溶解バッファー (50 mM H E P E S、pH 7.4、150 mM N a C l、1.5 mM M g C l₂、1% T r i t o n X - 100、10% グリセロール、1 mM 4 - (2 アミノエチル) ベンゼンスルホニルフルオリド塩酸塩、200 μ M オルトパナジウム酸ナトリウム、1 mM フッ化ナトリウム、10 μ g/ml ロイペプシン、10 μ g/ml アプロチニン、1 μ g/ml ペプスタチンおよび 50 μ g/ml N a - p - トシル - L - リシン クロロメチルケトン塩酸塩含有) で溶解し、抗 - リン酸化 E R K 1 / 2 (T 2 0 2 / Y 2 0 4) (Cell Signaling Technologies) で検出するウェスタンブロットを行った。

40

【0108】

ウェスタンブロット解析：1 種類の処理細胞の溶解物サンプルを 5 - 20% S D S - P A G E ゲルで分離し、I m m o b i l i o n ポリビニリデンジフルオリドメンブレン (Amersham) を用いて製造者の指示に従い免疫ブロットを行った。ブロット物を 0.1% T w e e n 20 含有 T r i s 緩衝生理食塩水 (T B S T) で洗浄し、リン酸化 T h r 2 0 2 / T y r 2 0 4 - E R K に対する抗体 (Cell signaling technologies) でプローブし

50

た。Chemiluminescence 検出 (Amersham, ECL plus) を行い、Storm デンシトメーター (GE Healthcare; 800 PMT, 100 nM 分解能) でイメージの取り込みおよびデンシトメトリ解析を行った。異なる希釈率の範囲の値を用い、4 パラメーターフィットモデルにより IC_{50} 曲線を作成した。これらの曲線は GraFit 5.0 ソフトウェアを用いて算出した。

【0109】

アッセイ実施例 3

インビボ脈絡叢新血管新生 (CNV) モデル

この試験は、化合物の CNV 進行阻害能を評価するものである。CNV は加齢性黄斑変性症 (AMD) 患者における重篤な失明の主な原因である。

【0110】

オス Brown-Norway ラット (Japan Clea Co., Ltd.) をこの研究に用いた。

【0111】

ペントバルビタールの腹腔内注射によりラットを麻酔し、右側の瞳孔を 0.5% トロピカミドおよび 0.5% フェニルエフリン塩酸塩で散大させた。グリーンレーザー光凝固装置 (Nidex Inc., Japan) のスリットランプデリバリーシステムを用いて右目の網膜血管の間に 6 箇所のレーザー火傷を負わせ、Healon (登録商標) (AMO Inc) を塗布した顕微鏡スライドガラスを接触レンズとして用いた。レーザー強度は 100 または 200 mW で 0.1 秒間であり、スポットの直径は 100 μ m であった。レーザー火傷の作製時には気泡の発生が観察されたが、これは CNV 開始に重要であるブルッフ膜の破壊を示すものである。

【0112】

レーザー照射後 (0 日目)、SAS ソフトウェア (SAS institute Japan, R8.1) を用いてラットを体重に基づきいくつかの群に分けた。3 日目に動物を麻酔後、右目の瞳孔を散大させ (上記)、動物の右目に化合物またはベヒクルを 10 または 3 nmol / 眼の用量において注射により投与した (10 μ L / 眼)。化合物は注射前に CBS、PBS、または他の適当なベヒクルに溶解または懸濁した。

【0113】

10 日目、動物をエーテルで麻酔し、高分子量フルオレセインイソチオシアネート (FITC) - デキストラン (SIGMA、 2×10^6 MW) を尾静脈投与した (20 mg / ラット)。FITC - デキストラン注射から 30 分後、動物をエーテルまたは二酸化炭素で安楽死させ、眼球を取り出し、10% ホルマリン中性バッファー溶液で固定した。1 時間固定後、眼球から角膜、水晶体および網膜を除去することにより RPE - 脈絡膜 - 強膜平面標本を得た。平面標本を顕微鏡スライドガラス上において 50% グリセロールでマウントし、レーザーで焼いた部分の写真を蛍光顕微鏡 (Nikon Corporation、励起フィルター: 465 - 495 nm、吸光フィルター: 515 - 555 nm) で撮影した。Scion イメージを用いて写真を解析し、蛍光強度が高い領域の測定により CNV 領域を決定した。

【0114】

6 箇所の火傷の平均 CNV 領域を CNV 領域の個々の値として用い、化合物処理群の平均 CNV 領域をベヒクル処理群のものと比較した。いくつかの化合物の結果を表 2 に、CNV 進行の阻害%として示す (「A」: 60% 以上阻害、「B」: 40% から < 60% 阻害)。

【表 2】

表 2

化合物番号	用量 (nmol/眼)	CNV 進行の 阻害
2	10	A
	3	B
6	10	A
	3	B
26	10	A
	3	B
74	10	A
	3	A
192	3	B
234	3	B

10

【 0 1 1 5 】

アッセイ実施例 4ウサギにおける V E G F 誘発性網膜血管透過性亢進

20

資料と方法

この試験は化合物の V E G F 誘発性網膜血管透過性亢進の阻害能を評価するものである。血管透過性の亢進は加齢性黄斑変性症 (A M D) 患者における重篤な失明の主な原因である。メスダッチウサギ (~ 2 k g ; Kitayama LABES CO., LTD、長野県、日本) をペン
トバルビタールで麻酔し、 0 . 4 % オキシブプロカイン塩酸塩で局所麻酔した。 0 . 5 %
トロピカミド点眼液で瞳孔を散大させた後、試験化合物またはベヒクルを硝子体腔に注射
した。ヒト組み換え V E G F _{1 6 5} (5 0 0 n g ; Sigma - Aldrich Co., St Louis, MO)
を硝子体フルオレセイン濃度測定の 4 8 時間前に硝子体内に注射した。ウサギをペン
トバルビタールで麻酔し、次いで、フルオレセインナトリウム (2 m g / k g) を耳静脈から
注入した。 0 . 5 % トロピカミド点眼液で瞳孔を散大させ、フルオレセイン注入の 3 0 分
後、眼球のフルオレセイン量を F M - 2 F l u o r o t r o n M a s t e r (Ocumetri
cs, Mountain View, CA) で測定した。硝子体内のフルオレセイン濃度は光軸に沿って後
端から 0 . 2 5 m m 離れたデータポイントにおいて得た。硝子体内のフルオレセイン濃度
は網膜血管から漏出したフルオレセインであると見做される。試験化合物処理群における
平均フルオレセインピークをベヒクル処理群のものと比較した。化合物 2 6 および 7 4 は
、ベヒクル処理群と比べてフルオレセイン漏出の有意な阻害を示した。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2011/000390
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 495/04</i> (2006.01) , <i>A61K 31/4365</i> (2006.01) , <i>A61K 31/444</i> (2006.01) , <i>A61K 31/496</i> (2006.01) , <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) , <i>A61P 27/02</i> (2006.01) 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: C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN (structure), Canadian Patent Database, SCOPUS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/026717 A1 (CLARIDGE ET AL.) 05 March 2009 (05-03-2009) * pages 140, 146, 152, 154, 155, 157, 160, 162, 163 and 186	1-15
X, Y	WO 2009/109035 A1 (MANNION ET AL.) 11 September 2009 (11-09-2009) * pages 90, 93, 97, 100, 102, 103, 106-108, 111-113, 117, 121 and 122	1-15
--		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 18 July 2011 (18-07-2011)		Date of mailing of the international search report 26 July 2011 (26-07-2011)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Ryan Jaecques (819) 953-6570

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2011/000390

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claim Nos. : 14 and 15 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :</p> <p>Claims 14 and 15 are directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or uses derived from these claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claim 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 :</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claim Nos. : because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. 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> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>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 claim Nos. :</p> <p>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 claim Nos. :</p> <p>Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</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.
PCT/CA2011/000390

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2009026717A1	05 March 2009 (05-03-2009)	AR068066A1	04 November 2009 (04-11-2009)
		AU2008293038A1	05 March 2009 (05-03-2009)
		CA2697795A1	05 March 2009 (05-03-2009)
		CN101932586A	29 December 2010 (29-12-2010)
		EP2183254A1	12 May 2010 (12-05-2010)
		JP2010536887A	02 December 2010 (02-12-2010)
		KR20100075873A	05 July 2010 (05-07-2010)
		MX2010002427A	30 March 2010 (30-03-2010)
		US2009264440A1	22 October 2009 (22-10-2009)
WO2009109035A1	11 September 2009 (11-09-2009)	AR070539A1	14 April 2010 (14-04-2010)
		AU2009221583A1	11 September 2009 (11-09-2009)
		AU2009221583A2	03 February 2011 (03-02-2011)
		AU2010246540A1	23 December 2010 (23-12-2010)
		CA2717816A1	11 September 2009 (11-09-2009)
		CN102015723A	13 April 2011 (13-04-2011)
		EP2262815A1	22 December 2010 (22-12-2010)
		EP2332536A1	15 June 2011 (15-06-2011)
		IL207946D0	30 December 2010 (30-12-2010)
		JP2011105735A	02 June 2011 (02-06-2011)
		JP2011513339A	28 April 2011 (28-04-2011)
		KR20100132068A	16 December 2010 (16-12-2010)
		KR20100137495A	30 December 2010 (30-12-2010)
		MX2010009729A	21 December 2010 (21-12-2010)
		US2011077240A1	31 March 2011 (31-03-2011)
		US2011098293A1	28 April 2011 (28-04-2011)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	

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

(72)発明者 ステファン・レベル
カナダ、ジェイ7ティ・3エル8、ケベック、サン・ラザール、リュ・ドゥ・レトリエ2620番

(72)発明者 リジェ・ジャン
カナダ、エイチ4アール・1ピー5、ケベック、モントリオール、ブルヴァール・ドゥ・ラ・コ
ーテ・ヴェルテュ2540番

(72)発明者 スティーブン・ウィリアム・クラリッジ
カナダ、エイチ2ワイ・1シー9、ケベック、モントリオール、ノートル・ダム・イースト443
番、アパートメント2

(72)発明者 フランク・レベル
カナダ、エイチ1ワイ・3エム2、ケベック、モントリオール、リュ・クロード・ジョドアン31
94番

(72)発明者 フレデリック・ゴードット
カナダ、ジェイ1エヌ・0アール1、ケベック、シェルブルック、リュ・マレルブ1683番

(72)発明者 アルカディ・ヴェスプール
カナダ、エイチ9ジェイ・2エックス2、ケベック、カークランド、リバーウッド・グローブ10
番

Fターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD15 DD40 EE13 FF06 GG10 HH05
JJ01 JJ05 JJ08 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB29 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZC20