

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4455326号
(P4455326)

(45) 発行日 平成22年4月21日 (2010. 4. 21)

(24) 登録日 平成22年2月12日 (2010. 2. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/48 (2006. 01)

C O 7 D 215/48 C S P

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

C O 7 D 401/12

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

A 6 1 K 31/4706 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4706

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

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 4 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-511291 (P2004-511291)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月6日 (2003. 6. 6)
 (65) 公表番号 特表2005-528459 (P2005-528459A)
 (43) 公表日 平成17年9月22日 (2005. 9. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/005955
 (87) 国際公開番号 W02003/104221
 (87) 国際公開日 平成15年12月18日 (2003. 12. 18)
 審査請求日 平成18年2月13日 (2006. 2. 13)
 (31) 優先権主張番号 02012590. 2
 (32) 優先日 平成14年6月6日 (2002. 6. 6)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504447707
 サノフィーアベンティス、ドイチュラント
 、ゲゼルシャフト、ミット、ベシュレンク
 テル、ハフツング
 S A N O F I - A V E N T I S D E U T
 S C H L A N D G M B H
 ドイツ連邦共和国フランクフルト、ブリュ
 ーニングシュトラッセ、50

(73) 特許権者 504447730
 味の素株式会社
 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1

(74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次

(74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

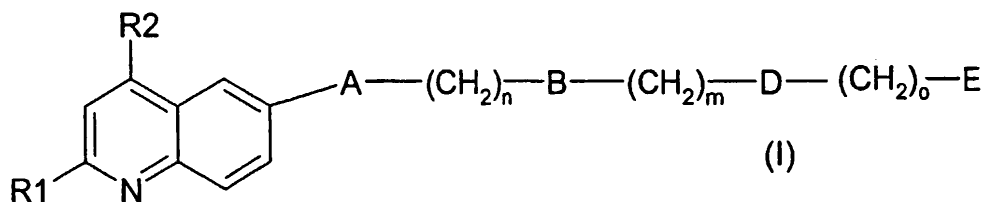
(54) 【発明の名称】 G P I b - v W F 相互作用の阻害薬、それらの製造および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の総てのそれらの立体異性体形態の化合物、任意の比率でのそれらの混合物、
 またはそれらの生理学的に許容可能な塩：

【化 1】



10

〔式中、

n は、0 であり、

m は、整数 0、1、2、3 または 4 であり、

o は、整数 0、1、2、3 または 4 であり、

R 1 は、- (C 1 - C 8) - アルキルであり、

R 2 は、- N R 4 R 5 であり、ここで、

R 4 および R 5 は同一であるかまたは異なり、水素原子または - (C 1 - C 8) - アルキルであり、

A は、- C O - N H - であり、

20

B は、

1. 共有結合、
 2. 単環性または二環性の 6 ~ 14 員アリール（ここで、アリールは、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである）、
 3. $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、または
 4. Het（ここで、Het は、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである）
- であり、

D は、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-$ であり、

10

E は、

単環性または二環性の 6 ~ 14 員アリール（ここで、アリールは、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである）、または、

Het（ここで、Het は、3 ~ 10 個の環原子であってその 1、2、3 または 4 個が窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される同一または異なるヘテロ原子であるものを含む、飽和、部分不飽和または芳香族性の単環性または二環性の複素環系であり、且つ Het は、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである）

であり、

20

但し、B が共有結合であって且つ Het が二環性の複素環系であるときには、 $-D-(CH_2)_m-$ が結合している Het の環は少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、

R^3 は、

1. $-(C_1 - C_8)-$ アルキル、
2. $(C_1 - C_8)-$ アルコキシ、
3. ヒドロキシル、
4. トリフルオロメトキシ、
5. トリフルオロメチル、
6. ハロゲン、
7. ニトロ、
8. $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 および R^5 は上記で定義した通りである）、
9. $-(C_1 - C_8)-$ アルキルカルボニル、
10. $-CN$ 、
11. アミノスルホニル -、
12. アミジノ、
13. グアニジノ、
14. トリ - $(C_1 - C_4)-$ アルキル) アンモニオ -、
15. ジ - $(C_1 - C_8)-$ アルキル) アミノ -、
16. $(C_1 - C_8)-$ アルキルアミノスルホニル -、
17. ジ - $(C_1 - C_8)-$ アルキル) アミノスルホニル、
18. $-O-Het$ （式中、Het は未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものであり、 R^3 は上記の 1 ~ 17 で定義した通りである）、または

30

40

19. Het -（式中、Het は未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものであり、 R^3 は上記の 1 ~ 17 で定義した通りである）

であり、

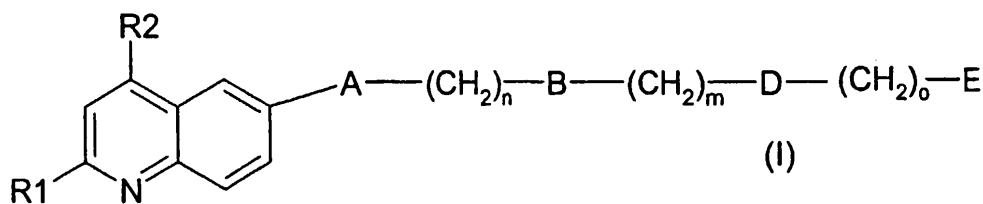
B が共有結合であるときには、m は整数 1、2、3、4 であり、かつ、D は NH である]。

【請求項 2】

50

下記式 I の総てのそれらの立体異性体形態の化合物、任意の比率でのそれらの混合物、またはそれらの生理学的に許容可能な塩：

【化 2】



[式中、

n は、0 であり、

m は、整数 0、1、2、3 または 4 であり、

o は、整数 0、1、2、3 または 4 であり、

R 1 は、- (C ₁ - C ₈) - アルキルであり、

R 2 は、- N R ⁴ R ⁵ であり、ここで、

R ⁴ および R ⁵ は同一であるかまたは異なり、水素原子または - (C ₁ - C ₈) - アルキルであり、

A は、- C O - N H - であり、

B は、

1 . 単環性または二環性の 6 ~ 14 員アリール (ここで、アリールは、未置換であるかまたは互いに独立して R ³ によって一、二、三または四置換されてなるものである)、

2 . (C ₃ - C ₈) - シクロアルキル、または

3 . H e t (ここで、H e t は、未置換であるか、または互いに独立して R ³ によって一、二、三または四置換されてなるものである)

であり、

D は、- N H - C O - 、 - C O - N H - または - N H - であり、

E は、

単環性または二環性の 6 ~ 14 員アリール (ここで、アリールは、未置換であるか、または互いに独立して R ³ によって一、二、三または四置換されてなるものである)、

H e t (ここで、H e t は、3 ~ 10 個の環原子であってその 1、2、3 または 4 個が窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される同一または異なるヘテロ原子であるものを含む、飽和、部分不飽和または芳香族性の単環性または二環性複素環系であり、且つ、H e t は、未置換であるか、または互いに独立して R ³ によって一、二、三または四置換されてなるものである)

であり、

但し、B が共有結合であって且つ H e t が二環性の複素環系であるときには、- D - (C H ₂)_o - が結合している H e t の環は少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、

R ³ は、

1 . - (C ₁ - C ₈) - アルキル、

2 . (C ₁ - C ₈) - アルコキシ、

3 . ヒドロキシル、

4 . トリフルオロメトキシ、

5 . トリフルオロメチル、

6 . ハロゲン、

7 . ニトロ、

8 . - N R ⁴ R ⁵ (式中、R ⁴ および R ⁵ は上記で定義した通りである)、

9 . - (C ₁ - C ₈) - アルキルカルボニル、

10 . - C N、

10

20

30

40

50

11. アミノスルホニル -、
 12. アミジノ、
 13. グアニジノ、
 14. トリ - ((C₁ - C₄) - アルキル) アンモニオ -、
 15. ジ - ((C₁ - C₈) - アルキル) アミノ -、
 16. (C₁ - C₈) - アルキルアミノスルホニル -、
 17. ジ - ((C₁ - C₈) - アルキル) アミノスルホニル、
 18. - O - Het (式中、Het は未置換であるか、または互いに独立して R³ によって一、二、三または四置換されてなるものであり、R³ は上記の 1 ~ 17 で定義した通りである)、または

10

19. Het - (式中、Het は未置換であるか、または互いに独立して R³ によって一、二、三または四置換されてなるものであり、R³ は上記の 1 ~ 17 で定義した通りである)。
 である]。

【請求項 3】

式 I の化合物が、

2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ - 1, 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム、

2 - アミノ - 4 - [(3 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ - 1, 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム、

20

2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } ベンジル) アミノ - 1, 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム、

2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } ベンジル) アミノ - 6 - メチルピリミジン、

4 - アミノ - N - [4 - ({ [(6 - クロロ - 3 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - 2 - メチル - N - (4 - { [(2 - ピリジニルカルボニル) アミノ] メチル } フェニル) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - [4 - ({ [(2 - クロロ - 4 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

30

4 - アミノ - N - [4 - ({ [(3 - ブロモ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - [4 - ({ [(3 - アミノ - 2 - ピラジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - { 4 - [(2 - ピリジニルカルボニル) アミノ] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - { 4 - [(3 - ピリジニルカルボニル) アミノ] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - クロロ - 3 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

40

4 - アミノ - N - (4 - { [(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 3 - ピラジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 3 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - ヒドロキシ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、

50

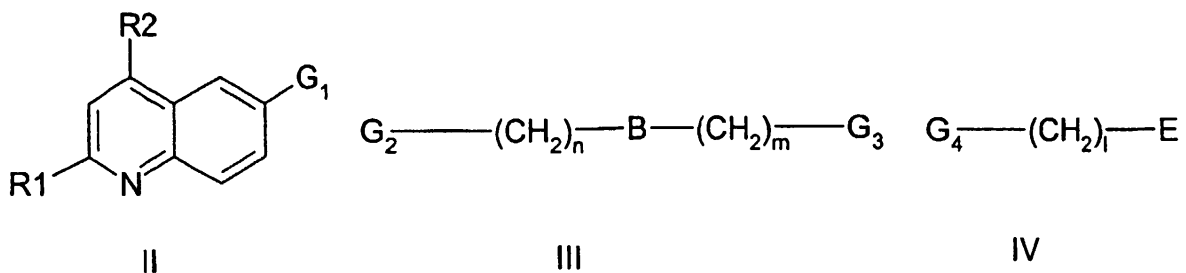
4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - ピラジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2
 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 , 3 - ジクロロ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミ
 ノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [3 - (アミノスルホニル) - 4 - クロロベンゾイル] アミ
 ノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - { 4 - [(3 - ジメチルアミノベンゾイル) アミノ] フェニル } - 2
 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カ
 ルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [4 - (4 - ピペリジニルオキシ) ベンゾイル] アミノ } フ
 ェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - { [(2 - アミノ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニ
 ル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 1 , 2 - ベンズチアゾール - 6 - イル) カ
 ルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - { 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ
] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フ
 ェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } -
 2 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (2 - メトキシ - 4 - { [(2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール
 - 5 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミ
 ド、
 1 , 4 - ジ - { [(3 - アミノ - 2 - メチルキノリン - 6 - イル) カルボニル] アミノ
 } ベンゼン、
 4 - アミノ - N - { 4 - [(1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) メチル] フェニル
 } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) カ
 ルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、または
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } シ
 クロヘキシル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド
 である、請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の製造方法であって、

式 II、式 III、および式 IV：

【化 3】



の構成単位を、

自体知られている方法で、式 II に示されたカルボン酸基 G 1 と式 III に示された N H ₂
 基 G 2 との間、または式 III に示されたカルボン酸基 G 2 と式 II に示された N H ₂ 基 G 1

10

20

30

40

50

との間に、アミド結合を形成することによって、

自体知られている方法で、式IIIに示されたカルボン酸基G3と式IVに示されたNH₂基G4との間、または式IVに示されたカルボン酸基G4と式IIIに示されたNH₂基G3との間に、アミド結合を形成することによって、

式IIIの構成単位と式IVの構成単位との間に、式IIIに示されたアミノ基G3による式IVに示されたハロゲン原子G4の親核置換によって、結合を形成することによって、または

式IIIの構成単位と式IVの構成単位との間に、式IVに示されたアミノ基G4による式IIIに示されたハロゲン原子G3の親核置換によって、結合を形成することによって連結することを含んでなる、方法。

【発明の詳細な説明】

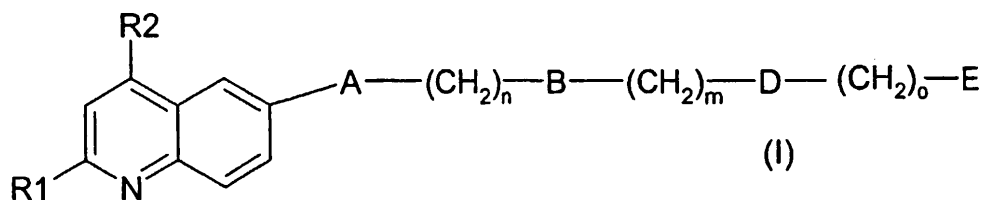
10

【発明の背景】

【0001】

本発明は、下記式Iの化合物に関する：

【化1】



20

[式中、R1、R2、A、B、D、E、n、mまたはoは、下記に示される意味を有する]。

【0002】

式Iの化合物は、重要な薬理活性化合物である。それらは、血漿タンパク質であるフォンビルブラント因子(vWF)と血小板受容体糖タンパク質Ib-IX-V複合体(GPIIb)との相互作用の可逆的阻害剤である。この相互作用は、損傷を受けた内皮下マトリックスへの血小板の一次癒合とそれに続く血小板凝集および血栓形成を引き起こす。この相互作用の阻害薬は抗血栓症効果を示し、アテローム血栓性疾患の治療および予防(例えば、心筋梗塞、不安定狭心症、急性冠状動脈症候群、冠状動脈疾患、冠状動脈血栓崩壊後の再閉塞、血栓形成および冠状動脈再狭窄の際の閉塞、発作、一過性虚血性発作、肺動脈塞栓症、左室機能不全、心臓血管および脳血管疾患患者の臨床的血管合併症の二次的妨害、アテローム性動脈硬化症、血管の治療的方法に対する補助投薬などの予防)に適している。それらは、一般にGPIIbとvWFの相互作用によって望ましくない生理学的衝撃を生じる状態、またはGPIIbとvWFの相互作用の阻害を目的とする治療または予防に応用することができる。WO98/27815号明細書には、炎症性および免疫制御異常および疾患並びに自己免疫疾患の予防および/または治療を目的とする好酸球および/またはリンパ球機能を調節するケモカイン受容体活性のモジュレーターとしての特定のアミノキノリンが開示されている。本発明は、更に式Iの化合物の製造方法、それらの医薬における活性成分としての使用、およびそれらを含んでなる医薬製剤にも関する。

30

【0003】

40

血小板接着および血栓形成は、血流遮断に重要な複雑な工程である。血餅の形成は、通常は血小板接着/凝集および凝固カスケードを開始し、創傷治癒における血液流出を遅らせまたは防止する効果を有する組織損傷の結果である。しかしながら、ある種の疾患状態では、循環器系内部での血餅の形成が望ましくない程度にまで達し、それ自身病理学的結果を潜在的に生じる病的状態の原因となる。

【0004】

多くの接着性タンパク質および様々な受容体が、この複雑な経過に関与している。循環している血小板は接着性になり、斑破裂後または病理学的剪断応力に応答するアテローム性動脈硬化症の病変に暴露されることによって閉塞性血栓を形成する。重要な接着性血漿タンパク質は、2050個のアミノ酸の成熟したサブユニットを有する多量体糖タンパク

50

質である v W F である。

【 0 0 0 5 】

v W F に対する 2 種類の血小板膜糖タンパク質受容体が同定されている。未活性化血小板は、血小板 G P I b 複合体を介して v W F に結合する。この相互作用は、高剪断または任意の表面への v W F の結合によって生理的に誘導される。続いて、v W F は、相互作用が可能になるような方法で結合ドメインのコンホメーションを変化させる。活性化の後、血小板は、G P I I b - III a 複合体であってフィブリノーゲンの結合部位でもある v W F の第二の結合部位を発現する。血小板活性化によって、最終的に血小板をしっかりと付着させる増幅機構を誘発する。

【 0 0 0 6 】

10

血小板接着における G P I b の本質的役割は、抗体を用い且つ G P I b が血小板からなくなる遺伝的欠損症であるベルナル - スーリエ (Bernard-Soulier) 症候群について観察を行うことによって確認された。ベルナル - スーリエ患者の血小板は接着がよくなく、v W F に応答して中程度の凝集を示す。また、多数の蛇毒タンパク質も、G P I b と v W F の相互作用を調節することが報告されている。

【 0 0 0 7 】

モノクローナル抗体または蛇毒タンパク質を用いる G P I b の v W F に対する相互作用の特異的阻害は、動脈損傷または血栓性合併症によって引き起こされる血栓形成を制御する有効な手段である。G P I b - v W F 相互作用の阻害は、既に開始されている G P I I b - III a について抗体を abciximab より広い安全性ウィンドウで血栓形成を阻害する (Kageyama, S.; Yamamoto, H.; Nakazawa, H.; Yoshimoto, R. Thromb. Res. 101 (2001) 395-404)。しかしながら、これらの種類の薬剤は静脈内投与にしか適していない。

20

【 0 0 0 8 】

血栓形成を制限しまたは予防するための安全且つ効果的な治療用抗血栓症薬が求められ続けている。G P I b - v W F 相互作用の阻害のような血栓生成の初期段階を阻害する薬剤を開発することが極めて望ましい。経口で長期使用に適する G P I b - v W F 相互作用の特異的阻害薬は、薬剤の実施において実質的な実用的価値を有する。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 9 】

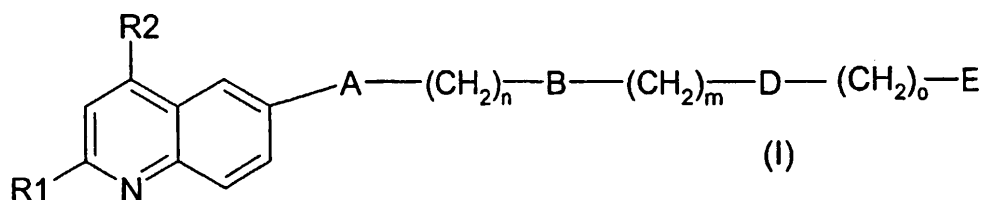
本発明は、式 I の新規化合物を提供することによって上記の要望を満足するものであり、この化合物は低分子量化合物であり、G P I b - v W F 相互作用を阻害する。

30

【 0 0 1 0 】

従って、本発明は、下記式 I の総てのそれらの立体異性体形態の化合物および任意の比率でのそれらの混合物、およびそれらの生理学的に許容可能な塩、および特許請求の範囲に更に記載されてなるものに関する：

【 化 2 】



40

[式中、

n は、整数 0、1、2、3 または 4 であり、

m は、整数 0、1、2、3 または 4 であり、

o は、整数 0、1、2、3 または 4 であり、

R 1 は、- (C ₁ - C ₈) - アルキルであり、

R 2 は、- N R ⁴ R ⁵ であり、ここで、

R ⁴ および R ⁵ は同一であるかまたは異なり、水素原子または - (C ₁ - C ₈) - アルキルであり、

50

Aは、-NH-CO-または-CO-NH-であり、

Bは、

1. 共有結合、
2. 単環性または二環性の6～14員アリール(ここで、アリールは、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである)、
3. $(C_3 - C_8)$ -シクロアルキル、または
4. Het(ここで、Hetは、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである)

であり、

Dは、-NH-CO-、-CO-NH-または-NH-であり、

Eは、

単環性または二環性の6～14員アリール(ここで、アリールは、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである)、または

Het(ここで、Hetは、3～10個の環原子であってその1、2、3または4個が窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される同一または異なるヘテロ原子であるものを含む、飽和、部分不飽和または芳香族性の単環性または二環性の複素環系であり、且つ、Hetは、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものである)

であり、

但し、Bが共有結合であって且つHetが二環性の複素環系であるときには、-D-(CH_2)_n-が結合しているHetの環は少なくとも1個のヘテロ原子を含み、

R^3 は、

1. $(C_1 - C_8)$ -アルキル、
2. $(C_1 - C_8)$ -アルコキシ、
3. ヒドロキシル、
4. トリフルオロメトキシ、
5. トリフルオロメチル、
6. ハロゲン、
7. ニトロ、
8. $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は上記で定義した通りである)、
9. $(C_1 - C_8)$ -アルキルカルボニル、
10. -CN、
11. アミノスルホニル-
12. アミジノ、
13. グアニジノ、
14. トリ- $(C_1 - C_4)$ -アルキル)アンモニオ-
15. ジ- $(C_1 - C_8)$ -アルキル)アミノ-
16. $(C_1 - C_8)$ -アルキルアミノスルホニル-
17. ジ- $(C_1 - C_8)$ -アルキル)アミノスルホニル、
18. -O-Het(式中、Hetは未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものであり、 R^3 は上記の1～17で定義した通りである)、または

19. Het-(式中、Hetは未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二、三または四置換されてなるものであり、 R^3 は上記の1～17で定義した通りである)

である]。

【発明の具体的説明】

【0011】

10

20

30

40

50

本発明はまた、次の式 I の化合物に関する：

[式中、

n が、整数 0 または 1 であり、

m が、整数 0 または 1 であり、

o が、整数 0 または 1 であり、

R¹ は、- (C₁ - C₈) - アルキルであり、

R² は、- N R⁴ R⁵ であり、ここで、

R⁴ および R⁵ は同一であるかまたは異なり、水素原子または - (C₁ - C₈) - アルキルであり、

A は、- NH - CO - または - CO - NH - であり、

B は、

1 . 共有結合、

2 . 単環性または二環性の 6 ~ 14 員アリール (ここで、アリールは、未置換であるか、または互いに独立して R³ によって一、二、三または四置換されてなるものである)、または

3 . (C₃ - C₈) - シクロアルキル、
であり、

D は、- NH - CO - 、 - CO - NH - または - NH - であり、

E は、

1 . 基フェニル、ナフチル、ピフェニリル、フルオレニルおよびアントラセニルから選択される、アリール (ここで、アリールは、未置換であるか、または互いに独立して R³ によって一、二または三置換されてなるものである)、または

2 . 基アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、ピリジン、ピラン、チオピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1, 4 - ジオキシン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、アゼピン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1, 3 - ベンゾジオキソール、ベンゾ [1, 4] ジオキシン、4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、クロマン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ピリドイミダゾール類、ピリドピリジン類、ピリドピリミジン類、または上記の複素環から炭素環の融合または縮合によって生じる環系、例えばこれらの複素環のベンゾ融合、シクロペンタ融合、シクロヘキサ融合またはシクロヘプタ融合誘導体、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1, 3 - ジオキソラン、2 - イミダゾリン、イミダゾリジン、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール、1, 3 - オキサゾリジン、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール、1, 3 - チアゾリジン、ペルヒドロ - 1, 4 - ジオキサン、ピペラジン、ペルヒドロ - 1, 4 - オキサジン (= モルホリン)、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン、インドリン、イソインドリン、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン、ペルヒドロ - 1, 4 - チアジン、ペルヒドロアゼピン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンから選択される、H e t (ここで、H e t は、未置換であるか、または互いに独立して R³ によって一、二または三置換されてなるものである)

であり、

R³ は、

1 . - (C₁ - C₈) - アルキル、

2 . ヒドロキシル、

10

20

30

40

50

3. ハロゲン、
 4. $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は上記で定義した通りである)、
 5. アミノスルホニル -、
 6. $(C_1 - C_8)$ - アルキルアミノスルホニル -、
 7. ジ - $(C_1 - C_8)$ - アルキル) アミノスルホニル、
 8. $-(C_1 - C_8)$ - アルコキシ、
 9. $-O-Het$ (式中、 Het は上記で定義した通りであり、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二または三置換されてなるものであり、 R^3 は上記の 1 ~ 8 で定義した通りである)、または
 10. Het - (式中、 Het は上記で定義した通りであり、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二または三置換されてなるものであり、 R^3 は上記の 1 ~ 8 で定義した通りである)
 である]。

【0012】

本発明はまた、式 I の化合物にも関する：

[式中、

n は、整数 0 または 1 であり、

m は、整数 0 または 1 であり、

o は、整数 0 または 1 であり、

R_1 は、メチルであり、

R_2 は、アミノであり、

A は、 $-NH-CO-$ または $-CO-NH-$ であり、

B は、未置換であるかまたは互いに独立して R^3 によって一、二または三置換されてなる、フェニルであり、

D は $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-$ であり、

E は、

1. 未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二または三置換されてなる、フェニルであるか、または

2. 基ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、イソキノリン、クロマン、インダゾール、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ピリドイミダゾール類、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、1, 3 - オキサゾリジン、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール、1, 3 - チアゾリジン、ピペラジン、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンから選択される Het (ここで、 Het は、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二または三置換されてなるものであり、

R^3 は、

1. メチル、

2. ヒドロキシル、

3. ハロゲン、

4. $-NH_2$ 、

5. アミノスルホニル -、

6. メトキシル、

7. $-O-Het$ (式中、 Het は上記で定義した通りであり、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二または三置換されてなるものであり、 R^3 は上記の 1 ~ 6 で定義した通りである)、または

8. Het - (式中、 Het は上記で定義した通りであり、未置換であるか、または互いに独立して R^3 によって一、二または三置換されてなるものであり、 R^3 は上記の 1 ~ 6 で定義した通りである)
 である]。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

本発明は、下記の群から選択される式 I の化合物にも関する：

- 3 - (2 - アミノ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - N - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - プロピオンアミド、
- 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - フェニルアミノ] - 1 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 1 - イウム、
- 2 - アミノ - 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジルアミノ] - 1 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 1 - イウム、
- ピラジン - 2 - カルボン酸 = 4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジルアミド、
- 6 - アミノ - N - [4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジル] - ニコチンアミド、
- 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸 = 4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジルアミド、
- 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) - カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム、
- 2 - アミノ - 4 - [(3 { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 イウム、
- 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } ベンジル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム、
- 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } ベンジル) アミノ] - 6 - メチルピリミジン、
- 4 - アミノ - N - [4 - ({ [(6 - クロロ - 3 ピリジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - 2 メチル - N - (4 - { [(2 - ピリジニルカルボニル) アミノ] メチル } フェニル) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - [4 - ({ [(2 - クロロ - 4 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - [4 - ({ [(3 - ブロモ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - [4 - ({ [(3 - アミノ - 2 - ピラジニル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - { 4 - [(2 - ピリジニルカルボニル) アミノ] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、 4 - アミノ - N - { 4 - [(3 - ピリジニルカルボニル) アミノ] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 { [(2 - クロロ - 3 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 - { [(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) カルボニル] - アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 3 - ピラジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 3 ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 アミノ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - ヒドロキシ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } - フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - ピラジニル) カルボニル] - アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 , 3 - ジクロロ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミ

10

20

30

40

50

- ノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [3 - (アミノスルホニル) - 4 - クロロベンゾイル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - { 4 - [(3 - ジメチルアミノベンゾイル) アミノ] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { ((2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] - アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [4 - (4 - ピペリジニルオキシ) ベンゾイル] アミノ) フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 1 , 2 - ベンズチアゾール - 6 - イル) カルボニル] - アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - { 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ) - 2 メトキシフェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (2 - メトキシ - 4 - { [(2 - メチル 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ) フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 1 , 4 - ジ { [(3 - アミノ - 2 - メチルキノリン - 6 - イル) カルボニル] アミノ } ベンゼン、
 4 - アミノ - N - { 4 - [(1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) メチル] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 1 , 3 ベンゾチアゾール - 6 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド、および
 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ) - シクロヘキシル) - 2 - メチル - 6 キノリンカルボキサミド。

【 0 0 1 4 】

一般に、式 I の化合物で 2 回以上見出すことができる任意の基、残基、ヘテロ原子、数などの意味は、他の任意の場合におけるこの基、残基、ヘテロ原子、数などの意味とは独立している。式 I の化合物で 2 回以上見出すことができる総ての基、残基、ヘテロ原子、数などは、同一であることもまたは異なることもできる。

【 0 0 1 5 】

本明細書で用いられるアルキルという用語は、線状、すなわち直鎖状または分岐状であることができ、且つ非環状または環状残基であることができまたは非環状または環状サブユニットの任意の組合せを含んでなることができる炭化水素残基を意味するものと最も広義に理解すべきである。更に、本明細書で用いられるアルキルという用語は、特に飽和基並びに不飽和基であって、後者の基は 1 以上の、例えば、1、2 または 3 個の二重結合および / または三重結合を含むものを包含し、但し、二重結合は芳香族系が生じるようなやり方で環状アルキル基の内部に位置しない。総てのこれらの説明は、アルキル基が、例えば、アルキルオキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基またはアリールアルキル残基において別の残基上の置換基として存在するときにも当てはまる。1、2、3、4、5、6、7 または 8 個の炭素原子を含むアルキル残基の例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチル、総てのこれらの残基の n - 異性体、イソプロピル、イソブチル、1 - メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2 , 2 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、イソヘキシル、第二ブチル、第三ペンチル、第二ブチル、第三ブチルまたは第三ペンチルである。

【 0 0 1 6 】

不飽和アルキル残基は、例えば、ビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル (= アリル)、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、5 - ヘキセニルまたは 1, 3 - ペンタジエニルのようなアルケニル残基、またはエチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル (= プロパルギル) または 2 - ブチニルのようなアルキニル残基である。アルキル残基は、それらが置換しているときには、不飽和であることもできる。

【 0 0 1 7 】

環状アルキル残基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような 3、4、5 または 6 個の環炭素原子を含むシクロアルキル残基であり、それらは置換していることもおよび / または未置換であることもできる。不飽和環状アルキル基および不飽和シクロアルキル基、例えば、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルは、任意の炭素原子を介して結合させることができる。

10

【 0 0 1 8 】

当然のことながら、環状アルキル基は少なくとも 3 個の炭素原子を有していなければならない。従って、(C₁ - C₈) - アルキルのような基は、とりわけ飽和の非環状 (C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、および (C₂ - C₈) - アルケニルまたは (C₂ - C₈) アルキニルのような不飽和 (C₂ - C₈) - アルキルを含んでなるものと理解すべきである。同様に、(C₁ - C₄) - アルキルのような基は、とりわけ飽和の非環状 (C₁ - C₄) - アルキル、および (C₂ - C₄) - アルケニルまたは (C₂ - C₄) - アルキニルのような不飽和 (C₂ - C₄) - アルキルを含んでなるものと理解すべきである。

20

【 0 0 1 9 】

特に断らない限り、アルキルという用語は、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有し且つ線状または分岐状であることができる非環状炭化水素残基を含んでなる。飽和の非環状アルキル残基は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、第二ブチルおよび t B u のような (C₁ - C₄) - アルキル残基によって形成される。

【 0 0 2 0 】

特に断らない限り、式 I の化合物の定義で示されるアルキル基に結合した任意の特定の置換基とは関係なく、アルキル基は一般的には未置換であるも、または 1 以上の、例えば、1、2 または 3 個の同一または異なる置換基によって置換されることもできる。置換アルキル残基に存在する任意の種類の置換基は、これらの置換基が不安定な分子を生じないならば任意の所望な位置に存在することができる。置換アルキル残基の例は、1 以上、例えば、1、2 または 3 個の水素原子がハロゲン原子、特にフッ素原子によって置換されているアルキル残基である。

30

【 0 0 2 1 】

アリールという用語は、共役電子系を有する少なくとも 1 個の炭素環が存在する単環性または多環性炭化水素残基を表す。(C₆ - C₁₄) - アリール基では、6 ~ 14 個の環炭素原子が存在する。(C₆ - C₁₄) - アリール基の例は、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フルオレニルまたはアントラセニルである。(C₆ - C₁₀) - アリール基の例は、フェニルまたはナフチルである。特に断らない限り、式 I の化合物の定義において示されているアリール基に結合した任意の特定の置換基とは関係なく、アリール基、例えば、フェニル、ナフチルまたはフルオレニルは一般に未置換であることも、または 1 以上の、例えば、1、2、3 または 4 個の同一または異なる置換基によって置換されていることもできる。アリール基は任意の所望な位置を介して結合させることができ、置換アリール基では、置換基は任意の所望な位置に配置することができる。

40

【 0 0 2 2 】

一置換フェニル基では、置換基は 2 - 位、3 - 位、または 4 - 位に配置することができる。フェニル基が 2 個の置換基を有するときには、それらは 2, 3 - 位、2, 4 - 位、2

50

、5 - 位、2、6 - 位、3、4 - 位または3、5 - 位に配置することができる。3個の置換基を有するフェニル基では、置換基は2、3、4 - 位、2、3、5 - 位、2、3、6 - 位、2、4、5 - 位、2、4、6 - 位または3、4、5 - 位に配置することができる。ナフチル基は、1 - ナフチルおよび2 - ナフチルであることができる。置換ナフチル基では、置換基は任意の位置、例えば一置換1 - ナフチル基では、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - 位に、また一置換2 - ナフチル基では、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - 位に配置することができる。ビフェニル基は、ビフェニル - 2 - イル、ビフェニル - 3 - イルまたはビフェニル - 4 - イルであることができる。フルオレニル基は、1 - 、2 - 、3 - 、4 - または9 - 位を介して結合させることができる。9 - 位を介して結合した一置換フルオレニル基では、置換基は好ましくは1 - 、2 - 、3 - または4 - 位にある。

10

【0023】

アリール基に関する上記説明は、アリール基から誘導された二価の基、すなわち未置換または置換1、2 - フェニレン、1、3 - フェニレンまたは1、4 - フェニレンであることができるフェニレン、または未置換または置換1、2 - ナフチレンジイル、1、3 - ナフチレンジイル、1、4 - ナフチレンジイル、1、5 - ナフチレンジイル、1、6 - ナフチレンジイル、1、7 - ナフチレンジイル、1、8 - ナフチレンジイル、2、3 - ナフチレンジイル、2、6 - ナフチレンジイルまたは2、7 - ナフチレンジイルであることができるナフチレンのようなアリーレン基にも相応して当てはまる。

【0024】

20

H e t 基は、親の単環性または二環性の複素環系に3、4、5、6、7、8、9または10個の環原子を含む基を含んでなる。単環性H e t 基では、複素環は好ましくは3員、4員、5員、6員または7員環であり、特に好ましくは5員または6員環である。二環性H e t 基では、好ましくは2個の融合環であって、その一方が5員環または6員複素環であり、その他方が5員または6員複素環または炭素環であるものが存在し、すなわち、二環性環H e t は、好ましくは8、9または10個の環原子、特に好ましくは9または10個の環原子を有する。

【0025】

H e t は、環中に二重結合を含まない飽和複素環系、並びに生成する系が安定であるという条件で環中に1個以上、例えば、1、2、3、4または5個の二重結合を含む一不飽和およびポリ不飽和複素環系などの不飽和複素環系を含んでなる。不飽和環は部分不飽和または非芳香族性であることができ、またはそれらは芳香族性であることができ、すなわちH e t 基の環中の二重結合は共役電子系が生成するように配列することができる。H e t 基の芳香族環は5員または6員環であることができ、すなわち、H e t 基の芳香族基は5 - 10個の環原子を含む。従って、H e t 基中の芳香族環は、2個の5員環、1個の5員間と1個の6員環、または2個の6員環から構成される5員および6員の単環性複素環および二環性複素環を含んでなる。H e t 基中の二環性芳香族基では、一方または両方の環がヘテロ原子を含むことができる。芳香族H e t 基は慣用語ヘテロアリールによって表すこともでき、これについて、H e t に関する上記および以下の総ての定義および説明は相応して当てはまる。

30

40

【0026】

H e t 基では、好ましくは窒素、酸素および硫黄原子から選択された1または2個の同一または異なる環ヘテロ原子が存在する。一般に、環ヘテロ原子は、生成する複素環系が当該技術分野で知られており、薬剤物質におけるサブグループとして安定且つ適当であるという条件で任意の所望な組合せで互いに任意の所望な位置に存在することができる。H e t 基から任意の他の複素環基を誘導することができる複素環の親構造の例は、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキサソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1、2、3 - トリアゾール、1、2、4 - トリアゾール、ピリジン、ピラン、チオピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1、4 - ジオキシン、1、2 - オキサジン、1、3 -

50

オキサジン、1, 4 - オキサジン、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、アゼピン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1, 3 - ベンゾジオキサール、ベンゾ[1, 4]ジオキシン、4H - ベンゾ[1, 4]オキサジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、クロマン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ピリドイミダゾール類、ピリドピリジン類、ピリドピリミジン類など、並びに上記の複素環から炭素環の融合（または縮合）によって生成する環系、例えばこれらの複素環化合物のベンゾ融合、シクロペンタ融合、シクロヘキサ融合またはシクロヘプタ融合誘導体である。

10

【0027】

複素環の上記名称の多くが不飽和または芳香族環系の化学名であるという事実は、Het基および他の複素環基がそれぞれの不飽和環系からしか誘導することができないことを暗示するものではない。名称は、本明細書では、単に環の大きさおよびヘテロ原子の数、およびそれらの相対的位置に関して環系を記載するのに適当なだけである。上記のように、例えば、Het基は飽和または部分不飽和または芳香族であることができ、従って、上記複素環自身からだけでなく、総てのそれらの部分的または完全に水素化した類似体からも、また適用可能な場合には、それらの更に高度に不飽和の類似体からも誘導することができる。Het基および任意の他の複素環基を誘導することができる上記複素環の完全または部分水素化類似体の例としては、下記のもの挙げられる：ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1, 3 - ジオキサラン、2 - イミダゾリン、イミダゾリジン、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール、1, 3 - オキサゾリジン、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール、1, 3 - チアゾリジン、ペルヒドロ - 1, 4 - ジオキサン、ピペラジン、ペルヒドロ - 1, 4 - オキサジン (= モルホリン)、2, 3 - ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン、ペルヒドロ - 1, 4 - チアジン (= チオモルホリン)、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンなど。

20

【0028】

Het基および他の任意の複素環基は任意の環炭素原子を介して結合することができ、窒素複素環の場合には、適用可能であれば、任意の適当な環窒素原子を介して結合させることができる。従って、例えば、ピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イルまたはピロール - 3 - イルであることができ、ピロリジニル基はピロリジン - 1 - イル (= ピロリジノ)、ピロリジン - 2 - イルまたはピロリジン - 3 - イルであることができ、ピリジニル基はピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イルまたはピリジン - 4 - イルであることができ、ピペリジニル基はピペリジン - 1 - イル (= ピペリジノ)、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イルまたはピペリジン - 3 - イルであることができる。フリルはフラン - 2 - イルまたはフル - 3 - イルであることができ、チエニルはチオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イルであることができ、イミダゾリルはイミダゾール - 1 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イルまたはイミダゾール - 5 - イルであることができ、1, 3 - オキサゾリルは1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1, 3 - オキサゾール - 4 - イルまたは1, 3 - オキサゾール - 5 - イルであることができ、1, 3 - チアゾリルは1, 3 - チアゾール - 2 - イル、1, 3 - チアゾール - 4 - イルまたは1, 3 - チアゾール - 5 - イルであることができ、ピリミジニルはピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル (= ピリミジン - 6 - イル) またはピリミジン - 5 - イルであることができ、ピペラジニルはピペラジン - 1 - イル (= ピペラジン - 4 - イル = ピペラジノ) またはピペラジン - 2 - イルであることができる。インドリルはインドール - 1 - イル、インドール - 2 - イル、インドール - 3 - イル、インドール - 4 - イル、インドール - 5 - イル、インドール - 6 - イルまたはインドール - 7 - イルであることができる。同様に、ベ

30

40

50

ンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリルおよびベンゾチアゾール基は、2位を介しておよび4、5、6および7位のいずれかを介して結合させることができる。キノリニルはキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-5-イル、キノリン-7-イルまたはキノリン-8-イルであることができ、イソキノリニルはイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-6-イル、イソキノリン-7-イルまたはイソキノリン-8-イルであることができる。キノリニルおよびイソキノリニルについて示された位置のいずれかを介して結合することの他に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルはそれぞれ1位および2位の窒素原子を介して結合させることもできる。

10

【0029】

特に断らない限り、アリール基、Het基、式Iの化合物の定義において示されている任意の他の複素環基における任意の特定の置換基とは関係なく、アリール基、Het基および他の複素環基は未置換であることができ、または環炭素原子上で1以上、例えば(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-アルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C₁-C₄-アルキルアミノ、ジ-((C₁-C₄)-アルキル)アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシメチル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、メチルスルホニルなどの1、2、3または4個の同一または異なる置換基で置換することもできる。置換基は、安定な分子が生成するという条件で任意の所望な位置に存在することができる。好ましくは、2個以下のニトロ基が、式Iの化合物に存在する。

20

【0030】

更に、特に断らない限り、Het基または式Iの化合物の定義において示されている任意の他の複素環基における任意の特定の置換基とは関係なく、Het基および他の複素環基は、それぞれの適当な環窒素原子上で互いに独立して未置換であること、すなわち水素原子を有することができ、または例えば、(C₁-C₈)-アルキル、例えば、メチルまたはエチルのような(C₁-C₄)-アルキル、場合によっては置換フェニル、フェニル-(C₁-C₄)-アルキル、例えばベンジルによって置換することができる。適当な窒素複素環は、第四級塩として存在することもできる。

【0031】

30

Het基に関する説明は、相応して任意の2個の環炭素原子を介しておよび窒素ヘテロ原子の場合には任意の炭素原子および任意の適当な環窒素原子を介してまたは任意の適当な窒素原子を介して結合させることができる二価複素芳香族基などの二価Het基に当てはまる。例えば、ピリジンジイル基はピリジン-2, 3-ジイル、ピリジン-2, 4-ジイル、ピリジン-2, 5-ジイル、ピリジン-2, 6-ジイル、ピリジン-3, 4-ジイルまたはピリジン-3, 5-ジイルであることができ、ピペリジンジイル基はとりわけピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、ピペリジン-2, 3-ジイル、ピペリジン-2, 4-ジイルまたはピペリジン-3, 5-ジイルであることができ、ピペラジンジイル基はとりわけピペラジン-1, 3-ジイル、ピペラジン-1, 4-ジイル、ピペラジン-2, 3-ジイル、ピペラジン-2, 5-ジイルなどであることができる。

40

【0032】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり、好ましくはフッ素、塩素または臭素である。

【0033】

式Iの化合物の生理学的に許容可能な塩は、生理学的に許容可能な、特に薬学上利用可能な塩である毒性のない塩である。酸性基、例えばカルボキシ基COOHを有する式Iの化合物のこのような塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩のようなアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、およびテトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウムのような生理学的に許容可能な第四アンモニウ

50

ムイオンとの塩、およびメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミンのようなアンモニアおよび生理学的に許容可能な有機アミンとの酸付加塩である。式 I の化合物に含まれる塩基性基、例えばアミノ基またはアミジノ基は、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸のような無機酸と、またはギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸およびスルホン酸との酸付加塩を形成する。本発明は、例えば 1 または 2 個の酸同等物と共に 2 個の塩基性基を含む式 I の化合物の酸付加塩も包含する。

【 0 0 3 4 】

10

式 I の化合物の塩は、当業者に知られている通常の方法によって、例えば式 I の化合物を溶媒または希釈剤中で無機または有機酸または塩基と組み合わせることによって、または他の塩からカチオン交換またはアニオン交換によって得ることができる。本発明は、生理学的許容度が低いため医薬での使用には直接適さないが、式 I の化合物を更に化学修飾するための中間体としてまたは生理学的に許容可能な塩の製造の出発材料として適する式 I の化合物の総ての塩も包含する。

【 0 0 3 5 】

式 I の化合物の酸付加塩に存在することがある上記酸のアニオンは、それらがトリアルキルアンモニオ置換基のような 1 以上の正に帯電した基、すなわち R^3 で表される正に帯電した窒素原子を介して結合した式 (アルキル) ₃ N ⁺ の基、または複素環基の四級化環窒素原子を含むときには、式 I の化合物に存在することができるアニオンの例でもある。一般に、式 I の化合物は、それがトリアルキルアンモニオのような 1 個以上の恒久的に正に帯電した基を含むときには、1 個以上の生理学的に許容可能なアニオンまたは対イオンとしてのアニオン同等物を含む。

20

【 0 0 3 6 】

式 I の化合物に存在する光学活性炭素原子は、互いに独立して R 配置または S 配置を有することができる。式 I の化合物は、純粋な鏡像異性体または純粋なジアステレオ異性体の形態で、または鏡像異性体および / またはジアステレオ異性体の混合物の形態で、例えばラセミ体の形態で存在することができる。本発明は、純粋な鏡像異性体、および鏡像異性体の混合物、並びに純粋なジアステレオ異性体、およびジアステレオ異性体の混合物に関する。本発明は、式 I の 2 個以上の立体異性体の混合物を含んでなり、これは混合物における立体異性体の総ての比率を含んでなる。式 I の化合物が E 異性体または Z 異性体 (またはシス異性体またはトランス異性体) として存在することができる場合には、本発明は純粋な E 異性体および純粋な Z 異性体、およびあらゆる比率での E / Z 混合物に関する。本発明は、式 I の化合物の総ての互変異性体も含んでなる。

30

【 0 0 3 7 】

E / Z 異性体などのジアステレオ異性体は、クロマトグラフィーなどによって個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、通常の方法によって、例えばキラル相でのクロマトグラフィーによって、または光学活性酸または塩基を用いて得たジアステレオ異性体塩の結晶化によるなどの分割によって 2 種類の鏡像異性体に分離することができる。式 I の立体化学的に均一な化合物は、立体化学的に均一な出発材料を用いることによってまたは立体選択的反応によって得ることもできる。

40

【 0 0 3 8 】

本発明は、式 I の化合物の誘導体および修飾物、例えばプロドラッグ、保護形態および他の生理学的に許容可能な誘導体、並びに式 I の化合物の活性代謝物も包含する。本発明は、特に生理学的条件下で式 I の化合物に転換することができる式 I の化合物のプロドラッグおよび保護形態に関する。式 I の化合物に適当なプロドラッグ、すなわち溶解度、バイオアベイラビリティまたは作用時間などに関して所望なやり方で改良される特性を有する式 I の化合物の化学修飾誘導体は、当業者に知られている。プロドラッグに関する更に詳細な情報は、例えば、「プロドラッグのデザイン (Design of Prodrugs)」, H. Bundg

50

aard (監修), Elsevier, 1985., Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; または H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443 のような標準的文献で見出され、上記文献の内容は、その開示の一部として本明細書に引用されている。式 I の化合物に適当なプロドラッグは、特にアミノ基およびグアニジノ基のようなアシル化可能な窒素含有基のアシルプロドラッグおよびカルバメートプロドラッグ、および式 I の化合物に存在することがあるカルボン酸基のエステルプロドラッグおよびアミドプロドラッグである。アシルプロドラッグおよびカルバメートプロドラッグでは、これらの基の窒素原子上の 1 以上、例えば、1 または 2 個の水素原子は、アシル基またはカルバメート基、好ましくは $(C_1 - C_6)$ - アルキルオキシカルボニル基で置換されている。アシルプロドラッグおよびカルバメートプロドラッグに適当なアシル基およびカルバメート基は、例えば、基 $R^{P1} - CO -$ および $R^{P2} O - CO -$ であって、 R^{P1} は水素、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキル、 $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル - $(C_1 - C_4)$ - アルキル -、 $(C_6 - C_{14})$ - アリール、 $Het -$ 、 $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_4)$ - アルキル - または $Het - (C_1 - C_4) -$ アルキル - であり、 R^{P2} は水素以外の R^{P1} について示した意味を有する。

【0039】

また式 I の総ての好ましい化合物に関して、総てのそれらの立体異性体形態および任意の比率でのそれらの混合物、およびそれらの生理学的に許容可能な塩は明らかに本発明の主題であり、それらのプロドラッグも同様である。同様に、総ての好ましい式 I の化合物において、分子に 1 回より多く存在する総ての残基は互いに独立しており、同一でもまたは異なることもできる。

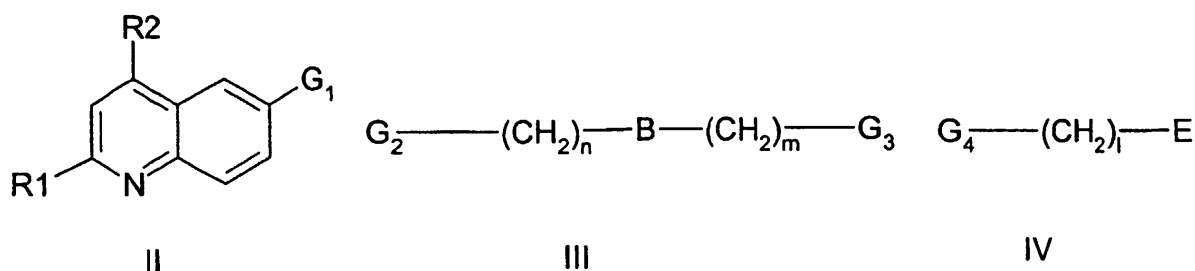
【0040】

本発明は、式 I の化合物を得る製造方法にも関する。式 I の化合物は、一般に式 I から逆合成的に誘導することができる 2 以上の断片（または構成単位）の結合によって製造することができる。式 I の化合物の製造では、合成の過程において、合成段階で望ましくない反応または副反応を生じる可能性がある官能基を、後で所望な官能基に転換される前駆体の形態で導入するのが有利または必要であることがある。前駆体基の例としては、後でアミジノ基に転換することができるシアノ基、またはアミノ基に転換することができるニトロ基を挙げることができる。官能基に存在することができる保護基（またはブロック基）としては、ヒドロキシ、カルボン酸、アミノ、アミジノおよびグアニジノ基の保護基としてアリル、第三ブチル、ベンジル、アリルオキシカルボニル (Alloc)、第三ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Z) および 9 - フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。

【0041】

特に、式 I の化合物の製造では、構成単位は、アミドカップリングのような 1 以上の縮合反応および/または置換反応を行うことによって、すなわち一方の構成単位のカルボン酸基と別の構成単位のアミノ基との間にアミド結合を形成することによって、または一方の構成単位の脱離基の別の構成単位の親核性基による真核置換によって、すなわち一方の構成単位の別の構成単位のアミノ基による置換によって連結することができる。例えば、式 I の化合物は、式 II、式 III、および式 IV:

【化 3】



の構成単位を、

10

20

30

40

50

自体知られている方法で、式IIに示されたカルボン酸基G 1と式IIIに示されたNH₂基G 2との間、または式IIIに示されたカルボン酸基G 2と式IIに示されたNH₂基G 1との間に、アミド結合を形成することによって、

自体知られている方法で、式IIIに示されたカルボン酸基G 3と式IVに示されたNH₂基G 4との間、または式IVに示されたカルボン酸基G 4と式IIIに示されたNH₂基G 3との間に、アミド結合を形成することによって、

式IIIの構成単位と式IVの構成単位との間に、式IIIに示されたアミノ基G 3による式IVに示されたハロゲン原子G 4の親核置換によって、結合を形成することによって、または

式IIIの構成単位と式IVの構成単位との間に、式IVに示されたアミノ基G 4による式IIIに示されたハロゲン原子G 3の親核置換によって、結合を形成することによって連結することによって製造することができる。

10

【0042】

式II、IIIおよびIVの化合物において、基および数m、n、o、R¹、R²、BおよびEは、上記で定義した通りである。一般に、上記の基および置換基の記号の他に、式II、IIIおよびIVの化合物では、官能基が式Iの化合物に存在する基に後で転換される前駆体基の形態で存在することもでき、または保護された形態で存在することもできる。

【0043】

式II、IIIおよびIVの出発化合物、およびある種の構造単位を導入する目的で式Iの化合物の合成に用いられる他の化合物は市販されており、または以下にまたは当業者に容易に入手可能な文献に記載されている手順によってまたはこれに類似の方法によって市販化合物から容易に製造することができ、すなわち、式IIの構成単位は、T. J. Lanza et al J. Med. Chem. 1992, 35, 252-258に記載の手順によって製造することができる。

20

【0044】

式Iの化合物を製造するために、最初に式IIおよびIIIの化合物を結合させた後、生成する中間体生成物を式IVの化合物と縮合または結合させて式Iの化合物を得ることができる。全く同様に、最初に式IIIおよびIVの化合物を縮合または結合させた後、生成する中間体生成物を式IIの化合物に結合させて式Iの化合物を得ることができる。このような合成の経過における任意の反応段階の後、保護および脱保護段階、および前駆体基の所望な最終的な基への転換を行うことができ、更に修飾を行うことができる。

【0045】

式Iの化合物の合成で用いることができるアミド結合を形成させる様々な一般的方法も、例えば、ペプチド化学の当業者には周知である。アミドカップリング段階は、好ましくは遊離カルボン酸、すなわち式IIの化合物または中間体カップリング生成物であって、その段階で反応するG 1のような基がCOOH基であるものを用いて、そのカルボン酸基を、好ましくはイン・シテューで、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)またはジイソプロピルカルボジイミド(DIC)のようなカルボジイミド、またはN, N'-カルボニルジイミダゾールのようなN, N'-カルボニルジアゾール、またはO-(シアン(エトキシカルボニル)メチレン)アミノ)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TOTU)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)のようなウロニウム塩、またはエチルクロロホルメートまたはイソブチルクロロホルメートのようなクロロギ酸エステル、またはトシルクロリド、または無水プロピルホスホン酸などの通常のカップリング試薬によって活性化した後、活性化したカルボン酸誘導体を式IIIのアミノ化合物と反応させることによって行うことができる。アミド結合は、アミノ化合物を、カルボン酸ハロゲン化物、特にカルボン酸塩化物であって、別個の段階またはイン・シテューで、カルボン酸と塩化チオニルなどから製造することができるもの、またはカルボン酸エステルまたはチオエステル、例えば、メチルエステル、エチルエステル、フェニルエステル、ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、メチルチオエステル、フェニルチオエステルまたはピリジン-2-イルチオエステルと反応させることによって形成することもできる。

30

40

50

【0046】

活性化反応およびカップリング反応は、通常は不活性溶媒（または希釈剤）の存在下にて、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPT）、1, 2-ジメトキシエタン（DME）、ジオキサンなどのような非プロトン性溶媒の存在下で、またはこれらの溶媒の混合物中で行われる。特定の方法によっては、反応温度を広範囲にわたって変化させることができ、例えば、約 - 20 から溶媒または希釈剤の沸点までとすることができる。また、特定の方法によっては、1種類以上の補助薬剤、例えば、pHを調整しまたは形成される酸を中和しまたは酸付加塩の形態で用いられるアミノ化合物の遊離塩基を遊離させる目的でN-エチルモルホリン、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような第三アミン、またはナトリウムメトキシドまたはカリウム第三ブトキシドのようなアルカリ金属アルコラートなどの塩基、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなN-ヒドロキシアゾール、または4-ジメチルアミノピリジンのような触媒を適量で加えることが必要または有利であることがある。活性化カルボン酸誘導体の製造およびアミド結合およびエステル結合の形成の方法についての詳細、並びにソース文献は、様々な標準的文献、例えば、J. March, 「最新有機化学(Advanced Organic Chemistry)」, 第4版, John Wiley & Sons, 1992、またはHouben-Weyl, 「有機化学の方法(Methoden der organischen Chemie)」, Georg Thieme Verlagに記載されている。

10

【0047】

カップリング反応で得られた生成物に未だ存在することがある保護基を、次に標準的手順によって除去する。例えば、第三ブチル保護基、特にアミノ基の保護形態である第三ブトキシカルボニル基は、トリフルオロ酢酸で処理することによって脱保護することができ、すなわちアミノ基に転換することができる。上記のように、カップリング反応の後にも、官能基を適当な前駆体基から生成させることができる。更に、式Iの化合物の生理学的に許容可能な塩またはプロドラッグへの転換を、次に既知の方法によって行うこともできる。

20

【0048】

一般に、式Iの最終化合物または中間体を含む反応混合物を処理した後、所望ならば、生成物を当業者に知られている通常の方法によって精製する。例えば、合成化合物は、結晶化、クロマトグラフィーまたは逆相-高性能液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）のような周知の方法、または例えば、化合物の大きさ、電荷または疎水性に基づく他の分離法を用いて精製することができる。同様に、NMR、IRおよび質量分析法（MS）のような周知の方法を用いて、本発明の化合物を特性決定することもできる。

30

【0049】

式Iの化合物の合成において行われる上記および以下に記載の反応は、一般に通常の溶液相化学の方法に準じて行うことができる。好ましい方法としては、例に記載の方法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0050】

本発明の化合物は、血栓生成の初期段階を阻害する。特に、それらは血小板表面の糖タンパク質GPIIb複合体と血漿タンパク質であるフォンビルブラント因子との相互作用の阻害薬であり、好ましくはVan Riper et al. (1993) J. Exp. Med., 177, 851-856などに開示されているCCR-1および/またはCCR-5結合分析法、またはDaugherty et al. (1996) J. Exp. Med., 183, 2349-2354などに開示されているCCR-2および/またはCCR-3結合分析法で測定したようなケモカイン受容体活性の本質的变化を示さない。

40

【0051】

式Iの化合物の活性は、ヒトフォンビルブラント因子のユーロピウム(Eu)-キレート-標識キメラGPIIb-Fcタンパク質への結合がボツロセチン(botrocetin)によって誘発されるEuに基づく結合分析法によって示した。Eu-キレート-標識キメラGPIIb-Fcタンパク質の調製は、特許出願明細書(Fukuchi et al., EP1074564号明細書)に詳

50

細に記載されている。総ての式 I の化合物の IC_{50} (50% 阻害) 値は、100 μ M 未満であった。

【0052】

GPIIb と vWF の間の相互作用を阻害する能力を考慮すれば、式 I の化合物は有用な薬理活性化合物であり、例えば、血小板凝集に影響を与え、且つ例えば、循環器障害、血栓塞栓性疾患または再狭窄のような疾患の治療および予防を含む処置に相当である。

【0053】

本発明は、異常血栓形成、心筋梗塞、急性心筋梗塞、不安定狭心症、急性冠状動脈症候群、冠状動脈疾患、冠状動脈血栓崩壊後の再閉塞、血栓形成中の閉塞、冠状動脈再狭窄、血栓塞栓症、肺動脈塞栓症、左室機能不全、心臓血管および脳血管疾患患者の臨床的血管合併症の二次的妨害 (secondary prevention)、血栓崩壊治療または経皮経管冠動脈形成に伴う急性血管閉鎖、一過性虚血性発作、発作、アテローム性動脈硬化症、血管の治療的方法に対する補助投薬、腹部、膝および臀部手術後の下肢の静脈で起こる病理学的血栓形成、肺動脈血栓塞栓症、または敗血症性ショック、ある種のウイルス感染症または癌の血管系で見られる散在性の全身性脈管内凝固症のような疾患の治療にも関する。

【0054】

本発明は、通常の薬学上許容可能なキャリアー、すなわち 1 種類以上の薬学上許容可能なキャリアー物質または賦形剤および/または補助物質または添加剤に加えて、少なくとも 1 種類の式 I の化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩および/またはそのプロドラッグの有効量を含む医薬製剤 (または医薬組成物) にも関する。

【0055】

式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容可能な塩およびそれらのプロドラッグは、動物、好ましくは哺乳類、特にヒトに治療または予防用の医薬として投与することができる。それらは、それら自身を、または互いの混合物で、または腸または非経口投与することができる且つ活性成分として少なくとも 1 種類の式 I の化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩および/またはそのプロドラッグの有効量と、薬学上許容可能なキャリアーとを含む医薬製剤の形成で投与することができる。

【0056】

これらの医薬は、経口的に、例えば、ピル、錠剤、ラッカーをコーティングした錠剤、コーティング錠剤、顆粒、硬質および軟質ゼラチンカプセル、溶液、シロップ、エマルション、懸濁液、またはエアゾール混合物の形態で投与することができる。しかしながら、投与は、直腸から、例えば、座薬の形態で、または静脈内、筋肉内または皮下などの非経口的に、注射溶液または輸液溶液、マイクロカプセル、インプラントまたはロッド、の形態で、または経皮または局所的に、例えば、軟膏、溶液またはチンキの形態で、または他の方法、例えば、エアゾールまたは鼻内スプレーの形態で行うことができる。

【0057】

本発明による医薬製剤は自体知られており且つ当業者には熟知されている方法で製造され、薬学上許容可能な不活性無機および/または有機キャリアー物質および/または添加剤が、(複数の) 式 I の化合物および/またはそれ(ら)の生理学的に許容可能な塩および/またはそれ(ら)のプロドラッグに加えて用いられる。ピル、錠剤、コーティング錠剤および硬質ゼラチンカプセルの製造には、例えば、ラクトース、トウモロコシ澱粉またはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などを用いることができる。軟質ゼラチンカプセル用のキャリアー物質は、例えば、脂肪、ワックス、半固形および液状ポリオール、天然または硬化油などである。溶液、例えば、注射溶液、またはエマルションまたはシロップの製造に適当なキャリアー物質は、例えば、水、食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油などである。マイクロカプセル、インプラントまたはロッドに適当なキャリアー物質は、例えば、グリコール酸と乳酸のコポリマーである。医薬製剤は、通常は式 I の化合物および/またはそれらの生理学的に許容可能な塩および/またはそれらのプロドラッグを約 0.5 ~ 約 90 重量% 含む。医薬製剤における式 I の活性成分および/またはその生理学的に許容可能な塩および/

またはそのプロドラッグの量は、通常は約 0.5 ~ 約 1000 mg であり、好ましくは約 1 - 約 500 mg である。

【0058】

式 I の活性成分および / またはそれらの生理学的に許容可能な塩および / またはプロドラッグ、およびキャリアー物質の他に、医薬製剤は 1 種類以上の添加剤、例えば、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、防腐剤、甘味料、着色剤、フレーバー剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、可溶化剤、デポー (depot) 効果を達成する薬剤、浸透圧を変化させる塩、コーティング剤、酸化防止剤を含むことができる。それらは、2 種類以上の式 I の化合物および / またはそれらの生理学的に許容可能な塩および / またはそれらのプロドラッグを含むこともできる。医薬製剤が 2 種類以上の式 I の化合物を含む場合には、個々の化合物の選択は、医薬製剤の特定の全般的薬理学的プロファイルを目的とすることができる。例えば、薬効が高いが作用時間が短い化合物を、薬効が低いが長時間作用性の化合物と組み合わせることができる。式 I の化合物における置換基の選択に関して許容される柔軟性によって、化合物の生物学的および物理化学的特性を大きく制御することができ、従って、このような所望な化合物を選択することができる。更に、式 I の少なくとも 1 種類の化合物および / またはその生理学的に許容可能な塩および / またはそのプロドラッグの他に、医薬製剤は 1 種類以上の他の治療または予防活性成分を含むこともできる。

10

【0059】

本発明は、イン・ビトロまたはイン・ビボでの GPIIb - vWF 相互作用を阻害するための式 I の化合物の使用にも関する。従って、本発明は、式 I の化合物の総てのそれらの立体異性体形態および任意の比率でのそれらの混合物、および例えば、上記で既に説明したようなそれらの生理学的に許容可能な塩の有効量の投与を特徴とする哺乳類における GPIIb - vWF 相互作用を阻害する方法にも関する。

20

【0060】

本発明の様々な態様の活性に実質的に影響しない変更は本明細書に開示された本発明に包含されることが分かる。従って、下記の実施例は本発明の例示のためのものであり、発明を制限するものではない。

【実施例】

【0061】

化合物の合成の最終段階において、トリフルオロ酢酸または酢酸のような酸を用いたとき、例えば、化合物を幾つかの場合に処理手続き、例えば、凍結乾燥工程の詳細によっては、このような酸を含む溶離剤を用いるクロマトグラフィーによって精製するときには、化合物は、部分的にまたは完全に用いた酸の塩の形態で、例えば、酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩の形態で得られた。

30

【0062】

例 1 : 3 - (2 - アミノ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - N - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - プロピオンアミド

A) 3 - アミノ - N - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - プロピオンアミド

40

3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 2.18 g (11.55 ミリモル) を DMF 20 ml に溶解したものに、3.78 g (11.55 ミリモル) の TOTU を加えた。室温で 15 分後、2 - メチル - キノリン - 4, 6 - ジアミン 2.0 g (11.55 ミリモル) と N - エチルモルホリン 2.66 g (23 ミリモル) を加えた。室温で 24 時間攪拌後、溶液を蒸発させ、残渣を NaHCO₃ の飽和水溶液で処理した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を、90% トリフルオロ酢酸 20 ml で 2 時間処理した。蒸発後、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。水性層を凍結乾燥して、標題化合物 5.15 g (76%) を得た。

MS 245.1 (M + 1)⁺。

【0063】

50

B) 3 - (2 - アミノ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - N - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - プロピオンアミド

2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン 0.05 g (0.35 ミリモル)、3 - アミノ - N - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - プロピオンアミド 0.204 mg (0.35 ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン 0.18 mg (1.39 ミリモル) をジメチルアセタミド 5 ml に溶解したものを、100 で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物 45 mg を得た。

MS 352.3 (M+H)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.20 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 6.1 (s, NH), 7.70 - 7.90 (m, 5H), 8.60 - 8.80 (br.s., NH), 13.85 (br.s., NH)。

活性: 24.30

【0064】

例 2: 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - フェニルアミノ] - 1, 6 - ジメチル - ピリミジン - 1 - イウム

A) 3 - アミノ - N - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - ベンズアミド

化合物例 1 A) についての方法を用いて、標題化合物 1.97 g (66%) を得た。

MS 393.2 (M+H)⁺。

【0065】

B) 2 - アミノ - 4 - クロロ - 1, 6 - ジメチル - ピリミジン - 1 - イウム

4 - クロロ - 6 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミン 1 g (7 ミリモル) をトルエン 20 ml に懸濁したものに、硫酸ジメチルエステル 0.878 g (7 ミリモル) を加えた。混合物を 80 まで加熱し、攪拌した。6 時間後に、更に硫酸ジメチルエステル 0.878 g (7 ミリモル) を溶液に加えた。加熱および攪拌を更に 6 時間継続した。樹脂状生成物が生成し、これをトルエンから分離し、水 20 ml に溶解した。この溶液に NaI 1 g を加え、85 に加熱した。20 まで冷却した後、沈澱が生成し、これを濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、740 mg (37%) を得た。

MS 158.1 (M)⁺。

【0066】

C) 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - フェニルアミノ] - 1, 6 - ジメチル - ピリミジン - 1 - イウム

化合物例 1 B) についての方法を用いて、標題化合物 7.5 mg (6%) を得た。

MS 414.2 (M+H)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.45 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.25 (br.s.), 8.70 (br.s.), 8.80 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 13.45 (s, 1H)。

活性: 8.84

【0067】

例 3: 2 - アミノ - 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジルアミノ] - 1, 6 - ジメチル - ピリミジン - 1 - イウム

化合物例 2) についての方法を、例 3 についても用いた。

MS 428.29 (M)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.70 (d, 2H), 6.18 (s, NH), 6.60 (s, NH), 7.54 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (m, 4H), 8.70 (br.s., NH₂), 8.78 (m, 1H), 9.02 (m, 1H), 13.42 (br.s., NH)。

活性: 92.10

10

20

30

40

50

【 0 0 6 8 】

例 4 : ピラジン - 2 - カルボン酸 = 4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジルアミド

2 - ピラジンカルボン酸 10.5 mg (0.08 ミリモル) を DMF 1 ml に溶解したものに、TOTU 27.9 mg (0.085 ミリモル) を加えた。室温で 15 分後、4 - アミノメチル - N - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - ベンズアミド 55 mg (0.085 ミリモル) と N - エチルモルホリン 39 mg (0.34 ミリモル) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、溶液を蒸発させ、残渣をアセトニトリルおよび 0.005 % トリフルオロ酢酸を含む水で処理した。沈澱を濾過して、標題化合物 36.7 mg (71 %) を得た。

MS 413.42 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.58 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 6.58 (s, NH), 7.55 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.00 (m, 3H), 8.65 (br.s., NH₂), 8.78 (m, 2H), 8.90 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.62 (m, 1H), 10.80 (s, NH), 13.38 (br.s., NH)。

活性 : 75.50

【 0 0 6 9 】

例 5 : 6 - アミノ - N - [4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジル] - ニコチンアミド

化合物例 4) についての方法を用いて、標題化合物 14.4 mg (27 %) を得た。

MS 427.2 (M+H)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.55 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.58 (s, NH), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.20 (m, 1H), 8.68 (br.s., NH₂), 8.78 (s, 1H), 10.7 (s, NH)。

活性 : 89.90

【 0 0 7 0 】

例 6 : 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸 = 4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 6 - イルカルバモイル) - ベンジルアミド

化合物例 4) についての方法を用いて、標題化合物 43.3 mg (75 %) を得た。

MS 482.45 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.98 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 4.60 (d, 2H), 6.58 (s, NH), 7.70 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.65 (br.s., NH₂), 8.75 (m, 1H), 9.18 (m, 1H), 10.62 (s, NH), 13.38 (br.s., NH)。

活性 : 47.90

【 0 0 7 1 】

例 7 : 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ] - 1, 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム

A) 4 - アミノ - N - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボン酸 270 mg (1.0 ミリモル)、4 - 第三ブトキシカルボニルアミノアニリン 220 mg (1.1 ミリモル) およびトリエチルアミン 0.56 ml (4.0 ミリモル) を DMF 10 ml に溶解したものに、BOP 試薬 4.42 mg (1.0 ミリモル) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶液を蒸発させた。残渣を NaOH の 1 M 溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、蒸発させた。残渣を 4 M HCl / ジオキサンで室温で 1 時間処理した。蒸発後、残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物 86 mg (17 %) を得た。

10

20

30

40

50

MS 293.3 (M + H)⁺

【0072】

B) 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム

4 - アミノ - N - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド 26 mg (0.05 ミリモル)、2 - アミノ - 4 - クロロ - 1 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 1 - イウム 17 mg (0.06 ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン 0.262 ml (0.15 ミリモル) を DMF 1 ml に溶解したものを、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物 22 mg (66 %) を得た。

MS 414.3 (M⁺) , ¹H - NMR (DMSO - d₆) 2.40 (s , 3 H) , 2.60 (s , 3 H) , 3.44 (s , 3 H) , 6.25 (s , 1 H) , 6.65 (s , 1 H) , 7.79 (br . 4 H) , 7.88 (d , 1 H) , 8.25 (br . 1 H) , 8.25 (br . 1 H) , 8.35 (d , 1 H) , 8.95 (s , 1 H) , 8.99 (s , 1 H) , 10.38 (br . 1 H) , 10.53 (s , 1 H) , 13.56 (s , 1 H) 。

活性 : 7.62

【0073】

例 8 : 2 - アミノ - 4 - [(3 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム

A) 4 - アミノ - N - (3 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

化合物 7 A) についての方法を用いて、標題化合物を得た。MS 293.3。

【0074】

B) 2 - アミノ - 4 - [(3 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } フェニル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム

化合物 7 B) についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 414.3 (M⁺) , ¹H - NMR (DMSO - d₆) 2.40 (s , 3 H) , 2.61 (s , 3 H) , 3.44 (s , 3 H) , 6.29 (s , 1 H) , 6.66 (s , 1 H) , 7.38 (t , 1 H) , 7.45 (br . 1 H) , 7.85 (br . 1 H) , 7.89 (d , 1 H) , 8.03 (br . 1 H) , 8.10 (br . 1 H) , 8.35 (d , 1 H) , 8.96 (s , 1 H) , 9.00 (br . 1 H) , 10.44 (s , 1 H) , 10.54 (s , 1 H) , 13.57 (s , 1 H) 。

活性 : 82.60

【0075】

例 9 : 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } ベンジル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム

A) 4 - アミノ - N - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

化合物 7 A) についての方法を用いて、標題化合物を得た。MS 307.2

【0076】

B) 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } ベンジル) アミノ] - 1 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム

化合物 7 B) についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 428.4 (M⁺) , ¹H - NMR (DMSO - d₆) 2.32 (s , 3 H) , 2.60 (s , 3 H) , 3.38 (s , 3 H) , 4.54 (d , 2 H) , 6.65 (s , 1 H) , 7.33 (d , 2 H) , 7.74 (d , 2 H) , 7.88 (d , 1 H) , 8.02 (br . 1 H) , 8.35 (d , 1 H) , 8.96 (s , 1 H) , 8.97 (br . 2 H) , 10.50 (s , 1 H) , 13.61 (s , 1 H) 。

活性 : 20.10

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】

例 1 0 : 2 - アミノ - 4 - [(4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル)
カルボニル] アミノ } ベンジル) アミノ] - 6 - メチルピリミジン

4 - { [(4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリニル) カルボニル] アミノ } ベンジル
 アミン 27 mg (0.05 ミリモル)、2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン
 15 mg (0.1 ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン 0.05 ml (0.3 ミ
 リモル) を DMF 1 ml に溶解したものを、120 で 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発さ
 せた後、HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物 17 mg (51%) を得た
 。

MS 414.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.19 (s, 3
 H), 2.60 (s, 3H), 4.56 (d, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.65
 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.88 (d, 1H),
 8.35 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.96 - 9.01 (m, 2H), 10
 .51 (s, 1H), 12.30 (br. 1H), 13.60 (br. 1H)。

活性 : 68.60

【 0 0 7 8 】

例 1 1 : 4 - アミノ - N - [4 - ({ [(6 - クロロ - 3 - ピリジニル) カルボニル]
アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - N - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカル
 ボキサミド 27 mg (0.05 ミリモル)、2 - クロロニコチン酸 16 mg (0.1 ミリ
 モル) およびトリエチルアミン 0.035 ml (0.25 ミリモル) を DMF 2 ml に
 溶解したものに DPPA 0.022 ml (0.1 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌
 した。溶媒を蒸発させた後、残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物
 2.7 mg (8%) を得た。

MS 446.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.60 (s, 3
 H), 4.48 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.66
 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H)
 , 8.35 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.98 (br.
 2H), 9.29 (t, 1H), 10.47 (s, 1H)。

活性 : 42.90

【 0 0 7 9 】

例 1 2 : 4 - アミノ - 2 - メチル - N - (4 - { [(2 - ピリジニルカルボニル) アミ
ノ] メチル } フェニル) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - N - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカル
 ボキサミド 27 mg (0.05 ミリモル)、2 - ピリジンカルボン酸 7 mg (0.1 ミリ
 モル) およびトリエチルアミン 0.028 ml (0.2 ミリモル) を DMF 2 ml に溶
 解したものに PyBrop 36 mg (0.75 ミリモル) を加えて、室温で 1 時間攪拌
 した。溶媒を蒸発させた後、残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物
 7.4 mg (23%) を得た。

MS 412.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.60 (s, 3
 H), 4.47 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.60
 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.00 (t, 1H),
 8.04 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.94 (s,
 1H), 8.98 (br. 2H), 9.32 (t, 1H)。

活性 : 58.40

【 0 0 8 0 】

例 1 3 : 4 - アミノ - N - [4 - ({ [(2 - クロロ - 4 - ピリジニル) カルボニル]
アミノ } メチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - N - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカル
 ボキサミド 27 mg (0.05 ミリモル)、2 - クロロピリジン - 4 - カルボン酸 9 mg

10

20

30

40

50

(0.1ミリモル)およびトリエチルアミン0.07ml(0.5ミリモル)をジクロロメタン2mlに溶解したものにPyBrop 90mg(2.0ミリモル)を加え、室温で1日間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をHPLCによって精製し、凍結乾燥して、標題化合物17mg(74%)を得た。

MS 446.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.60(s, 3H), 4.47(d, 2H), 6.64(s, 1H), 7.34(d, 2H), 7.73(d, 2H), 7.81(dd, 1H), 7.87(d, 1H), 7.91(s, 1H), 8.35(dd, 1H), 8.57(d, 1H), 8.95(s, 1H), 9.00(br, 2H), 9.41(t, 1H), 10.47(s, 1H)。

活性: 90.10

10

【0081】

例14: 4-アミノ-N-[4-({[3-プロモ-5-ピリジニル]カルボニル}アミノ}メチル)フェニル]-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物13についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 492.2 (M+1)⁺, ¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.62(s, 3H), 4.39(d, 2/3H), 4.49(d, 4/3H), 6.66(s, 1H), 7.30(d, 2/3H), 7.37(d, 4/3H), 7.75(d, 2H), 7.89(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.48(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.96(br, 2H), 9.03(s, 1H), 9.33(t, 2/3H), 10.01(t, 1/3H), 10.49(s, 2/3H), 10.52(s, 1/3H)。

活性: 28.80

20

【0082】

例15: 4-アミノ-N-[4-({[(3-アミノ-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 428.4 (M+1)⁺, ¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.61(s, 3H), 4.45(d, 2H), 6.65(s, 1H), 7.34(d, 2H), 7.72(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.88(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.96(br, 2H), 9.28(t, 1H), 10.47(s, 1H)。

活性: 54.70

30

【0083】

例16: 4-アミノ-N-{4-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]フェニル}-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 398.1 (M+1)⁺, ¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.60(s, 4/3H), 2.74(s, 2/3H), 6.65(s, 2/3H), 6.70(s, 1/3H), 7.67(t, 1H), 7.76(d, 2H), 7.86-7.96(m, 3H), 8.08(d, 1H), 8.15(d, 2/3H), 8.29(d, 1/3H), 8.36(d, 2/3H), 8.49(d, 1/3H), 8.74(d, 1H), 8.99(br, 2H), 8.96(s, 2/3H), 9.17(s, 1/3H), 10.45(s, 1/3H), 10.50(s, 2/3H), 10.63(s, 1/3H), 10.64(s, 2/3H)。

活性: 43.20

40

【0084】

例17: 4-アミノ-N-{4-[(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]フェニル}-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 398.1 (M+1)⁺, ¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.60(s, 4/3H), 2.74(s, 2/3H), 6.65(s, 2/3H), 6.70(s, 1/3H), 7.67(t, 1H), 7.76(d, 2H), 7.86-7.96(m, 3H), 8.08(d, 1H), 8.15(d, 2/3H), 8.29(d, 1/3H), 8.36(d, 2/3H), 8.49(d, 1/3H), 8.74(d, 1H), 8.99(br, 2H), 8.96(s, 2/3H), 9.17(s, 1/3H), 10.45(s, 1/3H), 10.50(s, 2/3H), 10.63(s, 1/3H), 10.64(s, 2/3H)。

50

3 H), 6.65 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.88 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 9.10 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

活性: 15.00

【0085】

例18: 4-アミノ-N-(4-{[(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 432.1 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.62 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 10.52 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)。

10

活性: 52.60

【0086】

例19: 4-アミノ-N-(4-{[(5-ブロモ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 478.0 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.87 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.99 (br, 2H), 9.06 (d, 2H), 10.51 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)。

20

活性: 20.90

【0087】

例20: 4-アミノ-N-(4-{[(2-アミノ-3-ピラジニル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 414.2 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 10.49 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

30

活性: 4.41

【0088】

例21: 4-アミノ-N-(4-{[(2-アミノ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 413.1 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.98 (br, 2H), 10.37 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

40

活性: 34.40

【0089】

例22: 4-アミノ-N-(4-{[(2-アミノ-5-ピリジニル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 413.1 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.8

50

8 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 10.12 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

活性：11.10

【0090】

例23： 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - ヒドロキシ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

化合物12 についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 414.2 (M+1)⁺, ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.63 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.54 (br, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.20 (br, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 10.01 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。

活性：42.10

【0091】

例24： 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - ピラジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

化合物12 についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 399.3 (M+1)⁺, ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.58 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.82 (d, 3H), 7.90 (d, 3H), 8.33 (br, 1H), 8.80 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)。

活性：15.20

【0092】

例25： 4 - アミノ - N - (4 - { [(2, 3 - ジクロロ - 5 - ピリジニル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

化合物12 についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 466.1 (M+1)⁺, ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.61 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.97 (br, 3H), 10.53 (s, 1H), 10.57 (s, 1H)。

活性：22.90

【0093】

例26： 4 - アミノ - N - { [3 - (アミノスルホニル) - 4 - クロロベンゾイル] アミノ } フェニル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

化合物12 についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 510.2 (M+1)⁺, ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.61 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.77 (s, 4H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.98 (br, 2H), 10.50 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)。

活性：32.80

【0094】

例27： 4 - アミノ - N - { 4 - [(3 - ジメチルアミノベンゾイル) アミノ] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

化合物12 についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 440.2 (M+1)⁺, ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.60 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.88 (d, 1H), 8.36 (s, 1H)

10

20

30

40

50

, 8.96 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 10.14 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

活性: 46.50

【0095】

例28: 4-アミノ-N-(4-{[(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 449.5 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 10.35 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。

活性: 9.56

【0096】

例29: 4-アミノ-N-(4-{[4-(4-ピペリジニルオキシ)ベンゾイル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 496.2 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.84 (br, 2H), 2.09 (br, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (br, 2H), 3.23 (br, 2H), 4.77 (br, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.89 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.53 (br, 2H), 9.02 (br, 3H), 10.12 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。

活性: 19.80

【0097】

例30: 4-アミノ-N-(4-{[(2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 452.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.61 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.85 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.63 (br, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 10.31 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。

活性: 4.03

【0098】

例31: 4-アミノ-N-(4-{[(2-アミノ-1,2-ベンズチアゾール-6-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 469.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.61 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.82-7.93 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.02 (br, 2H), 9.07 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

活性: 2.90

【0099】

例32: 4-アミノ-N-{4-[(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル}-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 437.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.63 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 6H), 8.34 (s, 1H)

), 8.39 (d, 1H), 8.64 (br. 1H), 8.99 (s, 1H), 9.01 (br. 2H), 10.33 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

活性: 7.50

【0100】

例33: 4-アミノ-N-(4-{[(2-アミノ-6-キノリニル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 463.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.61 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.05 (br. 1H), 9.10 (br. 1H), 9.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

活性: 1.70

【0101】

例34: 4-アミノ-N-(4-{[(2-アミノ-6-キノリニル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシフェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 493.2 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.95 (br. 2H), 9.01 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)。

活性: 3.61

【0102】

例35: 4-アミノ-N-(2-メトキシ-4-{[(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-メチル-6-キノリンカルボキサミド

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 481.3 (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3/2H), 2.68 (s, 3/2H), 3.78 (s, 3/2H), 3.85 (s, 3/2H), 6.64 (s, 1/2H), 6.65 (s, 1/2H), 7.13 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.47 (s, 1/2H), 7.48 (s, 1/2H), 7.59 (s, 1/2H), 7.62 (s, 1/2H), 7.70 (m, 1H), 7.72 (s, 1/2H), 7.75 (1/2H), 7.86 (dd, 1H), 7.95 (s, 1/2H), 7.97 (s, 1/2H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (t, 2H) m 8.99 (br. 1H), 9.57 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)。

活性: 9.18

【0103】

例36: 1,4-ジ-{[(3-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)カルボニル]アミノ}ベンゼン

化合物12についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS ? (M+1)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.61 (s, 6H), 6.66 (s, 2H), 7.79 (s, 4H), 7.89 (d, 2H), 8.36 (dd, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.99 (br. 4H), 10.52 (s, 2H)。

活性: 1.57

【0104】

10

20

30

40

50

例 37: 4 - アミノ - N - { 4 - [(1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) メチル]
フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

A) N - (4 - アミノベンジル) アミノ - 1 H - ベンズイミダゾール

4 - ニトロベンズアルデヒド 0.145 g (0.98 ミリモル) をジクロロメタン 3 ml に溶解したものに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.31 g (1.47 ミリモル)、酢酸 0.6 ml (0.98 ミリモル) および 6 - アミノインダゾール 0.13 g (0.98 ミリモル) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を蒸発させた。生成する残渣をエタノール 10 ml に溶解させ、10 % パラジウム / 炭素 20 mg を加えて、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をセライトで濾別した。溶媒を蒸発させた後、残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物 0.2 g (86 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 4.12 (2 H, br), 6.50 - 6.70 (5 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.86 - 7.94 (2 H, m), 8.18 (1 H, br), 8.29 (1 H, br)。

【 0105 】

B) 4 - アミノ - N - { 4 - [(1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) メチル] フェニル } - 2 - メチル - 6 - キノリン - カルボキサミド

N - (4 - アミノベンジル) アミノ - 1 H - ベンズイミダゾール 25 mg (0.105 ミリモル) を DMF 1 ml に溶解したものに、4 - アミノ - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボン酸 35 mg (0.105 ミリモル)、WSC 26 mg (0.137 ミリモル)、HOBt 21 mg (0.105 ミリモル) およびトリエチルアミン 20 μl (0.105 ミリモル) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた後、生成する残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物 10.2 mg (15 %) を得た。

MS 423 (M + H)⁺, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.63 (3 H, br), 4.30 (2 H, br), 6.35 (1 H, br), 6.67 (2 H, m), 7.41 (2 H, d), 7.75 (2 H, m), 7.90 - 7.99 (2 H, m), 8.35 - 8.55 (3 H, m), 9.05 (3 AH, br)。

活性: 2.56

【 0106 】

例 38: 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

A) 4 - (第三ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミン

トランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン 1.17 g (10.24 ミリモル) を水 / THF (1 : 1) 60 ml に溶解したものに、ジ - 第三ブチルジカーボネート 2.25 g (10.31 ミリモル) を 0 で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させた後、水性相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を 0.5 N 塩酸で抽出した。次に、水性相を 1 N NaOH 溶液で pH 10 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、標題化合物 138 mg (6.3 %) を得た。MS 299.4 (M + H + DMSO d_6)⁺

【 0107 】

B) 4 - アミノ - N - (4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノキノリンカルボン酸および 4 - (第三ブトキシ - カルボニルアミノ) シクロヘキシルアミンを用いる例 12 の方法を用いて、粗製の 4 - アミノ - N - [4 - (第三ブトキシ - カルボニルアミノ) シクロヘキシル] - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミドを得た。粗製化合物を 4 N HCl / ジオキサンの室温で 3 時間処理した。溶媒を蒸発させ、生成する残渣を HPLC によって精製し、凍結乾燥して、標題化合物を得た。

MS 299.4 (M + H)⁺

【 0108 】

10

20

30

40

50

C) 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イ
ル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

例 1 2 についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 475.4 (M+H)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.46-1.53 (4H, m), 1.96 (4H, br), 2.61 (3H, s), 3.00 (1H, br), 3.82 (1H, br), 6.64 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.85 (1H, br), 8.15 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.84 (1H, s), 8.91 (1H, br), 8.97 (1H, br), 13.49 (1H, s)。

10

活性 : 33.3

【0109】

例 3 9 : 4 - アミノ - N - (4 - { [(2 - アミノ - 6 - キノリニル) カルボニル] ア
ミノ } シクロヘキシル) - 2 - メチル - 6 - キノリンカルボキサミド

例 1 2 についての方法を用いて、標題化合物を得た。

MS 469.4 (M+H)⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.53 (4H, br), 1.99 (4H, br), 2.62 (3H, s), 3.00 (1H, br), 3.84 (1H, br), 6.66 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.40-8.47 (5H, m), 8.86 (1H, s), 8.92 (1H, br), 8.96 (1H, br), 13.52 (1H, s)。

20

活性 : 28.5

【0110】

例 4 0 : フォンビルプラント因子 - GPIb 結合分析法

ヒトフォンビルプラント因子 (2.5 μg/ml) を含む TBS (トリス緩衝食塩水、20 mM Tris-HCl (pH 7.4) および 0.15 M NaCl) (50 μl) を 196 穴プレートのそれぞれのウェルに加え、フォンビルプラント因子を固相として 4 で一晩固定した。それぞれのウェルを TBS (150 μl) で 1 回洗浄し、5% BSA (ウシ血清アルブミン) を含む TBS で約 3 時間ブロックした。プレートのそれぞれのウェルを TBS (150 μl) で 2 回洗浄した後、分析用緩衝液 (Assay Buffer, 1244-106, Wallac 製) 25 μl を化合物と共に加え、更にユーロピウム (Eu) - キレート - 標識キメラ GPIb - Fc タンパク質 (100 ng/ml) を含む分析用緩衝液 (25 μl) を加え、Eu-N1-ITC (N¹ - (p-イソチオシアネートベンジル) - ジエチレントリアミン - N¹, N², N³, N³ - テトラ酢酸の Eu - キレート, 1244-302, Wallac 製) およびボツロセチン (500 ng/ml) で標識し、室温で 2 時間放置した。Eu - キレート - 標識キメラ GPIb - Fc タンパク質の製造は、特許出願明細書に詳細に記載されている (Fukuchi et al., EP 1074564 号明細書)。プレートのそれぞれのウェルを 0.05% Tween-20 を含む TBS (150 μl) で 5 回洗浄した後、蛍光増強緩衝液 (Enhancement Solution, 1244-104, Wallac 製) 100 μl を加え、1 分間振盪した。次に、ユーロピウム (Eu) の量を 1420 ARVO 多重標識カウンター (Wallac 製, 測定時間 : 1 秒) を用いて測定した。本出願明細書に開示されている総ての化合物の IC₅₀ (50% 阻害) 値は、実施例に明記したように 100 マイクロモル未満であった。

30

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | |
|--------------------------|----------------|-------|
| A 6 1 K 31/497 (2006.01) | A 6 1 K 31/497 | |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | |
| A 6 1 P 7/02 (2006.01) | A 6 1 P 7/02 | |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | 1 0 3 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | |
| | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
- (74)代理人 100094640
弁理士 紺野 昭男
- (74)代理人 100107342
弁理士 横田 修孝
- (74)代理人 100111730
弁理士 伊藤 武泰
- (72)発明者 オットマール、クリングラー
ドイツ連邦共和国ロッドガウ、ライプツィガー、リング、3 6 3
- (72)発明者 メリッタ、ユスト
ドイツ連邦共和国ランゲン、テオドル ホイス シュトラーセ、8 0
- (72)発明者 桜 井 邦 弥
神奈川県茅ヶ崎市高田3 - 1 1 - 2 8
- (72)発明者 福 地 直 之
神奈川県横浜市青葉区美しが丘西2 - 1 - 2 6

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開平11-335355(JP,A)
国際公開第02/096903(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C07D 215/00-227/12
- C07D 401/00-421/14
- A61K 31/33-33/44
- CA/REGISTRY(STN)