

(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2009-532401

(P2009-532401A)

(43) 公表日 平成21年9月10日 (2009.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 2	4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く		

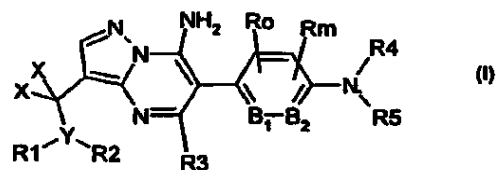
(21) 出願番号 特願2009-503472 (P2009-503472)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月2日 (2007.4.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年11月28日 (2008.11.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/002954
 (87) 国際公開番号 W02007/113000
 (87) 国際公開日 平成19年10月11日 (2007.10.11)
 (31) 優先権主張番号 0606805.0
 (32) 優先日 平成18年4月4日 (2006.4.4)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 3 5
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (72) 発明者 舩屋 圭一
 スイス、ツェーハー-4 1 0 3 ボットミン
 ゲン、ゲマインデホルツヴェーク 3 0 番
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としての 3-置換 N- (アリールまたはヘテロアリール) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

(57) 【要約】

本発明は、3-置換 N- (アリールまたはヘテロアリール) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン化合物、キナーゼ阻害剤としてのそれらの使用、該化合物を含む新規医薬製剤、温血動物、とりわけヒトの診断的または治療的処置に使用するための該化合物、疾患の処置におけるキナーゼ、とりわけ t i e - 2 キナーゼ活性の調節にตอบสนองする疾患の処置に有用な医薬製剤の製造におけるそれらの使用、温血動物、とりわけヒトに該化合物を投与することを含む処置方法、および該化合物の製造方法に関する。

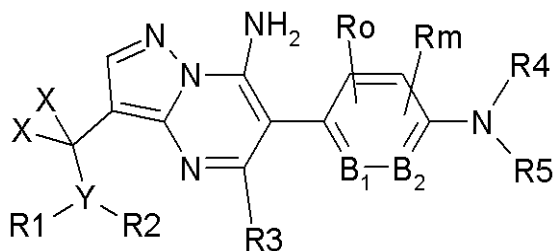


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I、

【化 1】



(I)

〔式中、

R 1 および R 2 の各々は、互いに独立して、非置換もしくは置換低級アルキル、非置換もしくは置換 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、非置換もしくは置換 C₆ - C₁₄ - アリールまたは 3 ~ 14 個の環原子の非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、そして Y は N であるか、

または R 1、Y および R 2 は、一体となって、3 ~ 14 個の環原子および少なくとも 1 個の窒素ヘテロ原子の、環窒素を介して結合している非置換もしくは置換ヘテロシクリルを形成するかのいずれかであり；

2 個の X の各々は水素を意味するか、または両方が一体となってオキソまたはチオキソを形成し；

R 3 は水素または低級アルキルであり；

R 4 は水素または非置換もしくは置換低級アルキルであり；

R 5 はアシルであり；

B₁ は N または C R o であり、

B₂ は N または C R m であり、

そして、R o および R m の各々は、互いに独立して、水素、低級アルキル、ハロまたは低級アルコキシである。〕

の化合物、またはその塩。

【請求項 2】

R 5 は、非置換もしくは置換 C₆ - C₁₄ - アリールアミノカルボニル(これはとりわけ好ましい)、ヘテロシクリルが 3 ~ 14 個の環原子を有する非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノカルボニル(これはとりわけ好ましい)、非置換もしくは置換 C₆ - C₁₄ - アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルが 3 ~ 14 個の環原子を有する非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノスルホニル、非置換もしくは置換低級アルカンスルホニル(これはとりわけ好ましい)、非置換もしくは置換 C₆ - C₁₄ - アリールスルホニル(これはとりわけ好ましい)、ヘテロシクリルが 3 ~ 14 個の環原子を有する非置換もしくは置換ヘテロシクリルスルホニル、または非置換もしくは置換 C₆ - C₁₄ - アリールカルボニルであり、

そして、他の記号 R 1、R 2、Y、X、R 3、R 4、B₁、B₂、R o および R m が、請求項 1 に記載の意味を有する、

請求項 1 に記載の式 I の化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩。

【請求項 3】

R 5 がフェニルアミノカルボニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または低級アルキル、ハロ(非常に好ましい)、とりわけクロロ；ハロー低級アルキル、低級アルコキシおよびシアノから独立して選択される 1 個以上の部分で置換されている)；

ピラゾリルアミノカルボニルまたはイソオキサゾリルアミノカルボニル(ここで、ピラゾリルまたはイソオキサゾリルは非置換であるか、または低級アルキルおよび、非置換であるかもしくはハロ、低級アルコキシ、ピペラジノー低級アルキル、4 - 低級アルキルピ

ペラジノー低級アルキルおよびモルホリノー低級アルキルで置換されているフェニルから成る群から独立して選択される1個または2個の部分で置換されている)；

ピラゾリルーアミノスルホニルまたはイソオキサゾリルアミノスルホニル(ここで、各ピラゾリルまたはイソオキサゾリルは、非置換であるか、または低級アルキルおよび非置換であるか、またはハロ、低級アルコキシ、ピペラジノー低級アルキル、4-低級アルキルピペラジノー低級アルキルおよびモルホリノー低級アルキルで置換されているフェニルから成る群から独立して選択される1個または2個の部分で置換されている)；

フェニルー低級アルカンスルホニル(ここで、フェニルは非置換(好ましい)であるか、または、低級アルキル、ハロ(とりわけ好ましい)、ハロー低級アルキル、低級アルコキシおよびシアノから成る群から独立して選択される1個以上、例えば3個までの部分で置換されている)；または

フェニルスルホニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または低級アルキル、ハロ(好ましい)、ハロー低級アルキル、低級アルコキシおよびシアノから成る群から独立して選択される1個以上の部分で置換されている)であり；

そして他の記号R₁、R₂、X、Y、R₃、R₄、B₁、B₂、R_oおよびR_mが、請求項1に記載の意味を有する、

請求項1に記載の式Iの化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩。

【請求項4】

R₅が3-トリフルオロメチルフェニルアミノカルボニル、4-フルオロフェニルアミノカルボニル、3-または2-クロロフェニルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-(4-メチルピペラジノメチル)フェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(3-(4-メチルピペラジノメチル)フェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-5-イルアミノスルホニル、フェニルメチルスルホニルまたは2-フェニルエチルスルホニル、2,3-ジメチルフェニルスルホニル、2-, 3-または4-メチルフェニルスルホニル、2-, 3-または4-メトキシフェニルスルホニル、2-メチル-4,5-ジメトキシフェニルスルホニル、2,5-ジメトキシフェニルスルホニル、2-, 3-または4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、またはとりわけ2-, 3-または4-クロロフェニルスルホニル、2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,5-または2,6-ジクロロフェニルスルホニル、2-クロロ-4-シアノフェニルスルホニルまたは4-フルオロ-2-クロロフェニルスルホニルであり；

そして他の記号R₁、R₂、X、Y、R₃、R₄、B₁、B₂、R_oおよびR_mが、請求項1に記載の意味を有する、

請求項1に記載の式Iの化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩。

【請求項5】

R₁R₂Y — 一体となって — が低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、非置換アミノ-低級アルキルアミノ、N-モノ-、N,N-ジ-またはN,N,N'-トリ-(低級アルキル)-アミノ-低級アルキルアミノ、低級アルコキシ-低級アルキルアミノ、ピロリジニル-低級アルキルアミノ、オキソピロリジニル-低級アルキルアミノ、ピペリジニル-低級アルキルアミノ、(N-低級アルキルピペリジニル)-低級アルキルアミノ、ピリジニル-低級アルキルアミノ、C₃-C₆-シクロアルキルアミノ、ピペリジニルアミノ、N-低級アルキルピペリジニルアミノ、ピロリジノ、アミノ-、N-低級アルキルアミノ-またはN,N-ジ-低級アルキルアミノ-ピロリジノ、アミノ-、N-低級アルキルアミノ-またはN,N-ジ-低級アルキルアミノ-ピペリジノ、ピペラジノ、

N－低級アルキルピペラジノ、N－低級アルカノイルーピペラジノ、N－低級アルカンスルホニルーピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはS,S－ジオキソチオモルホリノであり；

R 5が請求項 1 から 4 のいずれかに定義の通りであり；

そして他の記号 R 3、R 4、X、B₁、B₂、R oおよび R mが、請求項 1 に記載の意味を有する、

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の式 I の化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩。

【請求項 6】

R 1、R 2および Yが請求項 1 または 5 に定義の通りであり、

R 5が請求項 1 から 4 のいずれかに定義の通りであり、

R 3が水素またはメチルであり、

R 4が水素であり、

各 Xが水素であり、

B₁がNまたはC R oであり、

B₂がC R mであり、

そして、R oおよび R mの各々が、互いに独立して、水素、メチル、フルオロ、クロロまたはメトキシ、好ましくはクロロである、

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R 1、R 2および Yが請求項 1 または 5 に定義の通りであり、

R 5が請求項 1 から 4 のいずれかに定義の通りであり、

R 3が水素またはメチルであり、

R 4が水素であり、

両方の Xが一体となってオキソを形成し、

B₁がNまたはC R oであり、

B₂がC R mであり、

そして、R oおよび R mの各々が、互いに独立して、水素、メチル、フルオロ、クロロまたはメトキシ、好ましくはクロロである、

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

N－{ 4－[7－アミノ－3－(3－ジメチルアミノ－ピロリジン－1－カルボニル)－ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－6－イル]－フェニル}－2, 3－ジクロロ－ベンゼンスルホンアミド

1－{ 4－[7－アミノ－3－(3－ジメチルアミノ－ピロリジン－1－カルボニル)－ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－6－イル]－3－メチル－フェニル}－3－(2－クロロ－フェニル)－ウレア

N－[4－(7－アミノ－3－{ [(3－ジメチルアミノ－プロピル)－メチル－アミノ]－メチル}－ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－6－イル)－3－クロロフェニル]－2－クロロ－ベンゼンスルホンアミド、

N－[4－(7－アミノ－3－{ [(3－ジメチルアミノ－プロピル)－メチル－アミノ]－メチル}－ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－6－イル)－3－クロロフェニル]－2－クロロ－ベンゼンスルホンアミド、および

N－[4－(7－アミノ－3－ジメチルアミノメチル－ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－6－イル)－フェニル]－2, 3－ジクロロ－ベンゼンスルホンアミド；

の名称を有する化合物の群から選択される、請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

以下の表に示す化合物の群から選択される、請求項 1 に記載の式 I の化合物：

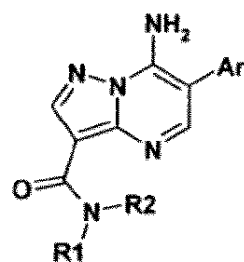
10

20

30

40

【表 1】



化合物		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

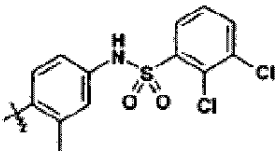
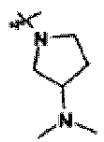
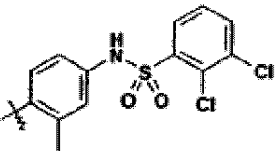
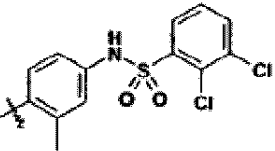
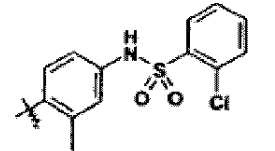
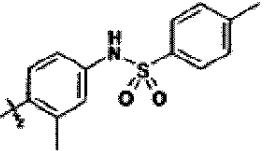
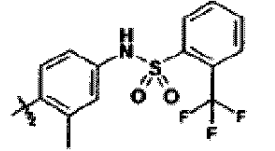
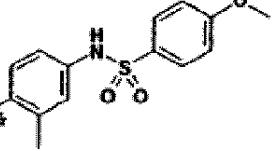
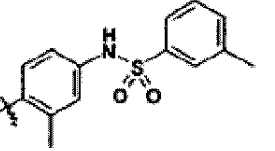
10

20

30

40

【表 2】

10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		

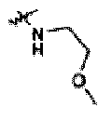
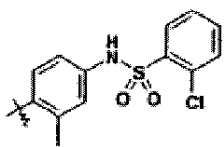
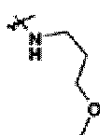
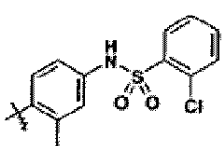
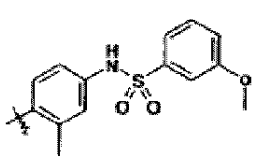
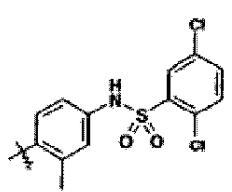
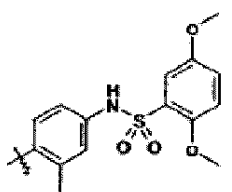
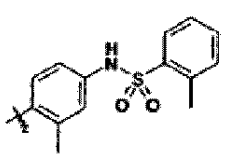
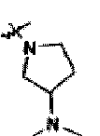
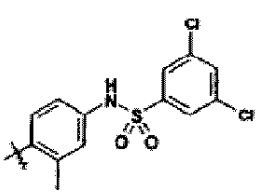
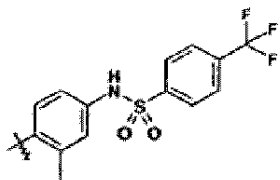
10

20

30

40

【表 3】

18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		

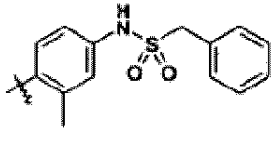
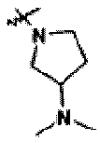
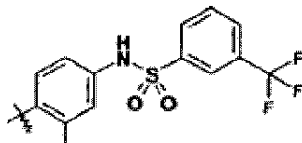
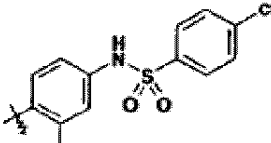
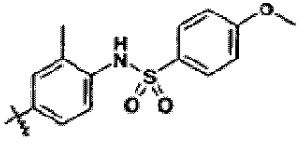
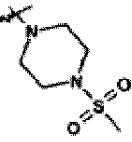
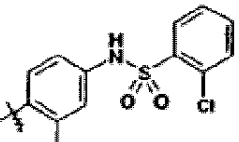
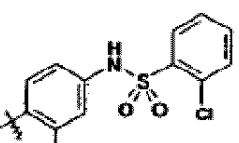
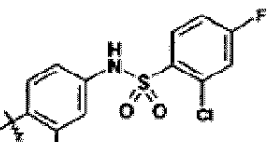
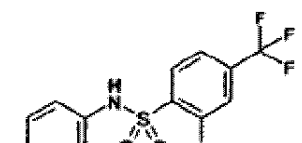
10

20

30

40

【表 4】

26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		

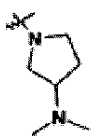
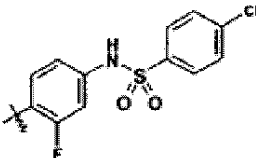
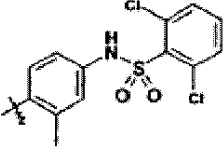
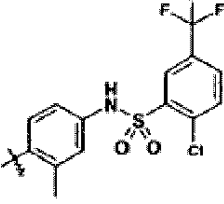
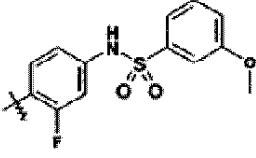
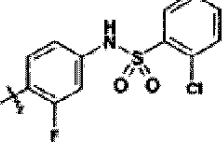
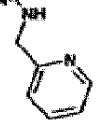
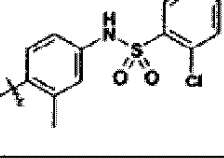
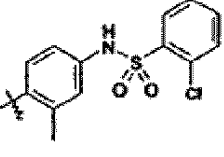
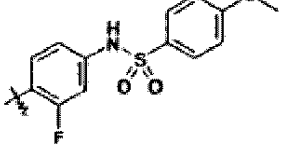
10

20

30

40

【表 5】

34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		

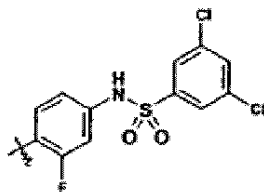
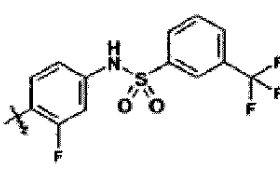
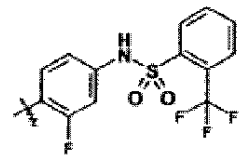
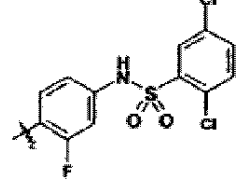
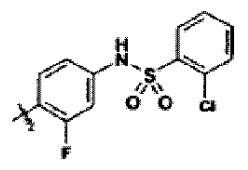
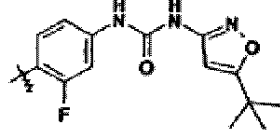
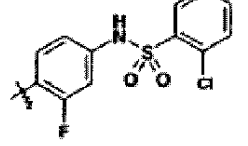
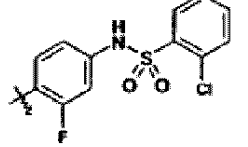
10

20

30

40

【表 6】

42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		

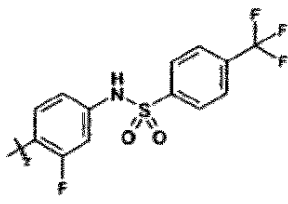
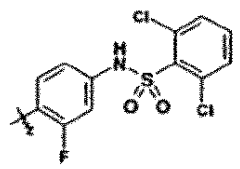
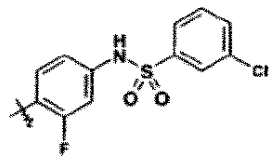
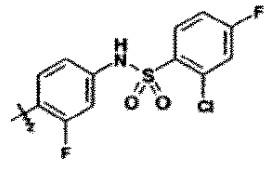
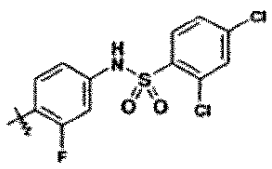
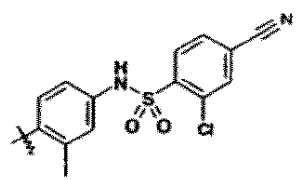
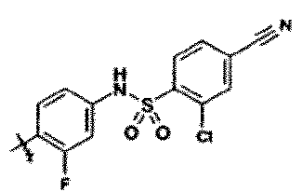
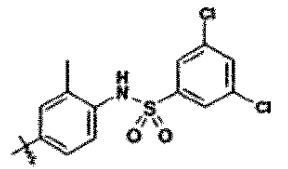
10

20

30

40

【表 7】

50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		

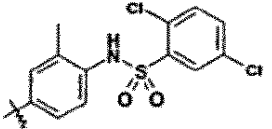
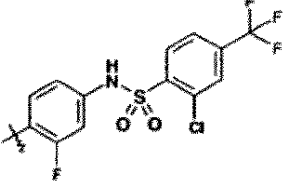
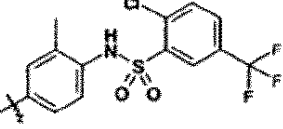
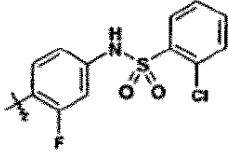
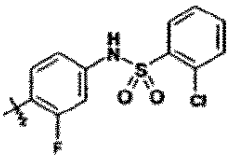
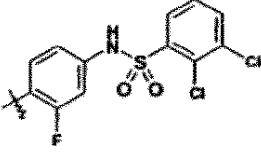
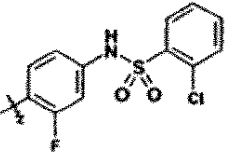
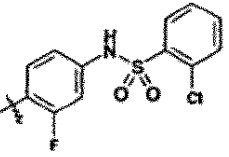
10

20

30

40

【表 8】

58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		

10

20

30

40

【表 9】

66		
67		
68		
69		
70		
71		

10

20

30

40

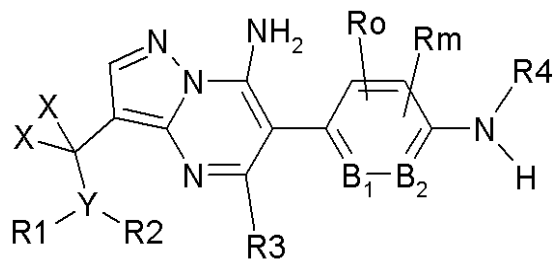
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれかに記載の式 I の化合物の製造方法であって、

a) 式II

【化 2】



(II)

〔式中、R₁、R₂、X、R₃、B₁、B₂、R_o、R_mおよびR₄は式 I の化合物について定義の通りである。〕 10

の化合物と、式III

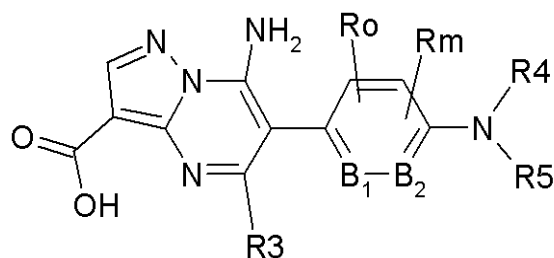
R₅-OH (III)

〔式中、R₅は式 I の化合物について定義の通りである。〕

の酸、または式 I の化合物について定義の通りの部分 R₅を導入できるその反応性誘導体を反応させるか、または

b) 2 個の記号 X が一体となってオキソ(=O)であり、そして残りの記号が式 I の化合物について定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式IV

【化 3】

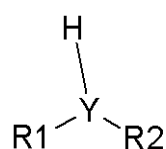


(IV)

〔式中、R₂、R_o、R_m、B₁、B₂、R₄およびR₅は式 I の化合物について定義の通りである。〕

の酸、またはその反応性誘導体と、式 V

【化 4】



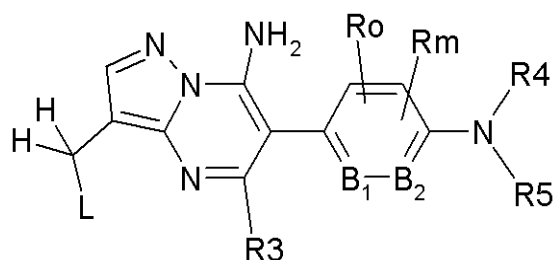
(V)

〔式中、R₁、R₂およびYは式 I の化合物について定義の通りである。〕

の化合物を反応させるか、または

c) 各 X が水素であり、そして他の記号が式 I の化合物について定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式VI 40

【化 5】



(VI)

〔式中、Lは脱離基であり、そしてR₃、R_o、R_m、R₄、R₅、B₁およびB₂は式Iの化合物について定義の通りである。〕

の化合物と、b)の下に定義の式Vの化合物を反応させ；

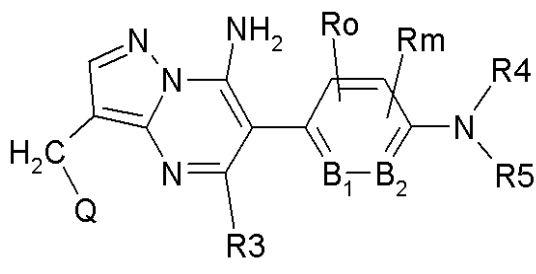
そして、望むならば、式Iの化合物を異なる式Iの化合物に変換し、得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物または異なる塩に変換し、得られる遊離の式Iの化合物をその塩に変換し、および／または得られる式Iの化合物の異性体混合物を個々の異性体に分離することを含む、方法。

【請求項11】

式XIII

【化6】

10



〔式中、Qはヒドロキシルまたはエステル化またはエーテル化ヒドロキシルであり、そしてR₃、R₄、R₅、B₁、B₂、R_oおよびR_mは請求項1から9のいずれかで定義の通りである。〕

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

Qがヒドロキシル、低級アルコキシまたは低級アルコキシ-低級アルコキシであり、そしてR₃、R₄、R₅、B₁、B₂、R_oおよびR_mが請求項1から9のいずれかで定義の通りである、請求項11に記載の式XIIIの化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

以下の名前の化合物の群から選択される、請求項11または12に記載の式XIIIの化合物：

N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド；

30

N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル]-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド；

N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド；

N-[4-(7-アミノ-3-メトキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド；

N-[4-(7-アミノ-3-(2-メトキシエトキシメチル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド；および

40

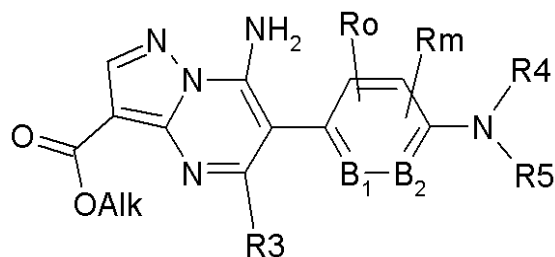
N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-フェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド；

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

式XII

【化 7】



(XII)

〔式中、Alkは非置換もしくは置換低級アルキル、好ましくは低級アルキルであり、そ
して

R3、R4、R5、B₁、B₂、RoおよびRmは、請求項1から9のいずれかに定義の
通りである〕

の化合物。

【請求項15】

7-アミノ-6-[2-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-ピラゾロ[1
,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル；および

7-アミノ-6-[2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-3-フルオロ-フェ
ニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル；

の名前の化合物の群から選択される、請求項14に記載の式XIIの化合物、またはその薬
学的に許容される塩。

【請求項16】

タンパク質キナーゼ、とりわけTie-2キナーゼの活性に依存する疾患の処置用医薬
組成物の製造のための、請求項1から9のいずれかに記載の式Iの化合物、またはその薬
学的に許容される塩、請求項11から13のいずれかに記載の式XIIIの化合物、またはそ
の薬学的に許容される塩または請求項14もしくは15に記載の式XIIの化合物、または
その薬学的に許容される塩の使用。

【請求項17】

タンパク質キナーゼ、とりわけTie-2キナーゼの活性に依存する疾患の処置のため
の、請求項1から9のいずれかに記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩
、請求項11から13のいずれかに記載の式XIIIの化合物、またはその薬学的に許容され
る塩または請求項14もしくは15に記載の式XIIの化合物、またはその薬学的に許容さ
れる塩の使用。

【請求項18】

請求項1から9のいずれかに記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、
請求項11から13のいずれかに記載の式XIIIの化合物、またはその薬学的に許容される
塩または請求項14もしくは15に記載の式XIIの化合物、および少なくとも1個の薬学
的に許容される担体物質を含む、医薬製剤。

【請求項19】

処置を必要とする温血動物、とりわけヒトに、薬学的に有効量の請求項1から9のい
ずれかに記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、請求項11に記載の式X
IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩または請求項14もしくは15に記載の式
XIIの化合物を投与することを含む、キナーゼ、とりわけTie-2キナーゼの活性に依
存する疾患の処置方法。

【請求項20】

動物またはヒトの診断的または治療的処置、とりわけキナーゼ依存性疾患、好ましくは
Tie-2に依存する疾患の処置に使用するための、請求項1から9のいずれかに記載の
式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、請求項11から13のいずれかに記載
の式XIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩または請求項14もしくは15に記
載の式XIIの化合物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3-置換N-(アリールまたはヘテロアリール)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物、それらのキナーゼ阻害剤としての使用、該化合物を含む新規医薬製剤、温血動物、とりわけヒトの診断的または治療的処置に使用するための該化合物、キナーゼ活性、とりわけt i e-2キナーゼ活性の調節に応答する疾患の処置におけるまたは該疾患の処置に有用な医薬製剤の製造におけるそれらの使用、温血動物、とりわけヒトに該化合物を投与することを含む処置方法、および該化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

10

【0002】

用語キナーゼは、受容体型キナーゼおよび非受容体型キナーゼの両方、ならびにチロシンおよびセリン／スレオニンキナーゼを含む。受容体型チロシンキナーゼの中で、T i e-2 (T E Kとも呼ばれる)は、血管の管腔を裏打ちする内皮細胞で発現される。それは、血管形成中の内皮細胞移動、発芽、生存および内皮周囲(periendothelial)細胞集合に関与することが示されている。

【0003】

血管形成の発生を制御するV E G F R (血管内皮細胞増殖因子受容体)とは対照的に、アングリオポエチン(T i e-2のリガンド)およびT i e-2は、血管安定化および血管リモデリングに関与する。T i e-2がそのリガンドの一つであるアングリオポエチン-1により活性化され、それは第二のリガンドであるアングリオポエチン-2 (a n g 2)により拮抗されることが示すことができた。血管形成が起こる場所で、アンタゴニストa n g 2は上方制御される。それ故に、今日まで、T i e-2の阻害が血管形成を促進するのか阻害するかの合理的な仮説を立てることを可能にする直接の手がかりはなかったが、この概念はその間に確認された。

20

【0004】

他方で、腫瘍および他の増殖性疾患の病因に関与する可能性のある多くの機構の観点から、それらの発生にしばしば関与するキナーゼ活性の新規で有用なモジュレーターを発見する必要性が続いている。それ故に、とりわけ、V E G F R阻害剤で効果が見られない場合での、増殖性疾患の処置において有用であるとして既に確立されている化合物以外で他のキナーゼ活性を調節し、および腫瘍増殖に影響を与え得る新規化合物が非常に望まれる。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

それ故に、本発明において解決すべき課題は、腫瘍疾患のような増殖性疾患の処置に有用な有利な医薬特性を有する新規化学化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

驚くべきことに、3-置換N-(アリールまたはヘテロアリール)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物の一群が、血管形成に依存する腫瘍モデルにおける腫瘍増殖を阻害できることを確立することが可能であった。とりわけ、これらの化合物が、T i e-2キナーゼをかなり特異的に阻害し、例えば、皮下増殖因子チャンバーインプラントモデルで試験したとき、V E G F誘発血管形成をインビボで阻害するのに十分であり、そして、例えば、V E G F R 2阻害剤との質的差異を示し得ることが判明した。

40

【0007】

それ故に、本発明は、式 I

(I)

10

20

の新規化合物、またはその塩に関する。

30

40

【 0 0 1 0 】

50

しくは置換ヘテロシクリル(これは、非置換もしくは置換ヘテロシクリルについて下記の通り非置換もしくは置換である)、とりわけピペリジノ、N-低級アルキルピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、S, S-ジオキソチオモルホリノ、N-C₁-C₇-アルキル-ピペラジノ、ピリジル、例えばピリジン-2-イル、-3-イルまたは4-イル、またはN-モノ-またはN, N-ジ- (C₁-C₇-アルキル-置換または非置換ピロリジノ、下記の通りの非置換もしくは置換シクロアルキル、とりわけシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル(この各々は、非置換もしくは置換シクロアルキルについて下記の通り非置換もしくは置換である)、例えばトリフルオロメチルにおける、ハロ、ヒドロキシ、(置換低級アルキルR 1 および/またはR 2 の場合の一つの好ましい態様として) C₁-C₇-アルコキシ、ハロ-C₁-C₇-アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、ヒドロキシ-C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルコキシ、フェニル-またはナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル-C₁-C₇-アルキルオキシ、C₁-C₇-アルカノイルオキシ、ベンゾイル-またはナフトイルオキシ、C₁-C₇-アルキルチオ、ハロ-C₁-C₇-アルクチオ(alkthio)、例えばトリフルオロメチルチオ、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル-C₁-C₇-アルキルチオ、C₁-C₇-アルカノイルチオ、ベンゾイル-またはナフトイルチオ、ニトロ、アミノ、(置換低級アルキルR 1 および/またはR 2 の場合の一つの好ましい態様として)モノ-またはジ- (C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキルおよび/または(モノ-またはジ- (C₁-C₇-アルキル)-アミノ)-C₁-C₇-アルキル)-アミノ、モノ-またはジ- (ナフチル-またはフェニル-C₁-C₇-アルキル)-アミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、ベンゾイル-またはナフトイルアミノ、C₁-C₇-アルキルスルホニルアミノ、フェニル-またはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、C₁-C₇-アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル-C₁-C₇-アルキルスルホニルアミノ、カルボキシル、C₁-C₇-アルキル-カルボニル、C₁-C₇-アルコキシ-カルボニル、フェニル-またはナフチルオキシカルボニル、フェニル-またはナフチル-C₁-C₇-アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ-またはN, N-ジ- (C₁-C₇-アルキル)-アミノカルボニル、N-モノ-またはN, N-ジ- (ナフチル-またはフェニル-C₁-C₇-アルキル)-アミノカルボニル、シアノ、C₁-C₇-アルケニレンまたは-アルキニレン、C₁-C₇-アルキレンジオキシ、C₁-C₇-アルキルスルホニル、フェニル-またはナフチルスルホニル(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、C₁-C₇-アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル-C₁-C₇-アルキルスルホニル、スルファモイルおよびN-モノまたはN, N-ジ- (C₁-C₇-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁-C₇-アルキルまたはナフチル-C₁-C₇-アルキル)-アミノスルホニルから成る群から独立して選択される1個以上、例えば1~3個の置換基で置換されている(直鎖または分枝鎖)低級アルキルである。

【0011】

非置換もしくは置換C₃-C₁₀-シクロアルキルは、好ましくはシクロプロピル、シクロ(cyco)ブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、置換低級アルキル(非置換もしくは置換シクロアルキル以外)について記載の1個以上の置換基で置換されているかまたは(好ましくは)非置換である。

【0012】

非置換もしくは置換C₆-C₁₄-アリールは、好ましくは6~14個の環炭素原子の単または多環式、とりわけ単環式、二環式または三環式アリール部分、とりわけフェニル(非常に好ましい)、ナフチル(好ましい)、インデニル、フルオレニル、アセナフチレニル、フェニレニルまたはフェナントリルであり、非置換であるか、または好ましくはC₁-C₇-アルキル、例えばメチル(R 5)、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル(R 5)、C₂-C₇-アルケニ

ル、 C_2-C_7 -アルキニル、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキル、例えばベンジルまたはナフチルメチル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、例えばトリフルオロメチル(R 5)、ヒドロキシ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、例えば3-メトキシプロピルまたは2-メトキシエチル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、フェニルオキシ-またはナフチルオキシ- C_1-C_7 -アルキル、フェニル- C_1-C_7 -アルコキシ-またはナフチル- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、例えばアミノメチル、N-モノ-またはN,N-ジ- (C_1-C_7 -アルキルおよび/またはモノ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルおよび/または(モノ-またはジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、モノ-またはジ-(ナフチル-またはフェニル- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、カルボキシ- C_1-C_7 -アルキル、ベンゾイル-またはナフトイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、フェニル-またはナフチルスルホニルアミノ- C_1-C_7 -アルキル(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、 C_1-C_7 -アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ピペリジノ- C_1-C_7 -アルキル、モルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、N- C_1-C_7 -アルキル-ピペラジノ- C_1-C_7 -アルキル、N-モノ-またはN,N-ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ(これはR 5の一部を形成するアリール部分における置換基としてとりわけ好ましい)、とりわけフルオロ、クロロ(これはとりわけ好ましい)またはブromo(R 5)、ヒドロキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ(R 5)、フェニル- C_1-C_7 -アルコキシ(ここで、フェニルは、非置換であるか、または C_1-C_7 -アルコキシおよび/またはハロで置換されている)、ハロ- C_1-C_7 -アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、ヒドロキシ- C_1-C_7 -アルコキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ- C_1-C_7 -アルコキシ、N- C_1-C_7 -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルコキシ、N-非置換-、N-モノ-またはN,N-ジ- (C_1-C_7 -アルキル)カルバモイル- C_1-C_7 -アルコキシ、フェニル-またはナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルオキシ、 C_1-C_7 -アルカノイルオキシ、ベンゾイル-またはナフトイルオキシ、 C_1-C_7 -アルキルチオ、ハロ- C_1-C_7 -アルクチオ、例えばトリフルオロメチルチオ、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルチオ、 C_1-C_7 -アルカノイルチオ、ベンゾイル-またはナフトイルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノ、モノ-またはジ-(ナフチル-またはフェニル- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ、ベンゾイル-またはナフトイルアミノ、 C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ、フェニル-またはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、 C_1-C_7 -アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_7 -アルカノイル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルカノイル、カルボキシル、 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル、 C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル、フェニル-またはナフチルオキシカルボニル、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ- (C_1-C_7 -アルキル)および/またはモノ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルおよび/または(モノ-またはジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-カルボニル、例えばN-モノ-またはN,N-ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノカルボニル、N- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルカルバモイル、N-モノ-ま

10

20

30

40

50

たはN,N-ジ- (ナフチル-またはフェニル-C₁-C₇-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、N-C₁-C₇-アルキル-ピペラジノカルボニル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、シアノ(R 5)、C₁-C₇-アルケニレンまたは-アルキニレン、C₁-C₇-アルキルスルホニル、フェニル-またはナフチルスルホニル(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、C₁-C₇-アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル-C₁-C₇-アルキルスルホニル、スルファモイルおよびN-モノまたはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁-C₇-アルキル-またはナフチル-C₁-C₇-アルキル)-アミノスルホニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、N-C₁-C₇-アルキル-ピペラジノ、またはN-モノ-またはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノから成る群から独立して選択される1個以上、とりわけ1個から3個の部分で置換されている。

10

【0013】

とりわけ好ましくはアリールは、フェニルまたはナフチルであり、この各々は非置換であるか、またはC₁-C₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、ピペリジノ-C₁-C₇-アルキル、モルホリノ-C₁-C₇-アルキル、チオモルホリノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルキル-ピペラジノ-C₁-C₇-アルキル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、ハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはプロモ、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルコキシ、アミノ-C₁-C₇-アルコキシ、N-C₁-C₇-アルカノイルアミノ-C₁-C₇-アルコキシ、カルバモイル-C₁-C₇-アルコキシ、N-モノ-またはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-カルバモイル-C₁-C₇-アルコキシ、アミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、C₁-C₇-アルカノイル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルカノイル、カルボキシ、C₁-C₇-アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキルおよび/またはC₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル)-カルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、N-C₁-C₇-アルキル-ピペラジノカルボニル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、ニトロ、シアノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、N-C₁-C₇-アルキル-ピペラジノ、およびN-モノ-またはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノから独立して選択される1個以上、例えば3個までの置換基で置換されていてよい。

20

30

【0014】

3~14個の環原子の非置換もしくは置換ヘテロシクリルは、好ましくは、結合している環が不飽和、飽和または一部飽和であるヘテロ環式ラジカルであり、好ましくは単環式であるかまたは本発明のより広い局面において多、例えば二または三環式環であり；3~14個の環原子を有し；ここで、少なくとも式Iの分子の残りの部分に結合している環において、1個以上、好ましくは1~4個、とりわけ1個または2個の炭素環原子が、窒素(これはR 1、YおよびR 2が一体となって形成されるヘテロシクリルの場合、常にYとして存在する)、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されており、結合している環は、好ましくは4~12個、とりわけ5~7個の環原子を有し；ヘテロシクリルは、非置換であるか、または“置換アルキル”または“置換アリール”の下に上で定義した置換基から成る群から独立して選択される1個以上、とりわけ1~3個の置換基で置換されており；とりわけオキシラニル、アジリニル、1,2-オキサチオールany 1、イミダゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル

40

50

、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、例えばピロリジノ、オキソ-ピロリジノ、例えば2-オキソピロリジノ、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラピラノイル(pyranyol)、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、例えばイソキサゾール-3-イル、(R_5)、ピリジル、例えばピリジン-2-、-3-または-4-イル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジル、例えばピペリジノまたはピペリジン-4-イル、ピペラジニル、例えばピペラジノ、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、S,S-ジオキソチオモルホリノ、インド-リジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、ベーターカルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニルおよびクロマニルから成る群から選択されるヘテロシクリル(heterocyclyl)ラジカルであり、これらのラジカルの各々は、非置換であるか、または C_1-C_7 -アルキル、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、フェニルまたはナフチル(この各々は非置換であるか、またはオキソ、ハロ、低級アルコキシ、ピロリジニル-低級アルキル(とりわけ-メチル)、ピペリジニル-低級アルキル(とりわけ-メチル)、ピペラジノ-低級アルキル(とりわけ-メチル)、N-低級アルキルピペラジノ-低級アルキル(とりわけ-メチル)、モルホリノ-低級アルキル(とりわけ-メチル)およびチオモルホリノ-低級アルキル(とりわけ-メチル)、 C_2-C_7 -アルケニル、 C_2-C_7 -アルキニル、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキル、例えばベンジルまたはナフチルメチル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、例えばトリフルオロメチル、ヒドロキシ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、例えば3-メトキシプロピルまたは2-メトキシエチル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、フェニルオキシ-またはナフチルオキシ- C_1-C_7 -アルキル、フェニル- C_1-C_7 -アルコキシ-またはナフチル- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、例えばアミノメチル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C_1-C_7 -アルキル、モノ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルおよび/または(モノ-またはジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキルから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されている)、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、モノ-またはジ-(ナフチル-またはフェニル- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、カルボキシ- C_1-C_7 -アルキル、ベンゾイル-またはナフトイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、フェニル-またはナフチルスルホニルアミノ- C_1-C_7 -アルキル(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、 C_1-C_7 -アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ピペリジノ- C_1-C_7 -アルキル、モルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、N- C_1-C_7 -アルキル-ピペラジノ- C_1-C_7 -アルキル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ、フェニル- C_1-C_7 -アルコキシ(ここで、フェニルは非置換であるか、または C_1-C_7 -アルコキシおよび/またはハロで置換され

10

20

30

40

50

ている)、ハロ- C_1-C_7 -アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、ヒドロキシ- C_1-C_7 -アルコキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ- C_1-C_7 -アルコキシ、N- C_1-C_7 -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルコキシ、N-非置換-、N-モノ-またはN,N-ジ-(C_1-C_7 -アルキル)カルバモイル- C_1-C_7 -アルコキシ、フェニル-またはナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルオキシ、 C_1-C_7 -アルカノイルオキシ、ベンゾイル-またはナフトイルオキシ、 C_1-C_7 -アルキルチオ、ハロ- C_1-C_7 -アルクチオ、例えばトリフルオロメチルチオ、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルチオ、 C_1-C_7 -アルカノイルチオ、ベンゾイル-またはナフトイルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ、モノ-またはジ-(ナフチル-またはフェニル- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ、ベンゾイル-またはナフトイルアミノ、 C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ、フェニル-またはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、 C_1-C_7 -アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_7 -アルカノイル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルカノイル、カルボキシル、 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル、 C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル、フェニル-またはナフチルオキシカルボニル、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C_1-C_7 -アルキルおよび/またはモノ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルおよび/または(モノ-またはジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-カルボニル、例えばN-モノ-またはN,N-ジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノカルボニル、N- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキルカルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ-(ナフチル-またはフェニル- C_1-C_7 -アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、N- C_1-C_7 -アルキル-ピペラジノカルボニル、N-モノ-またはN,N-ジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-置換または非置換ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、シアノ、 C_1-C_7 -アルケニレンまたは-アルキニレン、 C_1-C_7 -アルキルスルホニル(=低級アルカンスルホニル)、フェニル-またはナフチルスルホニル(ここで、フェニルまたはナフチルは、非置換であるか、または1個以上、とりわけ1~3個の、 C_1-C_7 -アルキル部分で置換されている)、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルスルホニル、スルファモイルおよびN-モノまたはN,N-ジ-(C_1-C_7 -アルキル、およびフェニル、ナフチル、フェニル- C_1-C_7 -アルキル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキル)-アミノスルホニルから成る群から独立して選択される1個以上、例えば1~3個のラジカルで置換されている。

【0015】

R1、YおよびR2が、一体となって、環窒素を介して結合している、結合している3~14個の環原子および少なくとも1個の窒素ヘテロ原子の非置換もしくは置換ヘテロシクリルを形成するとき、該ヘテロ環は、好ましくは非置換もしくは置換ヘテロシクリルについて上記の通り非置換であるかまたは置換されている上記の窒素含有ヘテロ環、とりわけピロリジニル、例えばピロリジノ、オキソピロリジノ、例えば2-オキソピロリジノ、ピペリジニル、例えばピペリジノまたはピペリジン-4-イル、N-低級アルキルピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、S,S-ジオキソチオモルホリノおよびピペラジニル、例えばピペラジノから選択され、この各々は、置換ヘテロシクリルについて定義の通り、非置換であるか、または、とりわけ低級アルキル、例えばメチル、アミノ、N-モノ-またはN,N-ジ-(低級アルキル)-アミノまたは低級アルカンスルホニル、例えばメタンスルホニルで置換されている。

【0016】

各Xが水素である式Iの化合物の一つの群が好ましい。他の好ましい式Iの化合物の群

において、XおよびXは一体となってオキソである。

低級アルキルR₃は好ましくはメチルである。

【0017】

アシルは、好ましくは(置換基を含まず)1～22個の炭素原子の有機炭酸またはスルホン酸の(酸性水素除去後に残った)部分であり、好ましくは非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールアミノカルボニル(=C₆－C₁₄－アリール－NH－C(=O)－)(これはとりわけ好ましい)、非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノカルボニル(=ヘテロシクリル－N－C(=O)－)(ここで、ヘテロシクリルは3～14個の環原子を有する(これはとりわけ好ましい))、非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールアミノスルホニル(=アリール－NH－S(O)₂－)、非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノスルホニル(=ヘテロシクリル(heterocyclyl)－NH－S(O)₂－)(ここで、ヘテロシクリルは3～14個の環原子を有する)、非置換もしくは置換低級アルカンスルホニル(=低級アルカン－S(O)₂－)(これはとりわけ好ましい)、非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールスルホニル(=アリール－S(O)₂－)(これはとりわけ好ましい)、非置換もしくは置換ヘテロシクリルスルホニル(=ヘテロシクリル－S(O)₂－)(ここで、ヘテロシクリルは3～14個の環原子を有する)、および非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールカルボニル(=アリール－C(=O)－)である。

【0018】

非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールアミノカルボニルにおいて、非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールは、好ましくは上記で定義の通りである；より好ましいのは、フェニルアミノカルボニル(ここで、フェニルが、非置換であるか、または低級アルキル、とりわけメチル、ハロ(非常に好ましい)、とりわけクロロから独立して選択される1個以上、とりわけ2個までの部分で置換されている)；ハロー低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、およびシアノから選択される部分である。非常に好ましいのは、3－トリフルオロメチル－フェニルアミノカルボニル、より好ましい4－フルオロフェニルアミノカルボニルおよび最も好ましい3－または2－クロロフェニルアミノカルボニルである。

【0019】

非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノカルボニル(ここで、ヘテロシクリルは3～14個の環原子を有する)において、非置換もしくは置換ヘテロシクリルは、好ましくは上記で定義の通りである；より好ましいのは、ピラゾリルアミノカルボニル(とりわけピラゾール－5－イルアミノカルボニル)またはイソオキサゾリルアミノカルボニル(とりわけイソキサゾール－3－イルアミノカルボニル)であり、ここで、各ピラゾリルまたはイソオキサゾリルは、非置換であるか、または低級アルキル、例えばtert-ブチル、および非置換であるか、またはハロ、とりわけフルオロまたは好ましくはクロロ、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、ピペラジノ低級アルキル、とりわけピペラジノメチル、4－低級アルキルピペラジノ低級アルキル、例えば4－メチルピペラジノメチル、およびモルホリノ低級アルキル、とりわけモルホリノメチルで置換されているフェニルで置換されている。非常に好ましいのは、3－tert-ブチル－1－(4－フルオロフェニル)－ピラゾール－5－イルアミノカルボニル、3－tert-ブチル－1－(4－メトキシフェニル)－ピラゾール－5－イルアミノカルボニル、3－tert-ブチル－1－(4－(4－メチルピペラジノメチル)－フェニル)－ピラゾール－5－イルアミノカルボニル、3－tert-ブチル－1－(3－(4－メチルピペラジノメチル)－フェニル)－ピラゾール－5－イルアミノカルボニル、3－tert-ブチル－1－(4－(モルホリノメチル)－フェニル)－ピラゾール－5－イルアミノカルボニルまたは5－tert-ブチル－イソキサゾール－3－イルアミノカルボニルである。

【0020】

非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールアミノスルホニルにおいて、非置換もしくは置換C₆－C₁₄－アリールは、好ましくは上記の通りである。非常に好ましいのは、3－トリフルオロメチル－フェニルアミノスルホニル、より好ましい4－フルオロフェニ

ルアミノスルホニルおよび最も好ましい 3-または 2-クロロフェニルアミノスルホニルである。

【0021】

非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノスルホニル(ここで、ヘテロシクリルは 3~14 個の環原子を有する)において、非置換もしくは置換ヘテロシクリル(heterocylyl)は、好ましくは上記で定義の通りである；より好ましいのは、ピラゾリル-アミノスルホニル(とりわけピラゾール-5-イルアミノスルホニル)またはイソオキサゾリルアミノスルホニル(とりわけイソキサゾール-3-イルアミノスルホニル)であり、ここで、各ピラゾリルまたはイソオキサゾリルは、非置換であるか、または低級アルキル、例えば tert-ブチル、および非置換であるか、またはハロ、とりわけフルオロまたは好ましくはクロロ、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、ピペラジノ-低級アルキル、とりわけピペラジノメチル、4-低級アルキルピペラジノ-低級アルキル、例えば 4-メチルピペラジノ-メチル、およびモルホリノ-低級アルキル、とりわけモルホリノメチルで置換されているフェニルから独立して選択される 1 個または 2 個の部分で置換されている。非常に好ましいのは 3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-5-イルアミノスルホニルである。

10

【0022】

非置換もしくは置換低級アルカンスルホニルにおいて、非置換もしくは置換低級アルキルは、好ましくは上記で定義の通りである；より好ましいのは、フェニル-低級アルカンスルホニル、例えばフェニルメチルスルホニルまたは 2-フェニルエチルスルホニルであり、ここで、各フェニルは、非置換(好ましい)であるか、または低級アルキル、例えばメチル、ハロ、例えばクロロまたはフルオロ、ハロ-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、およびシアノから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの部分で置換されている。非常に好ましいのは、フェニルメチルスルホニルまたは 2-フェニルエチルスルホニルである。

20

【0023】

非置換もしくは置換 C_6-C_{14} -アリールスルホニルにおいて、非置換もしくは置換 C_6-C_{14} -アリールは、好ましくは上記で定義の通りである；より好ましいのは、フェニルスルホニルであり、ここで、フェニルは、非置換であるか、または、低級アルキル、例えばメチル、ハロ(好ましい)、例えばクロロ(非常に好ましい)またはフルオロ、ハロ-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ；およびシアノから成る群から独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個まで、より好ましくは 2 個までの部分で置換されている。非常に好ましいのは、2,3-ジメチルフェニルスルホニル、2-,3-または 4-メチルフェニルスルホニル、2-,3-または 4-メトキシフェニルスルホニル、2-メチル-4,5-ジメトキシフェニルスルホニル、2,5-ジメトキシフェニルスルホニル、2-,3-または 4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、およびとりわけ 2-,3-または 4-クロロフェニルスルホニル、2,3-,2,4-,2,5-,3,5-または 2,6-ジクロロフェニルスルホニル、2-クロロ-4-シアノフェニルスルホニルまたは 4-フルオロ-2-クロロフェニルスルホニルである。

30

40

【0024】

非置換もしくは置換ヘテロシクリルスルホニル(ここで、ヘテロシクリルは 3~14 個の環原子を有する)において、非置換もしくは置換ヘテロシクリルは、好ましくは上記の通りである；より好ましいのは、イソオキサゾリルスルホニルであり、ここで、イソオキサゾリルは、非置換であるか、または独立して選択される 1 個以上、例えば 2 個までの低級アルキル部分で置換されている。非常に好ましいのは、5-メチル-または 3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イルスルホニルである。

【0025】

非置換もしくは置換 C_6-C_{14} -アリールカルボニルにおいて、非置換もしくは置換

50

アリールは、好ましくは上記で定義の通りである；より好ましいのは、1個以上、例えば2個までの独立して選択されるハロ部分、とりわけクロロで置換されているベンゾイルである。非常に好ましいのは、2-または3-クロロベンゾイルである。

【0026】

B_1 はNまたはCRoであり、 B_2 は好ましくはCRmである。

RoおよびRm低級アルキルは、好ましくはメチルであり、ハロ(これはとりわけ好ましい)はとりわけクロロ(非常に好ましい)またはフルオロであり、そして低級アルコキシは好ましくはメトキシである。

【0027】

YR_1R_2 は、好ましくは低級アルキルアミノ、例えばエチルアミノ、ジ- (低級アルキル)-アミノ、例えばジメチルアミノ、非置換アミノ-低級アルキルアミノ、N-モノ-、N,N-ジ-またはN,N,N'-トリ- (低級アルキル)-アミノ-低級アルキルアミノ、例えば2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチルアミノ、3-(N,N-ジメチルアミノ)-エチルアミノプロピルアミノ、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ブチルアミノ、2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチル-N'-メチルアミノまたは3-(N,N-ジメチルアミノ)-プロピル-N'-メチルアミノ、低級アルコキシ-低級アルキルアミノ、例えば2-メトキシエチルアミノまたは3-メトキシプロピルアミノ、ピロリジニル-低級アルキルアミノ、例えばピロリジノ-低級アルキルアミノ、例えば2-ピロリジノエチルアミノまたは3-ピロリジノプロピルアミノ、ピペリジニル-低級アルキルアミノ、例えばピペリジン-4-イルメチルアミノ、ピリジル-低級アルキルアミノ、例えば2-または3-ピリジルメチルアミノ、 C_3-C_6 -シクロアルキルアミノ、例えばシクロプロピルアミノ、ピペリジニルアミノ、例えばピペリジン-4-イルアミノ、N-低級アルキルピペリジニルアミノ、例えばN-メチルピペリジン-4-イルアミノ、ピロリジノ、アミノ-、N-低級アルキルアミノ-またはN,N-ジ-低級アルキルアミノ-ピロリジノ、例えば3-ジメチルアミノ-ピロリジノ、アミノ-、N-低級アルキルアミノ-またはN,N-ジ-低級アルキルアミノ-ピペリジノ、例えば4-ジメチルアミノ-ピペリジノ、ピペラジノ、N-低級アルキルピペラジノ、例えば4-メチルピペラジノ、N-低級アルカノイル-ピペラジノまたはN-低級アルカンシルホニル-ピペラジノ、例えば4-メタンシルホニルピペラジノである。

【0028】

エステル化ヒドロキシル(式XIIIの化合物のQとして)は、好ましくは上記で定義の、とりわけ上記で好ましいとして定義のアシルを有するアシルオキシである。例は、低級アルカノイルオキシまたはベンゾオキシオキシである。

【0029】

エーテル化ヒドロキシル(式XIIIの化合物のQとしてエステル化ヒドロキシルよりも好ましい)は、好ましくは

— 上記で定義の非置換もしくは置換低級アルキルを有する非置換もしくは置換低級アルキルオキシ(好ましい置換基)；より具体的に低級アルコキシ、例えばメトキシ、ヒドロキシル-低級アルコキシ、例えば2-ヒドロキシ-エトキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、例えば2-メトキシエトキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシ、例えば2-(2-(メトキシ)-エトキシ)-エトキシ、フェニル-またはナフチルオキシ、またはフェニル-またはナフチル-低級アルコキシ；

— 非置換もしくは置換 C_3-C_{10} -シクロアルキルオキシ(ここで、非置換もしくは置換 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、好ましくは上記で定義の通りである)；

— 非置換もしくは置換 C_6-C_{14} -アリールオキシ(ここで、非置換もしくは置換 C_6-C_{14} -アリールは、好ましくは上記で定義の通りである)；または

— 3~14個の環原子のヘテロシクリルを有する非置換もしくは置換ヘテロシクリルオキシ(ここで、3~14個の環原子の非置換もしくは置換ヘテロシクリルは、好ましくは上記で定義の通りである)

である。

【0030】

塩は、とりわけ式 I の化合物の薬学的に許容される塩である。それらは、例えば水性環境中、4～10のpH範囲で少なくとも一部溶解された形で存在でき、またはとりわけ固体形態で単離でき、塩形成基、例えば塩基性または酸性基が存在するとき、形成できる。

【0031】

このような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機または無機酸と、塩基性窒素原子を有する式 I の化合物から形成され、とりわけ薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸、またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、安息香酸、メタン-またはエタン-スルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチル-、N-エチル-またはN-プロピル-スルファミン酸、または他の有機プロトン性酸、例えばアスコルビン酸である。

10

【0032】

負に荷電したラジカル、例えばカルボキシまたはスルホの存在下、塩または塩基と形成でき、例えば金属またはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、またはアンモニアまたは適当な有機アミン、例えば3級モノアミン、例えばトリエチルアミンまたはトリ(2-ヒドロキシエチル)アミン、またはヘテロ環式塩基、例えばN-エチル-ピペリジンまたはN,N'-ジメチルピペラジンのアンモニウム塩である。

20

【0033】

塩基性基および酸基が同じ分子内に存在するとき、式 I の化合物はまた分子内塩を形成し得る。

【0034】

単離または精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用のために、薬学的に許容される塩または遊離化合物のみを用い(適用可能であれば医薬製剤中に包含されて)、それ故にそれらが好ましい。

30

【0035】

遊離形および中間体、例えば化合物またはその塩の精製または単離に使用できる塩を含むそれらの塩の形の化合物に密接な関係の観点から、前記および後記の“化合物”(出発物質および“中間体”も含む)、とりわけ式 I の化合物への言及は、適当であり、好都合であるならば、そして特記されない限り、それらの1種以上の塩または遊離化合物とその1種以上の塩の混合物を意味すると理解すべきであり、この各々はまた全ての溶媒和物、代謝前駆体、例えば式 I の化合物のエステルまたはアミド、またはこれらの1種以上の塩を含むことを意図する。異なる結晶形態が得られることがあり、そのときそれらも含む。

【0036】

化合物、塩、医薬製剤、疾患、障害等について複数表現を使用するとき、これはまた単一の化合物、塩、医薬製剤、疾患等も意味することを意図し、そして逆もそうである。

40

【0037】

ある場合、本発明の化合物は、1個以上キラル中心を含み、または他の不斉性(エナンチオマーに至る)または、例えば1個以上のキラル中心または1個以上の不斉性またはZ/E(または*c i s - t r a n s*)異性(ジアステレオマー)を可能にする環または二重結合の存在のために他の方法で1個以上の立体異性体の形で存在できる。本発明は、2個以上のこのような異性体の混合物、例えばエナンチオマー混合物、とりわけラセミ体、ならびに好ましくは精製された異性体、とりわけ精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマー富化混合物の両方を含む。

【0038】

50

式 I の化合物(ならびに好ましいとして以下に記載のいくつかの中間体)は、価値ある薬理学的特性を有し、キナーゼ、とりわけ T i e - 2、依存性疾患の処置に、例えば、1 種以上の増殖性疾患を処置するための医薬として、有用である。

【0039】

用語“処置”または“治療”(とりわけチロシンタンパク質キナーゼ依存性疾患または障害の)は、該疾患、とりわけ下記の疾患の予防的または好ましくは治療的(軽減的、治癒的、症状軽減的、症状減少的、キナーゼ制御的および/またはキナーゼ阻害的)処置を意味する。

温血動物(または患者)は、好ましくは哺乳動物、とりわけヒトである。

【0040】

後記および前記で用語“使用”が記載されているとき(動詞または名詞として)(式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関して)、これは(異なって示されないか、または文脈から異なって示唆されない限り)以下の本発明の態様の何れか 1 個以上を各々含む(特記しない限り): 適当であり、好都合である限り、特記しない限り、タンパク質(とりわけチロシン、より具体的に T i e - 2)キナーゼ依存性疾患の処置における使用、タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置用医薬組成物の製造における使用、1 種以上の式 I の化合物のタンパク質キナーゼ依存性および/または増殖性疾患の処置における使用方法、該タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置のための 1 種以上の式 I の化合物を含む医薬製剤、および該タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置における 1 種以上の式 I の化合物。特に、処置すべきおよび故に式 I の化合物の“使用”に好ましい疾患は、下記の(とりわけチロシン)タンパク質キナーゼ依存性(“依存性”は“単に依存性”だけでなく、“支持”も意味する)疾患、とりわけ下記の増殖性疾患、より具体的に T i e - 2、例えば以上に高度に発現された、構成的に発現された、正常および/または変異 T i e - 2 キナーゼに依存するこれらまたは他の疾患の何らかの 1 種以上から選択される。

【0041】

T i e - 2 キナーゼ阻害剤としての式 I の化合物の(とりわけ重要で好ましい)効果は以下の通り証明できる:

T i e - 2 受容体自己リン酸化

T i e - 2 受容体自己リン酸化阻害は、永続的にヒト T i e - 2 (SwissProt AccNo Q02763)を発現する細胞、例えばトランスフェクト C O S 細胞(ATCC Number:CRL-1651)でのインビトロ実験により確認でき、そのような細胞を 6 ウェル細胞培養プレート中の完全培養培地(10%ウシ胎児血清=FCS)に播種し、37℃で5%CO₂下、それらが約90%コンフルエンスを示すまでインキュベートする。次いで、試験すべき化合物を培養培地(FCS無し、0.1%ウシ血清アルブミン含有)で希釈し、細胞に添加する。対照は、試験化合物無しの培地を含む。37℃で40分間インキュベーション後、オルトバナジン酸を添加して、最終濃度10mMとする。さらに20分間、37℃でインキュベーション後、細胞を2回氷冷PBS(リン酸緩衝化食塩水)で洗浄し、直ぐに100μl溶解緩衝液/ウェルに溶解する。次いで、溶解物を遠心分離して細胞核を除去し、上清のタンパク質濃度を市販のタンパク質アッセイ(BIORAD)を使用して決定する。次いで、溶解物を直ぐに使用するか、または必要であれば、-20℃に貯蔵する。

【0042】

サンドイッチELISAを行い、T i e - 2 リン酸化を測定する:T i e - 2 に対するモノクローナル抗体(例えば抗 T i e 2 クローン A B 3 3、Upstate, Cat Nr. 05-584または同等なモノクローナル抗体)を、0.1mlの2μg/ml溶液を使用して黒色ELISAプレート(PackardからのOptiPlateTM HTRF-96)に固定化する。次いで、プレートを洗浄し、残っている遊離タンパク質結合部位を、T w e e n 20(登録商標)(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ICI/Uniquema)(PBST)含有リン酸緩衝化食塩水中で3%TopBlock(登録商標)(Juro, Cat. # TB232010)を使用して、飽和させる。次いで、細胞溶解物(100μg タンパク質/ウェル)を、これらのプレートで一晩、4℃でアルカリホスファターゼに結合した抗ホスホチロシン抗体(ZymedからのPY20:AP)と共にインキュ

ベートする。(プレートを再び洗浄し)抗ホスホチロシン抗体の捕捉リン酸化受容体への結合を、次いで発光A P基質(CDP-Star、直ぐ使用可能、Emerald IIと共に;Applied Biosystems)を使用して証明する。発光をPackard Top Countマイクロプレートシンチレーションカウンターで測定する。陽性対照(パナジン酸で刺激)由来のシグナルと陰性対照(刺激無し)由来のシグナルの差異が最大T i e - 2リン酸化(=100%)に相当する。試験物質の活性を、最大T i e - 2リン酸化の阻害パーセントとして計算し、最大阻害の半分を誘発する物質の濃度をI C₅₀として定義する(50%阻害のための阻害用量)。式I、XIIまたはXIIIの化合物について、好ましくは0.005~10 μM、例えばより好ましくは0.005~6 μMの範囲のI C₅₀値を見ることができる。

【0043】

10

K D R自己リン酸化

本発明の化合物の、K D Rタンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害剤としての活性を以下の通り試験できる：V E G F誘発受容体自己リン酸化の阻害を、永続的にヒトV E G F - R 2受容体(K D R)を発現する細胞、例えばトランスフェクトC H O細胞で確認でき、そのような細胞を、6ウェル細胞培養プレート中、完全培養培地(10%ウシ胎児血清=F C S含有)に播種し、37℃で5%CO₂下、それらが約80%コンフルエンスを示すまでインキュベートした。次いで、試験すべき化合物を培養培地(F C S無し、0.1%ウシ血清アルブミン含有)で希釈し、細胞に添加する。対照は、試験化合物無しの培地を含む。37℃で2時間インキュベーション後、組み換えV E G Fを添加する；最終V E G F濃度は20ng/mlである。さらに5分間、37℃でのインキュベーション後、細胞を20回氷冷P B S(リン酸緩衝食塩水)で洗浄し、直ぐに100 μl溶解緩衝液/ウェルに溶解する。次いで、溶解物を遠心分離して細胞核を除去し、上清のタンパク質濃度を市販のタンパク質アッセイ(B I O R A D)を使用して決定する。次いで、融解物を直ぐに使用するか、または必要であれば、-20℃に貯蔵する。このアッセイで、本発明の化合物は、T i e - 2アッセイよりも高い阻害のI C₅₀値(少ない阻害)を示し得る。とりわけR 5が非置換もしくは置換(アリール、ヘテロシクリルまたはアルカン)スルホニルである式Iの化合物は、T i e - 2に選択的であり、他の式Iの化合物もまたK D RおよびT i e - 2両方の二重阻害剤として有用であり得る。

20

【0044】

C D K 1；I G F - R、インスリン受容体キナーゼ、E p h - B 4、R a f(例えばb - および/またはc - R a f)、F l t - 3、H e r - 1およびF G F - R 3から成る群から選択される1種以上のキナーゼに対する既知のインビトロアッセイを使用して、また良好な選択性を見ることができる。これらのための多くの試験系は既知であり、例えばW O 2005/070431を参照のこと。

30

【0045】

結果は、式Iの化合物の有利な選択性プロファイルをT i e - 2キナーゼの想到に特異的な阻害と共に示し、ここで、選択性は必ずしもT i e - 2キナーゼのみを有利なおよび薬学的に適切な程度まで阻害することを意味しない。むしろ、他のキナーゼ、例えばc - A b l、B c r - A b l、c - K i t、c - R a f、F l t - 1、F l t - 3、K D R、H e r - 1、P D G F R - キナーゼ、c - S r c、R E T - 受容体キナーゼ、F G F - R 1、F G F - R 2、F G F - R 3、F G F - R 4、E p h r i n受容体キナーゼ(例えば、E p h B 2キナーゼ、E p h B 4キナーゼおよび関連E p hキナーゼ)、カゼインキナーゼ(C K - 1、C K - 2、G - C K)、P a k、A L K、Z A P 70、J a k 1、J a k 2、A x l、C d k 1、c d k 4、c d k 5、M e t、F A K、P y k 2、S y k、インスリン受容体キナーゼ、または例えばB c r - A b l、c - K i t、c - R a f、F l t - 3、F G F - R 3、P D G F - 受容体、R E T、およびM e tキナーゼの(とりわけ構成的に活性化された)変異(活性化キナーゼ)もまたT i e - 2阻害に関連した有用性を支持する程度まで阻害し得る。

40

【0046】

腫瘍増殖阻害剤としての式Iの化合物の効果は、以下の通り証明できる：

50

例えば、式 I の化合物がインビボで V E G F 仲介血管形成を阻害するか否かを試験するために、マウスでの増殖因子インプラントモデルにおける V E G F で誘発した血管新生応答に対するその効果を試験できる：多孔性テフロンチャンバー(容積 0.5 mL)を、ヘパリン(20 単位/ml)を含む増殖因子(2 µg/ml ヒト V E G F)含有または不含有 0.8 % w/v 寒天で満たし、57/C6 マウスの背面脇腹に皮下的にインプラントする。マウスの試験化合物(例えば 25、50 または 100 mg/kg p.o. 1 日 1 回)または媒体での処置を、インプラントの日に開始して、その後 4 日間続ける。処置の最後に、マウスを殺し、チャンバーを摘出する。チャンバー周囲に増殖した血管新生組織を注意深く取って秤量し、血液含量を組織のヘモグロビン含量を測定することにより評価する(Drabkins method; Sigma, Deisenhofen, Germany)。これらの増殖因子は、チャンバー周囲に増殖するこの組織(組織学的に線維芽細胞および小血管により特徴付けられる)の重量および血液含量の用量依存性増加を誘発し、そしてこの応答が V E G F を特異的に中和する抗体で遮断されることが以前に示されている(Wood JM et al., Cancer Res. 60(8), 2178-2189, (2000); および Schlaeppi et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 125, 336-342, (1999) 参照)。

【0047】

血管形成が起こっている部位でその発現が上方制御されている、T i e - 2 アンタゴニストアンギオポエチン-2 の高い発現の観点から、この結果は驚くべき前の発見を捕捉する。加えて、V E G F がインビボモデルで血管形成の促進に使用されているが、選択的 T i e - 2 阻害剤は血管形成の阻害に十分である。それ故に、本発明の化合物は、V E G F 駆動血管形成を阻害する処置を、とりわけそれが成功していないとき、支持できるかまたは置き換えることができ、故に、抗腫瘍剤および治療の選択肢(arsenal)に非常に良い追加となる。

【0048】

血管形成は、約 1 - 2 mm の最大直径を超えて増殖する腫瘍に必須条件であると見なされている；この限界まで、酸素および栄養素は拡散により腫瘍細胞に供給され得る。全ての腫瘍は、その起源および原因に関係なく、故に、一定サイズに到達後はその増殖を血管形成に依存している。3 つの主要機構が腫瘍に対する血管形成阻害剤の活性において役割を有する：1) アポトーシスと増殖の間のバランスにより達成される正味の腫瘍増殖がないとの結果をもたらす、血管、とりわけ毛細管の無血管性の残りの腫瘍への増殖の阻害；2) 腫瘍へのおよび腫瘍からの血流がないことによる、腫瘍細胞の移動阻止；および 3) 内皮細胞増殖の阻止、故に通常血管を裏打ちする内皮細胞により周りの組織に及ぼすパラクリン増殖刺激効果を無くす。

【0049】

本発明の好ましい意味で、式 I の化合物を使用できるタンパク質(好ましくはチロシン)キナーゼ、とりわけ T i e - 2 の活性に依存する疾患または障害は、増殖性疾患(過増殖性状態を含む、不適当に依存性のもの)、例えば白血病、過形成、線維症(とりわけ肺であるが、他のタイプの線維症、例えば腎臓線維症も)、血管形成、乾癬、アテローム性動脈硬化症および血管の平滑筋増殖、例えば狭窄または血管形成術後の再狭窄の 1 種以上である。さらに、式 I の化合物を血栓症および/または強皮症の処置に使用できる。

【0050】

好ましいのは、腫瘍または癌疾患から選択される増殖性障害(とりわけ(例えば不適切な) T i e - 2 に依存性のもの)、とりわけ好ましくは良性またはとりわけ悪性腫瘍または癌疾患、より好ましくは固形腫瘍、例えば脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃(とりわけ胃腫瘍)、卵巣、子宮頸、子宮内膜、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺(例えば小または大細胞肺癌腫)、膣、甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、骨髄腫、とりわけ多発性骨髄腫または消化器癌、とりわけ結腸癌腫または結腸直腸腺腫、皮膚癌、例えば黒色腫、カポジ肉腫、頭頸部腫瘍、例えば頭頸部の扁平上皮癌腫(例えば乳房癌腫の場合、とりわけ上皮性特性の腫瘍形成を含む)；上皮過増殖(癌以外)、とりわけ乾癬；前立腺肥大；悪性胸膜中皮腫(mesothelioma)；リンパ腫；またはさらに液性腫瘍、例えば白血病の治療(予防を含む)における式 I の化合物の使用である。

【0051】

式 I の化合物またはその使用は、腫瘍緩解をもたらすことおよび腫瘍転移および(微小も含む)転移の増殖の予防を可能にする。

式 I の化合物は、その T i e - 2 キナーゼ阻害能力、故に血管形成の調節に関して、T i e - 2 キナーゼの不適切な活性、とりわけその過剰発現に関連する疾患または障害に対する使用にとりわけ適する。

【0052】

式 I の化合物は、とりわけ記載のおよび永続性血管形成により引き金を引かれる疾患、例えば再狭窄、例えば、ステント誘発再狭窄；クローン病；ホジキン疾患；悪性腎硬化症；血栓性微小血管症性症候群；(例えば慢性)移植片拒絶反応および糸球体症；メサングウム細胞増殖性疾患；神経組織傷害の予防または処置に；およびバルーンカテーテル処置後の血管再開塞の阻止のために、血管プロテアーゼにおけるまたは例えばステントのような血管開口を維持するための機械的デバイスの挿入後の使用のために、免疫抑制剤として、無癰痕創傷治癒における助けとして、および老人斑および接触性皮膚炎の処置のために、眼血管新生が原因の疾患、とりわけ(例えば虚血性)網膜症、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障または(例えば加齢性)黄斑変性症、フォンヒッペル・リンダウ病、血管芽腫、血管腫、メサングウム細胞増殖性障害、例えば慢性または急性腎臓疾患、例えば糖尿病性腎症、肥満、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症性症候群または移植拒絶反応、またはとりわけ炎症性腎臓疾患、例えば糸球体腎炎、とりわけメサングウム増殖性糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫性および／または炎症性疾患、例えば急性炎症、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、リウマチ様炎症性疾患または他の慢性炎症性障害、糖尿病、子宮内膜症、慢性喘息、動脈または移植後アテローム性動脈硬化症、神経変性障害、およびとりわけ新生物疾患、例えば癌 s (とりわけ固形腫瘍だけでなく、上記の白血病も)、骨髓異形成症候群、A M L (急性骨髄性白血病)、A M M (原発性骨髄線維症)、中皮腫、神経膠腫および神経膠芽腫の処置に使用する。

【0053】

好ましくは、本発明は、ここに記載の固形腫瘍の処置における、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0054】

後記および前記で用語“使用”が記載されているとき、これは以下の本発明の態様の何れか 1 個以上を各々含む(特記しない限り)：適当であり、好都合である限り、特記しない限り、タンパク質(とりわけチロシン)キナーゼ依存性疾患の処置における使用、タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置用医薬組成物の製造における使用、1 種以上の式 I の化合物のタンパク質キナーゼ依存性および／または増殖性疾患の処置における使用方法、該タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置のための式 I の化合物を含む医薬製剤、および該タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置における式 I の化合物。特に、処置すべきおよび故に式 I の化合物の“使用”に好ましい疾患は、上記の(とりわけチロシン)タンパク質キナーゼ依存性(“依存性”は“単に依存性”だけでなく、“支持”も意味する)疾患、T i e - 2 に依存する疾患から選択される。

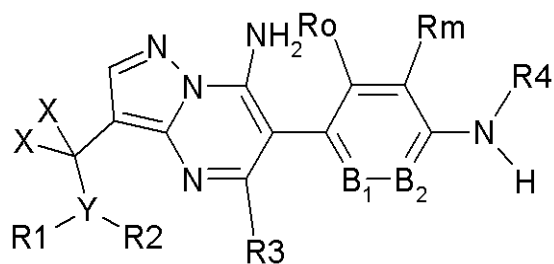
【0055】

製造方法

式 I の化合物は、他の化合物について本質的に当分野で既知であり、新規式 I の化合物については新規な方法である、方法に準じて製造でき、好ましくは

a) 式II

【化 2】



(II)

〔式中、R 1、R 2、X、R 3、B₁、B₂、R o、R mおよびR 4は式 I の化合物について定義の通りである。〕 10

の化合物と、式III

R 5-OH (III)

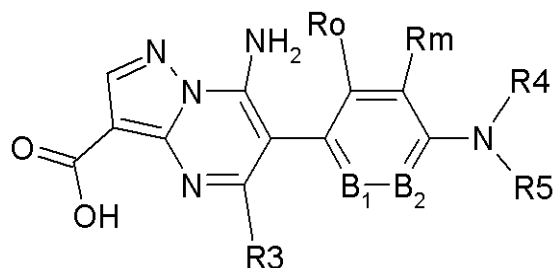
〔式中、R 5は式 I の化合物について定義の通りである〕

の酸、または式 I の化合物について定義の通りの部分 R 5を導入できるその反応性誘導体を反応させるか、または

【0056】

b) 2 個の記号 X が一体となってオキソ(=O)であり、そして残りの記号が式 I の化合物について定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式IV

【化 3】

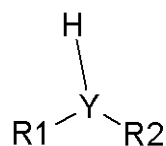


(IV)

〔式中、R 2、R o、R m、B₁、B₂、R 4およびR 5は式 I の化合物について定義の通りである。〕 30

の酸、またはその反応性誘導体と、式 V

【化 4】



(V)

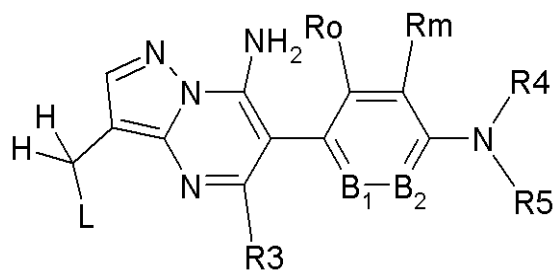
〔式中、R 1、R 2およびYは式 I の化合物について定義の通りである。〕

の化合物を反応させるか、または 40

【0057】

c) 各 X が水素であり、そして他の記号が式 I の化合物について定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式VI

【化 5】



(VI)

〔式中、Lは脱離基であり、そしてR₃、R_o、R_m、R₄、R₅、B₁およびB₂は式

の化合物と、b)の下に定義の式Vの化合物を反応させ；

そして、望むならば、式Iの化合物を異なる式Iの化合物に変換し、得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物または異なる塩に変換し、得られる遊離の式Iの化合物をその塩に変換し、および／または得られる式Iの化合物の異性体混合物を個々の異性体に分離することを含む、方法により製造する。

【0058】

a)の下に反応は、好ましくはアミド結合の形成について一般的な条件下で行い、そして式IIIの酸をそのまま、またはその場で反応性誘導体を形成するかのいずれかで使用し、例えば式IIおよびIIIの化合物を適当な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはこのような溶媒の2種以上の混合物に、および／または少なくとも1個の適当な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、N-メチルモルホリンまたはピリジンと、その場で式IIIの炭酸の好ましい反応性誘導体を形成する適当なカップリング剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド／1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(DCC/HOBT)；O-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TPTU)；O-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)；または1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(EDC)(他の可能なカップリング剤のレビューのために、例えばKlauser;Bodansky, Synthesis 1972, 453-463参照)の存在下で溶解させることにより行い、好ましくは反応は約-20から50℃、とりわけ0℃から室温の間であり、式Iの化合物を得る。あるいは、式IIIの酸を、好ましくは直前に記載の塩基および／または溶媒の存在下および好ましい温度で、反応性誘導体、例えば酸ハライド、例えばクロライドの形で、無水物として、活性エステルとして、または、導入すべき部分R₅が置換アミノカルボニル部分、とりわけ非置換もしくは置換C₆-C₁₄-アリアルアミノカルボニル(arbonyl)または非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノカルボニルであるとき、対応するイソシアネート前駆体を使用し、ここで、反応中、イソシアナト基がアミノカルボニル基を形成する。

【0059】

b)の下に反応のために炭酸または反応性誘導体のいずれかは式IIの炭酸の酸ハライド、例えばクロライド、無水物または活性エステルのいずれかであり、または好ましくは活性誘導体をその場で形成する。適当な溶媒、反応温度および／または添加すべき塩基および他の反応条件は、例えば反応a)の下に定義の通りである。

【0060】

反応c)における脱離基Lは、好ましくはハロまたはアリアルスルホニルオキシ、例えばトリルスルホニルオキシ、またはアルカンスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシである。本反応は、好ましくは一般的な置換条件下、例えば適当な溶媒または溶媒混合物、例えばテトラヒドロフランの存在下、0～50℃の好ましい温度範囲で、例えば室温で行う。

【0061】

所望の反応および変換

式 I の化合物、またはその保護された形は、前記の方法のいずれか 1 つに従い、または、新たに保護基を導入することにより得ることができ、これらの化合物は、その後に変換のための出発物質として含まれ、そして、特記しない限り、既知の方法により異なる式 I の化合物に変換でき、必要であれば保護基の除去が続く。

【0062】

例えば、2 個の置換基 X が一体となってオキソである式 I の化合物において、該オキソを、例えば適当なチオネーション試薬、例えばローウェッソン試薬の存在下、適当な一般的な条件下にチオキソに変換できる。

10

【0063】

R 4 が水素であり、そして他の記号が式 I の下に定義の意味を有する式 I の化合物において、部分 R 4 = 非置換もしくは置換アルキルを、R 4 が水素である式 I の化合物と、アルキル化剤、例えば式 VII



〔式中、R 4 は非置換もしくは置換アルキルであり、そして G は脱離基、例えばハロ、とりわけクロロ、ブロモまたはヨード、アリールスルホニルオキシ、例えばトルオールスルホニルオキシ、またはアルカンスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシである。〕

の化合物を、一般的な反応条件下および適当な溶媒の存在下反応させることにより導入できる。必要であれば、中央ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン環の 7-アミノ基を予め保護し(またはすでに中間体段階で)、通常の方法でアルキル化後に脱保護する。

20

【0064】

実施例において、適当な反応条件を見ることができ、それは異なる式 I の化合物の類似の変換に使用し得る。

【0065】

少なくとも 1 個の塩形成基を有する式 I の化合物の塩は、それ自体既知の方法で製造し得る。例えば、酸基を有する式 I の化合物の塩は、例えば、本化合物を金属化合物、例えば適当な有機カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば 2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩、有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、例えばナトリウムまたはカリウムの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、対応するカルシウム化合物またはアンモニウムまたは適当な有機アミンで処理することにより形成でき、化学量論量またはわずかに過剰量の塩形成剤を好ましくは使用する。式 I の化合物の酸付加塩は、一般的な方法で、例えば本化合物を酸または適当なアニオン交換試薬で処理することにより得る。酸および塩基性塩形成基、例えば遊離カルボキシ基および遊離アミノ基を含む式 I の化合物の分子内塩は、例えば塩、例えば酸付加塩の、例えば弱塩基での等電点までの中和により、またはイオン交換体での処理により形成できる。

30

【0066】

式 I の化合物の塩を、一般的な方法で遊離化合物に変換できる；金属およびアンモニウム塩を、例えば、適当な酸での処理により、および酸付加塩を、例えば、適当な塩基性試薬での処理により変換できる。両方の場合、適当なイオン交換体を使用し得る。

40

【0067】

立体異性混合物、例えばジアステレオマー混合物を、それ自体既知の方法で適当な分割方法の手段により対応する異性体に分割できる。ジアステレオマー混合物は、例えばそれらの個々のジアステレオマーに、分別結晶、クロマトグラフィー、溶媒分布、および類似法で分割できる。この分割は、出発化合物のレベルでまたは式 I の化合物それ自体で行ってよい。エナンチオマーは、例えばエナンチオマー純粋キラル酸との塩形成によるジアステレオマー塩の形成を介して、またはキラルリガンドを有するクロマトグラフ基質を使用したクロマトグラフィー、例えば HPLC により分割できる。

【0068】

50

中間体および最終生成物を、標準法に従い、例えば、クロマトグラフ法、分散法、(再)結晶化等を使用して、後処理および／または精製できる。

【0069】

出発物質

式 I の化合物のための、中間体を含む出発物質、例えば式 II、III、IV、V および VI の化合物は、例えば、当分野で既知の方法に従って、実施例および表題 実施例 の下の章に記載のものに記載の方法に従って、または実施例または表題 実施例 の下の章に記載のものに準じた方法に従って製造でき、および／またはそれらは既知であるかまたは市販されている。

【0070】

出発物質および中間体およびそれらの合成に以下の記載において(ならびに実施例の一般的な部分において)、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、X、Y、R_o、R_m、B₁ および B₂ は、直接または文脈から他の解釈が必要でない限り、各々の出発物質または中間体について、上記で対応する出発物質について記載のまたはここで式 I の化合物について記載のまたはとりわけ実施例において記載の意味を有する。保護基は、特に記載していないならば、その反応が対応する 1 個または複数の反応工程において望まれない官能基を、保護基を用いて保護するために適当な段階で導入および除去でき、それらの導入および除去のための方法は上記または下記の通り、例えば“一般的方法条件”の下に記載の参考文献に記載の通りである。当業者は、保護基が有用であるかまたは必要であるか、およびどの保護基が有用であるかまたは必要であるかを容易に決定できる。

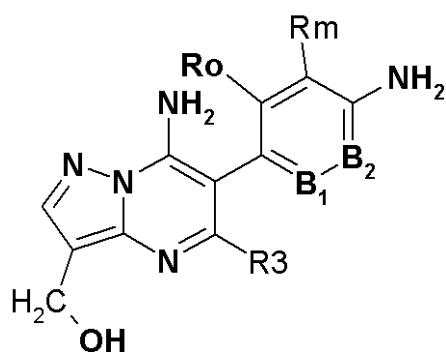
【0071】

X および X が一体となってオキシ(=O)を形成し、そして他の記号が式 I の化合物について定義の通りである式 II の中間体は、実施例セクションの一般的スキームにおいて中間体 INT 7 (これは式 I に入る)について記載の通り、またはそれに準じて製造できる。

【0072】

各 X が水素である式 II の中間体は、式 I の化合物 NT 2 (実施例セクションの一般的スキーム 1 および 2 参照)を、必要であればアミノ基(複数もある)を保護し、適当な段階で脱保護して、適当な還元剤、例えばリチウム-アルミニウム-ヒドライド(LAH)の存在下、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、例えば 0～50℃の温度で反応させて、式 VIII

【化 6】



(VIII)

[式中、R₃、R_o、R_m、B₁ および B₂ は式 I の化合物について定義の通りである。]

の化合物を得て、次いで、それを例えばアリアルスルホニルまたはアルカンスルホニルハロゲニド(アリアルスルホニルオキシまたはアルカンスルホニルオキシ基 L とするため)または無機酸クロライド、例えばチオニルクロライドでの、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、例えば 0～50℃の温度、例えば環境温度での脱離基 L の導入により各 X が水素である式 II の化合物に変換できる。

【0073】

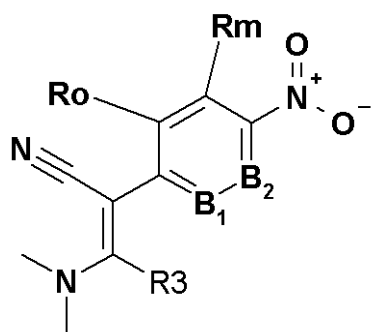
式 IV の中間体は、例えば、中間体 INT 4-1、INT 4-2、INT 4-3 および I

NT 4-4 および実施例セクションの反応スキームに示す方法により前駆体を含む先立つ工程の通りまたはそれらに準じて得ることがでる。

【0074】

式VIの中間体は、例えば、式IX

【化7】

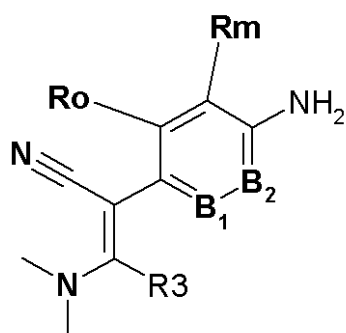


(IX)

〔式中、R3、Ro、Rm、B1およびB2は式Iの化合物について定義の通りである。〕

(例えばWO 2005/054238に記載の通り得られる)の化合物を、適当な還元剤(reductant)、例えば水素の存在下、触媒、例えばラネイニッケルの存在下、適当な溶媒、例えばメタノール中、例えば0～50℃の温度で還元し、対応する式X

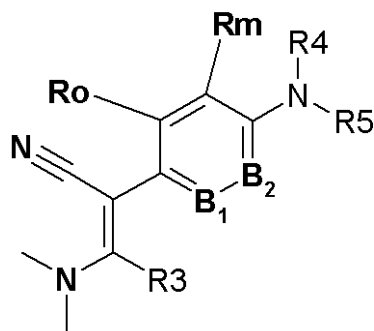
【化8】



(X)

のアミンを得て、次いで、それを式IIIの化合物で方法a)の製造方法に準じてアシル化し、次いで望むならば水素R4を、式Iの化合物の変換反応について記載のアルキル化条件下で式VIIの化合物と反応させて非置換もしくは置換アルキルR4に置換し、式XI

【化9】



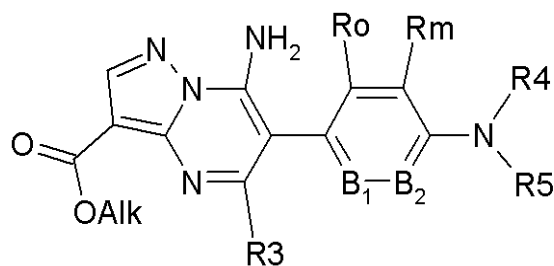
(XI)

の化合物を得て、

【0075】

次いで、これを5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸低級アルキル(例えばエチル)エステルと反応させて、式XII

【化 10】

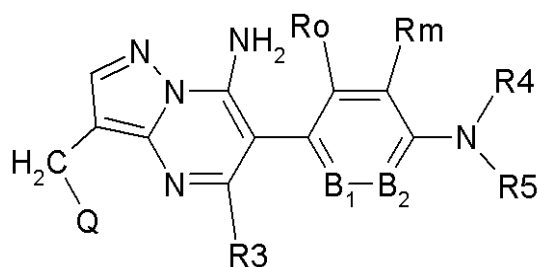


(XII)

〔式中、Alkは非置換もしくは置換低級アルキル、好ましくは低級アルキル、例えばエチルである。〕

の化合物(これは式IVの化合物のエステルである)を得て、次いで、これを式XIII

【化 11】



(XIII)

〔式中、Qはヒドロキシルである。〕

の化合物に還元し、これは、例えばアシルハロゲニドでの、3級窒素塩基存在下でのアシルの導入により、または式IVおよびV)の化合物の間の上記反応b)と同等な他のアシル化条件下、適当な還元剤、例えばリチウム-アルミニウム-ヒドライド(LAH)の存在下、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、例えば0～50℃の温度で、Qがエステル化ヒドロキシルである式XIIIの化合物に変換し、次いで、これを例えばアリアルスルホニル-またはアルカンスルホニルハロゲニド(アリアルスルホニルオキシまたはアルカンスルホニルオキシ基Lを得る)でのまたは無機酸クロライド、例えばチオニルクロライドでの、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、例えば0～50℃、例えば環境温度での脱離基Lの導入により式VIの化合物に変換できる。

【0076】

Qがエーテル化アルコキシである式XIIIの化合物の製造のために、エーテル化アルコールと式VIの化合物を、式VIとVの化合物の間の反応について上記c)の下に記載したのと同等な反応条件で反応させることが可能である。

【0077】

他の出発物質、例えば式III、VまたはVIIの出発物質は当分野で既知であるか、市販されているか、および／または標準法に従って、例えば、実施例に記載の方法に準じてまたはその方法により製造できる。

【0078】

一般的方法条件

以下を一般に前記および後記の全ての方法に適用するが、前記および後記で特に記載した反応条件が好ましい：

前記および後記の全ての反応において、適当であるかまたは望むならば、具体的に書いてなくても保護基を使用して、ある反応に参加することを意図しない官能基を保護し、そして、当該保護基を適当なまたは望む段階で導入および／または除去できる。保護基の使用を含む反応は、それ故、本明細書に保護および／脱保護の具体的な記載がない反応でも全て可能であれば包含される。

【0079】

本明細書の範囲内で、特記されない限り、特性の式Iの最終生成物の構成要素ではない

10

20

30

40

50

容易に除去される基のみを“保護基”と呼ぶ。このような保護基による官能基の保護、保護基それら自体、およびそれらの除去に適当な反応は、標準参考書、例えば J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999, in “The Peptides”; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in “Methoden der organischen Chemie” (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, “Aminosaeuren, Peptide, Proteine” (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Joche n Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974に記載されている。保護基の特徴は、それらが容易に(すなわち望まない二次反応なしに)、例えば加溶媒分解、還元、光分解またはあるいは生理学的条件下(例えば酵素開裂により)、除去できることである。

10

【0080】

上記の方法の全てはそれ自体既知の、好ましくは具体的に記載の反応条件下で、溶媒または希釈剤(好ましくは使用する試薬に対して不活性であり、それらを溶解する溶媒または希釈剤)の非存在下、または慣習的に存在下、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、例えば H^+ 形態の、例えばカチオン交換体の存在下または非存在下、反応およ

20

【0081】

いずれかの特定の反応に適する溶媒を選択し得る溶媒は、具体的に記載のものか、または例えば、方法の記載において特に指示がない限り、例えば、水、エステル、例えば低級アルキル-低級アルカノエート、例えば酢酸エチル、エーテル、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール、例えばメタ

30

【0082】

中間体および最終生成物は、標準法に従い、例えばクロマトグラフ法、分配法、(再)結晶化、蒸留(常圧または減圧下)、水蒸気蒸留等を使用して、後処理および/または精製できる。

40

【0083】

本発明は、方法の任意の段階で中間体として得られる化合物を出発物質として使用して残りの工程を行う、または出発物質を反応条件下で形成するまたは誘導体、例えば保護された形または塩の形で使用し、または本発明の方法により得られる化合物を本方法条件下で製造し、さらにその場で処理する方法の形にも関する。本発明の方法において、好ましくは、好ましいとして記載の式 I の化合物をもたらし出発物質を使用する。実施例に記載のものと同一のまたはそれに準じた反応条件が特に優先される。本発明はまた新規出発物質およびまたとりわけ式 XII の化合物(また出発物質)または式 XIII の化合物($Q = \text{ヒドロキ}$

50

シルである出発物質またはその誘導体)にも関し、式については上記を参照のこと。

【0084】

本発明の好ましい態様：

以下の好ましい態様ならびに前記および後記のより一般的な態様において、全ての1個以上または全ての一般的な表現を、対応する上記および下記のより具体的な定義に置き換え、そうしてより強く好ましい本発明の態様をもたらす。

【0085】

好ましいのは、

R5が非置換もしくは置換C₆-C₁₄-アリールアミノカルボニル(これはとりわけ好ましい)、ヘテロシクリルが3~14個の環原子を有する非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノカルボニル(これはとりわけ好ましい)、非置換もしくは置換C₆-C₁₄-アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルが3~14個の環原子を有する非置換もしくは置換ヘテロシクリルアミノスルホニル、非置換もしくは置換低級アルカンスルホニル(これはとりわけ好ましい)、非置換もしくは置換C₆-C₁₄-アリールスルホニル(これはとりわけ好ましい)、ヘテロシクリルが3~14個の環原子を有する非置換もしくは置換ヘテロシクリルスルホニル、または非置換もしくは置換C₆-C₁₄-アリールカルボニルであり、

そして他の記号R1、R2、Y、X、R3、R4、B₁、B₂、RoおよびRmが、請求項1に記載の意味を有する、

式Iの化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩である。

【0086】

また好ましいのは、

R5がフェニルアミノカルボニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または低級アルキル、ハロ(非常に好ましい)、とりわけクロロ；ハロー低級アルキル、低級アルコキシおよびシアノから独立して選択される1個以上の部分で置換されている)；

ピラゾリルアミノカルボニルまたはイソオキサゾリルアミノカルボニル(ここで、ピラゾリルまたはイソオキサゾリルは非置換であるか、または低級アルキルおよび、非置換であるかもしくはハロ、低級アルコキシ、ピペラジノー低級アルキル、4-低級アルキルピペラジノー低級アルキルおよびモルホリノー低級アルキルで置換されているフェニルから成る群から独立して選択される1個または2個の部分で置換されている)；

ピラゾリルアミノスルホニルまたはイソオキサゾリルアミノスルホニル(ここで、各ピラゾリルまたはイソオキサゾリルは、非置換であるか、または低級アルキルおよび非置換であるか、またはハロ、低級アルコキシ、ピペラジノー低級アルキル、4-低級アルキルピペラジノー低級アルキルおよびモルホリノー低級アルキルで置換されているフェニルから成る群から独立して選択される1個または2個の部分で置換されている)；

フェニル低級アルカンスルホニル(ここで、フェニルは非置換(好ましい)であるか、または、低級アルキル、ハロ(とりわけ好ましい)、ハロー低級アルキル、低級アルコキシおよびシアノから成る群から独立して選択される1個以上、例えば3個までの部分で置換されている)；

フェニルスルホニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または低級アルキル、ハロ(好ましい)、ハロー低級アルキル、低級アルコキシおよびシアノから成る群から独立して選択される1個以上の部分で置換されている)であり；

そして他の記号R1、R2、X、Y、R3、R4、B₁、B₂、RoおよびRmが請求項1において式Iの化合物について定義の意味を有する、

式Iの化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩である。

【0087】

より好ましいのは、

R5が3-トリフルオロメチルフェニルアミノカルボニル、4-フルオロフェニルアミノカルボニル、3-または2-クロロフェニルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert

ーブチル-1-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-(4-メチル-ピペラジノメチル)-フェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(3-(4-メチル-ピペラジノメチル)-フェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-(モルホリノメチル)-フェニル)-ピラゾール-5-イルアミノカルボニル、5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イルアミノカルボニル、3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-5-イルアミノスルホニル、フェニルメチルスルホニルまたは2-フェニルエチルスルホニル、2,3-ジメチルフェニルスルホニル、2-,3-または4-メチルフェニルスルホニル、2-,3-または4-メトキシフェニルスルホニル、2-メチル-4,5-ジメトキシフェニルスルホニル、2,5-ジメトキシフェニルスルホニル、2-,3-または4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、またはとりわけ2-,3-または4-クロロフェニルスルホニル、2,3-,2,4-,2,5-,3,5-または2,6-ジクロロフェニルスルホニル、2-クロロ-4-シアノフェニルスルホニルまたは4-フルオロ-2-クロロフェニルスルホニルであり；

そして他の記号R₁、R₂、X、Y、R₃、R₄、B₁、B₂、R_oおよびR_mが、請求項1に記載の意味を有する、

式Iの化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩である。

【0088】

非常に好ましいのはまた、

R₁R₂Y — 一体となって — が低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、非置換アミノ-低級アルキルアミノ、N-モノ-、N,N-ジ-またはN,N,N'-トリ-(低級アルキル)-アミノ-低級アルキルアミノ、低級アルコキシ-低級アルキルアミノ、ピロリジニル-低級アルキルアミノ、オキソピロリジニル-低級アルキルアミノ、ピペリジニル-低級アルキルアミノ、N-低級アルキルピペリジニル-低級アルキルアミノ、ピリジニル-低級アルキルアミノ、C₃-C₆-シクロアルキルアミノ、ピペリジニルアミノ、N-低級アルキルピペリジニルアミノ、ピロリジノ、アミノ-、N-低級アルキルアミノ-またはN,N-ジ-低級アルキルアミノ-ピロリジノ、アミノ-、N-低級アルキルアミノ-またはN,N-ジ-低級アルキルアミノ-ピペリジノ、ピペラジノ、N-低級アルキルピペラジノ、N-低級アルカノイル-ピペラジノ、N-低級アルカンスルホニル-ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはS,S-ジオキソチオモルホリノであり；

R₅が請求項1から4のいずれかに定義の通りであり；

そして他の記号R₃、R₄、X、B₁、B₂、R_oおよびR_mが、請求項1に記載の意味を有する、

請求項1または好ましい態様のこの章の前の段落のいずれかに記載の化合物または(好ましくは薬学的に許容される)その塩である。

【0089】

非常に好ましいのは、

R₁、R₂およびYが請求項1または前段落のいずれかで定義の通りであり、

R₅が請求項1または前段落のいずれかで定義の通りであり、

R₃が水素またはメチルであり、

R₄が水素であり、

各Xが水素であり、

B₁がNまたはCR_oであり、

B₂がCR_mであり、

そして、R_oおよびR_mの各々が、互いに独立して、水素、メチル、フルオロ、クロロまたはメトキシ、好ましくはクロロである

請求項1または好ましい態様のこの章の前の段落のいずれかに記載の化合物またはその薬

学的に許容される塩；

【0090】

または

R 1、R 2 および Y が請求項 1 または前段落のいずれかで定義の通りであり、

R 5 が請求項 1 または前段落のいずれかで定義の通りであり；

R 3 が水素またはメチルであり、

R 4 が水素であり、

両方の X が一体となってオキソを形成し、

B₁ が N または C R o であり、

B₂ が C R m であり、

そして、R o および R m の各々が、互いに独立して、水素、メチル、フルオロ、クロロまたはメトキシ、好ましくはクロロである、

請求項 1 または好ましい態様のこの章の前の段落のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0091】

本発明はまた、式 XII の化合物、または(とりわけ薬学的に許容される)その塩にも関し、ここで、記号は式 I の化合物について定義の通りである(とりわけ“本発明の好ましい態様”の本章の前段落のいずれかに記載の通りのその好ましい態様の一つの通り)。

【0092】

本発明はまた、式 XIII の化合物、または(とりわけ薬学的に許容される)その塩に関し、ここで、Q はヒドロキシルまたはエステル化またはエーテル化ヒドロキシル(とりわけヒドロキシル、低級アルコキシまたは低級アルコキシ—低級アルコキシ)であり、そして他の記号は式 I の化合物について定義の通りである(とりわけ“本発明の好ましい態様”の本章の前段落のいずれかに記載の通りのその好ましい態様の一つの通り)。

【0093】

最も好ましいのは、‘実施例’の下に例示される、式 I、XII または XIII の化合物または(好ましくは薬学的に許容される)それらの塩、または上記で定義のその使用である。

【0094】

医薬組成物

本発明はまた、(好ましくは新規の)式 I の化合物を含む医薬組成物、不適切なタンパク質(とりわけ T i e - 2)キナーゼ活性に依存する疾患または障害、とりわけ上記の好ましい障害または疾患の治療的(本発明のより広い局面においてまた予防的)処置または処置方法におけるそれらの使用、該使用および医薬製剤のための化合物および、とりわけ該使用のためのそれらの製造法に関する。より一般的に、医薬製剤は、式 I の化合物の場合有用である。

【0095】

本発明の薬理学的に許容される化合物は、例えば、有効量の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、活性成分として 1 種以上の無機または有機、固体または液体、薬学的に許容される担体(担体物質)と共にまたは混合して含む医薬組成物として提示してよく、またはその製造のために用い得る。

【0096】

本発明はまた、タンパク質(とりわけ T i e - 2)キナーゼ活性の阻害に応答する疾患を処置(これは、本発明のより広い局面において、また予防(=に対する防御)も含む)するための、好ましくは該阻害に有効な一定量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を、少なくとも 1 個の薬学的に許容される担体と共に含む、温血動物、とりわけヒト(または温血動物、とりわけヒト由来の細胞または細胞株、例えばリンパ球)に投与するのに適当な医薬組成物にも関する。

【0097】

本発明の医薬組成物は、有効量の薬理学的活性成分を、単独で、または相当量の薬学的に許容される担体と共に含む、温血動物(とりわけヒト)への経腸、例えば経鼻、直腸また

10

20

30

40

50

は経口、または非経腸、例えば筋肉内または静脈内投与用組成物である。活性成分の量は、温血動物種、体重、年齢および個々の状態、個々の薬物動態学的データ、処置すべき疾患および投与の方式による。

【0098】

本発明はまたタンパク質(とりわけT i e - 2)キナーゼの不適切な活性に依存する疾患の処置方法にも関し；これは、予防的またはとりわけ治療的有效量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、とりわけ記載の疾患のためにこのような処置を必要とする温血動物、例えばヒトに投与することを含む。

【0099】

体重約70kgの温血動物、例えばヒトに投与すべき式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、好ましくは約3mg～約10g、より好ましくは約10mg～約1.5g、最も好ましくは約100mg～約1000mg/人/日であり、好ましくは、例えば同じサイズである1-3単量に分ける。通常、小児は成体の半量を投与する。

【0100】

医薬組成物は、約1%から約95%、好ましくは約20%から約90%の活性成分を含む。本発明の医薬組成物は、例えば、単位投与形態、例えばアンプル剤、バイアル剤、坐薬、糖衣錠、錠剤またはカプセル剤の形であり得る。

【0101】

本発明の医薬組成物は、それ自体既知の方法で、例えば慣用の溶解、凍結乾燥、混合、造粒または糖衣工程により製造する。

【0102】

活性成分の溶液、およびまた懸濁液、およびとりわけ等張水性溶液または懸濁液を好ましくは使用し、例えば、活性成分を単独でまたは担体、例えばマンニトールと共に含む凍結乾燥物の場合、このような溶液または懸濁液を使用前に作ることが可能である。医薬組成物は滅菌してよくおよび/または賦形剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤および/または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでよく、それ自体既知の方法で、例えば慣用の溶解または凍結乾燥法により製造する。該溶液または懸濁液は、増粘物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンを含み得る。

【0103】

油中懸濁液は、油成分として、慣用的に注射目的の合成または半合成油を含む。そのようなものとして、とりわけ、酸成分として、8-22個、とりわけ12-22個の炭素原子を有する長鎖脂肪酸、例えばラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マーガリン酸、ステアリン酸、アラキジン性(arachidic)酸、ベヘン酸または対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、ブラシジン酸またはリノール酸を含む液体脂肪酸エステルを特記し得て、望むならば抗酸化剤、例えばビタミンE、 β -カロテンまたは3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエンを添加する。これらの脂肪酸エステルのアルコール成分は、最大6個の炭素原子を有し、モノ-またはポリ-ヒドロキシ、例えばモノ-、ジ-またはトリ-ヒドロキシ、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールまたはペンタノールまたはそれらの異性体だけでなく、とりわけグリコールおよびグリセロールである。以下の脂肪酸エステルの例を、故に特記する：オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、“Labrafil M 2375”(ポリオキシエチレングリセロールトリオレート、Gattefosse, Paris)、“Miglyol 812”(C8~C12鎖長の飽和脂肪酸のトリグリセリド、Huels AG, Germany)だけでなく、とりわけ植物油、例えば綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、ダイズ油および落花生油である。

【0104】

注射または輸液成分を滅菌条件下で一般的な方法により製造する；同様のことが組成物のアンプルまたはバイアルへの充填および容器の密封にも適用される。

【0105】

経口投与用医薬組成物は、活性成分と固体担体を合わせ、望むならば得られた混合物を造粒し、そして該混合物を、望むならばまたは必要であれば、適当な賦形剤添加後、錠剤、糖衣錠コアまたはカプセルに加工する。それらを、活性成分が一定量で拡散または放出することを可能にする可塑性担体に包含させることも可能である。

【0106】

適当な担体は、とりわけ増量剤、例えば糖、例えばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤および／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム、および結合剤、例えばコーン、小麦、米またはジャガイモデンプンを使用した例えばデンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、および／または、望むならば、崩壊剤、例えば上記デンプン、および／またはカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。賦形剤は、とりわけ流動調節剤および平滑剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、および／またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは、適当な、所望により腸溶性のコーティングを備えてよく、とりわけ、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタンを含む糖溶液、または適当な有機溶媒中のコーティング溶液、または、腸溶性コーティング製剤製造のために、適当なセルロース製剤、例えばエチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液を使用する。カプセルは、ゼラチン製の硬充填カプセルおよびゼラチンと可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールから成る軟密閉カプセルである。乾燥充填カプセルは、例えば増量剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン、および／または流動促進剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム、および望むならば安定化剤と共に顆粒の形の活性成分を含み得る。軟カプセルにおいて、活性成分は、好ましくは適当な油性賦形剤、例えば脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁されており、安定化剤および／または抗細菌剤を添加することも可能である。錠剤または糖衣錠コーティングまたはカプセルコーティングに、例えば同定目的でまたは異なる量の活性成分を示すために、に色素または着色剤を添加してよい。

【0107】

式 I の化合物はまた有利には他の抗増殖剤と組み合わせて用い得る。このような抗増殖剤は、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼ I 阻害剤；トポイソメラーゼ II 阻害剤；微小管活性化剤；アルキル化剤；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP 阻害剤；mTOR 阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；プラチン化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的／減少する化合物およびさらなる抗血管形成化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、低下または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答修飾剤；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras 発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性物の処置に使用する薬剤；Flt-3 の活性を標的、低下または阻害する化合物；Hsp90 阻害剤；およびテモゾロミド (TEMODAL (登録商標))。

【0108】

ここで使用する用語“アロマターゼ阻害剤”は、エストロゲン産生、すなわち基質アンドロステンジオンおよびテストステロンからエストロンおよびエストラジオール各々への変換を阻害する化合物に関する。本用語は、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタンおよび、特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含み、これに限定されない。エキセメスタンは、例えば、AROMASIN の商標名の下に、例えば市販の形で

投与できる。フォルメスタンは、例えば、LENTARONの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。ファドロゾールは、例えば、AFEMAの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。アナストロゾールは、例えば、ARIMIDEXの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。レトロゾールは、例えば、フェマーラまたはFEMARの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。アミノグルテチミドは、例えば、ORIMETENの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組合せは、特にホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に有用である。

【0109】

ここで使用する用語“抗エストロゲン”は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用に拮抗する化合物に関する。用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェンヒドロクロライドを含み、これに限定されない。タモキシフェンは、例えば、NOLVADEXの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。ラロキシフェンヒドロクロライドは、例えば、EVISTAの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。フルベストラントは、US 4,659,516に開示の通り製剤でき、またはそれは、例えば、FASLODEXの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組合せは、特にエストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に有用である。

【0110】

ここで使用する用語“抗アンドロゲン”は、男性ホルモンの生物学的作用を阻止できる全ての物質に関し、ビカルタミド(CASODEX)(これは、例えばUS 4,636,505に記載の通り製剤できる)を含み、これに限定されない。

【0111】

ここで使用する用語“ゴナドレリンアゴニスト”は、アバレリクス、ゴセレリンおよびゴセレリンアセテートを含み、これに限定されない。ゴセレリンはUS 4,100,274に開示され、例えば、ZOLADEXの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。アバレリクスは、例えばUS 5,843,901に開示の通り製剤できる。

【0112】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼI阻害剤”は、トポテカン、ギマテカン(gimat ecan)、イリノテカン、カンプトテシアン(camptothecian)およびその類似体、9-エニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148(WO 99/17804の化合物A1)を含み、これに限定されない。イリノテカンは、例えば、商標名CAMPTOSARの下に、例えば市販の形で投与できる。トポテカンは、例えば、HYCAMTINの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。

【0113】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼII阻害剤”は、アントラサイクリン類、例えばドキソルビシン(リポソーム製剤、例えばCAELYXを含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン(nemorubicin)、アントラキノロン類ミトキサントロンおよびロソキサントロン、およびポドフィロトキシシン類エトポシドおよびテニポシドを含み、これに限定されない。エトポシドは、例えば、商標名ETOPOPHOSの下に、例えば市販の形で投与できる。テニポシドは、例えば、商標名VM 26-BRISTOLの下に、例えば市販の形で投与できる。ドキソルビシンは、例えば、商標名ADRIBLASTINまたはアドリアマイシンの下に、例えば市販の形で投与できる。エピルビシンは、例えば、商標名FARMORUBICINの下に、例えば市販の形で投与できる。イダルビシンは、例えば、商標名ZAVEDOSの下に、例えば市販の形で投与できる。ミトキサントロンは、例えば、商標名NOVANTRONの下に、例えば市販の形で投与できる。

【0114】

用語“微小管活性剤”は、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、とりわけビンブラスチンスルフェート、ビンクリスチンとりわけビンクリスチンスルフェート、およびビノレルビン、ディスコデルモライド、コルヒチン(cochicine)およびエボチロンおよびその誘導体、例えばエボチロ

ンBまたはその誘導体を含み、これに限定されない微小管安定化、微小管脱安定化剤および微小管重合化阻害剤に関する。パクリタキセルは、例えば、市販の形で、例えばタキソールで投与できる。ドセタキセルは、例えば、タキソテールの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。ビンブラスチンスルフェートは、例えば、VINBLASTIN R.P.の商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。ビンクリスチンスルフェートは、例えば、FARMISTINの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。ディスコデルモライドは、例えば、US 5,010,099に開示の通り得ることができる。また含まれるのは、WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461およびWO 00/31247に開示のエポチロン誘導体である。とりわけ好ましいのはエポチロンAおよび/またはBである。

10

【0115】

ここで使用する用語“アルキル化剤”は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはグリアデル)を含み、これに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、CYCLOSTINの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。イホスファミドは、例えば、HOLOXANの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。

【0116】

用語“ヒストンデアセチラーゼ阻害剤”または“HDAC阻害剤”はヒストンデアセチラーゼを阻害し、そして抗増殖性活性を有する化合物に関する。これはWO 02/22577に開示の化合物、とりわけN-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-ヒドロキシエチル)]2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドおよび薬学的に許容されるそれらの塩を含む。それは、さらに特にスベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)を含む。

20

【0117】

用語“抗新生物代謝拮抗剤”は、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化剤、例えば5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトトレキサートを含み、これに限定されない。カペシタビンは、例えば、XELODAの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。ゲムシタビンは、例えば、GEMZARの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。また包含されるのは、例えば、HERCEPTINの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる、モノクローナル抗体トラストマブである。

30

【0118】

ここで使用する用語“プラチン化合物”は、ボプラチン、シスプラチン、シスプラスチンおよびオキサリプラチンを含み、これに限定されないカル。カルボプラチンは、例えば、CARBOPLATINの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。オキサリプラチンは、例えば、ELOXATINの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。

【0119】

ここで使用する用語“タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的/減少する化合物およびさらなる抗血管形成化合物”はタンパク質チロシンキナーゼおよび/またはセリンおよび/またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば以下である：

40

a) 血小板由来増殖因子-受容体(PDGF R)の活性を標的、低下または阻害する化合物、例えばPDGF Rの活性を標的、低下または阻害する化合物、とりわけPDGF受容体を阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU 101、SU 6668、およびGFB-111；

b) の活性を標的、低下または阻害する化合物線維芽細胞増殖因子-受容体(FGFR)；

c) インシュリン様増殖因子受容体1(IGF-1R)の活性を標的、低下または阻害する化合物、例えばIGF-1Rの活性を標的、低下または阻害する化合物、とりわけIGF-1R受容体を阻害する化合物、例えばWO 02/092599に開示の化合物；

50

d) T r k 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、低下または阻害する化合物；

e) A x l 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、低下または阻害する化合物；

f) c - M e t 受容体の活性を標的、低下または阻害する化合物；

g) c - K i t 受容体チロシンキナーゼ(P D G F Rファミリーの一部)の活性を標的、低下または阻害する化合物、例えばc - K i t 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、低下または阻害する化合物、とりわけ c - K i t 受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

h) c - A b l ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物(例えばB C R - A b l キナーゼ)の活性を標的、低下または阻害する化合物、例えばc - A b l ファミリーメンバーの活性を標的、低下または阻害する化合物およびそれらの遺伝子融合産物、例えばN - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ；P D 1 8 0 9 7 0；A G 9 5 7；N S C 6 8 0 4 1 0；またはParkeDavisのP D 1 7 3 9 5 5；

i) タンパク質キナーゼC(P K C)およびセリン／スレオニンキナーゼのR a f ファミリーのメンバーM E K、S R C、J A K、F A K、P D KおよびR a s / M A P Kファミリーメンバー、またはP I (3) キナーゼファミリー、またはP I (3) - キナーゼ関連キナーゼファミリーのメンバーおよび／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(C D K)のメンバーの活性を標的、低下または阻害する化合物は、とりわけU S 5, 0 9 3, 3 3 0に開示のスタウロスポリン誘導体、例えばミドスタウリンであり；さらなる化合物の例は、例えばU C N - 0 1、サフィンゴール、B A Y 4 3 - 9 0 0 6、ブリオスタチン1、ペリホシン；イルモホシン；R O 3 1 8 2 2 0およびR O 3 2 0 4 3 2；G O 6 9 7 6；I s i s 3 5 2 1；L Y 3 3 3 5 3 1 / L Y 3 7 9 1 9 6；イソキノリン(isochinoline)化合物、例えばW O 0 0 / 0 9 4 9 5に開示のもの；F T I s；P D 1 8 4 3 5 2またはQ A N 6 9 7 (P 1 3 K阻害剤)を含む；

【0120】

j) タンパク質 - チロシンキナーゼの活性を標的、低下または阻害する化合物、例えばイマチニブメシレート(GLIVEC / GLEEVEC)またはチロホスチン。チロホスチンは、好ましくは低分子量(M r < 1 5 0 0)化合物、またはその薬学的に許容される塩、とりわけベンジリデンマロニトリル・クラスまたはS - アリールベンゼンマロニトリルまたはビスアブストレートキノリン・クラスの化合物から選択される化合物、より具体的にチロホスチンA 2 3 / R G - 5 0 8 1 0；A G 9 9；チロホスチンA G 2 1 3；チロホスチンA G 1 7 4 8；チロホスチンA G 4 9 0；チロホスチンB 4 4；チロホスチンB 4 4 (+)エナンチオマー；チロホスチンA G 5 5 5；A G 4 9 4；チロホスチンA G 5 5 6、A G 9 5 7およびアダホスチン(4 - {[(2, 5 - ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ} - 安息香酸アダマンチルエステル；N S C 6 8 0 4 1 0、アダホスチン)から成る群から選択される任意の化合物；

k) 受容体チロシンキナーゼ(ホモまたはヘテロ二量体としてのE G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4)の上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的、低下または阻害する化合物、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的、低下または阻害する化合物は、とりわけE G F 受容体チロシンキナーゼファミリー、例えばE G F 受容体、E r b B 2、E r b B 3およびE r b B 4のメンバーを阻害するE G FまたはE G F 関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、特に一般的にまたは具体的にW O 9 7 / 0 2 2 6 6 (例えば実施例39の化合物)、またはE P 0 5 6 4 4 0 9、W O 9 9 / 0 3 8 5 4、E P 0 5 2 0 7 2 2、E P 0 5 6 6 2 2 6、E P 0 7 8 7 7 2 2、E P 0 8 3 7 0 6 3、U S 5, 7 4 7, 4 9 8、W O 9 8 / 1 0 7 6 7、W O 9 7 / 3 0 0 3 4、W O 9 7 / 4 9 6 8 8、W O 9 7 / 3 8 9 8 3および、とりわけ、W O 9 6 / 3 0 3 4 7 (例えばC P 3 5 8 7 7 4として既知の化合物)、W O 9 6 / 3 3 9 8 0 (例えば化合物Z D 1 8 3 9)およびW O 9 5 / 0 3 2 8 3 (例えば化合物Z M 1 0 5 1 8 0)に開示の化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；例えばトラスツマブ(HerpetinR)、セツキ

シマブ、Iressa、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、およびWO03/013541に開示の7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体；および

1) 血管内皮細胞増殖因子-受容体(VEGFR)の活性を標的、低下または阻害する化合物、例えばPTK-787またはAvastin。

【0121】

さらなる抗血管形成化合物は、例えば、タンパク質または脂質キナーゼ阻害と無関係の、他の機構を有する化合物、例えばサリドマイド(THALOMID)およびTNP-470またはRAD001である。

【0122】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、低下または阻害する化合物は、例えばホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、PTENまたはCDC25の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体である。

【0123】

細胞分化過程を誘発する化合物は、例えばレチノイン酸、 α - γ -または δ -トコフェロールまたは α - γ -または δ -トコトリエノールである。

【0124】

ここで使用する用語“シクロオキシゲナーゼ阻害剤”は、例えばCox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELEBREX)、ロフェコキシブ(VIOXX)、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含み、これに限定されない。

【0125】

用語“mTOR阻害剤”は、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)を阻害し、抗増殖性活性を有する化合物、例えばシロリムス(Rapamune(登録商標))、エベロリムス(CerticanTM)、CCI-779およびABT578に関する。

【0126】

ここで使用する用語“ビスホスホネート”は、エチドロロン、クロドロロン、チルドロン、パミドロロン、アレンドロン、イバンドロン、リセドロロンおよびゾレドロロン酸を含み、これに限定されない。“エチドロロン酸”は、例えば、DIDRONELの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。“クロドロロン酸”は、例えば、BONEFOSの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。“チルドロン酸”は、例えば、SKELIDの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。“パミドロロン酸”は、例えば、商標名AREDIATMの下に、例えば市販の形で投与できる。“アレンドロン酸”は、例えば、FOSAMAXの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。“イバンドロン酸”は、例えば、BONDRANATの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。“リセドロロン酸”は、例えば、ACTONELの商標名の下に、例えば市販の形で投与できる。“ゾレドロロン酸”は、例えば、商標名ZOMETAの下に、例えば市販の形で投与できる。

【0127】

ここで使用する用語“ヘパラナーゼ阻害剤”は、ヘパリンスルフェートを標的、低下または阻害する化合物に関する。本用語は、PI-88を含み、これに限定されない。

【0128】

ここで使用する用語“生物学的応答修飾剤”は、リンホカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロン γ に関する。

【0129】

ここで使用する用語“Ras発癌性アイソフォーム、例えばH-Ras、K-Ras、またはN-Rasの阻害剤”は、Rasの発癌性活性を標的、低下または阻害する化合物、例えば“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)に関する。

10

20

30

40

50

【0130】

ここで使用する用語“テロメラーゼ阻害剤”は、テロメラーゼの活性を標的、低下または阻害する化合物を意味する。テロメラーゼの活性を標的、低下または阻害する化合物は、とりわけテロメラーゼ受容体、例えばテロメスタチンを阻害する化合物である。

【0131】

ここで使用する用語“メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤”は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的、低下または阻害する化合物に関する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的、低下または阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはその誘導体である。

【0132】

ここで使用する用語“プロテアソーム阻害剤”は、プロテアソームの活性を標的、低下または阻害する化合物に関する。プロテアソームの活性を標的、低下または阻害する化合物は、例えばPS-341およびMLN 341を含む。

【0133】

ここで使用する用語“マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤”または(“MMP阻害剤”)は、コラーゲンペプチド模倣性および非ペプチド模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤バチマスタットおよびその経口生体利用可能マリマスタット(BB-2516)、プリノマスタット(AG3340)、メタスタット(NSC 683551)BMS-279251、BAY 12-9566、TAA 211、MMI 270BまたはAAJ996を含み、これに限定されない。

【0134】

ここで使用する用語“血液学的悪性物の処置に使用する薬剤”は、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFlt-3の活性を標的、低下または阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフラノシルシトシン(arac)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的、低下または阻害する化合物を含み、これに限定されない。

【0135】

用語“Flt-3の活性を標的、低下または阻害する化合物”は、とりわけFlt-3、を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばPKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

【0136】

ここで使用する用語“HSP90阻害剤”は、HSP90の内因性ATPase活性を標的、低下または阻害する化合物；ユビキチンプロテアソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解、標的、低下または阻害する化合物を含み、これに限定されない。HSP90の内因性ATPase活性を標的、低下または阻害する化合物は、とりわけHSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。

【0137】

ここで使用する用語“抗増殖性抗体”は、トラスツマブ(HerceptinTM)、トラスツマブ-DM1、エルロチニブ(TarcevaTM)、ベバシズマブ(AvastinTM)、リツキシマブ(リツキサン(登録商標))、PRO64553(抗CD40)および2C4抗体を含み、これに限定されない。抗体は、例えば完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全な抗体から形成された多特異性抗体、および望む生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

【0138】

急性骨髄性白血病(AML)の処置のために、式Iの化合物を、標準白血病治療と組み合わせ、とりわけAMLの処置に使用される治療と組み合わせて使用できる。特に、式Iの化合物は、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および／またはAMLの処置に有用な他の薬剤、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Arac、VP-16

10

20

30

40

50

、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチンおよび P K C 4 1 2 と組み合わせて投与できる。

【0139】

コード番号、一般名または商品名により同定した活性剤の構造は、標準概論 “The Merck Index” の現行版またはデータベース、例えば Patents International (例えば IMS World Publications) から取り得る。

【0140】

式 I の化合物と組み合わせて使用できる上記化合物は、例えば上記で引用した文献におけるような、当分野で記載の通り製造および投与できる。

【0141】

式 I の化合物はまた既知の治療方法、例えばホルモンまたはとりわけ放射線の投与と組み合わせて使用するのにも有利であり得る。

【0142】

式 I の化合物は、特に放射線増感剤として、とりわけ放射線療法に低い感受性を示す腫瘍の処置のために、使用し得る。

【0143】

“組合せ” により、一つの投与単位形態の固定された組合せ、または、組合せ投与のための複数パーツのキットのいずれかを意味し、ここで、式 I の化合物と組合せパートナーを、同時にまたは、該組合せパートナーが協同的な、例えば相乗的效果を示すことを可能にする時間間隔内で別々に、または、それらの任意の組合せを表す投与スケジュールの使用により投与してよい。

【実施例】

【0144】

実施例：

以下の実施例は、その範囲を限定することなく、本発明を説明するために提供する：

10

20

【表 1】

略語		
Ac	アセチル	
aq.	水性	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
塩水	飽和ナトリウムクロライド溶液	
セライト	kieselguhrに基づく濾過助剤についてのCelite Corp. の登録商標	
conc.	濃縮	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート	10
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMT-MM	4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド	
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド	
ES-MS	エレクトロスプレー質量分析	
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間(s)	20
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HyFlo	珪藻土ベースの濾過助剤	
IPr	イソプロピル	
LAH	リチウムアルミニウムヒドライド	
Me	メチル	
min	分	
mL	ミリリットル	
MS	質量分析	30
NaOMe	ナトリウムメトキシレート	
NMR	核磁気共鳴	
Ph	フェニル	
RT	室温	
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルアンモニウムテトラフルオロボレート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMS	トリメチルシリル	
WSCD	=EDC	40
Prop-sol	プロピルホスホン無水物溶液のDMF溶液	

【0145】

合成

フラッシュクロマトグラフィーを、シリカゲル(Merck; 40-63 μm)を使用して行う。薄層クロマトグラフィーについては、プレコートされたシリカゲル(Merck 60 F254; Merck KGaA, Darmstadt, Germany))プレートを使用する。¹NMR測定は、内部標準としてテトラメチルシランを使用して、Varian Gemini 400またはVarian Gemini 300分光計を使用して行う。化学シフト(δ)は、テトラメチルシランから低磁場のppmで示す。電子スプレーマススペクトルは、Fisons Instruments VG Platform IIで得る。市販の溶媒および

化学物を合成に使用する。

【0146】

HPLC 条件 A

カラム：Nucleosil 100-3 C18、70×4.0 mm。

流速：1.0 ml/分

移動相：A) TFA/水(0.1/100、v/v)、B) TFA/アセトニトリル(0.1/100、v/v)

勾配：7分で20%Bから100%Bに直線勾配

検出：215 nmのUV

【0147】

HPLC 条件 B

カラム：Speed ROD RP18e、50×4.6 mm。

流速：2.0 ml/分

移動相：A) TFA/水(0.1/100、v/v)、B) TFA/アセトニトリル(0.1/100、v/v)

勾配：2分で0%Bから100%Bに直線勾配、次いで100%B 2分

検出：215 nmのUV

【0148】

HPLC 条件 C

カラム：YMC-pack ODS-AQ、50×4.6 mm。

流速：2.5 ml/分

移動相：A) TFA/水(0.1/100、v/v)、B) TFA/アセトニトリル(0.1/100、v/v)

勾配：6分で10%Bから80%Bに直線勾配、次いで80%B 2分

検出：215 nmのUV

【0149】

HPLC 条件 D

カラム：YMC-pack ODS-AQ、50×4.6 mm。

流速：3.0 ml/分

移動相：A) TFA/水(0.1/100、v/v)、B) TFA/アセトニトリル(0.1/100、v/v)

勾配：5分で10%Bから80%Bに直線勾配、次いで80%B 1.5分

検出：215 nmのUV

【0150】

HPLC 条件 A、B、C および D を、実施例に記載の T_{Ret} 値の下付接頭辞として同定できる。例えば、 $B t_{Ret} = \dots$ 分における B は、HPLC の場合の条件 B を意味する。

【0151】

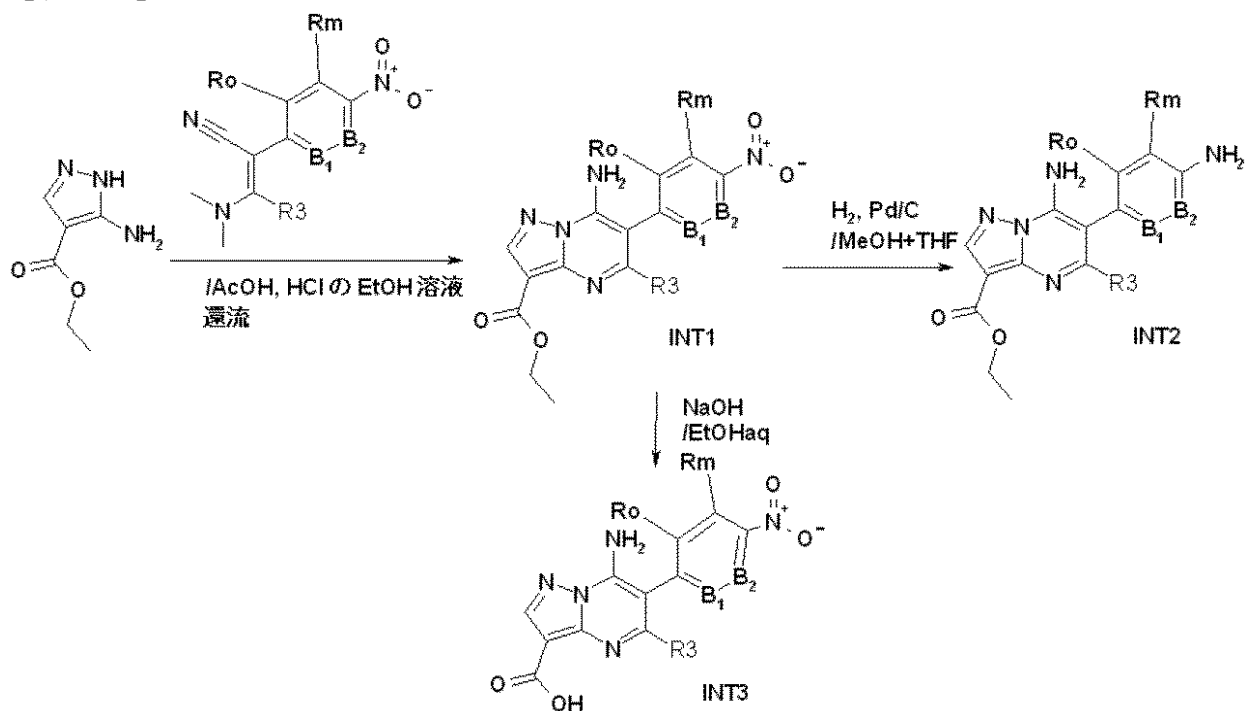
一般的スキーム 1：

10

20

30

【化 1 2】



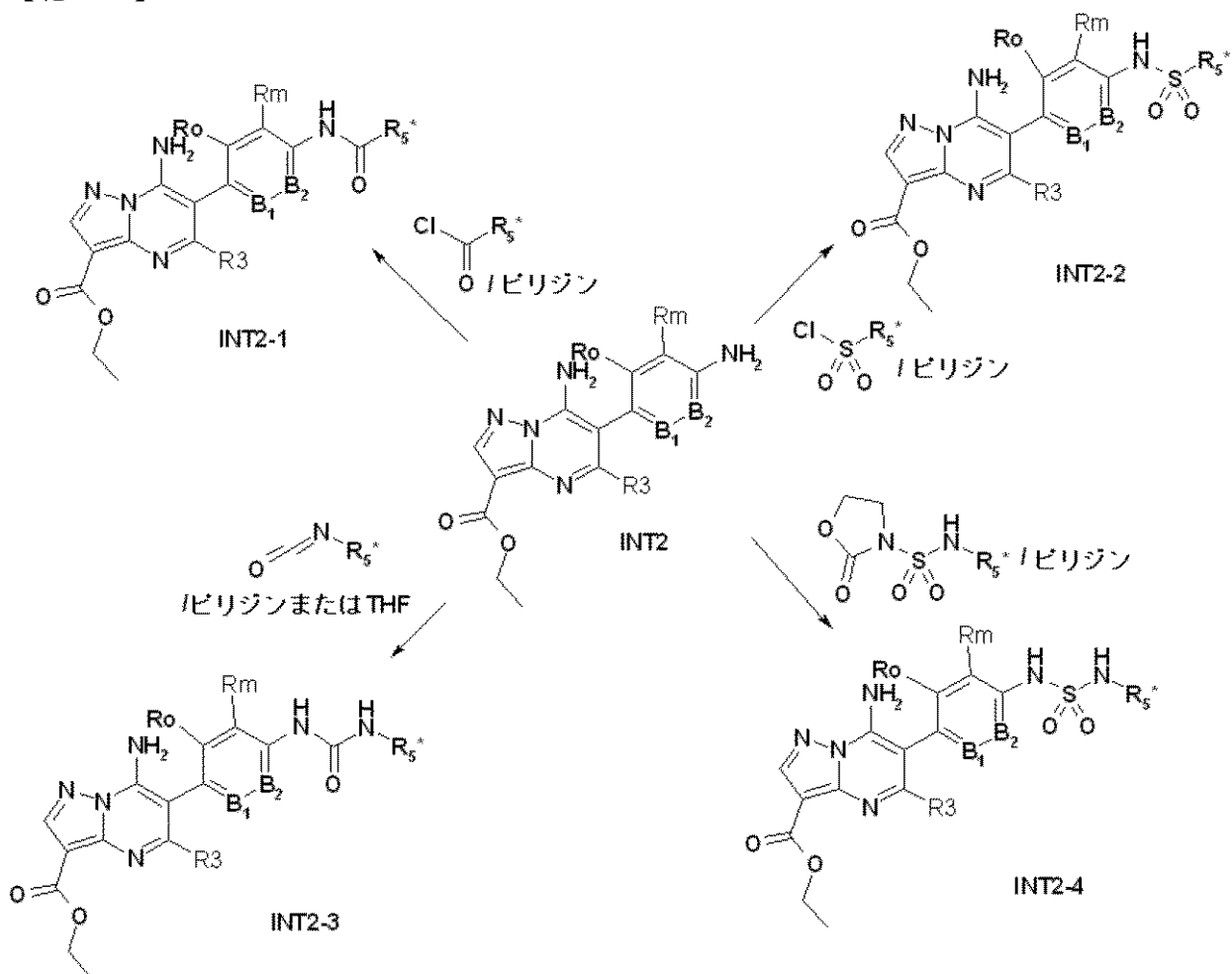
10

20

【 0 1 5 2】

一般的スキーム 2 :

【化 1 3】



30

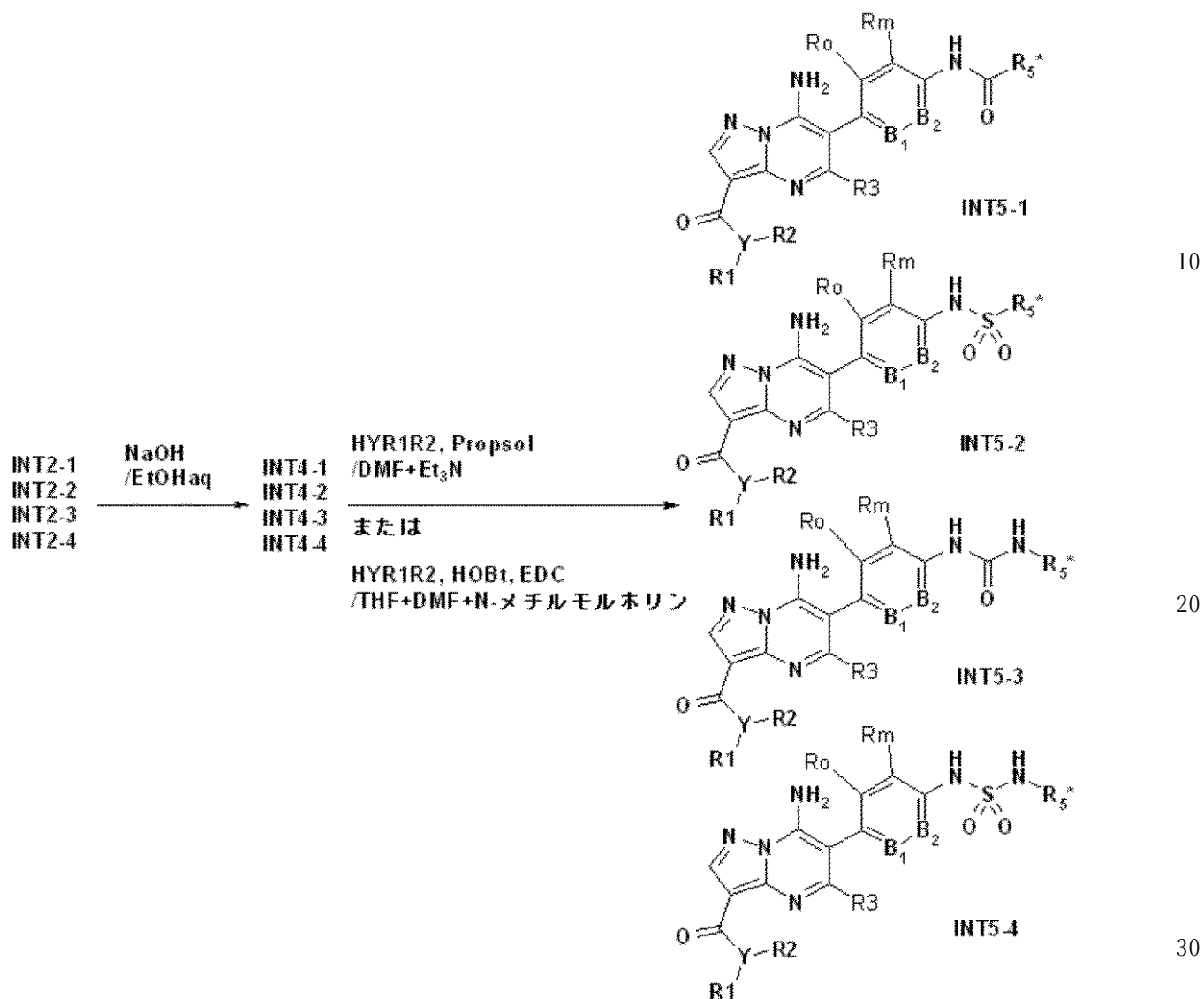
40

【 0 1 5 3】

50

一般的スキーム 3 :

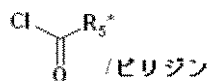
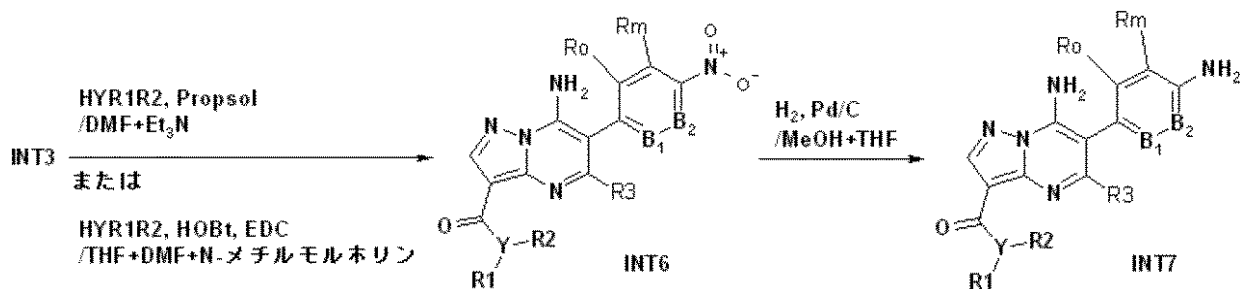
【化 1 4】



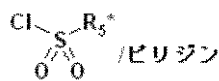
【 0 1 5 4】

一般的スキーム 4 :

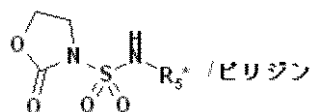
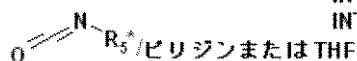
【化 1 5】



10



INT5-1
 INT5-2
 INT5-3
 INT5-4



20

【0 1 5 5】

中間体 INT 6、INT 7 を、ラセミまたはキラルアミンを使用したとき、ラセミ混合物として得ることができ、または適当なキラル酸(例えば酒石酸等)を使用した INT 6 および INT 7 の光学分割は、対応するエナンチオマー純粋な INT 6 および INT 7 を提供し得る。そして、最終生成物 INT 5-1、INT 5-2、INT 5-3 および INT 5-4 を、キラルクロマトグラフィーのような一般的な技術で純粋エナンチオマーに分割できる。

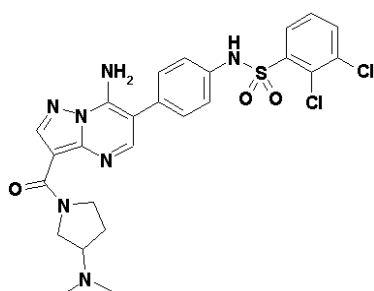
R 1、R 2、R o、R m、B₁、B₂ および Y (これはより好ましくは N) は、好ましくは式 I の下に記載の通り、そしてより好ましくは実施例において記載の通りであり、R₅* は、とりわけ実施例において記載の通り式 I の化合物において対応する部分 R₅ をもたらしめるために反応スキームにおいて示す式を補う部分である。

30

【0 1 5 6】

実施例 1 N-{4-[7-アミノ-3-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化 1 6】



40

7-アミノ-6-[4-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(100mg、0.21mmol)、3-(ジメチルアミノ)-ピロリジン(48mg、0.42mmol)、EDC(61mg、0.32mmol)および HOAc(44mg、0.32mmol)の DMF(1.1mL)溶液、Et₃N(0.29mL、2.1mmol)の混合物を20時間、室温で、および2時間、40℃で攪拌する。EtOAcを添加し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空蒸発する。残渣のシリカゲルフラ

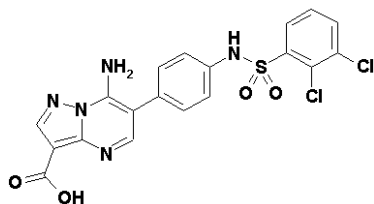
50

ッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物を無色結晶として得る；E S - M S : M + = 576.8；H P L C : A t R e t = 2.94分。

【0157】

中間体1.1 7-アミノ-6-[4-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

【化17】



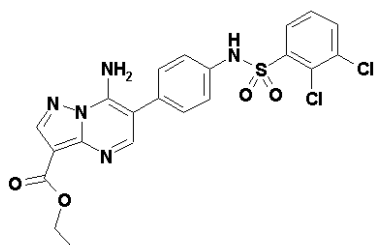
10

7-アミノ-6-[4-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(1.03g、2.03mmol)およびNaOH(2g)のEtOH(20mL)およびH₂O(5mL)中の混合物を2時間還流する。得られた混合物を氷と水の混合物に注ぎ、AcOHで中和後、生成物を濾過により単離し、水で洗浄し、減圧下乾燥させて、表題化合物を無色結晶として得る；E S - M S : M = 478.0；H P L C : A t R e t = 3.26分。

【0158】

中間体1.2 7-アミノ-6-[4-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル

【化18】



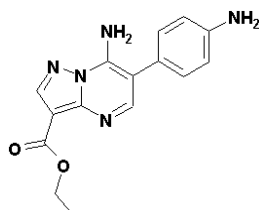
20

7-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(1.46g、4.37mmol)および2,3-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド(1.29g、5.24mmol)のピリジン(20mL)中の混合物を、5時間室温で攪拌する。得られた混合物を氷と水の混合物に注ぎ、生成物を濾過により単離し、水で洗浄し、減圧下乾燥させて、表題化合物を黄色粉末として得る；E S - M S : M + H = 507.8；H P L C : A t R e t = 3.79分。

【0159】

中間体1.3 7-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル

【化19】



30

40

7-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(2.0g、5.5mmol)および5%Pd/C(0.1g)のEtOH(200mL)およびTHF(100mL)中の混合物を、H₂雰囲気(1バル)中、振盪する。24時間後、反応混合物をセライトを通して濾過し、THFで注意深く洗浄する。真空での濃縮により、表題化合物を無色結晶として得る；E S - M S : M + H = 298.1；H

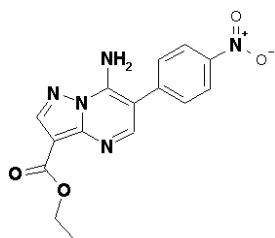
50

P L C : A t R e t = 1.28 分。

【0160】

中間体 1.4 7-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル

【化20】



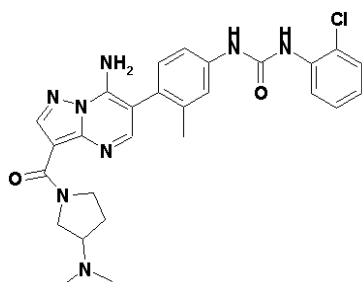
10

3-ジメチルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-アクリロニトリル(3.0 g、13.8 mmol)(例えばBulletin des Societes Chimiques Belges 1994, 103(12), 697-703参照)および5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(2.14 g、13.8 mmol)のAcOH(25 mL)および1.25 M HClのEtOH溶液(25 mL)の混合物を14時間還流する。得られた混合物を真空で濃縮し、生成物を濾過により単離し、CH₃CNで洗浄し、減圧下乾燥させて、表題化合物を無色結晶として得る；ES-MS：M+H=328.0；HPLC：A t R e t = 2.98 分。

【0161】

実施例 2 1-{4-[7-アミノ-3-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル]-3-メチルフェニル}-3-(2-クロロフェニル)-ウレア

【化21】



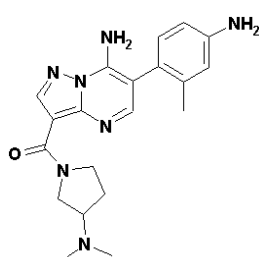
30

[7-アミノ-6-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン(80 mg、0.21 mmol)および2-クロロフェニルイソシアネート(42 mg、0.27 mmol)のピリジン(1.1 mL)中の混合物を、3時間、室温で攪拌する。EtOAcを添加し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空蒸発する。残渣のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物を無色結晶として得る；ES-MS：M+=533.0；HPLC：A t R e t = 3.06 分。

【0162】

中間体 2.1 [7-アミノ-6-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化22】

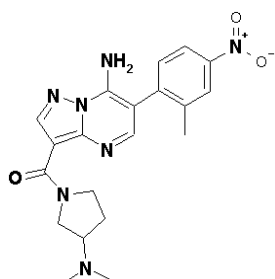


50

[7-アミノ-6-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン(3.5 g、8.55 mmol)および10% Pd/C(350 mg)のMeOH(200 mL)中の混合物を、H₂雰囲気(1 バール)下で振盪する。3 時間後、反応混合物をセライトを通して濾過し、MeOHおよびTHFで注意深く洗浄する。真空での濃縮により、表題化合物を無色粉末として得る；ES-MS：M+H=380.1；HPLC：A t_{R e t}=0.90 分。

【0163】

中間体 2.2 [7-アミノ-6-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-メタノン
【化23】

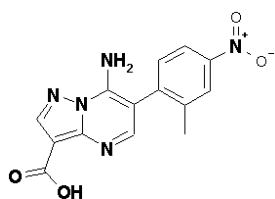


7-アミノ-6-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(200 mg、0.63 mmol)、3-(ジメチルアミノ)-ピロリジン(110 mg、0.96 mmol)、触媒量のDMA PおよびProp-sol(0.74 mL、2.52 mmol)のDMF(4 mL)、Et₃N(4 mL)の混合物を、17 時間、室温で攪拌する。EtOAcを添加し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空蒸発する。残渣のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物を無色粉末として得る；ES-MS：M+H=410.1；HPLC：A t_{R e t}=1.67 分。

【0164】

中間体 2.3 7-アミノ-6-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

【化24】



MW: 313.2749

中間体 2.4(4.0 g、11.7 mmol)のEtOH(36 mL)溶液および水性4M NaOH(15 mL)の混合物を6.5 時間還流する。得られた混合物を氷と水の混合物に注ぎ、およびAcOHで中和後、生成物を濾過により単離し、水で洗浄し、減圧下乾燥させて、中間体 2.3を白色結晶として得る；ES-MS：M=313.1；HPLC：A t_{R e t}=2.23 分。

【0165】

中間体 2.4

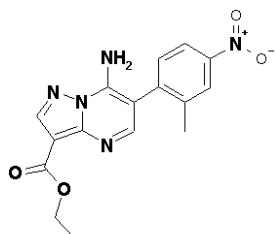
10

20

30

40

【化 2 5】



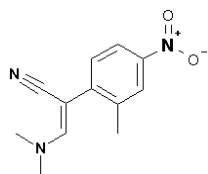
3-ジメチルアミノ-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-アクリロニトリル(1.2 g、5.19 mmol)(例えばBulletin des Societes Chimiques Belges 1994, 103(12), 697-703参照)および5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(810 mg、5.19 mmol)のAcOH(15 mL)および1.25 M HClのEtOH溶液(15 ml)中の混合物を5.5時間還流する。得られた混合物を真空中で濃縮し、生成物を濾過により単離し、CH₃CNで洗浄し、減圧下乾燥させて、中間体2.4を無色結晶として得る；ES-MS：M+H=232.1；HPLC：A t_R e t = 3.12分。

10

【0166】

中間体2.5

【化 2 6】



20

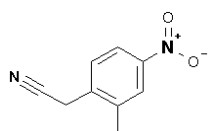
中間体2.6(1.61 g、9.13 mmol)をトルエン(20 mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.4 mL、18.2 mmol)をrtで添加する。次いで反応を120℃に加熱し、12時間攪拌する。次いでそれを再び冷却し、全揮発物を減圧下除去する。残った粗生成物を高真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色油状物として得て、次工程に直接使用する。ES-MS：M+H=232.1。

【0167】

中間体2.6

30

【化 2 7】



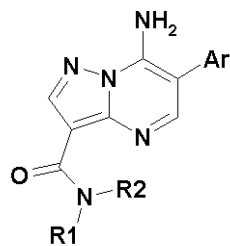
表題化合物を、4-フルオロ-3-メチル-ニトロベンゼン(WO 2005/054238参照)および2,3-ジクロロベンゼンスルホニルクロライドから出発して、同じ方法で製造する。ES-MS：M-H=174.9、HPLC：A t_R e t = 3.90分。

【0168】

表1：以下の実施例は、実施例1または2に準じておおよび／またはここに記載の通り、適当に置き換えた出発物質を使用して製造する：

40

【表 2】



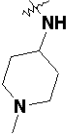
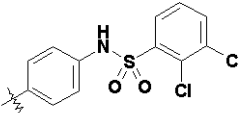
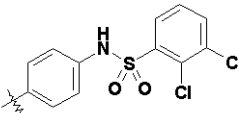
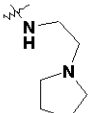
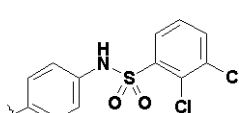
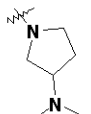
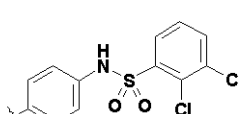
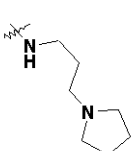
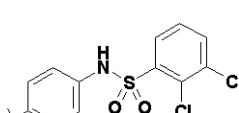
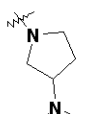
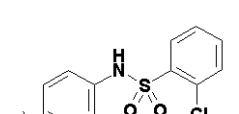
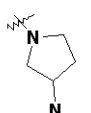
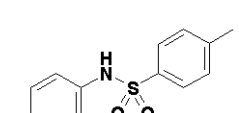
実施例			分析データ MS/HPLC/m. p
3			M+H = 561.8 t_{Ret} = 3.01分
4			M+H = 589.9 t_{Ret} = 3.00分
5			M+H = 563.9 t_{Ret} = 3.26分
6			M+H = 548.8 t_{Ret} = 3.15分
7			M+H = 576.9 t_{Ret} = 3.20分

10

20

30

【表 3】

8			$M+H = 575.8$ $t_{Ret} = 3.20$ 分
9			$M+H = 549.8$ $t_{Ret} = 3.24$ 分
10			$M+H = 559.8$ $t_{Ret} = 3.41$ 分
11			$M+H = 589.8$ $t_{Ret} = 3.05$ 分
12			$M+H = 603.8$ $t_{Ret} = 3.43$ 分
13			$M+H = 555.9$ $t_{Ret} = 2.72$ 分
14			$M+H = 534.1$ $t_{Ret} = 4.45$ 分

10

20

30

40

【表 4】

15			M+H = 588.0 $c t_{Ret}$ = 4.58分
16			M+H = 550.1 $c t_{Ret}$ = 4.34分
17			M+H = 534.1 $c t_{Ret}$ = 4.03分
18			M+ = 514.9 $c t_{Ret}$ = 4.13分
19			M+ = 528.9 $c t_{Ret}$ = 3.85分
20			M+H = 550.1 $c t_{Ret}$ = 4.71分
21			M+ = 588.0 $c t_{Ret}$ = 4.80分

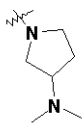
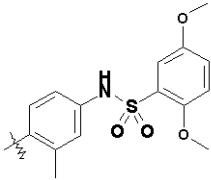
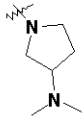
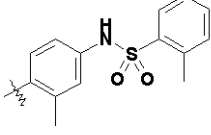
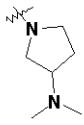
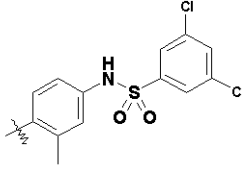
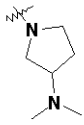
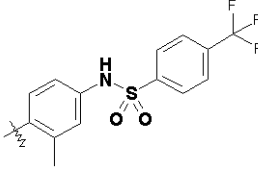
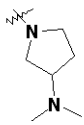
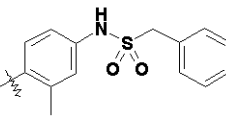
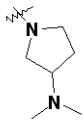
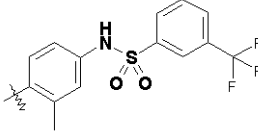
10

20

30

40

【表 5】

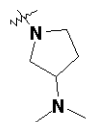
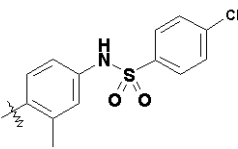
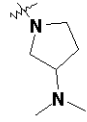
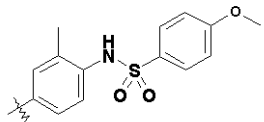
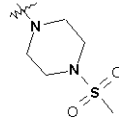
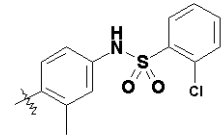
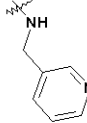
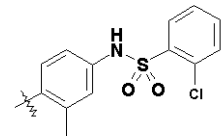
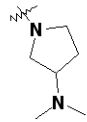
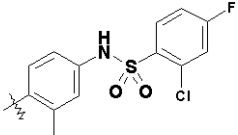
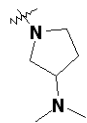
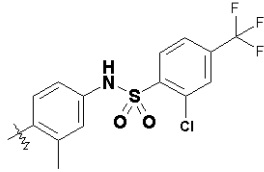
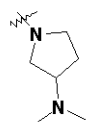
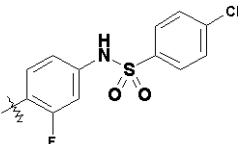
22			$M+H = 580.1$ $c t_{Ret} = 2.78$ 分
23			$M+H = 534.1$ $c t_{Ret} = 4.41$ 分
24			$M+ = 588.0$ $c t_{Ret} = 4.04$ 分
25			$M+H = 588.1$ $c t_{Ret} = 3.99$ 分
26			$M+H = 534.0$ $c t_{Ret} = 4.22$ 分
27			$M+H = 588.0$ $c t_{Ret} = 3.97$ 分

10

20

30

【表 6】

28			$M^+ = 554.0$ $c t_{Ret} = 5.69$ 分
29			$M+H = 550.1$ $c t_{Ret} = 3.03$ 分
30			$M^+ = 603.9$ $c t_{Ret} = 4.27$ 分
31			$M^+ = 547.9$ $c t_{Ret} = 3.21$ 分
32			$M^+ = 572.0$ $c t_{Ret} = 3.73$ 分
33			$M^+ = 622.0$ $c t_{Ret} = 4.34$ 分
34			$M^+ = 558.0$ $c t_{Ret} = 3.17$ 分

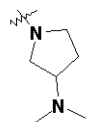
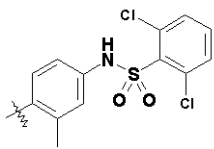
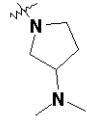
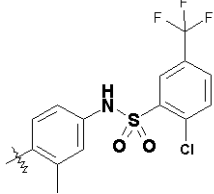
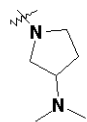
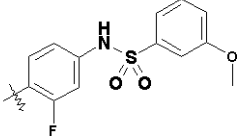
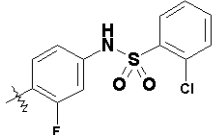
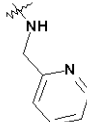
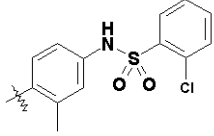
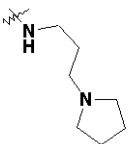
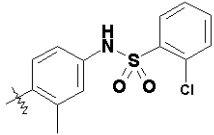
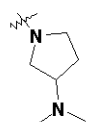
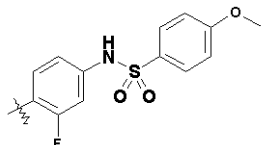
10

20

30

40

【表 7】

35			$M^+ = 588.0$ $c t_{Ret} = 3.18$ 分
36			$M^+ = 622.0$ $c t_{Ret} = 3.44$ 分
37			$M+H = 554.0$ $c t_{Ret} = 2.88$ 分
38			$M^+ = 490.0$ $279-280^{\circ} \text{C}$
39			$M^+ = 548.0$ $c t_{Ret} = 3.33$ 分
40			$M^+ = 568.1$ $c t_{Ret} = 3.60$ 分
41			$M+H = 554.0$ $c t_{Ret} = 3.21$ 分

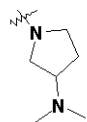
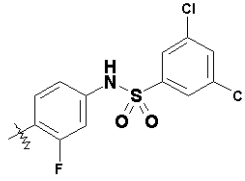
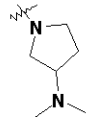
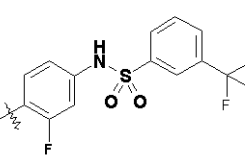
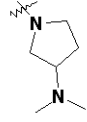
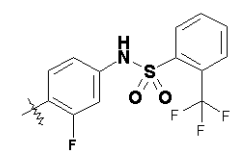
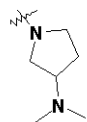
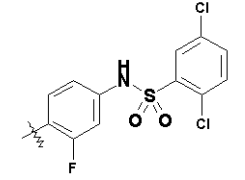
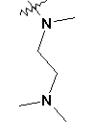
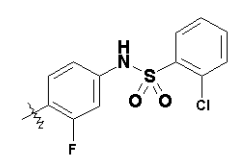
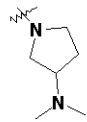
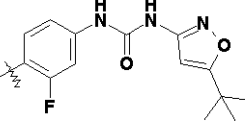
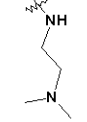
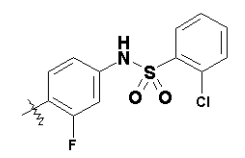
10

20

30

40

【表 8】

42			$M^+ = 592.0$ ${}^c t_{Ret} = 3.51\text{分}$
43			$M+H = 592.0$ ${}^c t_{Ret} = 2.73\text{分}$
44			$M-H = 590.3$ ${}^c t_{Ret} = 3.18\text{分}$
45			$M^+ = 592.0$ ${}^c t_{Ret} = 3.28\text{分}$
46			$M^+ = 547.0$ $164-165\text{ }^\circ\text{C}$
47			$M^+ = 549.0$ ${}^B t_{Ret} = 1.95\text{分}$
48			$M+H = 549.5$ $157-158\text{ }^\circ\text{C}$

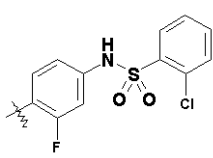
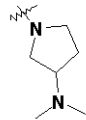
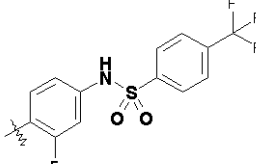
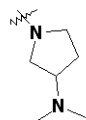
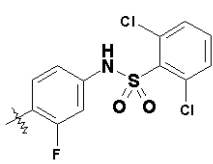
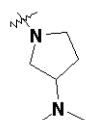
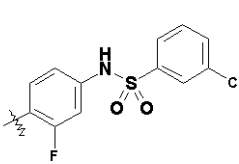
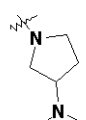
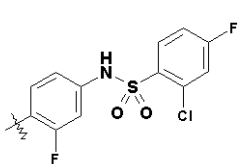
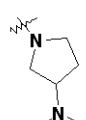
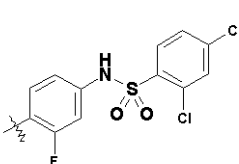
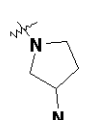
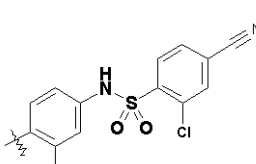
10

20

30

40

【表 9】

49			M+H = 563.5 159-160 ° C
50			M+H = 592.1 $\alpha t_{Ret} = 3.93$ 分
51			M+ = 592.0 $\alpha t_{Ret} = 3.72$ 分
52			M+ = 558.0 $\alpha t_{Ret} = 3.70$ 分
53			M+ = 576.3 $\alpha t_{Ret} = 3.34$ 分
54			M+ = 592.0 $\alpha t_{Ret} = 3.90$ 分
55			M+ = 579.0 $\alpha t_{Ret} = 3.30$ 分

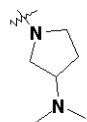
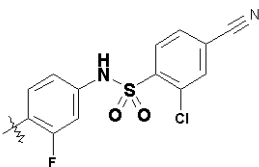
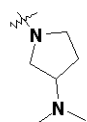
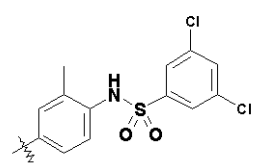
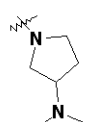
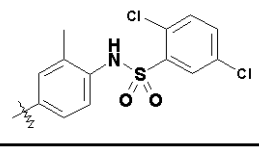
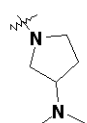
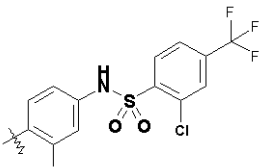
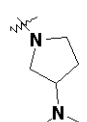
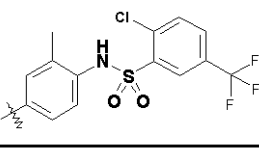
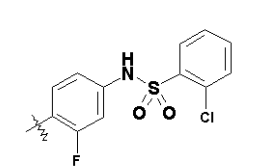
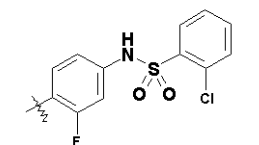
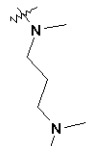
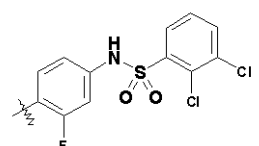
10

20

30

40

【表 10】

56			$M^+ = 583.0$ $c t_{Ret} = 3.35$ 分
57			$M^+ = 588.0$ $c t_{Ret} = 4.16$ 分
58			$M^+ = 588.0$ $c t_{Ret} = 2.57$ 分
59			$M^+ = 626.0$ $c t_{Ret} = 4.07$ 分
60			$M-H = 621.9$ $c t_{Ret} = 4.22$ 分
61			$M+H = 577.9$ $138-140^{\circ} \text{C}$
62			$M+H = 577.9$ $150-152^{\circ} \text{C}$
63			$M^+ = 595.5$ $143-146^{\circ} \text{C}$

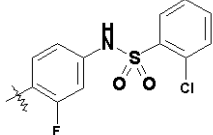
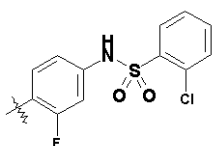
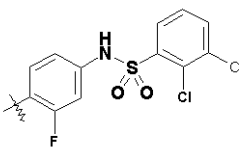
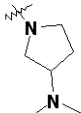
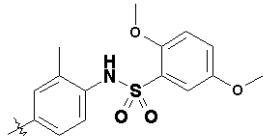
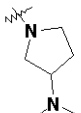
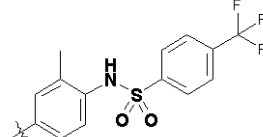
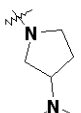
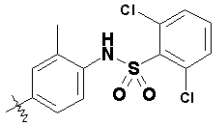
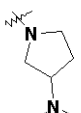
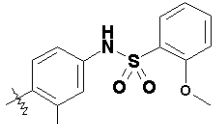
10

20

30

40

【表 1 1】

64			$M^+ = 502.0$ $270-271\text{ }^\circ\text{C}$
65			$M^+ = 490.0$ $279-280\text{ }^\circ\text{C}$
66			$M^+ = 567.5$ $168-170\text{ }^\circ\text{C}$
67			$M^+ = 580.1$ $t_{Ret} = 2.17\text{分}$
68			$M^+ = 588.0$ $t_{Ret} = 4.03\text{分}$
69			$M^+ = 588.0$ $t_{Ret} = 2.36\text{分}$
70			$M^+ H = 550.1$ $t_{Ret} = 2.53\text{分}$

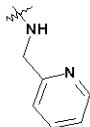
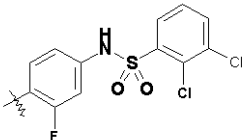
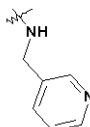
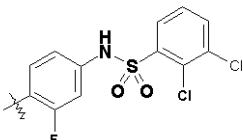
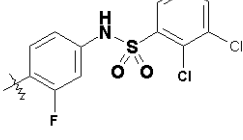
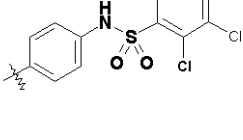
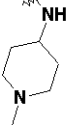
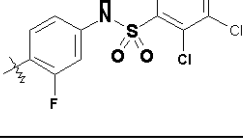
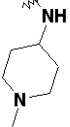
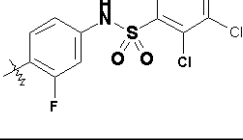
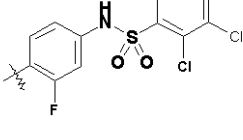
10

20

30

40

【表 1 2】

71			$M^+ = 586.0$ $t_{Ret} = 3.87\text{分}$
72			$M^+ = 586.0$ $t_{Ret} = 2.84\text{分}$
73			$M^+ = 567.0$ $t_{Ret} = 2.56\text{分}$
74			$M^+ = 549.0$ $t_{Ret} = 4.29\text{分}$
75			$M^+ = 592.1$ $t_{Ret} = 3.74\text{分}$
76			$M^+ = 592.1$ $t_{Ret} = 3.74\text{分}$
77			$M^+ H = 554.9$ $t_{Ret} = 4.14\text{分}$

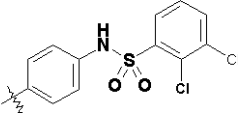
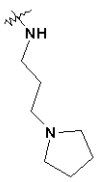
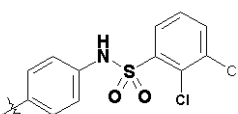
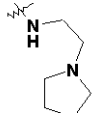
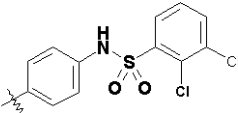
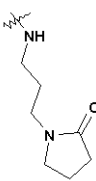
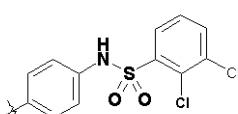
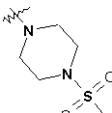
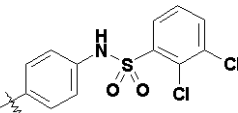
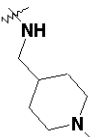
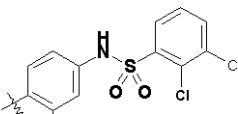
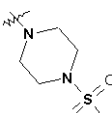
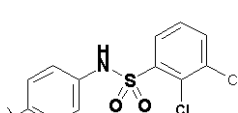
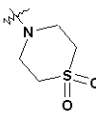
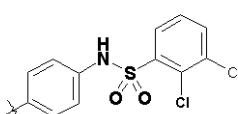
10

20

30

40

【表 1 3】

78			$M^+ = 535.0$ ${}^0t_{Ret} = 4.14\text{分}$
79			$M^+ = 588.2$ ${}^0t_{Ret} = 3.78\text{分}$
80			$M^+ = 574.1$ ${}^0t_{Ret} = 3.81\text{分}$
81			$M^+ = 601.9$ ${}^0t_{Ret} = 3.11\text{分}$
82			$M-H = 622.2$ ${}^0t_{Ret} = 3.78\text{分}$
83			$M^+ = 606.1$ ${}^0t_{Ret} = 3.78\text{分}$
84			$M^+ = 642.0$ ${}^0t_{Ret} = 4.06\text{分}$
85			$M^+ = 612.9$ ${}^0t_{Ret} = 2.94\text{分}$

10

20

30

40

【表 1 4】

86			$M^+ = 568.0$ $c t_{Ret} = 3.78$ 分
87			$M^+ = 588.0$ $c t_{Ret} = 2.45$ 分
88			$M^+ = 579.1$ $c t_{Ret} = 3.07$ 分
89			$M^+ = 622.1$ $c t_{Ret} = 3.76$ 分
90			$M^+ = 588.1$ $c t_{Ret} = 3.79$ 分
91			$M^+ = 593.2$ $c t_{Ret} = 3.70$ 分
92			$M^+ = 586.1$ $c t_{Ret} = 3.92$ 分
93			$M^+ = 606.1$ $c t_{Ret} = 3.78$ 分
94			$M^+ = 574.9$ $c t_{Ret} = 2.55$ 分

10

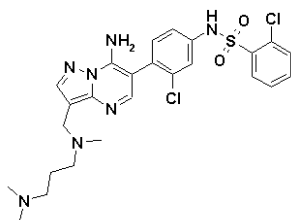
20

30

40

実施例 95 N-[4-(7-アミノ-3-{[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-メチル}-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

【化 28】



10

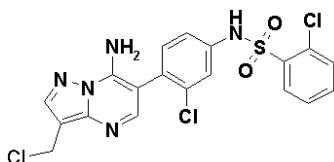
N-[4-(7-アミノ-3-クロロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド(195mg、0.40mmol)をTHF(4mL)に溶解し、N,N,N-トリメチル-1,3-プロピルジアミン(0.077mL、0.52mmol)を環境温度で添加する。反応を2時間攪拌し、次いで濃縮する。固体残渣をH₂Oに溶解し、希NaOHで希釈し、表題化合物の白色沈殿を得て、これを濾過により単離し、真空下で乾燥させる。¹H NMR(DMSO-d₆)8.33(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45-7.38(m, 4H), 6.98(m, 2H), 6.48(d, 1H), 4.61(s, 1H), 3.02(m, 2H), 3.01(s, 6H), 2.29(s, 3H), 2.19-2.14(m, 2H), 2.01-1.93(m, 2H).

【0170】

中間体 95.1 N-[4-(7-アミノ-3-クロロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド

20

【化 29】



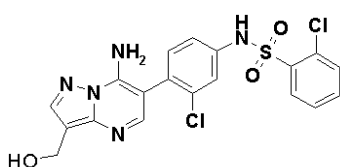
N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド(150mg、0.32mmol)をTHF(3mL)に溶解し、チオニルクロライド(0.154mL、1.29mmol)で環境温度で処理する。反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで水性後処理に付す。表題化合物を黄色固体として得て、これは直接次工程の対象とする。

30

【0171】

中間体 95.2 N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド

【化 30】



40

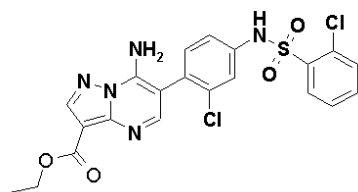
7-アミノ-6-[2-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ]-3-クロロ-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(500mg、0.98mmol)をTHF(6mL)に環境温度で溶解する。これをLAH(112mg、2.97mmol)で少しずつ処理し、2時間攪拌する。反応混合物を水性後処理に付す。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS: M+ = 463.6、HPLC: C t_R e_t = 1.00分。

【0172】

中間体 95.3 7-アミノ-6-[2-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ]-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル

50

【化 3 1】



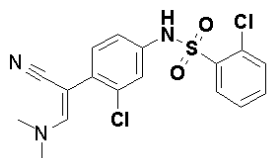
2-クロロ-N-[3-クロロ-4-((-1-シアノ-2-ジメチルアミノ-ビニル)フェニル)-ベンゼンスルホンアミド(3.3 g、8.0 mmol)をHCl/EtOH(1.25 M)に溶解し、5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1.2 g、8.0 mmol)で環境温度で処理する。次いで反応混合物を100℃で一晩攪拌し、再び環境温度に冷却する。それをH₂Oで希釈し、表題化合物の黄色沈殿を得て、これを濾過により単離し、高真空下で乾燥させて、黄色粉末を得る。ES-MS: M+ = 506.1; ¹H NMR(MeOH-d₄) 8.49(s, 1H), 8.23, (d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.63(d, 2H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.27(d, 1H), 4.39(d, 2H), 1.42(t, 3H)。

10

【0173】

中間体 95.4 2-クロロ-N-[3-クロロ-4-((-1-シアノ-2-ジメチルアミノ-ビニル)フェニル)-ベンゼンスルホンアミド

【化 3 2】



20

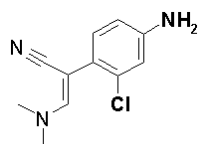
(Z)-2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル(1.57 g、7.1 mmol)をピリジン(30 mL)に溶解する。2-クロロベンゼンスルホンクロライド(0.98 mL、7.1 mmol)を環境温度で滴下し、反応混合物を45分間攪拌する。それを減圧下で濃縮し、残存粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、勾配CH₂Cl₂/MeOH: 0-5% MeOHで精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS: M+ = 341.9、HPLC: C_t R_e t = 2.27分。

30

【0174】

中間体 95.5 (Z)-2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル

【化 3 3】



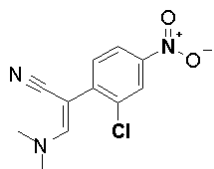
(Z)-2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル(2.9 g、11.5 mmol)をMeOH(150 mL)に溶解し、大気圧および環境温度で4時間ラネイニッケル(0.8 g)での水素化に付す。次いで、反応混合物をセライトのパッドで濾過する。濾液を濃縮し、高真空下乾燥させて、表題化合物を褐色固体として得る。ES-MS: M+ = 222.1、HPLC: C_t R_e t = 1.61分

40

【0175】

中間体 95.6 (Z)-2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル

【化 3 4】



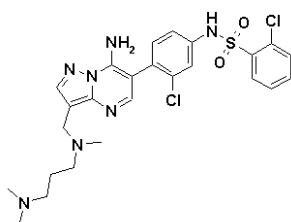
2-クロロ-4-ニトロフェニル)-アセトニトリル(WO 2005/054238、実施例 57b 参照; 5.5 g、26 mmol)をトルエン(55 mL)に溶解し、ジメトキシメチル-ジメチルアミン(3.0 g、26 mmol)で処理する。反応混合物を続いて6時間加熱還流し、再び r t に冷却し、濃縮して、表題化合物を褐色油状物として得て、それを次工程に直接使用した。E S-M S: M + = 253.7; ¹H NMR(CDCl₃)7.96(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.37(s, 1H)。

10

【0176】

実施例 96 N-[4-(7-アミノ-3-{[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-メチル}-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-2-クロロベンゼンスルホンアミド

【化 3 5】



20

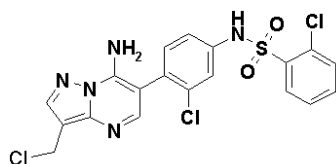
N-[4-(7-アミノ-3-クロロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド(195 mg、0.40 mmol)をT H F(4 mL)に溶解し、N,N,N-トリメチル-1,3-プロピルジアミン(0.077 mL、0.52 mmol)を環境温度で添加する。反応を2時間攪拌し、次いで濃縮する。固体残渣をH₂Oに溶解し、希N a O Hで塩基性化して、表題化合物の白色沈殿を得て、これを濾過により単離し、真空下で乾燥させる。¹H NMR(DMSO-d₆)8.33(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45-7.38(m, 4H), 6.98(m, 2H), 6.48(d, 1H), 4.61(s, 1H), 3.02(m, 2H), 3.01(s, 6H), 2.29(s, 3H), 2.19-2.14(m, 2H), 2.01-1.93(m, 2H)。

30

【0177】

中間体 96.1 N-[4-(7-アミノ-3-クロロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド

【化 3 6】



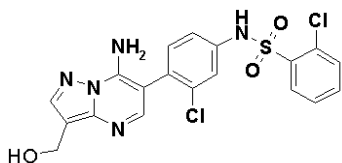
40

N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド(150 mg、0.32 mmol)をT H F(3 mL)に溶解し、チオニルクロライド(0.154 mL、1.29 mmol)で環境温度で処理する。反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで水性後処理に付す。表題化合物を黄色固体として得て、これを直接次工程に付す。

【0178】

中間体 96.2 (式XIIIの化合物) N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド

【化 37】



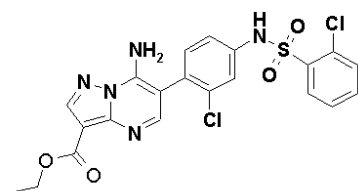
7-アミノ-6-[2-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(500 mg、0.98 mmol)をTHF(6 mL)に環境温度で溶解する。それをLAH(112 mg、2.97 mmol)で少しずつ処理し、2時間攪拌する。反応混合物を水性後処理に付す。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS: M+=463.6、HPLC: $t_{R\text{et}}$ = 1.00分。

10

【0179】

中間体96.3(式XIIの化合物) 7-アミノ-6-[2-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-3-クロロフェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル

【化 38】



20

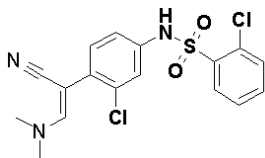
2-クロロ-N-[3-クロロ-4-((-1-シアノ-2-ジメチルアミノ-ビニル)フェニル)-ベンゼンスルホンアミド(3.3 g、8.0 mmol)をHCl/EtOH(1.25 M)に溶解し、5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1.2 g、8.0 mmol)で環境温度で処理する。次いで、反応混合物を100℃で一晩攪拌し、再び環境温度に冷却する。それをH₂Oで希釈し、表題化合物の黄色沈殿を得てこれを濾過により単離し、高真空下乾燥させて、黄色粉末を得る。ES-MS: M+=506.1; ¹H NMR(MeOH-d₄) 8.49(s, 1H), 8.23, (d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.63(d, 2H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.27(d, 1H), 4.39(d, 2H), 1.42(t, 3H)。

30

【0180】

中間体96.4 2-クロロ-N-[3-クロロ-4-((-1-シアノ-2-ジメチルアミノ-ビニル)フェニル)-ベンゼンスルホンアミド

【化 39】



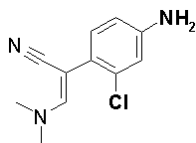
40

(Z)-2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル(1.57 g、7.1 mmol)をピリジン(30 mL)に溶解する。2-クロロベンゼンスルホニルクロライド(0.98 mL、7.1 mmol)を環境温度で滴下し、反応混合物を45分間攪拌する。それを減圧下で濃縮し、残存粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、勾配CH₂Cl₂/MeOH: 0-5% MeOH)で精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS: M+=341.9、HPLC: $t_{R\text{et}}$ = 2.27分。

【0181】

中間体96.5 (Z)-2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル

【化 4 0】



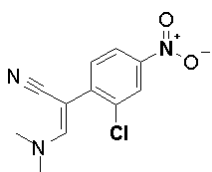
(Z)-2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル(2.9 g、11.5 mmol)をMeOH(150 mL)に付し、大気圧および環境温度で4時間ラネイニッケル(0.8 g)での水素化に付す。次いで、反応混合物をセライトのパッドで濾過する。濾液を濃縮し、高真空下乾燥させて、表題化合物を褐色固体として得る。ES-MS: M+ = 222.1、HPLC: $t_{R\text{et}}$ = 1.61分

10

【0182】

中間体96.6 (Z)-2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-ジメチルアミノアクリロニトリル

【化 4 1】



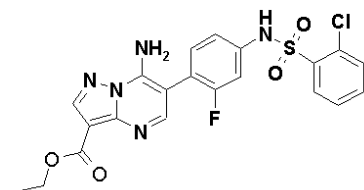
2-クロロ-4-ニトロフェニル)-アセトニトリル(WO2005/054238、実施例57b参照; 5.5 g、26 mmol)をトルエン(55 mL)に溶解し、ジメトキシメチルジメチルアミン(3.0 g、26 mmol)で処理する。反応混合物を続いて6時間加熱還流し、再びrtに冷却し、濃縮して、表題化合物を褐色油状物として得て、それを次工程に直接使用する。ES-MS: M+ = 253.7; ^1H NMR(CDCl₃) 7.96(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.37(s, 1H)。

20

【0183】

実施例97(式XIIの化合物 - 式Iの化合物の中間体としてまた有用): 7-アミノ-6-[2-クロロベンゼンスルホニルアミノ]-3-フルオロフェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル

【化 4 2】



30

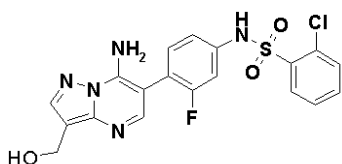
表題化合物を、中間体96.3に準じて、2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-アセトニトリル(WO2005/054238参照)から出発して製造する。ES-MS: M+ = 490.9、m.p. 271-273 °C

【0184】

40

実施例98(式XIIIの化合物 - 式Iの化合物の中間体としてまた有用): N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル]-2-クロロベンゼンスルホンアミド

【化 4 3】



表題化合物を、中間体96.2に準じて、7-アミノ-6-[2-クロロベンゼンスル

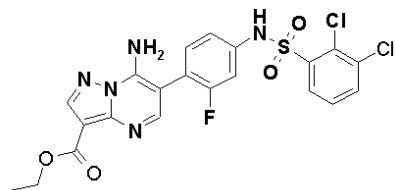
50

ホニルアミノ)－3－フルオロフェニル]－ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン－3－カルボン酸エチルエステルから製造する。ES－MS：M⁺＝448.6、m.p. 204－208℃

【0185】

実施例99(式XIIの化合物－式Iの化合物の中間体としてまた有用)：7－アミノ－6－[2,3－ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)－3－フルオロフェニル]－ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン－3－カルボン酸エチルエステル

【化44】



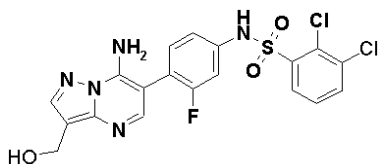
10

表題化合物を、中間体96.3に準じて、2－フルオロ－4－ニトロフェニル)－アセトニトリル(WO2005/054238参照)および2,3－ジクロロベンゼンスルホニルクロライドから出発して製造する。ES－MS：M⁺＝525.4、m.p. 200－205℃

【0186】

実施例100(式XIIIの化合物－式Iの化合物の中間体としてまた有用)：N－[4－(7－アミノ－3－ヒドロキシメチル－ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン－6－イル)－3－フルオロフェニル]－2,3－ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化45】



20

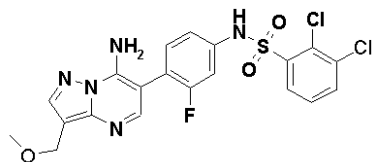
表題化合物を、中間体96.2に準じて、7－アミノ－6－[2,3－ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)－3－フルオロフェニル]－ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン－3－カルボン酸エチルエステルから製造する。ES－MS：M⁺＝481.6；HPLC：B t R e t＝2.00分。

30

【0187】

実施例101(エーテル化ヒドロキシを有する式XIIIの化合物の例)：N－[4－(7－アミノ－3－メトキシメチル－ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン－6－イル)－3－フルオロフェニル]－2,3－ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化46】



40

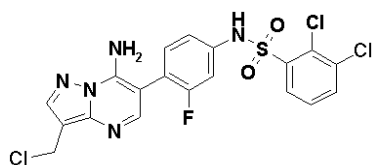
表題化合物を、実施例96に準じて、N－[4－(7－アミノ－3－クロロメチル－ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン－6－イル)－2,3－ジクロロフェニル]－ベンゼンスルホンアミドのMeOHでrtでの直接のクエンチングにより製造する。ES－MS：M⁺＝495.6；¹H NMR(MeOH-d₄)8.19(d, 1H), 8.09(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.11-7.09(m, 1H), 7.08(s, 1H), 4.63(s, 2H), 3.36(s, 3H)。HPLC：B t R e t＝2.03分。

【0188】

中間体101.1：N－[4－(7－アミノ－3－クロロメチル－ピラゾロ[1,5-a]ピリ

50

ミジン-6-イル)-2,3-ジクロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミド
【化47】

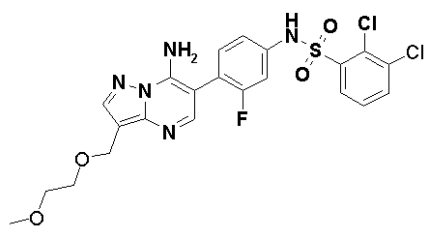


中間体96.1に準じて、N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミドから製造し、次工程に直接使用する。

10

【0189】

実施例102:(エーテル化ヒドロキシを有する式XIIIの化合物の例)N-[4-(7-アミノ-3-(2-メトキシエトキシメチル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド
【化48】



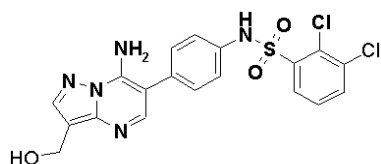
20

表題化合物を、実施例96に準じて、N-[4-(7-アミノ-3-クロロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジクロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミドのメトキシエタノールでのrtでの直接クエンチングにより製造する。ES-MS:M+=539.8; ¹H NMR(MeOH-d₄)8.19(d, 1H), 8.11(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.11-7.09(m, 1H), 7.08(s, 1H), 4.71(s, 2H), 3.66-3.63(m, 2H), 3.55-3.52(m, 2H)3.28(s, 3H)。HPLC: B t_{Ret} = 2.09分。

【0190】

実施例103:(式XIIIの化合物の例)N-[4-(7-アミノ-3-ヒドロキシメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-フェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド
【化49】

30



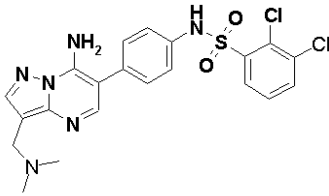
表題化合物を、中間体96.2に準じて、7-アミノ-6-[2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホニルアミノ]-フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(中間体1.1)から製造する。ES-MS:M+=463.7; HPLC: B t_{Ret} = 1.99分

40

【0191】

実施例104:N-[4-(7-アミノ-3-ジメチルアミノメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-フェニル]-2,3-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド

【化 5 0】



表題化合物を、実施例 9 6 に準じて、N-[4-(7-アミノ-3-クロロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジクロロフェニル]-ベンゼンスルホンアミドから、ジメチルアミンの 2 M THF 溶液で r t での直接クエンチングにより製造する。E S-M S : M + = 4 4 5 . 7 ; H P L C : B t R e t = 1 . 9 4 分。

10

【0 1 9 2】

実施例 1 0 5 : 軟カプセル

各々上記の実施例のいずれか一つに記載の式 I の化合物の 0 . 0 5 g を活性成分として含む 5 0 0 0 個の軟ゼラチンカプセルを、以下の通り製造する：

【表 1 5】

組成

活性成分	2 5 0 g
ラウログリコール	2 リットル

20

製剤法：粉碎した活性成分を Lauroglykol T m ¥ M (プロピレングリコールラウレート、Gattefosse S.A., Saint Priest, France) に溶解し、湿式粉碎機で粉碎して約 1 ~ 3 µm の粒子径とする。次いで、混合物の 0 . 4 1 9 g ずつを、カプセル充填機を使用してゼラチンカプセルに入れる。

【0 1 9 3】

実施例 1 0 6 : 式 I の化合物を含む錠剤

活性成分として、実施例 1 ~ 1 0 4 のいずれか一つの式 I の化合物を 1 0 0 mg 含む錠剤を、以下の組成で、標準法に従い製造する：

【表 1 6】

組成

活性成分	1 0 0 mg
結晶性ラクトース	2 4 0 mg
Avicel	8 0 mg
PVPPXL	2 0 mg
Aerosil	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

	4 4 7 mg

30

製造：活性成分を担体物質と混合し、打錠機的手段により圧縮する (Korsch EK0, Stempel durchmesser 10mm)。

40

Avicel (登録商標) は、微結晶性セルロース (FMC, Philadelphia, USA) である。PVPPXL は、架橋ポリビニルピロリドン (BASF, Germany) である。Aerosil (登録商標) は二酸化ケイ素 (Degussa, Germany) である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/002954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/070431 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLD GUIDO [CH]; FLOERSHE) 4 August 2005 (2005-08-04) claim 1	1-20
P, A	WO 2007/009773 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; IMBACH PATRICIA [CH]; FUR) 25 January 2007 (2007-01-25) claims 1,6	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 August 2007		04/09/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/002954**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17, 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17, 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/002954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005070431 A	04-08-2005	AR 049769 A1	06-09-2006
		AU 2005205915 A1	04-08-2005
		BR PI0507071 A	19-06-2007
		CA 2552885 A1	04-08-2005
		CN 1909908 A	07-02-2007
		EP 1708710 A1	11-10-2006
		KR 20070009546 A	18-01-2007
WO 2007009773 A	25-01-2007	NONE	

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 9/00

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(72)発明者 アンドレア・ファウペル

スイス、ツェーハー 4 1 2 5 リーヘン、リュートィリング 2 3 番

(72)発明者 パトリツィア・イムバッハ

スイス、ツェーハー 4 3 0 3 カイザーアウグスト、マッテンヴェーク 7 番

(72)発明者 パスカル・フュレ

フランス、エフ 6 8 8 0 0 タン、リュ・ドゥ・ラ・フォレ 1 9 番

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF03 GG04 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZB26 ZC20