

(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2012-508690

(P2012-508690A)

(43) 公表日 平成24年4月12日 (2012.4.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 2 0	4 C O 5 0
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 5
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 7	
A61K 31/4985 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 120 頁) 最終頁に続く		

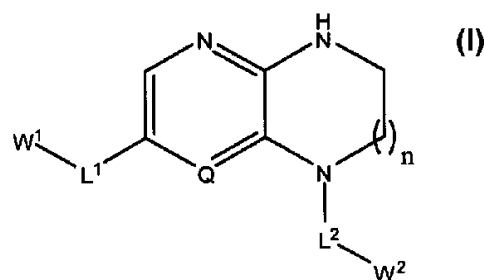
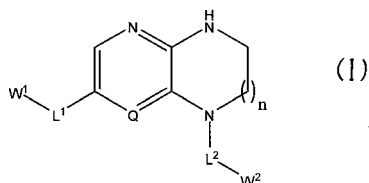
(21) 出願番号	特願2011-535570 (P2011-535570)	(71) 出願人	500430383
(86) (22) 出願日	平成21年11月12日 (2009.11.12)		アリアド・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月7日 (2011.7.7)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ州02139、ケンブリッジ、ランズダウン・ストリート26
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/006057	(74) 代理人	100081352
(87) 国際公開番号	W02010/056311		弁理士 広瀬 章一
(87) 国際公開日	平成22年5月20日 (2010.5.20)	(72) 発明者	ホワン、ウェイ・シェン
(31) 優先権主張番号	61/198,995		アメリカ合衆国、マサチューセッツ州01720、アクトン、モヒガン・ロード8
(32) 優先日	平成20年11月12日 (2008.11.12)	(72) 発明者	トーマス、アール・マシュー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ州02067、シャロン、マッサボーグ・アベニュー419
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としてのピラジノピラジンおよび誘導体

(57) 【要約】

本発明は下記一般式で示される化合物（式中、各変動記号の意味は明細書に定義されている通り）及びそれらの製造及び用途に関する。

【化145】

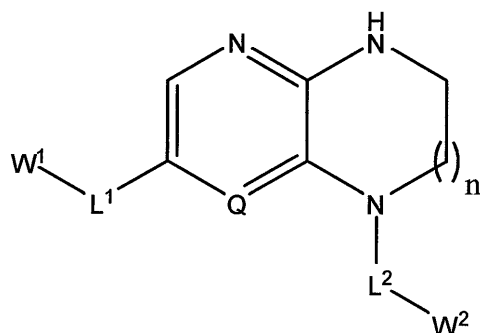


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 I で示される化合物、並びにその互変異性体及び薬剤に許容される塩及び溶媒和物。

【化 1 4 0】



一般式 I

式中、

W¹は、アリール基、3～8員炭素環式基、又は炭素原子とO、N、P(O)及びS(O)_rから独立して選ばれた1～4個のヘテロ原子とを含む5、6又は7員ヘテロ環若しくはヘテロアリール環基を表し、W¹は場合により1～5個のR^a基で置換されていてもよく；

W²は、アリール基又は炭素原子とO、N、P(O)及びS(O)_rから独立して選ばれた1～3個のヘテロ原子とを含む5又は6員ヘテロアリール環基を表し、W²は場合により1～5個のR^b基で置換されていてもよく；

Qは、N又はCR^cであり；

L¹およびL²は、単結合、C₁₋₆-アルキル、O-C₀₋₆-アルキル、NR¹-C₀₋₆-アルキル、C(O)NR¹-C₀₋₆-アルキル、NR¹C(O)-C₀₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₀₋₆-アルキル-S(O)_r、C₀₋₆-アルキル-S(O)₂NR¹、C₀₋₆-アルキル-NR¹S(O)₂、C(O)-C₀₋₆-アルキル、OC(O)NR¹-C₀₋₆-アルキル、NR¹C(O)O-C₀₋₆-アルキル、NR¹C(O)NR¹-C₀₋₆-アルキルよりなる群から独立して選ばれ；リンカーL¹およびL²はどちらの向きに含まれていてもよく；

R^aおよびR^bは、ハロゲン、-CN、-NO₂、-R¹、-OR²、-O-NR¹R²、-NR¹R²、-NR¹-NR¹R²、-NR¹-OR²、-C(O)YR²、-OC(O)YR²、-NR¹C(O)YR²、-SC(O)YR²、-NR¹C(=S)YR²、-OC(=S)YR²、-C(=S)YR²、-YC(=NR¹)YR²、-YC(=N-OR¹)YR²、-YC(=N-NR¹R²)YR²、-YP(=O)(YR³)(YR³)、-Si(R³)₃、-NR¹SO₂R²、-S(O)_rR²、-SO₂NR¹R²、及び-NR¹SO₂NR¹R²よりなる群から独立して選ばれ、或いは2つの隣接R^a又は2つの隣接R^bは、それらが結合している原子と共に、場合により置換されていてもよく、N、O、P(O)及びS(O)_rから選ばれた0～3個のヘテロ原子を含む5、6又は7員の飽和、部分飽和又は不飽和環を形成していてもよく；

R^cは、ハロゲン、-R³、-OR²および-SR²よりなる群から選ばれ；

ここで、各Yは独立して、単結合、-O-、-S-又は-NR¹-であり；

rは0、1又は2であり；

nは1又は2であり；

R¹及びR²は出てくるごとに独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロ環基及びヘテロアリールから選ばれ；

R³は出てくるごとに独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロ環基及びヘテロアリールから

10

20

30

40

50

選ばれるか；

或いは、各 NR^1R^2 部分は、N、O、P(O)及び S(O)_r から選ばれた0～2個の追加ヘテロ原子を含有する、場合により置換されていてもよい、飽和、部分飽和又は不飽和の5、6又は7員環であってもよく；

上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロ環部分は場合により置換されていてもよい。

【請求項2】

nが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

nが2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

QがNである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

Qが CR^c である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R^c がアルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^c がハロゲンである、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

L^1 が単結合である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

L^1 が C(O)C_{0-6} アルキルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

L^1 が C(O)NHC_{0-6} アルキルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

W^1 がアリールである、請求項1～3及び8～10のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

W^1 が5又は6員環ヘテロアリールである、請求項1～3及び8～10のいずれかに記載の化合物。

【請求項13】

W^1 が5、6又は7員環のヘテロ環基である、請求項1～3及び8～10のいずれかに記載の化合物。

【請求項14】

W^1 が3～8員環炭素環式基である、請求項1～3及び8～10のいずれかに記載の化合物。

【請求項15】

L^2 が CH_2 又は $\text{CH}(\text{CH}_3)$ である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項16】

L^2 が CH_2 である、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

下記一般式で示される請求項15に記載の化合物。

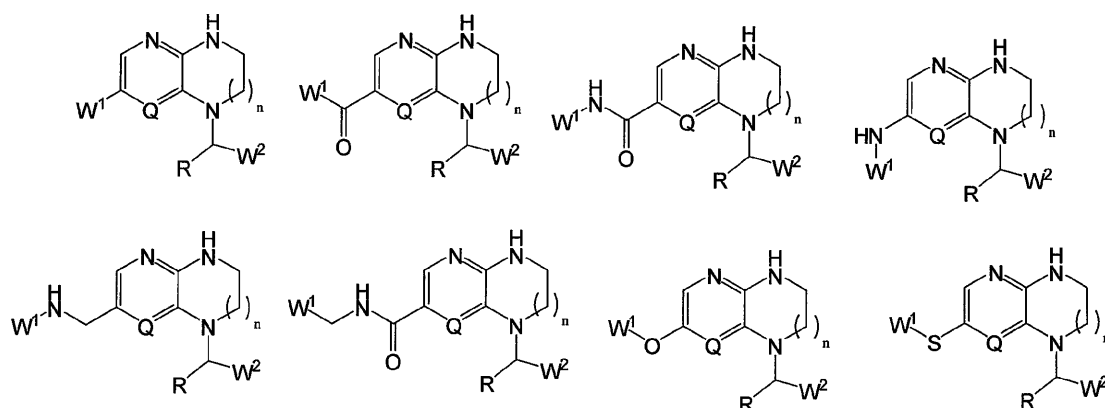
10

20

30

40

【化 1 4 1】



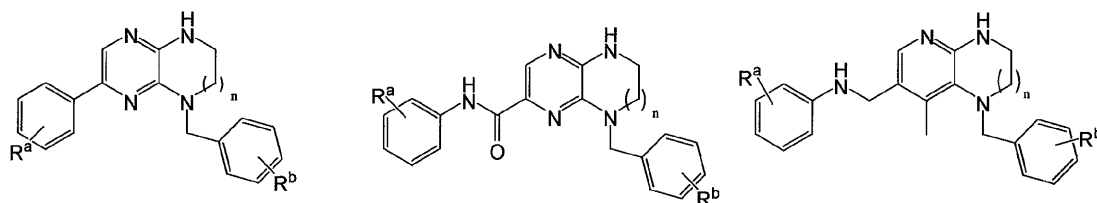
10

式中、RはCH₃又はHである。

【請求項 1 8】

下記一般式で示される請求項 1 5 に記載の化合物。

【化 1 4 2】

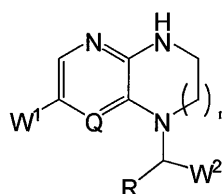


20

【請求項 1 9】

下記一般式で示される請求項 1 7 に記載の化合物。

【化 1 4 3】



30

【請求項 2 0】

QがNである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

QがCR^cである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^cが低級アルキル又はハロゲンである、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

nが1である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

nが2である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

W¹及びW²が、それぞれ1～5個のR^a及び1～5個のR^bで場合により置換されていてもよいアリールであり、RがHである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

W¹が1～5個のR^aで場合により置換されていてもよい5若しくは6員環ヘテロアリー

50

ルであり、 W^2 が1～5個の R^b で場合により置換されていてもよいアリールであり、 R がHである、請求項19に記載の化合物。

【請求項27】

L^2 が $C(O)C_{0-6}$ アルキルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項28】

L^2 が $C(O)$ である、請求項27に記載の化合物。

【請求項29】

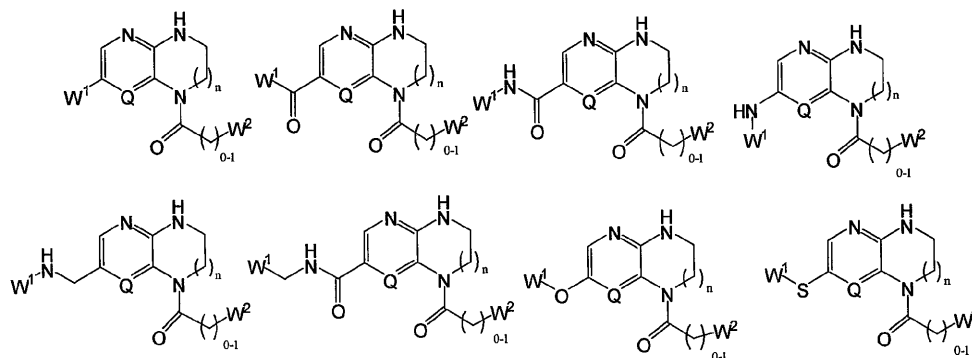
L^2 が $C(O)CH_2$ である、請求項27に記載の化合物。

【請求項30】

下記一般式で示される請求項27に記載の化合物。

10

【化144】



20

【請求項31】

W^1 及び W^2 が、それぞれ1～5個の R^a 及び1～5個の R^b で場合により置換されていてもよいアリールである、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

W^1 が1～5個の R^a で場合により置換されていてもよい5若しくは6員環ヘテロアリールであり、 W^2 が1～5個の R^b で場合により置換されていてもよいアリールである、請求項30に記載の化合物。

【請求項33】

Q がNである、請求項30に記載の化合物。

30

【請求項34】

Q が CR^c である、請求項30に記載の化合物。

【請求項35】

R^c が低級アルキル又はハロゲンである、請求項34に記載の化合物。

【請求項36】

n が1である、請求項30に記載の化合物。

【請求項37】

n が2である、請求項30に記載の化合物。

【請求項38】

治療有効量の請求項1～37のいずれかに記載の化合物又はその薬剤に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を哺乳動物に投与することからなる、がん治療を必要とする哺乳動物におけるがんを治療する方法。

40

【請求項39】

がんが、非小細胞型肺癌、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、食道がん、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、乳がん、横紋筋肉腫、未分化大細胞型リンパ腫、又は炎症性筋線維芽細胞性腫瘍である、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

請求項1～37のいずれかに記載の化合物又はその薬剤に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物、並びに製薬用担体、希釈剤若しくはビヒクルを含む組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規な群のピラジノピラジン化合物とガン及び他の疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは多様な細胞プロセスの調節に中心的な役割を果たし、細胞機能全体の制御を維持する大きな群のタンパク質である。そのようなキナーゼの一部の制限的ではないリストとしては、A L K、a b l、A k t、b c r-a b l、B l k、B r k、c
-k i t、c-m e t、c-s r c、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K
5、C D K 6、C D K 7、C D K 8、C D K 9、C D K 10、b R a f、c R a f 1、C
S K、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、E r k、P a k、f e s、F G
F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、F G F R 5、F g r、f l t-1、f l
t-3、F p s、F r k、F y n、H c k、I G F-1 R、I N S-R、J a k 1、J a
k 2、J a k 3、K D R、L c k、L y n、F A K、M E K、p 38、P D G F R、P I
K、P K C、P Y K 2、r o s、t i e、t i e 2、P i m-1、P 13 k、T R K及び
Z a p 70が挙げられる。異常なプロテインキナーゼ活性は、乾癬のような生命を脅かさない疾患から「がん」のような極めて深刻な疾患に及ぶいくつかの疾患に関係してきた。

【0003】

プロテインキナーゼのこの数の多さとプロテインキナーゼ関連疾患の数の多さを考えると、プロテインキナーゼ阻害剤として有用で、従って、プロテインチロシンキナーゼに関連する疾患の治療に有用な、高い選択性を有する新規な種類の化合物を提供することに対する要望は常に存在している。

【0004】

本発明は新規な群のピラジノピラジン化合物とガン及び他の疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【発明の概要】

【0005】

1. 本発明の化合物の一般的説明

本発明の化合物は、ガン（ガンの中でも、とりわけリンパ腫、充実性腫瘍及び白血病を含む）、中でも進行がん並びに1種若しくは2種以上の他の治療法に耐性又は治療抵抗性の症例を含むガンの治療用の薬剤組成物及び治療方法におけるそれらの使用を可能にする、有用な広範囲の生物学的及び薬理学的活性を有する。

【0006】

本発明は下記一般式 I で示される化合物、並びにその互変異性体及び薬剤に許容される塩及び溶媒和物を包含する。

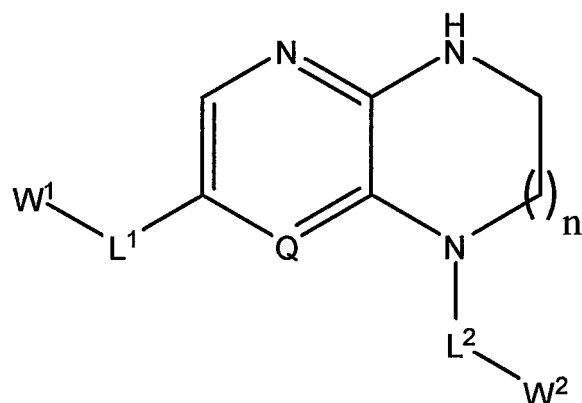
【0007】

10

20

30

【化 1】



一般式 I

【0008】

式中、

W¹は、アリール基、3～8員炭素環式基、又は炭素原子とO、N、P(O)及びS(O)_rから独立して選ばれた1～4個のヘテロ原子とを含む5、6又は7員ヘテロ環若しくはヘテロアリール環基を表し、W¹は場合により1～5個のR^a基で置換されていてもよく；

W²は、アリール基又は炭素原子とO、N、P(O)及びS(O)_rから独立して選ばれた1～3個のヘテロ原子とを含む5又は6員ヘテロアリール環基を表し、W²は場合により1～5個のR^b基で置換されていてもよく；

Qは、N又はCR^cであり；

L¹およびL²は、単結合、C₁₋₆-アルキル、O-C₀₋₆-アルキル、NR¹-C₀₋₆-アルキル、C(O)NR¹-C₀₋₆-アルキル、NR¹C(O)-C₀₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₀₋₆-アルキル-S(O)_r、C₀₋₆-アルキル-S(O)₂NR¹、C₀₋₆-アルキル-NR¹S(O)₂、C(O)-C₀₋₆-アルキル、OC(O)NR¹-C₀₋₆-アルキル、NR¹C(O)O-C₀₋₆-アルキル、NR¹C(O)NR¹-C₀₋₆-アルキルよりなる群から独立して選ばれ；リンカーL¹およびL²はどちらの向きに含まれていてもよく；

R^aおよびR^bは、ハロゲン、-CN、-NO₂、-R¹、-OR²、-O-NR¹R²、-NR¹R²、-NR¹-NR¹R²、-NR¹-OR²、-C(O)YR²、-OC(O)YR²、-NR¹C(O)YR²、-SC(O)YR²、-NR¹C(=S)YR²、-OC(=S)YR²、-C(=S)YR²、-YC(=NR¹)YR²、-YC(=N-OR¹)YR²、-YC(=N-NR¹R²)YR²、-YP(=O)(YR³)(YR³)、-Si(R³)₃、-NR¹SO₂R²、-S(O)_rR²、-SO₂NR¹R²、及び-NR¹SO₂NR¹R²よりなる群から独立して選ばれ、或いは2つの隣接R^a又は2つの隣接R^bは、それらが結合している原子と共に、場合により置換されていてもよく、N、O、P(O)及びS(O)_rから選ばれた0～3個のヘテロ原子を含む5、6又は7員の飽和、部分飽和又は不飽和環を形成していてもよく；

R^cは、ハロゲン、-R³、-OR²および-SR²よりなる群から選ばれ；

ここで、各Yは独立して、単結合、-O-、-S-又は-NR¹-であり；

rは0、1又は2であり；

nは1又は2であり；

R¹及びR²は出てくるごとに独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロ環基(=ヘテロサイクル)及びヘテロアリールから選ばれ；

R³は出てくるごとに独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロ環基及びヘテロアリールから選ばれるか；

或いは、各 NR^1R^2 部分は、N、O、P(O)及び S(O)_r から選ばれた追加の 0～2 個の追加ヘテロ原子を含有する、場合により置換されていてもよい、飽和、部分飽和又は不飽和の 5、6 又は 7 員環であってもよく；

上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロ環部分は場合により置換されていてもよい。

【0009】

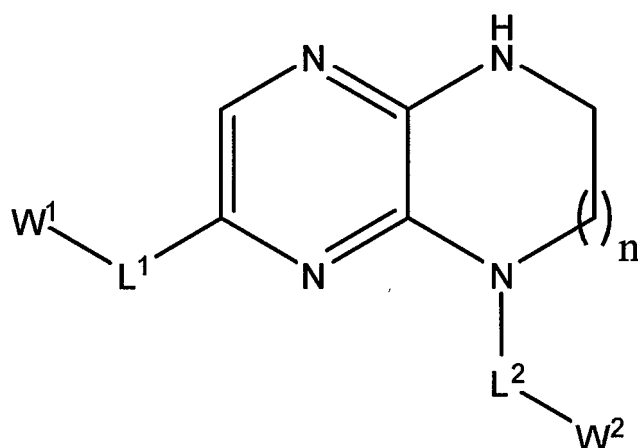
上記の各定義は、下記にさらに精密化及び例示され、特に指定のない範囲内においてその後に出てくる場合にもいつも適用される。

2. 化合物の特定化された種類とそれらの用途、一般説明

本発明で使用するのに特に興味ある 1 つの種類化合物は、Q が N である、上記パート 1 に記載した通りの一般式 I で示される化合物である。この種の化合物は次の一般式 I A で示される化合物により例示される。

【0010】

【化 2】



一般式 IA

【0011】

興味ある下位種としては、n が 1 である一般式 I A で示される化合物が挙げられる。

興味ある別の下位種としては n が 2 である一般式 I A で示される化合物が挙げられる。

別の興味ある下位種としては、 W^1 がアリールである一般式 I A で示される化合物が挙げられる。

【0012】

別の興味ある下位種としては、 W^1 が 5 又は 6 員環ヘテロアリールである一般式 I A で示される化合物が挙げられる。

別の興味ある下位種としては、 W^1 が 5、6 又は 7 員環のヘテロ環基である一般式 I A で示される化合物が挙げられる。

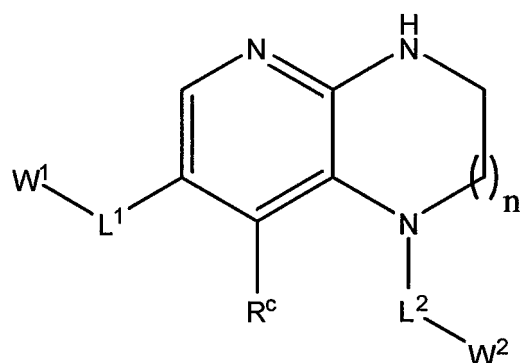
【0013】

別の興味ある下位種としては、 W^1 が 3～8 員環炭素環式基である一般式 I A で示される化合物が挙げられる。

別の種類の本発明で使用するのに特に興味ある化合物は、Q が CR^c である、上記の通りの一般式 I で示される化合物である。この種の化合物は次の一般式 I B で示される化合物により例示される。

【0014】

【化 3】



10

一般式 IB

【0015】

興味ある下位種としては、 n が1である一般式 I Bで示される化合物が挙げられる。

興味ある別の下位種としては n が2である一般式 I Bで示される化合物が挙げられる。

別の興味ある下位種としては、 W^1 がアリールである一般式 I Bで示される化合物が挙げられる。

20

【0016】

別の興味ある下位種としては、 W^1 が5又は6員環ヘテロアリールである一般式 I Bで示される化合物が挙げられる。

別の興味ある下位種としては、 W^1 が5、6又は7員環のヘテロ環基である一般式 I Bで示される化合物が挙げられる。

【0017】

別の興味ある下位種としては、 W^1 が3～8員環炭素環式基である一般式 I Bで示される化合物が挙げられる。

別の興味ある下位種として、 R^c がハロゲン又は低級アルキル（例えば、メチル、エチル）である一般式 I Bで示される化合物並びに既に述べた全ての下位種が挙げられる。

30

【0018】

以上に述べた種類および下位種の化合物について、 R^a 、 R^b 、 L^2 、 L^1 、 W^2 はパート1において上述した通りである。

特に興味ある一つの種類の化合物は、一般式 I A又は I Bにおいて L^1 が NR^1-C_{0-6} -アルキルである化合物である。

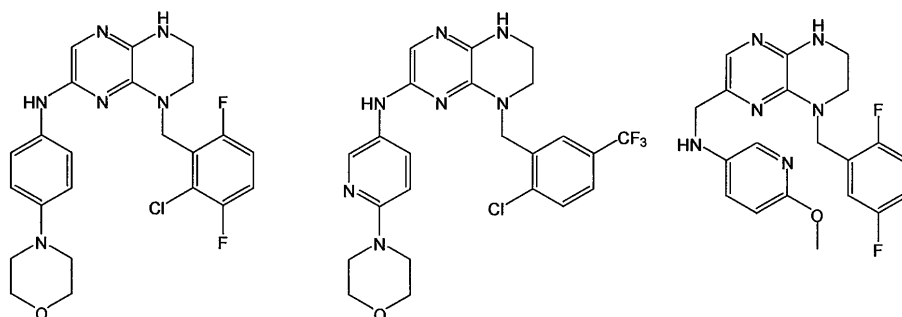
【0019】

この種類の化合物の代表例は、 n が1である次に示すタイプの化合物である。

【0020】

【化 4】

40



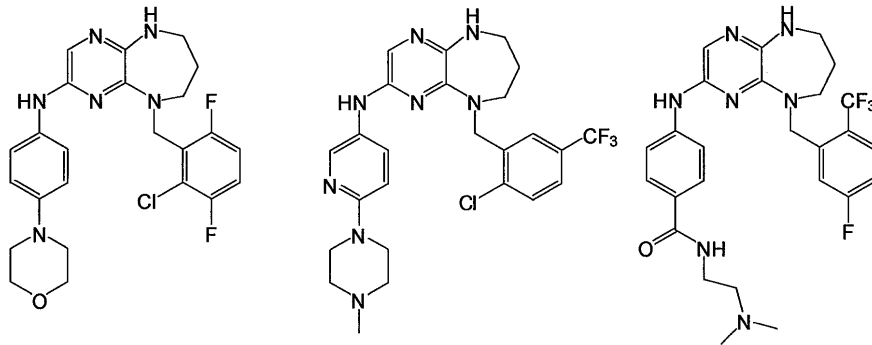
50

【0021】

この種類の別の代表例は、nが2である次に示すタイプの化合物である。

【0022】

【化5】



10

【0023】

別の態様では、本発明は、 L^1 が $O-C_{0-6}$ -アルキルである上述した一般式 I A 又は I B で示される化合物に関する。特に興味あるのは W^1 および W^2 がアリール又はヘテロアリールである化合物である。

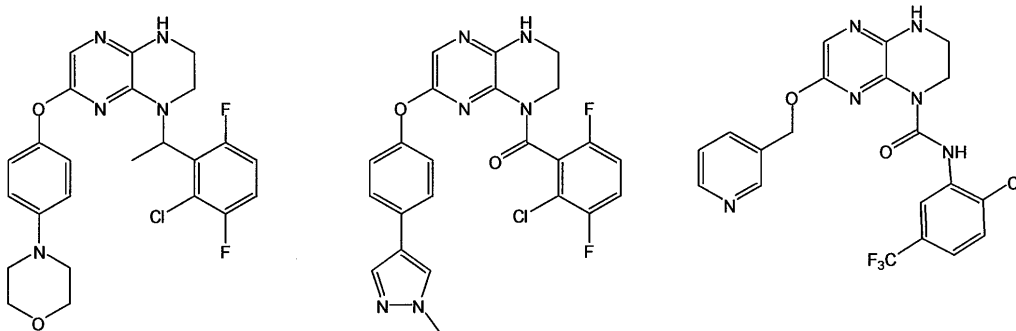
【0024】

この種類の代表例はnが1である次に示すタイプの化合物である。

20

【0025】

【化6】



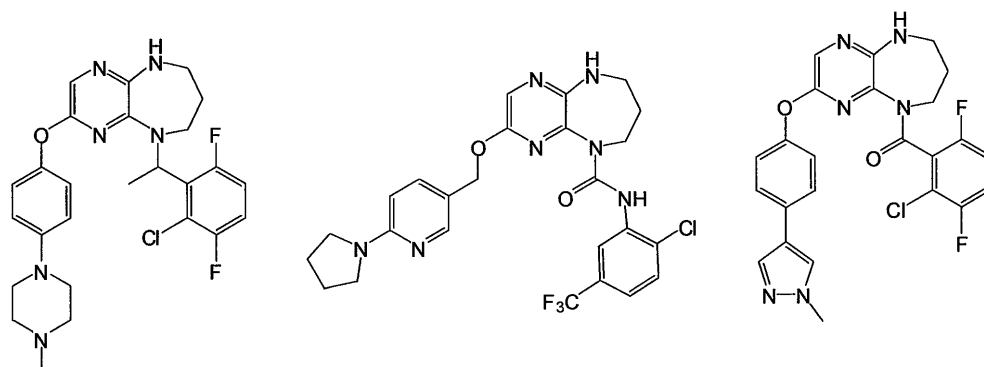
30

【0026】

この種類の別の代表例は、nが2である次に示すタイプの化合物である。

【0027】

【化7】



40

【0028】

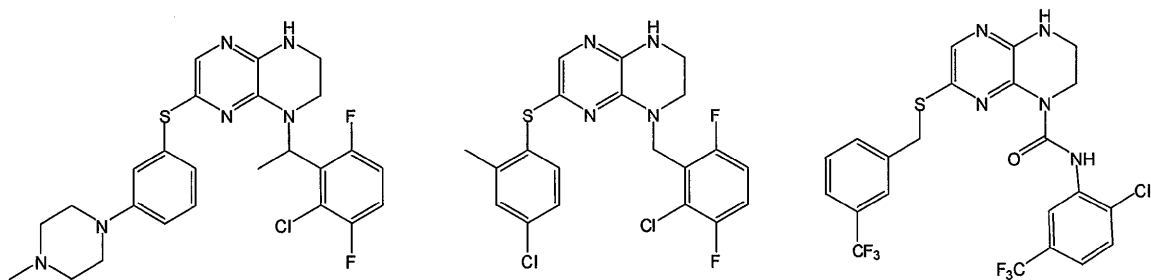
別の態様では、本発明は L^1 が $S-C_{0-6}$ -アルキルである上述した一般式 I A 又は I B で示される化合物に関する。

50

この種類の代表例は n が 1 である次に示すタイプの化合物である。

【0029】

【化8】



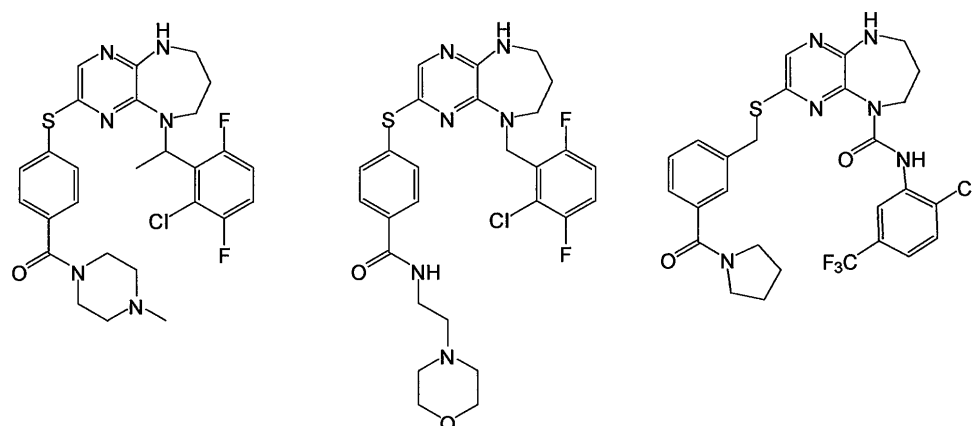
10

【0030】

この種類の別の代表例は、 n が 2 である次に示すタイプの化合物である。

【0031】

【化9】



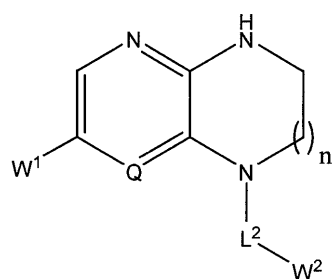
20

【0032】

別の態様では、本発明は L^1 が単結合である上述した一般式 I A 又は I B で示される化合物に関する。これは、次の一般式 I C で示される化合物により例示される。

【0033】

【化10】



一般式 IC

40

【0034】

さらに興味あるのは、 Q が N である一般式 I C で示される化合物である。

別の興味ある化合物は、 Q が $C R^c$ であり、 R^c が例えば低級アルキル又はハロゲンである化合物である。

50

【0035】

上記態様の1側面では、 n が1である一般式I Cで示される化合物である。この態様の別の側面では、 n が2である一般式I Cで示される化合物である。

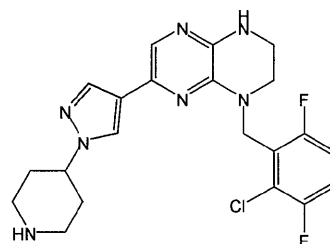
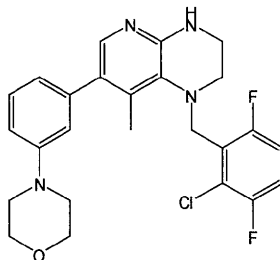
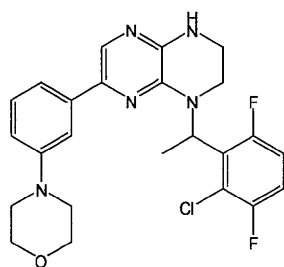
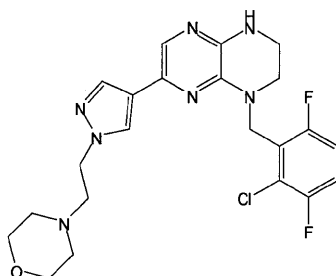
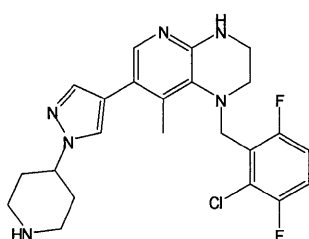
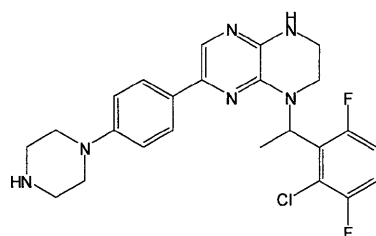
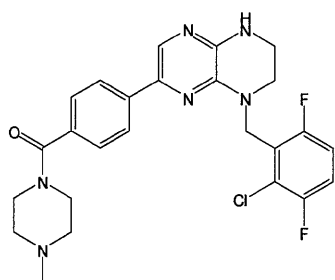
特に興味があるのは、 L^2 が C_{0-6} -アルキルである一般式I Cで示される化合物である。さらに興味あるのは、 L^2 が $CHCH_3$ 又は CH_2 であるこの種類の化合物である。さらに興味あるのは、 W^1 および W^2 が独立してアリール及びヘテロアリールから選ばれるこの種類及び下位種の化合物である。

【0036】

この種類の代表例は、 n が1である次に示すタイプの一般式I Cで示される化合物である。

【0037】

【化11】

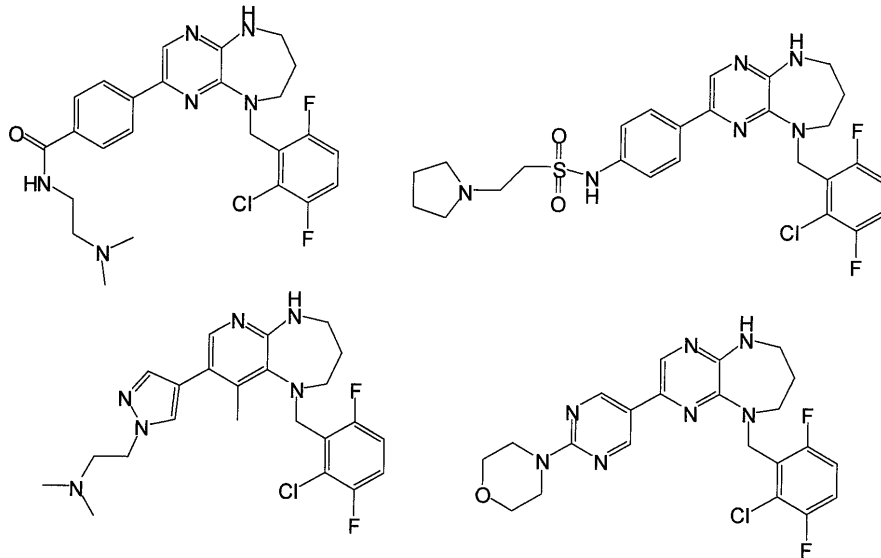


【0038】

この種類の別の代表例は、 n が2である次に示すタイプの一般式I Cで示される化合物である。

【0039】

【化 1 2】



10

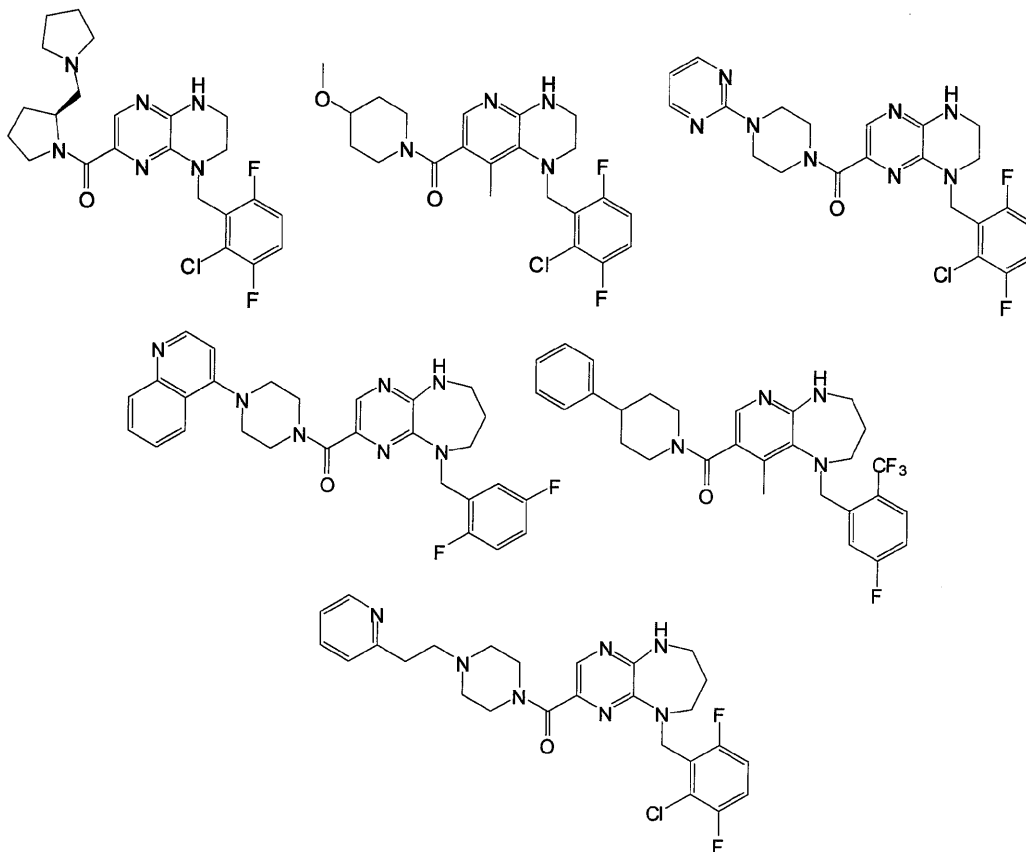
【0040】

一部の態様では、本発明は、 L^1 が $C(O)-C_{0-6}$ -アルキルである上述した一般式 I A 又は I B で示される化合物に関する。さらに興味あるのは W^1 が5～7員環ヘテロ環基であるこの種類の化合物である。この種類の代表例は下記タイプの化合物である。

20

【0041】

【化 1 3】



30

40

【0042】

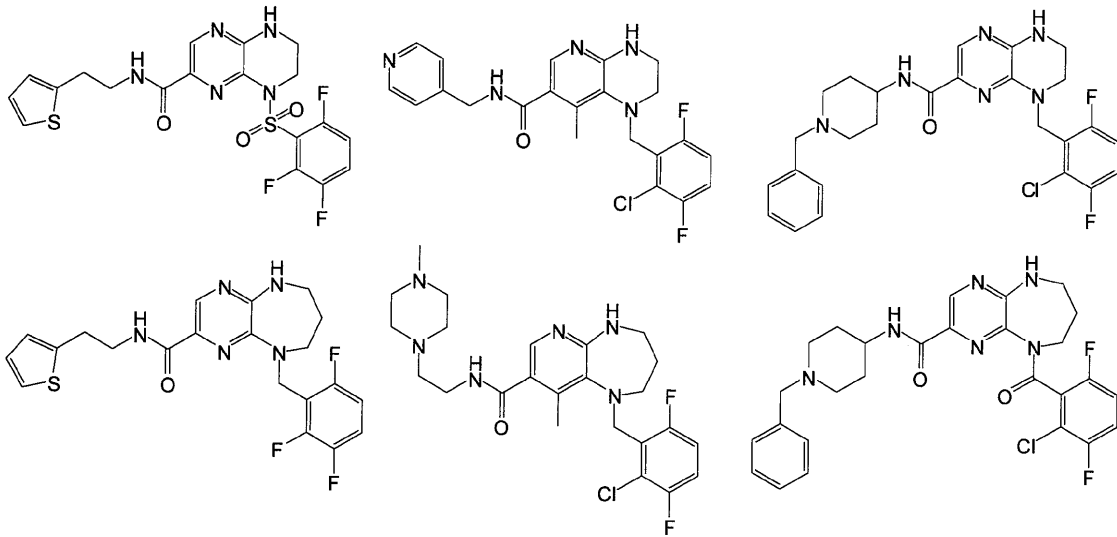
一部の態様では、本発明は、 L^1 が $C(O)-NH-C_{0-6}$ -アルキルである上述した一般式 I A 又は I B で示される化合物に関する。この種類の代表例は下記タイプの化合物であ

50

る。

【0043】

【化14】



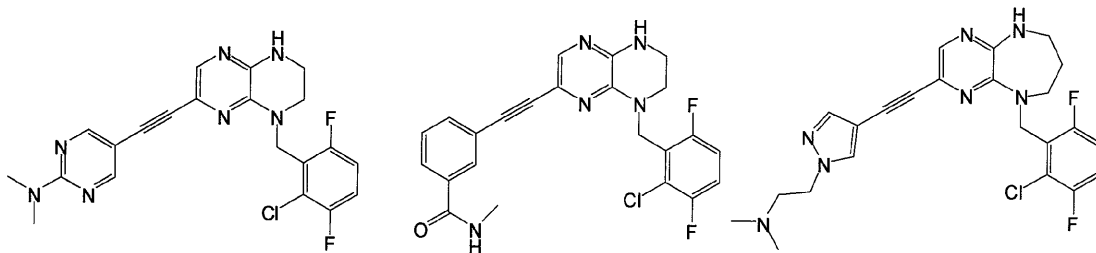
10

【0044】

一部の態様では、本発明は、 L^1 が C_2 -アルキニルである上述した一般式 I A 又は I B で示される化合物に関する。この態様の制限しない例としては下記化合物が挙げられる。

【0045】

【化15】



30

【0046】

1 態様において、 W^1 が、場合により 1～5 個の R^a で置換されていてもよいアリール（例えば、場合により置換されていてもよいフェニル）である、本発明の一般式 I A、I B、I C 又は他の種類及び下位種の化合物である。

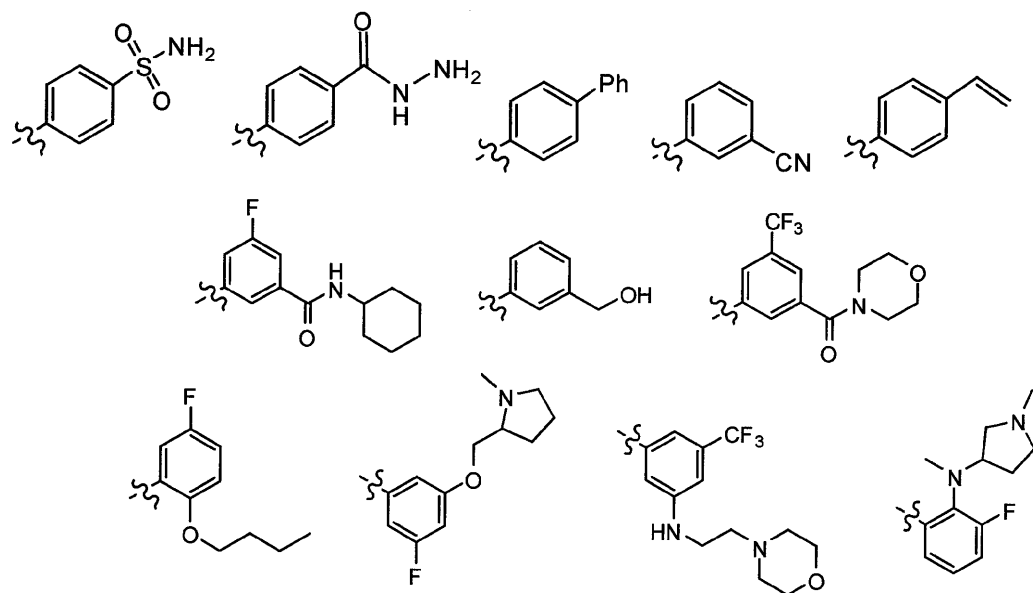
【0047】

R^a で置換されたフェニル部分の代表例を次に示す。

【0048】

40

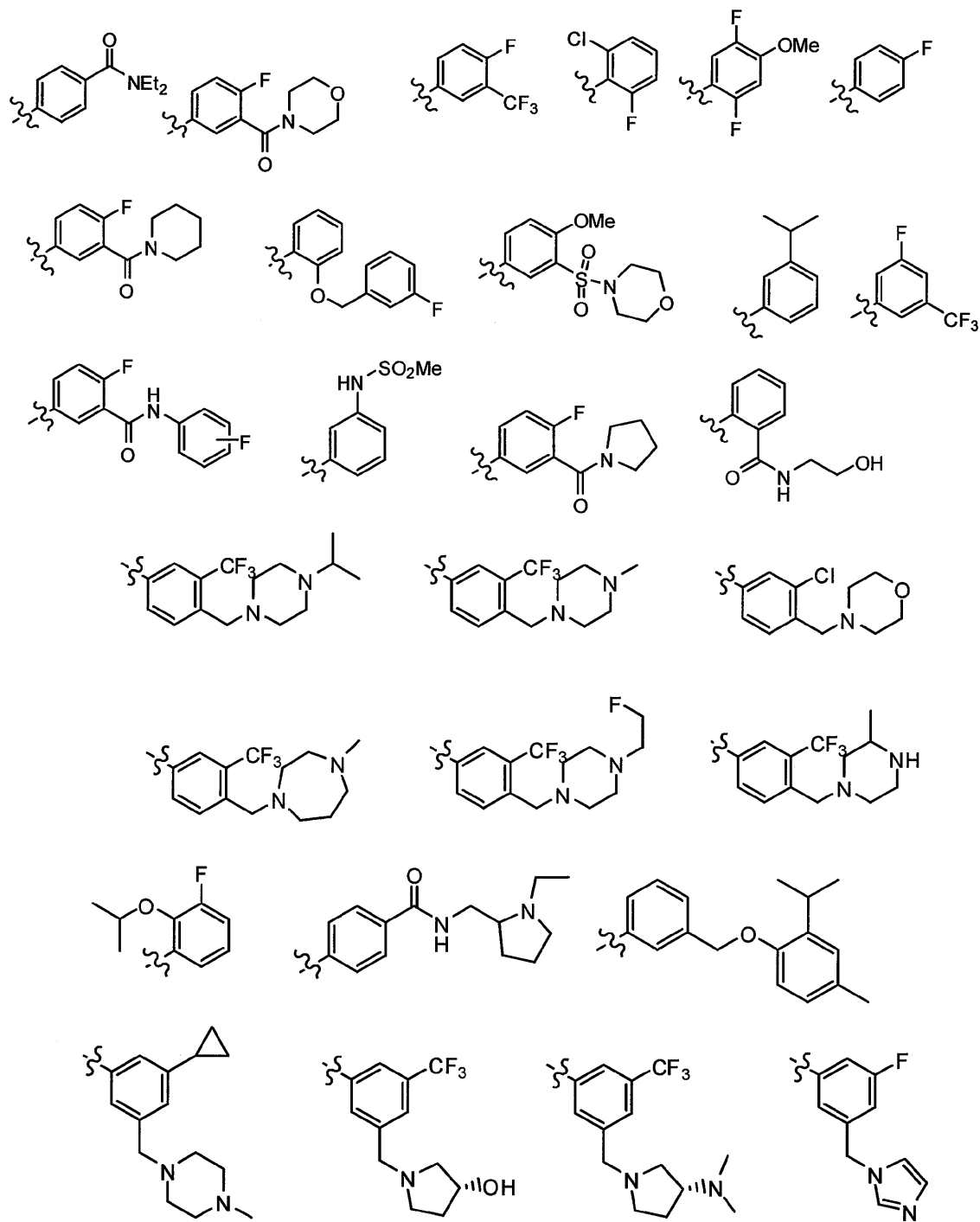
【化 1 6】



10

【 0 0 4 9 】

【化 17】



10

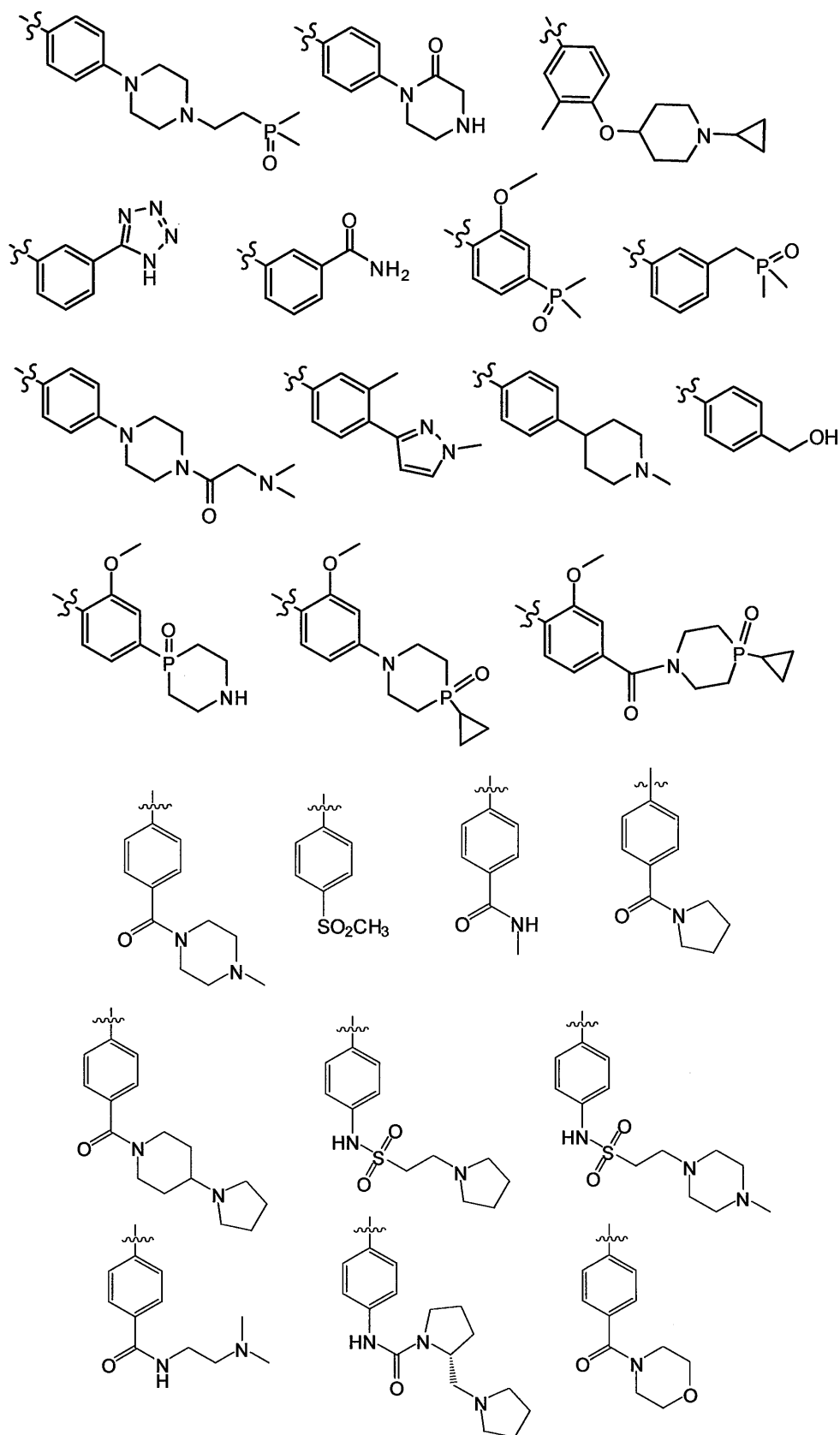
20

30

40

【0050】

【化 18】



【0051】

前述した態様の別の側面では、 W^1 が、炭素原子とO、N、 $\text{P}(\text{O})$ 及び $\text{S}(\text{O})_r$ から独立して選ばれた1～4個のヘテロ原子とを含む5、6又は7員ヘテロ環基を表し、 W^1 が炭

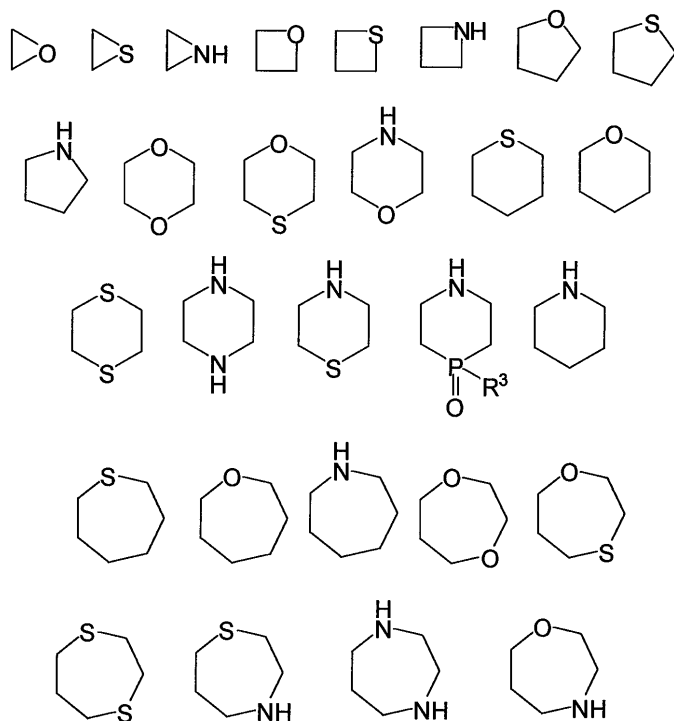
素上又はヘテロ原子上で1～5個の R^a により置換されている本発明の一般式 I A、I B、I C又は他の種類及び下位種の化合物である。置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えないことは当然である。

【0052】

この種類の化合物の制限しない例は、 W^1 が下記タイプのものである一般式 I A又は I Bで示される化合物である。

【0053】

【化19】



10

20

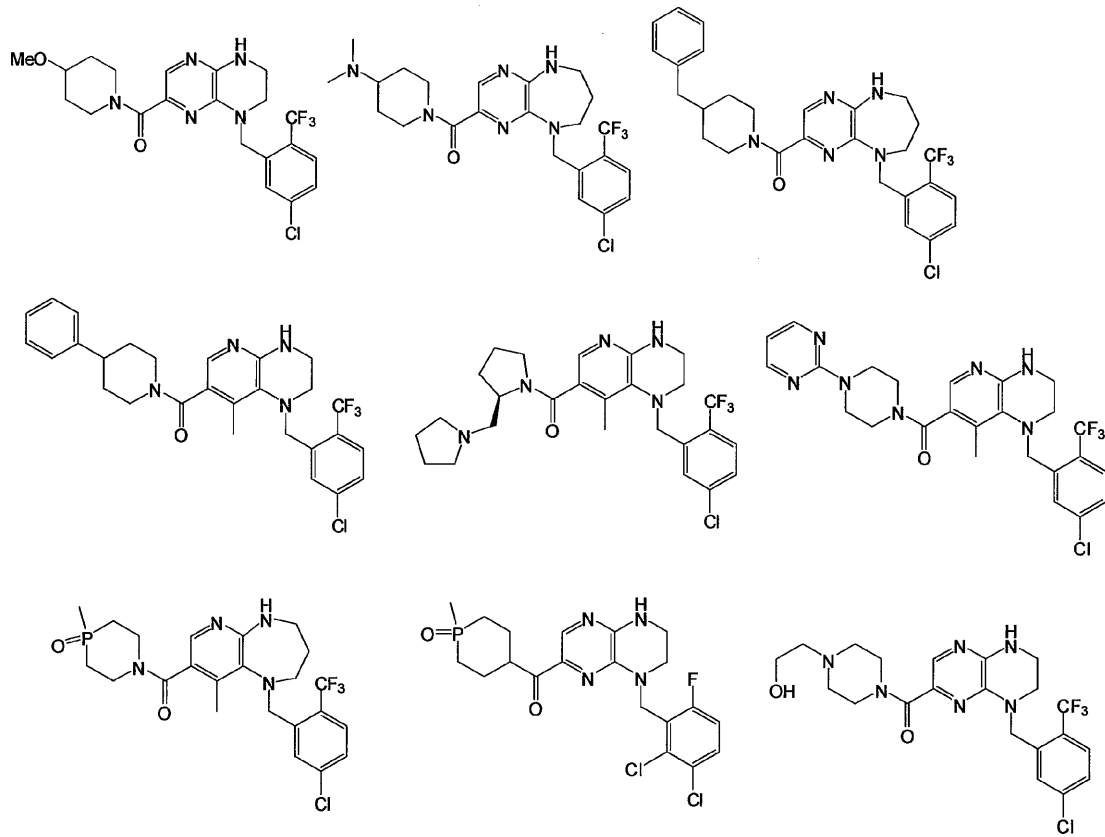
30

【0054】

制限しない代表例は次式で示される化合物である。

【0055】

【化 20】



10

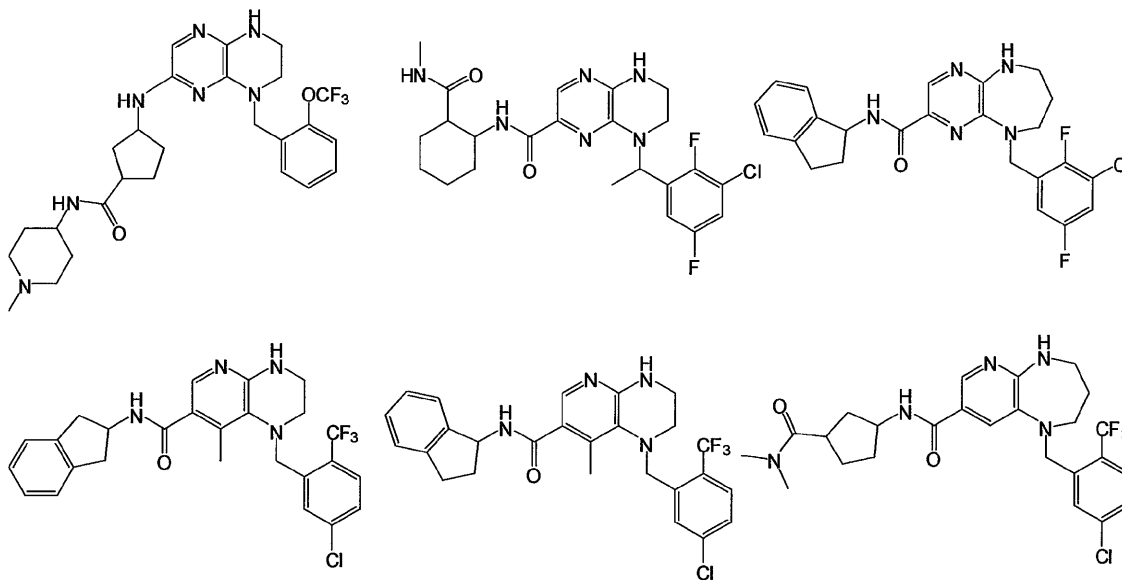
20

【0056】

前述した態様の別の側面では、 W^1 が3～8員環の炭素環式基であり、 W^1 が1～5個の R^a により置換されている本発明の一般式I A、I B、I Cで示される化合物である。この種類の化合物の制限しない例は、下記タイプで示される化合物である。

【0057】

【化 21】



40

【0058】

別の態様では、 W^1 が、炭素原子とO、N、及び $S(O)_r$ から独立して選ばれた1～4個

50

のヘテロ原子とを含む5又は6員ヘテロアリール環基であり、 W^1 が場合により炭素上又はヘテロ原子上で1～5個の R^a により置換されていてもよい一般式 I A、I B、I Cで示される化合物である。置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えないことは当然である。

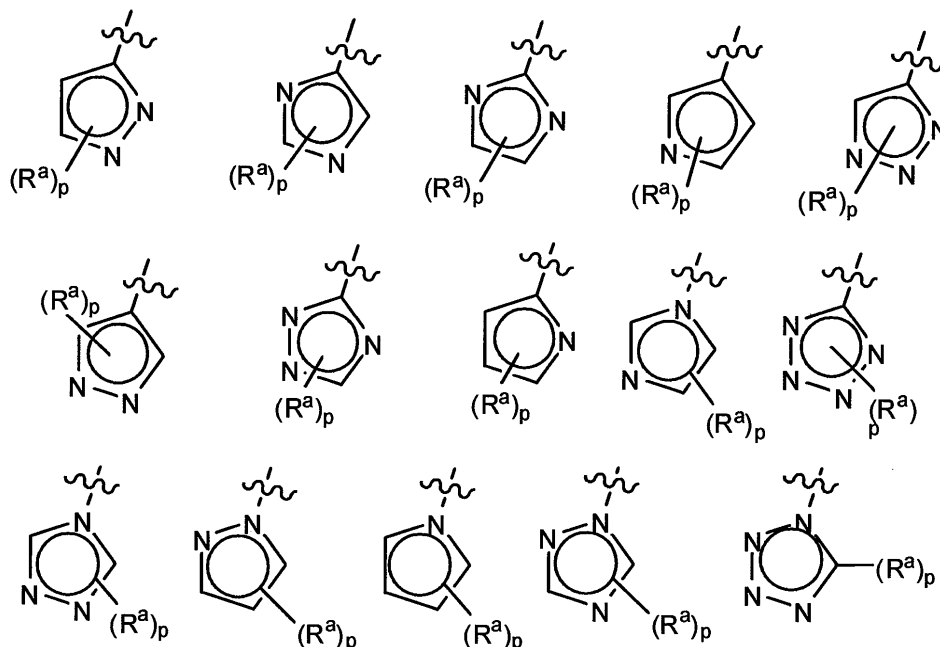
【0059】

前述した態様の1側面では、 W^1 が、炭素原子と1～3個の窒素原子とを含む5員環ヘテロアリールである一般式 I A、I B、I C又は又は他の下位種の化合物である。この種類の制限しない例は、 W^1 が下記タイプのものである化合物である。

【0060】

【化22】

10



20

【0061】

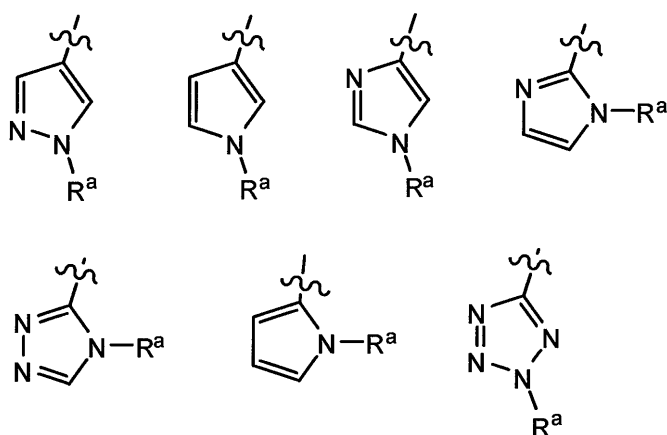
30

上記式中、 R^a は既に定義した通りであり、 p は0、1、2、3又は4である。置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えないことは当然である。

この態様の特定の例では、 W^1 は次式を有する。

【0062】

【化23】



40

【0063】

R^a は既にパート1で定義した通りである。別の興味あるのは、 R^a が $-R^1$ 及び $-C(O$

50

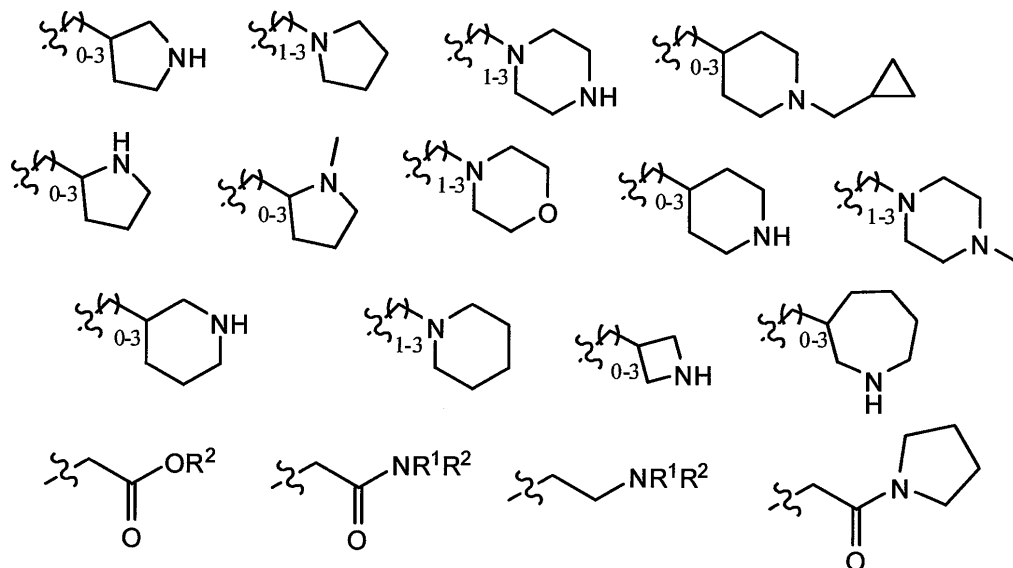
) YR^2 よりなる群から選ばれる上述した種類の化合物である。興味ある別の下位種は、 R^a が H、アリール、ヘテロアリール、置換アルキル又はヘテロ環基である上記態様の化合物である。置換アルキルの制限しない例は、 H 、 $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_zNHC(=O)R^2$ 、 $-(CH_2)_zNR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yC(=O)OR^1$ 、 $-(CH_2)_y$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_y$ アリール、 $-(CH_2)_y$ ヘテロアリールであり、ここで y は 0、1、2、3 又は 4 であり、 z は 1、2、3 又は 4 であり、アルキルは直鎖（即ち、非分岐若しくは非環式）、分岐、及び環式アルキル基を包含し、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基は場合により置換されていてもよい。

【0064】

このような化合物の代表例としては、置換 R^a が制限されずに下記であるものが挙げられる。

【0065】

【化24】

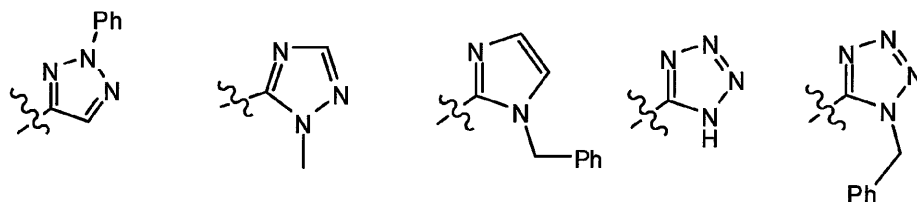


【0066】

この種類の別の代表例としては、 W^1 が下記タイプのものである化合物が挙げられる。

【0067】

【化25】



【0068】

この種類の制限しない例は、次式で示される化合物である。

【0069】

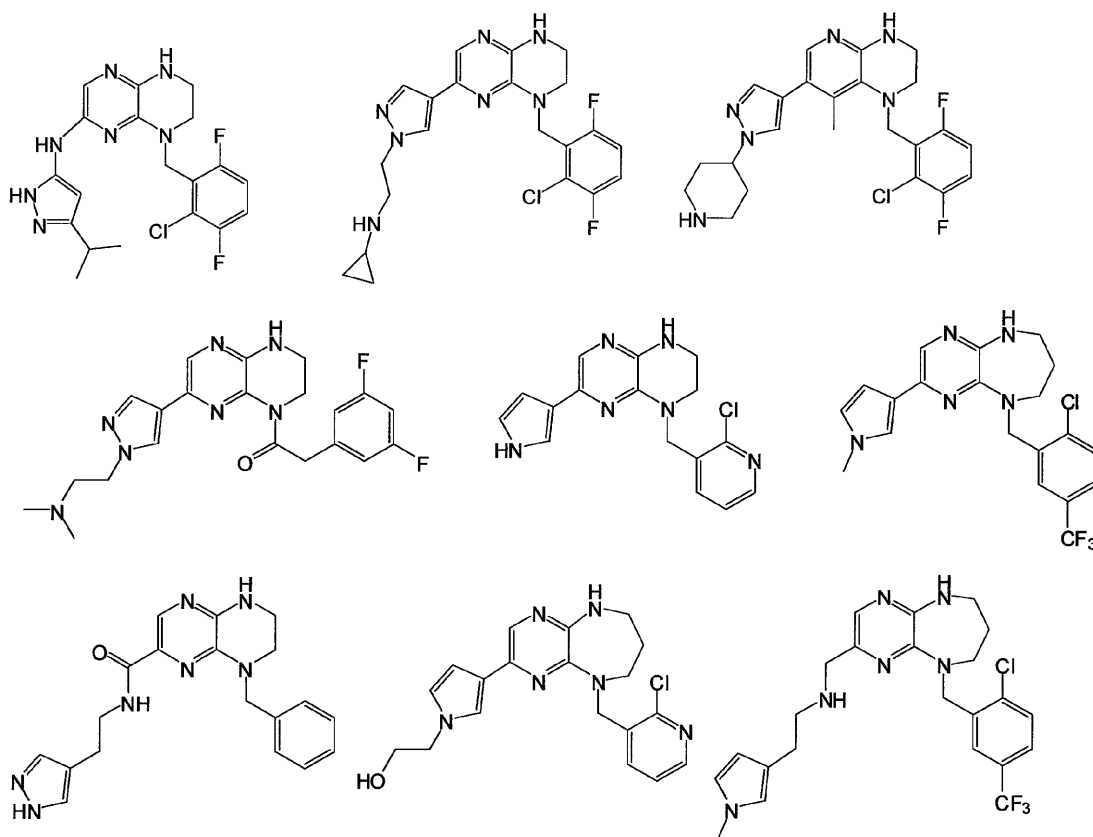
10

20

30

40

【化 26】



【0070】

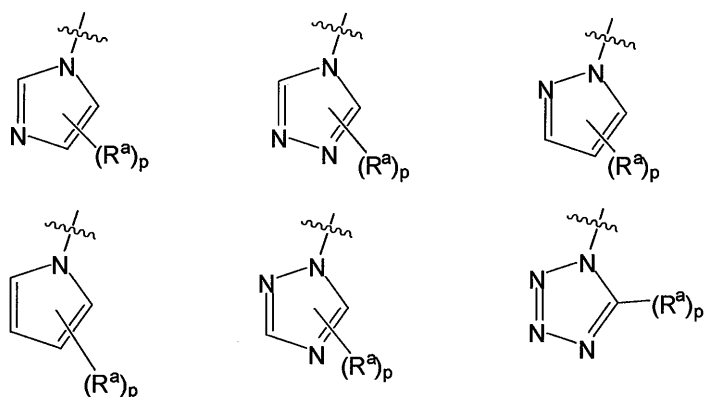
前記態様の別の特定の側面では、 W^1 が、炭素原子と1～4個の窒素原子とを含む5員環ヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は窒素原子を介してコア（中心）部分に結合している。

【0071】

制限しない例としては、N結合型の W^1 が次式で示される化合物が挙げられる。

【0072】

【化 27】



【0073】

式中、 R^a 及び p は既に定義した通りの意味である。置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えないことは当然である。したがって、例えば、 W^1 がN結合型ピロール環である場合、これは1～4個の置換基で置換されうる（即ち、 p は1、2、3又は4）のに対し、 W^1 がN結合型のピラゾール又はN結合型のイミダゾールである場合にはこれは

最大 3 個までの置換基でしか置換されえない（即ち、 p は 1、2 又は 3）。

【0074】

R^a はパート 1 で既に定義した通りの意味である。別の興味ある化合物は、 R^a が $-R^1$ 、 $-OR^2$ 、 $-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)YR^2$ 、 $-NR^1C(O)YR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-S(O)_rR^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 及び $-NR^1SO_2NR^1R^2$ よりなる群から選ばれる上記種類の化合物である。別の興味ある下位種において、 R^a がアリール、ヘテロアリール、置換アルキル又はヘテロ環基である上記態様の化合物である。 R^a の制限しない例は、 $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(=O)R^2$ 、 $-(CH_2)_yNR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_y$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_y$ アリール、 $-(CH_2)_y$ ヘテロアリール、 $-NH$ アリール、 $-NH$ ヘテロアリール、及び $-NH$ ヘテロ環であり、ここで y は 0、1、2、3 又は 4 であり、アルキルは直鎖（すなわち、非分岐若しくは非環式）、分岐、及び環式アルキル基を包含し、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基は場合により置換されていてよい。

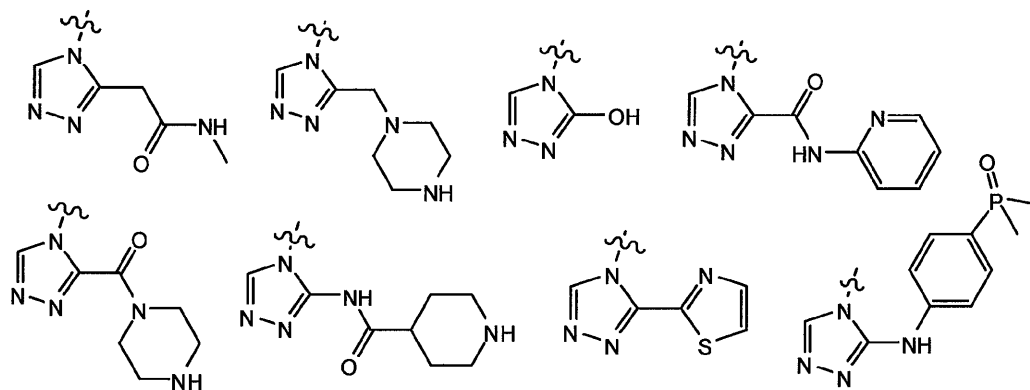
10

【0075】

この種類の化合物の制限しない代表例としては、 W^1 が次式で示されるトリアゾールである一般式 I A 又は I B の化合物が挙げられる。

【0076】

【化 28】



20

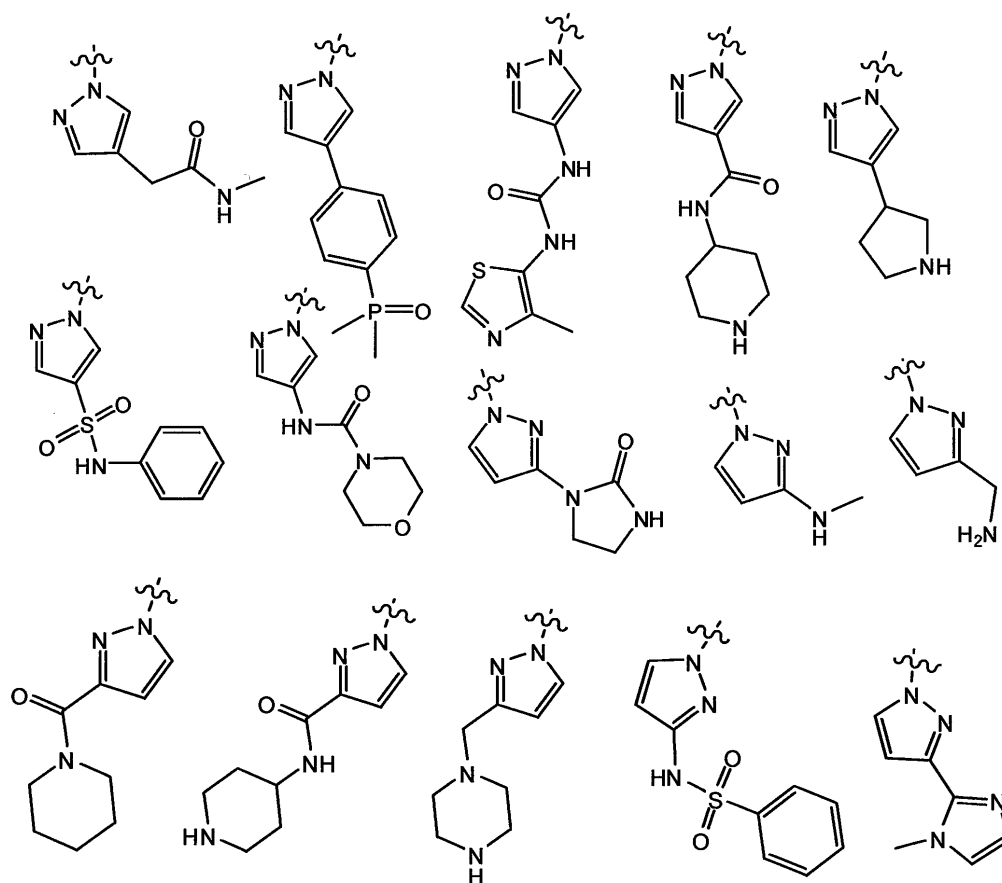
30

【0077】

前記態様の別の側面では、 W^1 は次式で示されるピラゾールである。

【0078】

【化 2 9】



10

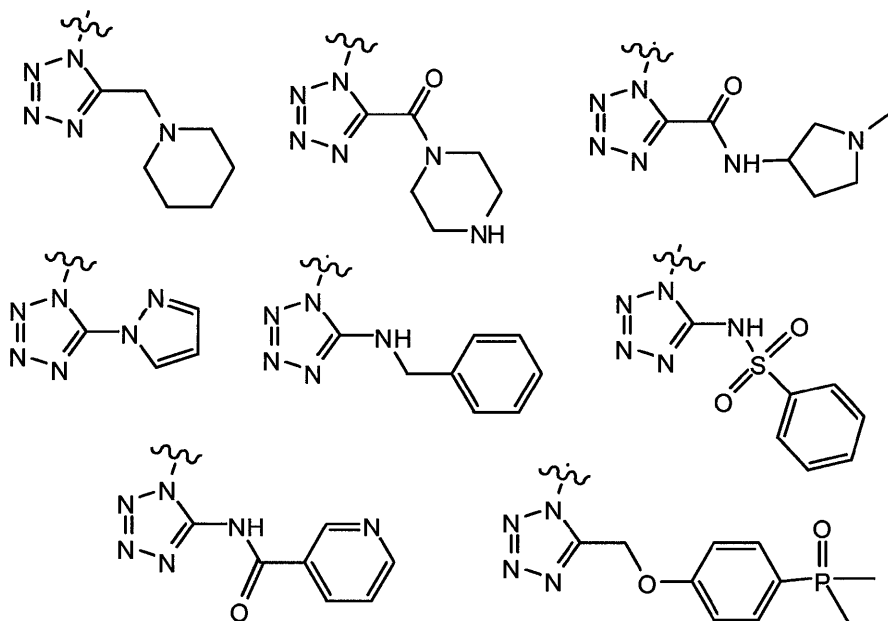
20

【0079】

前記態様の別の側面では、 W^1 は次式で示されるテトラゾールである。

【0080】

【化 3 0】



30

40

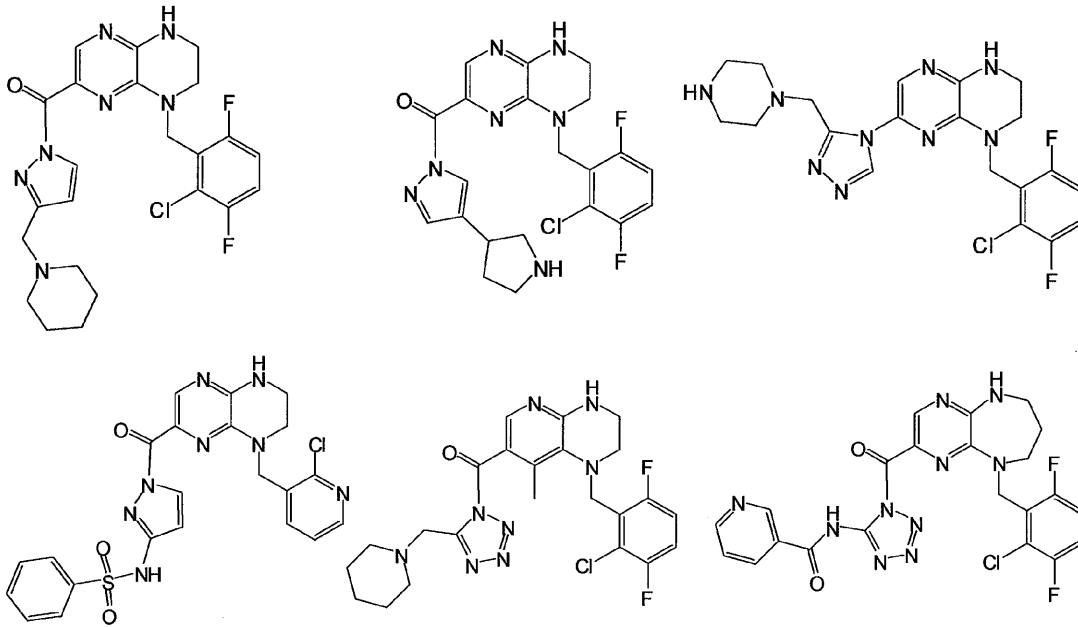
【0081】

この種類の制限しない代表例は次式で示される化合物である。

【0082】

50

【化 3 1】



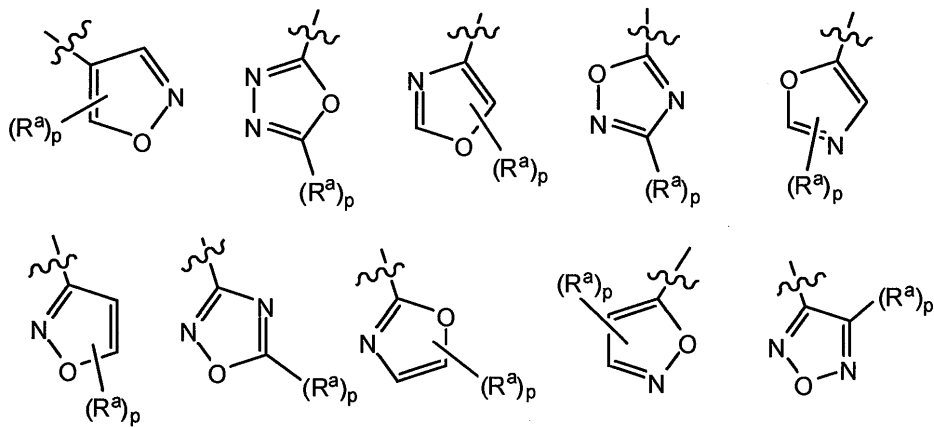
10

【0083】

前記態様の別の側面では、 W^1 は、炭素原子とN及びOから選ばれた1～4個のヘテロ原子とを含む5員環ヘテロアリールである。制限しない例は、 W^1 が下記タイプのものである一般式 I A、I B又はI Cで示される化合物である。

【0084】

【化 3 2】



30

【0085】

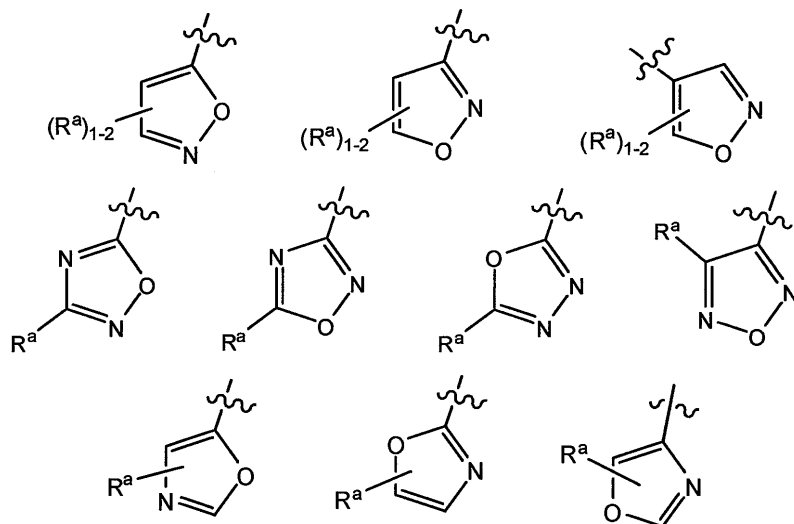
式中、 p は既に定義した通りの意味であり、置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えない。

この態様の特定の側面では、 W^1 は次式で示される。

【0086】

40

【化 3 3】



10

【0087】

式中、 W^1 は1又は2個の R^a 置換基で置換されている。

R^a はパート1において既に定義した通りの意味である。さらに興味あるのは、 R^a が $-R^1$ 、 $-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)YR^2$ 、 $-NR^1C(O)YR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-S(O)_rR^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 及び $-NR^1SO_2NR^1R^2$ よりなる群から選ばれる上記種類の化合物である。別の興味ある下位種では、 R^a が $-NHC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アルキル又はヘテロ環基である上記態様の化合物である。 R^a の制限しない例は、 $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(=O)R^2$ 、 $-(CH_2)_yNR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yOR^2$ 、 $-(CH_2)_y$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_y$ アリール、 $-(CH_2)_y$ ヘテロアリール、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環及び $-(CH_2)_mP(=O)(アルキル)_2$ であり、ここで y 及び m は独立して0、1、2、3及び4から選ばれ、アルキルは直鎖（すなわち、非分岐若しくは非環式）、分岐、及び環式アルキル基を包含し、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基は場合により置換されていてもよい。

20

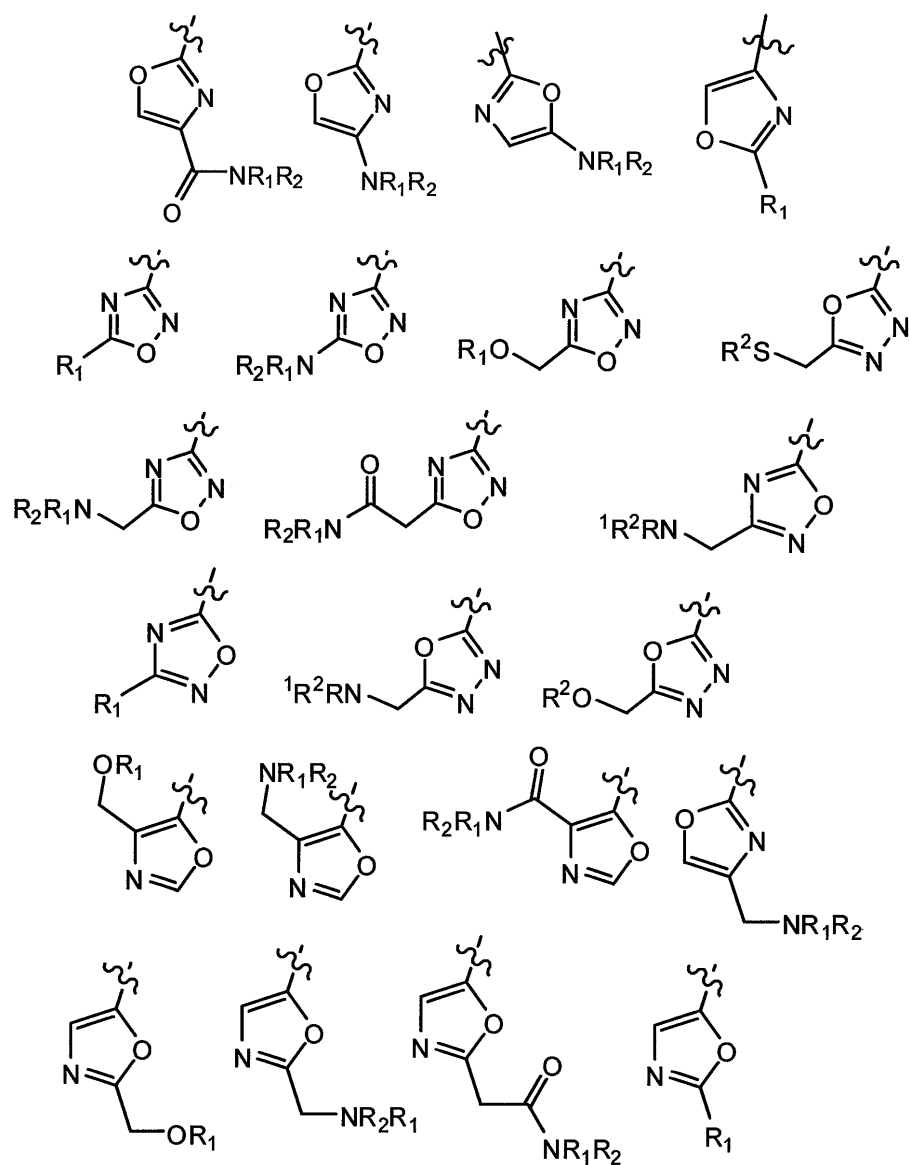
30

【0088】

この種類の化合物の制限しない例としては、 W^1 が次式で示される一般式IA、IB又はICで示される化合物が挙げられる。

【0089】

【化 3 4】



10

20

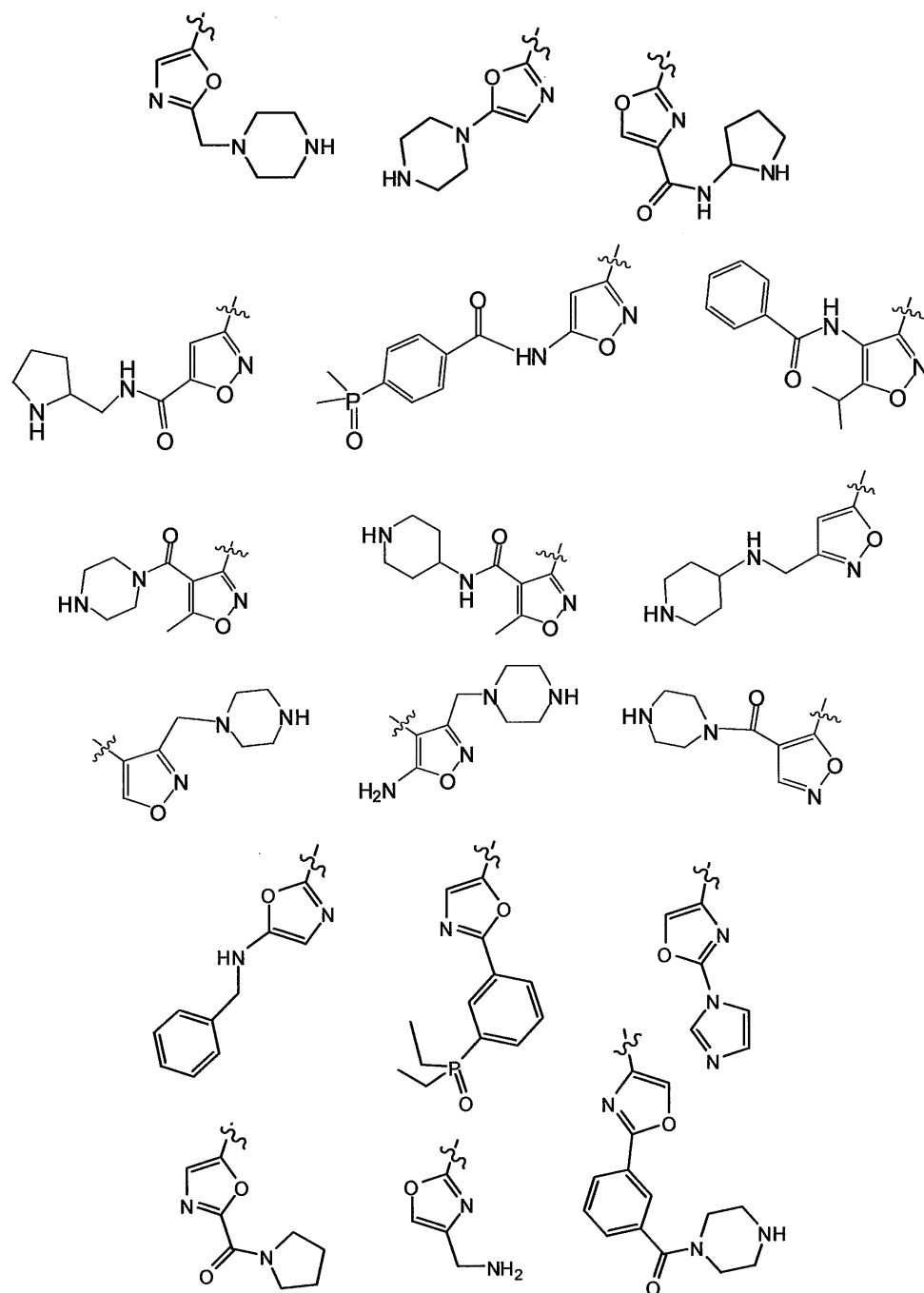
30

【0090】

この種類の化合物の制限しない具体例としては、置換された W^1 が次式のものである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物が挙げられる。

【0091】

【化 3 5】



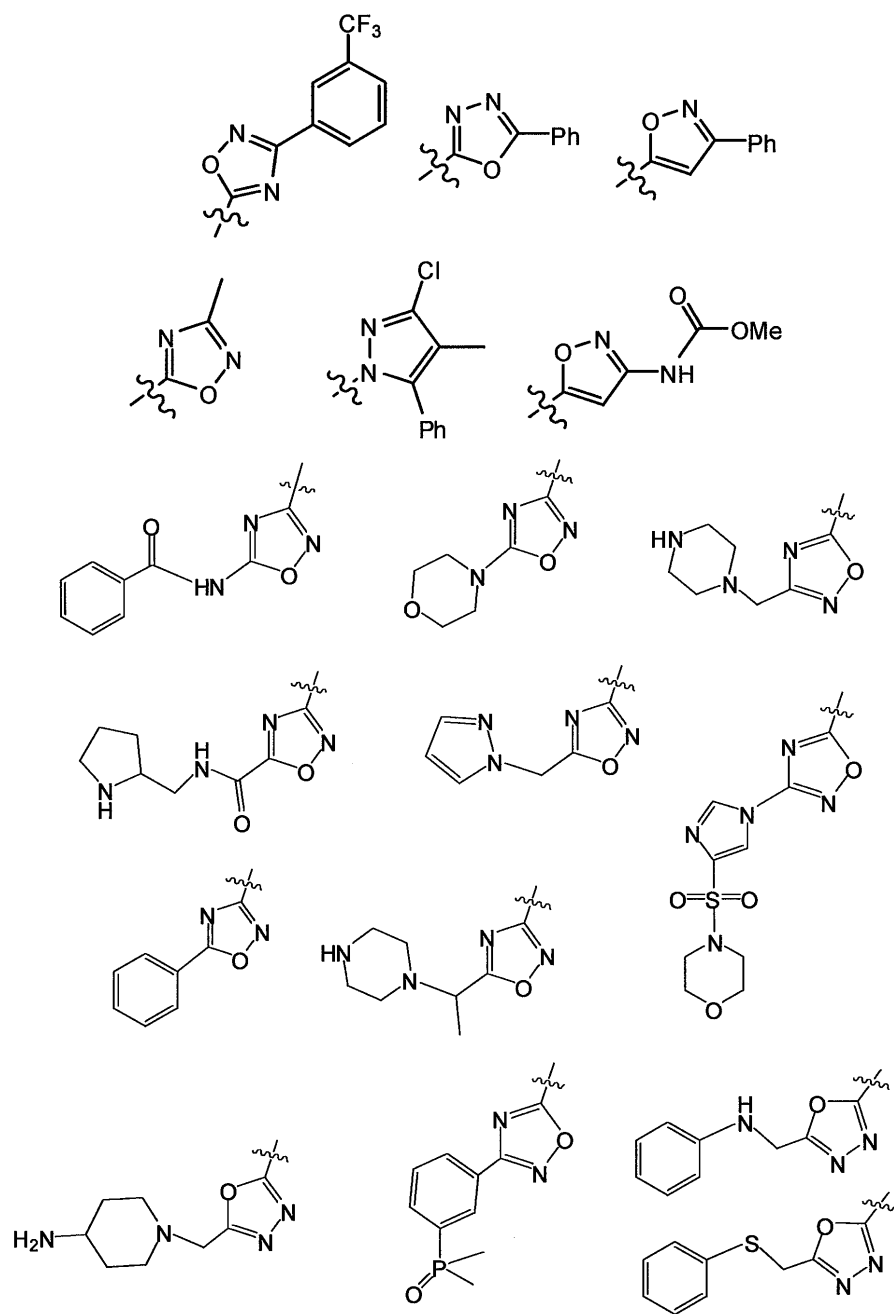
10

20

30

【0092】

【化 3 6】



10

20

30

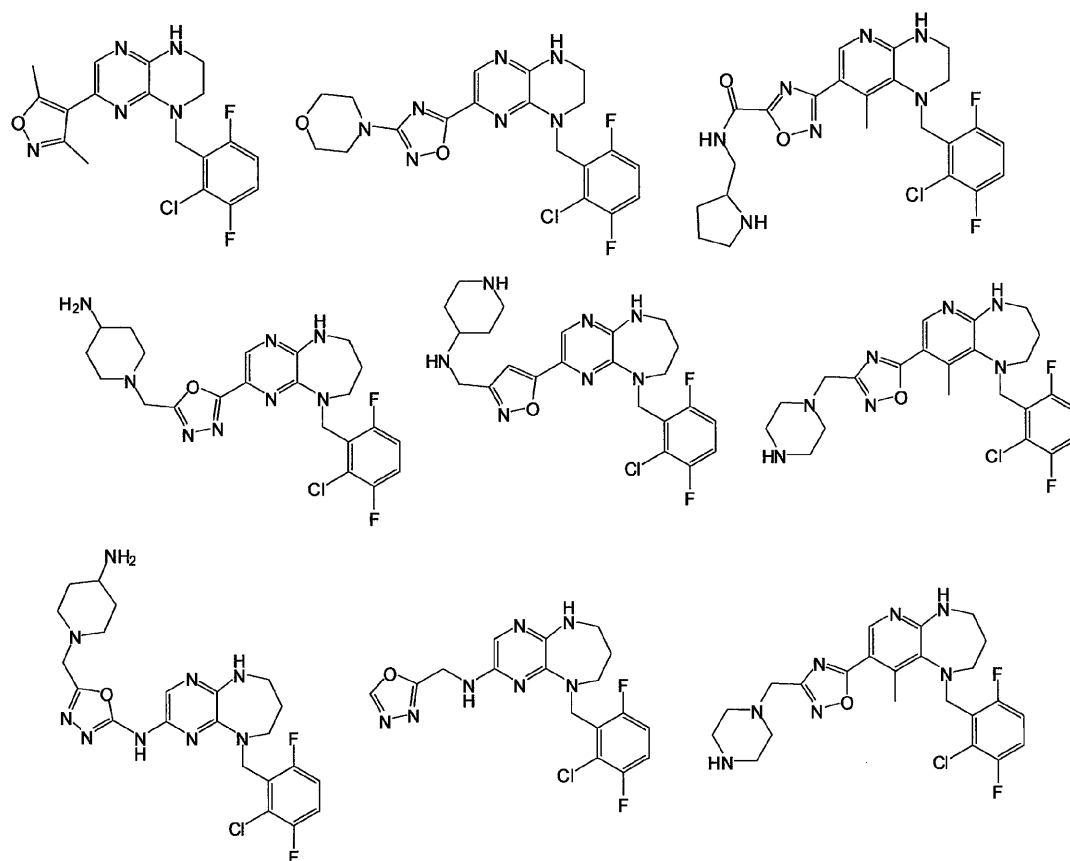
【0093】

この種類の制限しない代表例は、次式で示される化合物である。

【0094】

40

【化 3 7】



10

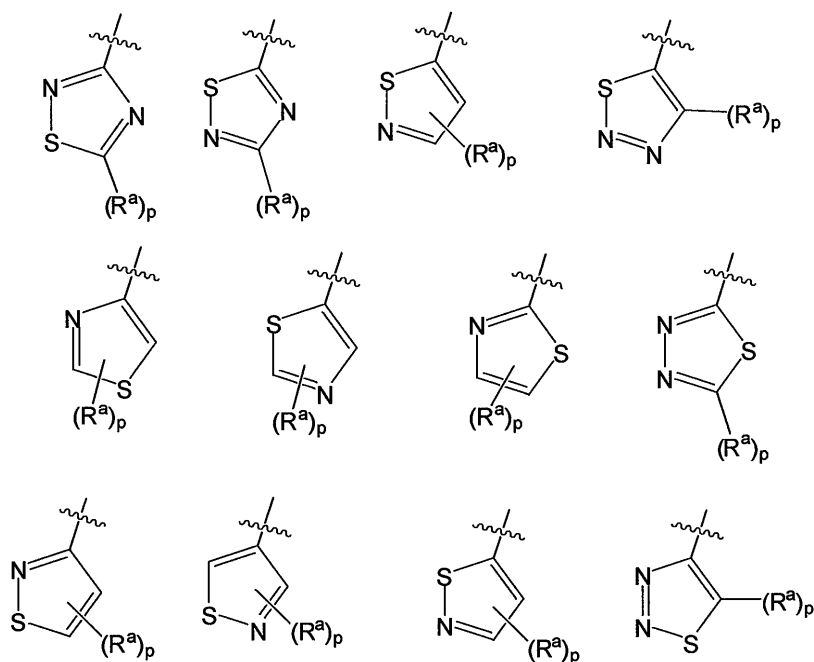
20

【0095】

別の特定の態様では、W¹は炭素原子とN及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子とを含む5員環ヘテロアリール環である。

【0096】

【化 3 8】



30

40

50

【0097】

式中、pは既に定義した通りの意味であり、置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えない。

特に興味があるのは、 R^a が $-R^1$ 、 $-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)YR^2$ 、 $-NR^1C(O)YR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-S(O)_rR^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 及び $-NR^1SO_2NR^1R^2$ よりなる群から選ばれる上記種類の化合物である。別の興味ある下位種では、 R^a が $-NHC(O)R^1$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アルキル又はヘテロ環基である上記態様の化合物である。 R^a の制限しない例は、 $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(=O)R^2$ 、 $-(CH_2)_yNR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yOR^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_ySR^2$ 、 $-(CH_2)_y$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_y$ アリール、 $-(CH_2)_y$ ヘテロアリール、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環及び $-(CH_2)_mP(=O)(アルキル)_2$ であり、ここでy及びmは独立して0、1、2、3及び4から選ばれ、アルキルは直鎖（すなわち、非分岐若しくは非環式）、分岐、及び環式アルキル基を包含し、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基は場合により置換されていてもよい。

10

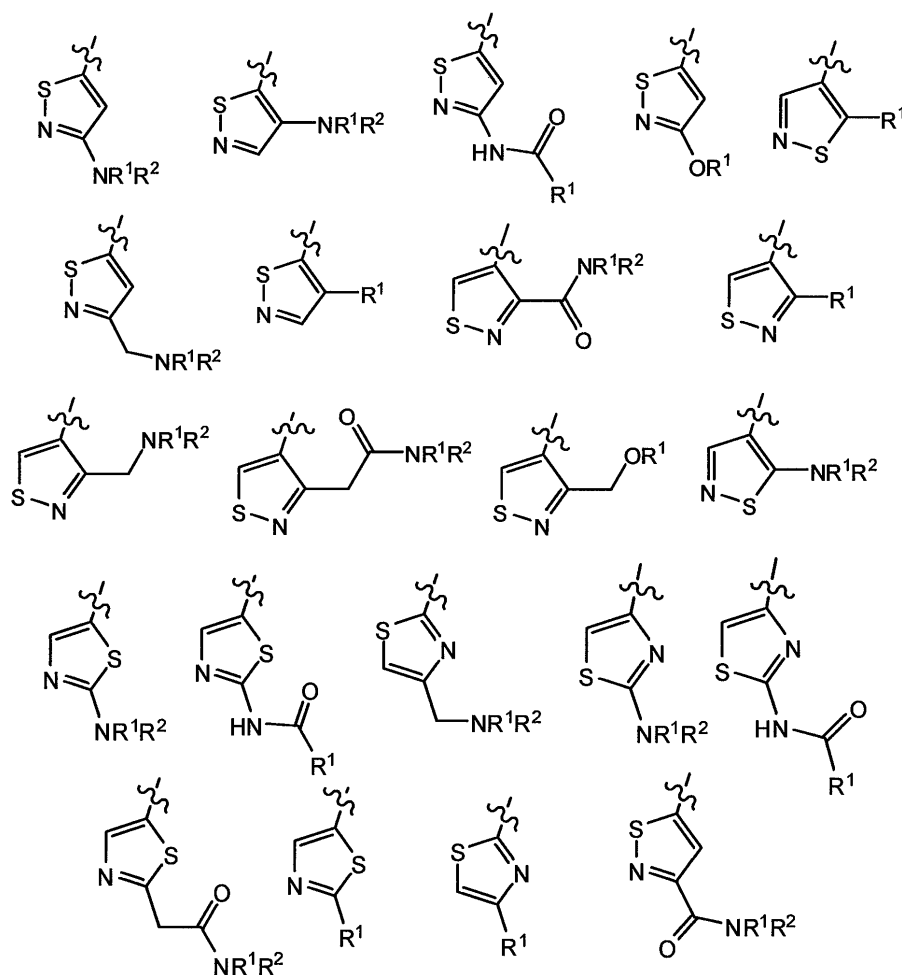
【0098】

この種類の化合物の制限しない例としては、 W^1 が次式で示される一般式I A、I B又はI Cで示される化合物が挙げられる。

【0099】

20

【化39】



30

40

【0100】

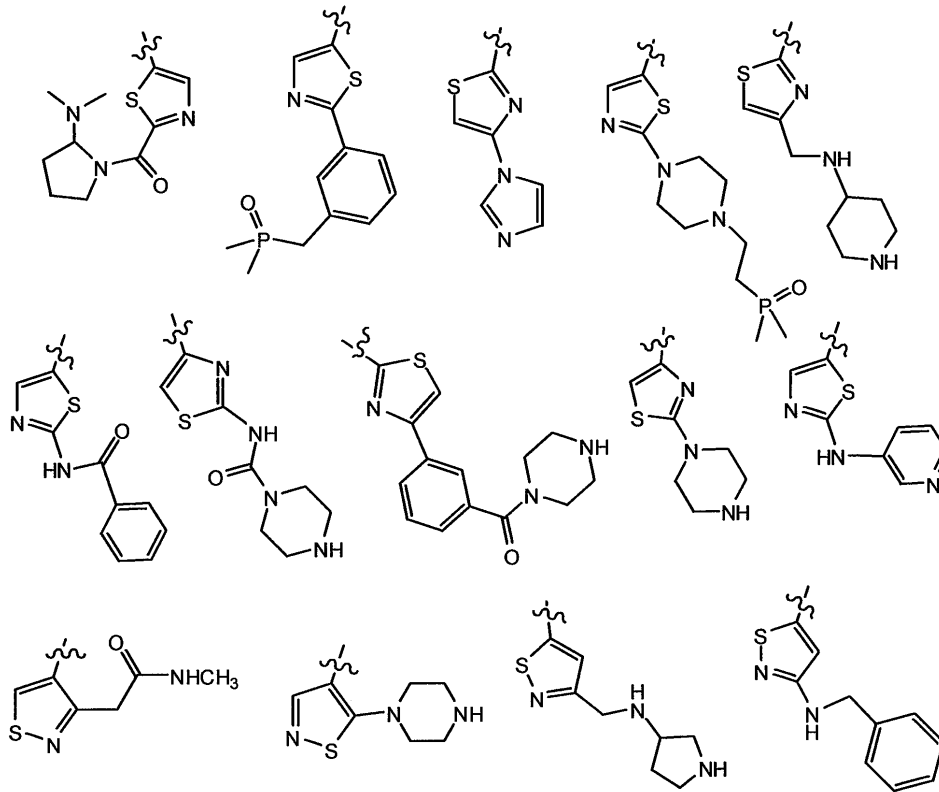
この種類の化合物の制限しない具体的な代表例としては、置換された W^1 が次式のもの

50

である一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物が挙げられる。

【0101】

【化40】



10

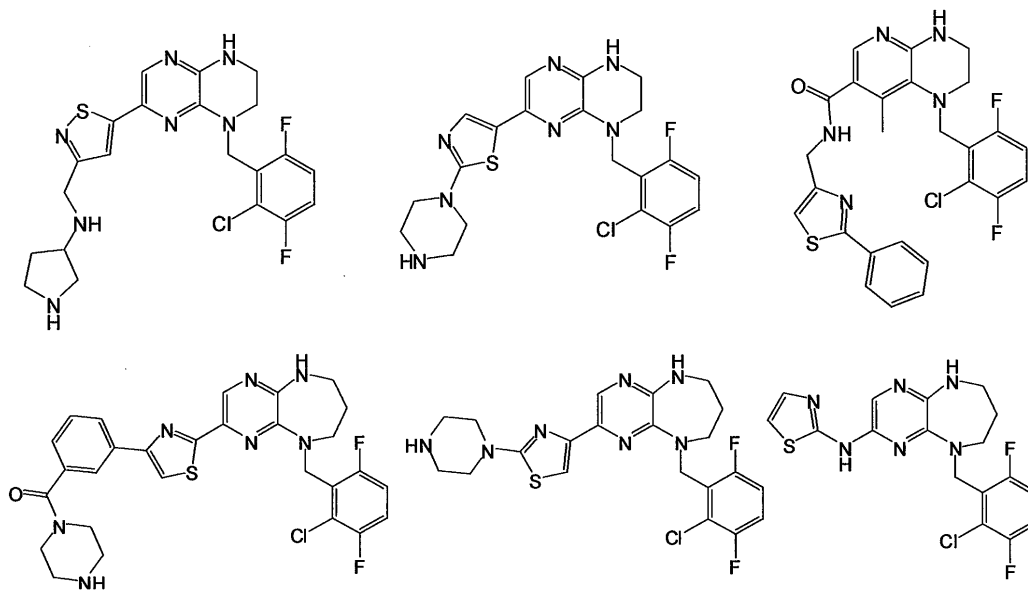
20

【0102】

この種類の制限しない代表例は、次式で示される化合物である。

【0103】

【化41】



30

40

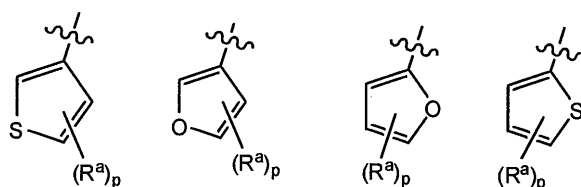
【0104】

別の制限しない例としては、 W^1 がフラン又はチオフランである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物が挙げられる。

【0105】

50

【化 4 2】



【0106】

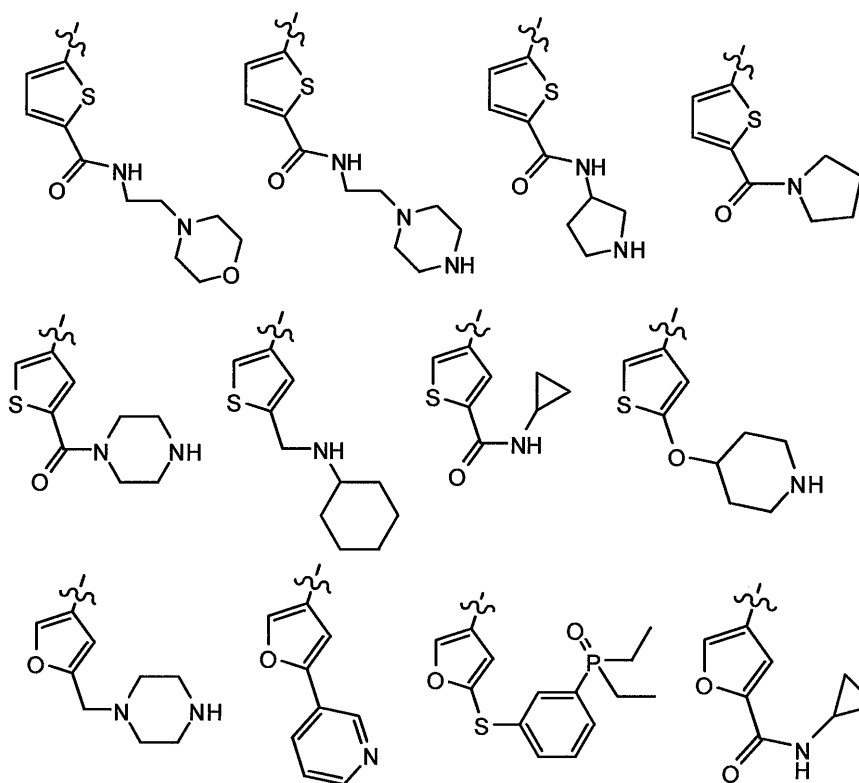
式中、 p は既に定義した通りの意味であり、置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えない。

10

この種類の化合物の制限しない具体的な代表例としては、置換された W^1 が次式のものである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物が挙げられる。

【0107】

【化 4 3】



20

30

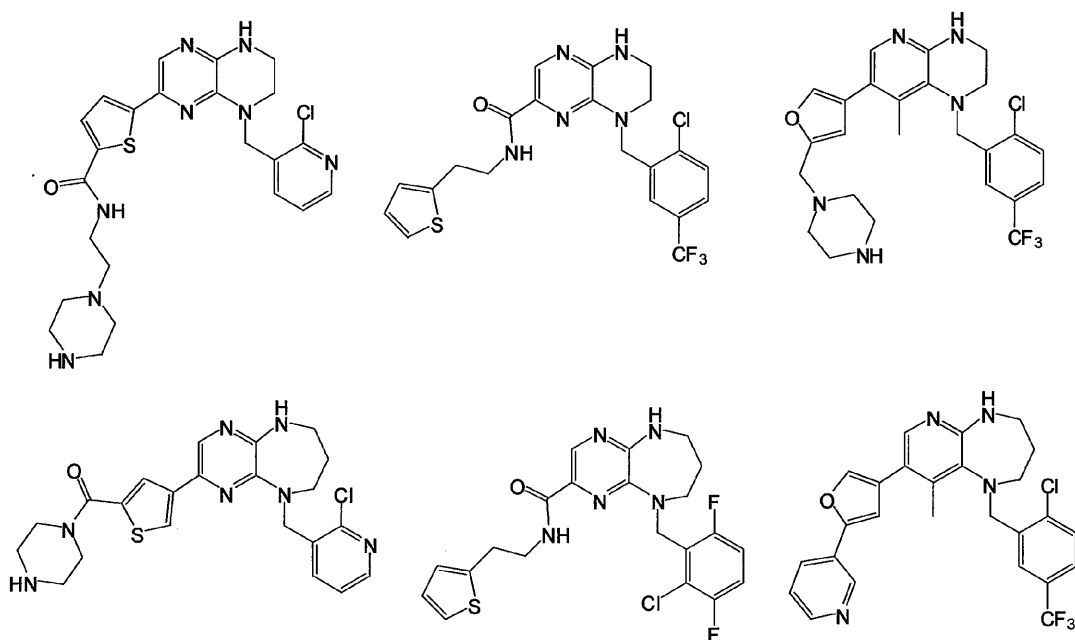
【0108】

この種類の制限しない代表例は、次式で示される化合物である。

【0109】

40

【化 4 4】



10

20

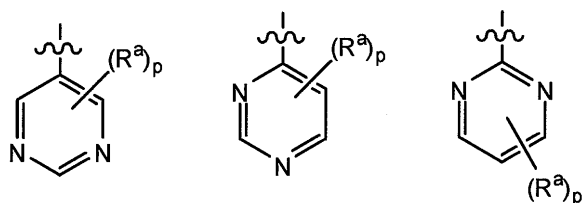
【0110】

別の態様では、 W^1 は6員環ヘテロアリール環である。

この態様の1側面では、 W^1 は下記タイプのピリミジンである。

【0111】

【化 4 5】



30

【0112】

式中、 p は既に定義した通りの意味であり、置換基 R^a の総数は正規の利用可能な原子価を超えない。

特に興味があるのは、 R^a が $-R^1$ 、 $-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)YR^2$ 、 $-NR^1C(O)YR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-S(O)_rR^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 及び $-NR^1SO_2NR^1R^2$ よりなる群から選ばれる上記種類の化合物である。別の興味ある下位種では、 R^a が $-NHC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アルキル又はヘテロ環基である上記態様の化合物である。 R^a の制限しない例は、 $-OCH_2CH_2NR^1R^2$ 、 $-OCH_2C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(=O)R^2$ 、 $-(CH_2)_yNR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yOR^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_ySR^2$ 、 $-(CH_2)_y$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_y$ アリール、 $-(CH_2)_y$ ヘテロアリール、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環及び $-(CH_2)_mP(=O)(アルキル)_2$ であり、ここで y 及び m は独立して0、1、2、3及び4から選ばれ、アルキルは直鎖（すなわち、非分岐若しくは非環式）、分岐、及び環式アルキル基を包含し、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基は場合により置換されていてもよい。

40

【0113】

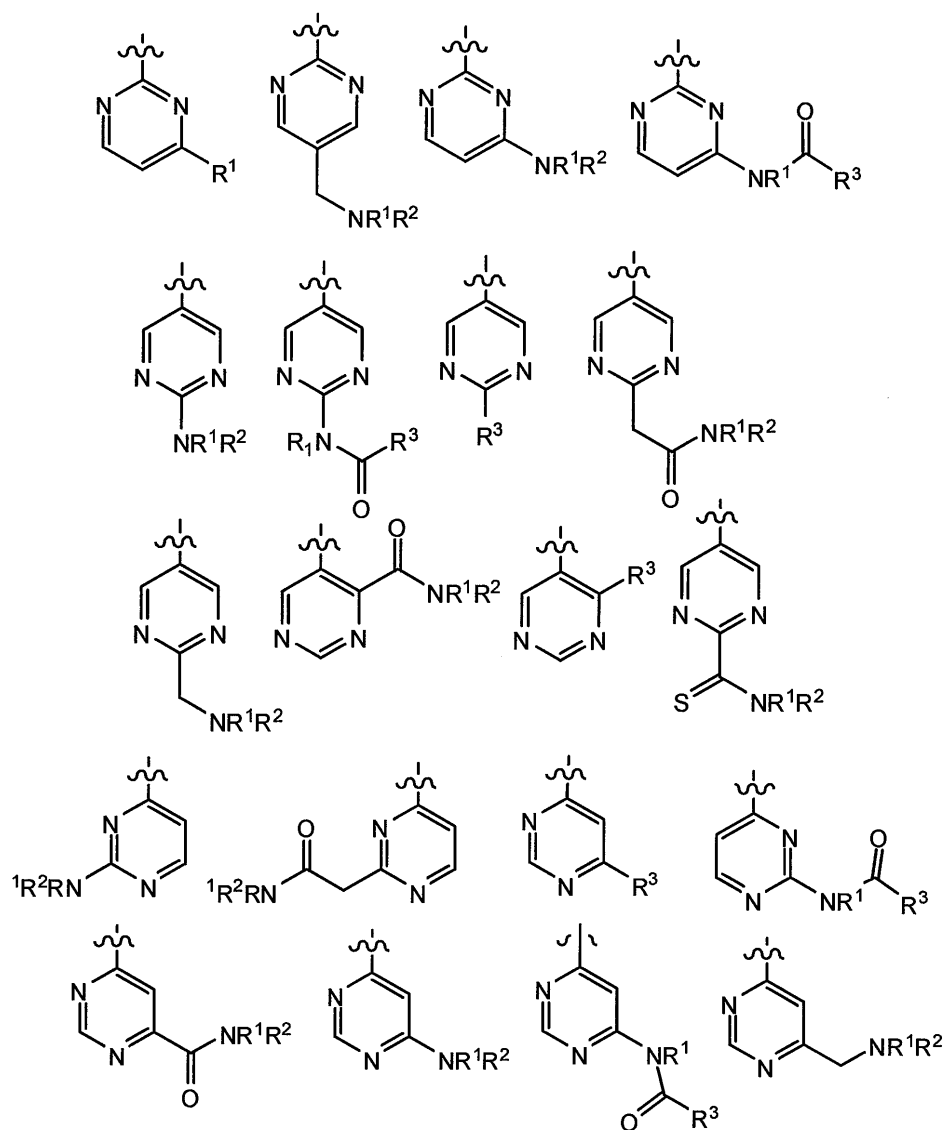
この種類の化合物の制限しない例としては、 W^1 が次式で示される一般式 I A、I B 又

50

は I C で示される化合物が挙げられる。

【0114】

【化46】



10

20

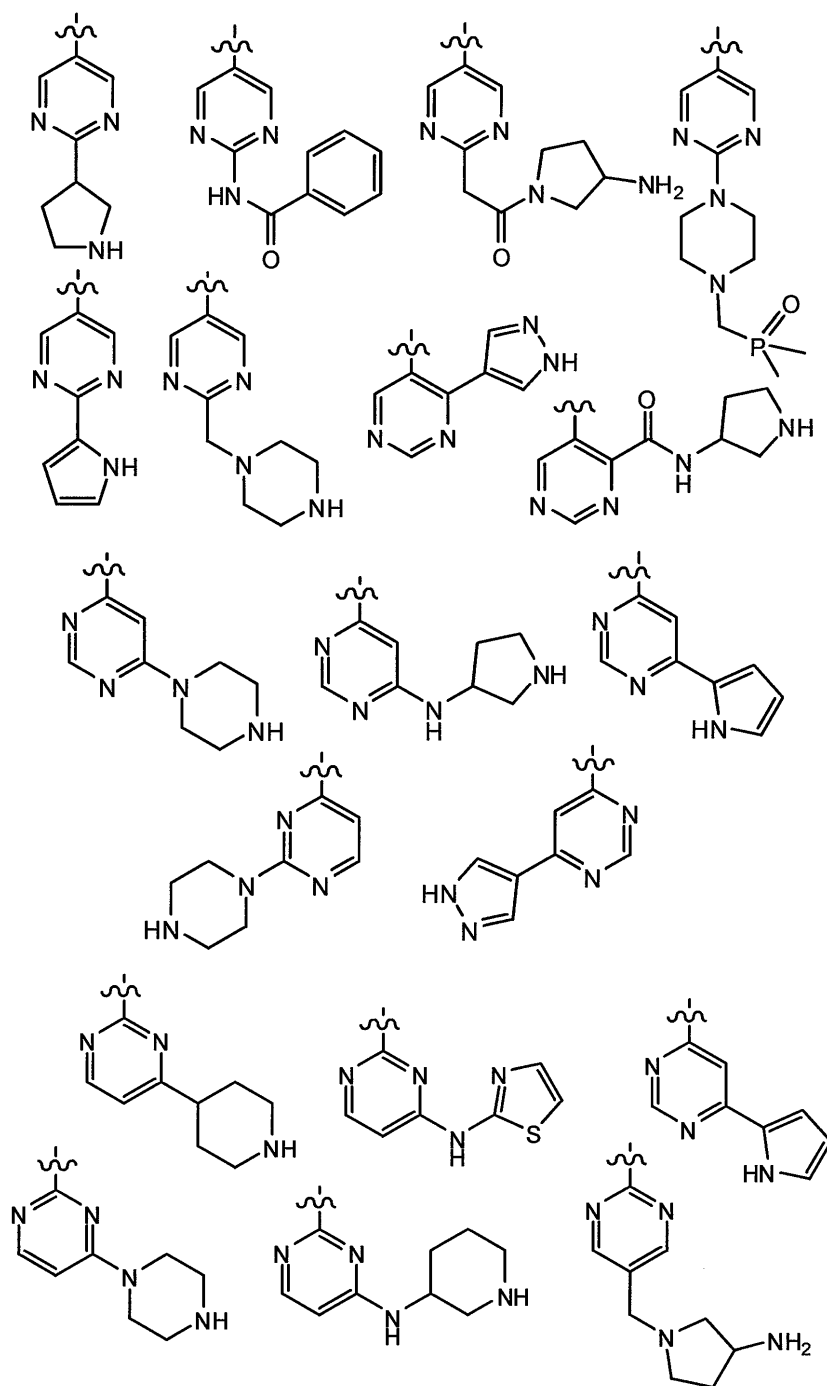
30

【0115】

この種類の化合物の制限しない具体的な代表例としては、置換された W^1 が次式のものである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物が挙げられる。

【0116】

【化 4 7】



10

20

30

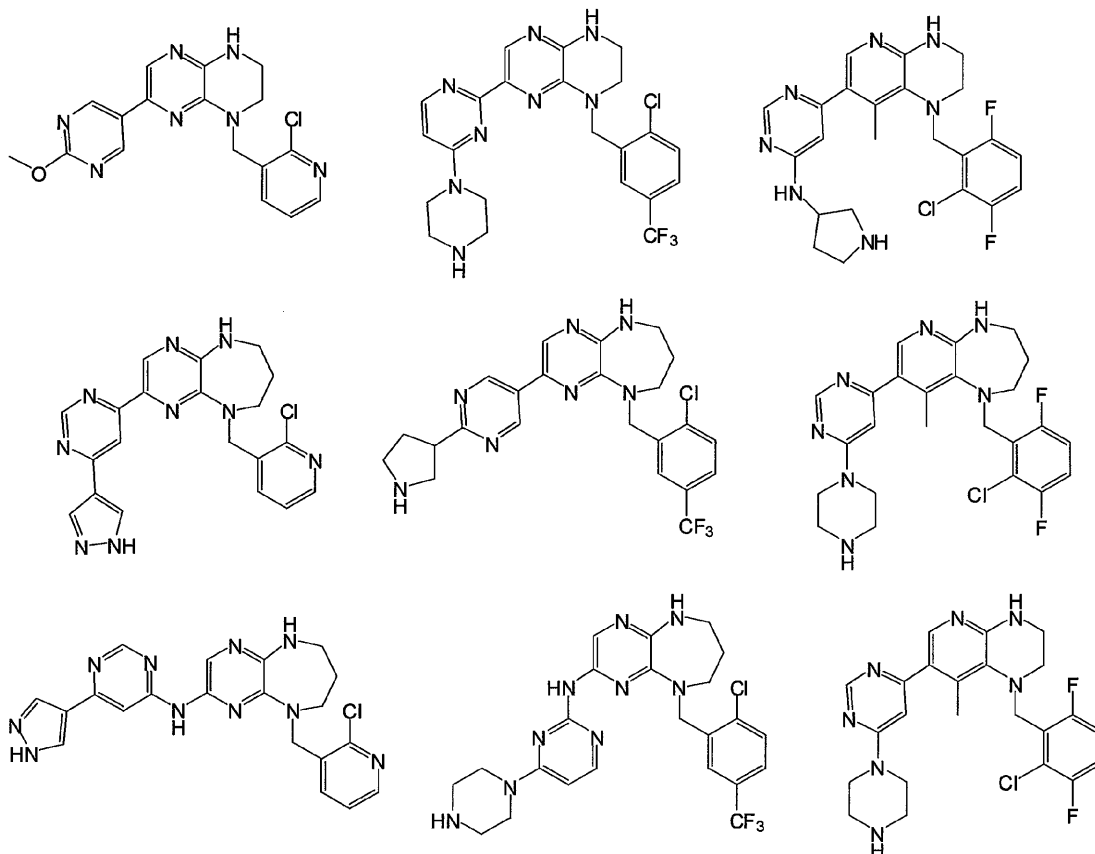
【0117】

この種類の制限しない代表例は、次式で示される化合物である。

40

【0118】

【化 4 8】



10

20

【0119】

別の態様では、 W^1 は1～4個の R^a で置換されたピリジンである。特に興味があるのは R^a が $-R^1$ 、 $-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ よりなる群から選ばれる上記種類の化合物である。別の興味ある下位種では、 R^a がH、 $-NHC(O)R^2$ 、 $-NR^1R^4$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アルキル又はヘテロ環基である上記態様の化合物である。 R^a の制限しない例は、H、 $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yC(=O)$ アリール、 $-(CH_2)_yC(=O)$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_yC(=O)$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_yNHC(=O)R^2$ 、 $-(CH_2)_yNR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yOR^2$ 、 $-(CH_2)_ySR^2$ 、 $-(CH_2)_y$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_y$ アリール、 $-(CH_2)_y$ ヘテロアリール、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環及び $-(CH_2)_mP(=O)(アルキル)_2$ であり、ここで y 及び m は独立して0、1、2、3及び4から選ばれ、アルキルは直鎖（すなわち、非分岐若しくは非環式）、分岐、及び環式アルキル基を包含し、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基は場合により置換されていてもよい。

30

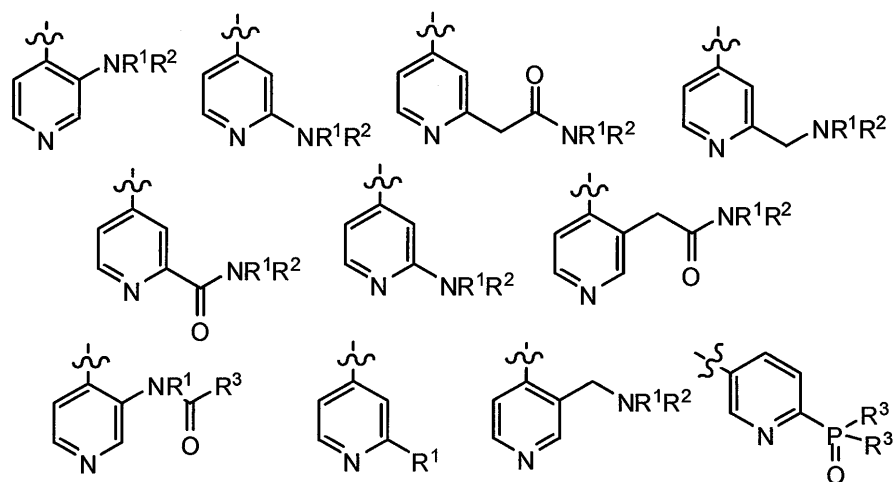
【0120】

この種類の化合物の制限しない例としては、 W^1 が次式で示される一般式IA、IB又はICで示される化合物が挙げられる。

40

【0121】

【化 4 9】



10

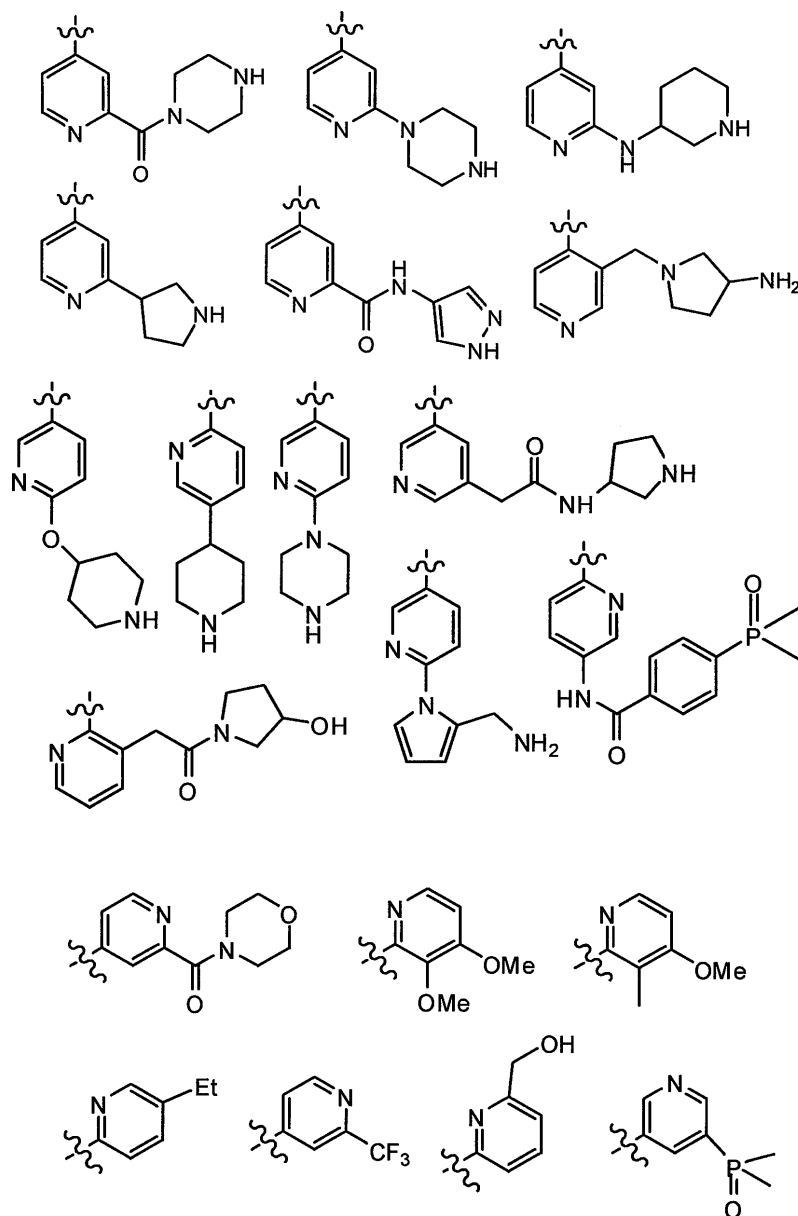
【 0 1 2 2】

この種類の化合物の制限しない具体的な代表例としては、 W^1 が次式のものである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物が挙げられる。

【 0 1 2 3】

20

【化 5 0】



10

20

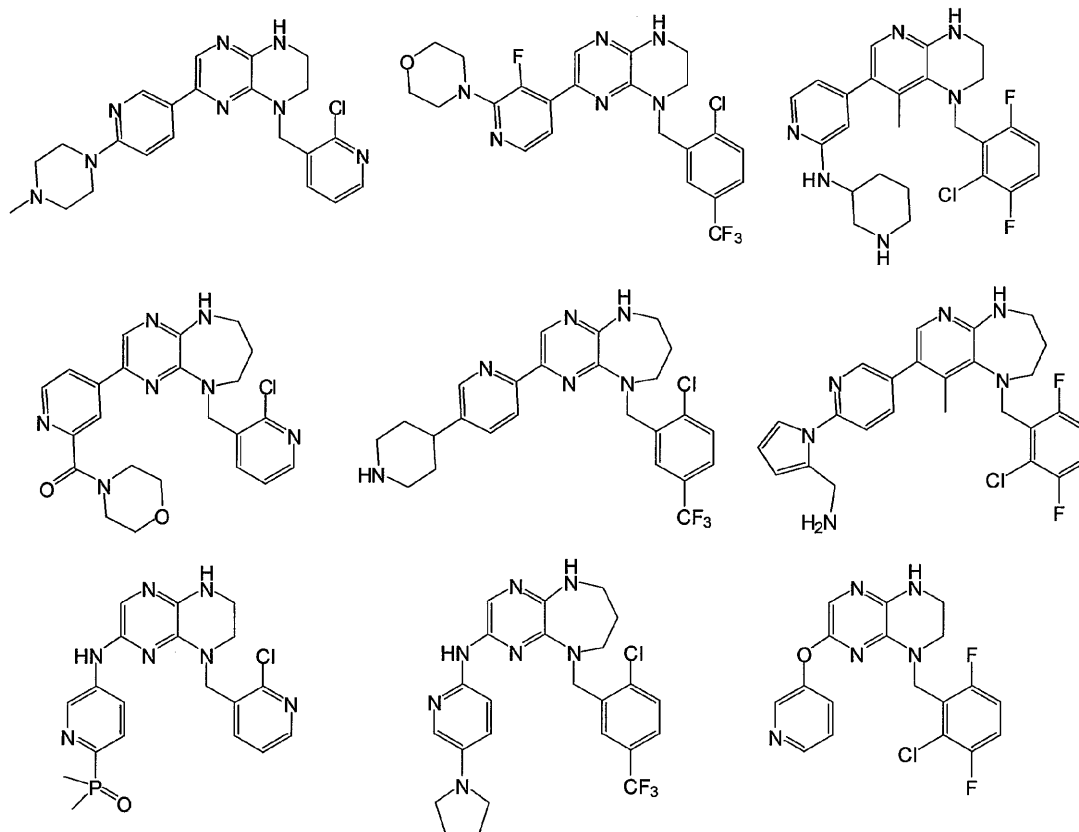
30

【0124】

この種類の制限しない代表例は次式で示される化合物である。

【0125】

【化 5 1】



10

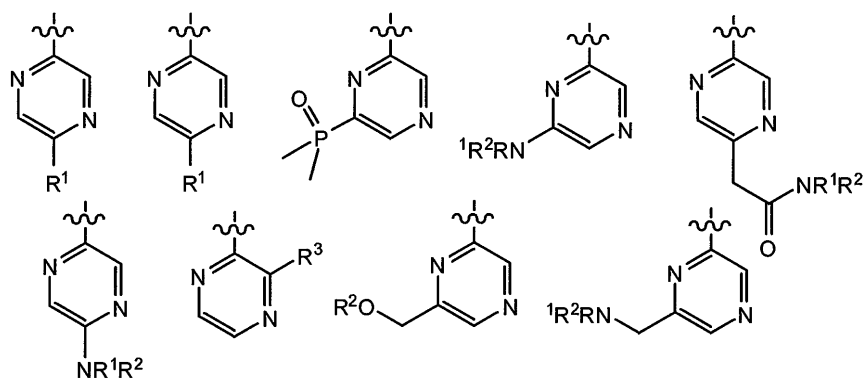
20

【0126】

別の態様では、 W^1 は1～3個の R^a で置換されたピラジンである。この種類の化合物の制限しない例としては、 W^1 が次式で示される化合物が挙げられる。

【0127】

【化 5 2】



30

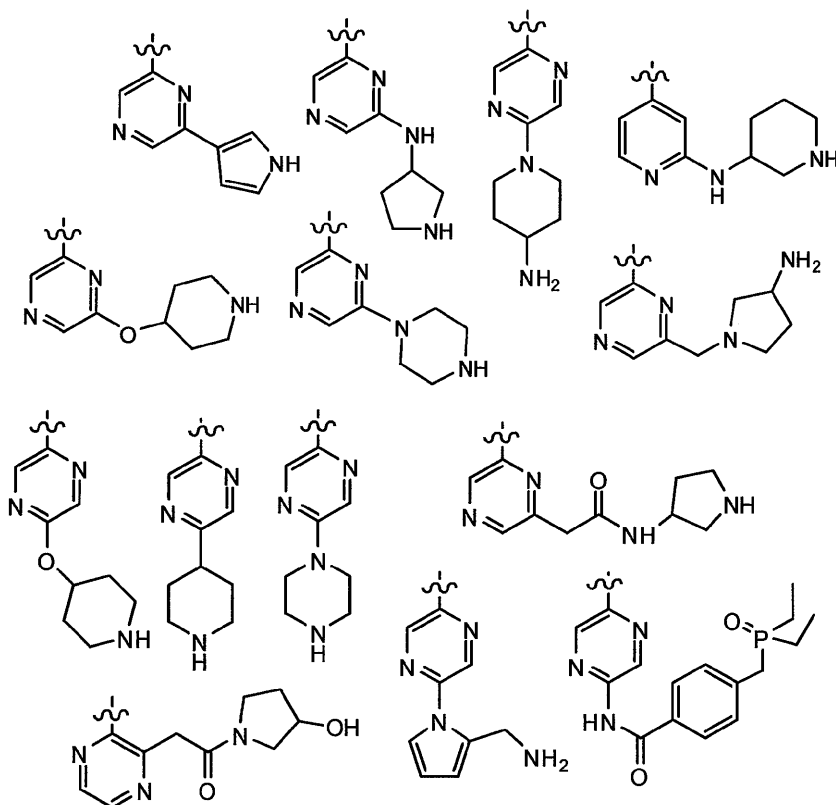
40

【0128】

この種類の化合物の制限しない具体的な代表例としては、 W^1 が次式のものである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物が挙げられる。

【0129】

【化 5 3】



10

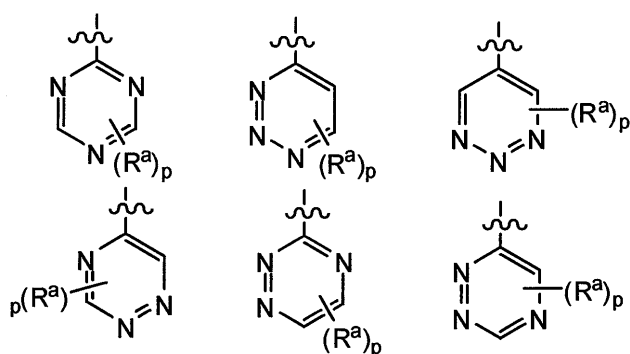
20

【0 1 3 0】

別の態様では、 W^1 は1～2個の R^a 基で置換されたトリアジンである。例としては、 W^1 が次式で示される化合物が挙げられる。

【0 1 3 1】

【化 5 4】



30

【0 1 3 2】

上記式中、 p は既に定義した通りであり、置換基 R^a の総数は最大の利用可能な価数を超えない。トリアジンの場合、 p は0、1又は2である。

1態様において、2個の R^a 基が、それらが結合している原子と共に、N、O、P(O)及び $S(O)_r$ から選ばれた0～3個のヘテロ原子を含有する5、6又は7員の飽和、部分飽和又は不飽和環を形成しており、得られた縮合環系は場合により置換されていてもよい。制限しない例としては W^1 が次式で示される一般式IA又はIBで示される化合物又は本発明の任意の種類及び下位種の化合物が挙げられる。

【0 1 3 3】

40

[illegible]

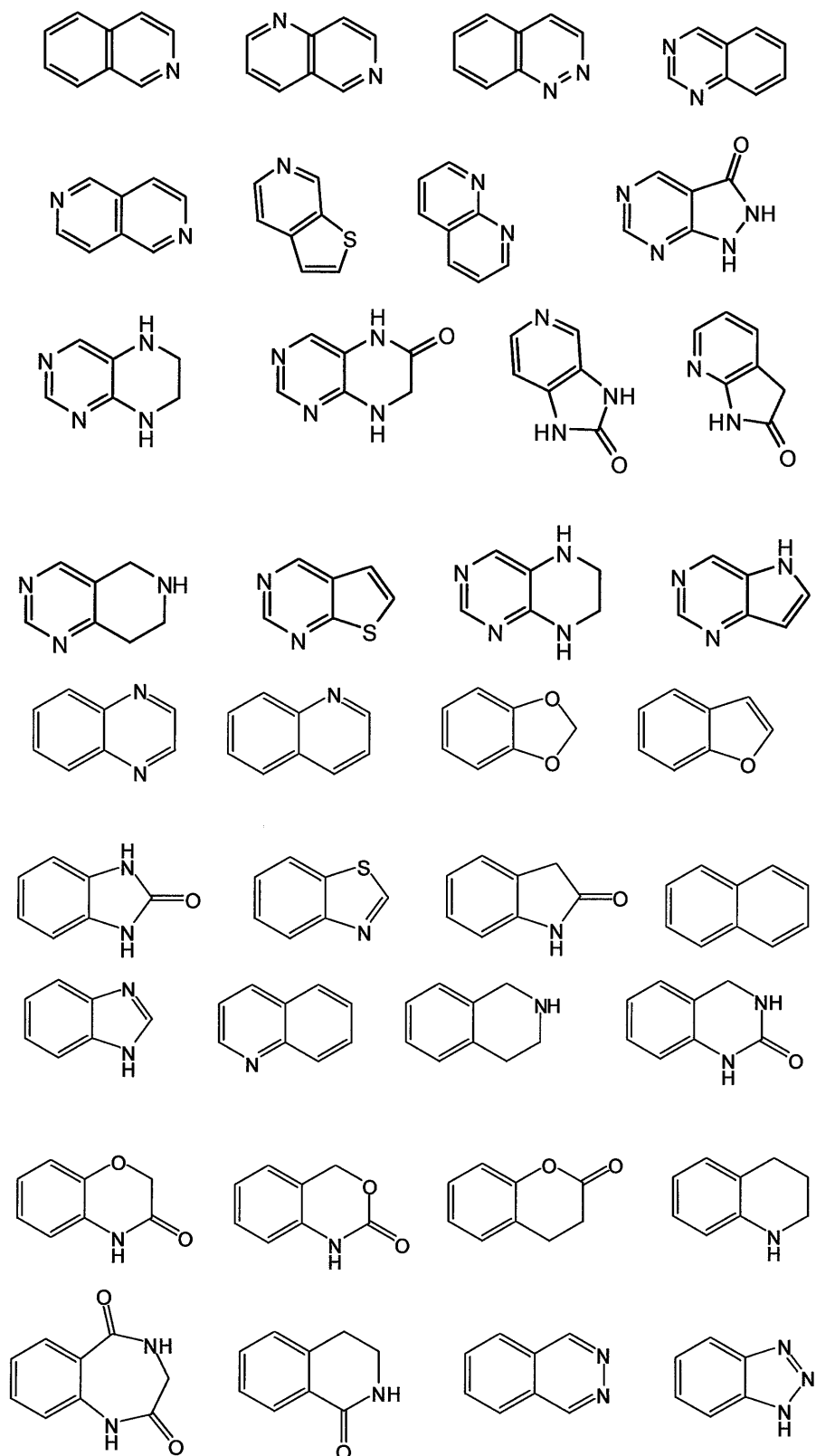
20

30

40

【 0 1 3 4 】

【化 5 6】



10

20

30

40

【0135】

そして、上に示した縮合環系は場合により R^d で置換されうる。 R^d は、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^1$ 、 $-OR^2$ 、 $-O-NR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1-NR^1R^2$ 、 $-NR^1-OR^2$ 、 $-C(O)YR^2$ 、 $-OC(O)YR^2$ 、 $-NR^1C(O)YR^2$ 、 $-SC(O)YR^2$ 、 $-NR^1C(=S)YR^2$ 、 $-OC(=S)YR^2$ 、 $-C(=S)YR^2$ 、 $-YC(=NR^1)YR^2$ 、 $-YC(=N-OR^1)YR^2$ 、 $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$ 、 $-YP(=O)($

50

$Y R^3)(Y R^3)$ 、 $-Si(R^3)_3$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-S(O)_rR^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、及び $-NR^1SO_2NR^1R^2$ よりなる群から選ばれ、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 及び r は既に定義した通りの意味である。

【0136】

また、描かれている水素は R^d 基で置換されうる。或いは描かれている水素を有する窒素は、コア（中心）分子への結合点となりうる（即ち、この窒素原子が L^1 に結合し、したがって、描かれている水素は存在しない）。

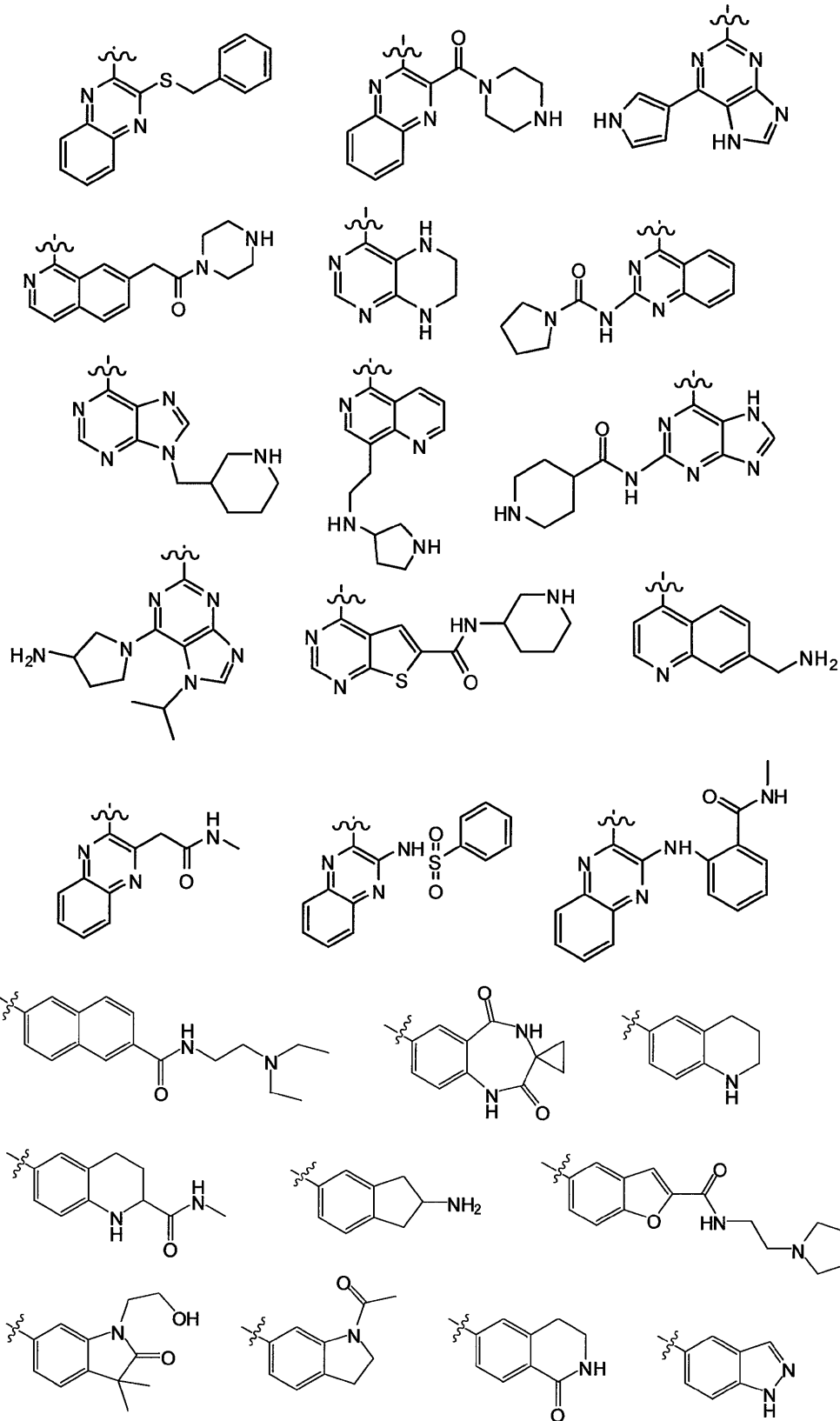
【0137】

この種類の化合物の制限しない具体的な代表例としては、置換された W^1 が次式のものである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物又は本発明の別の種類及び下位種の化合物が挙げられる。

10

【0138】

【化 5 7】



【0139】

上述した種類及び下位種の化合物について、本発明の全ての化合物においてもそうであるように、 Q 、 L^2 及び W^2 はパート1において定義した通りの意味である。

本発明の1態様において、 L^2 が $C(O)C_{0-6}$ -アルキルである一般式I、IA、IB又はICで示される化合物である。さらに興味があるのは、 L^2 が $C(O)CH_2$ 又は $C(O)$ で

あるこの種の化合物である。

【0140】

本発明の別の態様において、 L^2 が C_{0-6} -アルキルである一般式 I、I A 又は I B で示される化合物である。さらに興味があるのは、 L^2 が CH_2 又は $CH(CH_3)$ であるこの種の化合物である。

【0141】

本発明の一部の態様では、 W^2 が1～5個の R^b で置換されたフェニルである一般式 I、I A、I B、I C 又は I D で示される化合物又は本発明の別の種類若しくは下位種の化合物である。

【0142】

10

他の一部の態様では、 W^2 が6員環ヘテロアリールである一般式 I、I A、I B、I C 又は I D で示される化合物である。この種の化合物の例は、 W^2 が場合により1～4個の R^b で置換されていてもよいピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、又はトリアジンである上記種類及び下位種の化合物である。

【0143】

別の態様では、 W^2 が5員環ヘテロアリールである一般式 I、I A、I B、I C 又は I D で示される化合物である。この種の化合物の例は、 W^2 が場合により1～3個の R^b で置換されていてもよいイミダゾール、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、ピロールなどである上記種類及び下位種の化合物である。

【0144】

20

特に興味があるのは、 R^b がハロゲン、 $-R^1$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^2$ 、 $C(O)NR^1R^2$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 及び $-P(=O)(R^3)_2$ よりなる群から選ばれる上述した種類の化合物である。別の興味ある下位種では、 R^b がアルキル、アルキニル、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-O$ -アルキル（例、OMe など）、 $-CN$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NH$ -アリール、 $-C(O)NH$ -ヘテロ環、 $-OH$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NHS(O)_2$ -アルキル、 $-NHS(O)_2$ -アリール又は $-P(=O)(アルキル)_2$ である上記態様の化合物である。 R^b の制限しない例は、H、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yC(=O)$ アリール、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-NHSO_2R^1$ 、低級アルキル、 $-(CH_2)_yC(=O)$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_yC(=O)$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_yNHC(=O)R^2$ 、 $-(CH_2)_yNR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_yOR^2$ 、 $-(CH_2)_ySR^2$ 、 $-(CH_2)_y$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_y$ アリール、 $-(CH_2)_y$ ヘテロアリール、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、及び $-NH$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_mP(=O)(Me)_2$ 及び $-(CH_2)_mP(=O)(Et)_2$ であり、ここでy及びmは独立して0、1、2、3及び4から選ばれ、アルキルは直鎖（すなわち、非分岐若しくは非環式）、分岐、及び環式アルキル基を包含し、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基は場合により置換されていてもよい。

30

【0145】

現時点で特に興味あるのは、 R^b が、H、ハロゲン、低級アルキル（例、メチル、エチル、シクロプロピルなど）、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH$ -アルキル、アルケニル、及びアルキニル（例、アセチレン）から選ばれる一般式 I A、I B、I C 又は I D で示される化合物並びに本発明の他の種類及び下位種の化合物である。別の現時点で興味あるのは、 R^b が、H、ハロゲン、低級アルキル又は CF_3 であるこの種類の化合物である。

40

【0146】

前記種類及び下位種のある特定の態様において、 R^a 及び R^b の一方が $YP(O)(YR^3)_2$ 基、より好ましくは $P(O)(R^3)_2$ 基を含有している。 $P(O)(R^3)_2$ 基を含有する R^a 又は R^b の例は、制限されないが、 $-(CH_2)_mP(=O)(R^3)_2$ 、 $-(CH_2)_m-NR^1-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-(CH_2)_m-O-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-(CH_2)_m-NR^1-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-(CH_2)_m-NR^1C(O)O-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$ 、及び $-(CH_2)_m-C(O)NR^1-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$ (

50

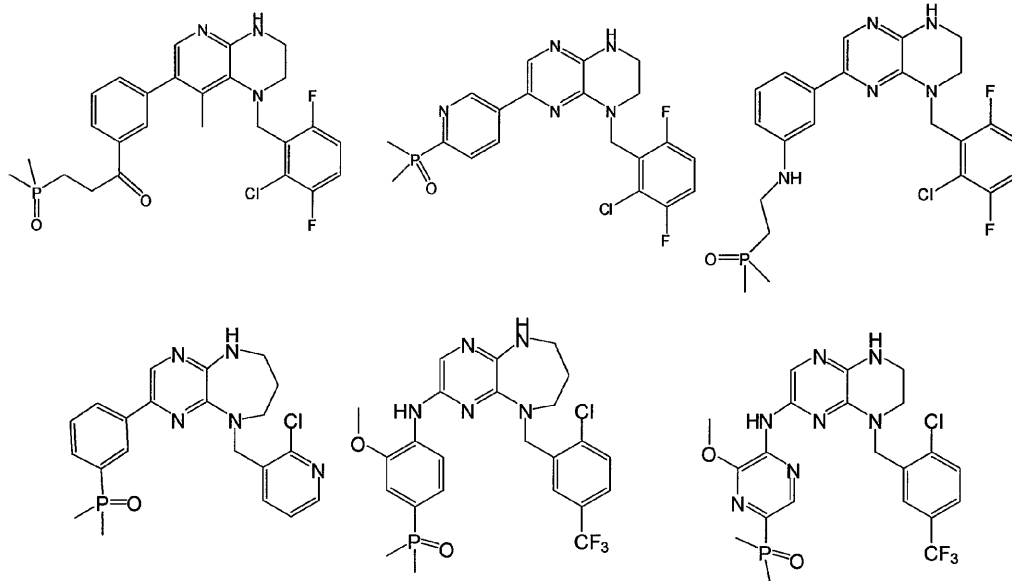
式中、mは0、1、2、3又は4)である。

【0147】

この種の代表例は、下記タイプの一般式 I A、I B、I C 又は I D で示される化合物である。

【0148】

【化58】



10

20

【0149】

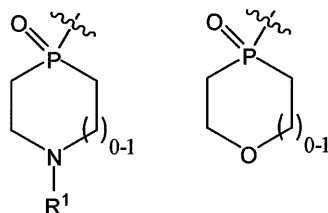
一部の態様では、 $P(O)(R^3)_2$ 置換基を含有する R^a 又は R^b は環式構造のものであってもよい。制限されない一部の例では、2つの R^3 基が、これらが結合しているリン原子と共に、場合により置換されていてもよく、また場合により N、O 及び $S(O)_r$ から選択された1個のヘテロ原子を含有していてもよい5、6又は7員飽和環を形成していてもよい。

【0150】

この態様の制限されない例としては、 $P(O)(R^3)_2$ 置換基を含有する R^a 又は R^b が次式で示されるものである化合物が挙げられる。

【0151】

【化59】



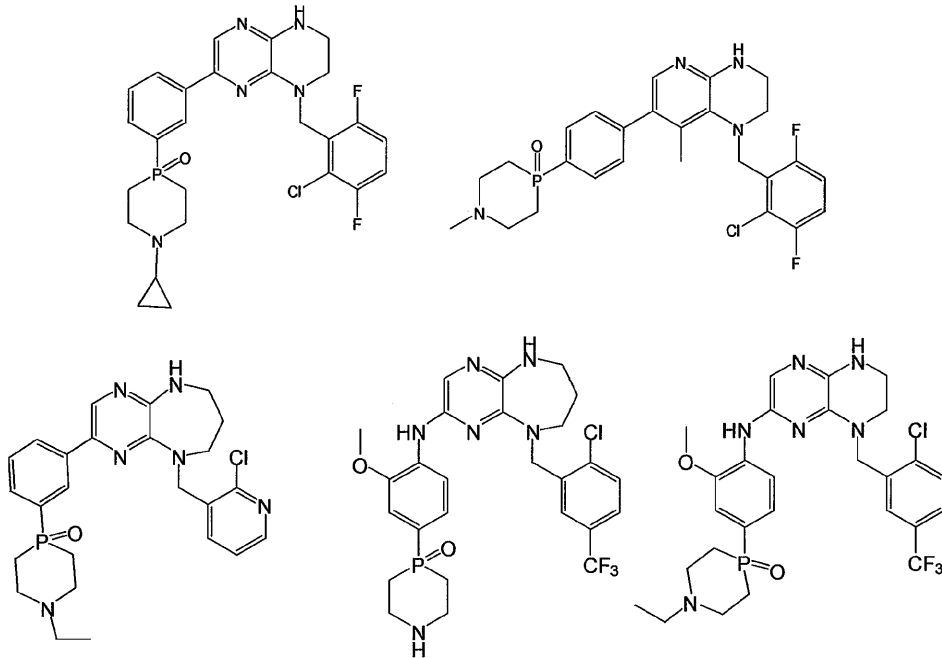
40

【0152】

この種類の代表例は下記タイプの一般式 I A 又は I B で示される化合物である。

【0153】

【化 6 0】



10

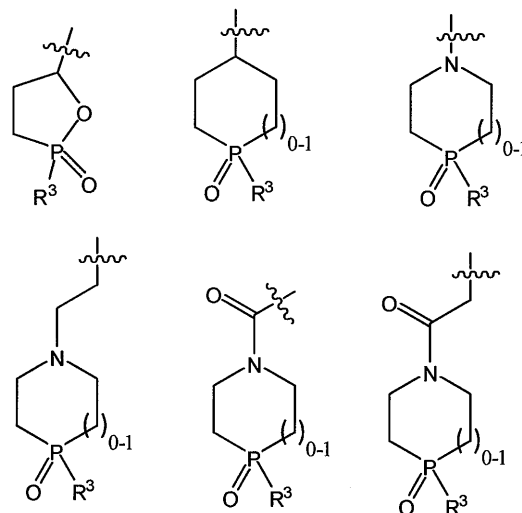
20

【0154】

別の例では、 R^a 又は R^b 基は、場合により置換されていてもよく、1個のリン原子を含有し、N、O及び $S(O)_r$ から選択された1個のヘテロ原子を含有していてもよい、5、6又は7員飽和環であってもよい。この態様の制限されない例としては、 $P(O)(R^3)_2$ 基を含有する R^a 又は R^b が次式で示されるものである化合物が挙げられる。

【0155】

【化 6 1】



30

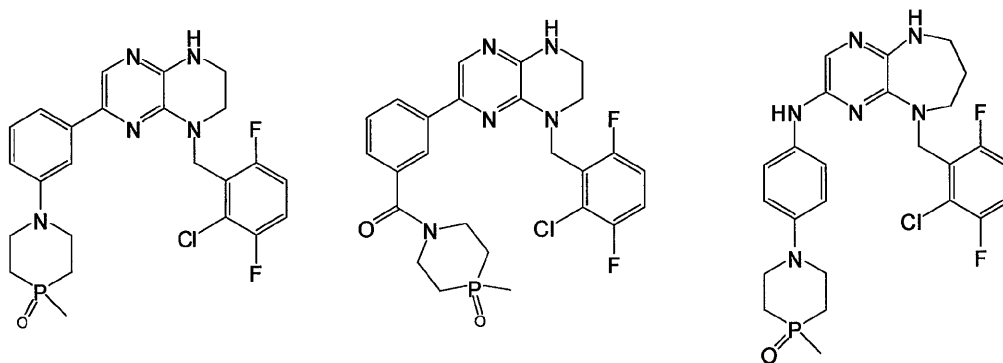
40

【0156】

この種類の代表例は下記タイプの一般式 I A、I C 又は I D で示される化合物である。

【0157】

【化 6 2】



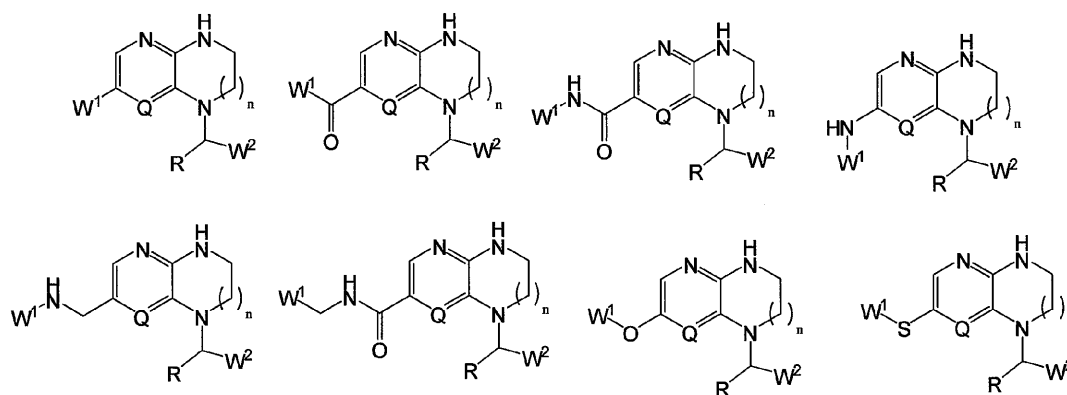
10

【0158】

本発明で使用するのに特に興味があるのは、 L^2 が CH_2 又は $CH(CH_3)$ である一般式 I A 又は I B で示される化合物である。さらなる興味があるのは、 L^1 が単結合、NH、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 CH_2NH_2 、O 又は S であるこの種類の化合物である。この下位種の制限されない代表例は、次式で示される化合物である。

【0159】

【化 6 3】



20

30

【0160】

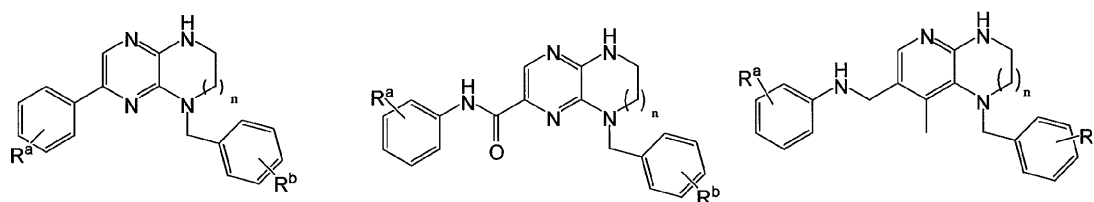
式中、R は H 又は CH_3 であり、Q、 W^1 及び W^2 は既に定義した通りの意味である。さらに興味があるのは、n が 1 であるこれらの式で示される化合物である。別の興味ある化合物は、n が 2 であるこれらの式で示される化合物である。

【0161】

現時点で特に興味あるのは、 L^2 が CH_2 又は $CH(CH_3)$ であり、 W^1 及び W^2 がフェニルである一般式 I A、I B、I C 又は I D で示される化合物である。この下位種の制限されない例は、次式で示される化合物である。

【0162】

【化 6 4】



40

【0163】

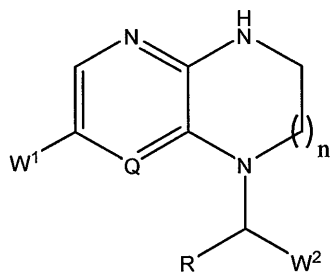
前記態様の中で特に興味があるのは、 L^2 が C_{0-6} アルキルである一般式 I C で示される

50

化合物である。さらに興味があるのは、 L^2 が CH_2 又は $CH(CH_3)$ であるこの種の化合物である。この種類は下記一般式 I D で示される化合物により代表される。

【0164】

【化65】



一般式 ID

10

【0165】

式中、RはH又は CH_3 であり、 W^1 、 W^2 、Q及びnはパート1において既に定義した通りの意味である。

この態様のある特定の側面において、一般式 I D で示される化合物はQがNである。

【0166】

この態様の別の側面では、一般式 I D で示される化合物は、Qが CR^c であり、 R^c は例えば低級アルキル又はハロゲンである。

20

この態様の別の側面では、一般式 I D で示される化合物は、nが0である。

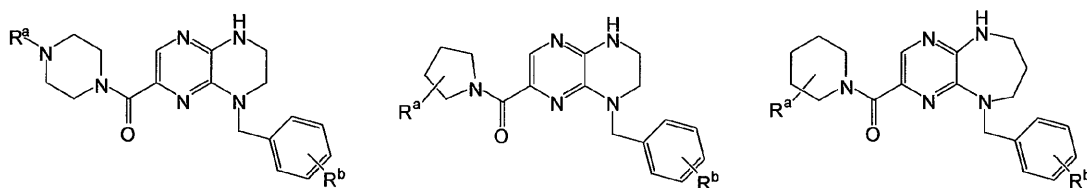
【0167】

この態様の別の側面では、一般式 I D で示される化合物は、nが1である。

現時点で特に興味あるのは、 L^2 が CH_2 又は $CH(CH_3)$ であり、 W^2 がフェニルであり、 W^1 が5、6又は7員ヘテロ環基である上記種類及び下位種の化合物である。この下位種の制限されない代表例は、次式で示される化合物である。

【0168】

【化66】



30

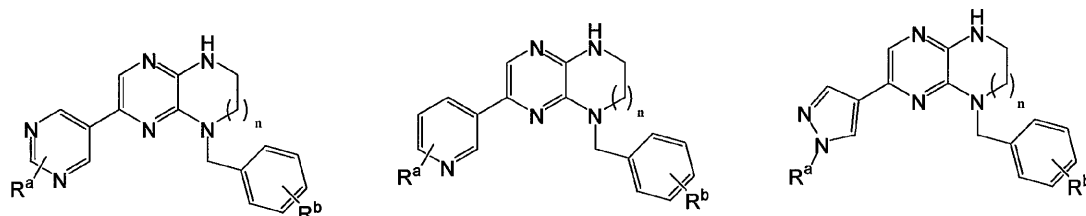
【0169】

現時点で特に興味あるのは、 L^2 が CH_2 又は $CH(CH_3)$ であり、 W^2 がフェニルであり、 W^1 が5又は6員環ヘテロアリール基である上記種類及び下位種の化合物である。この下位種の制限されない代表例は、次式で示される化合物である。

40

【0170】

【化67】



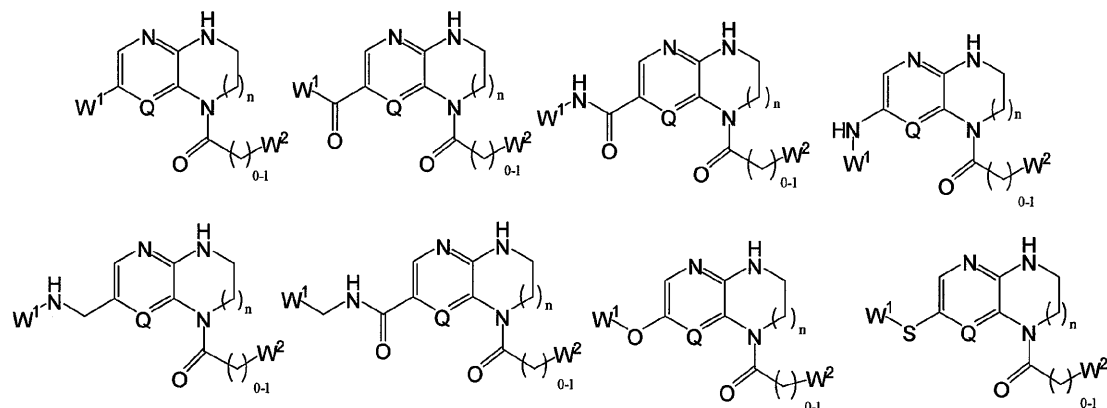
【0171】

50

本発明で使用するのに特に興味があるのは、 L^2 が $C(O)$ 又は $C(O)CH_2$ である一般式 I A 又は I B で示される化合物である。さらなる興味があるのは、 L^1 が単結合、NH、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 CH_2NH_2 、O 又は S であるこの種類の化合物である。この下位種の制限されない代表例は、次式で示される化合物である。

【0172】

【化68】



10

【0173】

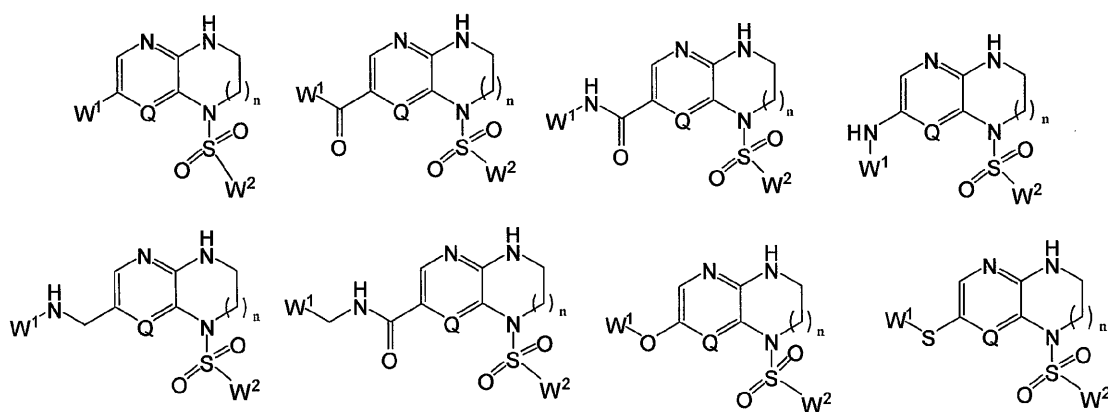
20

さらに興味があるのは、 n が1であるこれらの式で示される化合物である。別の興味ある化合物は、 n が2であるこれらの式で示される化合物である。

本発明で使用するのに特に興味があるのは、 L^2 が SO_2 である一般式 I A 又は I B で示される化合物である。さらなる興味があるのは、 L^1 が単結合、NH、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 CH_2NH_2 、O 又は S であるこの種類の化合物である。この下位種の制限されない代表例は、次式で示される化合物である。

【0174】

【化69】



30

40

【0175】

さらに興味があるのは、 n が1であるこれらの式で示される化合物である。別の興味ある化合物は、 n が2であるこれらの式で示される化合物である。

本発明の1態様では、QがNである、一般式 I A、I B、I C 及び I D で示される化合物並びに上に述べた種類及び下位種の全ての化合物である。

【0176】

本発明の別の態様では、Qが CR^c である、一般式 I A、I B、I C 及び I D で示される化合物並びに上に述べた種類及び下位種の全ての化合物である。さらなる興味ある化合物は、 R^c が低級アルキル（例、メチル、エチルなど）及びハロゲンから選ばれるこの種

50

類の化合物である。

【0177】

本発明の特に興味ある化合物としては下記の特性の1又は2以上を有するものが挙げられる：

- ・分子量が質量単位1000未満、好ましくは750未満、より好ましくは600未満である（溶媒和若しくは共析分子種がある場合のその重量や、塩である場合の対イオンの重量を含まないで）；或いは

- ・野生型もしくは変異型（特に臨床に関連する変異型）キナーゼ、特にALK、Met、Jak2、bRaf、EGFR、Tie-2、FLT3又は興味ある他のキナーゼに対する阻害活性が、（任意の科学的に許容されるキナーゼ阻害検定を用いて測定した）IC50値で、1μM以下であり、IC50値は好ましくは500nM又はそれより良好、最適にはIC50値は250nM又はそれより良好である；或いは

- ・ある特定のキナーゼに対する阻害活性のIC50値が、興味ある他のキナーゼに対するそのIC50値より少なくとも100倍は低い；或いは

- ・ALK、Met、Jak2、又はbRafに対する阻害活性のIC50値がそれぞれについて1μM又はそれより良好である；或いは

- ・in vitroで維持されているがん細胞系に対する、又は科学的に許容されるがん細胞異種移植片モデルを用いた動物試験における、細胞毒性又は細胞増殖阻害効果がある（特に好ましいのは、Ba/F3 NMP-ALK、Ba/F3 EML4-ALK、Karpas 299および／又はSU-DHL-1細胞の増殖を阻害する効力が、とりわけNVP-TAE684及びPF2341066のような既知のALK阻害剤の効力に対して、比較試験で測定して、少なくとも同等の高さであり、好ましくは既知ALK阻害剤の効力の少なくとも2倍、より好ましくは既知ALK阻害剤の効力の少なくとも10倍である本発明の化合物である）。

【0178】

やはり提供されるのは、本発明の少なくとも1種の化合物又はその塩、水和物もしくは他の溶媒和物と、少なくとも1種の薬剤に許容される賦形剤又は添加剤とを含有する組成物である。このような組成物は、がんの増殖、発生及び／又は転移を阻害するために、そして広義には、本発明の化合物により阻害される1種又は2種以上のキナーゼが媒介する疾患又は望ましくない症状（状態）の治療及び予防のために、それを必要とする個体に対して投与することができる。「がん」とは、充実性腫瘍（例、特に、前立腺がん、大腸がん、膵臓がん、卵巣がん、乳がん、非小細胞型肺がん（NSCLC）、グリア芽細胞腫や神経芽細胞腫などの神経腫瘍、食道がん、横紋筋肉腫のような軟部組織がん）；未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）と呼ばれる非ホジキンリンパ腫（NHL）のような各種形態のリンパ腫；各種形態の白血病を含み；また、他のキナーゼ阻害剤による治療に対して耐性のがんをはじめとする、他の治療に対して耐性のがんを含む。

【0179】

本発明のがんの治療方法は、レシピエントにおける充実性腫瘍又は白血病のような他の形態のがんを含むがんの増殖、発生又は広がり、遅速化又は逆転のために、それを必要とするヒト又は動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する（単独療法として、或いは1種又は2種以上の他の抗がん剤、1種又は2種以上の副作用改善剤、放射線等と組み合わせる）ことを含む。このような投与は、ここに開示した化合物の1種又はその薬剤に許容される誘導体により阻害される1種又は2種以上のキナーゼが媒介する疾患の治療又は予防方法となる。本発明の化合物の「投与」は、ここに説明するように任意の適当な処方組成物又は投与経路を用いて、ここに記載した種類の化合物又はそのプロドラッグもしくは薬剤に許容される他の誘導体をレシピエントに送り込むことを包含する。典型的には、本化合物は月に1回以上、多くは週に1回以上、例えば、毎日、隔日、週に5回などの頻度で、投与される。経口及び静脈内投与が現在特に興味がある投与経路である。

【0180】

ここで用いた「薬剤に許容される誘導体」とは、かかる化合物の任意の薬剤に許容される塩、エステル、又はかかるエステルの塩、或いは任意の他の付加生成物又は誘導体であ

って、患者に投与されると、他の点でここに記載された化合物又はその代謝産物若しくは残留物（MW＞300）を供給（直接的又は間接的に）することができるものを意味する。従って、薬剤に許容される誘導体は、とりわけプロドラッグを包含する。プロドラッグとは、in vivoで除去され易い追加部分を含んだ目的化合物の誘導体であって、この除去により薬理学的活性種である親分子を生ずる、通常は薬理学的活性が著しく低減した誘導体のことである。プロドラッグの1例は、in vivoで開裂して対象化合物（親化合物）を生ずるエステルである。多様な化合物のプロドラッグ、並びに親化合物を誘導体化してプロドラッグを作成するための材料及び方法は公知であり、本発明に適用されうる。

【0181】

親化合物の特に好ましい誘導体及びプロドラッグは、親化合物に比べて、哺乳動物に投与した時の化合物の生物学的利用能を増大させる（例、経口投与後の血液中への吸収を増大させることにより）又は対象となる生物学的部位（例、脳又はリンパ系）への送り込みを増大させる誘導体及びプロドラッグである。好ましいプロドラッグとしては、親化合物に比べて水溶性又は腸管膜を通る能動輸送が増大している本発明の化合物の誘導体が挙げられる。

【0182】

本発明の1つの重要な側面は、本発明の化合物を含有する治療有効量の組成物を、治療を必要とする個体に投与することからなる、該個体におけるがんの治療方法である。治療は1種又は2種以上の他のがん治療法と併用して実施してもよい。他の治療法としては、手術、放射線治療（例、ガンマ線、中性子線放射線治療、電子線放射線治療、陽子線治療、小線源治療、及び全身放射性同位元素治療等）、内分泌療法、生体応答調節剤（例、インターフェロン、インターロイキン、及びいくつもないが腫瘍壊死因子（TNF））、温熱療法、低温療法、副作用軽減剤（例、制吐剤）、並びに他のがん化学療法薬が挙げられる。他の薬剤は、本発明の化合物で使用するのと同じ又は異なる処方組成物、投与経路及び投与計画を用いて投与されうる。

【0183】

このような他の薬剤としては、それらに限られないが、下記の1種又は2種以上が挙げられる：抗がん性アルキル化又はインターカレーティング（挿入）剤（例、メクロレサミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、及びイフォスファミド）；代謝拮抗剤（例、メトトレキセート）；プリン拮抗剤又はピリミジン拮抗剤（例、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、及びゲムシタビン）；紡錘体毒（例、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン及びパクリタキセル）；ポドフィロトキシン（例、エトポシド、イリノテカン、トポテカン）；抗生物質（例、ドキシソルビシン、ブレオマイシン及びミトマイシン）；ニトロソウレア（例、カルムスチン、ロムスチン）；無機イオン（例、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンもしくはオキシプラチン）；酵素（例、アスパラギナーゼ）；ホルモン（例、タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド及びメゲストロール）；mTOR阻害剤（例、シロリムス（ラパマイシン）、テムシロリムス（CCI779）、エベロリムス（RAD001）、AP23573又は米国特許第7,091,213号に開示の他の化合物）；プロテアソーム阻害剤（例えば、ベルケイド、他のプロテアソーム阻害剤（例、WO 02/096933を参照）又は他のNF-κB阻害剤（例、IκK阻害剤を含む））；他のキナーゼ阻害剤（例、下記キナーゼの阻害剤：Src、BRC/Abl、Kdr、Flt3、オーロラ2、グリコゲン合成キナーゼ3（GSK-3）、EGF-Rキナーゼ（例、イレッサ、タルセバ等）、VEGF-Rキナーゼ、PDGF-Rキナーゼ等）；がんに関係する受容体又はホルモンに対する抗体、可溶性受容体又は他の受容体拮抗剤（EGFR、ErbB2、VEGFR、PDGFR、及びIGF-Rなどの受容体；並びにヘルセプチン、アバスチン、エルビタクス等の薬剤を含む）；など。最新のがん治療のより包括的な説明については <http://www.nci.nih.gov/> を、FDA認可腫瘍薬のリストは <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> 及び The Merck Manual, 第17版, 1999年を参照（その全内容をここに参考文献として援用する）。

【0184】

他の治療剤の例は本明細書のいずれかに記載されているが、とりわけ、ザイロプリム、アレムツズマブ、アルトレタミン、アミフォスチン、ナストロゾール、前立腺特異的膜抗原の抗体（MLN-591、MLN591RL及びMLN2704など）、三酸化ヒ素、ベキサロテン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、グリアデル・ウェーハ、セレコキシブ、クロラムブシル、シスプラチン-エピネフリン・ゲル、クラドリビン、リポソーマルシタラビン、リポソーマルダウノルビシン、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エリオットB液、エピルビシン、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フルダラビン、5-FU、フルベストラント、ゲムシタビン、ゲムツツマブ-オゾガミシン、酢酸ゴセリリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イダマイシン、イフォスファミド、イマチニブ・メシレート、イリノテカン（もしくはMLN576（XR11576）のような抗体をはじめとする他のトポイソメラーゼ阻害剤）、レトロゾール、ロイコボリン、ロイコボリン・レバミゾール、リポソーマルダウノルビシン、メルファラン、L-PAM、メスナ、メトトレキセート、メトクスサレン、ミトマイシンC、ミトキサントロン、MLN518もしくはMLN608（もしくはflt-3受容体チロシンキナーゼの他の阻害剤、PDFG-R又はcキット）、イトキサントロン、パクリタキセル、ペガデマラーゼ、ペントスタチン、プロフィマー・ナトリウム、リツキシマブ（リツキサン<登録商標>）、タルク、タモキシフェン、テモゾラミド、テニポシド、VM-26、トボテカン、トレミフェン、2C4（もしくはHER2媒介シグナル化を妨げる他の抗体）、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ビノレルビン、又はパミドロネート、ゾレドロネート又は他のビスホスホネートが挙げられる。

10

20

【0185】

本発明はさらに、一般式I、IA、IB、IC、IDのいずれかで示される化合物並びに本発明の他の種類及び下位種のすべての化合物の製造をさらに包含する。

本発明はまた、がん（原発性又は転移性のリンパ腫及び充実性腫瘍を含み、本明細書のいずれかに記載されたようながんを含み、かつ1又は2以上の他の治療法に対して耐性又は抵抗性のがんを含む）の急性又は慢性治療用の医薬の製造における本発明の化合物又は薬剤に許容されるその誘導体の使用も包含する。本発明の化合物は抗がん薬の製造に有用でありうる。本発明の化合物はまた、ALK、jak2、b-r a f、m e t、T i e - 2、E G F R、F L T 3、F A K、P i m - 1、P 1 3 k等の1種又は2種以上のキナーゼの阻害により疾患（異常）を緩和又は予防するための医薬の製造にも有用でありうる。

30

【0186】

本発明はさらに、好ましくは治療有効量の本発明の化合物（とりわけ、上述したあらゆる種類もしくは下位種の化合物を含み、上記すべての一般式の化合物を含む）を、少なくとも1種の薬剤に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて含有する組成物をさらに包含する。

【0187】

本発明の化合物はまた各種のキナーゼ、それに制限されないが特にALK、M e t、j a k 2、b - r a f、T i e - 2、E G F R、F L T 3を含む各種キナーゼの特性決定を行うための、並びに生物学的及び病理学的現象におけるかかるキナーゼの役割を研究するための、かかるキナーゼにより媒介される細胞内情報伝達経路を研究するための、新規キナーゼ阻害剤の比較評価のための、そして細胞系及び動物モデルにおける各種がんの研究のための標準物質及び試薬としても有用でありうる。

40

【0188】

3. 定義

本書を読むにあたって、特に指示がない限り、下記の情報及び定義が当てはまる。

「アルキル」なる用語は、直鎖（すなわち、非分岐又は非環式）、分岐、環式又は多環式の非芳香族炭化水素基を包含する意味であり、場合により1又は2以上の官能基で置換されていてもよい。特に指定しない限り、アルキル基は、1～8個、好ましくは1～6個

50

の炭素原子を含有する。C₁₋₆アルキルとはC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、及びC₆アルキル基を包含する意味である。低級アルキルとは炭素数1～6のアルキルを意味する。アルキルの例としては、それらに限られないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシルなどが挙げられる。アルキルは置換されていても、非置換でもよい。置換アルキル基の例としては、それらに限られないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、ベンジル、置換ベンジル、フェネチル、置換フェネチルなどが挙げられる。

10

【0189】

「アルコキシ」なる用語は、上に定義した通りの指定炭素数のアルキル基が酸素架橋を介して結合しているアルキルの下位群を表す。例えば、「アルコキシ」は-O-アルキル基を意味し、ここでアルキル基は直鎖、分岐又は環式形態の1～8個の炭素原子を含有する。「アルコキシ」の例としては、それらに限られないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、t-ブトキシ、n-ブトキシ、s-ペントキシなどが挙げられる。

【0190】

「ハロアルキル」は、1又は2以上の炭素がハロゲンで置換されている分岐及び直鎖の両方の飽和炭化水素を包含するものである。ハロアルキルの例としては、それらに限られないが、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチルなどが挙げられる。

20

【0191】

「アルケニル」なる用語は、炭素鎖又は環に沿った任意の安定な箇所において可能な1又は2以上の不飽和炭素-炭素結合を有する、直鎖、分岐又は環式形態の炭化水素鎖を包含するものである。特に指定しない限り、「アルケニル」は通常は炭素数2～8、多くは炭素数2～6の基を意味する。例えば、「アルケニル」は、プロプ-2-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、2-メチルプロプ-2-エニル、ヘクス-2-エニル、ヘクス-5-エニル、2,3-ジメチルブト-2-エニルなどを意味する。また、アルケニル基は置換されていても、非置換でもよい。

30

【0192】

「アルキニル」なる用語は、炭素鎖に沿った任意の安定な箇所において可能な1又は2以上の不飽和炭素-炭素三重結合を有する、直鎖又は分岐のいずれかの形態の炭化水素鎖を包含するものである。特に指定しない限り、「アルキニル」基は炭素数2～8、好ましくは2～6の基を意味する。「アルキニル」の例としては、これらに限られないが、プロプ-2-イニル、ブト-2-イニル、ブト-3-イニル、ペント-2-イニル、3-メチルペント-4-イニル、ヘクス-2-イニル、ヘクス-5-イニル等が挙げられる。また、アルキニル基は置換されていても、非置換でもよい。

【0193】

シクロアルキルはアルキルの下位群であって、いずれも飽和の炭素数3～13の安定な任意の環式又は多環式炭化水素基を包含する。このようなシクロアルキルの例としては、これらに限られないが、シクロプロピル、ノルボルニル、[2.2.2]ビシクロオクタン、[4.4.0]ビシクロデカンなどが挙げられ、これらは他のアルキル基の場合と同様に、場合により置換されていてもよい。用語「シクロアルキル」は用語「カルボサイクル」(炭素環)と互換可能に使用されうる。

40

【0194】

シクロアルケニルはアルケニルの下位群であって、環に沿ったいずれの地点でも可能な1又は2以上の炭素-炭素二重結合を含有する炭素数3～13、好ましくは5～8の安定な任意の環式又は多環式炭化水素基を包含する。このようなシクロアルケニルの例としては、これらに限られないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

50

【0195】

シクロアルキニルはアルキニルの下位群であって、環に沿ったいずれの地点でも可能な1又は2以上の炭素-炭素三重結合を含有する炭素数5～13の安定な任意の環式又は多環式炭化水素基を包含する。他のアルケニル及びアルキニル基の場合と同様に、シクロアルキル及びシクロアルケニルは場合により置換されていてもよい。

【0196】

ここで用いた用語「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」又は「ヘテロ環式」は、1個以上、好ましくは1～4個の環炭素原子がN、O、又はSのようなヘテロ原子によりそれぞれ置換されている、環原子数が5～14、好ましくは5～10の非芳香族環系を意味する。ヘテロ環の制限しない例としては、3-1H-ベンゾイミダゾール2-オン、(1-置換)-2-オキソベンゾイミダゾール3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタルイミジニル、ベンゾオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾオキサラニル、ベンゾチオラニル及びベンゾチアニルが挙げられる。ここに用いた用語「ヘテロ環」又は「ヘテロ環式」基にやはり包含されるのは、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル又はテトラヒドロキノリニルのように、非芳香族ヘテロ原子含有環が1又は2以上の芳香族又は非芳香族環に縮合している基であって、基部すなわち結合位置が非芳香族ヘテロ原子含有環上にある基である。「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」又は「ヘテロ環式」基もまた、飽和と部分的な飽和のいずれであろうと、場合により置換されていてもよい環を意味する。

【0197】

「アリール」なる用語は、単独で使用されるか、或いは「アラルキル」、「アラルコキシ」、又は「アリールオキシアルキル」のように、より大きな基の部分として使用されるが、いずれもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシル及び2-アントラシルのように、6～14の環原子を有する芳香族環基を意味する。「アリール」環は1又は2以上の置換基を含有しうる。「アリール」なる用語は「アリール環」なる用語と互換可能に使用されうる。「アリール」はまた、芳香環が1又は2以上の環に縮合している縮合多環芳香環系も包含する。有用なアリール環基の制限しない例としては、フェニル、ヒドロキシフェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、トリアルコキシフェニル、アルキレンジオキシフェニル、ナフチル、フェナントリル、アントリル、フェナントロなど、並びに1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシル及び2-アントラシルが挙げられる。ここで用いた用語「アリール」の範囲内にやはり包含されるのは、インダニル、フェナントリジニル又はテトラヒドロナフチルのように、芳香環が1又は2以上の非芳香環に縮合している基であって、基部すなわち結合位置が芳香環上にあるものである。

【0198】

ここで用いた用語「ヘテロアリール」は、5～14の環原子を有する安定なヘテロ環式及び多ヘテロ環式の芳香族基を意味する。ヘテロアリール基は置換でも非置換でもよく、1又は2以上の環を含みうる。代表的なヘテロアリール環基の例としては、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル、イソチアゾリル、フラザニル、イソオキサゾリル、チアゾリル等の5員単環基；ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等の6員単環基；並びにベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチエニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、テトラヒドロキノリン、シンノリニル、プテリ

ジニル、カルバゾリル、 β -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、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの多環ヘテロ環基が挙げられる（例えば、Katritzky ヘテロ環化学ハンドブック (Handbook of Heterocyclic Chemistry)を参照）。

【0199】

ヘテロアリール環基のさらなる具体例としては、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサジアゾリル、5-オキサジアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、3-ピリダジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、5-テトラゾリル、2-トリアゾリル、5-トリアゾリル、2-チエニル、3-チエニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、アクリジニル又はベンゾイソオキサゾリルが挙げられる。

10

【0200】

ヘテロアリール基はさらに、ヘテロ芳香族環が1又は2以上の芳香族又は非芳香族環に縮合している基であって、基部すなわち結合位置がヘテロ芳香族環上にある基も包含する。例としては、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、並びにピリド[3,4-d]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-c]ピリミジル、ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジニル、ピラゾロ[1,5-c]ピリミジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリミジル、ピラゾロ[1,5-b][1,2,4]トリアジン、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、イミダゾトリアジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジル、トリアゾロピリミジル、ピリドピラジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」なる用語はまた、任意に置換されている基も意味する。「ヘテロアリール」なる用語は、「ヘテロアリール環」又は「ヘテロ芳香族」なる用語と互換可能に使用されうる。

20

【0201】

アリール基（アラルキル、アラルコキシ、又はアリールオキシアルキル基などのアリール部位も包含する）或いはヘテロアリール基（ヘテロアラルキル又はヘテロアリールアルコキシ基等のヘテロアリール部位も包含する）は、1又は2以上の置換基を含んでいてもよい。アリール又はヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適当な置換基の例としては、ハロゲン（F、Cl、Br又はI）、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、 $-R^1$ 、 $-OR^2$ 、 $-S(O)_rR^2$ 、（ここで r は0、1又は2の整数）、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-O-NR^1R^2$ 、 $-NR^1-NR^1R^2$ 、 $-(CO)YR^2$ 、 $-O(CO)YR^2$ 、 $-NR^1(CO)YR^2$ 、 $-S(CO)YR^2$ 、 $-NR^1C(=S)YR^2$ 、 $-OC(=S)YR^2$ 、 $-C(=S)YR^2$ が挙げられる。ここで、各 Y は、出てくるごとに独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^1-$ 又は化学的単結合であり、従って、 $-(CO)YR^2$ は、 $-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)OR^2$ 及び $-C(=O)NR^1R^2$ を包含する。追加の置換基としては、 $-YC(=NR^1)YR^2$ 、 $-YC(=NOR^1)YR^2$ 、 $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$ 、 $-COCOR^2$ 、 $-COMCOR^2$ （式中、 M は炭素数1～6のアルキル基）、 $YP(=O)(YR^3)(YR^3)$ （とりわけ、 $-P(=O)(R^3)_2$ を含む）、 $-Si(R^3)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、及び $-NR^1SO_2NR^1R^2$ が挙げられる。さらに例示すると、 Y が $-NR^1$ である置換基としては、従って、とりわけ、 $-NR^1C(=O)R^2$ 、 $-NR^1C(=O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(=O)OR^2$ 、及び $-NR^1C(=NH)NR^1R^2$ が挙げられる。

30

40

【0202】

R^3 置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環基から選ばれ； R^1 及び R^2 置換基は、出てくる毎にそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

50

シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基から選ばれ、 R^1 、 R^2 、及び R^3 置換基は、それら自体が置換されていても、非置換でもよい。 R^1 、 R^2 及び R^3 上で可能な置換基の例としては、とりわけ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アリール、ヘテロアリール、炭素環式基、ヘテロ環基、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ基が挙げられる。別の例をさらに挙げると、保護OH（アシルオキシなど）、フェニル、置換フェニル、 $-O-$ フェニル、 $-O-$ （置換）フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 $-O-$ フェネチル（即ち、 $-OCH_2CH_2C_6H_5$ ）、 $-O-$ （置換）フェネチルである。

10

【0203】

置換 R^1 、 R^2 、又は R^3 基の制限しない例としては、ハロアルキル及びトリハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロフェニル、 $-M-$ ヘテロアリール、 $-M-$ ヘテロ環基、 $-M-$ アリール、 $-M-OR^2$ 、 $-M-SR^2$ 、 $-M-NR^1R^2$ 、 $-M-OC(O)NR^1R^2$ 、 $-M-C(=NR^2)NR^1R^2$ 、 $-M-C(=NR^1)OR^2$ 、 $-M-P(=O)R^3R^3$ 、 $-Si(R^3)_3$ 、 $-M-NR^1C(O)R^2$ 、 $-M-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-M-C(O)R^2$ 、 $-M-C(=S)R^2$ 、 $-M-C(=S)NR^1R^2$ 、 $-M-C(O)NR^1R^2$ 、 $-M-C(O)NR^2-M-NR^1R^2$ 、 $-M-NR^2C(NR^1)NR^1R^2$ 、 $-M-NR^1C(S)NR^1R^2$ 、 $-M-S(O)_2R^1$ 、 $-M-C(O)R^1$ 、 $-M-OC(O)R^1$ 、 $-MC(O)SR^2$ 、 $-M-S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)-M-C(O)R^2$ 、 $-MCO_2R^2$ 、 $-MC(=O)NR^1R^2$ 、 $-M-C(=NH)NR^1R^2$ 及び $-M-OC(=NH)NR^1R^2$ （式中、Mは炭素数1～6のアルキル基である）が挙げられる。

20

【0204】

より具体的な例の一部を挙げると、それらに限られないが、クロロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、メトキシエチル、アルコキシフェニル、ハロフェニル、 $-CH_2-$ アリール、 $-CH_2-$ ヘテロ環、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2-$ ヘテロ環、 $-C(=S)CH_3$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)OEt$ 、 $-C(O)NH-$ シクロプロピル、 $C(O)NHCH_2CH_2-$ ヘテロ環、 $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-C(O)CH_2-$ ヘテロ環、 $-CH_2C(O)NHCCH_3$ 、 $-CH_2CH_2P(=O)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ などである。

30

【0205】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル基もしくは非芳香族ヘテロ環基も、従って1又は2以上の置換基を含有しうる。かかる基に存在しうる適当な置換基の例としては、これらに限られないが、アリール又はヘテロアリール基の炭素原子に対する置換基として上に列挙したものが挙げられ、それに加え、飽和炭素原子に対しては下記の置換基も挙げられる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ 、 $=NNR^2R^3$ 、 $=NNHC(O)R^2$ 、 $=NNHC(O)_2R^2$ 、又は $=NNHSO_2R^2$ 。ここで、 R^2 及び R^3 は、出てくる毎に独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロ環基である。

40

【0206】

脂肪族、ヘテロ脂肪族又はヘテロ環基上の置換基の代表例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、 $-OH$ 、ハロアルコキシ又はハロアルキル基が挙げられる。

【0207】

50

例えば、ヘテロアリール又は非芳香族ヘテロ環における窒素上の置換基の例としては、 $-R^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)SR^2$ 、 $-C(=O)NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^2)NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^2)OR^2$ 、 $-C(=NR^1)R^3$ 、 $-COCOR^2$ 、 $-COMCOR^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-P(=O)(YR^3)(YR^3)$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 及び $-NR^1SO_2NR^1R^2$ が挙げられる。ここで、 R^3 は、出てくる毎に独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基から選ばれ、 R^1 及び R^2 は、出てくる毎にそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環基から選ばれる。

10

【0208】

環系（例、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール又はヘテロアリール）が特に定義された範囲内で変動しうる複数の置換基で置換されている場合、置換基の総数は、当然ながら、その化合物の条件下で正常な利用可能な価数を超えることはない。例えば、 m 個の置換基（ここで、 m は0～5の範囲内）で置換されたフェニル環は、0～5個の置換基を有することができるのに対し、 m 個の置換基で置換されたピリジニル環の置換基数は、当然ながら0～4の範囲内となる。本発明の化合物におけるある基が有することができる置換基の最大数は容易に決定することができる。

【0209】

本発明は、安定な又は化学的に可能な化合物を生ずる置換基及び変動因子の組み合わせだけを包含する。安定な化合物又は化学的に可能な化合物は、その製造及び検出を可能にするのに十分な安定性を有する化合物である。本発明の好ましい化合物は、40℃以下の温度で湿気又は他の化学的反応性条件の不存在下において少なくとも1週間保持した時に実質的に変質しないだけの安定性を有する。

20

【0210】

本発明の一部の化合物は互変異性体の形態で存在しうる。本発明は、特に指定しない限り、それらの化合物のそのような互変異性体の全てを包含する。

特に指摘しない限り、ここに示した構造は、その構造の全ての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心に対してR配置とS配置の両方、を包含するものである。従って、本発明の化合物の単独の立体化学異性体並びにエナンチオマー（鏡像異性体）混合物及びジアステレオマー混合物が本発明の範囲内である。すなわち、本発明は、他の異性体を実質的に含まないそれぞれのジアステレオマー又はエナンチオマー（モル基準で90%超、好ましくは95%超が他の立体異性体を含まない）、並びにこのような異性体の混合物を包含する。

30

【0211】

常法に従ったラセミ混合物の分割、例えば、ジアステレオ異性体塩の生成により、又は光学活性の酸もしくは塩基での処理により、特定の光学異性体を得ることができる。適当な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、及びショウノウスルホン酸であり、次いで結晶化（晶析）によりジアステレオ異性体の混合物を分離した後、これらの塩から光学活性の塩基を遊離させる。光学異性体の別の分離方法は、エナンチオマーの分離を最大にするように最適に選択されたキラルクロマトグラフィーカラムを使用する方法である。さらに別の方法は、本発明の化合物を活性化形態の光学的に純粋な酸又は光学的に純粋なイソシアネートと反応させることにより共有ジアステレオ異性体分子を合成する方法である。合成されたジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化又は昇華のような常套手段により分離した後、加水分解してエナンチオマーとして純粋な化合物を遊離させることができる。

40

【0212】

本発明の光学活性な化合物は、光学活性な出発物質を使用することにより得ることもできる。これらの異性体は遊離酸、遊離塩基、エステル又は塩の形態をとりうる。

本発明の化合物は、放射化標識（放射性同位体標識）された形態でも存在しうる。すな

50

わち、該化合物は、自然界に通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を持つ1又は2以上の原子を含有していてもよい。水素、炭素、リン、フッ素及び塩素の放射性同位体としては、それぞれ ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl が挙げられる。このような放射性同位体及び／又は他の原子の他の放射性同位体を含有する本発明の化合物も本発明の範囲内である。トリチウム（即ち、 ^3H ）と炭素14（即ち、 ^{14}C ）が、製造及び検出が容易であることから特に好ましい放射性同位体である。

【0213】

本発明の放射化標識化合物は一般に当業者に周知の方法により製造することができる。好都合には、このような放射化標識化合物は、非放射化標識試薬に代えて、容易に入手可能な放射化標識試薬を使用することを除いて、ここに開示した合成手順を実施することにより製造することができる。

10

【0214】

4. 合成の概括

当業者は、 W^1 、 W^2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R 、 Q 、 n 、 L^1 及び L^2 の各種の選択枝を含む化合物を包含する本発明の化合物の合成、回収及び特性決定に対して有用な合成戦略、保護基並びに他の材料及び方法の指針について、後述の実施例に含まれる情報と組み合わせ採用されうる、ヘテロ環及び他の関連する化学的変換、回収及び精製技術についての確立した文献を持っている。

【0215】

下に反応経路を示す手法を含む各種の合成手法を用いてここ(本明細書)に記載した化合物を製造することができる。当業者であれば、これらの手法に保護基を使用してもよいことは理解していよう。「保護基」は、多官能性の化合物において、潜在的に反応性の部位（例、アミン、ヒドロキシ、チオール、アルデヒド等）での化学反応を一時的に阻止して、反応が別の部位で選択的に行われることができるようにするのに使用される部分（基）である。好適態様においては、保護基は、計画した反応に適した保護置換基を生ずるように良好な収率で選択的に反応し；保護基は、存在する他の官能基を過度に攻撃しない容易に入手できる好ましくは無毒な試薬によって良好な収率で選択的に除去可能であり；保護基は、好ましくは容易に分離可能な誘導体を（より好ましくは新たな立体異性中心を発生させずに）形成し；そして保護基は、好ましくは反応の別の部位の複雑化を避けるために追加の官能基を最小限しか有していない。

20

30

【0216】

多様な保護基、並びにそれらを配置及び除去するための戦略、試薬及び条件が本技術分野において公知である。例えば、T.W. Greene及びP.G. Wuts編、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」第3版, John Wiley & Sons, New York, 1999を参照。ここに記載した化合物を製造するのに有用な保護基の方法論（保護及び脱保護の材料、方法及び戦略）及び他の合成化学変換については、R. Larock「有機変換総論(Comprehensive Organic Transformations)」VCH Publishers (1989); T.W. Greene及びP.G.M. Wuts編、「有機合成における保護基」第3版, John Wiley & Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser「フィーザー及びフィーザーの有機合成試薬(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)」John Wiley & Sons (1994); 及びL. Paquette編「有機合成試薬辞典(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)」John Wiley & Sons (1995)を参照。これらの文献の全内容をここに参考文献として援用する。

40

【0217】

また、所望の同位体、例えば、水素の代わりに重水素（ジューテリウム）が富化された試薬を選択して、そのような同位体を含有する本発明の化合物を作成することもできる。1又は2以上の位置において水素の代わりに重水素を含有するか、或いはC, N, P, 及びOの各種同位体を含有する化合物も本発明に包含され、例えば、その化合物の代謝及び／又は組織分布を研究するため、或いは代謝速度もしくは経路又は生物学的機能の他の側面を変化させるために使用できる。

【0218】

50

本発明の化合物は、下に説明する方法を、有機合成化学の分野で公知の合成法と組み合わせ用いるか、又は当業者には理解されるその変更によって合成することができる。好ましい方法としては、それらに限られないが、下に説明する方法が挙げられる。反応は、使用する試薬及び材料に適切で、かつ行われる転化に適した溶媒中で行われる。分子上に存在する官能基は、提案された転化（化学反応）と適合すべきであることは有機合成の分野の当業者にとっては理解されよう。そのため、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を変更するか又は他の方法ではなくある特定の方法を選択するように何らかの判断が必要となることがあるかもしれない。

【0219】

本発明の化合物は、反応経路（スキーム）1～反応経路30に概観されるようにして当業者

10

に公知の標準的方法を用いて合成することができる。

以下の反応経路中における英語の意味は次の通りである：

reflux：還流加熱；separation：分離；

μ W：マイクロ波(加熱)；

Suzuki coupling：スズキ（鈴木）カップリング

Buchwald-Hartwig amination：ブッフバルト-ハートウィッグアミノ化

Buchwald-Hartwig etherification：ブッフバルト-ハートウィッグエーテル化

Heck coupling：ヘック・カップリング

Sonogashira coupling：ソノガシラ（蘭頭）カップリング

heat：加熱；r.t.：室温

20

intermediate：中間体；Hunig's base：ヒューニツヒ塩基

toluene：トルエン；dioxane：ジオキサン；diglyme：ジグライム。

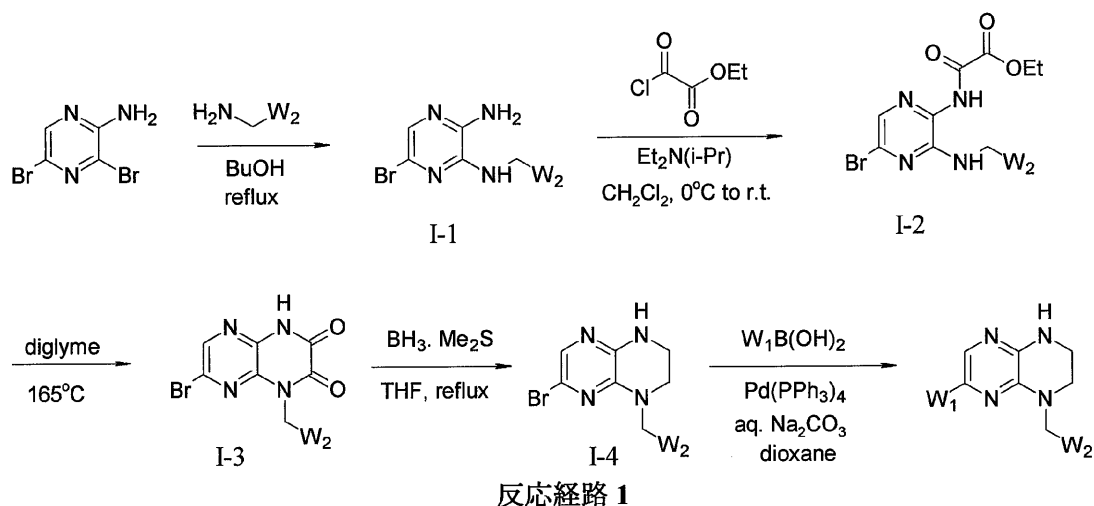
【0220】

L^1 が単結合、 L^2 が CH_2 、 n が1である一般式I、IA、IC又はIDで示される化合物は、反応経路1に示すような5段階の合成で製造することができる。まず、例えば、ブタノールのような適当な溶媒中において3,5-ジブロモピラジン-2-アミンに $NH_2CH_2W^2$ を高温で反応させることにより L^2-W^2 部分を組み込んで中間体I-1を生成させることができる。中間体I-1を次いで、ジクロロメタンなどの適当な溶媒中、塩基（例えば、イソプロピルジエチルアミンなど）の存在下でクロロ（オキシ）酢酸エチルと反応させて、中間体I-2を生じさせる。ジグライムのような適当な溶媒中、高温で中間体I-2の閉環を生じさせると中間体I-3を得ることができる。中間体I-3を次いで、適当な溶媒（例、THF又はジクロロメタン）中、例えば $BH_3 \cdot Me_2S$ 又はDIBAL-Hのような還元剤を用いて還元すると、中間体I-4を生成させることができる。この中間体I-4にスズキ・カップリング条件を用いて W^1 部分を導入する。臭素の置換は、パラジウム触媒（例、 $Pd(PH_3)_4$ ）の存在下でアリール／ヘテロアリールボロン酸（boronic acid）並びに適当な塩基及び溶媒を用いて行うことができ、こうして一般式IAで示される化合物が得られる。

30

【0221】

【化 7 0】

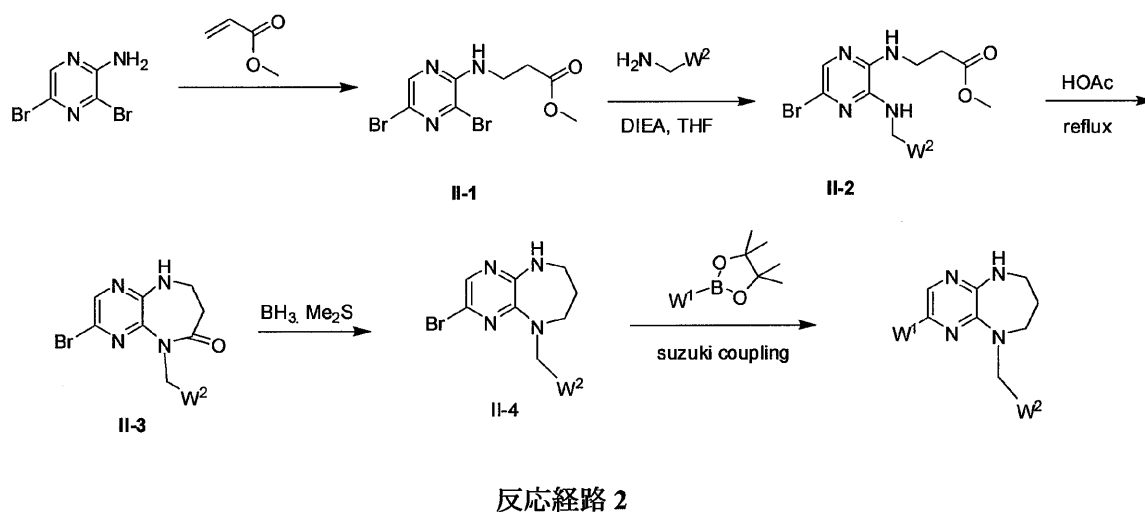


【0 2 2 2】

L^1 が単結合、 L^2 が CH_2 、 n が2である一般式 I、I A、I C 又は I D で示される化合物は、反応経路 2 に示すような 5 段階の合成で製造することができる。まず、2,2-アミノ-3,5-ジブロモピラジンをアクリル酸メチルで処理すると、中間体 I I-1 が得られる。次に、中間体 I I-1 を塩基の存在下、例えばテトラヒドロフランなどの適当な溶媒中で $NH_2CH_2W^2$ をと反応させて L^2-W^2 部分を組み込むことにより、中間体 I I-2 を生成させる。酸性条件下、適当な溶媒中、高温で中間体 I I-2 の閉環を生じさせると中間体 I I-3 が得られる。中間体 I I-3 を次いで、適当な溶媒（例、THF 又はジクロロメタン）中、例えば $BH_3 \cdot Me_2S$ 又は D I B A L-H のような還元剤を用いて還元すると、中間体 I I-4 を得ることができる。この中間体 I I-4 にスズキ・カップリング条件を用いて W^1 部分を導入する。臭素の置換は、パラジウム触媒（例、 $Pd(PH_3)_4$ ）の存在下でアリール／ヘテロアリールボロン酸（boronic acid）並びに適当な塩基及び溶媒を用いて行うことができ、こうして一般式 I A で示される化合物が得られる。

【0 2 2 3】

【化 7 1】



【0 2 2 4】

R^c がメチル、 L^1 が単結合、 L^2 が CH_2 、 n が1である一般式 I B、I C 又は I D で示される化合物は、反応経路 3～5 に示すような多段階合成により製造することができる。5-ブロモ-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミンをジメチルホルムアミドのよ

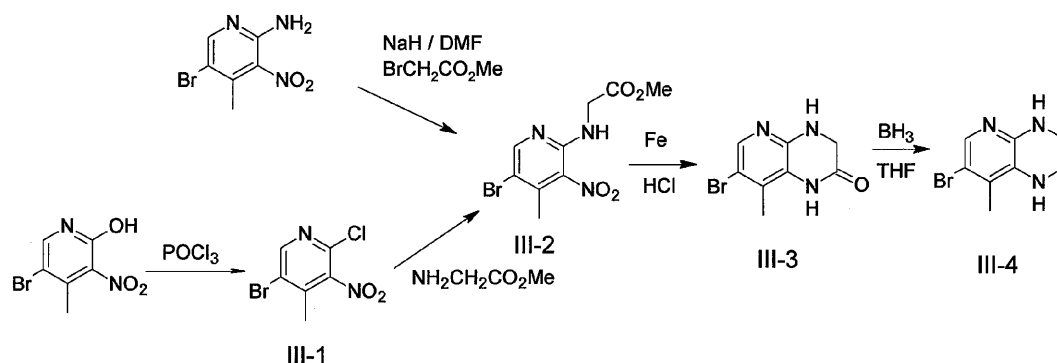
うな適当な溶媒中、水素化ナトリウムのような適当な塩基の存在下でブromo酢酸メチルと反応させて、中間体 I I I - 2 を生成させることができる。中間体 I I I - 2 を次いで酸性条件下で還元して閉環すると、中間体 I I I - 3 が得られる。中間体 I I I - 3 を次いで、適当な溶媒（例、THF 又はジクロロメタン）中、例えば $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 又は DIBAL-H のような還元剤を用いて還元すると、中間体 I I I - 4 を得ることができる。

【0225】

中間体 I I I - 2 への別の経路も反応経路 III に記載されている。5-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-メチル-3-ニトロピリジンをオキシ塩化リンと反応させて中間体 I I I - 1 を生成させ、これを次いでグリシン酸メチルと反応させると中間体 I I I - 2 が得られる。

【0226】

【化72】



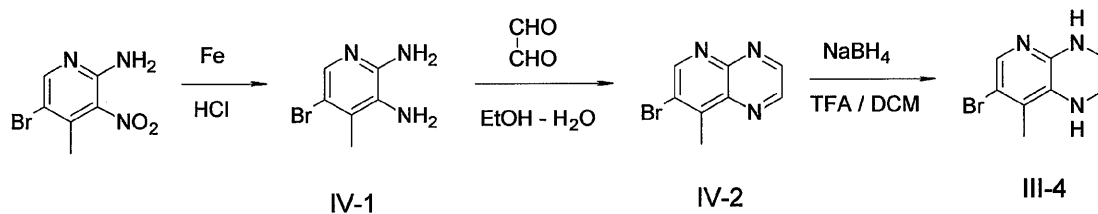
反応経路 3

【0227】

中間体 I I I - 4 は、反応経路 4 に示した別の経路を用いて調製することもできる。5-ブロモ-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミンを Fe/HCl のような還元剤を用いて還元し、中間体 I V - 1 を得る。中間体 I V - 1 をグリオキサールと反応させて中間体 I V - 2 を生成させる。中間体 I V - 2 を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、中間体 I I I - 4 が得られる。

【0228】

【化73】



反応経路 4

【0229】

R^c がメチル、 L^1 が単結合、 L^2 が CH_2 、 n が 1 である一般式 I B、I C 又は I D で示される化合物は、その後、中間体 I I I - 4 から反応経路 5 に示すように 2 つの追加工程で製造することができる。中間体 I I I - 4 をアセトニトリルのような適当な溶媒中で $\text{LG}-\text{CH}_2-\text{W}^2$ 部分（式中、 LG は I 、 Br 、 Cl 等の脱離基を意味する）によりアルキル化する。このアルキル化は、高温及び／又はマイクロ波化学を用いることにより助長することができる。2 つの異性体 V - 1 a 及び V - 1 b の分離は、高速液体クロマトグラフィー又はその他の当業者に公知の分離技術を用いて行うことができる。次に、中間体 V -

10

20

30

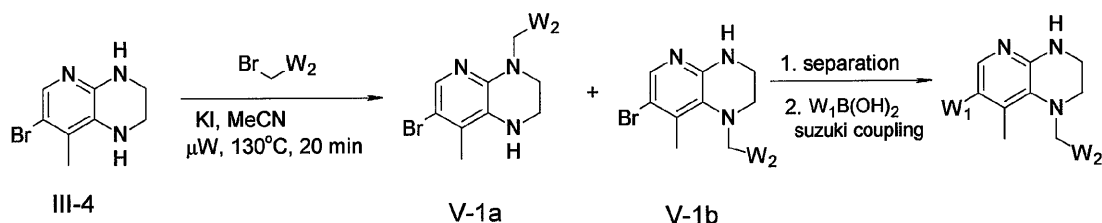
40

50

1bに W^1 部分を導入するために $W^1B(OH)_2$ とのスズキ・カップリング反応を受けさせる。 W^1 及び W^2 はパート1において既に述べた通りである。

【0230】

【化74】



10

反応経路 5

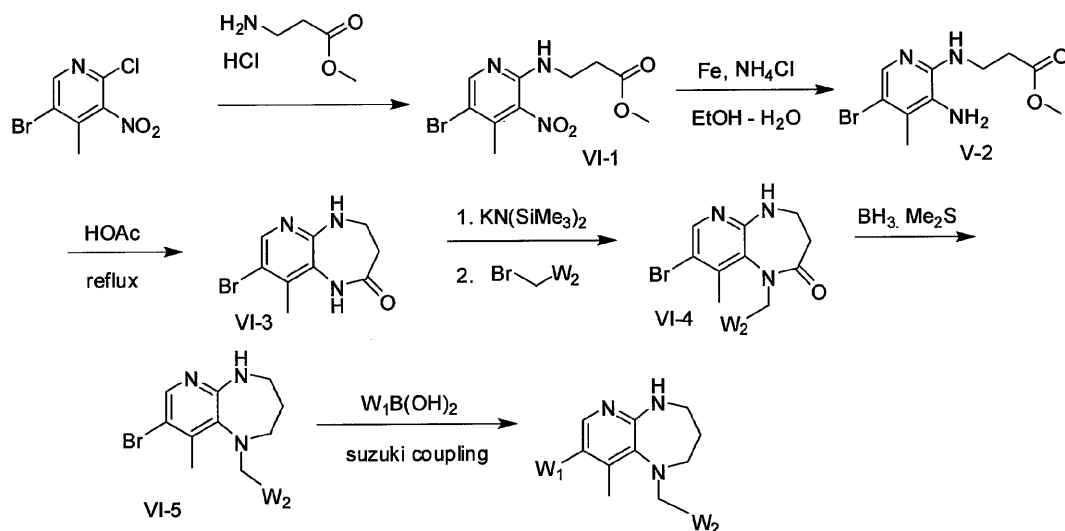
【0231】

R^c がメチル、 L^1 が単結合、 L^2 が CH_2 、 n が2である一般式IDで示される化合物は、反応経路6に示すような多段階合成により製造することができる。5-ブロモ-2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジンを、中間体VI-1を生成させるためにβ-アラニン酸メチル塩酸塩と反応させる。 Fe/NH_4Cl を用いてニトロ基を還元した後、酸性条件下で閉環させると中間体VI-3が生成する。 $LG-CH_2-W^2$ 部分（式中、 LG はI、Br、Cl等の脱離基を意味する）による選択的アルキル化を、 $KN(SiMe_3)_2$ のような適当な塩基を用いて行くと、中間体VI-4を得ることができる。中間体VI-4を次いで、適当な溶媒（例、THF又はジクロロメタン）中、例えば $BH_3 \cdot Me_2S$ 又はDIBAL-Hのような還元剤を用いて還元すると、中間体VI-5を得ることができる。この中間体VI-5に、反応経路1において既に述べたようなスズキ・カップリング条件を用いて W^1 部分を導入することができる。

20

【0232】

【化75】



30

40

反応経路 6

【0233】

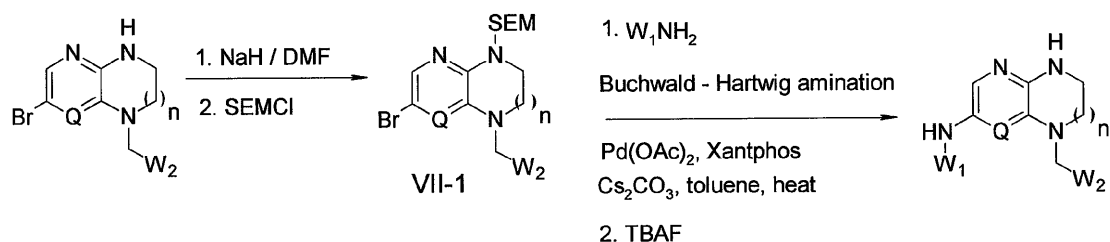
L^2 が CH_2 、 L^1 がNHである一般式IA又はIBで示される化合物は、反応経路7に示すように、中間体I-4、II-4、V-1b又はVI-5などから、まず遊離アミンをSEM（2-(トリメチルシリル)エトキシメチル）などの保護基で保護し、次に得られたヘテロアールプロミド（中間体VII-1）を、ブッフバルト-ハートウィッグアミノ化条件を用いて W^1NH_2 部分と反応させることにより製造することができる。その後、

50

保護基を、例えばSEM基を脱離させるためのTBAFのような適当な条件を用いて脱離させることができる。

【0234】

【化76】



10

反応経路 7

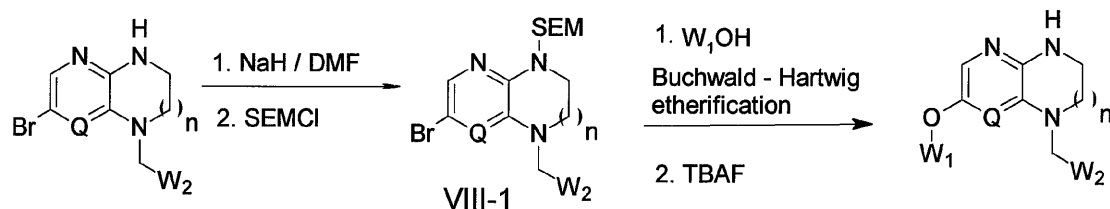
【0235】

同様に、 L^2 が CH_2 、 L^1 がOである一般式IA又はIBで示される化合物は、反応経路8に示すように、中間体I-4、II-4、V-1b、VI-5などから、中間体VIII-1を、ブッフバルト-ハートウィッグエーテル化条件を用いて W^1OH と反応させることにより製造することができる。反応経路7において説明し、反応経路8に示すように、事前のアミン保護も必要である。

20

【0236】

【化77】



反応経路 8

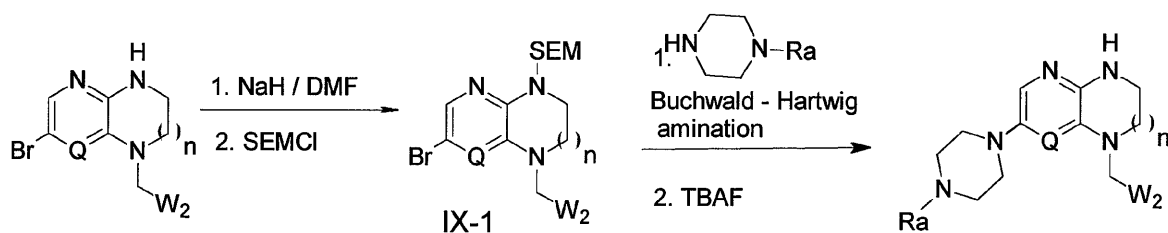
30

【0237】

L^2 が CH_2 、 L^1 が単結合、 W^1 がN-結合型5、6、又は7員環ヘテロ環基である一般式IA、IB又はIDで示される化合物の製造は、反応経路7及び8に説明したようなブッフバルト-ハートウィッグアミノ化条件を用いて行う事ができる。反応経路9では、例示されたヘテロ環基は R^a で置換されたピペラジン基である。

【0238】

【化78】



反応経路 9

40

【0239】

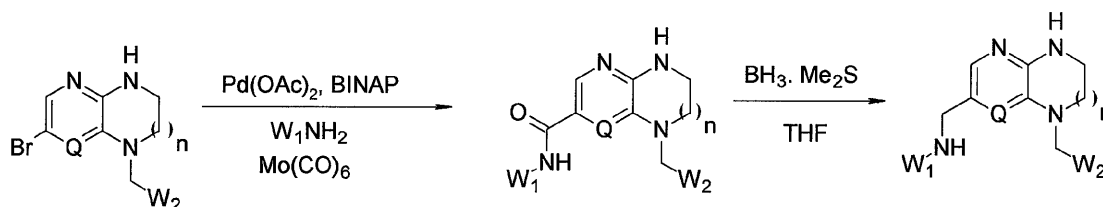
50

L^2 が CH_2 、 L^1 が $C(O)NH$ 又は CH_2NH である一般式 I A 又は I B で示される化合物の製造は反応経路 10 に説明される。中間体 I-4、II-4、V-1b、VI-5などを、 $Mo(CO)_6$ 、BINAP 及び $Pd(OAc)_2$ の存在下で W^1NH_2 と反応させると、 L^1 が $C(O)NH$ である一般式 I A 又は I B で示される化合物が生成する。アミド結合の形成は、他の Pd 触媒 CO 挿入反応と続くアミノ化により行うこともできる。一酸化炭素供給源は、一酸化炭素ガス、又は例えば、 $Co_2(CO)_8$ 、 $Ni(CO)_6$ 、 $Ru_3(CO)_{12}$ 、 $Mn_2(CO)_{10}$ などの他の金属カルボニル錯体であってもよい。例えば、 $BH_3 \cdot Me_2S$ のような還元剤でアミド官能基を還元すると、 L^1 が CH_2NH である一般式 I A 又は I B で示される化合物が生成する。

【0240】

【化79】

10



反応経路 10

20

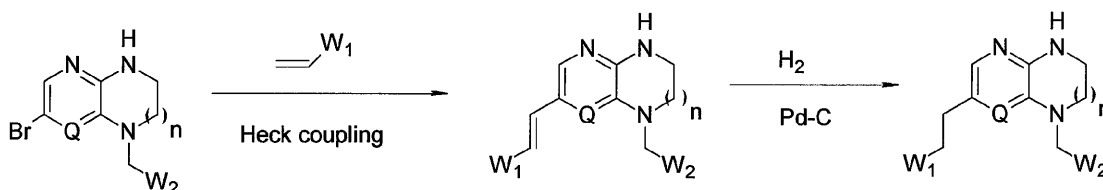
【0241】

L^2 が CH_2 、 L^1 が $C=C$ 又は CH_2CH_2 である一般式 I A 又は I B で示される化合物の製造は反応経路 11 に説明される。中間体 I-4、II-4、V-1b、VI-5などを、ヘック・カップリング条件下で $W^1CH=CH_2$ のようなアルケンと反応させると、 L^1 が $C=C$ である一般式 I A 又は I B で示される化合物が生成する。触媒の Pd-C の存在下で二重結合を水素化すると、 L^1 が CH_2CH_2 である一般式 I A 又は I B で示される化合物が生成する。

【0242】

【化80】

30



反応経路 11

40

【0243】

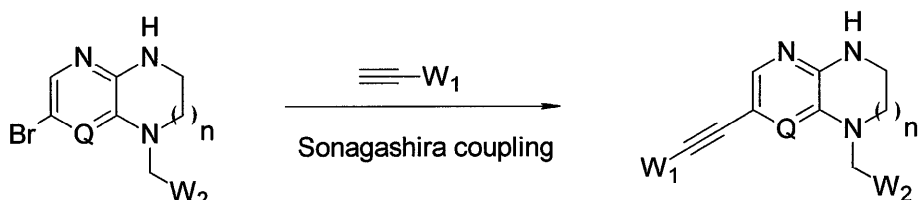
別法として、中間体 I-4、II-4、V-1b、VI-5を、スズキ・カップリング条件下で $W^1C \equiv C - B(OH)_2$ と反応させることもできる。類似の反応がTetrahedron 64(7), 1351-1370、2008に記載されている。

【0244】

L^2 が CH_2 、 L^1 が $C \equiv C$ である一般式 I A 又は I B で示される化合物の製造は反応経路 12 に説明される。中間体 I-4、II-4、V-1b、VI-5などを、ソノガシラ・カップリング条件下でアルキンと反応させる。

【0245】

【化 8 1】



反応経路 12

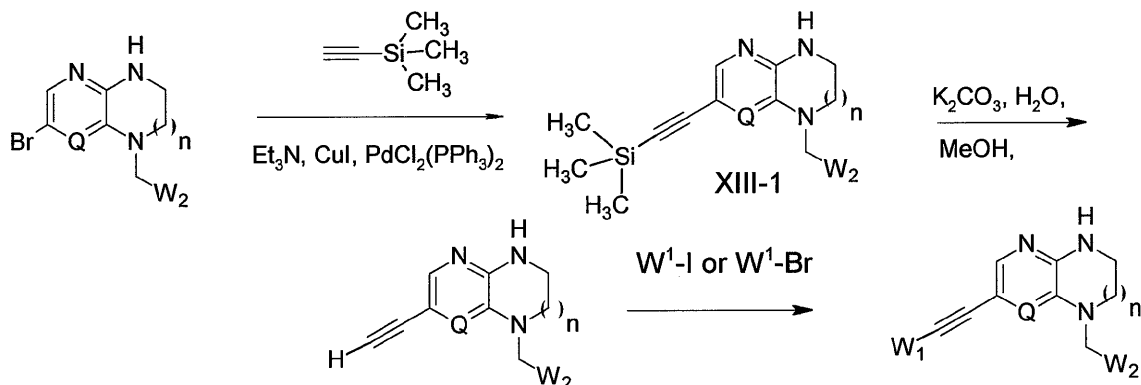
【0 2 4 6】

10

別法として、中間体 I-4、II-4、V-1b、VI-5などをソノガシラ・カップリング条件下でトリメチルシランエチンと反応させて、中間体XIII-1を生成させることができる。トリメチルシラン基を脱離させた後、W¹-ハライド部分と第2のソノガシラ・クロスカップリング反応を行う。この2段の逐次反応を反応経路13に示す。類似の反応順序はBioorganic & Medicinal Chemistry (2007), 15(4), 1586-1605に記載されている。

【0 2 4 7】

【化 8 2】



反応経路 13

20

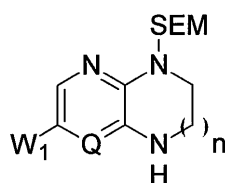
30

【0 2 4 8】

L¹が単結合で、L²が単結合、C(O)、S(O)₂、C(O)NH、又はアルキル鎖である一般式 I A、I B又は I Cで示される化合物の製造は、共通の中間体 A を経て行うことができる。

【0 2 4 9】

【化 8 3】



中間体 A

40

【0 2 5 0】

A型中間体（中間体 A）の製造は、反応経路 1 4 及び 1 6 に後述されている。

反応経路 1 4 は、Q が N で、n が 1 である A 型中間体の製造を説明する。3, 5-ジブロモピラジン-2-アミンを、反応経路 1 で説明したような反応順序で、W²が p-メト

50

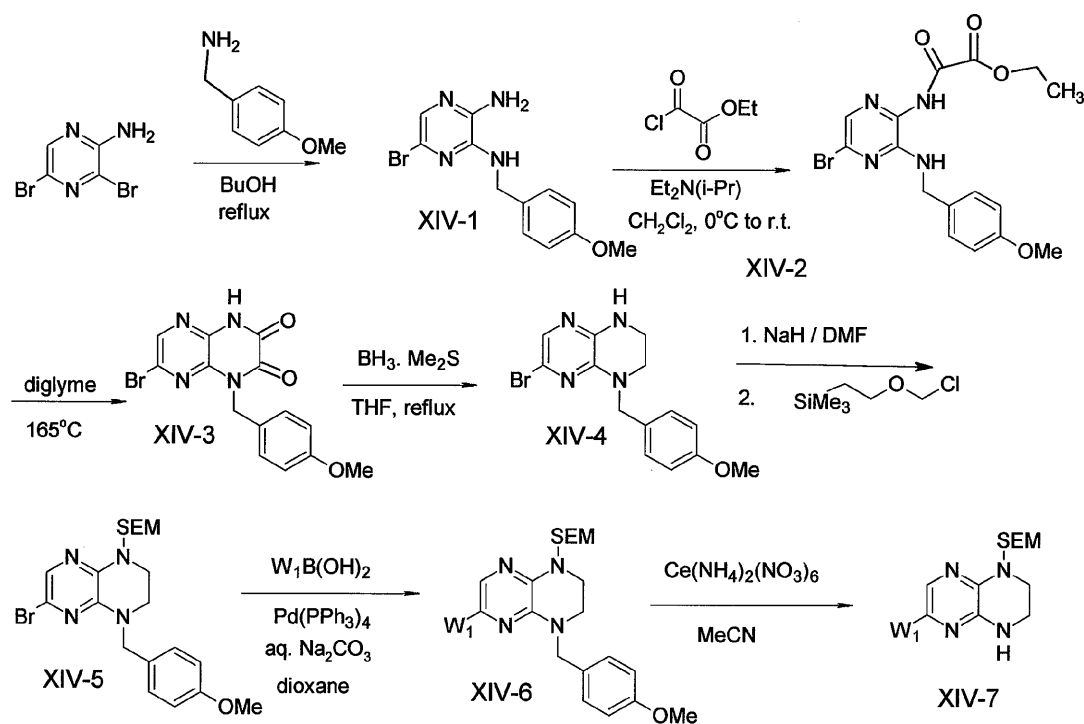
キシフェニルである中間体XIV-4に変換させる。p-メトキシベンジル官能基(MPM基とも呼ばれる)を、後ほどSEM保護基の存在下で選択的に脱保護(保護基脱離)されうる保護基として使用する。SEMの存在下で選択的に脱保護される基であれば、MPM基の代わりに他の保護基を使用することもできる。別の保護基の例は、DMPM保護基であり、これは、例えばDDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)を用いて酸化開裂することができる。当業者であれば、この合成スキームに対して他の適当な保護基を決めることができる。

【0251】

中間体XIV-4を次いで、例えば、NaHのような適当な塩基の存在下で2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドにより処理すると、中間体XIV-5が生成する。中間体XIV-5に、 $W^1B(OH)_2$ とのスズキ・カップリングを受けさせる。例えば、 $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$ を用いてMPM基の選択的な脱離を行うと、中間体XIV-7が生成する。

【0252】

【化84】



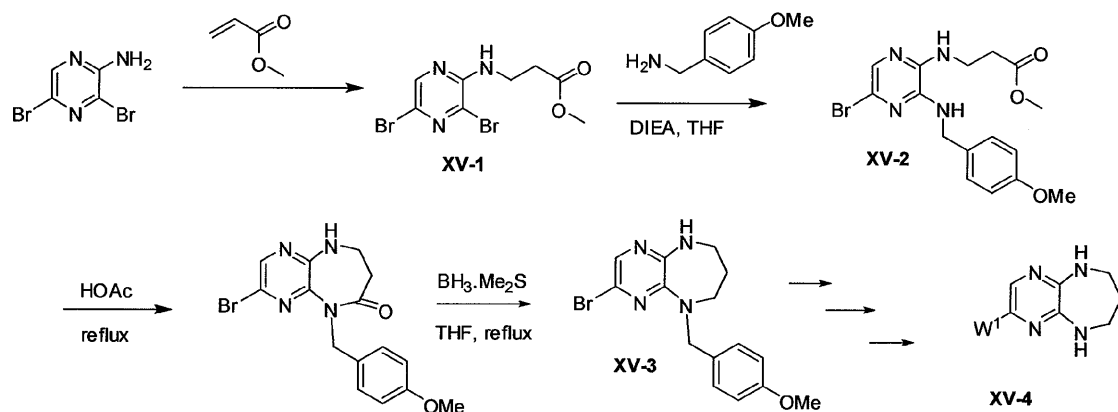
反応経路 14

【0253】

反応経路15は、QがNで、nが2であるA型中間体の製造を説明する。3,5-ジブロモピラジン-2-アミンを、反応経路2で説明したのと同じ反応順序を用いて、 W^2 がパラメトキシフェニルである中間体XV-3に変換させる。中間体XV-3を次いで、反応経路14で説明した保護-脱保護反応順序を用いて中間体XV-4に変換させる。

【0254】

【化 8 5】



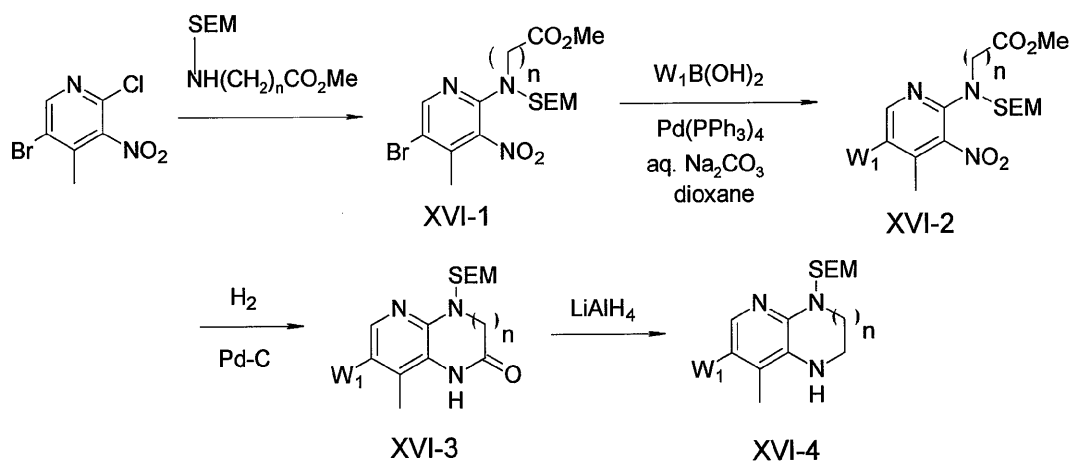
反応経路 15

【0 2 5 5】

反応経路 16 は、Q が CR^c 、 R^c がメチルであって、n が 1 又は 2 である A 型中間体の製造を説明する。5-ブロモ-2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジンに SEM 保護グリシン酸メチル又は SEM 保護 β -アラニン酸メチルと反応させて、中間体 XVI-1 を生成させ、この中間体にその後、 $W^1B(OH)_2$ とのスズキ・カップリングを受けさせる。ニトロ基からアミノ基への変換は、標準的な水素化条件を用いて行うことができ、中間体 XVI-2 はまたこのような条件下で閉環も受ける。閉環した中間体 XVI-3 をその後、例えば $LiAlH_4$ のような還元剤を用いて還元すると、中間体 XVI-4 が生成する。

【0 2 5 6】

【化 8 6】



反応経路 16

【0 2 5 7】

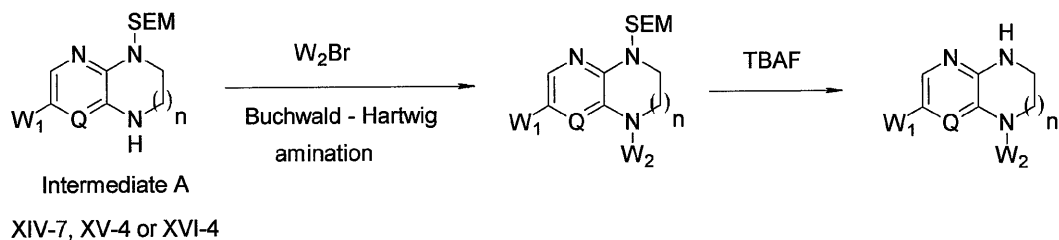
反応経路 17 ~ 20 は、 L^2 が単結合、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)NH$ 、又は低級アルキルである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物の合成を示す。

L^1 及び L^2 が単結合である一般式 I A 又は I B で示される化合物の製造は反応経路 17 に説明されている。上述したような A 型中間体（例えば、中間体 XVI-7、XV-4 及び XVI-4）を、ブッフバルト-ハートウィッグアミノ化条件下で W^2Br （又は他のハロゲン化物）と反応させることができる。SEM 保護機の脱離を、例えば、TBAF 又

は他のフッ素供給源を用いるといった標準的な条件下で行う。

【0258】

【化87】



10

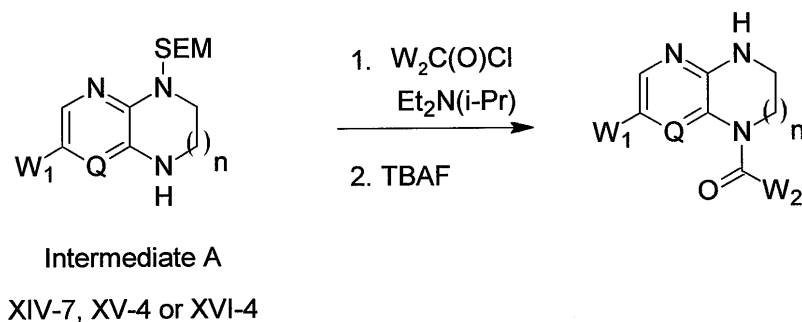
反応経路 17

【0259】

反応経路 18 は、 L^1 が単結合で、 L^2 が $C(O)$ である一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物の製造を説明する。例えば、中間体 X I V-7、X V-4 又は X V I-4 のような A 型中間体を、例えば、ジエチルイソプロピルアミンのような適当な塩基の存在下で塩化アシルと反応させることができる。アシル化の後で SEM 脱保護を行う。

【0260】

【化88】



20

反応経路 18

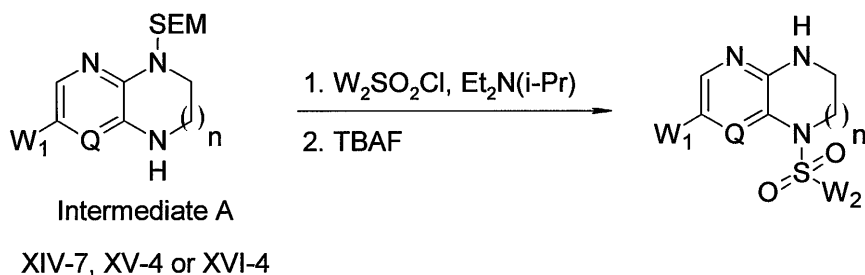
30

【0261】

同様の条件を用いて、 L^1 が単結合で、 L^2 が $S(O)_2$ である一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物は反応経路 19 に説明するようにして製造することができる。

【0262】

【化89】



40

反応経路 19

【0263】

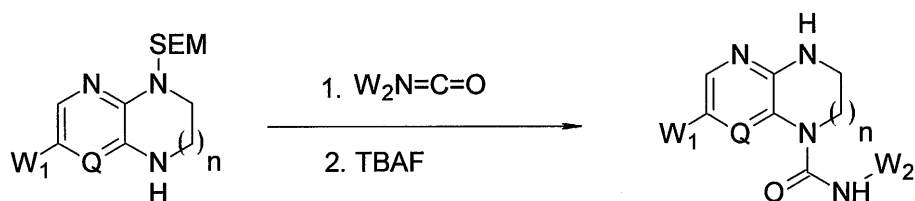
反応経路 20 は、 L^1 が単結合で、 L^2 が $C(O)NH$ である一般式 I A、I B 又は I C で

50

示される化合物の合成を示す。例えば、中間体 X I V - 7、X V - 4 又は X V I - 4 のような A 型中間体をイソシアネートと反応させた後、S E M 脱保護を行う。

【 0 2 6 4 】

【 化 9 0 】



Intermediate A

XIV-7, XV-4 or XVI-4

10

反応経路 20

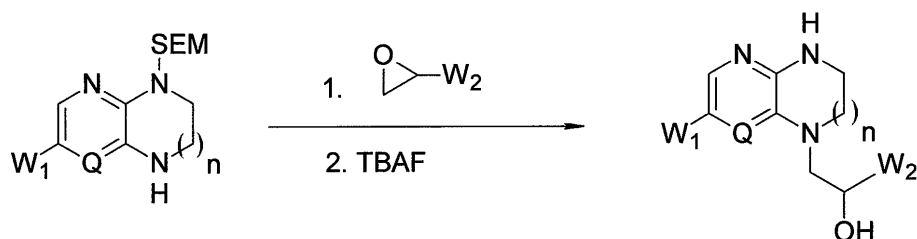
【 0 2 6 5 】

反応経路 2 1 は、 L^1 が単結合で、 L^2 が置換アルキルである一般式 I A、I B 又は I C で示される化合物の合成の例を示す。A 型中間体をエポキシドと反応させると、 L^2 が $C H_2 C H(O H)$ である一般式 I A 又は I B で示される化合物の生成を生ずる。

20

【 0 2 6 6 】

【 化 9 1 】



Intermediate A

XIV-7, XV-4 or XVI-4

30

反応経路 21

【 0 2 6 7 】

本発明の 1 態様において、 R^a 及び R^b の一方は $P(=O)(R^3)_2$ であるか、又はこれを含む。反応経路 2 2 ~ 3 0 は、現在興味あるリン含有置換基及びリン含有部分の調製を示す。

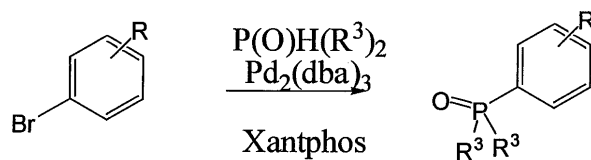
【 0 2 6 8 】

一般的なやり方として、反応経路 2 1 に説明するように、ハロゲン化アリール又はハロゲン化ヘテロアリールをパラジウム触媒の存在下で $P(O)H(R^3)_2$ と反応させることによりアリール又はヘテロアリール部分上に $P(O)(R^3)_2$ 基を導入することができる。

40

【 0 2 6 9 】

【化 9 2】



反応経路 22

【0 2 7 0】

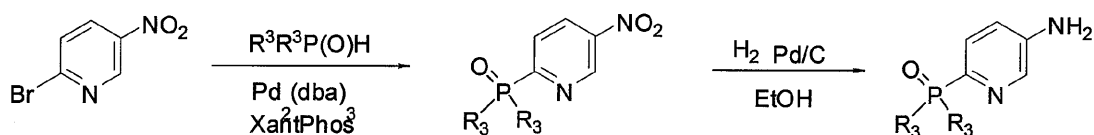
10

式中、Rは、R^a若しくはR^b、或いは、例えば、NH₂、OH、ハロゲン、CH=CH₂、CCHなどの官能基である。

反応経路 23 は、例えば、W¹-NH₂、又はW²がP(=O)R³R³で置換されたピリジンであるW²-NH₂部分の合成を示す。

【0 2 7 1】

【化 9 3】



反応経路 23

20

【0 2 7 2】

式中、R³はパート 1 で定義されている。同様の合成経路を用いて、環がW¹とW²のいずれであろうと、フェニル環上にP(=O)R³R³置換基を導入することもできよう。この反応経路は、例えば、L¹がNHである一般式 I A 又は I B で示される本発明の化合物の合成に使用することができる。

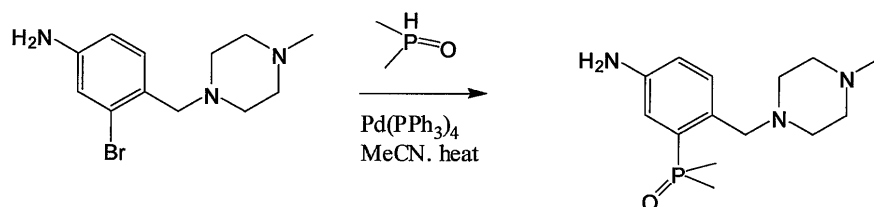
【0 2 7 3】

他の興味ある化合物として、R^a又はR^b置換基がリン含有置換基である化合物がある。反応経路 24 は、W¹又はW²がP(=O)(CH₃)₂で置換されたフェニルである中間体W¹-NH₂又はW²-NH₂の合成を示す。

30

【0 2 7 4】

【化 9 4】



反応経路 24

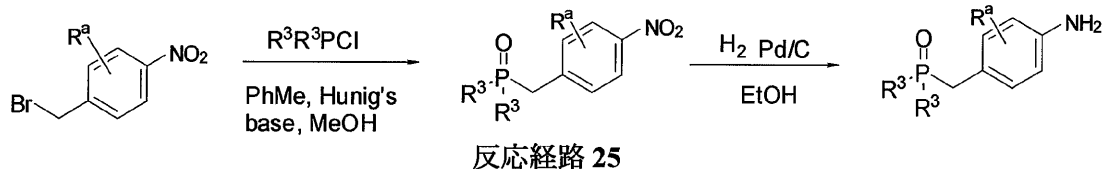
40

【0 2 7 5】

反応経路 25 は、W¹又はW²がCH₂P(=O)R³R³で置換されたフェニルであるW¹-NH₂又はW²-NH₂中間体の合成を示す。この反応経路は、L¹がNHである一般式 I A 又は I B で示される化合物の合成に特に有用である。

【0 2 7 6】

【化 9 5】

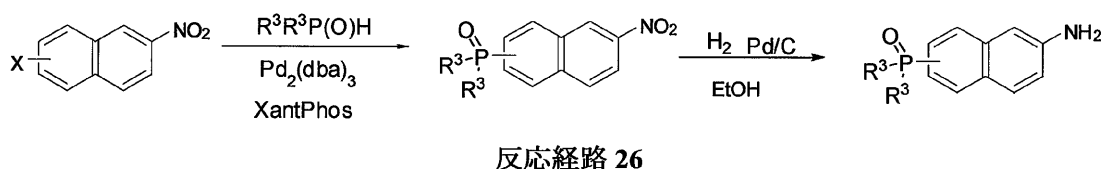


【0 2 7 7】

反応経路 26 は、 W^1 又は W^2 が $P(O)(R^3)_2$ で置換されたナフタレンのような二環構造である W^1-NH_2 又は W^2-NH_2 部分の合成を示す。

【0 2 7 8】

【化 9 6】



20

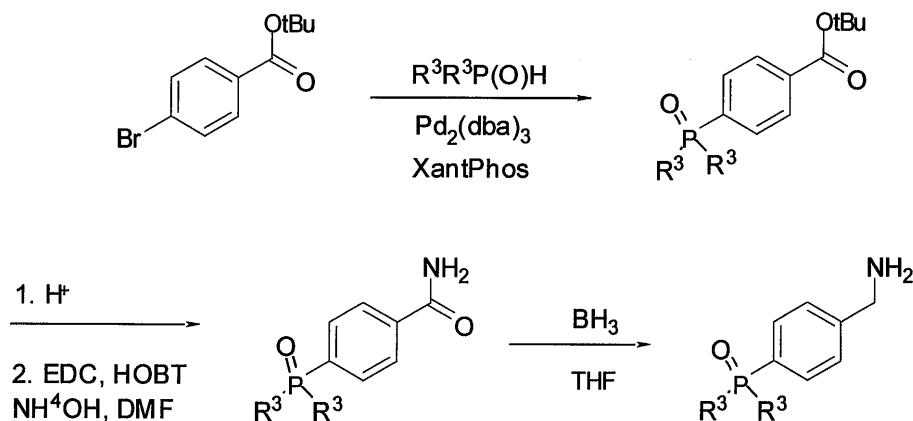
【0 2 7 9】

式中、X はブロモ又はヨードのようなハロゲンである。

反応経路 27 は、 W^1 又は W^2 が $P(O)(R^3)_2$ で置換されたフェニルであり、n が 1 である $W^1-(CH_2)-NH_2$ 又は $W^2-(CH_2)-NH_2$ 中間体の合成を示す。この反応経路は、 L^2 が CH_2 である一般式 I A 又は I B で示される化合物の合成に特に有用である。

【0 2 8 0】

【化 9 7】



30

反応経路 27

40

【0 2 8 1】

一部の態様では、 $P(O)(R^3)_2$ 置換基を含有する R^a 又は R^b が環式構造のものとなる。

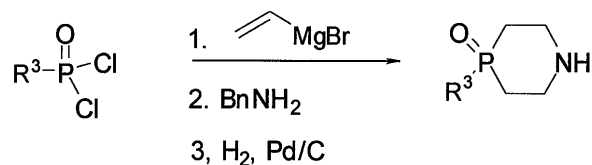
反応経路 28 及び 29 は、 $P(O)(R^3)_2$ を含有する興味ある環式構造の合成を示す。

【0 2 8 2】

反応経路 28 は、 $P(O)(R^3)_2$ を含有する環式置換基 R^a (又は R^b) の合成を示す。

【0 2 8 3】

【化 9 8】



反応経路 28

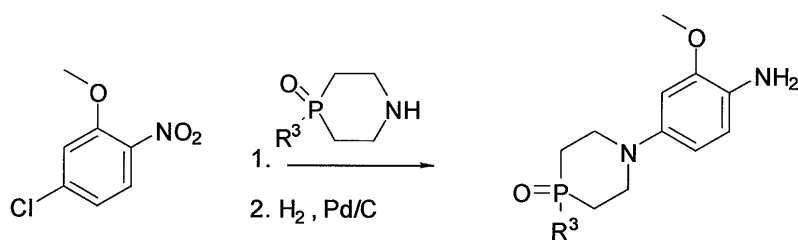
【0 2 8 4】

10

反応経路 28 A 及び 28 B は、 W^1 又は W^2 上へのこの環式置換基の導入を示す。反応経路 28 A 及び 28 B は、 W^1 又は W^2 が、メトキシ基と $\text{P}(=\text{O})\text{R}^3\text{R}^3$ 含有環式置換基とで置換されたフェニルである $W^1-\text{NH}_2$ 又は $W^2-\text{NH}_2$ 部分の合成を示す。

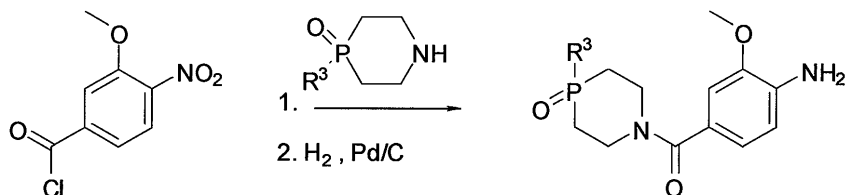
【0 2 8 5】

【化 9 9】



反応経路 28A

20



反応経路 28B

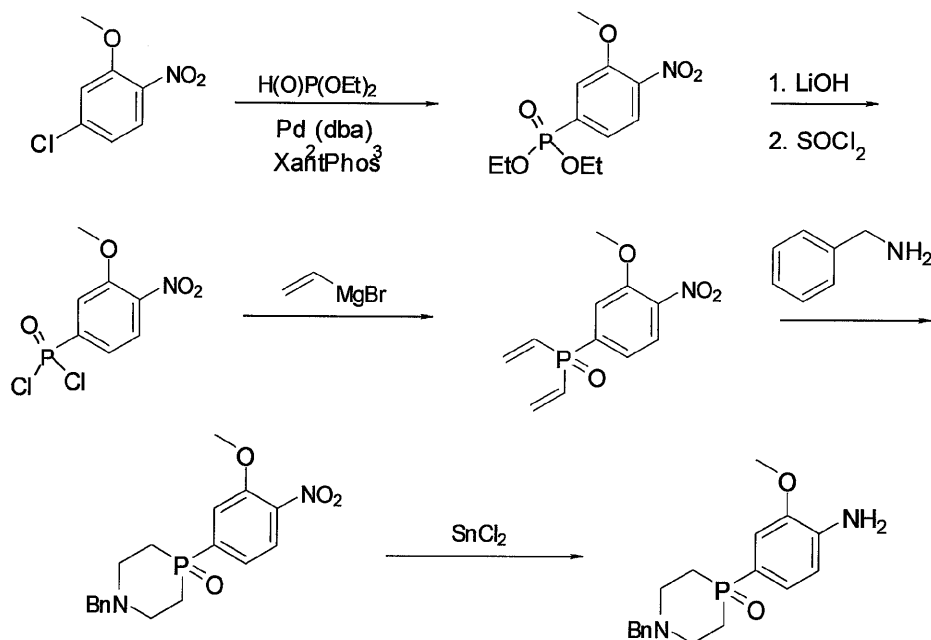
30

【0 2 8 6】

反応経路 29 は、 W^1 又は W^2 が、メトキシと $\text{P}(\text{O})(\text{R}^3)_2$ 基とで置換されたフェニルであり、2つの R^3 基が、それらが結合しているリン原子と共に 6 員飽和環を形成している $W^1-\text{NH}_2$ 又は $W^2-\text{NH}_2$ 中間体の合成を示す。

【0 2 8 7】

【化 1 0 0】



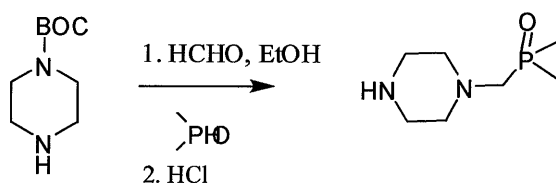
反応経路 29

【0 2 8 8】

反応経路 30 は、さらに $-\text{CH}_2\text{P(=O)(CH}_3)_2$ で置換されたピペラジン置換基の合成を示す。この反応経路は、 W^1 又は W^2 がリン含有ピペラジン基で置換されたフェニルである W^1-NH_2 又は W^2-NH_2 中間体の合成に用いることができる。また、 L^1 が単結合で、 W^1 が $-\text{CH}_2\text{P(=O)(CH}_3)_2$ で置換されたピペラジン環である一般式 I A 又は I B で示される化合物の合成にも使用することができる。

【0 2 8 9】

【化 1 0 1】



反応経路 30

【0 2 9 0】

上述したような合成手法を、後述する実施例、本書に提供する別の情報及び慣用の方法及び材料と組み合わせることにより、当業者は本書に開示した全範囲の化合物を製造することができるはずである。

【0 2 9 1】

反応経路 1 ～ 30 において提供されている合成指針は、本発明の多様な W^1 及び W^2 部分に適用可能であり、本発明の全ての化合物の製造を可能にする。

5. 用途、製剤、投与

医薬用途；適応症

本発明は、キナーゼが関与している可能性のある疾患、かかる疾患の徴候、又はキナーゼが媒介する他の生理学的現象の作用を治療又は改善するのに有益となる生物学的性質を有する化合物を提供する。例えば、本発明の多くの化合物は、がんの成長（増殖）、発生及び／又は転移を媒介すると考えられているチロシンキナーゼ、とりわけ ALK 、 fak

及び c-met のチロシンキナーゼ活性を阻害することが示された。本発明の多くの化合物はまた、とりわけ Karpas 299 細胞を含むがん細胞系に抗する強力な in vitro 活性を有することが認められた。従って、かかる化合物は充実性腫瘍並びにリンパ腫を含み、また他の治療法に耐性であるがんを含むがんの治療に興味あるものとなる。

【0292】

このようながんとしては、とりわけ、胸部がん（乳がん）、非小細胞型肺がん（NSCLC）、グリア芽細胞腫や神経芽細胞腫などの神経腫瘍；食道がん、とりわけ横紋筋肉腫のような軟部組織がん；未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）と呼ばれる非ホジキンリンパ腫（NHL）のような各種形態のリンパ腫、各種形態の白血病を包含し；また ALK 又は c-met が媒介するがんを含む。

10

【0293】

未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）は、細胞膜貫通型（cell membrane-spanning）受容体チロシンキナーゼであり、これはインスリン受容体のサブファミリーに属する。ALK 受容体チロシンキナーゼ（RTK）は、最初は未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）と呼ばれるヒト非ホジキンリンパ腫サブタイプへのその関与のために同定された。ALK は、正常では哺乳動物細胞における分布が限定され、胚発生段階の神経系だけに有意なレベルで認められ、これは脳の発達における ALK の可能な役割を示唆している（Duyster, J. et al., *Oncogene*, 2001, 20, 5623-5637）。

【0294】

正常な発達におけるその役割に加えて、正常な全長 ALK の発現は、下記の腫瘍を含む多様な腫瘍に由来する細胞系にも検出されてきた：神経芽腫、神経外胚葉腫瘍（Lamant L. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1711-1721; Osajima-Hakomori Y. et al., *Am. J. Pathol.*, 2005, 167, 213-222）及びグリア芽腫（Powers C. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 14153-14158; Grzelinski M. et al., *Int. J. Cancer*, 2005, 117, 942-951; Mentlein R. et al., *J. Neurochem.*, 2002, 83, 747-753); 並びに乳がん及びメラノーマ細胞系（Dirk WG et al., *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 49-56）。

20

【0295】

他の RTK と同じように、転座は ALK 遺伝子に影響を及ぼし、発がん性の融合キナーゼ（その最も一般的なものは NPM-ALK）の発現を生ずる。例えば、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）の約 60% は、ヌクレオホスミン（NMP）と ALK の細胞内ドメインとからなる融合タンパク質を発生させる染色体突然変異に関連している（Armitage, J.O. et al, *Cancer, Principle and Practice of Oncology*, 第6版, 2001, 2256-2316; Kutok, J.L. & Aster, J.C., *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3691-3702; Wan, W. et al., *Blood*, 2006, 107, 1617-1623）。この変異タンパク質 NMP-ALK は、下流のエフェクターの活性化によりその発がん性の原因となる構成的に活性化チロシンキナーゼドメインを有している（Falini, B et al., *Blood*, 1999, 94, 3509-3515; Morris, S.W. et al., *Brit. J. Haematol.*, 2001, 113, 275-295）。

30

【0296】

実験データは、構成的に活性化 ALK の異常発現が ALCL の病理発生に直接関与しており、ALK の阻害は ALK 陽性リンパ腫細胞の成長を著しく低減できることを実証した（Kuefer, MU et al., *Blood*, 1997, 90, 2901-2910; Bai, R.Y. et al., *Exp. Hematol.*, 2001, 29, 1082-1090; Slupianek, A. et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2194-2199; Turturro, F. et al., *Clin. Cancer. Res.*, 2002, 8, 240-245）。構成的活性化キメラ ALK は、主に小児及び若年成人を冒す遅増殖性肉腫である炎症性筋線維芽細胞性腫瘍（IMT）の約 60% においても実証された（Lawrence, B. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 377-384）。さらに、最近の報告には、食道の扁平上皮がん（SCC）の症例における変異 ALK 融合体である TPM4-ALK の発生も記載されている（Jazzi F.R. et al., *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 7104-7112; Du X., et al., *J. Mol. Med.*, 2007, 85, 863-875; Aklilu M., *Semin. Radiat. Oncol.*, 2007, 17, 62-69）。

40

【0297】

50

このように、A L Kは非造血性及び造血性の両方の悪性病変における腫瘍形成に關与するR T Kの数少ない例の1つである。より最近になり、非小細胞型肺がん（N S C L C）細胞において、染色体2 p内の小さな逆位が微小管会合タンパク質様4（E M L 4）遺伝子と未分化リンパ腫キナーゼ（A L K）遺伝子の部分を含む融合遺伝子の生成を生ずることが示された（Soda M. et al., Nature, 2007, 448, 561-567）。

【0298】

従って、A L K阻害剤は、単独治療剤として、又はA L C L、I M T、増殖性疾患、グリオ芽腫及びその他の本書に引用した考えられる充実性腫瘍のための現在の化学療法と併用して使用した場合に、耐用性のある治療を可能にするか、或いは単独治療剤として、そのような治療を必要とする患者における再発を防止するために維持的役割で使用できると本発明者らは想定している。

10

【0299】

製薬学的方法：

本発明の方法は、その必要がある個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

【0300】

「治療有効量」とは、がん細胞の成長（増殖）又は広がり、腫瘍の大きさ又は数、或いはがんのレベル、ステージ、進行又は重症度に関する他の尺度の検出可能な消滅又は抑制（阻害）に有効な量である。厳密な必要量は、個体の種、年齢、及び全身状態、病状の重症度、抗がん剤の種類、その投与方式、他の療法との併用治療などに応じて、個体ごとに變動しよう。

20

【0301】

本化合物又は本化合物を含有する組成物は、腫瘍又は他の形態のがんの成長を消滅又は抑制するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を用いて投与しうる。

本発明の抗がん剤化合物は、好ましくは投与の容易さと投与量の均一さのために単位剤形の形態で処方される。ここで用いた「単位剤形」とは、抗がん剤が治療を受ける患者に適した形で物理的に分かれている単位を意味する。普通そうであるように、本発明の化合物及び組成物の総日用量は、健全な医学的判断への通常信頼性を用いて主治医により決定されよう。任意の個々の患者又は生体に対する具体的な治療有効投与量レベルは、治療される疾患の種類；その疾患の重症度；採用された具体的化合物の効力；採用された具体的組成物；患者の年齢、体重、全身健康状態、性別及び食事；投与の経路及び計画；その化合物の代謝及び／又は排泄の速度；治療期間；本発明の化合物の投与と組み合わせて又は同時に使用される薬剤；並びに医学分野で周知の同様な因子を包含する多様な因子に応じて變動しよう。

30

【0302】

また、所望の投薬量で適当な薬剤に許容される担体を用いて処方された後、本発明の組成物を、経口、直腸、非経口、槽内（脳槽内）、鞘膜内もしくは腔内、腹腔内、局所（経皮パッチ、散剤、軟膏、もしくは滴剤など）、舌下、バツカル、口もしくは鼻スブレイ剤、その他の経路でヒト及び他の動物に投与することができる。

【0303】

本化合物の有効全身用量は典型的には、患者体重1 k g当たり化合物量で、0.01～500 m g、好ましくは0.1～125 m g /k g、場合によっては1～25 m g /k gの範囲内であり、それを1回又は多数回で投与する。一般に、本化合物はそのような治療を必要とする患者に一人あたり約50～2000 m gの日用量範囲内で投与されうる。投与は1日に1回又は複数回、1週間（又は他の数日おき間隔）ごと、或いは間欠的投与計画でよい。例えば、本化合物の投与を、1週間基準（例、月曜ごと）で1日に1回又は複数回、期限を定めずに、又はある一定の週数（例、4～10週）にわたって行ってもよい。別の方法として、その化合物を、一定の日数（例、2～10日）にわたって毎日投与した後、一定の日数（例、1～30日）はその投与を行わず、このサイクルを、期限を定めずに、又は所定の反復数だけ（例、4～10サイクル）反復するのでもよい。1例として、本

40

50

発明の化合物を5日間毎日投与した後、9日間中止し、次いでさらに5日間毎日投与した後、9日間中止するというサイクルで、このサイクルを、期限を定めずに、又は合計4～10回繰り返すのでもよい。

【0304】

ある特定の障害又は症状の治療又は予防に有効な化合物の量は、投薬量に影響する周知の因子に部分的には依存しよう。また、最適の投与量範囲を確定するのを助けるために、*in vitro*又は*in vivo*検定を場合により採用してもよい。有効用量の大まかな目安を、*in vitro*又は動物モデル試験システムから得られた用量－反応曲線から外挿してもよい。正確な投与量レベルは主治医又は他の健康管理提供者により決定されるべきであり、それは投与経路、並びに個体の年齢、体重、性別及び全身健康状態；疾患の性質、重症度及び臨床段階；併用療法の使用の有無；並びに患者の細胞の遺伝子工学の性質及び程度を含む周知の因子に応じて変動しよう。

10

【0305】

特定の疾病状態又は障害の治療又は阻害のために投与する場合、本発明の化合物の有効投与量は、利用する化合物の種類、投与方式、治療する症状の種類とその重症度、並びに治療される個体に関する各種の身体的因子に依存して変動することがある。多くの場合、本化合物を約0.01mg/kg～500mg/kg、好ましくは0.1～125mg/kg、そしてより好ましくは1～25mg/kgの日用量で投与すると満足すべき結果を得ることができよう。決定される日用量は投与経路により変動することが予測される。例えば、非経口投与量は経口投与量水準のほぼ10～20%の水準となることが多い。

20

【0306】

本発明の化合物を併用投与計画の一部として使用する場合、併用される各成分の投与量が所望の治療期間中それぞれ投与される。併用される複数成分は、それら両成分を含んだ一体化した単一の剤形で、又は別々の剤形単位として、同時に投与してもよく、或いは併用される複数成分をそれぞれ治療期間中の異なる時点で投与することもでき、また一方の成分を他方の成分のための予備治療として投与してもよい。

【0307】

本化合物に関して：

本発明の化合物は、治療のために遊離形態で存在することができ、或いは、適当であれば、薬剤に許容される塩、エステル又はプロドラッグとして存在することもできる。ここで用いた用語「薬剤に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒト及びより下等な動物の組織との接触に使用するのに適していて、妥当な便益／危険比と釣り合っている塩を意味する。アミン、カルボン酸、リン酸エステルもしくは塩、並びに他の種類の化合物の薬剤に許容される塩は本技術分野において周知である。例えば、S.M. Berge et alは、ここに参考文献として援用する J. Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977)において、薬剤に許容される塩について詳述している。塩は、本発明の化合物の単離及び精製中にその場で調製するか、又は遊離塩基もしくは遊離酸形態の本発明の化合物をそれぞれ適当な酸もしくは塩基と反応させることにより別に調製することができる。

30

【0308】

薬剤に許容される無毒な酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸のような有機酸との反応により形成された、或いはイオン交換のような本技術分野で使用されている他の方法を用いて形成された、アミノ基の塩である。他の薬剤に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオネート(lactobionate)、乳酸塩

40

50

、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモイン酸塩（パモエート）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【0309】

代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの塩が挙げられる。さらなる薬剤に許容される塩としては、適当であれば、ハロゲンイオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、及びアリアルスルホン酸イオンなどの対イオンを用いて形成された、無毒なアンモニウム、第4級アンモニウム及びアミンカチオンの塩が挙げられる。

10

【0310】

また、ここで用いた用語「薬剤に許容されるエステル」は、好ましくはin vivoで加水分解し、ヒトの体内で容易に分解して親化合物又はその塩を遊離させるものを含むエステルを意味する。適当なエステル基として、例えば、薬剤に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸から誘導されたものが挙げられる。ここで、各アルキル又はアルケニル部分は有利には炭素数6以下のものである。具体的なエステルの例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、アクリル酸及びエチルコハク酸のエステルが挙げられる。もちろん、エステルは本発明の化合物のヒドロキシル基又はカルボン酸基との反応により形成することができる。

20

【0311】

さらに、ここで用いた用語「薬剤に許容されるプロドラッグ」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒト及びより下等な動物の組織との接触に使用するのに適して、妥当な便益／危険比と釣り合っており、意図する用途に有効な、本発明の化合物のプロドラッグ、並びに、可能であれば本発明の化合物の両性イオン性形態であるものを意味する。「プロドラッグ」とは、in vivoで、例えば、血中での加水分解によって、上式の親化合物を生ずるように変換される化合物を意味する。例えば、T. Higuchi and V. Stella, 新規薬剤供給システムとしてのプロドラッグ(Pro-drugs as Novel Delivery Systems), A.C.S Symposium Series, Vol. 14及びEdward B. Roche編、薬剤設計における生可逆的担体(Bioreversible Carriers in Drug Design), アメリカ製薬協会(American Pharmaceutical Association)及びPergamon Press, 1987 (両者をここに参考文献として援用する)を参照。

30

【0312】

組成物：

よって、本明細書に記載した化合物のいずれか1種（又はそのプロドラッグ、薬剤に許容される塩若しくは他の薬剤に許容される誘導体）と、1種又は2種以上の薬剤に許容される担体又は賦形剤とを含有する組成物が提供される。これらの組成物は場合により1種又は2種以上の追加の治療剤をさらに含有していてもよい。或いは、本発明の化合物を、1種又は2種以上の他の治療介入（例、グリーベック又は他のキナーゼ阻害剤、インターフェロン、骨髄移植、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ビスホスホネート、サリドマイド、がんワクチン、ホルモン療法、抗体、放射線など）の投与又は適用と共に、必要な患者に投与してもよい。例えば、本発明の化合物と共にある薬剤組成物中において混入するか併用投与するための追加の治療剤は、別の1種又は2種以上の抗がん剤である。

40

【0313】

本明細書に記載したように、本発明の組成物は、本発明の化合物を薬剤に許容される担体と共に含有する。ここで用いた「薬剤に許容される担体」とは、所望の具体的剤形に適したものであれば、溶媒、希釈剤、もしくは他のビヒクル、分散もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑剤などの全てを包含する

50

。Remington's Pharmaceutical Science、第15版、E.W. Martin (Mack Publishing Co., ペンシルバニア州イーストン、1975) は、薬剤組成物の処方に使用される各種担体と、その製造のための公知技法とを開示している。

【0314】

任意の慣用の担体の使用が、それが本発明の化合物と非適合性である（例えば、望ましくない生物学的作用を生ずる、又はその薬剤組成物の他の何らかの成分と有害な相互作用を生ずる）場合を除いて、本発明の範囲内であると考えられる。薬剤に許容される担体として使用しうる材料の例をいくつか挙げると、それらに限られないが、乳糖、ブドウ糖及び蔗糖のような糖；コーンスターチ及び馬鈴薯デンプンのようなデンプン；セルロースやナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロースのようなその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂及び座剤ワックスのような賦形剤；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油などの油；プロピレングリコールのようなグリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸：発熱物質を含有しない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；及びリン酸緩衝液；並びに他の無毒で適合性の滑剤（ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）がある。また、着色剤、離型剤、被覆剤、甘味剤、香料及び芳香剤、保存剤、及び酸化防止剤も組成物中に存在させることができる。

【0315】

製剤

本発明は、本発明の活性な化合物を、1種又は2種以上の薬学的に許容される担体及び／又は希釈剤及び／又は佐剤（本明細書では、包括して「担体」材料という）並びに所望により他の有効成分と一緒に含有する、ある種の組成物も包含する。本発明の活性な化合物は、任意の適当な経路により、好ましくはそのような経路に適合した薬剤組成物の形態で、かつ目的とする治療に有効な用量で投与されうる。本発明の化合物及び組成物は、例えば、経口、粘膜、局所、直腸、吸入スプレーのような肺、又は血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内、及び輸注法を含む非経口の経路で、慣用の薬剤に許容される担体、佐剤及びビヒクルを含有する投与量単位の製剤（処方組成物）として投与されうる。

【0316】

本発明の薬剤として活性な化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者に投与する医薬品を製造するための慣用の製薬・製剤方法に従って加工処理することができる。

経口投与用としては、薬剤組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁液剤又は液剤の形態でよい。薬剤組成物は特定量の有効成分を含有する投与量単位(dosage unit)の形態で調製することが好ましい。

【0317】

このような投与量単位の例は錠剤又はカプセル剤である。例えば、それらは、約1～2000mg、好ましくは約1～500mg、より普通には約5～200mgの範囲内のある量の有効成分を含有しうる。ヒト及び他の哺乳動物に対する適当な日用量は、患者の状態及び他の因子に依存して変動しうるが、やはり日常の方法を用いて決めることができる。

【0318】

本発明の化合物及び／又は組成物による疾病状態の治療のための化合物の投与量及び投与計画は、患者（個体）の年齢、体重、性別及び医学的状态、疾病の種類、疾病の重篤度、投与の経路及び頻度、並びに採用される具体的な化合物を含む多様な因子に依存する。したがって、投与計画は広範囲に変動するが、標準的な方法を用いて日常的に決めることができる。典型的な日用量は、体重1kg当たり化合物0.01～500mgの範囲内であり、好ましくは0.1～125mg/kg体重、場合によっては1～25mg/kg体重である。既に述べたように、この日用量は1回の投与で投薬されることができ、或いは2、3、4又はそれ以上の回数に分けることもできる。

【0319】

治療目的に対して、本発明の活性な化合物は通常は指示された投与経路に適した1種又は2種以上の佐剤、賦形剤又は担体と組み合わされる。経口投与なら、本化合物を乳糖、しょ糖、澱粉粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、りん酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、及び／又はポリビニルアルコールと混合することがき、次いで投与に都合よいように錠剤化又はカプセル化される。このようなカプセル又は錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散体で提供されうるような、制御放出処方組成物を含有していてもよい。

【0320】

皮膚症状の場合、本発明の化合物の局所製剤を患部に1日に2～4回塗布することが好ましいかもしれない。

局所投与に適した製剤としては、皮膚を通した浸透に適した液体又は半液体製剤（例、擦剤〔リニメント〕、ローション、軟膏、クリーム、又はペースト）並びに眼、耳もしくは鼻への投与に適した滴剤が挙げられる。本発明の化合物の有効成分の適当な局所用量は0.1～150mgで、日に1～4回、好ましくは1又は2回投与される。局所投与のためには、有効成分は製剤（処方組成物）の0.001～10%w/w、例えば、1～2重量%の含有量でよい。含有量は処方組成物の10%w/wといった高さとする 것도できるが、好ましくは5%w/w以下であり、より好ましくは0.1～1%である。

【0321】

軟膏として処方する場合、有効成分をパラフィン系又は水混和性のいずれかの軟膏基剤と共に使用してもよい。或いは、有効成分を水中油型クリーム基剤と共にクリームとして処方してもよい。所望により、クリーム基剤の水性相は、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール及びそれらの混合物のような多価アルコールを30%w/w以上含有していてもよい。局所用製剤は、望ましくは皮膚又は他の患部を通る有効成分の吸収又は浸透を高める化合物を含有していてもよい。このような皮膚浸透向上剤としてはジメチルスルホキシド及び関連類似物が挙げられる。

【0322】

本発明の化合物は経皮器具により投与することもできる。好ましくは、貯槽／多孔質膜型又は固体マトリックス型のいずれかのパッチを用いて経皮投与が達成されよう。いずれの場合も、活性剤（有効成分）は、貯槽又はマイクロカプセルから膜を介して、レシピエントの皮膚又は粘膜に接触している活性剤透過性の粘着剤に連続的に送り込まれる。活性剤が皮膚から吸収される場合には、制御かつ予定された流量の活性剤がレシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合は、カプセル化（封入）剤は膜としても機能しうる。

【0323】

本発明のエマルジョン剤の油相は公知の成分から公知の方法で構成されうる。

この相は単に乳化剤から構成してもよいが、少なくとも1種の乳化剤と脂肪もしくは油又は脂肪と油の両方との混合物から構成してもよい。好ましくは、親水性乳化剤を、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含有させる。油と脂肪の両方を含有させることも好ましい。また、安定剤が共存又は共存していない乳化剤がいわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスが油及び脂肪と一緒に、クリーム処方組成物の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成することも好ましい。本発明の処方組成物に使用するのに適した乳化剤及び乳化安定剤としては、Tween 60、Span80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、二ステアリン酸グリセリルの単独使用、又はワックスとの併用、或いは他の本技術分野で周知の材料が挙げられる。

【0324】

薬用エマルジョン製剤に使用される可能性のある大部分の油中における本活性化合物の溶解度は非常に低いので、製剤のための適当な油又は脂肪の選択は所望の美容上の特性を

10

20

30

40

50

達成することに基づく。すなわち、クリームは、油ぎっておらず、しみができず、洗い落とすことが可能なものとすべきであり、かつチューブ又は他の容器からの漏れを避けるのに適した稠度（コンシステンシー）を有したものであることが好ましい。ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ヤシ油脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸 2-エチルヘキシル又は分岐鎖エステルの混合物のような直鎖又は分岐鎖の一塩基性又は二塩基性アルキルエステル類を使用してもよい。これらは必要な特性に応じて単独で、又は組み合わせて使用することができる。

【0325】

或いは、白色軟質パラフィン（ワセリン）及び／又は流動パラフィンもしくは他の鉱油のような高融点脂質を使用することができる。

眼への局所投与に適した製剤は、有効成分を適当な担体、特に有効成分のための水性溶媒に溶解又は懸濁させた点眼剤も包含する。

【0326】

本有効成分は、かかる製剤中に 0.5～20% w/w、有利には 0.5～10%、特に約 1.5% の濃度で存在することが好ましい。

非経口投与用の製剤は、水性又は非水の等張滅菌注射用溶液剤又は懸濁液剤の形態でよい。これらの溶液剤又は懸濁液剤は、滅菌粉末又は顆粒から、経口投与用の製剤中での使用について上述した 1 種又は 2 種以上の担体又は希釈剤を用いて、或いは他の適当な分散若しくは湿潤剤並びに懸濁剤を用いて調製することができる。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム及び／又は各種緩衝液に溶解させてもよい。

【0327】

他の佐剤及び投与方式も製薬技術分野で広くよく知られている。本有効成分は、食塩水、デキストロース、又は水をはじめとする適当な担体を用いた組成物、或いはシクロデキストリン（例、Captisol）、共溶媒可溶性（例、プロピレングリコール）、又はミセル可溶化（例、Tween 80）を用いた組成物として注射により投与してもよい。

【0328】

滅菌注射製剤は、無毒な非経口投与に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液剤又は懸濁液剤、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液剤であってもよい。使用しうる許容できるビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液、及び等張食塩水がある。また、滅菌固定油も溶媒又は懸濁用媒質として便利に使用される。この目的には、合成モノ又はジグリセリドをはじめとする任意の銘柄の固定油を使用しうる。また、オレイン酸のような脂肪酸も注射液の調製に有用である。

【0329】

肺投与のために、本薬剤組成物はエアゾール（剤）の形態で、又は乾燥粉末エアゾールを入れた吸入器により投与してもよい。

薬剤の直腸投与のための座剤は、常温では固体であるが、直腸温度では液体となり、したがって直腸内で融解して薬剤を放出する、カカオバター及びポリエチレングリコール類のような適当な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することにより調製することができる。

【0330】

本薬剤組成物は、滅菌のような慣用の製剤操作に付してもよく、及び／又は保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤などの慣用の佐剤を含有していてもよい。錠剤及び丸剤は腸溶被覆を用いて処方することもできる。かかる組成物は、湿潤剤、甘味剤、香味剤、及び香料のような佐剤を含有していてもよい。

【0331】

本発明の薬剤組成物は、ここに記載した一般式の化合物又はその薬剤に許容される塩；キナーゼ阻害剤（小分子、ポリペプチド、抗体等）、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、及び抗血管過剰増殖化合物から選択された追加の薬

10

20

30

40

50

剤；並びに薬剤に許容される任意の担体、佐剤又はビヒクルを含有する。

【0332】

本発明の別の組成物は、ここに記載した一般式の化合物又はその薬剤に許容される塩；並びに薬剤に許容される担体、佐剤若しくはビヒクルを含有する。かかる組成物は、場合により、例えば、キナーゼ阻害剤（小分子、ポリペプチド、抗体等）、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、又は抗血管過剰増殖化合物を包含する1種又は2種以上の追加の治療剤を含有しうる。

【0333】

「薬剤に許容される担体又は佐剤」とは、本発明の化合物と一緒に患者に投与することができ、かつ本発明の化合物の治療有効量を供給するのに十分な量で投与された時に無毒で、その薬理学的活性を損なうことがない担体又は佐剤を意味する。

10

【0334】

本発明の薬剤組成物に使用しうる薬剤に許容される担体、佐剤及びビヒクルとしては、これらに限られないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-アトコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートのような自己乳化性薬剤供給系（SEDDS）、Tween類その他の高分子薬剤供給マトリックスのような製剤に使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク質、リン酸塩のような緩衝性物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物油脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩のような塩もしくは電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、並びに羊毛脂などが挙げられる。α-、β-、及びγ-シクロデキストリンのようなシクロデキストリン類、並びに2-及び3-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンをはじめとするヒドロキシアルキルシクロデキストリンのようなその化学変性誘導体、或いは他の可溶化誘導体も、ここに記載した一般式の化合物の供給を高めるのに使用するのが有利であることがある。

20

【0335】

本発明の薬剤組成物は、それらに限られないが、カプセル剤、錠剤、エマルジョン及び水性懸濁液、分散液並びに溶液を含む任意の経口に許容される剤形で経口投与することができる。経口用の錠剤の場合、一般に使用される担体としては、乳糖及びコーンスターチがある。ステアリン酸マグネシウムのような滑剤も典型的には添加される。カプセル形態での経口投与に対しては、有用な希釈剤としては、乳糖及び乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液及び／又はエマルジョンを経口投与する場合には、有効成分を乳化剤及び／又は懸濁液剤と組み合わせて油相中に懸濁液又は溶解させてもよい。

30

【0336】

所望により、ある種の甘味剤及び／又は香味剤及び／又は着色剤を添加してもよい。

本発明の薬剤組成物はリボソーム又はマイクロカプセル化技術を利用した処方も包含しうる。その各種の例が本技術分野で知られている。

【0337】

本発明の薬剤組成物は、鼻用エアゾール又は吸入により投与してもよい。かかる組成物は薬剤組成物の分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適当な保存剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の可溶化もしくは分散剤（その例も本技術分野では周知である）を用いて、食塩水中の溶液剤として調製してもよい。

40

【0338】

併用療法

本発明の化合物は、唯一の有効薬剤成分として投与することもできるが、本発明の1種又は2種以上の他の化合物、或いは1種又は2種以上の他の薬剤と組み合わせて使用することもできる。組み合わせ（併用剤）として投与する場合、それら複数の治療剤は、同時

50

に又は異なる時点で逐次的に投与される別個の組成物として処方することができ、或いはそれら治療剤を単一の組成物として投与することもできる。

【0339】

本発明の化合物を別の薬剤と一緒に使用することを意味する「併用療法」とは、実質的に同時となるやり方で各薬剤を共投与する場合と、逐次的なやり方で各薬剤を投与する場合の両方を意味し、いずれの場合も薬剤の組み合わせの有益な効果を与える投与計画による。共投与は、例えば、これらの有効薬剤の比率が固定された単一の錠剤、カプセル剤、注射又は他の剤形での同時供給、並びにそれぞれ各薬剤について別々の複数の剤形の同時供給、をとりわけ包含する。

【0340】

従って、本発明の化合物の投与は、放射線治療又は細胞増殖抑制剤、細胞毒性剤、他の抗がん剤、並びにがんの症状若しくは任意の薬剤の副作用を改善する他の薬剤といった、がんの予防又は治療において当業者に公知の追加の治療と併用してもよい。

【0341】

固定された用量として処方する場合、このような併用製剤は本発明の化合物を許容された投与量範囲内で使用する。本発明の化合物はまた、混合処方が不适当であれば、他の抗がん剤又は細胞毒性剤と逐次的に投与してもよい。本発明は投与順序については制限されず、本発明の化合物は他の抗がん剤又は細胞毒性剤の前に、同時に、又は後に投与することができる。

【0342】

現在、原発性腫瘍の標準的な治療は、適切であれば外科的切除と、その後の放射線又は、典型的には静脈内(IV)により投与される化学療法のいずれかからなる。典型的な化学療法計画は、DNAアルキル化剤、DNAインターカレート剤、CDK阻害剤、又は微小管毒剤からなる。化学療法の使用用量は最大耐量(許容用量)よりわずかに少ない量であるので、用量制限毒性の症状として、典型的には悪心、嘔吐、下痢、脱毛、好中球減少などが挙げられる。

【0343】

併用薬剤化学療法によるがん治療に対して選択されうる、市販品、臨床評価中及び臨床前開発中の利用可能な抗腫瘍薬は多数にのぼる。このような抗腫瘍薬には、いくつかの主要カテゴリーがある。即ち、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、並びにその他薬剤のカテゴリーである。

【0344】

本発明の化合物と併用(組み合わせ使用)されうる第1の種類の抗腫瘍薬は、代謝拮抗型/チミジレート・シンターゼ阻害剤抗腫瘍薬を包含する。適当な代謝拮抗抗腫瘍薬は、これらに限られないが、下記よりなる群から選ぶことができる: 5-FUフィブリノーゲン、アカンサス葉酸(acanthifolic acid)、アミノチアジアゾール、ブレキナー・ナトリウム、カルモフル、チバ・ガイギーCGP-30694、シクロペンチル・シトシン、リン酸シタラピンステアレート、シタラビン共役物、リリー(Lilly) DATHF、メレル・ダウDDFC、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス、吉富DMDC、ドキシフルリジン、ウェルカムEHNA、メルク社EX-015、ファザラビン、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、5-フルオロウラシル、N-(21-フラニジル)フルオロウラシル、第一製薬F0-152、イソプロピルピロリジン、リリー-LY-188011、リリー-LY-264618、メトベンザプリム、メトトレキセート、ウェルカムMZPES、ノルスベルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、ワーナー・ランバートPALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、旭化成PL-AC、武田TAC788、チオグアニン、チアゾプリン、エルバモントTIF、トリメトトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、大鵬UFT、及びウリシチン。

【0345】

本発明の化合物と併用しうる第2の種類の抗腫瘍薬はアルキル化剤型抗腫瘍薬からなる。適当なアルキル化剤型抗腫瘍薬は、これらに限られないが、下記よりなる群から選ぶこ

10

20

30

40

50

とができる：シオノギ254-S、アルドホスファミド・アナログ、アルトレタミン、アナキシロン、ベーリンガー・マンハイムBBR-2207、ベストラブシル、ブドチタン、湧永CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、キノイン-139、キノイン-153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、アメリカン・シアナミドCL-286558、サノフィCY-233、サイプラテート、デグサD384、住友DACHP(Myrr)2、ジフェニルスピロムスチン、二白金サイトスタチン、エルバ・ジスタマイシン誘導体、中外DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン、エルバモントFCE-24517、リン酸エストラムスチンナトリウム、フォテムスチン、ユニメドG M、キノインGYKI-17230、ヘプスルファム、イフォスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マフォスファミド、ミトラクトルフ、日本化薬NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、アップジョンPCNU、プレドニムスチン、プロターPTT-119、ラニムスチン、セムスチン、スミスクラインSK&F-101772、ヤクルト本社SN-22、スピロムスチン、田辺製薬TA-077、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチン及びトリメラモール。

10

【0346】

本発明の化合物と併用しうる第3の種類の抗腫瘍薬は抗生物質型抗腫瘍薬からなる。適当な抗生物質型抗腫瘍薬は、これらに限られないが、下記よりなる群から選ぶことができる：大鵬4181-A、アクリルビシン、アクチノマイシンD、アクチノブラノン、エルバモントADR-456、アエロプリシニン誘導体、味の素AN II、味の素AN3、日本曹達アニソマイシン類、アントラサイクリン、アジノマイシンA、ビスカベリン、ブリストル・マイヤーズB L-6859、ブリストル・マイヤーズBMY-25067、ブリストル・マイヤーズBMY-25551、ブリストル・マイヤーズBMY-26605、ブリストル・マイヤーズBMY-27557、ブリストル・マイヤーズBMY-28438、硫酸ブレオマイシン、ブリオスタチン-1、大鵬C-1027、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、協和発酵DC-102、協和発酵DC-79、協和発酵DC-88A、協和発酵DC89-A1、協和発酵DC92-B、ジトリサルビシンB、シオノギDOB-41、ドキシルビシン、ドキシルビシン-フィブリノーゲン、エルサミシン-A、エピルビシン、エルブスタチン、エソルビシン、エスペラミシン-A1、エスペラミシン-Alb、エルバモントFCE21954、藤沢FK-973、フォストリエシン、藤沢FR-900482、グリドバクチン、グレガチン-A、グリーンカマイシン、ヘルビマイシン、イダルビシン、イルジン類、カズサマイシン、ケサリロージン類、協和発酵KM-5539、キリンビールKRN-8602、協和発酵KT-5432、協和発酵KT-5594、協和発酵KT-6149、アメリカン・シアナミドLL-D49194、明治製薬ME2303、メノガリル、ミトマイシン、ミトキサントロン、スミスクラインM-TAG、ネオエナクチン、日本化薬NK-313、日本化薬NKT-01、SRIインターナショナルNSC-357704、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルビシン、ポロスラマイシン、ピリンダマイシンA、トビシRA-1、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルビシン、シバノミシン、シウエンマイシン、住友SM5887、雪印SN-706、雪印SN-07、ソランギシン-A、スパルソマイシン、エスエス製薬SS-21021、エスエス製薬SS-7313B、エスエス製薬SS-9816B、ステフィマイシンB、大鵬4181-2、タリソマイシン、武田TAN-868A、テルペンテシン、トラジン、トリクロザリンA、アップジョンU-73975、協和発酵UCN-10028A、藤沢WF-3405、吉富Y-25024及びゾルビシン。

20

30

【0347】

本発明の化合物と併用しうる第4の種類の抗腫瘍薬は、チューブリン相互作用剤、トポイソメラーゼII阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤、及びホルモン剤を含む雑多な群の抗腫瘍薬からなる。これらは、これらに限られないが、下記よりなる群から選ぶことができる： α -カロテン、 α -ジフルオロメチルアルギニン、アシトレチン、ビオテックAD-5、杏林AHC-52、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アムサクリン、アンギオスタット、アンキノマイシン、アンチネオプラストンA10、アンチネオプラストンA2、アンチネオプラストンA3、アンチネオプラストンA5、アンチネオプラストンAS2-1F、ヘンケルAPD、グリシン酸アフィジコリン、アスパラギナーゼ、アバロール、バックリン、バトラシリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、イプセン・ボーフルBIM-23015、ビスアントレン、ブリストル・マイヤーズBMY-40481、ベスター・ボロン-10、プロモフォスファミド、ウ

40

50

エルカムBW-502、ウェルカムBW-773、カラセミド、塩酸カルメチゾール、味の素CDAF、クロルスルファキノキサロン、ケメスCHX-2053、ケメックスCHX-100、ワーナー・ランバートCI-921、ワーナー・ランバートCI-937、ワーナー・ランバートCI-941、ワーナー・ランバートCI-958、克蘭フェヌール、クラビリデノン、ICN化合物1259、ICN化合物4711、コントラカン、ヤクルト本社CPT-11、クリスナトール、クラデルム、シトチャラシンB、シタラビン、シトシチン、メルズD-609、マレイン酸DABIS、ダカルバジン、ダテリプチニウム、ジデムニン-B、ジヘマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、東洋ファルマDM-341、東洋ファルマDM-75、第一製薬DN-9693、ドセタキセル、エリプラビン、酢酸エリプチニウム、津村EPMTC、エポチロン類、エルゴタミン、エトポシド、エトレチネート、フェンレチニド、藤沢FR-57704t、硝酸ガリウム、ゲンカダフニン、中外GLA-43、グラクソGR-63178、グリフォランNMF5N、ヘキサデシルホスホコリン、グリーン・クロスHO-221、ホモハリントニン、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF-187、イルモフォシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、大塚JI-36、ラモットK-477、大塚K-76 COONa、呉羽化学K-AM、MECT社KI-8110、アメリカン・シアナミドL-623、ロイコレグリン、ロニダミン、ルンドベックLU 1121、リリーLY-186641、NCI (US) MAP、マリシン、メル・ダウMDL-27048、メドコMEDR-340、メルバロン、メロシアニン誘導体、メチルアニリノアクリジン、モレキュラー・ジェネティックスMGI136、ミナクチビン、ミトナフィド、ミトキドン、モピダモール、モトレチニド、全薬工業MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸類、日清製粉N-021、N-アシル化デヒドロアラニン類、ナファザトロム、大正NCU-190、ノコダゾール誘導体、ノルモサング、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクレオチド、小野ONO-112、オキサノシン、アクゾOrg-10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリプチン、ワーナー・ランバートPD-111707、ワーナー・ランバートPD-115934、ワーナー・ランバートPD-131141、ピエール・ファーブルPE-1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリブレイン酸、エファモル・ポルフィリン、プロビマン、プロカルバジン、プログルミド、インビトロン・プロテアーゼ・ネキシンI、トビシRA-700、ラゾキサン、札幌ビールRBS、レストリクチン-P、レテリプチン、レチノイン酸、ローヌ・プーランRP-49532、ローヌ・プーランRP-56976、スミスクラインSK&F-104864、住友SM-108、クラレSMANCS、シーファームSP10094、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、ユニメド、エスエス製薬SS-554、ストリボルジノン、スチボルジオン、サントリーSUN 0237、サントリーSUN 2071、スーパーオキシド・ディスムターゼ、富山T-506、富山T-680、タキソール、帝人TEI-0303、テニポシド、タリブラスチン、イーストマン・コダックTJB-29、トコトリエノール、トポテカン、トポスチン、帝人TT82、協和発酵UCN-01、協和発酵UCN-1028、ウクライン、イーストマン・コダックUSB-006、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド、ビノレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、ウイザノリド並びに山ノ内YM。

10

20

30

【0348】

或いは、本化合物は他の抗腫瘍薬との共治療に使用してもよい。そのような抗腫瘍薬の例としては、下記を挙げることができる：アセマンナン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アイトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンサー(ANCER)、アンセスチン、アルグラビン、三酸化ヒ素、BAM 002 (ノベロス)、ベキサロテン、ビカルタミド、ブロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビン・オクホスフェート、DA 3030 (Dong-A)、ダクリズマブ、デニロイキン・ディフィトックス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼブ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルビシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HIT ジクロフェナック、インターフェロン α 、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、トレチノイン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルビシン、エポエチン β 、リン酸エトポシド、エキセメスタン、エキシスリンド、ファドロゾー

40

50

ル、フィルグラスチム、フィナステリド、リン酸フルダラビン、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、ギメラシル／オテラシル／テガフル配合剤、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児性 α フェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、イミキモド、インターフェロン α 、天然インターフェロン α 、インターフェロン α -2、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α -NI、インターフェロン α -n3、インターフェロン α -con1、天然インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン β -1a、インターフェロン β -1b、インターフェロン γ 、天然インターフェロン γ -1a、インターフェロン γ -1b、インターロイキン-1 β 、イオペングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC 9018 (ヤクルト)、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球 α インターフェロン、ロイプロレリン、レバミゾール＋フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、不適合二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球産生刺激性タンパク質、NSC 631570、オクトレオチド、オプレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペガスパルガーゼ、ペグインターフェロン α -2b、多硫酸ペントサナトリウム、ペントスタチン、ピシバニル、ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロン α -2a、ポルフィマー・ナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、レニウム(Re 186)エチドロナート、RIIレチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム(153 Sm)レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、塩化ストロンチウム-89、スラミン、タソネルミン、タゾロテン、テガフル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン、チロトロピン α 、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブーヨウ素131、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリプトレリン、天然腫瘍壊死因子 α 、ウベニメクス、膀胱がんワクチン、丸山ワクチン、メラノーマ溶解産物ワクチン、バルルビシン、ベルテボルフィン、ビノレルビン、ビルリジン、ジノスタチン・スティマラマー(stimalamer)、又はゾレドロン酸；アバラリックス、AE 941 (エテルナ)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2 (ゲンタ)、APC 8015 (デンドレオン)、セツキシマブ、デシタビン、デキサミノグルテチミド、ジアジコン(diaziquone)、EL 532 (エラン)、EM 800 (アンドルシエルシュ)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニデル、フィルグラスチム SD01 (アムジェン)、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン17免疫原、HLA-17遺伝子治療 (ビカル)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、二塩酸ヒスタミン、イブリツモマブ・チウキセタン、イロマスタット、IM 862 (サイトラン)、インターロイキン・イプロキシフェン、LDI 200 (ミルクハウス)、レリジスチム、リンツズマブ、CA 125 MAb (バイオミラ)、がんMAb (日本薬品開発)、HER-2及びFc MAb (メダレックス)、イディオタイプ105AD7 MAb (CRCテクノロジー)、イディオタイプCEA MAb (トリレックス)、LYMヨウ素131 MAb (テクニクロン)、多形上皮ムチン-イットリム90 MAb (アンチゾーマ)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィン、ガドリニウム、MX 6 (ガルデルマ)、ネララビン、ノラトレキセド、P 30タンパク質、ペグビゾマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL 0903 (シャイア)、ルビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルフォシク・アシッド、SRL 172 (SRファーマ)、SU 5416 (スジェン)、SU 6668 (スジェン)、TA 077 (田辺)、テトラチオモリブデート、サリブラスチン、トロンボポイエチン、錫エチル・エチオプルプリン、チラパザミン、がんワクチン (バイオミラ)、メラノーマ・ワクチン(ニューヨーク大学)、メラノーマ・ワクチン (スローン・ケッタリング研究所)、メラノーマ腫瘍溶解物(oncolysate)ワクチン (ニューヨーク医大)、ウイルス性メラノーマ細胞溶解物ワクチン (王立ニューキャッスル病院)、又はバルスボダー。

10

20

30

40

50

【0349】

治療キット

別の態様では、本発明は、本発明に係る方法を便利かつ効果的に実施するためのキットに関する。一般に、薬剤パック又はキットは、本発明の薬剤組成物の1又は2以上の成分が充填された1又は2以上の容器と、その薬剤組成物をここに記載した方法の一部として投与するための使用説明書（例、ラベル又はパッケージ封入物）とを含んでいる。このようなキットは、特に錠剤又はカプセルのような固体経口剤形の供給に適している。この種のキットは好ましくは複数の単位剤形を含んでいて、それらの剤形を意図したそれらの使用順序に向けさせるカードを含んでいてもよい。所望により、その剤形を投与することができる治療スケジュールの日にちを指定する、例えば、数字、文字、もしくは他のマークの形態で、又はカレンダーにページを、記憶補助具として提供することができる。場合によりかかる容器に組み合わせることができるのは、医薬品の製造、使用又は販売を規制する監督官庁により規定された形態の注意書きであり、この注意書きはヒト用医薬品の製造、使用又は販売官庁による認可事項を反映する。

10

【0350】

以下の代表的な実施例は、本発明の各種態様及びその均等態様の実施に適用することができる重要な追加情報、例示及び指針を含んでいる。これらの実施例は本発明の例示を助けることを意図したものであり、その範囲を制限することを意図しておらず、またそのように解すべきものでもない。実際、ここに示しかつ説明した態様に加えて、本発明の各種変更及びその多くのさらなる実施態様が、以下の実施例並びに本書に引用した科学文献及び特許文献への言及を含む本書の検討により当業者には明らかとなろう。現状技術の例示を助けるために、明細書中で引用した文献の内容をここに参考として援用する。また、本発明の目的にとって、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 第75版、内表紙に掲げられたCAS版の元素周期表に従って指定される。さらに、有機化学の原則並びに具体的な官能基若しくは部分及び反応性は、「Organic Chemistry」Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及び「Organic Chemistry」Morrison & Boyd (第3版)に説明されており、この両方の全内容をここに参考のために援用する。

20

【実施例】

【0351】

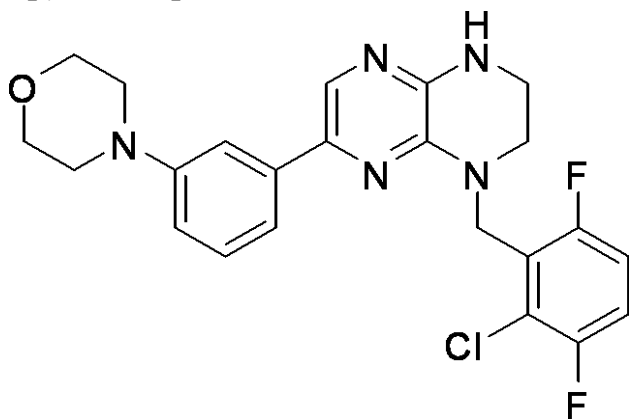
(実施例1)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン

30

【0352】

【化102】



40

【0353】

5-プロモ-N³-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミン： n-BuOH (20 mL) 中の2-アミノ-3,5-ジプロモピラジン (29 mmol, 7.35 g)、2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルアミン (29 mmol, 5.16 g)、及びN,N-ジエチルイソプロピルアミン (32 mmol, 5.6 mL) の溶液を72時間還流させた。揮発性成分を回転蒸発器で除去した後、残渣にEtO

50

Ac及び水を加えて抽出を容易にした。有機層を合わせて、乾燥し、濃縮した後、ヘキサン/EtOAc (4:1) を溶離剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、5-ブロモ-N³-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミンを収率70% (7.14 g) で得た。

【0354】

({5-ブロモ-3-[(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}アミノ)(オキシ)酢酸エチル: CH₂Cl₂ (20 mL) 中の5-ブロモ-N³-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミン (5.15 mmol, 1.8 g) 及びN,N-ジエチルイソプロピルアミン (9.30 mmol, 2 mL) の攪拌溶液に、0℃でグルオキシル酸エチル (5.41 mmol, 0.74 g) を加えた。得られた懸濁液を自然に昇温させ、一晚攪拌した。水を加えて沈殿を溶解させた。抽出からの有機層を合わせて、乾燥し、濃縮した後、CH₂Cl₂/MeOH (9:1) を溶離剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、({5-ブロモ-3-[(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}アミノ)(オキシ)酢酸エチルを収率52% (1.20 g) で得た。

10

【0355】

7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン: ジグリム中の({5-ブロモ-3-[(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}アミノ)(オキシ)酢酸エチル (1.20 g) の溶液を165℃に16時間加熱した。回転蒸発器で、次に減圧下で揮発性成分を除去した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH (9:1) を溶離剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンを収率43% (0.46g) で得た。

20

【0356】

7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン: THF (5 mL) 中の7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン (2.5 mmol, 1.0 g) の溶液にBH₃・Me₂S (7.5 mmol, 3.75 mL, THF中2.0 M) を加えた。得られた溶液をN₂下で2時間還流させた。室温でMeOHを加え、次に反応混合物を10分間加熱することにより、過剰のBH₃を失活させた。回転蒸発器で揮発性成分を除去した後、残渣を4:1の比率のCH₂Cl₂/MeOH (アンモニアガスを事前飽和) を溶離剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジンを収率20% (0.19 g) で得た。

30

【0357】

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン: 7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン (0.14 mmol, 51 mg)、3-モルホリノフェニルボロン酸ピナコールエステル (0.16 mmol, 46 mg)、及びPd(PPh₃)₄ (0.015 mmol, 17 mg) の混合物をシュレンク管に入れた。この管を3回の減圧で脱気し、N₂を再充填した。その後、シュレンク管内の固体混合物に、THF (3 mL、シュアシール(sureseal、確実密封)ボトルから) 及び K₂CO₃水溶液 (2.0 M, 1 mL、N₂を10分間バブリングして脱気したもの) を加えた。90℃に16時間加熱した後、反応を止めた。抽出及び合わせた有機層の濃縮で得られた残渣を、6:1の比率のCH₂Cl₂/MeOH (アンモニアガスを事前飽和) を溶離剤とするシリカゲルカラムで精製して、1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジンを収率61% (38 mg) で得た。

40

【0358】

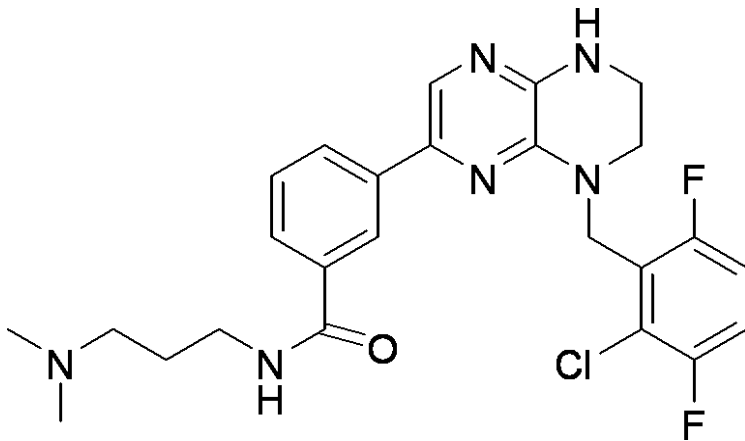
(実施例2)

3-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ベンズアミド:

【0359】

50

【化 1 0 3】



10

【0 3 6 0】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及びN-[3-(N',N'-ジメチルアミノ)プロピル]ベンズアミド-3-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 3 6 1】

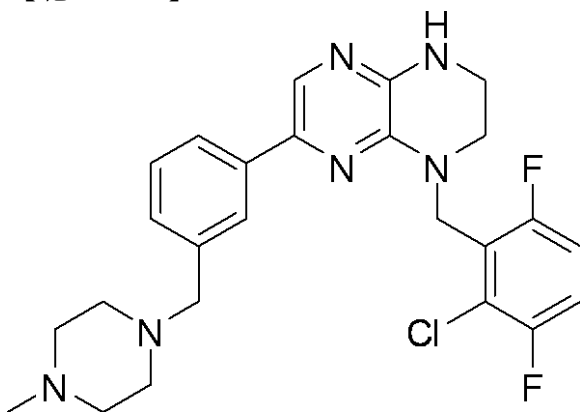
(実施例3)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-{3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

20

【0 3 6 2】

【化 1 0 4】



30

【0 3 6 3】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び3-(4-メチル-1-ピペラジンメチル)ベンゼンボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

40

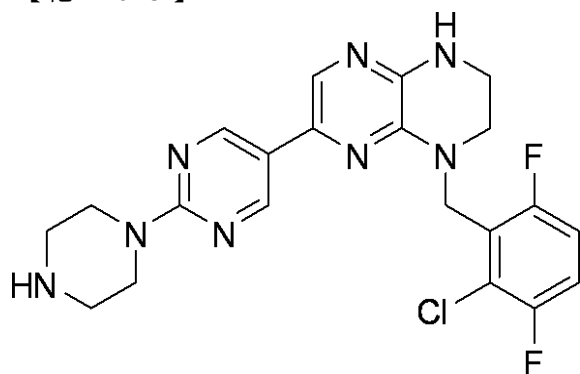
【0 3 6 4】

(実施例4)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【0 3 6 5】

【化 1 0 5】



10

【0 3 6 6】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び2-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。スズキ・カップリング反応により目的化合物がそのBOC保護形態で得られた。その後、BOC保護中間体をCH₂Cl₂中のTFAで処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0 3 6 7】

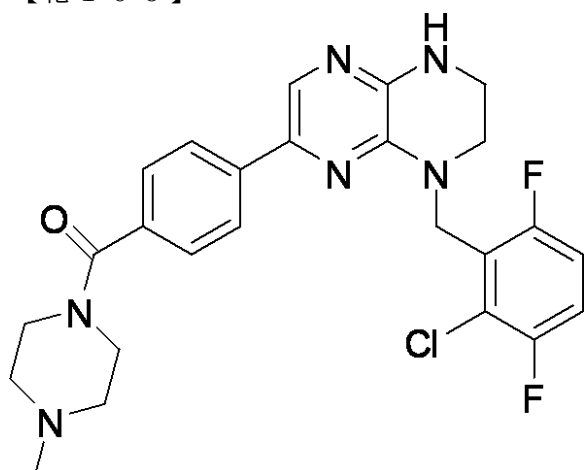
(実施例5)

20

{4-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]フェニル}(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン：

【0 3 6 8】

【化 1 0 6】



30

【0 3 6 9】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

40

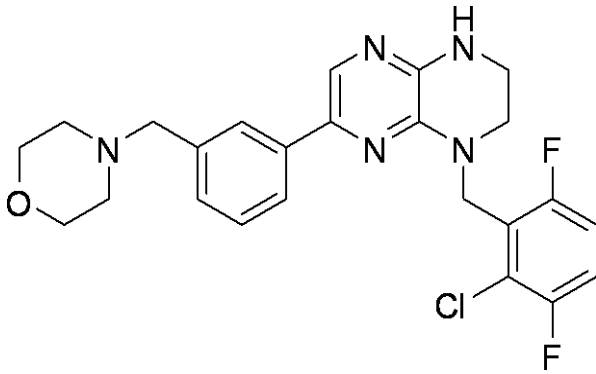
【0 3 7 0】

(実施例6)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【0 3 7 1】

【化 1 0 7】



10

【 0 3 7 2】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び3-(メチルモルホリノ)フェニルボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【 0 3 7 3】

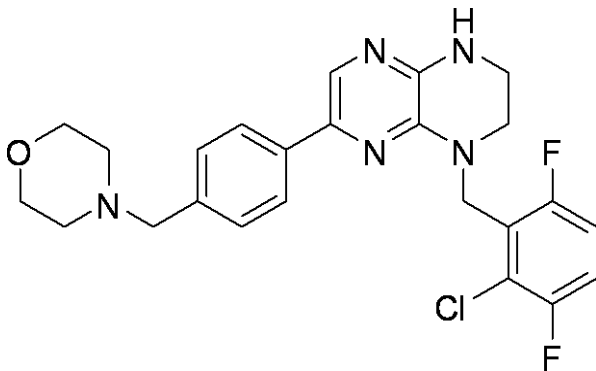
(実施例7)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【 0 3 7 4】

20

【化 1 0 8】



30

【 0 3 7 5】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び4-(メチルモルホリノ)フェニルボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【 0 3 7 6】

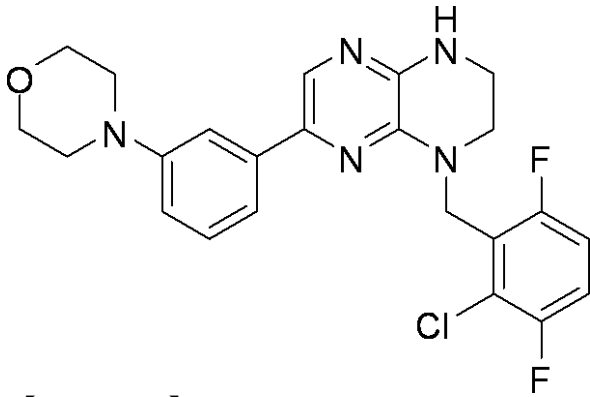
(実施例8)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【 0 3 7 7】

40

【化 1 0 9】



10

【 0 3 7 8】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び3-(モルホリノ)フェニルボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【 0 3 7 9】

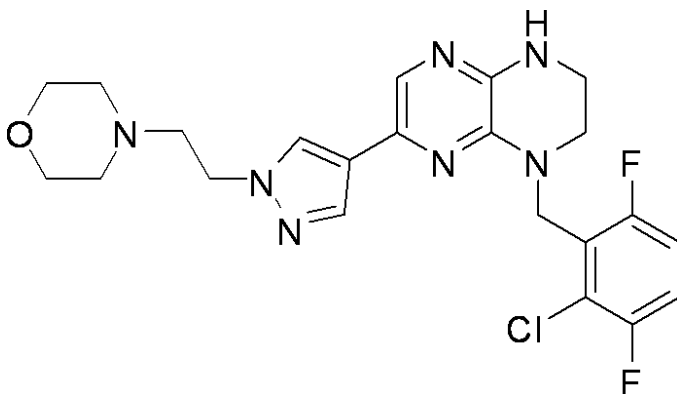
(実施例9)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-{1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【 0 3 8 0】

20

【化 1 1 0】



30

【 0 3 8 1】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾールボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【 0 3 8 2】

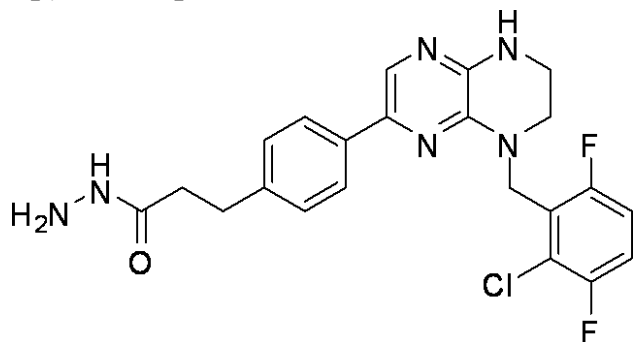
(実施例10)

3-{4-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]フェニル}プロパンヒドラジド：

40

【 0 3 8 3】

【化 1 1 1】



10

【0 3 8 4】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び4-(3-ヒドラジノ-3-オキソプロピル)ベンゼンボロン酸から、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 3 8 5】

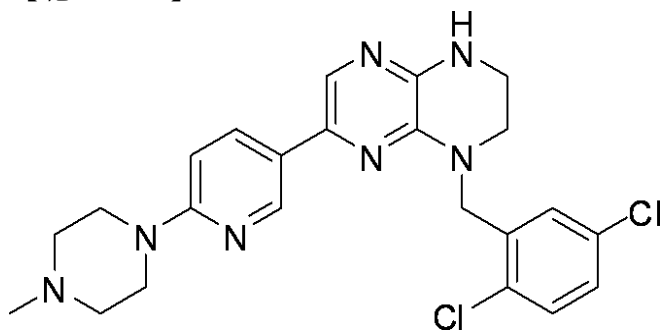
(実施例 1 1)

1-(2,5-ジクロロベンジル)-7-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【0 3 8 6】

【化 1 1 2】

20



【0 3 8 7】

30

表題化合物は、7-ブromo-1-(2,5-ジクロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 3 8 8】

7-ブromo-1-(2,5-ジクロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジンは、実施例1に記載したようにして2-アミノ-3,5-ジブromopirazinから、工程1における2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルアミンの代わりに2,5-ジクロロベンジルアミンを使用することにより調製された。

【0 3 8 9】

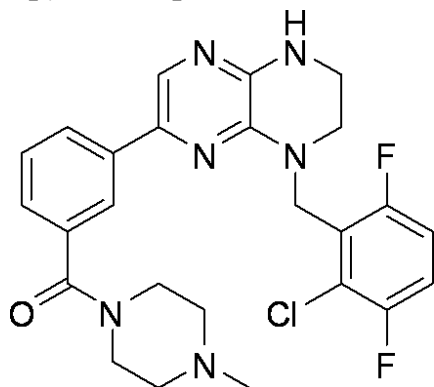
(実施例 1 2)

40

{3-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]フェニル}(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン：

【0 3 9 0】

【化 1 1 3】



10

【0 3 9 1】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 3 9 2】

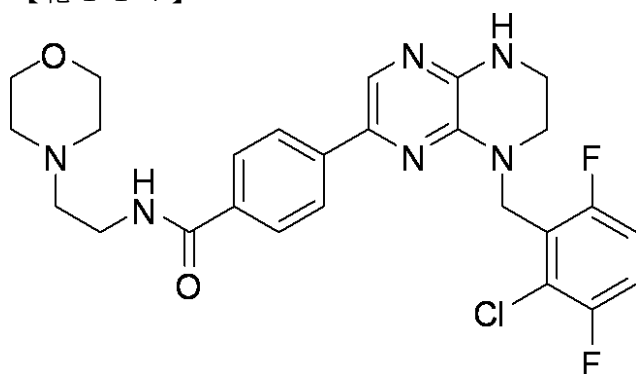
(実施例13)

4-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ベンジルアミド：

20

【0 3 9 3】

【化 1 1 4】



30

【0 3 9 4】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び4-{2-[4-[4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル]フェノキシ]エチル}モルホリンから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 3 9 5】

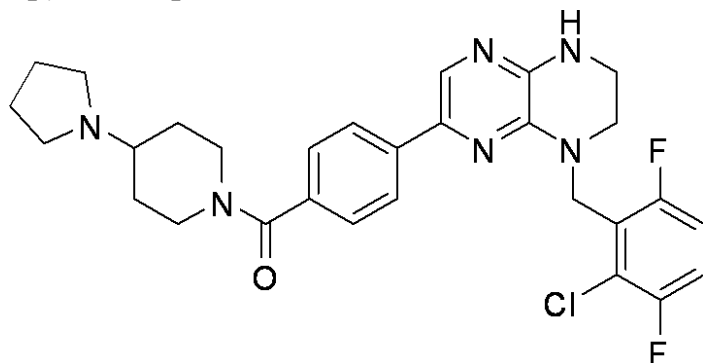
(実施例14)

{4-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]フェニル}[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン：

40

【0 3 9 6】

【化 1 1 5】



10

【0 3 9 7】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル][4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノンから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 3 9 8】

[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル][4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノン：DMF (30 mL) 中の4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 (9.80 mmol, 2.43 g)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (10.77 mmol, 1.66 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (16.67 mmol, 2.25 g)、及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (19.57 mmol, 3.75 g) の溶液を60℃で一晩攪拌した。回転蒸発器でDMFを除去した後、残渣をEtOAc及びH₂Oの混合物中にとった。抽出からの有機層を合わせて、2N HCl水溶液と共に20分間攪拌し、水層を逆相分取HPLCで精製して、目的とするボロン酸化合物を得た (1.24 g, 42%)。

20

【0 3 9 9】

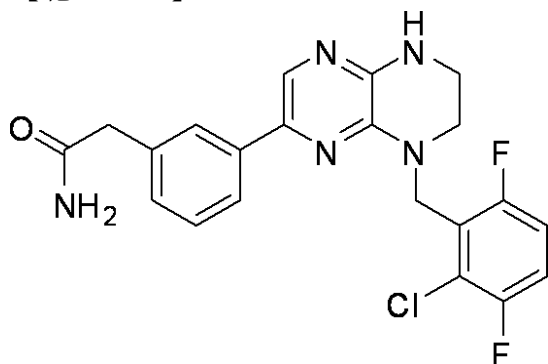
(実施例15)

2-{3-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]フェニル}アセトアミド：

【0 4 0 0】

30

【化 1 1 6】



40

【0 4 0 1】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び3-(2-アセタミジル)フェニルボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 4 0 2】

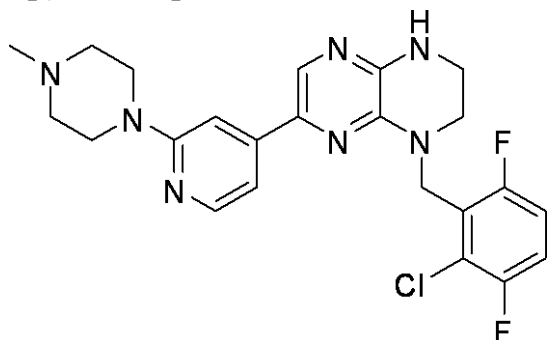
(実施例16)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【0 4 0 3】

50

【化 1 1 7】



10

【0 4 0 4】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 4 0 5】

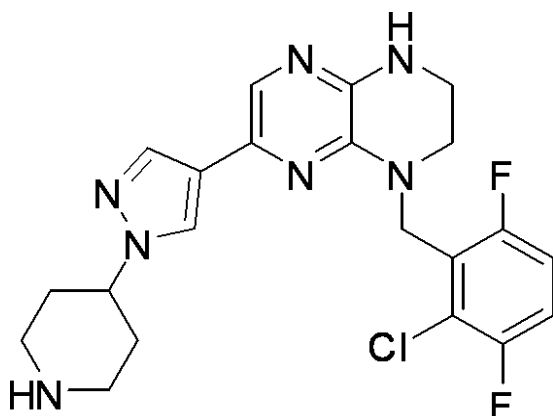
(実施例 1 7)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-7-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

20

【0 4 0 6】

【化 1 1 8】



30

【0 4 0 7】

ジオキサン (2 mL) 中の7-ブromo-1-((2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン (実施例1と同様に調製：0.17 g, 0.45 mmol)及び4-(-ピラゾール-1-イル)-N-Bocピペリジンボロン酸ピナコールエステル (WO 2007/066185に記載したようにして調製：0.17 g, 0.45 mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (0.026 g, 0.022 mmol)及びK₂CO₃水溶液 (2 M, 1 mL)を加えた。得られた溶液を140℃で14分間マイクロ波照射で処理した。溶媒を蒸発させた後、残渣をMeOH-DCM (1:9)を溶離剤とするクロマトグラフィーで処理して、目的化合物をそのBOC保護形態で得た。その後、BOC保護中間体をCH₂Cl₂中のTFAで処理した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により表題化合物を得た。

40

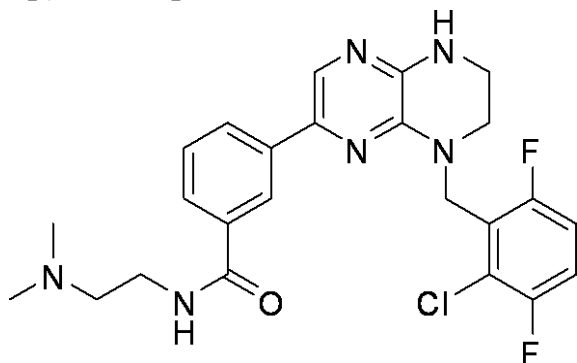
【0 4 0 8】

(実施例 1 8)

3-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド：

【0 4 0 9】

【化 1 1 9】



10

【0 4 1 0】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及びN-[2-(N',N'-ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド-3-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 4 1 1】

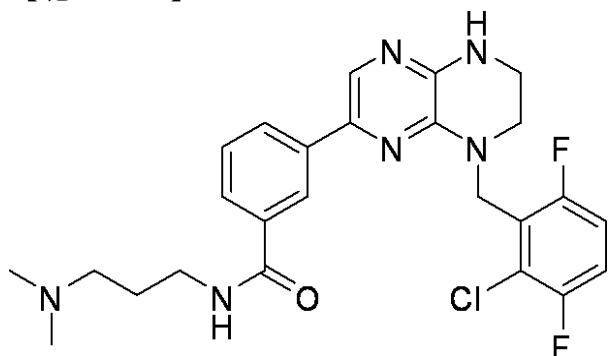
(実施例 1 9)

4-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ベンズアミド：

20

【0 4 1 2】

【化 1 2 0】



30

【0 4 1 3】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及びN-[3-(N',N'-ジメチルアミノ)プロピル]ベンズアミド-4-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 4 1 4】

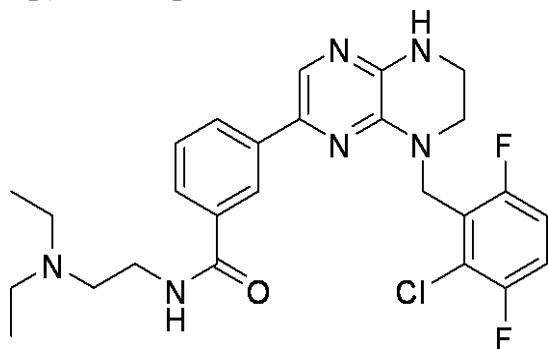
(実施例 2 0)

4-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド：

40

【0 4 1 5】

【化 1 2 1】



10

【0 4 1 6】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び4-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]カルバモイル}ベンゼンボロン酸塩酸塩から、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 4 1 7】

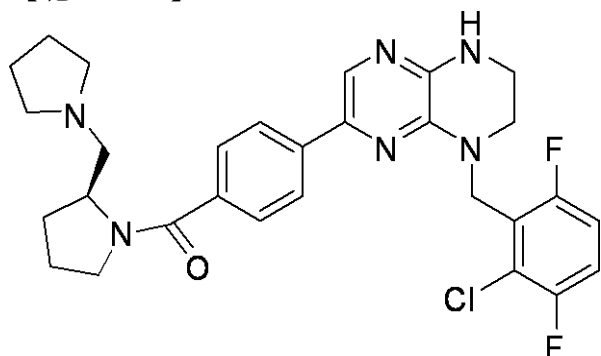
(実施例 2 1)

{4-[8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル]フェニル}[(2R)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン：

20

【0 4 1 8】

【化 1 2 2】



30

【0 4 1 9】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び[(2R)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル][4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノンから、実施例1に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 4 2 0】

[(2R)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル][4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノンは、4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸及び(R)-(-)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジンから実施例14に記載したようにして調製された。

40

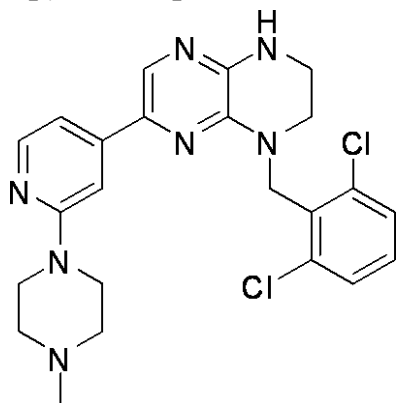
【0 4 2 1】

(実施例 2 2)

1-(2,6-ジクロロベンジル)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【0 4 2 2】

【化 1 2 3】



10

【0 4 2 3】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2,6-ジクロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例 1 に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

【0 4 2 4】

7-ブromo-1-(2,6-ジクロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジンは、実施例 1 に記載したようにして、2-アミノ-3,5-ジブromoピラジンから、工程 1 における2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルアミンの代わりに2,6-ジクロロベンジルアミンを使用することにより調製された。

20

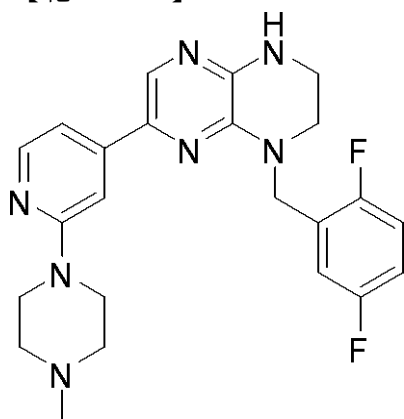
【0 4 2 5】

(実施例 2 3)

1-(2,5-ジフルオロベンジル)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

【0 4 2 6】

【化 1 2 4】



30

【0 4 2 7】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン及び2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例 1 に記載したようなスズキ・カップリング条件を用いて製造された。

40

【0 4 2 8】

7-ブromo-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジンは、実施例 1 に記載したようにして、2-アミノ-3,5-ジブromoピラジンから、工程 1 における2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルアミンの代わりに2,5-ジフルオロベンジルアミンを使用することにより調製された。

【0 4 2 9】

(実施例 2 4)

1-[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン：

50

7-ブロモ-8-メチルピリド[2,3-b]ピラジン： 5-ブロモ-4-メチルピリジン-2,3-ジアミン (0.21 g, 1 mmol) をEtOH-H₂O混合溶媒中に溶解させ、この溶液に40%グリオキサール水溶液 (0.2 mL, 4 mmol) を加え、得られた混合物を1時間還流させた。室温に冷却後、水を加えた。生成物を分離し、濾取し、過剰の水で洗浄すると、7-ブロモ-8-メチルピリド[2,3-b]ピラジンが次工程に対して十分な高純度の物質 (0.21 g) として得られた。

【0437】

7-ブロモ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン： THF (1.4 mL) 中の7-ブロモ-8-メチルピリド[2,3-b]ピラジン(0.21 g) 及びNaBH₄ (0.21 g) を室温でトリフルオロ酢酸 (1.4 mL) により15分間にわたって処理した。攪拌をさらに45分間続けた後、水と次に50%水酸化ナトリウムを加えた。残渣をCH₂Cl₂で抽出し、濾過し、乾燥し、濃縮して、目的生成物を得た (0.12 g)。

10

【0438】

7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン： アセトニトリル中の1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-7-ブロモピリド[2,3-b]ピラジン (0.15 g, 1 mmol)、2-クロロ-3,6-ジフルオロ-ベンジルブロミド (0.16 g, 1.05 mmol)、KI (0.016 mmol, 0.01 g) を130℃で20分間マイクロ波照射処理した。溶媒をストリッピングして除去し、得られた粗製残渣をCH₂Cl₂に再溶解し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。乾燥後、残渣をヘキサン-EtOAc (7:3) 混合液を溶離剤としてクロマトグラフィー処理して、純粋な目的生成物(0.086 g, 23%) を得た。副生物のN-アルキル化生成物も得られた。構造の弁別はNOE NMR実験に基づいていた。

20

【0439】

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-7-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン： DMF-H₂O (9:1, 1.2 mL) 中の7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン (0.048 g, 0.124 mmol) 及び3-モルホリノフェニルボロン酸ピナコールエステル (0.035 g, 0.124 mmol) の溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(0.0087 g, 0.0124 mmol) 及び K₂CO₃(0.043 mg, 0.31 mmol) を加えた。得られた溶液を125℃で20分間マイクロ波照射処理した。溶媒をPTFEフリット (PTFE frit) を用いて濾過した後、ACN-H₂O-0.1%THFの傾斜混合液を用いて分取用HPLCにより直接精製することにより、目的生成物 (0.023 g, 40%) を得た。

30

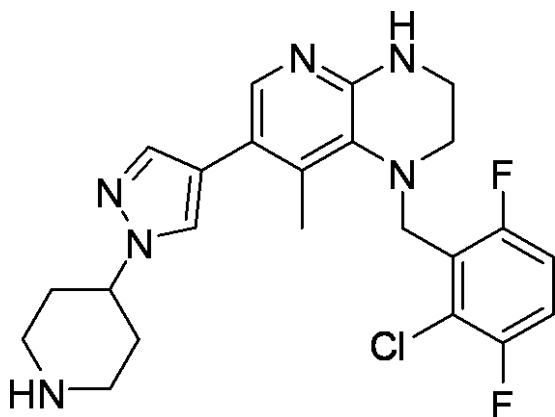
【0440】

(実施例26)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-7-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン：

【0441】

【化127】



40

【0442】

ジオキサン (2 mL) 中の7-ブロモ-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン (実施例25と同様に調製、0.17 g, 0.45 mmol

50

）及び4-(ピラゾール-1-イル)-N-Bocピペリジンボロン酸ピナコールエステル (W02007/06 6185に記載のように調製、0.17 g, 0.45 mmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (0.026 g, 0.022 mmol) 及び K₂CO₃ (2M、1 mL) を加えた。得られた溶液を140℃で14分間マイクロ波照射処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOH-DCM (1:9)で溶離するクロマトグラフィーにより処理して、目的化合物をそのBOC保護形態で得た。その後、BOC保護中間体をCH₂Cl₂中のTFAで処理した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により表題化合物を得た。

【0443】

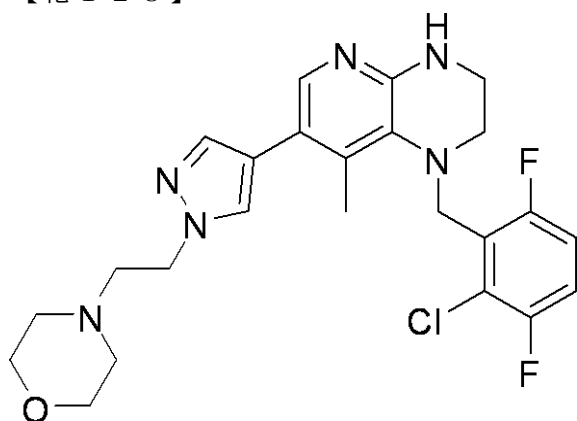
(実施例27)

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-7-{1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン：

10

【0444】

【化128】



20

【0445】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン及び1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルから実施例25に記載したようにして製造できる。

【0446】

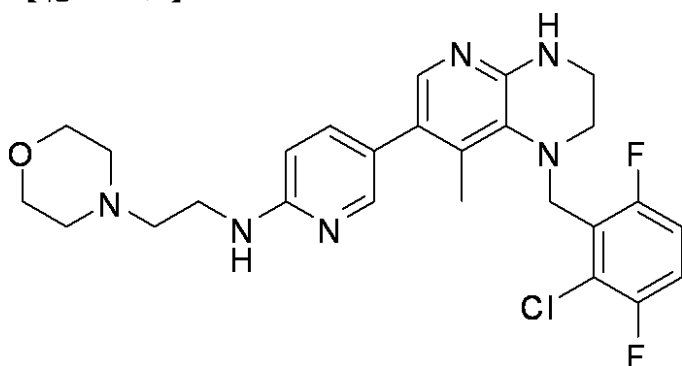
(実施例28)

5-[1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル]-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-アミン：

30

【0447】

【化129】



40

【0448】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン及び2-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから実施例25に記載したようにして製造できる。

【0449】

(実施例29)

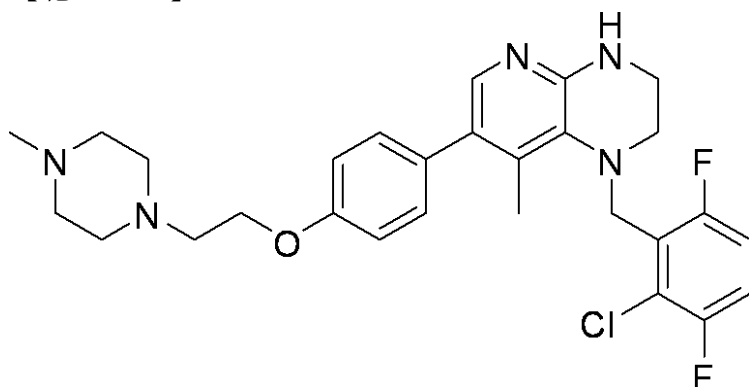
1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-7-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イ

50

ル)エトキシ]フェニル}-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン：

【0450】

【化130】



10

【0451】

表題化合物は、7-ブromo-1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン及び1-メチル-4-{2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペラジンから実施例25に記載したようにして製造できる。

【0452】

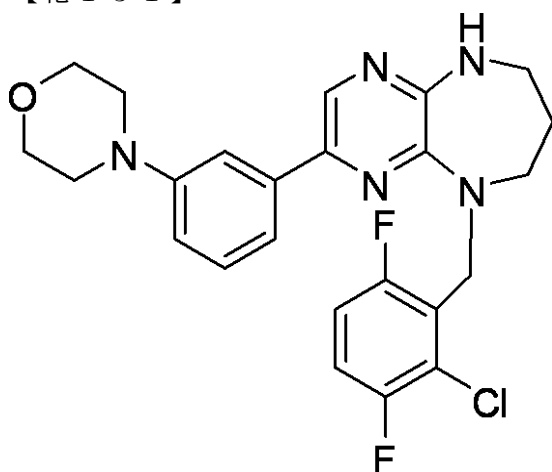
(実施例30)

9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-2-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン：

20

【0453】

【化131】



30

【0454】

N-(3,5-ジブromopirazין-2-イル)-β-アラニン酸メチル：ピラジン(60 mL)中の2-アミノ-3,5-ジブromopirazין(40 mmol, 10 g)及びアクリル酸メチル(56 mmol, 4.82 g)の溶液を100℃で一晩加熱した。冷却後、揮発性成分を回転蒸発器で除去し、残渣をそのまま次工程に使用した。

40

【0455】

N-{5-ブromo-3-[(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-β-アラニン酸メチルは、実施例1に記載したようにして、N,N-ジエチルイソプロピルアミンの存在下で、N-(3,5-ジブromopirazין-2-イル)-β-アラニン酸メチル及び2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルアミンから調製した。

【0456】

3-ブromo-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン-6-オン：HOAc中のN-{5-ブromo-3-[(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-β-アラニン酸メチルの溶液を4時間還流加熱した。揮

50

発性成分を回転蒸発器で除去した後、残渣をEtOAc及びNaHCO₃水溶液の混合液中にとった。抽出からの有機層を合わせて、乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 4:1) により精製して、3-ブromo-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン-6-オンを得た。

【0457】

2-ブromo-9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピンは、3-ブromo-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン-6-オンから、実施例1に記載したようにしてBH₃・Me₂Sを用いてアミド官能基を還元することにより調製された。

【0458】

9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-2-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピンは、2-ブromo-9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピンと3-モルホリノフェニルボロン酸ピナコールエステルとから、実施例1又は2に記載したように標準的なスズキ・カップリング条件を用いて調製された。

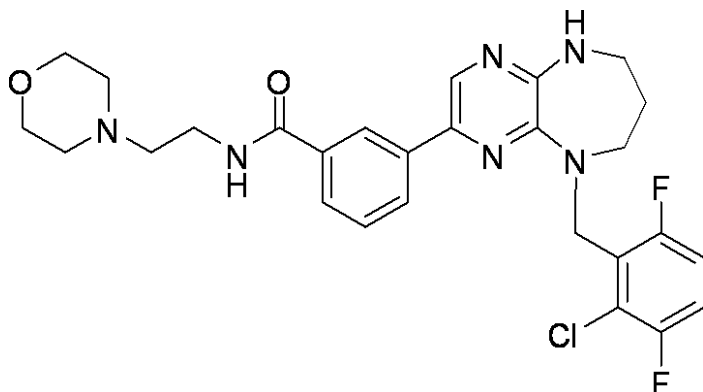
【0459】

(実施例31)

3-[9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン-2-イル]-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ベンズアミド：

【0460】

【化132】



【0461】

表題化合物は、2-ブromo-9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピンと3-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニルボロン酸とから実施例1又は30に記載したようにして調製できる。

【0462】

(実施例32)

{3-[9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン-2-イル]フェニル}[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メタノン：

【0463】

10

20

30

40

OCCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3nc4c(ncn4CCc5cc(F)c(Cl)c(F)c5)c3

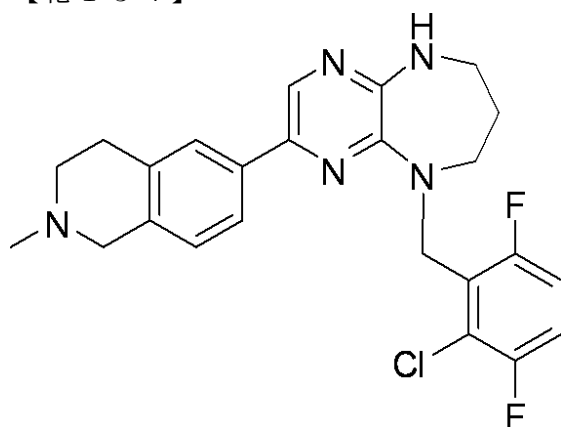
【 0 4 6 4 】

【 0 4 6 5 】

9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン:

【 0 4 6 6 】

【化 1 3 4】



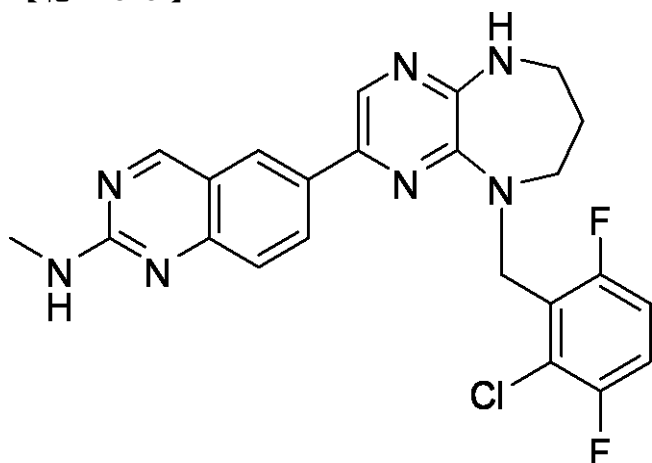
【 0 4 6 7 】

【 0 4 6 8 】

6-[9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン-2-イル]-N-メチルキナゾリン-2-アミン:

【 0 4 6 9 】

【化 1 3 5】



10

【0 4 7 0】

表題化合物は、2-ブromo-9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピンとN-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-アミンとから実施例1又は30に記載したようにして調製できる。

【0 4 7 1】

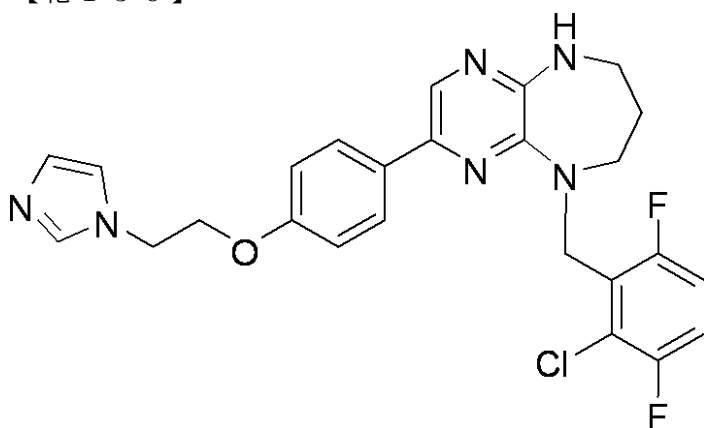
(実施例 3 5)

20

9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-2-{4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]フェニル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピン：

【0 4 7 2】

【化 1 3 6】



30

【0 4 7 3】

表題化合物は、2-ブromo-9-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジアゼピンと4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)フェニル硼酸とから実施例1又は30に記載したようにして調製できる。

【0 4 7 4】

40

(実施例 3 6)

本発明の化合物は、それらの生物学的活性を求めるために多様な検定(アッセイ)により評価される。例えば、本発明の化合物を、興味ある各種プロテインキナーゼを阻害するそれらの能力について試験することができる。試験した化合物の一部は、ALKキナーゼに対して強力なナノモルレベルの活性を示した。さらに、これらの化合物のいくつかは、ヒトKarpas-299及びヒトSU-DHL-1リンパ腫細胞系における抗増殖活性についてスクリーニングした。本化合物はまた、例えば、以下により詳しく説明し、かついくつかの代表的化合物については上に示したように、興味ある腫瘍細胞に対するそれらの細胞毒性又は増殖阻害効果について評価することができる。例えば、WO 03/000188, 115~136頁(その全体をここに参考として援用する)を参照。

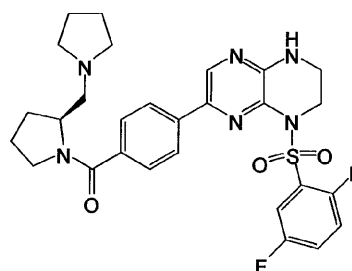
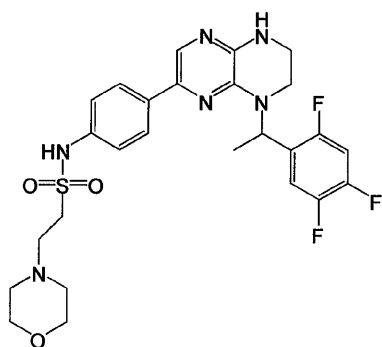
50

【 0 4 7 5 】

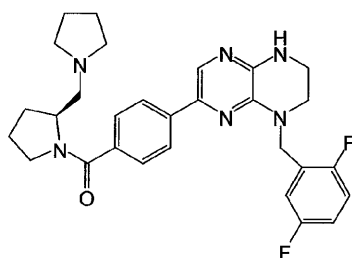
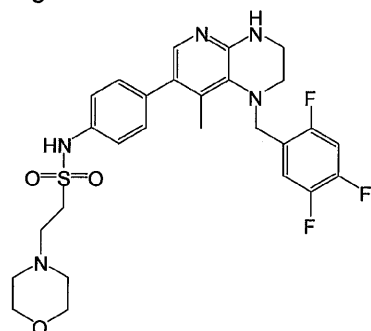
いくつかの代表的化合物を下に示す。

【 0 4 7 6 】

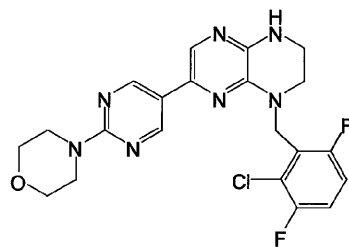
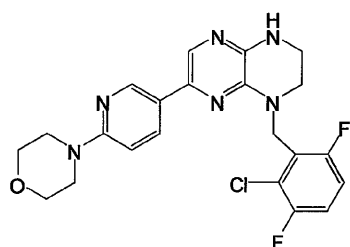
【 化 1 3 7 】



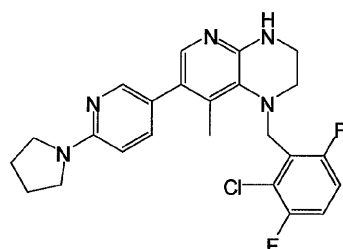
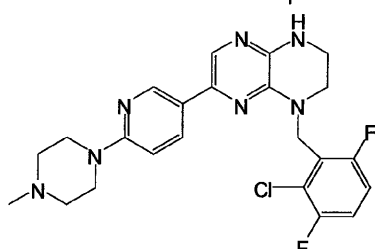
10



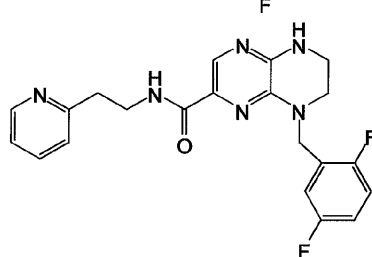
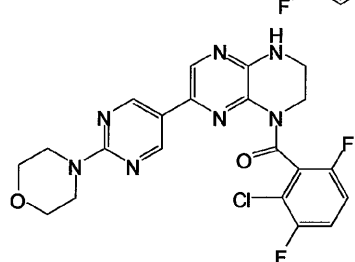
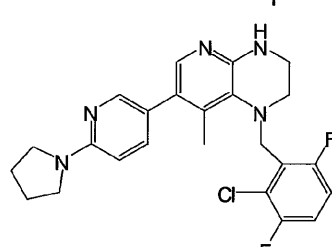
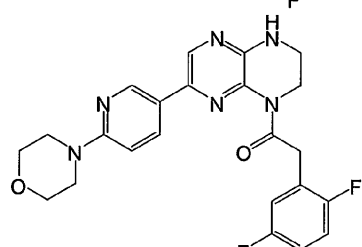
20



30



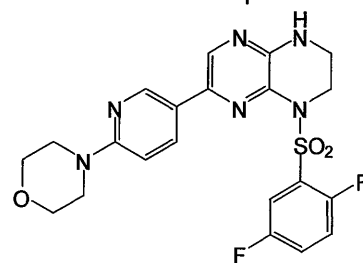
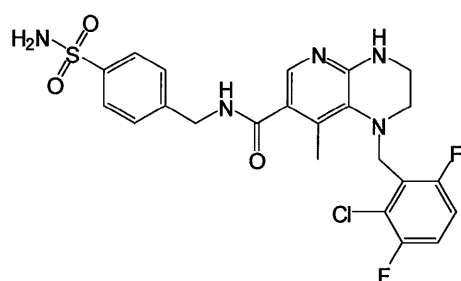
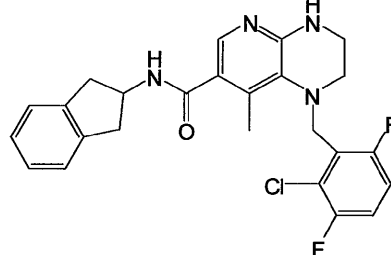
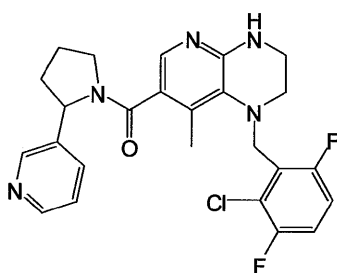
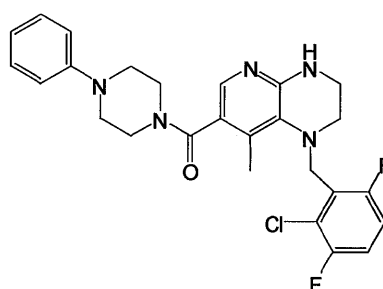
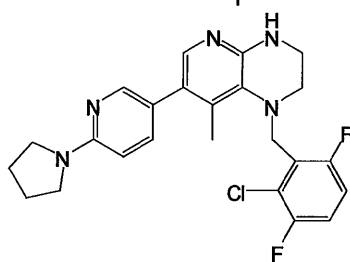
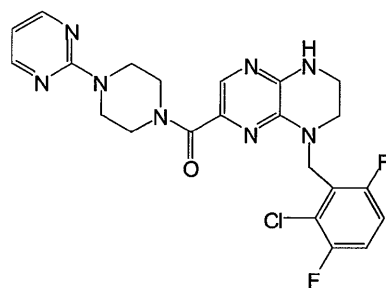
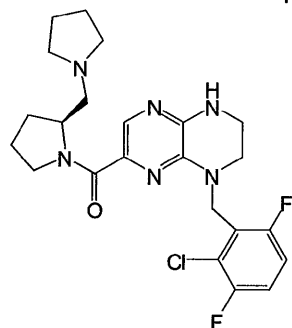
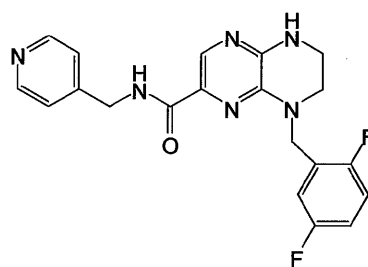
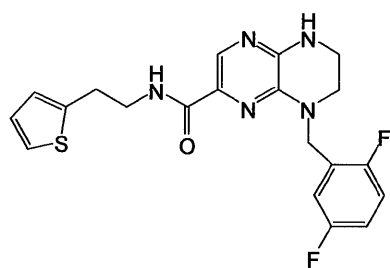
40



【 0 4 7 7 】

50

【化 1 3 8】



【 0 4 7 8】

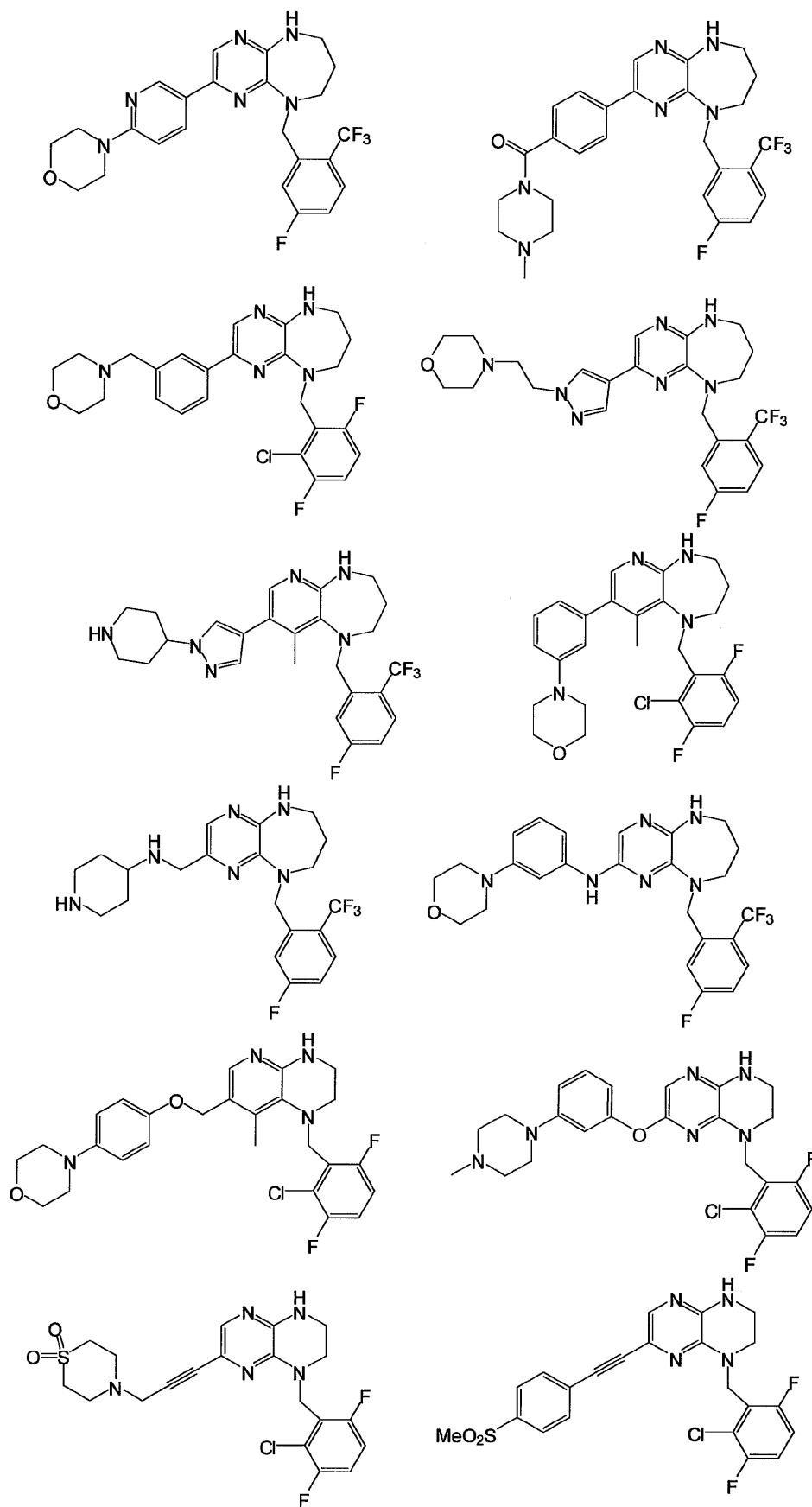
10

20

30

40

【化 1 3 9】



【0 4 7 9】

キナーゼ阻害

より具体的には、本書に記載した化合物は次のようにしてキナーゼ阻害活性についてス

クリーニングされる。下記のプロトコルに用いるのに適したキナーゼとしては、それらに制限されないが、次のものが挙げられる：ALK, Jak2, b-Raf, c-Met, Tie-2, FLT-3, Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, FLT1, Tek, InsR及びAKT。

【0480】

キナーゼは、キナーゼドメイン又は全長構築物をグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) に融合したものとして、或いはE. coli又はバクテリオファグHigh Five発現系のいずれかにおけるポリヒスチジンのタグ付き融合タンパク質として発現される。それらは、既に文献に述べられているように (Lehr et al., 1996; Gish et al., 1995)、アフィニティークロマトグラフィーにより均質近くまで精製される。場合により、キナーゼは、活性測定の前に、精製又は不完全精製された調節ポリペプチドと共発現又は混合される。

【0481】

キナーゼ活性及び阻害は、確立されたプロトコル (例、Braunwarlde et al., 1996)により測定することができる。その場合、微量定量 (マイクロタイター) プレートの生理活性表面に結合された合成基質poly(Glu, Tyr) 4:1又はpoly(Arg, Ser) 3:1へのATPからの $^3\text{PO}_4$ の移動を酵素活性の指標とする。インキュベーション期間の後、まずプレートを0.5%リン酸で洗浄し、液体シンチラントを添加した後、液体シンチレーション検出器で計数することによって、移動したリン酸基の量を測定する。プレートに結合された基質上に取り込まれた ^{33}P の量の50%減少を生ずる化合物の濃度によって IC_{50} を求める。

【0482】

チロシン、セリン、スレオニン又はヒスチジンを単独で、或いはこれらどうし又は他のアミノ酸との混合物として含有する、溶液状又は固定された (即ち、固相の) ペプチド又はポリペプチド基質へのリン酸基の移動を利用する他の方法も有用である。

【0483】

例えば、ペプチド又はポリペプチドへのリン酸基の移動は、シンチレーション・プロキシミティー、蛍光偏光、及び均質時間分解蛍光を用いて検出することもできる。或いは、キナーゼ活性の測定を、抗体又はポリペプチドを試薬として用いてリン酸化標的ポリペプチドを検出する抗体型の方法を用いて行うこともできる。

【0484】

そのような検定方法のさらなる背景情報は、例えば、Braunwalder et al., 1996, Anal. Biochem. 234(1): 23; Cleveland et al., 1990, Anal. Biochem. 190(2): 249; Gish et al., (1995) Protein Eng. 8(6): 609; Kolb et al., (1998) Drug Discov. Today 3: 333; Lehr et al., (1996) Gene 169(2): 27527-87; Seethala et al., (1998) Anal. Biochem. 255(2): 257; Wu et al., (2000) を参照。

【0485】

ALKチロシンキナーゼ活性の阻害は、既知の方法を用いて実証することができる。例えば、1つの方法では、Angeles, T.S. et al., Anal. Biochem. 1996, 236, 49-55 (参考のためにここに援用する) にtrkAについて報告されたELISAプロトコルの変形を用いて、バクテリオファグ発現されたALKのキナーゼ活性を阻害するその能力について化合物を試験することができる。Rotin, D. et al., EMBO J. 1992, 11, 559-567 (参考のためにここに援用する) 報告されたように、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) との融合タンパク質として生成させた基質ホスホリパーゼC- γ (PLC- γ) のリン酸化を、ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体で検出して、時間分解蛍光 (TRF) により測定することができる。この検定では、96ウェルプレートに10 $\mu\text{g/mL}$ の基質 (tris緩衝食塩水 <TB S> 中のホスホリパーゼC- γ) を100 μL /ウェルの量で塗布する。次いで、この検定プレートに、20 nM HEPES (pH 7.2、1 μM ATP (K_m レベル)), 5 nM MnCl_2 、0.1% BSA、2.5% DMSO、及び変化させた濃度の試験化合物からなる検定混合物 (全体積=100 μL /ウェル) を加える。酵素 (ALK 30 ng/mL) を加えて反応を開始させ、37°Cで反応を15分間進行させる。リン酸化産物の検出は、Eu-N1標識PT66抗体 (Perkin Elmer #AD0041) を100 μL /ウェルの量で加えることにより実施できる。その後、インキュベーションを37°Cで1時間

進めた後、100 μ Lの増強溶液（例えば、Wallac #1244-105）を加える。プレートを穏やかに攪拌し、30分後に得られた溶液の蛍光を測定することができる（例えば、Perkin Elmer社製のEnVision 2100（若しくは2100）マルチラベルプレートリーダーを用いて）。

【0486】

その後、データ解析を実施することができる。IC₅₀値は、阻害率（%）を化合物濃度のlog₁₀に対してプロットすることにより算出することができる。

ALKチロシンキナーゼ活性の阻害はまた、J. Wood et al., Cancer Res. 2000, 60, 2178-2189に記載されたVEDG-Rキナーゼ検定に似た方法でALKの組換えキナーゼドメインを用いて測定することもできる。GST-ALKプロテインチロシンキナーゼを用いたin vitro酵素検定を、20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 nM DTT, 0.1 μ Ci/検定 (=30 μ L) [γ -³³P]-ATP, 2 μ M ATP, 3 μ g/mL ポリ(Glu, tyr 4:1)Poly-EY (Sigma P-0275), 1 %DMSO, 25 ng ALK酵素中のフィルターバインディング検定として96ウェルプレートで実施することができる。この検定体を室温で10分間インキュベーションすることができる。125 mM EDTAを50 μ L添加して反応を停止させることができ、反応混合物を予めメタノールで湿らせたMAIPマルチスクリーンプレート（Millipore, ベッドフォード、マサチューセッツ）上に移し、水で5分間再水和させることができる。洗浄（0.5% H₃PO₄）後、液体シンチレーションカウンターでプレートをカウントすることができる。阻害率（%）の線形回帰解析によりIC₅₀値を算出する。

【0487】

本発明の化合物については、ALK及びMetを含む各種キナーゼに対して低いナノモル範囲のIC₅₀値が認められた。

細胞系検定：

本発明の或る種の化合物はまた、腫瘍又は他のがん細胞系に対する細胞毒性又は増殖阻害効果があることも実証されたので、がん及び他の細胞増殖型疾患の治療に有用である可能性がある。化合物は、当業者には周知のin vivo 及び in vitro検定を用いて抗腫瘍活性について検定される。一般に、抗がん薬候補を見つけるための化合物の初期スクリーニングは細胞検定により行われる。このような細胞系検定において抗増殖活性を有すると認められた化合物は、次いで、抗腫瘍活性と毒性に対して完全生体を使ってその後の検定を受けることができる。一般に、細胞系スクリーニングは、完全生体を使う検定に比べてより迅速かつ低コストで行うことができる。本発明の目的にとって、「抗腫瘍」活性と「抗がん」活性の用語は互換可能に使用される。

【0488】

抗増殖活性を測定するための細胞系の方法は周知であり、本発明の化合物の相対的な特性決定に使用することができる。一般に、細胞増殖及び細胞生存性検定は、細胞が代謝活性である時に検出可能な信号を与えるように設計される。化合物は、化合物への細胞の露出後の細胞の代謝活性の何らかの認められる低下を測定することによって抗増殖活性について試験することができる。よく使用される方法としては、例えば、膜一体性（細胞生存性の指標として）の測定（例、トリパン青の排除を使用）、又はDNA合成の測定（例、BrdU若しくは³H-チミジンの取り込みの測定により）が挙げられる。

【0489】

一部の細胞増殖検定法は、細胞増殖中に検出可能な化合物に転化される試薬を使用する。特に好ましい化合物はテトラゾリウム塩であり、制限されないが、MTT（3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド；Sigma-Aldrich, セントルイス、ミズーリ）、MTS（3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム）、XTT（2,3-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム-5-カルボキシアニリド）、INT、NBT、及びNTV（Bernas et al., Biochem. Biophys. Acta 1451(1):73-81, 1999）を挙げることができる。テトラゾリウム塩を利用したより一般に用いられる検定は、分光法により容易に検出される青色のホルマザン誘導体へのテトラゾリウム塩の酵素転化の生成物を検出することにより細胞増殖を検出する（Mosman, J. Immunol. Methods. 65:55-63, 1983）。

【0490】

細胞増殖の他の検定法は、試験すべき化合物を含有し、及び含有しない所望の増殖培地中で細胞をインキュベーションすることを含む。各種の原核細胞及び真核細胞に対する増殖条件は当業者には周知である (Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Wiley and Sons, 1999; Bonifacino et al., Current Protocols in Cell Biology, Wiley and Sons, 1999, 両方を参考としてここに援用)。細胞増殖を検出するには、インキュベーションした培養細胞にテトラゾリウム塩を添加して、検出可能な産物への活性細胞による酵素転化を生じさせる。細胞を処理し、細胞の光学密度を求めて、ホルマザン誘導体の量を測定する。また、試薬とプロトコル (試験説明書) が入っている市販キットが、例えば、Promega社(マジソン、ウィスコンシン)、Sigma-Aldrich社(セントルイス、ミズーリ)、及びTrevigen社(ゲイザーズバーグ、メリーランド) から入手可能である。

10

【0491】

また、多様な細胞型を用いて化合物を抗増殖活性についてスクリーニングすることができる。そのような例として、とりわけ下記細胞系を挙げることができる: COLO 205 (大腸がん)、DLD-1 (大腸がん)、HCT-15 (大腸がん)、HT29 (大腸がん)、HEP G2 (肝細胞がん、ヘパトーマ)、K562 (白血病)、A549 (肺)、NCI-H249 (肺)、MCF7 (乳)、MDA-MB-231 (乳)、SAOS-2 (骨肉腫)、OVCAR-3 (卵巣)、PANC-1 (膵臓)、DU-145 (前立腺)、PC-3 (前立腺)、ACHN (直腸)、CAKI-1 (直腸)、MG-63 (肉腫)。

【0492】

細胞系は好ましくは哺乳動物のものであるが、酵母のような、より下級の真核細胞も化合物のスクリーニングのために使用することができる。好ましい哺乳動物細胞系は、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、サル、ハムスター、及びモルモットに由来するものである。これらの生体に由来する細胞系は十分に研究され、特性決定されているからである。しかし、他の細胞もまた使用しうる。

20

【0493】

適当な哺乳動物細胞系は腫瘍に由来することが多い。例えば、下記の腫瘍細胞型が細胞培養のための細胞供給源となりうる: メラノーマ (黒色腫)、骨髄性白血病、肺がん、乳がん、卵巣がん、大腸がん、腎臓がん、前立腺がん、膵臓がん及び精巣がん、心筋細胞、内皮細胞、上皮細胞、リンパ球 (T細胞及びB細胞)、肥満細胞、好酸球、血管内膜細胞、肝(実質)細胞、単核白血球を含む白血球、造血、神経、皮膚、肺、腎臓、肝臓、及び筋細胞の幹細胞のような幹細胞 (分化及び脱分化の因子に対するスクリーニングに使用)、破骨細胞、軟骨細胞及び他の結合組織細胞、表皮細胞 (ケラチノサイト)、メラノサイト (メラニン形成細胞)、肝細胞、腎細胞、並びに脂肪細胞。研究者によって広く使用されてきた哺乳動物細胞系の制限しない例としては、HeLa、NIH/3T3、HT1080、CHO、COS-1、293 T、WI-38及びCV1/EBNA-1が挙げられる。

30

【0494】

代謝活性の細胞を検出するためにリポーター遺伝子に依存する別の細胞検定も使用しうる。リポーター遺伝子発現系の制限ではない例としては、緑色蛍光タンパク質 (GFP)、及びルシフェラーゼがある。潜在的抗腫瘍薬のスクリーニングのためのGFPの使用例として、Sandman et al (Chem. Biol. 6: 541-51; 参考としてここに援用) は、GFPの誘導性変異体含有するHeLa細胞を用いて、GFPの発現を阻害し、従って、細胞増殖を阻害する化合物を検出した。

40

【0495】

細胞系検定の1例を次に示す。本検定に使用した細胞系は、マウス・プロB (murine pro-B) 細胞系であるBa/F3であり、これにはNPM-ALK及びその後のG418耐性細胞の選択をコードする発現ベクターpCIneoTM (Promega社、マディソン、ウィスコンシン) が安定的に形質移入されていた。形質移入されていないBa/F3細胞は、細胞生存についてはIL-3に依存する。これに対し、NPM-ALKを発現するBa/F3細胞 (Ba/F3-NPM-ALKと命名) は、NPM-ALKキナーゼを通して増殖シグナルを得るので、IL-3の不存在下でも増殖することができる。従って、NPM-ALKキナーゼ阻害剤と推定された化合物は、この増殖シグナルを無効にし、抗増

50

殖活性を生ずる。しかし、NPM-ALKキナーゼ阻害剤の抗増殖活性は、NPM-ALKに依存しない機序により増殖シグナルを付与するIL-3の添加によって打ち負かされ得る。FLT3キナーゼを用いる類似の細胞系については、E. Weisberg et al., *Cancer Cell*, 2002, 1, 433-443を参照。

【0496】

一般式 I で示される化合物の阻害活性は、次のようにして求めることができる。Ba/F3-NPM-ALK細胞（15,000／微量定量プレートウェル）を96ウェル微量定量プレートに移すことができる。次いで、試験化合物（DMSOに溶解）を、DMSOの最終濃度が1%（v/v）を超えないような一連の濃度（希釈系列）で添加する。添加後、プレートを2日間インキュベーションすることができる。その間に試験化合物が添加されていない対照培養物は2サイクルの細胞分裂を受けることができる。Ba/F3-NPM-ALK細胞の増殖は、YoproTM染色（T. Idziorek et al., *J. Immunol. Methods*, 1995, 185, 249-258）によって測定することができる。20 mMクエン酸ナトリウム、pH 4.0、26.8 nM塩化ナトリウム、NP40 0.4%、20 mM EDTA及び20mMからなる細胞溶解緩衝液25 µLを各ウェルに添加する。細胞溶解は室温で60分以内に終了するので、DNAに結合したYoproの全量を、例えば、CytoFluor II 96ウェルリーダー（PerSeptive Biosystems）を用いた測定により求める。I C₅₀の値は、次式を用いてコンピュータ援助システムにより求めることができる。

【0497】

$$I C_{50} = [(ABS_{test} - ABS_{start}) / (ABS_{control} - ABS_{start})] \times 100$$

式中、ABSは吸光度である。このような実験における I C₅₀ 値は、阻害剤を添加しない対照を用いて得られた細胞数より50%少ない細胞数を生ずる当該試験化合物の濃度であると定義される。

【0498】

本発明の化合物の抗増殖作用は、Ba/F3-NPM-ALK細胞系について上述した方法を用いて、WG Dirks et al., *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 49-56に記載されているように、免疫プロットによりヒトKARPAS-299リンパ腫細胞系において求めることもできる。

【0499】

別の実験では、KARPAS-299リンパ腫細胞系を用いて下記の手順で抗増殖活性を求めることができる。本発明の化合物を該細胞と一緒に3日間インキュベーションし、各ウェル内の生存細胞数を、MTSテトラゾリウム検定（Promega）を用いて間接的に測定した。この検定は、生存細胞数をその代謝活性の測定により求める比色定量法である。例えば、テトラゾリウム塩の青いホルマザン誘導体への酵素転化生成物の検出は、プレートリーダーを用いて490 nmでの吸光度を測定することにより行われる。40 µLのMTS試薬を、縁部のウェルを除いた全ウェルに添加した後、プレートを37℃のインキュベーターに2時間戻した。その後、各ウェルの吸光度を、Wallac Victore²Vプレートリーダーを用いて490 nmで測定した。I C₅₀ 値を、Micorsoft XLfitソフトウェアを用いたベストフィット曲線において、0%阻害であるベースラインのDMSO対照と比較した場合にMTSシグナルを50%低下させるのに必要な化合物濃度を求めることにより算出した。

【0500】

一般式 I で示されるいくつかの化合物は、10 nM～200 nMの範囲内の I C₅₀ 値をもつ阻害活性を示した。

このような細胞検定によって抗細胞増殖活性を有すると同定された化合物は、その後、完全生体において抗腫瘍活性について試験される。好ましくは、生体は哺乳動物である。がん研究のための十分に特性決定された哺乳動物系としては、ラット及びマウスのような齧歯動物が挙げられる。典型的には、対象となる腫瘍を、拒絶反応の可能性を低減させるためにその腫瘍に対して免疫学的応答を引き起こす能力を低減させたマウスに移植する。このようなマウスとしては、例えば、ヌードマウス（無胸腺）及びSCID（重症複合型免疫不全）マウスがある。腫瘍遺伝子含有マウスのような他の形質転換（トランスジェニック）マウスを本検定に使用してもよい（例えば、USP 4,736,868及びUSP 5,175,383を参照）。抗腫瘍薬試験に対する齧歯動物モデルの使用についての概説及び解説は、Kerbel (*Canc*

er Metastasis Rev. 17: 301-304, 1898-99)を参照。

【0501】

一般に、対象となる腫瘍は試験動物の好ましくは皮下に移植される。腫瘍を含有させた生体を候補の抗腫瘍化合物の各種用量で処置する。腫瘍の大きさを定期的に測定して、腫瘍に対する試験化合物の効果を求める。一部の腫瘍型は、皮下位置以外の位置（例、腹腔内位置）に移植され、生存日数が終点として測定される。一般的なスクリーニングにより検定されるパラメータとしては、腫瘍モデルの種類、各種の腫瘍及び薬剤経路、並びに投与の量とスケジュールが挙げられる。抗腫瘍化合物の検出におけるマウスの使用の概説については、Corbett et al., (Invest New Drugs, 15:207-218, 1997; ここに参考として援用)を参照。

10

【0502】

（実施例37）

薬剤組成物：

下記に例示するような本発明の化合物の代表的な製剤剤形（本発明の化合物である有効成分を単に「化合物」という）が、ヒトにおける治療及び予防用に提供される。

【0503】

(a) 錠剤 1	mg/錠	
化合物	100	
乳糖（欧州薬局方）	182.75	
クロスカルメロースナトリウム	12.0	
コーンスターチペースト（5% w/v へ°ースト）	2.25	
ステアリン酸マグネシウム	3.0。	

20

【0504】

(b) 錠剤 2	mg/錠	
化合物	50	
乳糖（欧州薬局方）	223.75	
クロスカルメロースナトリウム	6.0	
コーンスターチ	15.0	
ポリビニルピロリドン（5% w/v へ°ースト）	2.25	
ステアリン酸マグネシウム	3.0。	

30

【0505】

(c) 錠剤 3	mg/錠	
化合物	1.0	
乳糖（欧州薬局方）	93.25	
クロスカルメロースナトリウム	4.0	
コーンスターチペースト（5% w/v へ°ースト）	0.75	
ステアリン酸マグネシウム	1.0～76。	

【0506】

(d) カプセル剤	mg/カプセル	
化合物	10	
乳糖（欧州薬局方）	488.5	
マグネシウム	1.5。	

40

【0507】

(e) 注射液 1	(50 mg/mL)	
化合物	5.0% w/v	
1M 水酸化ナトリウム溶液	15.0% w/v	
0.1M 塩酸（pH 7.6に調整する量）		
ポリエチレングリコール400	4.5% w/v	
注射用蒸留水を加えて	100%。	

【0508】

50

(f) 注射液 2	(10 mg/mL)
化合物	1.0% w/v
リン酸ナトリウムリBP	3.6% w/v
0.1M 水酸化ナトリウム溶液	15.0% w/v
注射用蒸留水を加えて	100%。

【0509】

(g) 注射液 3	(1 mg/mL、pH 6に緩衝)
化合物	0.1% w/v
リン酸ナトリウムリBP	2.26% w/v
クエン酸	0.38% w/v
ポリエチレングリコール400	3.5% w/v
注射用蒸留水を加えて	100%。

10

【0510】

(h) エアゾール 1	mg/mL
化合物	10.0
ソルビタントリオレエート	13.5
トリクロロフルオロメタン	910.0
ジクロロジフルオロメタン	490.0。

【0511】

(i) エアゾール 2	mg/mL
化合物	0.2
ソルビタントリオレエート	0.27
トリクロロフルオロメタン	70.0
ジクロロジフルオロメタン	280.0
ジクロロテトラフルオロエタン	1094.0。

20

【0512】

(j) エアゾール 3	mg/mL
化合物	2.5
ソルビタントリオレエート	3.38
トリクロロフルオロメタン	67.5
ジクロロジフルオロメタン	1086.0
ジクロロテトラフルオロエタン	191.6。

30

【0513】

(k) エアゾール 4	mg/mL
化合物	2.5
大豆レクチン	2.7
トリクロロフルオロメタン	67.5
ジクロロジフルオロメタン	1086.0
ジクロロテトラフルオロエタン	191.6。

【0514】

(l) 軟膏	/mL
化合物	40 mg
エタノール	300 μ L
水	300 μ L
1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン	50 μ L
プロピレングリコールを加えて	1 mL。

40

【0515】

(注) 上記の処方組成物は、製薬技術分野で周知の慣用手法を用いて製剤化され得る。錠剤(a)～(c)は、例えば、セルロースアセテートフタレートによる被覆錠剤としたい場合には、慣用手段により腸溶性被覆を施してもよい。エアゾール処方組成物(h)～(k)は、標準

50

的な計量投与エアゾール・ディスペンサーと組み合わせて使用することができ、懸濁剤のソルビタントリオレート及び大豆レシチンは、ソルビタンモノオレート、ソルビタンセスキオレート、ポリソルベート80、ポリグリセロールオレート、又はオレイン酸などの別の懸濁剤に置換してもよい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/06057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/497 (2010.01) USPC - 514/252.11-252.12 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) USPC- 514/252.11-252.12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/235.8; 514/248-249; 514/252.1 (see keywords below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB: Google: Scholar/patents: pyrazino pyrazine kinase inhibitors		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/120339 A1 (BURDICK et al.) 25 October 2007 (25.10.2007) pg 11, ln 26-30; pg 12, ln 1-13; pg 14, ln 1-7; pg 14, ln 26-37; pg 15, 1-ln 17	1-10, 15-37
Y	LIAO. Molecular Recognition of Protein Kinase Binding Pockets for Design of Potent and Selective Kinase Inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry, 08 February 2007, Vol 50, pp 408-424; pg 409, col 1, para 2; col 2, para 2; pg 410, col 1, para 1-2; pg 414, col 2, para 2; pg 415, col 1, para ; pg 420, col 2, para 2; Fig 2-16; pg 410	1-10, 15-37
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 January 2009 (05.01.2009)		Date of mailing of the international search report 11 MAR 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/06057

Box No. 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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.: 11-14 and 38-40
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/4985		
A 6 1 K 31/551 (2006.01)		A 6 1 K 31/506		
		A 6 1 K 31/551		
		C 0 7 D 487/04	1 5 1	

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

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 CC09 EE04 FF05 GG01 HH01
 4C065 AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH04 HH06 JJ01 KK09 LL01
 PP03 PP09 PP12 PP13
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB11 MA01 MA04 NA14 ZB26