

(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2012-514020

(P2012-514020A)

(43) 公表日 平成24年6月21日(2012.6.21)

| (51) Int.Cl. | F 1 | テーマコード (参考) |
|--|-------------|--------------------|
| C07D 239/84 (2006.01) | C07D 239/84 | C S P 4 C 0 6 3 |
| C07D 403/12 (2006.01) | C07D 403/12 | |
| A61K 31/517 (2006.01) | A61K 31/517 | |
| A61P 9/00 (2006.01) | A61P 9/00 | |
| A61P 3/10 (2006.01) | A61P 3/10 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2011-544017 (P2011-544017) | (71) 出願人 | 511158801 フォーヴィア・ファーマシューティカルズ フランス国 75012 パリ, リュ・モ ロー 17, アンスティテュ・ドゥ・ラ・ ヴィズイヨン |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年12月18日 (2009.12.18) | (74) 代理人 | 100140109 弁理士 小野 新次郎 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成23年8月25日 (2011.8.25) | (74) 代理人 | 100075270 弁理士 小林 泰 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2009/067494 | (74) 代理人 | 100080137 弁理士 千葉 昭男 |
| (87) 國際公開番号 | W02010/076238 | (74) 代理人 | 100096013 弁理士 富田 博行 |
| (87) 國際公開日 | 平成22年7月8日 (2010.7.8) | (74) 代理人 | 100126985 弁理士 中村 充利 |
| (31) 優先権主張番号 | 08360043.7 | | |
| (32) 優先日 | 平成20年12月29日 (2008.12.29) | | |
| (33) 優先権主張國 | 歐州特許庁 (EP) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換キナゾリン化合物

(57) 【要約】

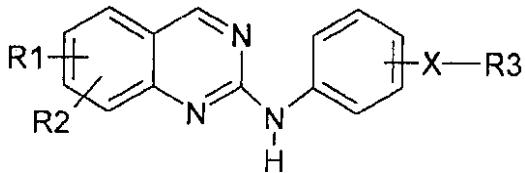
本発明は、特定の新規化合物、それらを製造するための方法、およびキナーゼ媒介障害を治療または改善するための方法に関する。より具体的には、本発明は、選択的キナーゼ阻害薬として有用な置換キナゾリン化合物、それらの化合物を製造するための方法、およびキナーゼ媒介障害を治療または改善するための方法に関する。特に本方法は、心血管疾患、糖尿病、糖尿病関連障害、炎症性疾患、免疫障害、癌、および眼疾患、たとえば網膜障害または黄斑変性症または他の硝子体網膜疾患などを含めたキナーゼ媒介障害を治療または改善することに関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造 (I) を有する化合物およびその医薬的に許容できる塩、水和物または溶媒和物：
【化 1】



(I)

10

[式中：

R 1 および R 2 は、水素、C₁ - C₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、-CN、-ハロゲン、-CF₃、-OR₄ であり、

R 3 は、水素、C₁ - C₄ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-CN、-CF₃、-OR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NR₄R₅、-NR₄COR₅、-NR₄COOR₅、-(C₁ - C₄ アルキル)OR₄、-(C₁ - C₄ アルキル)COR₄、-(C₁ - C₄ アルキル)NR₄R₅、-(C₁ - C₄ アルキル)NR₄COR₅、-(C₁ - C₄ アルキル)NR₄COOR₅ であり、

X は、結合、または(C₁H₂)_aW(C₁H₂)_b、(C₁H₂)_aW(C₁H₂)_bY(C₁H₂)_c もしくは - [(C₁H₂)_aW(C₁H₂)_b]_m - (Z)_e - [(C₁H₂)_cY(C₁H₂)_d]_n であり、これらにおいて：

a、b、c および d は、独立して 0、1、2 または 3 であり、

e は、0、1 または 2 であり、

n および m は、独立して 0 または 1 であり、

W は、-CO-、-O-、-SO₂-、-CH₂-、-CHOH-、-NR₆-、NR₇CONR₈ または NR₇SO₂NR₈ であり、

Y は、-CO-、-O-、-SO₂-、-CH₂-、-CHOH- または -NR₆-、NR₇CONR₈ または NR₇SO₂NR₈ であり、

Z は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、e が 2 である場合、各 Z 部分は互いに独立して選択され；

R₄、R₅ および R₆ は、独立して水素、C₁ - C₄ アルキルであり、その際、R₄ と R₅ は一緒に 5 ~ 7 員環を形成することができ、

R₇ および R₈ は、独立して水素、C₁ - C₄ アルキルであり、その際、R₇ と R₈ は一緒に 5 ~ 7 員環を形成することができる]。

【請求項 2】

R 1 はアリール、より好ましくはフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R 1 は R₉ および R₁₀ で置換されており、ここで R₉ / R₁₀ は C₁ - C₄ アルキル、ハロゲンまたは -OH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R 1 はフェニルであり、2、5 または 6 位において R₉ および R₁₀ で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R 2 は水素またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

X は結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

X は (C₁H₂)_aW(C₁H₂)_b であり、ここで a は 0 であり、b は 2 であり、W は -O- である、請求項 1 に記載の化合物。

20

30

40

50

【請求項 8】

X は $(C_2H_2)_aW(C_2H_2)_bY(C_2H_2)_c$ であり、ここで a は 0 であり、b は 1 であり、c は 0 であり、W は -O- であり、Y は -CO- である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X は $-[(C_2H_2)_aW(C_2H_2)_b]_m-Z-[(C_2H_2)_cY(C_2H_2)_d]_n$ であり、ここで m は 0 であり、n は 1 であり、c は 0 であり、d は 0 または 2 であり、Y は -CO であるかまたは存在せず、Z はイミダゾリン-2-オンまたはピペラジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

10

R 3 は C_1-C_4 アルキル、より好ましくは C_2H_3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R 3 は C_1-C_4 アルキル基、好ましくはメチル基であり、R 9 で置換されており、ここで R 9 は好ましくは OH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R 3 はヘテロアリール基、好ましくはピリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R 3 はヘテロシクロアルキル、好ましくはピロリジン、ピペリジン、アゼピン、ピペラジンまたはモルホリン、より好ましくはピロリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

20

R 3 は R 9 で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ここで R 9 は好ましくは -COOH、 $COOR_4$ 、 $-N[C_2H_3]_2$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

$[6-(2,6-\text{ジメチル-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イル}]-[4-(2-\text{ピロリジン-1-イル-エトキシ})-\text{フェニル}]$ - アミン；

$4-\text{クロロ-3-}\{2-[4-(2-\text{ピロリジン-1-イル-エトキシ})-\text{フェニルアミノ}]-\text{キナゾリン-6-イル}\}$ - フェノール；

$(R)-1-(2-\{4-[6-(2,6-\text{ジメチル-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェノキシ}\}-\text{エチル})-\text{ピロリジン-2-カルボン酸}$ ；

$1-\{4-[6-(2,6-\text{ジメチル-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェニル}\}-3-(2-\text{ピロリジン-1-イル-エチル})-\text{イミダゾリジン-2-オン}$ ；

$1-\{4-\{4-[6-(2,6-\text{ジメチル-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェニル}\}-\text{ピペラジン-1-イル}\}-\text{エタノン}$ ；

$(4-\{4-[6-(2,6-\text{ジメチル-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェニル}\}-\text{ピペラジン-1-イル})-\text{ピリジン-4-イル-メタノン}$ ；

$1-\{4-[6-(2-\text{クロロ-5-ヒドロキシ-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェニル}\}-3-(2-\text{ピロリジン-1-イル-エチル})-\text{イミダゾリジン-2-オン}$ ；

$2-\{4-[6-(2-\text{クロロ-5-ヒドロキシ-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェノキシ}\}-1-((R)-3-\text{ジメチルアミノ}-\text{ピロリジン-1-イル})-\text{エタノン}$ ；

$1-((R)-3-\text{ジメチルアミノ}-\text{ピロリジン-1-イル})-2-\{4-[6-(2,6-\text{ジメチル-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェノキシ}\}-\text{エタノン}$ ；

$1-\{4-[6-(2-\text{クロロ-5-ヒドロキシ-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イルアミノ}]-\text{フェニル}\}-3-(2-\text{メトキシ-エチル})-\text{イミダゾリジン-2-オン}$ ；

$3-\{2-[4-(2-\text{アゼパン-1-イル-エトキシ})-\text{フェニルアミノ}]-\text{キナゾリン-6-イル}\}-4-\text{クロロ-フェノール}$ ；

$[6-(2,6-\text{ジメチル-フェニル})-\text{キナゾリン-2-イル}]- (4-\text{ピペラジン-1-イル-フェニル})-\text{アミン}$ ；

30

40

50

50

4 - クロロ - 3 - { 8 - メチル - 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - フェノール ;

[(R) - 1 - (2 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェノキシ } - アセチル) - ピロリジン - 3 - イル] - ジメチル - アンモニウム ;

[(R) - 1 - (2 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェノキシ } - アセチル) - ピロリジン - 3 - イル] - ジメチル - アンモニウム ;

4 - クロロ - 3 - [2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニルアミノ) - 8 - メチル - キナゾリン - 6 - イル] - フェノール ;

(R) - 1 - (2 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェノキシ } - エチル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

1 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - 3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン ;

(R) - 1 - [2 - (3 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

1 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - 3 - [2 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - エチル] - イミダゾリジン - 2 - オン ;

1 - (4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

(4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル - メタノン ;

(4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル - メタノン ;

(4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル - メタノン ;

2 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェノキシ } - 1 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン ;

およびその塩、水和物、溶媒和物からなる群から選択される、前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定の新規化合物、それらを製造するための方法、およびチロシンキナーゼ調節異常を伴う障害、たとえば血管透過性亢進または血管新生に関連する障害を治療または改善するための方法に関する。より具体的には、本発明は、選択的キナーゼ阻害薬として有用な置換キナゾリン化合物、それらの化合物を製造するための方法、およびキナーゼ媒介障害を治療または改善するための方法に関する。特に本方法は、心血管疾患、糖尿病、糖尿病関連障害、炎症性疾患、免疫障害、癌、および眼疾患、たとえば網膜障害または黄斑変性症または他の硝子体網膜疾患などを含めた、チロシンキナーゼ調節異常を伴う障害を治療または改善することに関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

血管外への体液および細胞の通過は、さまざまな状況で炎症、組織傷害、浮腫および死に関与する重大な要因である。これらには、虚血性傷害、毒素ショック、火傷、外傷、アレルギー反応および免疫反応が含まれる。血管透過性は、一部は内皮細胞間の細胞・細胞接着により調節されている。血管を内張りする内皮細胞単層は、血液流体コンパートメントの統合性を維持するバリヤーを形成するが、調節された様式での可溶性因子および白血球の通過は許容する。このプロセスの調節異常により周囲組織内への血管漏出が生じ、これに伴って病的浮腫性状態に関連した炎症が起きる。血管透過性は精密に調整された機能であり、防御免疫応答および創傷治癒にプラスに寄与することができる；しかし多数の病的状況では、大量および/または慢性的な体液漏出、ならびに組織内への免疫細胞の移動が、重大な、時には生命を脅かす結果をもたらす可能性がある。

10

【0003】

黄斑領域の浮腫をもたらす異常な網膜血管透過性は、糖尿病性網膜障害、滲出性黄斑変性症、網膜血管閉塞、ならびに炎症および新生状態などの疾患における失明の主因である。さまざまな疾患プロセスが種々の機序で血管透過性亢進をもたらす可能性があるが、サイトカインVEGFは血管漏出の誘導物質として主要な役割を果たすことが知られている。VEGFは最初は、腫瘍細胞が分泌する急速かつ可逆的な微小血管透過性亢進を刺激する効力をもつ血管透過因子(VPF)として記載された(Senger et al., 1983, *Science*, 25, 219, 983-5)。たとえば虚血性網膜障害ならびにおそらく滲出性黄斑変性症およびブドウ膜炎における血管透過性亢進もVEGFレベルと相關しており(Fine et al., 2001, *Am. J. Ophthalmol.*, 132, 794-796; Boyd et al., 2002, *Arch Ophthalmol.*, 120, 1644-1650)、VEGFアンタゴニストを用いて、一連の罹病患者において血管新生性の眼疾患、たとえば加齢性黄斑変性症における網膜/黄斑浮腫を軽減して、視力の安定化、または改善にすら成功した。VEGFが血管透過性を誘導する様式が最近解明され(Gavard and Gutkind, 2006, *Nat Cell Biol.*, 8, 1223-1234)、VEGF誘導血管漏出がSrc癌原遺伝子ファミリーの細胞質プロテインキナーゼメンバーにより媒介されることが示された。

20

【0004】

プロテインキナーゼは、広範な細胞プロセスおよび細胞機能の調節および維持において中心的な役割を果たす。たとえば、キナーゼ活性は細胞の増殖、活性化および/または分化を調節する分子スイッチとして作用する。多数の疾患が過剰反応性のプロテインキナーゼ媒介経路により誘発される異常な細胞応答から生じるということは、現在では広く受け入れられている。

30

【0005】

Srcキナーゼは、哺乳動物において8つのメンバーを含む膜結合した非受容体型チロシンキナーゼのファミリーを形成する：Src、Fyn、Yes、Fgr、Lyn、Hck、LckおよびBlk(Bolen et al., 1997, *Annu. Rev. Immunol.*, 15, 371)；これらは受容体シグナル伝達および細胞連絡において重要な役割をもつ(Thomas and Brugge, 1997, *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 13, 513-609)。大部分のSrcキナーゼは広範に発現する(すなわち、Src、Fyn、Yes)が、このファミリーのあるメンバー、たとえばHck、BlkまたはLckは限定された発現を示す。Srcキナーゼは、多様な細胞外合図を細胞内シグナル伝達経路へ連結する膜結合型分子スイッチとして中枢的役割を果たす。これは、細胞の増殖および分化ならびに細胞の接着および移動におけるSrcキナーゼ関与の基本である(Thomas SM and JS Brugge, 1997, 前掲)。

40

【0006】

乳癌、大腸癌、膵臓癌、特定のB細胞性白血病およびリンパ腫、消化器癌、非小細胞性肺癌、膀胱癌、前立腺癌および卵巣癌、黒色腫ならびに肉腫を含めたヒト癌においてSrcタンパク質レベルおよびSrcキナーゼ活性が有意に上昇することについては十分な文献がある(Summy and Gallick, 2003, *Cancer Metastasis Rev.*, 22, 337-58)。したがって、Srcのキナーゼ活性を阻害することによるシグナル伝達遮断は、細胞の癌性トランス

50

フォーメーションを駆動する異常な経路を調節する有効な手段であろうと予想された(Abram et al., 2000, *Exp. Cell Res.*, 254, 1; Russi et al, 2006, *JPET*, 318, 161-172; Jallal et al., 2007, *Cancer Research*, 67, 1580-1588)。

【0007】

同様に、S r c ファミリーのキナーゼが免疫細胞受容体の下流のシグナル伝達にとって重要であることについても十分な文献がある。F y n は、L c k と同様にT細胞におけるT C R シグナル伝達に関与している(Appleby et al., 1992, *Cell*, 70, 751)。H c k およびF g r は、F c y 受容体シグナル伝達に関して好中球の活性化をもたらす(Vicentini et al., 2002, *J. Immunol.*, 168, 6446)。L y n およびS r c もF c y 受容体シグナル伝達に関してヒスタミンその他のアレルギー媒介物質の放出をもたらす(Turner and Kinet, 1999, *Nature*, 402, B24)。これらの所見は、S r c ファミリーキナーゼ阻害薬がアレルギー性疾患および喘息の処置に有用な可能性があることを示唆する。

10

【0008】

V E G F が血管透過性に及ぼす作用に基づき、幾つかのレポートが浮腫の発症におけるS r c キナーゼの役割を支持している。たとえば、F y n ではなくS r c の欠乏、またはS r c の遮断は、マウスにおいて永久脳虚血に伴う脳浮腫を約55%減少させた(Paul et al., 2001, *Nat Med.*, 7(2): 222-7)。最近、S r c チロシンキナーゼ阻害薬であるP P 1 が浮腫を軽減し、脳 - 血液関門 (B B B) の破壊を軽減し、V E G F の発現を低下させることが見出された(Jadhav et al., 2007, *J Neurosurg.*, 106, 680-686)。同様にSchepke et al (2008, *J Clin Invest.*, 118, 2337-2346)は、S r c キナーゼがV E G F および虚血により誘導される網膜血管漏出の重要な媒介物質であることを示した。

20

【0009】

さらに、S r c チロシンキナーゼは血管内皮細胞においてV E G F 受容体シグナル伝達を完全に媒介する。したがって、内皮細胞または前駆細胞にあるV E G F 受容体または他の増殖因子の刺激から生じるS r c キナーゼの活性化は、血管新生を誘発する；これは、網膜および角膜の疾患において有害となる可能性のある、腫瘍の発現および転移 (metastasis migration) に顕著に関与する応答である。

【0010】

キナーゼ活性を調節し、またはより具体的には阻害する幾つかのクラスの化合物が、キナーゼ媒介障害、特に癌の有望な処置として開示されている。

30

たとえばW O 2 0 0 1 0 3 8 3 1 5 には、サイクリン依存性キナーゼの阻害薬としてのアミノキナゾリン類が記載されている。

【0011】

W O 2 0 0 8 0 6 8 5 0 7 には、癌を処置するためのR a f セリン / トレオニンキナーゼ阻害薬としてのピリジニルキナゾリン類が記載されている。

40

W O 2 0 0 8 0 7 9 9 8 8 には、癌などの増殖性疾患を処置するためのP D K 1 キナーゼ阻害薬としてのキナゾリン類が記載されている。

【0012】

W O 2 0 0 6 1 1 8 2 5 6 には、吸入用の、種々の炎症性疾患および癌を処置するためのp 3 8 M A P K 阻害薬としてのキナゾリン誘導体が記載されている。

W O 2 0 0 6 0 3 9 7 1 8 には、炎症、癌および関連状態を含めたプロテインキナーゼ媒介疾患の処置に使用するためのアリール窒素含有二環式化合物が記載されている。

【0013】

W O 2 0 0 5 0 3 7 2 8 5 には、癌などの障害を処置するためのR a f セリン / トレオニンキナーゼ阻害薬としての2 , 6 - ジ置換二環式複素環化合物が記載されている。

W O 2 0 0 4 0 6 5 3 7 8 には、癌、アテローム硬化症および再狭窄などの細胞増殖性障害を処置するためのc d k 4 阻害薬としての2 - アミノピリジン類が記載されている。

【0014】

興味深いことに、W O 2 0 0 6 0 2 4 0 3 4 に、ベンゾトリアジン、トリアジン類、トリアゾール類およびオキサジアゾール類から誘導された複素環化合物が記載されている：

50

たとえばベンゾトリアジン化合物 (WO 2005096784) またはピリミジン化合物 (WO 2006101977) ; これらはキナーゼ、たとえばSrcキナーゼファミリーのメンバーを阻害することができる。これらの薬物は種々の眼疾患 (たとえば、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜障害、糖尿病性黄斑浮腫、癌、および緑内障) の処置に有用な可能性があると主張されてはいるが、それにもかかわらず親油性であって水不溶性である (参照: WO 2006133411)。WO 2006133411の発明者らによれば、これらの薬物は水に不溶性であり (pH範囲4~8における水溶性が約0.1mg/mL未満) 、それらを送達するために使用するリポソーム内への薬物の分配率が水と比較して高いため高い装填効率をもち、漏出を無視できるので、これらの特異的な特性は特に眼科用として特に有利である。

10

【0015】

前記および本明細書全体における特許および刊行物を全体として本明細書に援用する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】WO 2001038315

【特許文献2】WO 2008068507

【特許文献3】WO 2008079988

【特許文献4】WO 2006118256

【特許文献5】WO 2006039718

【特許文献6】WO 2005037285

【特許文献7】WO 2004065378

【特許文献8】WO 2006024034

【特許文献9】WO 2005096784

【特許文献10】WO 2006101977

【特許文献11】WO 2006133411

20

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Senger et al., 1983, Science., 25, 219, 983-5

【非特許文献2】Fine et al., 2001, Am. J. Ophthalmol., 132, 794-796

30

【非特許文献3】Boyd et al., 2002, Arch Ophthalmol., 120, 1644-1650

【非特許文献4】Gavard and Gutkind, 2006, Nat Cell Biol., 8, 1223-1234

【非特許文献5】Bolen et al., 1997, Annu. Rev. Immunol., 15, 371

【非特許文献6】Thomas and Brugge, 1997, Annu Rev Cell Dev Biol., 13, 513-609

【非特許文献7】Summy and Gallick, 2003, Cancer Metastasis Rev., 22, 337-58

【非特許文献8】Abram et al., 2000, Exp. Cell Res., 254, 1

【非特許文献9】Russi et al., 2006, JPET, 318, 161-172

【非特許文献10】Jallal et al., 2007, Cancer Research, 67, 1580-1588

【非特許文献11】Appleby et al., 1992, Cell, 70, 751

40

【非特許文献12】Vicentini et al., 2002, J. Immunol., 168, 6446

【非特許文献13】Turner and Kinet, 1999, Nature, 402, B24

【非特許文献14】Paul et al., 2001, Nat Med., 7(2): 222-7

【非特許文献15】Jadhav et al., 2007, J Neurosurg., 106, 680-686

【非特許文献16】Scheppke et al (2008, J Clin Invest., 118, 2337-2346)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

眼は堅固に保護された臓器である。これに関して、眼底の疾患を処置する方法は、療法選択肢の少なさにより証明されるように、おそらく最も困難かつ挑戦的な薬物探索課題であろう。最も簡便で最も安全な形態の眼への薬物送達のひとつは、点眼剤である；これは

50

非侵襲性であり、医療介助を必要とせず、必要とされるのは少量の薬液だからである。しかし、局所点眼に適切であるためには、分子がそれらの分子標的に対して十分に有効であり、細胞膜を通過できる物理化学的特性を備え、かつ溶液として角膜に適用するための水性媒体に十分に可溶性でなければならない。さらに、そのような薬物分子は、最終的に視覚を妨げる可能性のある眼組織着色を阻止するために可能な限り無色であることがきわめて重要である。さらに、臨床試験に参加する患者が自身の処置の性質に気付いてはならない；有効成分の製剤が“著しく”着色していれば明らかに先入観を持つ。さらに、キナーゼ間には多重交差反応性があるため、それらの薬物分子は高い選択性で標的キナーゼを阻害することがきわめて望ましい。

【課題を解決するための手段】

10

【0019】

本発明の特徴は、競合物質と比較して高い水溶性をもつ新規化合物を提供することである。

本発明の他の特徴は、特に src および lyn キナーゼに対して有効性の高い阻害薬である化合物を提供することである。

【0020】

本発明の他の特徴は、眼障害を含めた、チロシンキナーゼ調節異常を伴う障害、たとえば血管透過性亢進または血管新生に関連する障害を処置するために有用な化合物を提供することである。

【0021】

本発明の他の特徴は、特に溶液状で無色またはほとんど無色である化合物を提供することである。

本発明の他の特徴および利点は一部は以下の記述に述べられ、一部はその記述から明らかになり、あるいは本発明の実施により分かるであろう。本発明の目的および他の利点は本明細書および特許請求の範囲に特に指摘する要素および組合せにより実現および達成されるであろう。

【発明を実施するための形態】

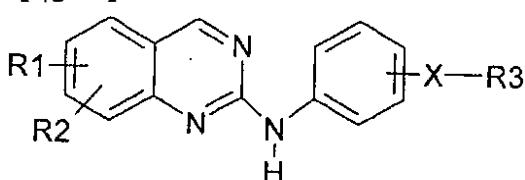
【0022】

1 様によれば、本発明は構造 (I) を有する化合物およびその医薬的に許容できる塩、水和物または溶媒和物に関する：

30

【0023】

【化1】



(I)

【0024】

40

式中：

R1 および R2 は、水素、C₁ - C₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、-CN、-ハロゲン、-CF₃、-OR₄ であり、

R3 は、水素、C₁ - C₄ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-CN、-CF₃、-OR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NR₄R₅、-NR₄COR₅、-NR₄COOR₅、-(C₁ - C₄ アルキル)OR₄、-(C₁ - C₄ アルキル)COR₄、-(C₁ - C₄ アルキル)NR₄R₅、-(C₁ - C₄ アルキル)NR₄COR₅、-(C₁ - C₄ アルキル)NR₄COOR₅ であり、

X は、結合、または (CH₂)_aW(CH₂)_b、(CH₂)_aW(CH₂)_bY (CH₂)_c もしくは - [(CH₂)_aW(CH₂)_b]_m - (Z)_e - [(CH₂)_cY (CH₂)_d]_f であり、

50

$\text{C H}_2)_d]$ $_n$ であり、これらにおいて：

a、b、c および d は、独立して 0、1、2 または 3 であり、

e は、0、1 または 2 であり、

n および m は、独立して 0 または 1 であり、

W は、-CO-、-O-、-SO₂-、-CH₂-、-CHOH-、-NR₆-、NR₇CONR₈ または NR₇SO₂NR₈ であり、

Y は、-CO-、-O-、-SO₂-、-CH₂-、-CHOH- または -NR₆-、NR₇CONR₈ または NR₇SO₂NR₈ であり、

Z は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、e が 2 である場合、各 Z 部分は互いに独立して選択され；

R₄、R₅ および R₆ は、独立して水素、C₁ - C₄ アルキルであり、その際、R₄ と R₅ は一緒に 5 ~ 7 員環を形成することができ、

R₇ および R₈ は、独立して水素、C₁ - C₄ アルキルであり、その際、R₇ と R₈ は一緒に 5 ~ 7 員環を形成することができる。

【0025】

本明細書全体で用いる用語 “a” および “a n” (単数形) は、状況から別の指示がなされない限り、それらは “少なくとも 1 つ”、“少なくとも第 1”、“1 以上”、または “複数” の言及された化合物または工程を意味するという意味で用いられる。より具体的には、“少なくとも 1 つ” および “1 以上” は、1 または 1 より多い数値を意味し、1、2 または 3 が特に好ましい。

【0026】

用語 “および / または” は、本明細書中で用いる場合は常に、“および”、“または” および “その用語で連結された構成要素のすべてまたは他のいずれかの組合せ” を含む。

【0027】

本明細書中で用いる用語 “約” または “ほぼ” は、示した数値または範囲の 20 % 以内、好ましくは 10 % 以内、より好ましくは 5 % 以内を意味する。

本明細書中で用いる用語 “含む”、“含有する” は、生成物、組成物および方法を規定するために用いる場合、その生成物、組成物および方法が言及された化合物または工程を含むけれども他を排除しないことを意味するものとする。

【0028】

本明細書中で用いる、基としてまたは基の部分としての用語 “ハロゲン” は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードの総称である。

用語 “シクロアルキル” は、3 個から 7 個までの炭素原子、より好ましくは 5 個から 5 個までの炭素原子を含む飽和单環式炭素環を意味する。单環式シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどが含まれる。

【0029】

用語 “ヘテロシクロアルキル” は、3 個から 14 個までの環員子、好ましくは 5 個から 10 個までの環員子、より好ましくは 5 個から 6 個までの環員子をもち、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個以上のヘテロ原子環員子を含み、R₉ および / または R₁₀ 部分で置換されていてもよい、飽和单環式または二環式複素環を意味する。ヘテロシクロアルキルの例は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどである。

【0030】

用語 “アリール” は、R₉ および / または R₁₀ 部分で置換されていてもよい、单環式および二環式芳香族炭素環を含む。アリールの例には、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチルが含まれる。

【0031】

用語 “ヘテロアリール” は、5 個から 10 個までの環員子、好ましくは 5 個から 6 個までの環員子をもち、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個以上のヘテロ原子環員子を含み、R₉ および / または R₁₀ 部分で置換されていてもよい、芳香族单環式または二環

10

20

30

40

50

式複素環を意味する。ヘテロアリールの例は、ピリジン、インドール、ベンゾフラン、オキサゾール、トリアゾール、ピリミジンなどである。

【0032】

R9 / R10は、独立して水素、C₁ - C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-CN、-ハロゲン、-CF₃、=O、-OR4、-NR4R5、-NR4COR5、-NR4COOR5、-(C₁ - C₄アルキル)OR4、-(C₁ - C₄アルキル)NR4R5、-(C₁ - C₄アルキル)NR4COR5、-(C₁ - C₄アルキル)NR4COOR5、-COOH、COOR4から選択され、R4およびR5は前記に定めたものである。

【0033】

本発明の化合物は、不斉炭素原子の存在のため1以上のキラル中心をもつ場合があり、したがってそれらは各キラル中心においてRまたはS立体化学的性質をもつ多数のジアステレオ異性体として存在する場合がある。本発明にはそのようなジアステレオ異性体およびその混合物がすべて含まれる。

【0034】

プロドラッグ形の式Iの化合物も本発明の一部である。プロドラッグは生物活性物質(“親薬物”または“親分子”)の誘導体ができ、それは活性薬物を放出するために体内で変換される必要があり、親薬物分子より改良された送達特性をもつ。インビボでの変換は、たとえば、カルボン酸エステル、リン酸エステルもしくは硫酸エステルの化学的もしくは酵素による加水分解、または影響を受けやすい官能基の還元もしくは酸化などのプロセスの結果であってよい。

【0035】

本明細書中の用語“化合物”は、一般に式Iの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、個々のジアステレオマーもしくはプロドラッグを表わす。

【0036】

本発明に従って使用するためには、化合物(I)においていずれか適合する組合せの下記の構造特性が現時点で好ましい:

R1は、好ましくはアリール、より好ましくはフェニルである。

【0037】

R1は、好ましくはR9およびR10で置換されており、ここでR9 / R10はC₁ - C₄アルキル(好ましくはCH₃)、ハロゲン(好ましくは-Cl)または-OHである。

【0038】

R1は、好ましくはフェニルであり、2、5または6位においてR9およびR10で置換されている。

R2は、好ましくは水素またはメチルである。

【0039】

Xは、好ましくは結合である。

あるいは、Xは好ましくは(CH₂)_aW(CH₂)_bであり、ここでaは0であり、bは2であり、Wは-O-である。

【0040】

あるいは、Xは好ましくは(CH₂)_aW(CH₂)_bY(CH₂)_cであり、ここでaは0であり、bは1であり、cは0であり、Wは-O-であり、Yは-CO-である。

あるいは、Xは好ましくは-[(CH₂)_aW(CH₂)_b]_m-Z-[(CH₂)_cY(CH₂)_d]_nであり、ここでmは0であり、nは1であり、cは0であり、dは0または2であり、Yは-COであるかまたは存在せず、Zはイミダゾリン-2-オンまたはピペラジンである。

【0041】

1態様によれば、Xはフェニル部分の3または4位において分岐している。

10

20

30

40

50

R₃は、好ましくはC₁ - C₄アルキル、より好ましくはCH₃である。

あるいは、R₃はC₁ - C₄アルキル基、好ましくはメチル基であり、R₉で置換されており、ここでR₉は好ましくはOHである。

【0042】

あるいは、R₃は好ましくはヘテロアリール基、好ましくはピリジンである。

あるいは、R₃は好ましくはヘテロシクロアルキル、好ましくはピロリジン、ピペリジン、アゼピン、ピペラジンまたはモルホリン、より好ましくはピロリジンである。

【0043】

あるいは、R₃は好ましくはR₉で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ここでR₉は好ましくは-COOH、COOR₄、-N[CH₃]₂である。

本発明の化合物には、本明細書中の実施例のもの、特に下記のもの、およびそれらの塩、水和物、溶媒和物が含まれる：

[6 - (2, 6 -ジメチル -フェニル) -キナゾリン -2 -イル] - [4 - (2 -ピロリジン -1 -イル -エトキシ) -フェニル] -アミン；

4 -クロロ -3 -{2 -[4 - (2 -ピロリジン -1 -イル -エトキシ) -フェニルアミノ] -キナゾリン -6 -イル} -フェノール；

(R) -1 - (2 -{4 - [6 - (2, 6 -ジメチル -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェノキシ} -エチル) -ピロリジン -2 -カルボン酸；

1 -{4 - [6 - (2, 6 -ジメチル -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェニル} -3 - (2 -ピロリジン -1 -エチル) -イミダゾリジン -2 -オン；

1 - (4 -{4 - [6 - (2, 6 -ジメチル -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェニル} -ピペラジン -1 -イル) -エタノン；

(4 -{4 - [6 - (2, 6 -ジメチル -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェニル} -ピペラジン -1 -イル) -ピリジン -4 -イル -メタノン；

1 -{4 - [6 - (2 -クロロ -5 -ヒドロキシ -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェニル} -3 - (2 -ピロリジン -1 -イル -エチル) -イミダゾリジン -2 -オン；

2 -{4 - [6 - (2 -クロロ -5 -ヒドロキシ -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェノキシ} -1 -((R) -3 -ジメチルアミノ -ピロリジン -1 -イル) -エタノン；

1 -((R) -3 -ジメチルアミノ -ピロリジン -1 -イル) -2 -{4 - [6 - (2, 6 -ジメチル -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェノキシ} -エタノン；

1 -{4 - [6 - (2 -クロロ -5 -ヒドロキシ -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェニル} -3 - (2 -メトキシ -エチル) -イミダゾリジン -2 -オン；

3 -{2 -[4 - (2 -アゼパン -1 -イル -エトキシ) -フェニルアミノ] -キナゾリン -6 -イル} -4 -クロロ -フェノール；

[6 - (2, 6 -ジメチル -フェニル) -キナゾリン -2 -イル] - (4 -ピペラジン -1 -イル -フェニル) -アミン；

4 -クロロ -3 -{8 -メチル -2 -[4 - (2 -ピロリジン -1 -イル -エトキシ) -フェニルアミノ] -キナゾリン -6 -イル} -フェノール；

[(R) -1 - (2 -{4 - [6 - (2 -クロロ -5 -ヒドロキシ -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェノキシ} -アセチル) -ピロリジン -3 -イル] -ジメチル -アンモニウム；

[(R) -1 - (2 -{4 - [6 - (2 -クロロ -5 -ヒドロキシ -フェニル) -キナゾリン -2 -イルアミノ] -フェノキシ} -アセチル) -ピロリジン -3 -イル] -ジメチル -アンモニウム；

4 -クロロ -3 -[2 - (3 -ヒドロキシメチル -フェニルアミノ) -8 -メチル -キナゾリン -6 -イル] -フェノール；

(R) -1 - (2 -{4 - [6 - (2 -クロロ -5 -ヒドロキシ -フェニル) -8 -メ

10

20

30

40

50

チル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェノキシ} - エチル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

1 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - 3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン；

(R) - 1 - [2 - (3 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

1 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - 3 - [2 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - エチル] - イミダゾリジン - 2 - オン；

1 - (4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン；

(4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル - メタノン；

(4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル - メタノン；

(4 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル - メタノン；

2 - { 4 - [6 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - メチル - キナゾリン - 2 - イルアミノ] - フェノキシ} - 1 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン。

【0044】

1 態様によれば、本発明の化合物は式 I の化合物の塩である。特に好ましい態様において、その塩は塩酸塩である。

好ましい 1 態様によれば、本発明の化合物は、pH 範囲 4 ~ 8、好ましくは pH 範囲 5 ~ 7 において 0.1 mg / ml を超える、たとえば pH 範囲 5 ~ 7 において約 0.5 mg / ml を超える、たとえば pH 範囲 5 ~ 7 において約 1 mg / ml を超える水溶性をもつ。

【0045】

1 態様によれば、本発明の化合物はわずかな色をもち、好ましくはそれらは無色または淡黄色である。

本発明の好ましい化合物は、主に SRC および / または LIN キナーゼに作用する。

【0046】

1 態様によれば、本発明の化合物は SRC および / または LIN キナーゼ阻害薬である。

1 態様によれば、本発明の化合物は SRC に $1 \mu M$ 未満、有利には $100 nM$ 未満、よりさらに有利には $10 nM$ 未満、好ましくは $1 nM$ 未満の IC₅₀ で結合する。

【0047】

1 態様によれば、本発明の化合物は LIN に $1 \mu M$ 未満、有利には $100 nM$ 未満、よりさらに有利には $10 nM$ 未満、好ましくは $1 nM$ 未満の IC₅₀ で結合する。

1 態様によれば、1 種類以上の本発明化合物および医薬的に許容できるキャリヤーまたは水性媒体を含有する組成物が提供される。

【0048】

本明細書中で用いる用語“医薬的に許容できる”は、適宜、動物またはヒトに投与した際に有害反応、アレルギー反応その他の不都合な反応を生じないキャリヤーを表わす。本明細書中で用いる“医薬的に許容できるキャリヤー”には、溶剤、分散媒体、コーティン

グ、抗細菌剤および抗真菌剤、等張化剤および吸収遅延剤などのいずれかまたはすべてが含まれる。医薬有効物質のためのそのようなキャリヤーの使用は当技術分野で周知である。適切な医薬用キャリヤーの例は、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, E. W. Martin著に記載されている。好ましい態様において、本発明の化合物はルーティンな操作に従って眼に投与するために適合させた医薬組成物として配合される。補助的な有効成分、たとえば抗炎症剤、化学療法剤、抗癌剤、免疫調節剤、遺伝子系の療法ワクチン、免疫療法製剤、療法用抗体および/またはプロテインキナーゼ阻害薬も組成物中に取り込ませることができる。

【0049】

1態様によれば、本発明の化合物は非経口投与用として配合でき、たとえば静脈内、筋肉内、皮下、またはさらに腹腔内経路による注射用として配合できるであろう。本発明の化合物または化合物類を含有する水性組成物の調製は、本発明の開示を考慮して当業者がなしうる範囲のものであろう。

10

【0050】

一般に、そのような組成物は注射用として、液剤または懸濁剤として調製できる；注射の前に液体を添加して液剤または懸濁剤を調製するために用いるのに適した固体剤形も調製できる；製剤を乳化することもできる。

【0051】

他の態様によれば、本発明の化合物は本発明の化合物を局所投与するために、特に眼障害の処置のために配合されるであろう。本発明の化合物または化合物類を含有する組成物の調製は、本発明の開示を考慮して当業者がなしうる範囲のものであろう。一般に、局所投与のためのそのような組成物は、軟膏剤、ゲル剤または点眼剤として調製できる。眼科用局所組成物は、さらにインサイチュゲル化性の水性配合物であってもよい。そのような配合物は、眼と接触した際または眼の外側で涙液と接触した際にゲル化を促進するのに有効な濃度のゲル化剤を含む。適切なゲル化剤には、熱硬化性ポリマー、たとえばエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのテトラ置換エチレンジアミンプロックコポリマー(たとえばポロキサミン)；ポリカルボフィル；ならびに多糖類、たとえばジェラン、カラゲナン(たとえば、カッパ-カラゲナンおよびイオタ-カラゲナン)、キトサンおよびアルギナートガムが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で用いる“インサイチュゲル化性”という句は、眼と接触した際または眼の外側で涙液と接触した際にゲルを形成する低粘度の液体だけでなく、より粘稠な液体、たとえば眼に投与した際に実質的に増大した粘度またはゲル硬さを示す半流体およびチキソトロピーゲルをも含む。

20

【0052】

他の態様によれば、本発明の化合物は本発明の化合物を経口投与するために配合されるであろう。本発明の化合物または化合物類を含有する組成物の調製は、本発明の開示を考慮して当業者がなしうる範囲のものであろう。一般に、経口投与用のそのような組成物は、経口投与用の液剤または懸濁剤、錠剤、持効性カプセル剤および他の固形剤として調製できる。

30

【0053】

他の態様によれば、本発明の化合物は本発明の化合物を腫瘍内投与するために配合されるであろう。本発明の化合物または化合物類を含有する組成物の調製は、本発明の開示を考慮して当業者がなしうる範囲のものであろう。一般に、腫瘍内投与用のそのような組成物は、他の投与経路に関する前記の開示と同様に調製できる。

40

【0054】

他の態様によれば、本発明の化合物を眼科用として許容できる保存剤、増粘剤、透過増強剤、緩衝剤、塩化ナトリウムおよび水と組み合わせて、水性、無菌の眼科用懸濁剤または液剤が形成されるであろう。眼科用液剤配合物は、化合物を生理的に許容できる等張水性緩衝液に溶解することにより調製できる。さらに、眼科用液剤は化合物の溶解を補助するために眼科用として許容できる界面活性剤を含有することができる。さらに、眼科用液剤は粘度を高めるための作用物、たとえばヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチ

50

ルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを含有して、結膜囊における配合物の保持を改善することができる。ゲル化剤も使用でき、これにはジェランおよびキサンタンガムが含まれるが、これらに限定されない。無菌の眼科用軟膏配合物を調製するために、有効成分を適切なビヒクリル、たとえば鉛油、液体ラノリンまたは白色ワセリン中で保存剤と組み合わせる。化合物を、好ましくはpH約5～8、より好ましくは約6.5～約7.5の眼科用局所懸濁剤または液剤として配合する。化合物は普通はこれらの配合物中に0.001重量%～5重量%の量、ただし好ましくは0.025重量%～2重量%の量で含有されるであろう。したがって、局所適用のためには専門医の自由裁量に従ってこれらの配合物1～2滴を眼の表面に1日1～4回送達する。

10

【0055】

他の態様において、チロシンキナーゼ調節異常を伴う障害、たとえば血管透過性亢進または血管新生に関連する障害の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物をその処置が必要な対象に投与することを含む方法が提供される。

【0056】

本明細書中で用いる用語“処置”または“処置すること”には、予防および／または治療が含まれる。したがって、本発明の組成物および方法は治療適用に限定されず、予防適用にも使用できる。したがって、ある状態、障害または病状を“処置すること”または“処置”には下記が含まれる：(i)その状態、障害または病状に罹患しているかまたはその素因をもつ可能性があるけれどもまだその状態、障害または病状の臨床症状または準臨床症状を経験または呈示していない対象において、発症しつつあるその状態、障害または病状の臨床症状の発現を阻止または遅延させること、(ii)その状態、障害または病状を阻害すること、すなわちその疾患またはその少なくとも1つの臨床症状もしくは準臨床症状の発症を制止または低下させること、あるいは(iii)その疾患を軽減すること、すなわちその状態、障害もしくは病状またはその少なくとも1つの臨床症状もしくは準臨床症状を退行させること。

20

【0057】

本明細書中で用いる用語“患者”または“それが必要な対象”は、いずれかの動物を意味する；好ましくは、動物は脊椎動物；より具体的には哺乳動物種のメンバーであり、家畜（たとえば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、イヌおよびネコ）、ヒトを含めた靈長類を含むが、これらに限定されない。用語“患者”または“それが必要な対象”は、決して特定の疾病状態に限定されず、既に当該疾患を発症している患者および病気ではない患者の両方を含む。

30

【0058】

本明細書中で用いる用語“療法有効量”は、組織、動物またはヒト、細胞、臓器の生物学的応答を誘発するいずれかの化合物または組成物の量を意味する。

1態様によれば、チロシンキナーゼ調節異常を伴う障害は血管透過性亢進に関連する障害である。

40

【0059】

他の態様によれば、チロシンキナーゼ調節異常を伴う障害は血管新生に関連する障害である。

好ましい態様において、チロシンキナーゼ調節異常を伴う障害はSRCおよび／またはlynキナーゼ調節異常を伴う障害である。

【0060】

1態様によれば、チロシンキナーゼ調節異常を伴う障害は下記のものからなる群から選択される：心筋梗塞、卒中、うっ血性心不全、虚血もしくは再灌流傷害、外傷、癌、浮腫、関節炎もしくは他の関節障害、網膜障害もしくは硝子体網膜疾患、糖尿病性網膜障害、黄斑浮腫：糖尿病性黄斑浮腫を含む、黄斑変性症、緑内障、自己免疫疾患、血管漏出症候群、炎症性疾患、浮腫、移植片拒絶、火傷、または急性もしくは成人呼吸窮迫症候群（ARDS）。

50

【0061】

他の態様において、血管透過性亢進に関連する眼障害の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物をその処置が必要な対象に投与することを含む方法が提供される。

【0062】

他の態様において、癌を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。

【0063】

他の態様において、浮腫および／または血管新生を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。 10

【0064】

他の態様において、黄斑変性症を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。

【0065】

他の態様において、糖尿病性網膜障害を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。 20

【0066】

他の態様において、糖尿病性黄斑浮腫を含めた黄斑浮腫を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。

【0067】

他の態様において、緑内障を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。

【0068】

他の態様において、網膜障害を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。 30

【0069】

他の態様において、硝子体網膜疾患を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。

【0070】

他の態様において、炎症性疾患を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を対象に投与し、これにより対象を処置することを含む方法が提供される。 40

【0071】

さらに他の態様において、血管透過性の欠陥 (compromised vascular permeability) に関連する眼障害および癌の処置方法であって、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を、抗炎症剤、化学療法剤、抗腫瘍剤、免疫調節剤、遺伝子系の療法ワクチン、免疫療法製剤、療法用抗体および／またはキナーゼ阻害薬と組み合わせて、その処置が必要な対象に投与することを含む方法が提供される。

【0072】

特に眼適用のための本発明化合物の投与は、好ましくは局所投与による。しかし、本発明はたとえば眼内および眼周囲への注射、全身送達（たとえば、経口または他の非経口経路、たとえば皮下、筋肉内、静脈内への投与）または腫瘍内送達をも含むので、本発明は 50

局所送達に限定されない。

【0073】

さらに他の態様において、本発明の化合物を眼底に送達する方法であって、医薬として有効な量の少なくとも1種類の本発明化合物を含有する組成物を調製し、この組成物をその送達が必要な対象の眼に送達することを含む方法が提供される。

【0074】

さらに他の態様において、本発明の化合物を腫瘍内に送達する方法であって、医薬として有効な量の少なくとも1種類の本発明化合物を含有する組成物を調製し、この組成物をその送達が必要な対象の腫瘍に送達することを含む方法が提供される。

【0075】

本発明の組成物、より具体的には眼科用組成物または抗腫瘍組成物を調製するためには、療法有効量の1種類以上の本発明化合物を当技術分野で既知のビヒクルに装入する。たとえば、ステロイドを含有する眼科用局所配合物がU.S. 5,041,434に開示され、一方、眼科用薬物および高粘度ゲルを形成するための高分子量ポリマーの持続放出型眼科用配合物がU.S. 4,271,143およびU.S. 4,407,792に記載されている。さらにGB 2007091には、カルボキシビニルポリマー、水溶性塩基性物質および眼科用薬物の水溶液を含むゲルの形態の眼科用組成物が記載されている。あるいはU.S. 4,615,697には、生体接着剤および治療剤、たとえば抗炎症剤を基礎とする制御放出組成物および使用方法が開示されている。

【0076】

本発明化合物の投与量および本発明方法に使用する組成物中におけるその濃度は、選択した溶解剤、送達システムまたはデバイス、患者の臨床状態、副作用、および組成物中における化合物の安定性に依存する。したがって、医師は適切な濃度の本発明化合物を含有する適切な製剤を使用し、その患者または類似タイプの患者についての臨床経験によって配合物の投与量を選択する。

【0077】

他の態様において、1種類以上の本発明化合物、またはその医薬的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、結晶形態の塩、および個々のジアステレオマーを製造するための方法が提供される。

【0078】

本発明化合物を製造するための多数の合成経路があるが、すべて有機合成化学者に既知の化学に依存する。したがって、式Iにより表わされる化合物は文献に記載された当業者に周知の方法に従って合成できる。一般的な文献源は、“Advanced organic chemistry”, 4th Edition (Wiley), J. March, “Comprehensive Organic Transformation”, 2nd Edition (Wiley), R. C. Larock, “Handbook of Heterocyclic Chemistry”, 2nd Edition (Pergamon), A. R. Katritzky, 総説、たとえば“Synthesis”、“Acc. Chem. Res.”、“Chem. Rev.”にみられるもの、あるいは一般的な文献源検索オンラインまたは“Chemical Abstracts”もしくは“Beilstein”などの二次文献源から確認される原文献源である。本発明化合物は特定の代表的化合物に関して本明細書中の実施例に例示したものと同様な方法により合成できる。実施例のセクションに記載した方法および周知の方法を用いて、当業者は本明細書に開示する化合物を製造できる。

【0079】

他の態様において、包装材料および包装材料内に収容した組成物を含むキットが提供され、その際、包装材料はその組成物を血管透過性の欠陥に関連する障害の処置に使用できることを指示したラベルを含み、組成物は1種類以上の本発明化合物を含有する。

【0080】

他の態様において、包装材料および包装材料内に収容した組成物を含むキットが提供され、その際、包装材料はその組成物を、血管透過性の欠陥に関連する障害であって心筋梗塞、卒中、うっ血性心不全、虚血もしくは再灌流傷害、癌、関節炎もしくは他の関節障害、網膜障害もしくは硝子体網膜疾患、黄斑変性症、自己免疫疾患、血管漏出症候群、炎症

10

20

30

40

50

性疾患、浮腫、移植片拒絶、火傷、または急性もしくは成人呼吸窮迫症候群（A R D S）から選択されるものの処置に使用できることを指示したラベルを含み、組成物は1種類以上の本発明化合物を含有する。

【0081】

好ましい1態様において、包装材料および包装材料内に収容した組成物を含むキットが提供され、その際、包装材料はその組成物を血管透過性の欠陥に関連する眼障害の処置に使用できることを指示したラベルを含み、組成物は1種類以上の本発明化合物、またはその医薬的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、結晶形態の塩、および個々のジアステレオマーを含有する。

【0082】

本明細書に記載する本発明は具体的に記載したもの以外の変更および改変が可能であることを当業者は認識するであろう。本発明にはそのような変更および改変がすべて含まれる。本発明には、本明細書中で言及または指示したすべての工程、特徴、配合物および化合物が、個別に、またはまとめて、ならびにいずれか2以上の工程もしくは特徴のいずれかおよびすべての組合せが、同様に含まれる。

10

【0083】

本明細書に引用したそれぞれの文書、参考文献、特許出願または特許を全体として特に本明細書に援用する；これは、読者がそれを本明細書の一部として読み、かつそのように解釈すべきであることを意味する。本明細書に引用したそれぞれの文書、参考文献、特許出願または特許を本明細書中で繰り返さないのは、簡略化のためにすぎない。

20

【0084】

本発明の範囲は本明細書に記載した特定の態様によって限定されず、それらは例示のためのものにすぎない。機能的に均等な製品、配合物および方法は本明細書に記載した本発明の範囲に明らかに含まれる。

【0085】

本明細書に記載した発明は、1以上の範囲の数値（たとえば、量、濃度など）を含むことができる。ある範囲の数値が、その範囲を規定している数値を含めてその範囲のすべての数値、およびその範囲に隣接する数値であってその範囲の境界を規定する数値に隣接する数値と同一または実質的に同一の結果をもたらす数値を含むことは理解されるであろう。

30

【0086】

以下の実施例は、本発明の対象である本発明化合物の製造方法を説明するために示され、特許請求の範囲の何らかの限定を示すものと解釈すべきではない。実施例の各化合物のプロトン核磁気共鳴スペクトルは指定した構造と一致した。

【実施例】

【0087】

1. 一般式（I）の化合物の合成

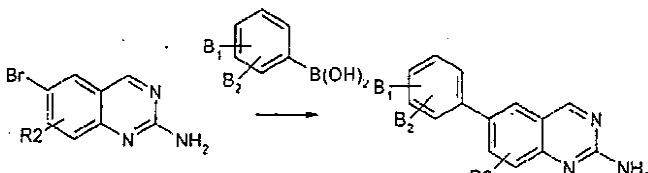
1. 1. 一般法

工程A - 極性溶媒中で、-100~300、最も好ましくは50~150における、1当量の置換されていてもよいB1, B2 - フェニルボロン酸への6-ブロモ-キナゾリン-2-イルアミンのカップリング：

40

【0088】

【化2】



【0089】

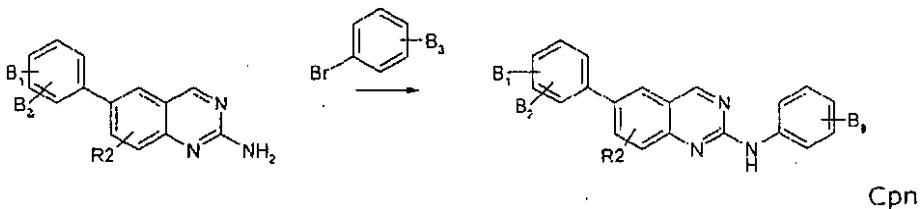
工程B - 極性溶媒中で、-100~300、最も好ましくは50~150における

50

、1当量の置換されていてもよいB1, B2-フェニル-キナゾリン-2-イルアミンへの3または4-置換プロモ-フェニルのカップリング:

【0090】

【化3】



10

【0091】

式Iの化合物は、およびそれらを製造するための出発物質も、実施例に記載した方法により、またはそれ自体既知の文献記載の方法により(たとえば一般的な研究、たとえばHouben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, シュツットガルト; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク)、厳密にその反応について既知の適切な反応条件下で製造される。本発明においてはそれ自体既知の変法も使用できるが、ここではさらに詳述しない。

【0092】

本発明方法のための出発物質は、所望によりその場で形成して、反応混合物からそれらを分離するのではなくそれらを直ちにさらに式Iの化合物に変換することもできる。これに対し、反応を段階的に実施することが可能である。

20

【0093】

好ましくは、適切な溶媒の存在下で化合物の反応を実施し、それは好ましくは各反応条件下で不活性である。適切な溶媒の例は、炭化水素、たとえばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレン; 塩素化炭化水素、たとえばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロメタン; アルコール類、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール; エーテル類、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサン; グリコールエーテル類、たとえばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、またはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム); ケトン類、たとえばアセトンまたはブタノン; アミド類、たとえばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド(DMF)またはN-メチルピロリジノン(NMP); ニトリル類、たとえばアセトニトリル; スルホキシド類、たとえばジメチルスルホキシド(DMSO); ニトロ化合物、たとえばニトロメタンまたはニトロベンゼン; エステル類、たとえば酢酸エチル、あるいは前記溶媒の混合物または水との混合物である。極性溶媒が一般に好ましい。適切な極性溶媒の例は、塩素化炭化水素、アルコール類、グリコールエーテル類、ニトリル類、アミド類およびスルホキシド類、またはその混合物である。より好ましいものは、アミド類、特にジメチルホルムアミド(DMF)である。

30

【0094】

前記のように、反応温度は用いる反応工程および条件に応じて約-100~300である。

40

反応時間は、各化合物の反応性および各反応条件に応じて一般に数分ないし数日の範囲である。適切な反応時間は、当技術分野で既知の方法、たとえば反応モニタリングによって容易に判定できる。前記の反応温度に基づいて、適切な反応時間は一般に10分ないし48時間の範囲にある。

【0095】

本明細書に記載した各反応工程に続いて、場合により1以上の仕上げ操作および/または分離操作を行なうことができる。適切なそのような操作は、たとえば一般的な研究、たとえばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]

50

], Georg-Thieme-Verlag, シュツットガルト)から既知である。そのような操作の例には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：溶媒の蒸発、蒸留、結晶化、分別結晶化、抽出操作、洗浄操作、消化操作、濾過操作、クロマトグラフィー、HPLCによるクロマトグラフィー、および乾燥操作、特に真空および/または高められた温度での乾燥操作。

【0096】

略号および頭辞語のリスト：

A c O H : 酢酸、a n h : 無水、a t m : 気圧(単数または複数)、B O C : t e r t
ブトキシカルボニル、C D I : 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール、c o n c : 濃厚、
d : 日(単数または複数)、d e c : 分解、D M A C : N N - ジメチルアセトアミド、D
M P U : 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン、
D M F : N N - ジメチルホルムアミド、D M S O : ジメチルスルホキシド、D P P A :
ジフェニルホスホリルアジド、E D C I : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エ
チルカルボジイミド、E t O A c : 酢酸エチル、E t O H : エタノール(100%)、E
t ₂ O : ジエチルエーテル、E t ₃ N : トリエチルアミン、h : 時間(単数または複数)
、M e O H : メタノール、p e t . エーテル : 石油エーテル(沸騰範囲30~60)、
t e m p : 温度、T H F : テトラヒドロフラン、T F A : トリフルオロ酢酸、T f : トリ
フルオロメタンスルホニル。

10

【0097】

本発明の一般式Iの化合物は、前記の工程AおよびBならびに実施例の操作に従って製造できる。すべての製造法において、すべての出発物質は既知であるか、あるいは既知の出発物質から容易に製造できる。

20

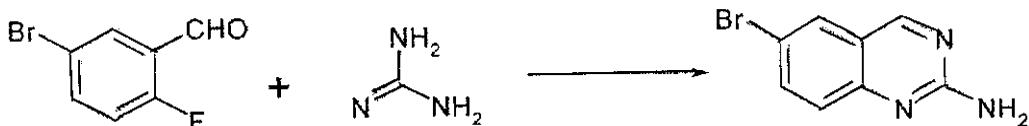
【0098】

1. 2. 中間体

すべての製造法において、すべての出発物質は既知であるか、あるいは既知の出発物質から下記の一般法によって容易に製造できる；

【0099】

【化4】



30

【0100】

これらの化合物は、J. Heterocyclic Chem. 34, 385 (1997)に示された操作に従って一般法により製造できる。

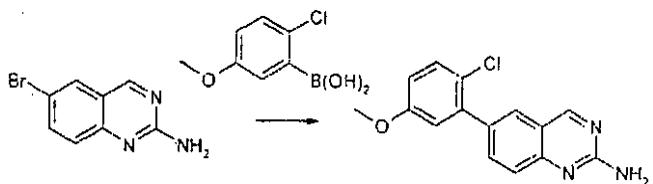
中間体2の合成：6 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - キナゾリン - 2 - イルアミン

2 - クロロ - 5 - メトキシボロン酸(14.42 g, 77.34 mmol, 1.5当量)、6 - ブロモ - キナゾリン - 2 - イルアミン(11.55 g, 51.56 mmol, 1当量)およびN a ₂ C O ₃(21.86 g, 206.23 mmol, 4当量)の、D M F(120 ml) / E t O H(30 ml) / H 2 O(30 ml)の混合物中における溶液に、2.311 g(5.16 mmol, 0.1当量)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを添加した。反応物をアルゴン下で2時間還流した(100)。次いでそれを室温に冷却し、生成物をD C Mおよび食塩水で抽出した。次いで生成物を水およびエーテルで洗浄し、次いで乾燥させて、9.010 g(32 mmol, 61%)の淡黄色粉末を得た。

40

【0101】

【化5】



【0102】

中間体1：(6-(2,6-ジメチル-フェニル)-キナゾリン-2-イルアミン)を中間体1について開示した方法に従って合成した。

中間体3の合成：3-(2-アミノ-キナゾリン-6-イル)-4-クロロフェノール 9.010 g (31.53 mmol, 1当量)の6-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-2-イルアミンの、ジクロロメタン300 ml中における0℃に冷却した懸濁液に、95 mlの1M BBr_3 (1M溶液)を慎重に添加した。溶液を16時間攪拌した。次いでpHを飽和 NaHCO_3 溶液の添加によりpH 8に調整する。沈殿した生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、7.596 g (27.96 mmol, 89%)の淡黄色粉末を得た。

【0103】

【表1】

| 中間体 | B1 | B2 | R2 | LC/MS |
|--------------|-------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| 中間体 1 | 2-CH ₃ | 6-CH ₃ | H | $M + 1 = 249.3$ |
| 中間体 2 | 2-Cl | 5-OCH ₃ | H | $M + 1 = 285.7$ |
| 中間体 3 | 2-Cl | 5-OH | H | $M + 1 = 271.9$ |
| 中間体 4 | 2-Cl | 5-OCH ₃ | CH ₃ | $M + 1 = 300.7$ |
| 中間体 5 | 2-Cl | 5-OH | CH ₃ | $M + 1 = 286.7$ |

【0104】

1.3. 本発明の化合物

本発明のNo.6の化合物の合成

52 mg (0.06 mmol, 0.03当量)の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、17 mg (0.03 mmol, 0.02当量)の5-(ジ-tert-ブチル-ホスファニル)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1',4']ビピラゾリルおよび253 mg (4.52 mmol, 2.15当量)のKOHならびに3 mlのtert-アミルアルコールに、400 μ lの水を添加し、この懸濁液を10分間攪拌した。524 mg (2.10 mmol, 1当量)の6-(2,6-ジメチル-フェニル)-キナゾリン-2-イルアミンおよび681 mg (2.52 mmol, 1.2当量)の1-[2-(4-ブロモ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジンを次いで添加し、続いてさらに3 mlのtert-アミルアルコールおよび400 μ lの水を添加し、混合物を80℃でアルゴン下に5時間攪拌する。溶液を蒸発させ、次いで生成物をフラッショクロマトグラフィー(勾配DCM/MeOH)により精製して、110 mg (0.25 mmol, 12%)の黄色固体を得る。

【0105】

下記の本発明化合物を前記と同様な方法で製造した。

【0106】

10

20

30

40

50

【表2-1】

| 実施例 | 名称 | MS NMR (200MHz, DMSO-d6) |
|-------|--|---|
| 化合物 6 | [6-(2,6-ジメチル-フェニル)-キナゾリン-2-イル]-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミン | M+1= 439.1 NMR (DMSO-d6)= 9.74 (s, 1H, NH); 9.25 (s, 1H); 7.88 (d, 2H, J = 9.06 Hz); 7.67 (m, 2H, J = 1.89 Hz, J = 8.56 Hz); 7.55 (dd, 1H, J = 1.89 Hz, J = 8.56 Hz); 7.17 (m, 3H); 6.93 (d, 2H, J = 9.06 Hz); 4.05 (t, 2H); 2.79 (t, 2H); 2.48-2.57 (m, 4H); 2.01 (s, 6H); 1.69 (m, 4H) |
| 化合物 7 | 4-クロロ-3-[2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル]-フェノール; 塩酸塩 | M + 1 = 461.1 (DMSO-d6)= 10.76 (s, 1H, OH); 9.96 (s, 1H, NH); 9.84 (s, 1H, NH); 9.32 (s, 1H); 7.85 (m, 4H); 7.65 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.02 (d, 2H); 6.86 (m, 2H); 4.32 (t, 2H); 3.52 (t, 2H); 3.2 (m, 4H); 1.98 (m, 4H) |
| 化合物 8 | (R)-1-(2-[4-[6-(2,6-ジメチル-フェニル)-キナゾリン-2-イルアミノ]-フェノキシ]-エチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 | M + 1 = 483.2 NMR (DMSO-d6)= 10.01 (bb, 1H, CO2H); 9.83 (s, 1H, NH); 9.28 (s, 1H); 7.91 (d, 2H); 7.69 (m, 2H); 7.56 (dd, 1H); 7.18 (m, 3H); 6.98 (d, 2H); 4.48 (t, 1H); 4.32 (m, 2H); 3.22-3.84 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 2.01 (s, 6H); 2.16-1.81 (m, 3H) |
| 化合物 9 | 1-[4-[6-(2,6-ジメチル-フェニル)-キナゾリン-2-イルアミノ]-フェニル]-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-イミダゾリジン-2-オン | M + 1 = 507.2 NMR (DMSO-d6)= 9.82 (s, 1H, NH); 9.27 (s, 1H); 7.93 (d, 2H); 7.70 (m, 2H); 7.54 (m, 3H); 7.18 (m, 3H); 6.98 (d, 2H); 3.79 (dd, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.33 (t, 2H); 2.59-2.67 (m, 4H); 2.01 (s, 6H); 1.71 (m, 4H) |

10

20

30

40

【表2-2】

| | | | |
|-----------|---|--|----|
| 化合物 10 | 1-(4-{4-[6-(2,6-ジメチルフェニル)-キナゾリン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン | $M+1 = 452.2$ NMR (DMSO-d6) = 9.76 (s, 1H, NH); 9.24 (s, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.66 (m, 2H); 7.53 (dd, 1H); 7.17 (m, 3H); 6.97 (d, 2H); 3.59 (m, 4H); 3.07 (m, 4H); 2.04 (s, 3H); 2.01 (s, 6H) | 10 |
| 化合物 11 | (4-{4-[6-(2,6-ジメチルフェニル)-キナゾリン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル-メタノン | $M+1 = 515.2$ NMR (DMSO-d6) = 9.72 (s, 1H, NH); 9.24 (s, 1H); 8.69 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 7.66 (m, 2H); 7.54 (dd, 1H); 7.44 (d, 2H); 7.17 (m, 3H); 6.97 (d, 2H); 3.79 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.08 (m, 2H); 2.01 (s, 6H) | 20 |
| 化合物 12 | 1-{4-[6-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-2-イルアミノ]-フェニル}-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-イミダゾリジン-2-オン | $M+1 = 529.1$ NMR (DMSO-d6) = 9.85 (bb, 2H, NH, OH); 9.31 (s, 1H); 7.93 (m, 3H); 7.83 (dd, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.52 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 6.80-8.89 (m, 2H); 3.78 (m, 2H); 3.26-3.53 (m, 4H); 2.44-2.59 (m, 6H); 1.66 (m, 4H) | 30 |
| 化合物 13 | [(R)-1-(2-{4-[6-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-2-イルアミノ]-フェノキシ}-アセチル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアンモニウム; クロリド | $M+1 = 518.1$ NMR (DMSO-d6) = 11.54 (s, 1H, OH); 10.33 (s, 1H, NH); 9.42 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.72 (m, 3H); 7.37 (d, 1H); 6.84-7.02 (m, 4H); 4.77 (s, 2H); 3.79-2.97 (m, 5H); 2.76 (d, 6H); 2.24-2.38 (m, 2H) | 40 |

【表2-3】

| | | | |
|-----------|--|---|----|
| 化合物 14 | 1-(R)-3-ジメチル アミノ-ピロリジン -1-イル)-2-{4- [6-(2,6-ジメチル -フェニル)-キナ ゾリン-2-イル アミノ]- フェノキシ}- エタノン | $M + 1 = 496.2$ NMR (DMSO-d6) = 9.74 (s, 1H, NH); 9.26 (s, 1H); 7.86 (d, 2H); 7.66 (m, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.17 (m, 3H); 6.92 (dd, 2H); 4.69 (d, 2H); 3.79- 2.97 (m, 4H); 2.79-2.54 (m, 1H); 2.16 (d, 6H); 2.17-1.95 (m, 1H); 2.01 (s, 6H); 1.86-1.50 (m, 1H) | 10 |
| 化合物 15 | 1-{4-[6-(2- クロロ-5-ヒドロ キシ-フェニル) -キナゾリン-2- イルアミノ]- フェニル}-3- (2-メトキシ- エチル)-イミダ ゾリジン-2-オン | $M + 1 = 490.1$ NMR (DMSO-d6) = 9.87 (d, 2H, NH, OH); 9.32 (s, 1H); 7.95-7.80 (m, 4H); 7.69 (d, 1H); 7.52 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 6.84 (m, 2H); 3.81 (t, 2H); 3.49 (m, 4H); 3.34 (m, 5H) | 20 |
| 化合物 16 | 3-{2-[4-(2-アゼ パン-1-イル-エト キシ)-フェニルア ミノ]-キナゾリン -6-イル}-4-クロロ -フェノール | $M + 1 = 489.1$ NMR (DMSO-d6) = 9.89 (bb, 1H, OH); 9.78 (s, 1H, NH); 9.30 (s, 1H); 7.84 (m, 4H); 7.64 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 6.87 (m, 4H); 4.01 (t, 2H); 2.83 (t, 2H); 2.68 (m, 4H); 1.54 (m, 8H) | 30 |
| 化合物 17 | [6-(2,6-ジメチル -フェニル)-キナ ゾリン-2-イル]- (4-ピペラジン- 1-イル-フェニル) -アミン | $M + 1 = 410.1$ NMR (DMSO-d6) = 9.72 (s, 1H, NH); 9.25 (s, 1H); 7.86 (d, 2H); 7.66 (m, 2H); 7.57 (dd, 1H); 7.17 (m, 3H); 6.99 (d, 2H); 3.20 (m, 8H); 2.01 (s, 6H) | 40 |
| 化合物 18 | 1-(2-{4-[6-(2- クロロ-5-ヒドロ キシ-フェニル) -8-メチル- | NMR (DMSO-d6) = 10.88 (bb, 1H, OH); 10.0 (s, 1H, NH); 9.31 (s, 1H); 7.99 (d, 2H); 7.75 (d, 2H); 7.36 (d, 1H); 7.04 (d, 2H); 6.81-6.88 (m, 2H); 4.35 (t, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.11 (m, 2H); 2.63 (s, 3H); 1.97 (m, 4H) | |

【表2-4】

| | | |
|-----------|---|--|
| | キナゾリン-2- イルアミノ]- フェノキシ]- エチル)- ピロリジニウム; クロリド | |
| 化合物 19 | 4-クロロ-3-[2- (3-ヒドロキシ メチル)フェニル アミノ]-8- メチル- キナゾリン-6- イル]-フェノール | M + 1 = 392.0 NMR (DMSO-d6) = 9.87 (bb, 2H); 9.22 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.25 (m, 2H); 6.80 (m, 3H); 5.08 (bb, 1H); 4.43 (s, 2H); 2.57 (s, 3H) |

10

20

【0110】

2-本発明化合物の溶解度分析

化合物の溶解度を水性媒体中で下記の方法を用いて測定した。

2 mg の化合物を 200 μ l の緩衝液 (酢酸 / KOH) pH 5 に添加した。次いで溶液を室温で 24 時間攪拌し、次いで 16,000 rpm で 10 分間遠心した。対応する上清を HPLC および UV 検出により分析した。DMSO 溶解した種々の濃度の化合物を用いて個別に得られた検量曲線に実験曲線下面積をレポートすることにより、その化合物の濃度の計算を行なった。

【0111】

試験した化合物は下記のものであった：

下記の参照化合物は WO 2005096784 に開示されたものである (化合物 CL)

30

。

【0112】

【表3】

表 1

| 化合物 n° | 溶解度 (pH 5) % | 溶解度 (pH5) mg/ml | 色 |
|-----------|-----------------|--------------------|-------|
| 参照 塩基形 | < 0.001 | < 0.01 | 明るい赤色 |
| 参照 塩酸塩 | 0.075 | 0.75 | 明るい赤色 |
| 6 塩酸塩 | 0.09 | 0.9 | 淡黄色 |
| 7 塩酸塩 | 0.19 | 1.9 | 淡黄色 |
| 7 塩基形 | 0.03 | 0.34 | 黄色 |
| 8 塩酸塩 | 1 | 10 | 淡黄色 |
| 8 塩基形 | 0.04 | 0.4 | 橙色 |
| 9 塩酸塩 | 0.35 | 3.5 | 淡黄色 |
| 12 塩酸塩 | 0.45 | 4.5 | 淡黄色 |
| 13 塩基形 | 0.03 | 0.29 | 淡綠色 |
| 14 塩基形 | 0.01 | 0.14 | 淡黄色 |
| 16 塩基形 | 0.05 | 0.5 | 淡黄色 |
| 17 塩基形 | 0.63 | 6.3 | 褐色 |
| 18 塩酸塩 | 0.67 | 6.7 | 淡黄色 |

10

20

30

40

【0113】

3 - 本発明化合物の阻害定数の測定

本明細書に記載するスクリーニングおよびプロファイリング実験は、C a l i p e r L i f e S c i e n c e s の占有 L a b C h i p (商標) 法を用いて実施された。C a l i p e r L C 3 0 0 0 および E Z R e a d e r I I 機器は薬物探索法においてアッセイ法開発、初期スクリーニング、選択性スクリーニング、構造活性相関 (S A R) の構築、および作用機序 (M O A) 研究のために広く用いられている。L a b C h i p (商標) 法は、キナーゼ、プロテアーゼ、ホスファターゼ、ヒストンデアシラーゼ (H D A C) 、ホスホジエステラーゼ (P D E) およびアシルトランスフェラーゼなどの酵素 '標的' に特に好適である。この方法の重要な利点は、基質および生成物の分離および直接測定

50

であり、これによってより高い信号 - ノイズ比を得ることができ、偽陽性 / 陰性結果がより少なくなる。この直接測定により、当該キナーゼ反応に関係ない酵素活性の同定および除外も可能になる。

【0114】

全般：

オフ - チップインキュベーション移動度 - シフトキナーゼアッセイ (off - chip incubation mobility - shift kinase assay) は、蛍光ペプチド基質からリン酸化生成物への転化を測定するためにマイクロフルイドチップを用いる。マイクロタイタープレートウェルからの反応混合物をキャピラリーシッパー (capillary sipp er) によりチップに導入し、そこでリン酸化されていない基質とリン酸化された生成物を電気泳動により分離し、レーザー誘導蛍光により検出する。経時的な蛍光信号のシグネチャーにより反応の程度が分かる。リン酸化された生成物はリン酸化されていない基質より速やかにチップ内を移動し、これら 2 形態のペプチドからの信号は別個のピークとして現われる。Caliper のデータ分析ソフトウェア (HTS WA) はピーク高さを測定し、それから生成物とピーク和との比 $P / (P + S)$ および転化率パーセント (%) を計算する。この数値を用いて、プレートに存在する化合物ウェルと対照ウェルを比較し、これによりその化合物の阻害率 % 値を決定する。阻害率 % を計算するために用いた式は下記のとおりである；式中の $C_{100\%}$ は 100 % 活性ウェルの平均転化率 % であり、 $C_0\%$ は 0 % 活性ウェルの平均転化率 % である。

10

20

30

40

【0115】

$$(1 - (\text{試料の転化率 \%} - C_0\%)) / (C_{100\%} - C_0\%) * 100$$

個別：

LC3000 Src および Lyn アッセイ

化合物を 100 % DMSO に溶解し、目的とする最終スクリーニング濃度の 25 × に希釈した。系列希釈を行なって、個々の試験に特定した濃度を得た。各濃度のもの 1 μ L を二組ずつ 384 ウェル Greiner マイクロタイタープレートへ移した。一般に、精製キナーゼ (種々の業者)、100 mM の HEPES, pH 7.5、1 mM の DTT (C alb i o ch em, 2333153)、10 mM の MgCl₂ (Sigma, M-1028) または 10 mM の MnCl₂ (Sigma, M-1787) (アッセイに固有)、および 0.002 % の Br i j - 35 (Sigma, B4184) を含有する 12 μ L の酵素緩衝液を、各ウェルに添加した。化合物および酵素を 15 分間ブレインキュベートした。100 mM の HEPES, pH 7.5、1.5 μ M のフルオレセイン標識ペプチド (当該キナーゼに固有)、ATP (見掛け K_M で, Sigma, A9187)、および 0.002 % の Br i j - 35 を含有する 12 μ L のペプチド / ATP 緩衝液を、次いで各ウェルに添加して反応を開始した。一般に、反応の直線範囲でペプチドからリン酸化生成物への適切な (15 ~ 40 %) 転化率を得るために、反応物を室温で 1 ~ 1.5 時間インキュベートした。45 μ L の停止用緩衝液 (20 mM の EDTA を含有) の添加により反応を停止した。次いで Lab Chip 3000 で 12 シッパー Lab Chip を用いてプレートを読み取った。転化率 % 値および阻害率 % 値を前記に従って求め、Graphpad Prism Version 4 または 5.01 を用いて化合物の IC₅₀ 曲線を作成した。S 字状用量応答 - 可変勾配当てはめを用いる非線形曲線当てはめを用いて IC₅₀ 曲線を作成し、IC₅₀ 値および勾配を判定した。

30

40

【0116】

本発明の化合物は Src および Lyn キナーゼに対して < 10 nM の IC₅₀ をもつことが示された。

4 - 本発明化合物の細胞ベースのアッセイ

4.1 - Cell Titer - Glo (ATP) 生存 / 増殖アッセイ

MDA - MB - 231 は、生存および増殖について Src キナーゼ経路に高度に依存するヒト乳癌細胞系である。したがって、本発明化合物をそれらが MDA - MB - 231 細胞の生存 / 増殖を低下させる能力について、両方とも細胞の代謝活性に向けた 2 つの異な

50

る方法を用いて評価した。さらに、若干の本発明化合物を、ヒト血管内皮細胞（H U V E C）のV E G F 誘導増殖に対するそれらの阻害について試験した。

【0117】

アッセイの特徴：

M D A - M B - 2 3 1 細胞を、 185 cm^2 の通気培養フラスコ内で 10 % ウシ胎仔血清（F B S）を補充した細胞系特化培地中において 37 、 5 % CO_2 で、集密度 80 % を超えない接着培養として維持する。増殖アッセイのために、接着した細胞を培養フラスコからトリプシン - E D T A で採集し、0.1 % ~ 5 % の F B S を含有するアッセイ用の各培地に再懸濁する。

【0118】

細胞の A T P 含量（C e l l T i t e r - G l o 試薬，P r o m e g a から）を下記の原理に基づいて蛍光発光により測定する：

A T P（細胞により供給されるもの）の存在下でルシフェリンがオキシルシフェリンに転化されて発光する。細胞内の A T P 含量は、生成するオキシルシフェリンおよび発光の量に比例する。

【0119】

インキュベーション条件：

0.1 m l 当たり 1,000 個で懸濁した細胞 0.1 m l を白色平底 96 ウェルプレートに播種する。細胞を 2 ~ 4 時間プレートに接着させた後、被験化合物を添加する。

【0120】

培地に懸濁した被験化合物 0.05 m l をウェルに添加して、最終体積 0.15 m l にする。培養物を被験化合物と共に 3 ~ 4 日間インキュベートした後、培養物を細胞生存性についてアッセイする。インキュベーション期間が 4 日より長い場合、培養最終体積を 0.2 m l に増加させるべきである。

【0121】

処理が終了した時点で、0.05 m l の培養培地を各ウェルからマルチチャンネルピッターで、ウェルの表面からのピッティングにより取り出す。

少ない光のもとで、0.1 m l の C e l l T i t e r - G l o 試薬を各ウェルに添加し、各ウェルの内容物を穏やかに上下ピッティングにより混合する（各プレートを E n v i s i o n プレートリーダーで読み取るまでプレートをホイルで覆っておく）。

【0122】

読み取り：

発光を E n v i s i o n 2 1 0 3 M u l t i - l a b e l R e a d e r (P e r k m E l m e r) で読み取る。

【0123】

データの計算：

細胞増殖を対照ウェル（非処理）に対するパーセントとして表わす。

本発明化合物は細胞増殖を $\text{I C}_{50} < 500\text{ nM}$ で阻害することが示された。

【0124】

4.2 - W S T - 1 (ミトコンドリア代謝) 生存 / 増殖アッセイ

アッセイの特徴：

培養細胞のミトコンドリア代謝活性のアッセイ尺度は、W S T - 1 基質から 440 n m で測定される光学濃度をもつ生成物への転化率に基づく。

【0125】

M D A - M B - 2 3 1 を、 185 cm^2 の通気培養フラスコ内で 10 % ウシ胎仔血清（F B S）を補充した細胞系特化培地中において 37 、 5 % CO_2 で、集密度 80 % を超えない接着培養として維持する。増殖アッセイのために、接着した細胞を培養フラスコからトリプシン - E D T A で採集し、0.1 % ~ 5 % の F B S を含有するアッセイ用の各培地に再懸濁する。

【0126】

10

20

30

40

50

W S T - 1 アッセイ (W S T - 1 試薬, R o c h e から) は、基質 (4 - [3 - (4 - ヨードフェニル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 2 H - 5 - テトラゾリオ] - 1 , 3 - ベンゼンジスルホネート) からホルマザンへのミトコンドリア代謝、および 440 nm におけるその吸光の測定に基づく。

【0127】

インキュベーション条件 :

細胞 0.1 m l の部分標本をウェルに播種する。細胞を 0.1 m l 当たり 500 ~ 1,000 個の密度で透明な平底 96 ウェルプレートに播種する。細胞を 2 ~ 4 時間プレートに接着させた後、被験化合物を添加する。

【0128】

培地に懸濁した被験化合物 0.05 m l をウェルに添加して、最終体積 0.15 m l にする。培養物を被験化合物と共に 3 ~ 4 日間インキュベートした後、培養物を細胞生存性についてアッセイする。インキュベーション期間が 4 日より長い場合、培養最終体積を 0.2 m l に増加させるべきである。

【0129】

処理が終了した時点で、0.015 m l の W S T - 1 溶液を各ウェルに添加する。プレートを C O₂ インキュベーターに戻し、37°で 1 ~ 3 時間インキュベートする。インキュベーション後、プレートをインキュベーターから取り出し、マイクロタイタープレート振とう器に乗せ、2 分間穏やかに振とうする。

【0130】

読み取り :

各ウェルの 440 nm における光学濃度を S p e c t r a - m a x p l u s 384 プレートリーダーにより測定する。

【0131】

データの計算 :

細胞増殖を対照ウェル (非処理) に対するパーセントとして表わす。

本発明化合物は細胞増殖を I C₅₀ < 500 nM で阻害することが示された。

【0132】

5. インビボデータ

血液 - 網膜関門破壊ウサギモデルにおける血管漏出の阻害

ウサギの眼に V E G F を硝子体内注射すると、大量の網膜血管漏出を生じる (Edelman and Lutz, 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: ARVO e-abstract No. 328)。その動物モデルに基づいて、ウサギの V E G F 誘導性血液 - 網膜関門破壊に際しての網膜漏出の低下における本発明化合物 7 の局所投与の有効性を調べた。

【0133】

4 日間、3% の被験化合物 7 (30 mg / m l , 10% の P E G 400 , 87% のラブラフィル (l a b r a f i l))、または本発明化合物を含まない対照品を、5 匹のウサギの右眼に 1 日 4 回、局所投与 (50 μl) により投与した。

【0134】

2 日目に、50 μl (500 n g) の組換えヒト V E G F 165 (R D s y s t e m s) を動物の右眼に 1 回、硝子体内注射した。

V E G F 攻撃の 47 時間後 (4 日目)、フルオレセインを耳周囲静脈から注射し、1 時間循環させた。

【0135】

V E G F 攻撃の 48 時間後に、硝子体網膜コンパートメント中のフルオレセイン含量を非侵襲性の走査眼蛍光分析で測定することにより、血液 - 網膜関門破壊を評価した。

結果

本発明者らは、本発明化合物が対照と比較して血管漏出を 41% 低下させることを見出し、本発明による化合物が血管透過性、より具体的には硝子体 / 網膜疾患、たとえば糖尿病性網膜障害、網膜静脈閉塞または湿性加齢性黄斑変性症に関連する血管透過性を低下さ

10

20

30

40

50

せるのに有用であるという証拠を得た。

【0136】

血液・網膜関門破壊ラットモデルにおける血管漏出の阻害

ラットのVEGF誘導性血液・網膜関門破壊に際しての網膜漏出の低下における本発明化合物11の局所投与の有効性を調べた。

【0137】

5 μ l (100ng)の組換えヒトVEGF 164 (RD systems)を両眼に1回、硝子体内注射することによりラットを処理した。

VEGF注射後27時間の間、0.51%の被験本発明化合物11 (5.1mg/ml緩衝液pH5, 30%のシクロデキストリンを含む)、および本発明化合物を含まない対照を、6回、16匹のラットの両眼への局所投与 (10 μ l)により投与した。

10

【0138】

VEGF攻撃後27時間目に、エバンスブルー色素 (4.5mg/kg)を静脈内注射し、2時間、色素を循環させた。

次いで、各ラットに0.05Mクエン酸緩衝液pH3.5 (37)を2分間注入して、色素を排出させた。この灌流の直後、両眼を眼球摘出し、各網膜をホルムアミド中でインキュベートすることによりエバンスブルー色素を抽出した (Qaum et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001, Vol 42, No 10)。その後、分光光度計を用いて620nmで吸光を測定した。

20

【0139】

血液・網膜関門破壊は、血漿のエバンスブルー濃度で正規化した網膜のエバンスブルー濃度に比例していた。

結果

本発明者らは、本発明化合物が対照と比較して血管漏出を56%低下させることを見出し、本発明による化合物が血管透過性、より具体的には硝子体/網膜疾患、たとえば糖尿病性網膜障害に関連する血管透過性を低下させるのに有用であるという証拠を得た。

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月18日 (2011.10.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0102

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0102】

中間体1：(6-(2,6-ジメチル-フェニル)-キナゾリン-2-イルアミン)を中間体2について開示した方法に従って合成した。

中間体3の合成：3-(2-アミノ-キナゾリン-6-イル)-4-クロロフェノール9.010g (31.53mmol, 1当量)の6-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-2-イルアミンの、ジクロロメタン300ml中における0に冷却した懸濁液に、95mlの1M BBr_3 (1M溶液)を慎重に添加した。溶液を16時間攪拌した。次いでpHを飽和 NaHCO_3 溶液の添加によりpH8に調整する。沈殿した生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、7.596g (27.96mmol, 89%)の淡黄色粉末を得た。

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/EP2009/067494 | | | | | | | | | |
|---|--|--|-----------|--|-----------------------|---|--|------|---|---|-------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/502 C07D401/14 C07D403/04 A61P35/00 | | | | | | | | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P | | | | | | | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | | | | | | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2008/079988 A2 (NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC [US]; RAMURTHY SAVITHRI [US]; LIN XIAOD) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application See all the examples; e.g. examples 11-13, 22-23 and 28</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 01/38315 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN MARK ROBERT [US]; BATHINI YADAGIRI [CA] 31 May 2001 (2001-05-31) cited in the application See the examples; e.g. examples 19-22, pages 52-53.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-14 -/-</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | WO 2008/079988 A2 (NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC [US]; RAMURTHY SAVITHRI [US]; LIN XIAOD) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application See all the examples; e.g. examples 11-13, 22-23 and 28 | 1-15 | X | WO 01/38315 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN MARK ROBERT [US]; BATHINI YADAGIRI [CA] 31 May 2001 (2001-05-31) cited in the application See the examples; e.g. examples 19-22, pages 52-53. | 1-14 -/- |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | |
| X | WO 2008/079988 A2 (NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC [US]; RAMURTHY SAVITHRI [US]; LIN XIAOD) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application See all the examples; e.g. examples 11-13, 22-23 and 28 | 1-15 | | | | | | | | | |
| X | WO 01/38315 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN MARK ROBERT [US]; BATHINI YADAGIRI [CA] 31 May 2001 (2001-05-31) cited in the application See the examples; e.g. examples 19-22, pages 52-53. | 1-14 -/- | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 9 March 2010 | | Date of mailing of the International search report 18/03/2010 | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Menchaca, Roberto | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/EP2009/067494 |

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 2006/039718 A2 (AMGEN INC [US]) 13 April 2006 (2006-04-13) cited in the application See, for instance, examples 30-31, page 98. ----- | 1-14 |
| X | EP 1 878 727 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 16 January 2008 (2008-01-16) cited in the application See the examples; e.g. example 178, page 108. ----- | 1-14 |
| X | S. T. HENRIKSEN ET AL.: "2-Chloroquinazoline. Synthesis and reactivity of a versatile heterocyclic building block" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 47, no. 47, 21 September 2006 (2006-09-21), pages 8251-8254, XP002572206 See compound 11b, table 2, page 8253. ----- | 1-14 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/067494

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|----|------------------|---|--|
| WO 2008079988 | A2 | 03-07-2008 | AR 065231 A1 AU 2007336893 A1 CA 2673003 A1 CL 37742007 A1 CR 10833 A EC SP099445 A EP 2125755 A2 KR 20090092287 A SM AP200900055 A | 27-05-2009 03-07-2008 03-07-2008 18-04-2008 03-07-2009 31-07-2009 02-12-2009 31-08-2009 07-09-2009 |
| WO 0138315 | A1 | 31-05-2001 | AU 1462101 A BR 0015718 A CA 2386955 A1 EP 1235815 A1 JP 2003514901 T MX PA02003140 A | 04-06-2001 23-07-2002 31-05-2001 04-09-2002 22-04-2003 30-09-2002 |
| WO 2006039718 | A2 | 13-04-2006 | AU 2005292152 A1 CA 2582029 A1 EP 1836174 A2 JP 2008515812 T US 2007054916 A1 | 13-04-2006 13-04-2006 26-09-2007 15-05-2008 08-03-2007 |
| EP 1878727 | A1 | 16-01-2008 | WO 2006118256 A1 US 2009137583 A1 | 09-11-2006 28-05-2009 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01) | A 6 1 P 37/02 | |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01) | A 6 1 P 27/02 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, 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, PE, 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

| | |
|-----------|--|
| (72)発明者 | レリシュ, カロリーヌ フランス国 7 5 0 1 4 パリ, リュ・アントワーヌ・シャンタン 7 |
| (72)発明者 | オークレール, エリック フランス国 9 1 3 1 0 モンテリ, リュ・ポール・フォール 1 1 9 |
| (72)発明者 | ル ルー, ジャック フランス国 9 3 3 1 0 ル プレ サン ジエルヴェ, リュ・ガリバルディ 1 8 |
| (72)発明者 | ミドルミス, デーヴィッド・エヌ イギリス国 ハートフォードシャー シーエム 2 3 3 エヌエフ, ビショップス・ストートフォード, ソアリー・ヒル 6 1 |
| F ターム(参考) | 4C063 AA01 BB07 BB09 CC31 DD03 DD12 DD19 DD23 EE01 4C086 AA02 AA03 BC46 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20 ZC35 |