

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5124285号
(P5124285)

(45) 発行日 平成25年1月23日(2013. 1. 23)

(24) 登録日 平成24年11月2日(2012. 11. 2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/56 (2006. 01)

C O 7 D 213/56 C S P

A 6 1 K 31/167 (2006. 01)

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/16 (2006. 01)

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/44 (2006. 01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4402 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4402

請求項の数 39 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-549605 (P2007-549605)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月28日(2005. 12. 28)
 (65) 公表番号 特表2008-525530 (P2008-525530A)
 (43) 公表日 平成20年7月17日(2008. 7. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/047333
 (87) 国際公開番号 W02006/071960
 (87) 国際公開日 平成18年7月6日(2006. 7. 6)
 審査請求日 平成20年12月22日(2008. 12. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/639, 834
 (32) 優先日 平成16年12月28日(2004. 12. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/704, 551
 (32) 優先日 平成17年8月1日(2005. 8. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507215530
 キネックス ファーマシューティカルズ,
 エルエルシー
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 1420
 9, バッファロー, デラウェア アベ
 ニュー 1207
 (74) 代理人 100107489
 弁理士 大塩 竹志
 (72) 発明者 ハングウアー, デイビッド ジー.
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 1405
 1, イースト アマースト, ヒドゥン
 オークス ドライブ 8431

審査官 上村 直子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞増殖性障害を処置する組成物および方法

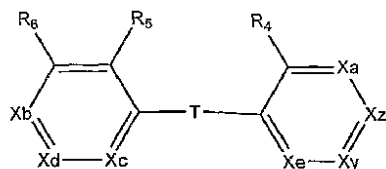
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

式 I



10

の化合物、あるいはその塩、溶媒和物、もしくは水和物であって、

ここで：Tは、存在せず；

X_yは、C Y、NもしくはN - Oであり；X_zは、C Zであり；

Yは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅もしくはC₆)アルキル、C₁アルコキシ、C₂アルコキシ、C₃アルコキシ、C₄アルコキシ、C₅アルコキシもしくはC₆アルコキシ、O - 低級(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅もしくはC₆)アルキル - アリールおよびO - ベンジルから選択され；

X_aは、C R_a、NもしくはN - Oであり；X_bは、C R_b、NもしくはN - Oであり；

20

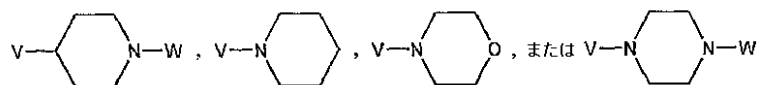
X_c は、 $C R_c$ 、 N もしくは $N - O$ であり；

X_d は、 $C R_d$ 、 N もしくは $N - O$ であり；

X_e は、 $C R_e$ 、 N もしくは $N - O$ であり；

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、 O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル-アリール、 O -ベンジル、 C_1 アルキル- OH 、 C_2 アルキル- OH 、 C_3 アルキル- OH 、 C_4 アルキル- OH 、 C_5 アルキル- OH もしくは C_6 アルキル- OH 、 C_1 アルキル- O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル、 C_2 アルキル- O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル、 C_3 アルキル- O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル、 C_4 アルキル- O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル、 C_5 アルキル- O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキルもしくは C_6 アルキル- O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル、 $COOH$ 、 COO -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル、 SO_2H 、 SO_2 -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル、

【化2】

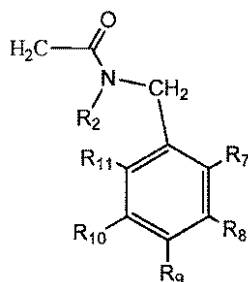


であり、ここで、 W は、 H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル-アリール、 C_2 アルキル-アリール、 C_3 アルキル-アリール、 C_4 アルキル-アリール、 C_5 アルキル-アリールもしくは C_6 アルキル-アリールであり；

V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ であり；

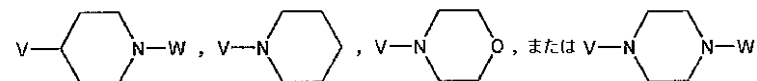
Z は、

【化2A】



であり、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、 O -低級(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6)アルキル-アリール、 O -ベンジル、 C_1 アルキル- OH 、 C_2 アルキル- OH 、 C_3 アルキル- OH 、 C_4 アルキル- OH 、 C_5 アルキル- OH もしくは C_6 アルキル- OH 、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6 アルキル- O - C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6 アルキル、

【化17】



であり；そして

R_2 は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルであり；

ここで、 X_a 、 X_b 、 X_c 、 X_d および X_e のうちの少なくとも 1 つが N であり、
但し、 X_a が N である場合、 X_e は、N ではない、
 化合物、あるいはその塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 2】

X_y が C Y である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_b が C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである、請求項 1 に記載の化合物。

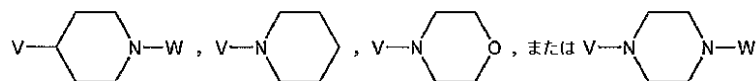
【請求項 5】

R_b が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_b が

【化 4】



であって、ここで、W は H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；そして V は結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

V が結合または $-OCH_2CH_2-$ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

X_a が N であり、 X_b が CR_b であり、 X_c が CR_c であり、 X_d が CR_b であり、そして X_e が CR_e である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

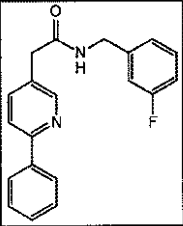
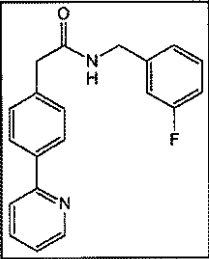
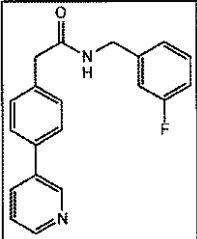
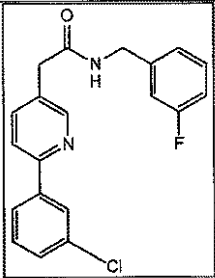
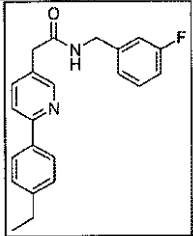
請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が

10

20

30

【化 5】

化合物	
	
	
	
	
	

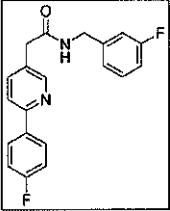
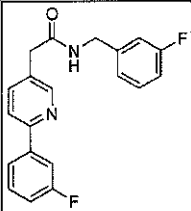
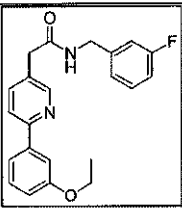
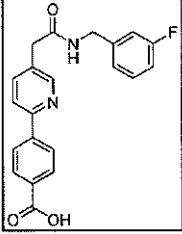
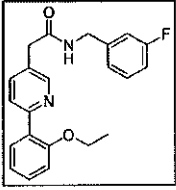
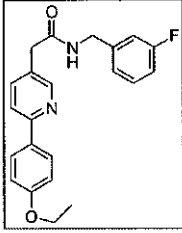
10

20

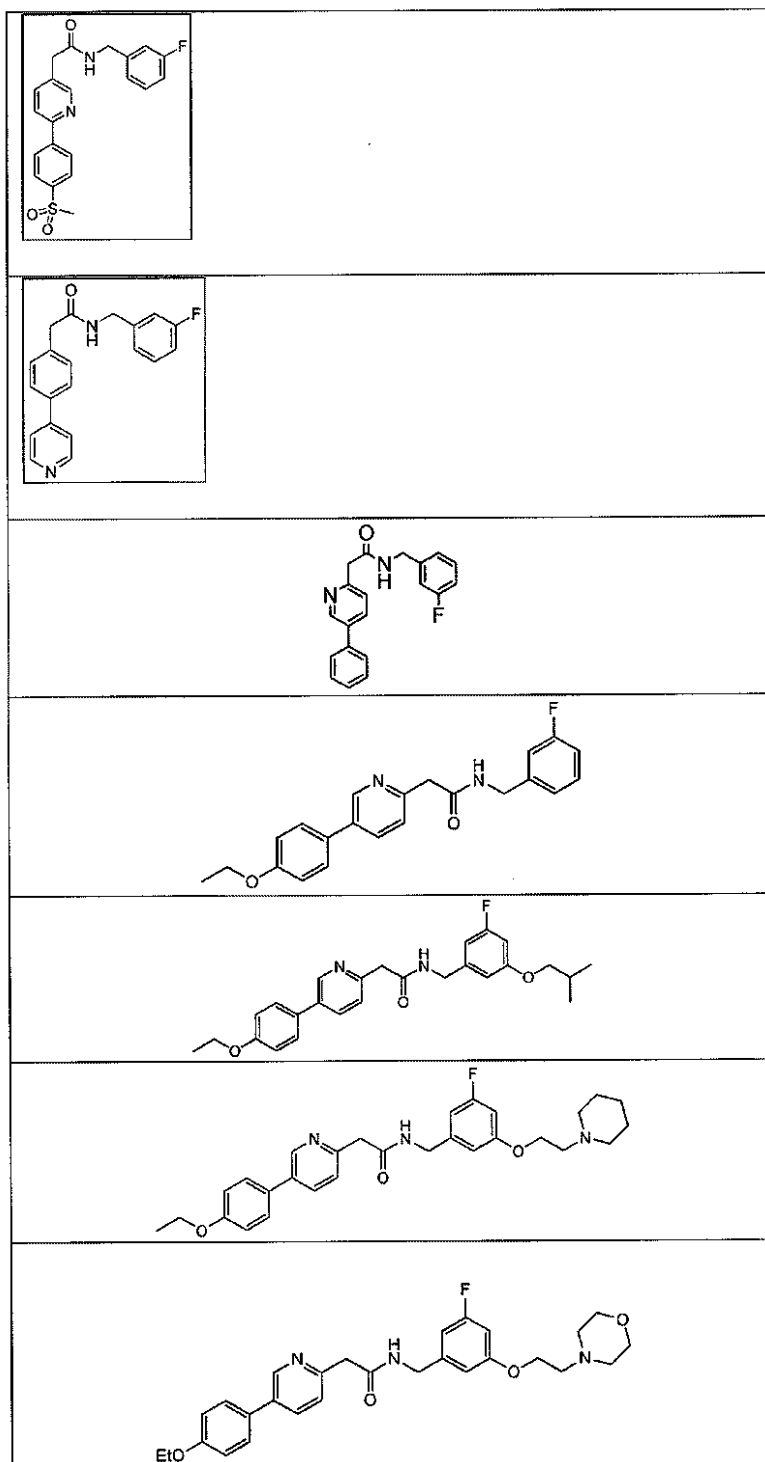
30

40

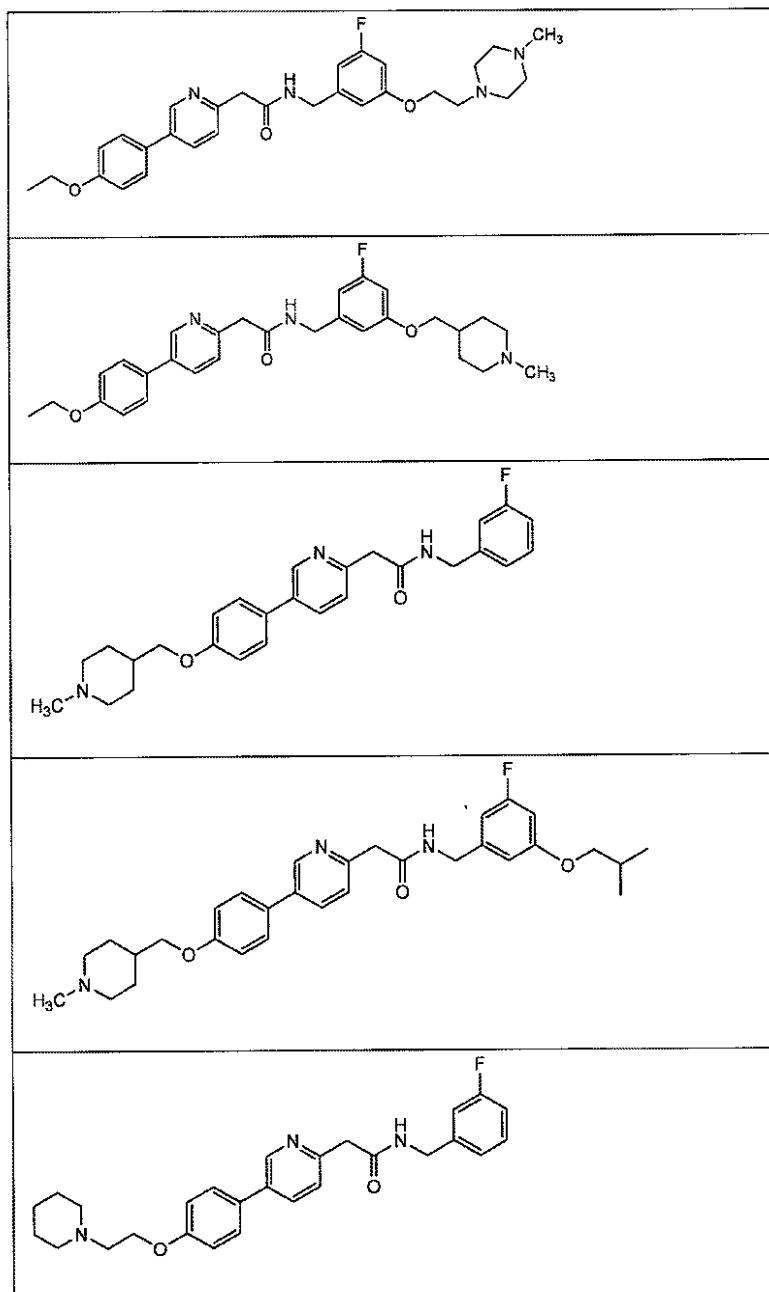
【化 6】

	
	10
	20
	
	30
	40

【化 7】

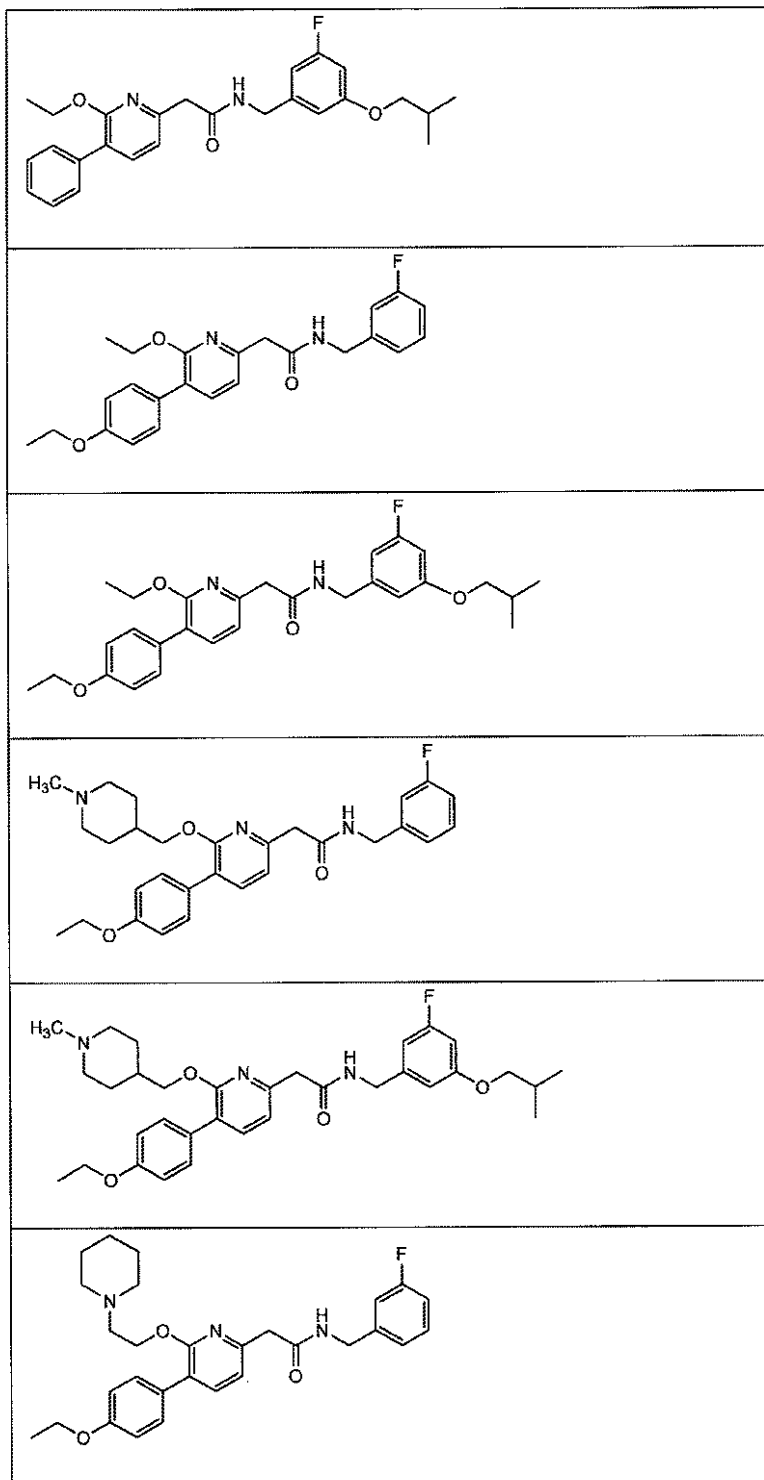


【化 8】

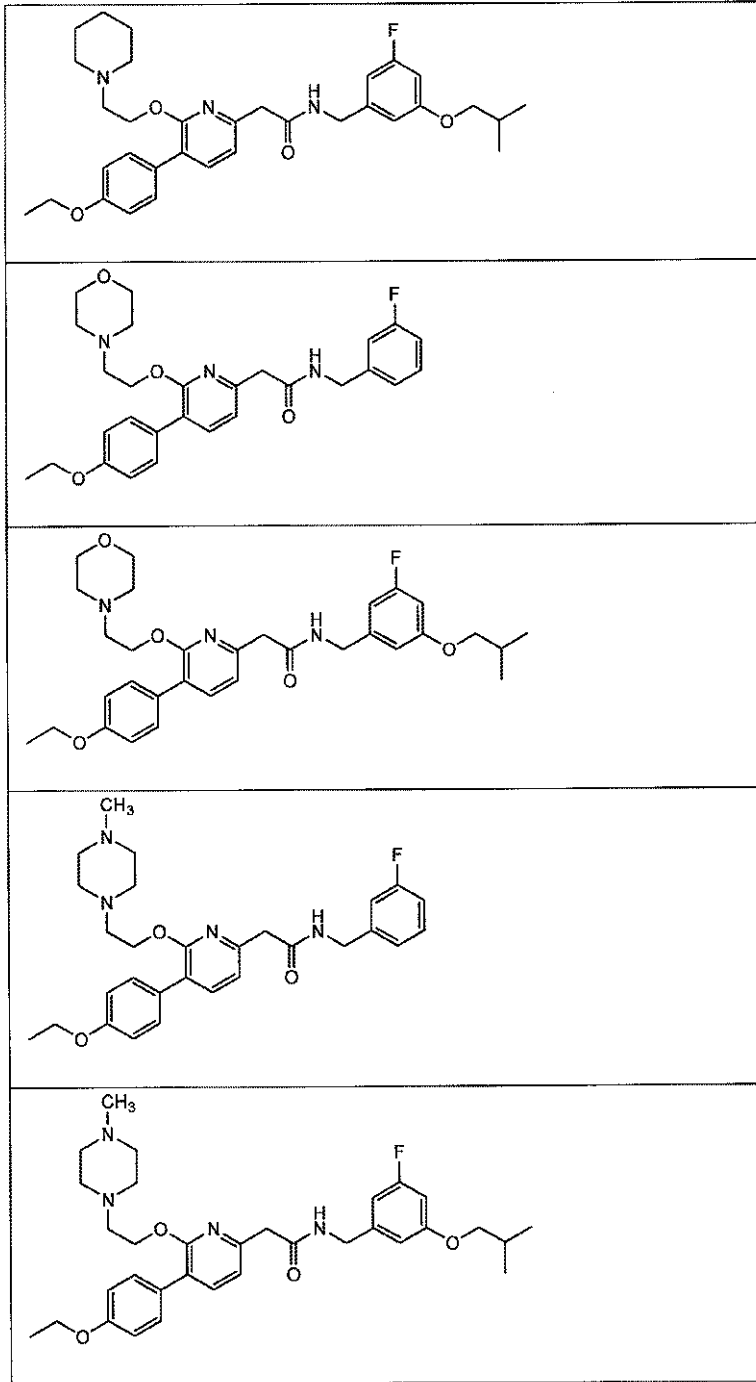


40

【化 10】



【化 1 1】

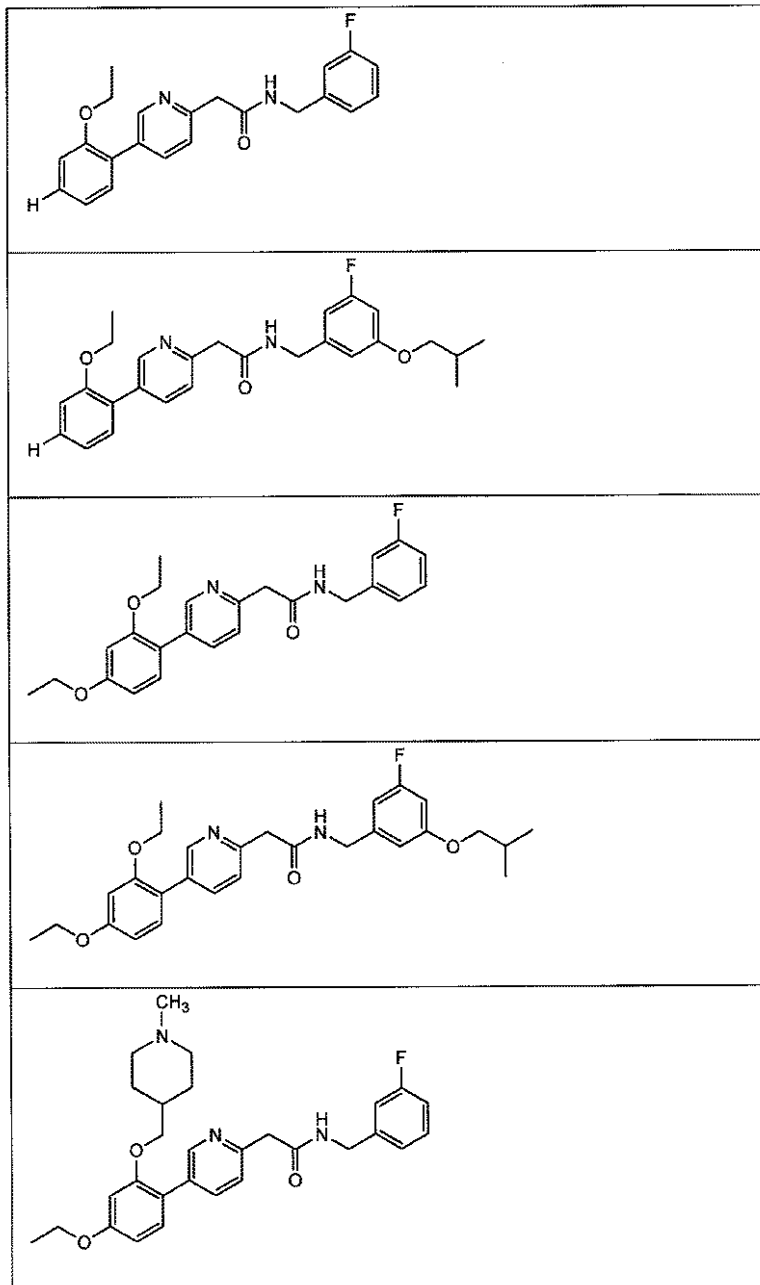


10

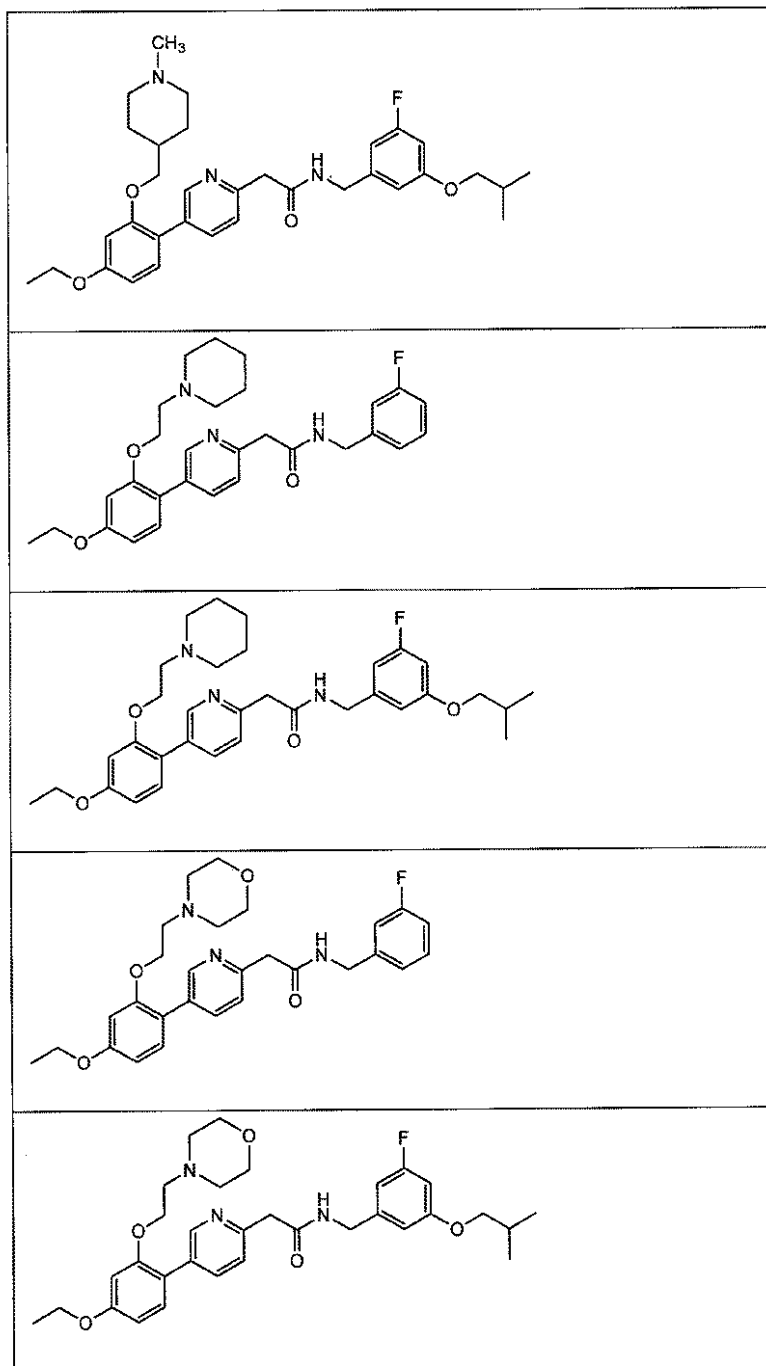
20

30

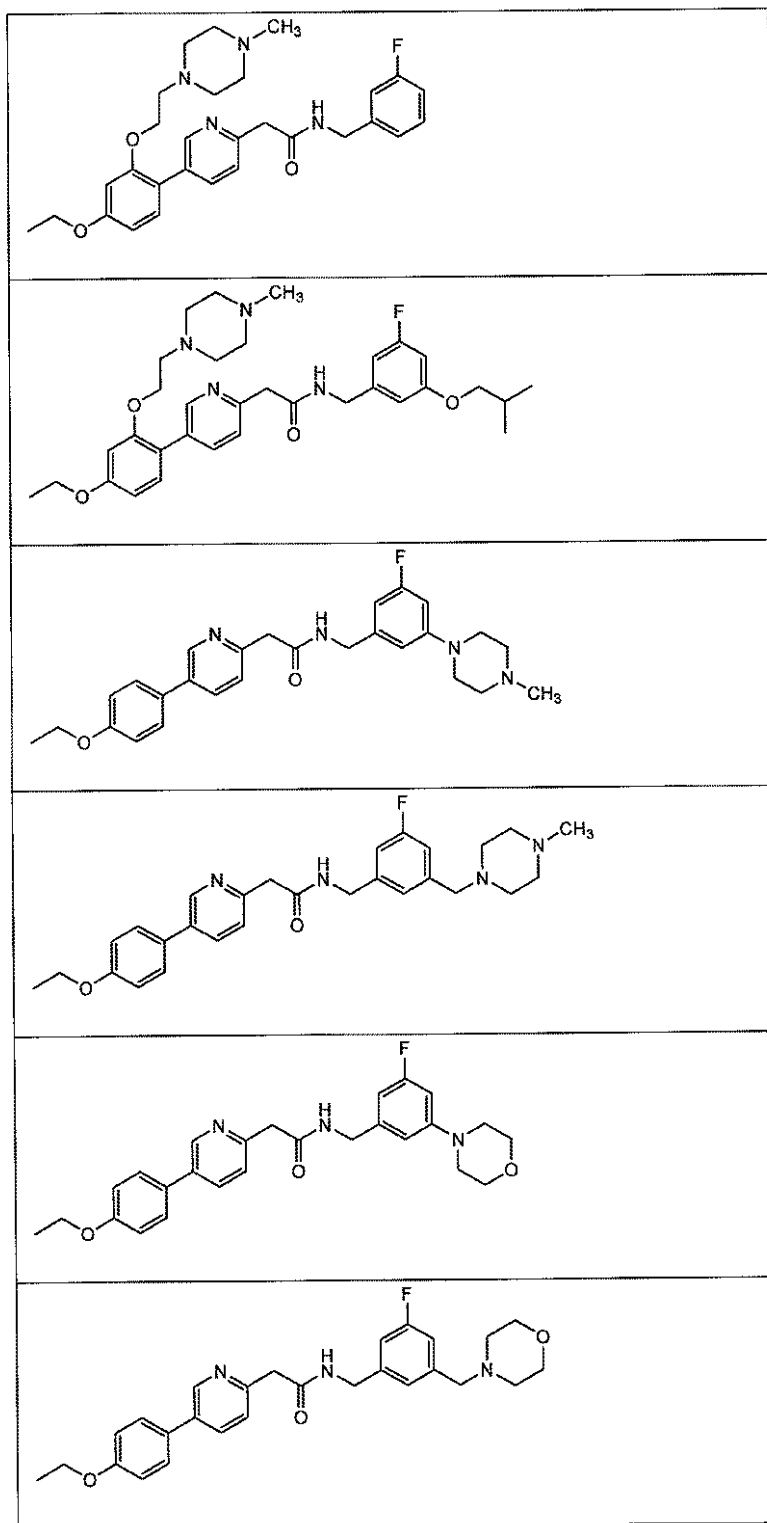
【化 1 2】



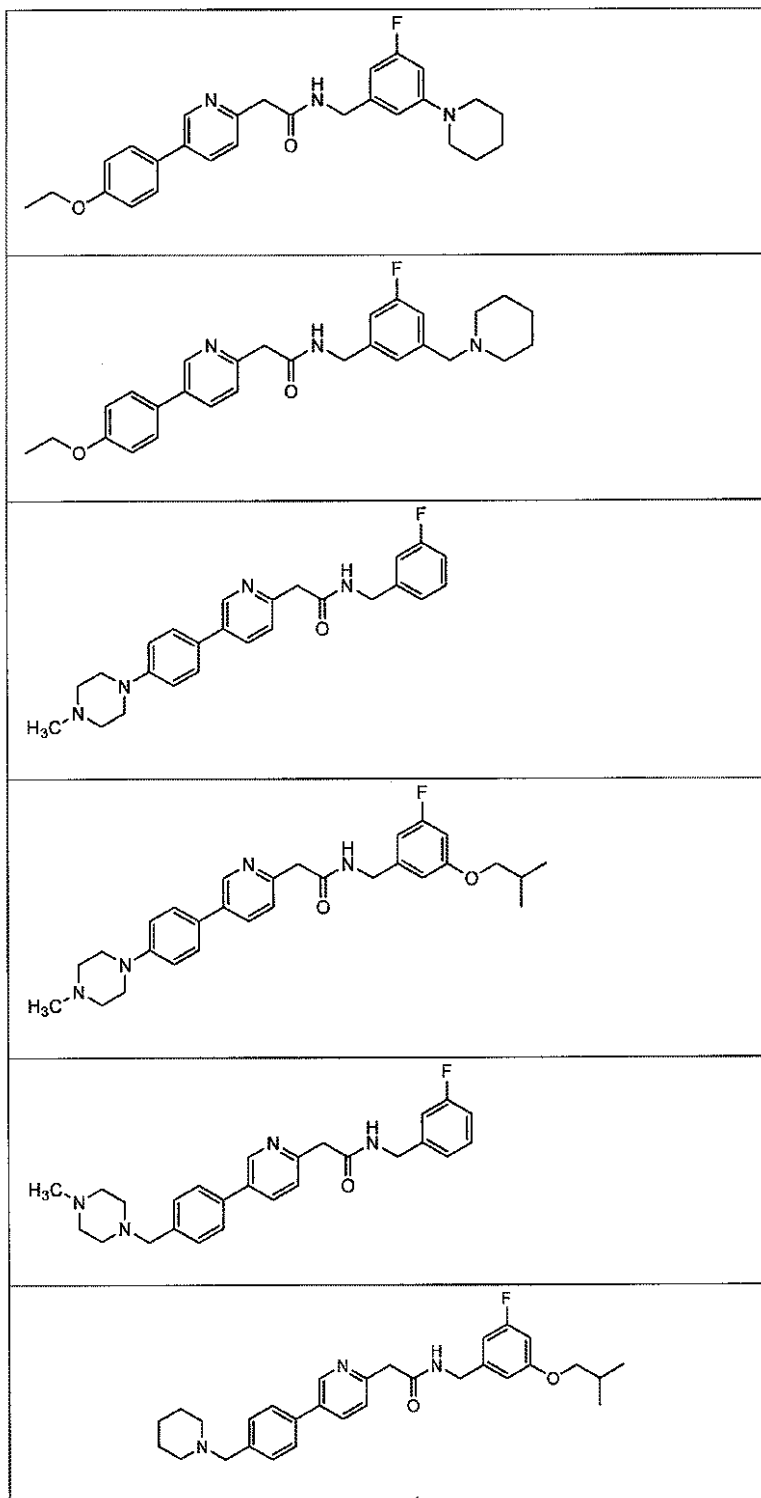
【化 1 3】



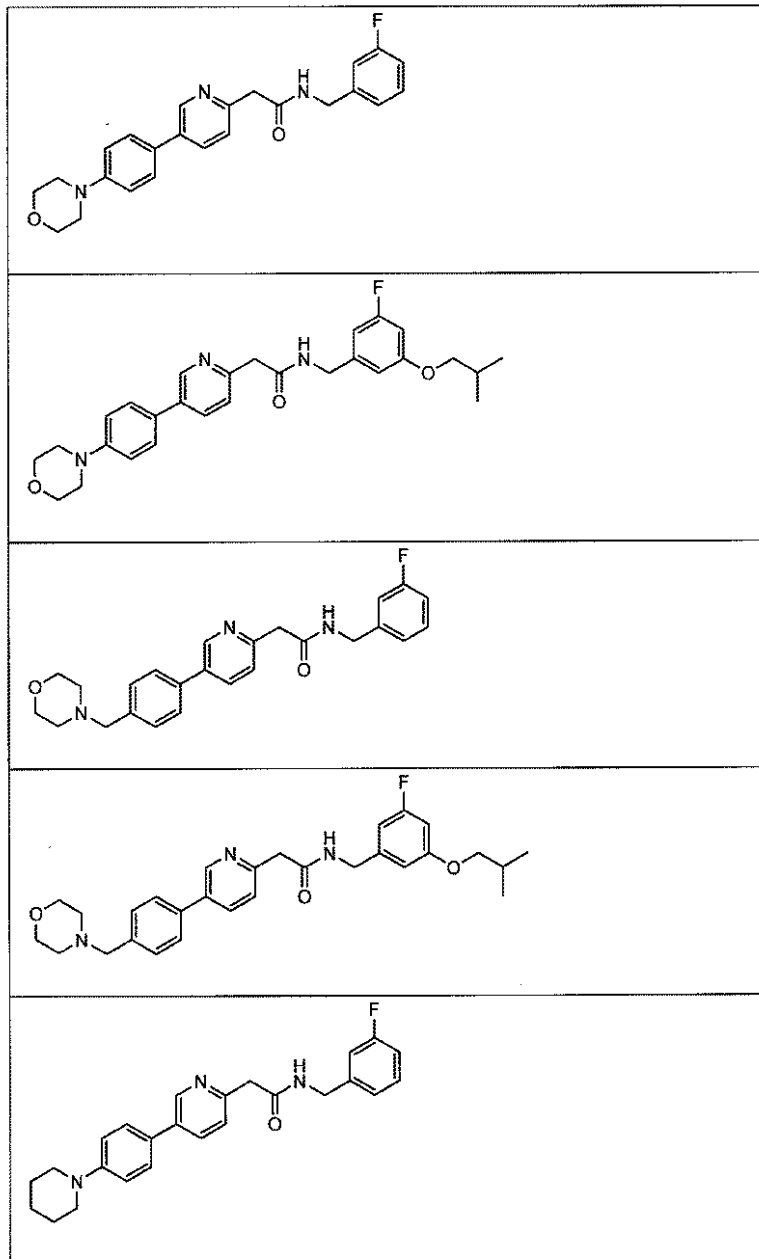
【化 1 4】



【化 1 5】



【化 1 6】

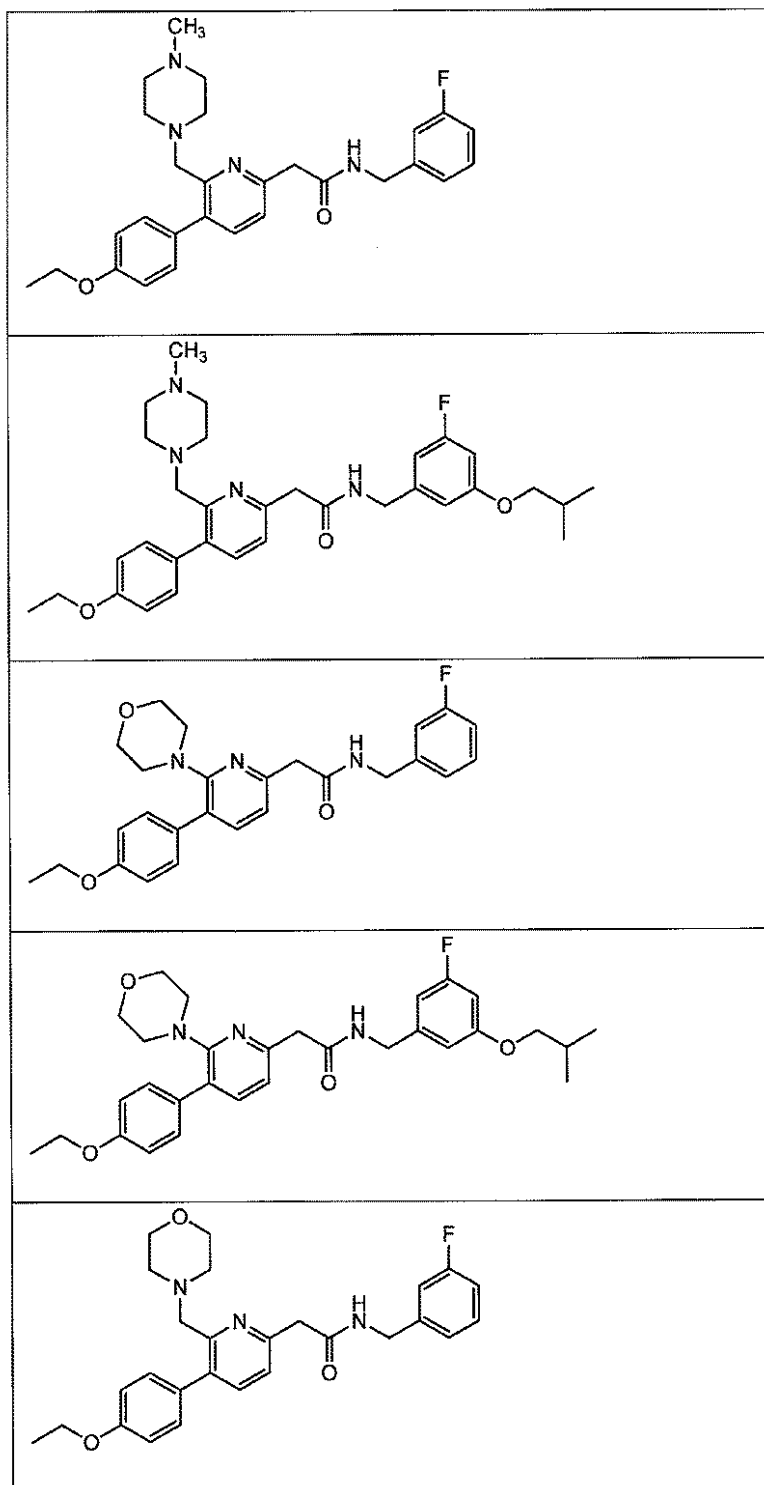


The image displays four chemical structures, each featuring a pyridine ring substituted with a 4-(4-ethoxyphenyl) group and a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group. The structures are differentiated by the substituent on the pyridine ring at the 6-position:

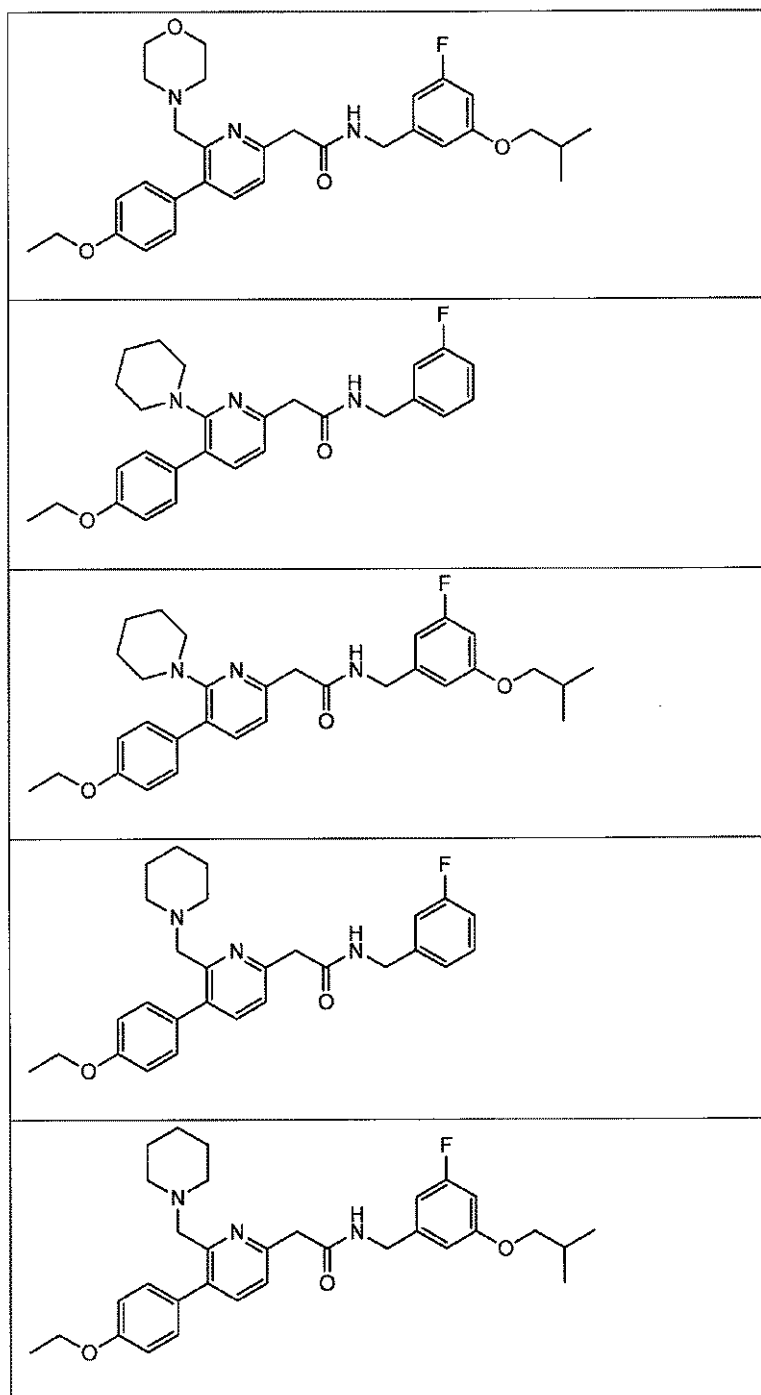
- Structure 1 (top):** The pyridine ring is substituted with a 4-(4-ethoxyphenyl) group and a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group. The 6-position is substituted with a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group.
- Structure 2:** The pyridine ring is substituted with a 4-(4-ethoxyphenyl) group and a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group. The 6-position is substituted with a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group.
- Structure 3:** The pyridine ring is substituted with a 4-(4-ethoxyphenyl) group and a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group. The 6-position is substituted with a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group.
- Structure 4 (bottom):** The pyridine ring is substituted with a 4-(4-ethoxyphenyl) group and a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group. The 6-position is substituted with a 2-(4-(4-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl) group.

30

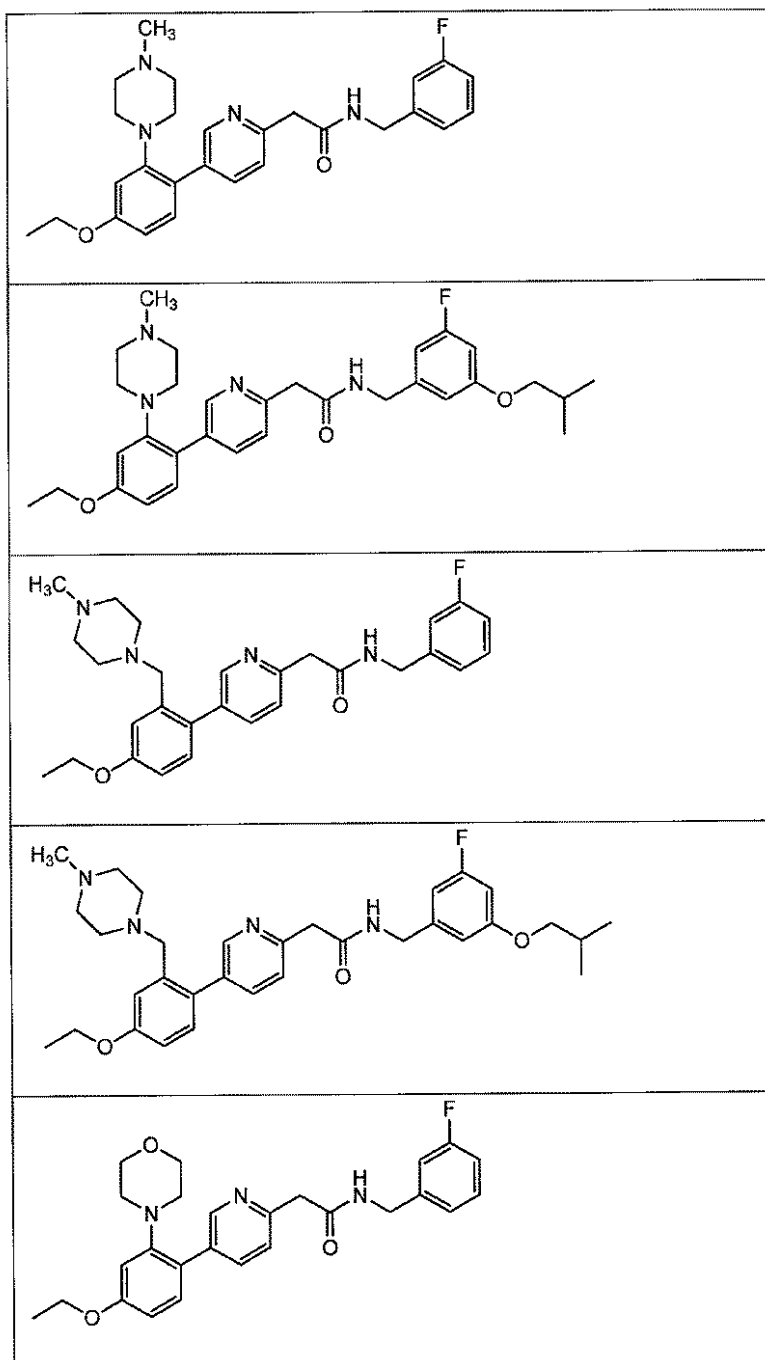
【化 1 8】



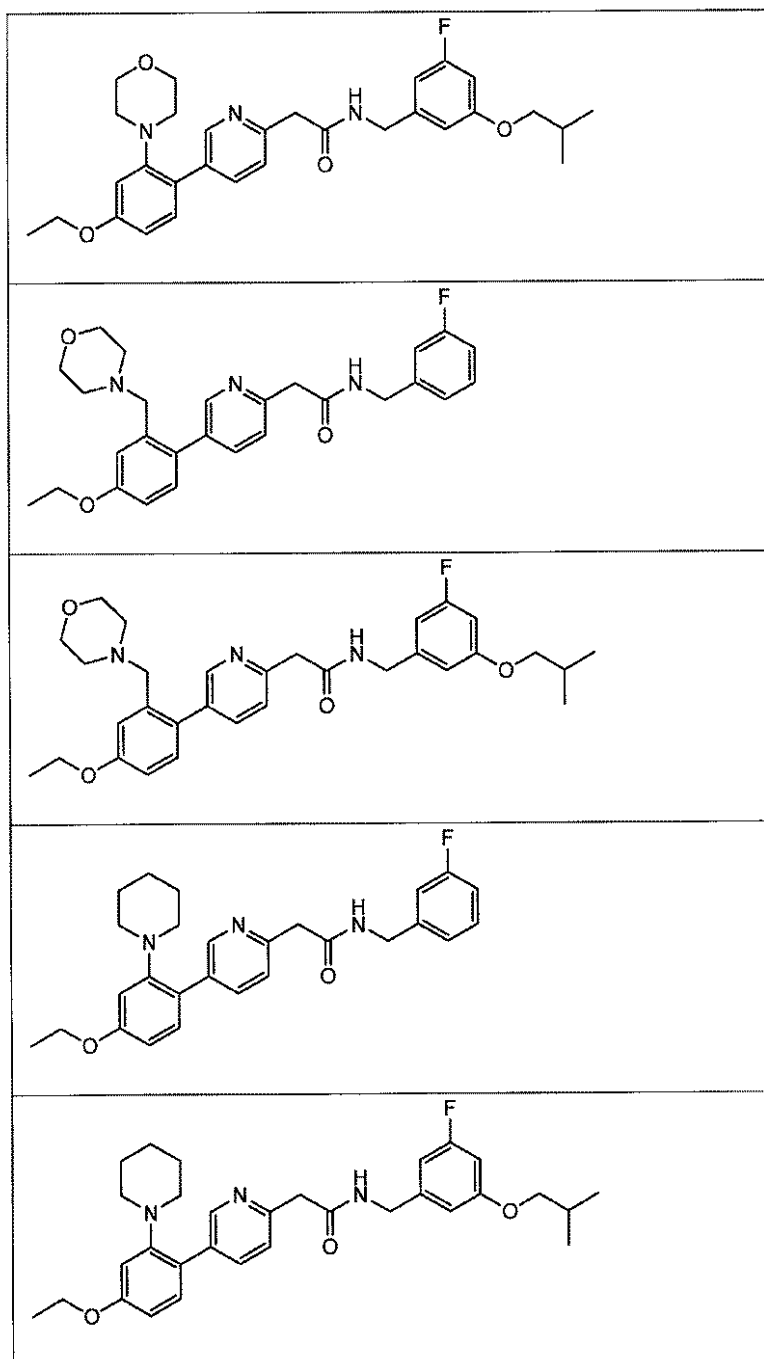
【化 1 9】



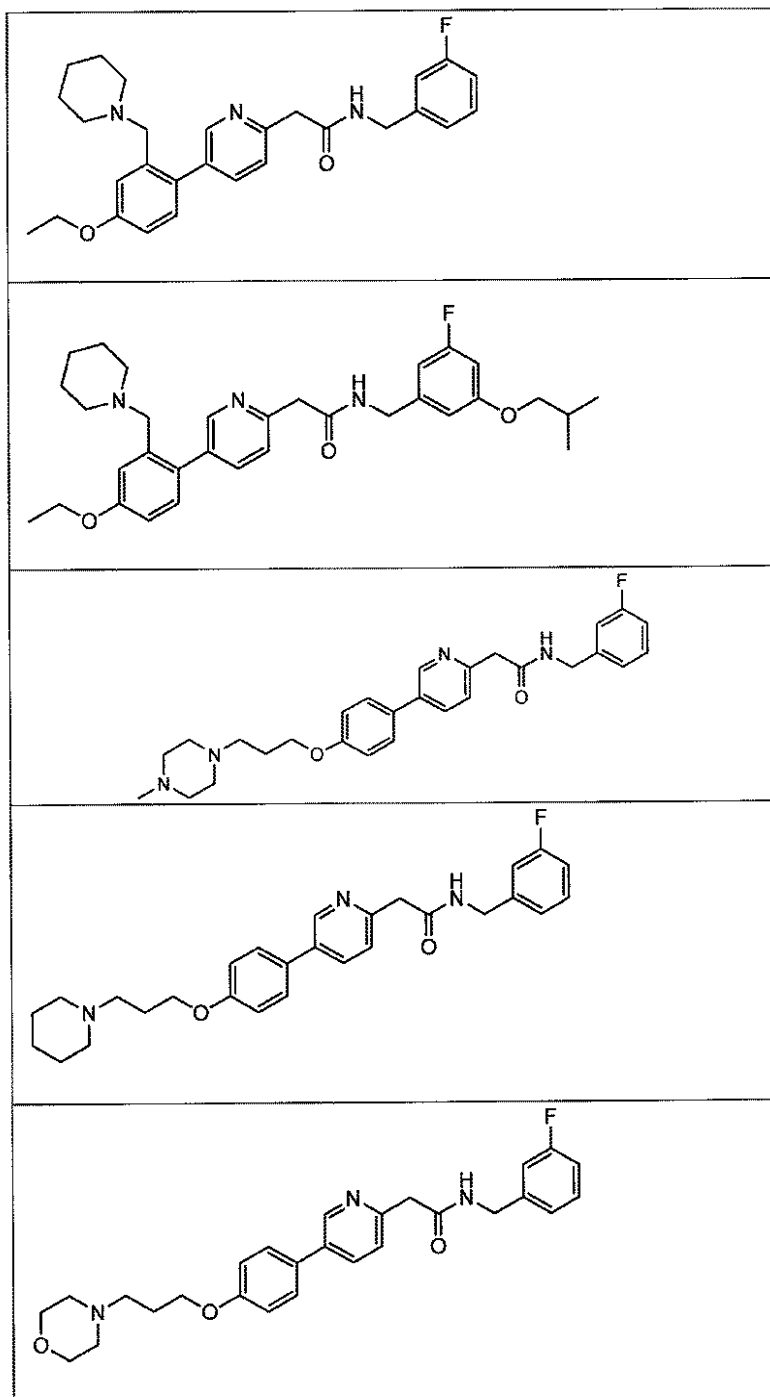
【化 20】



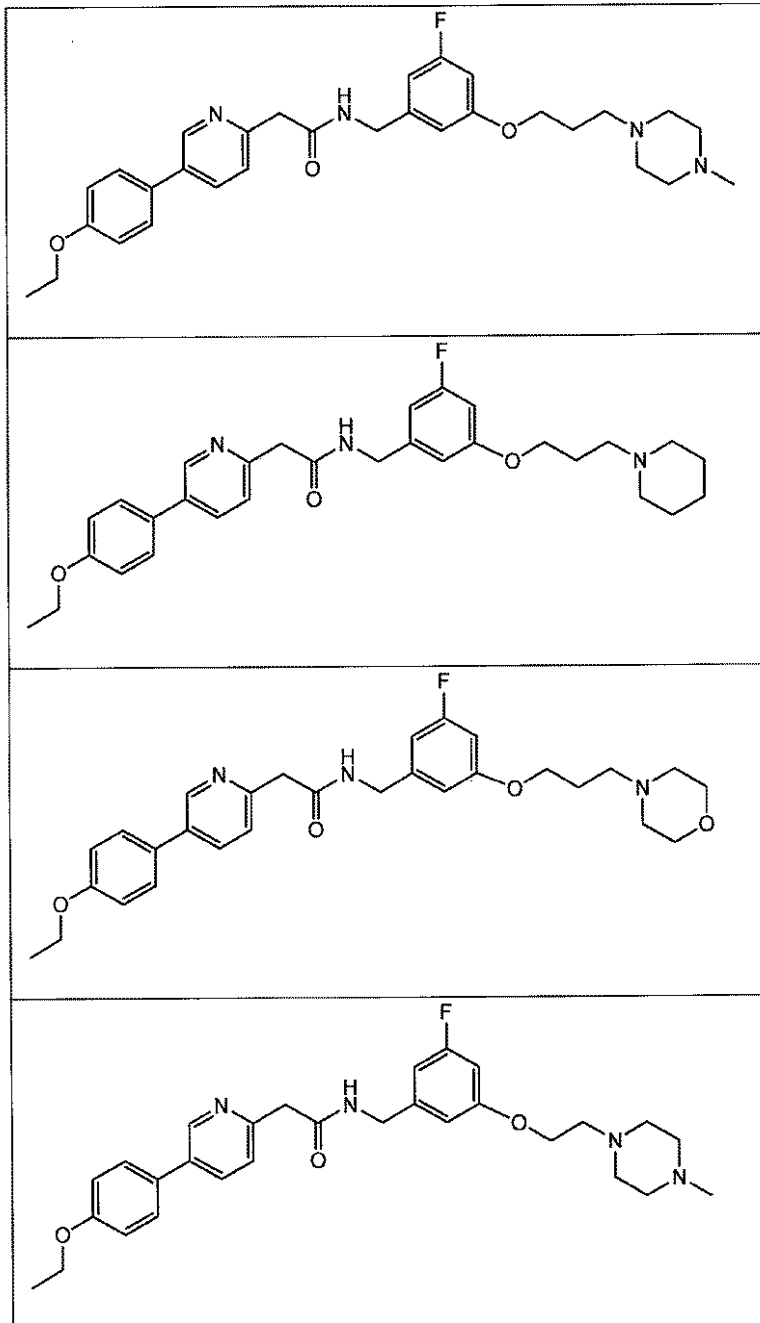
【化 2 1】



【化 2 2】



【化 2 3】

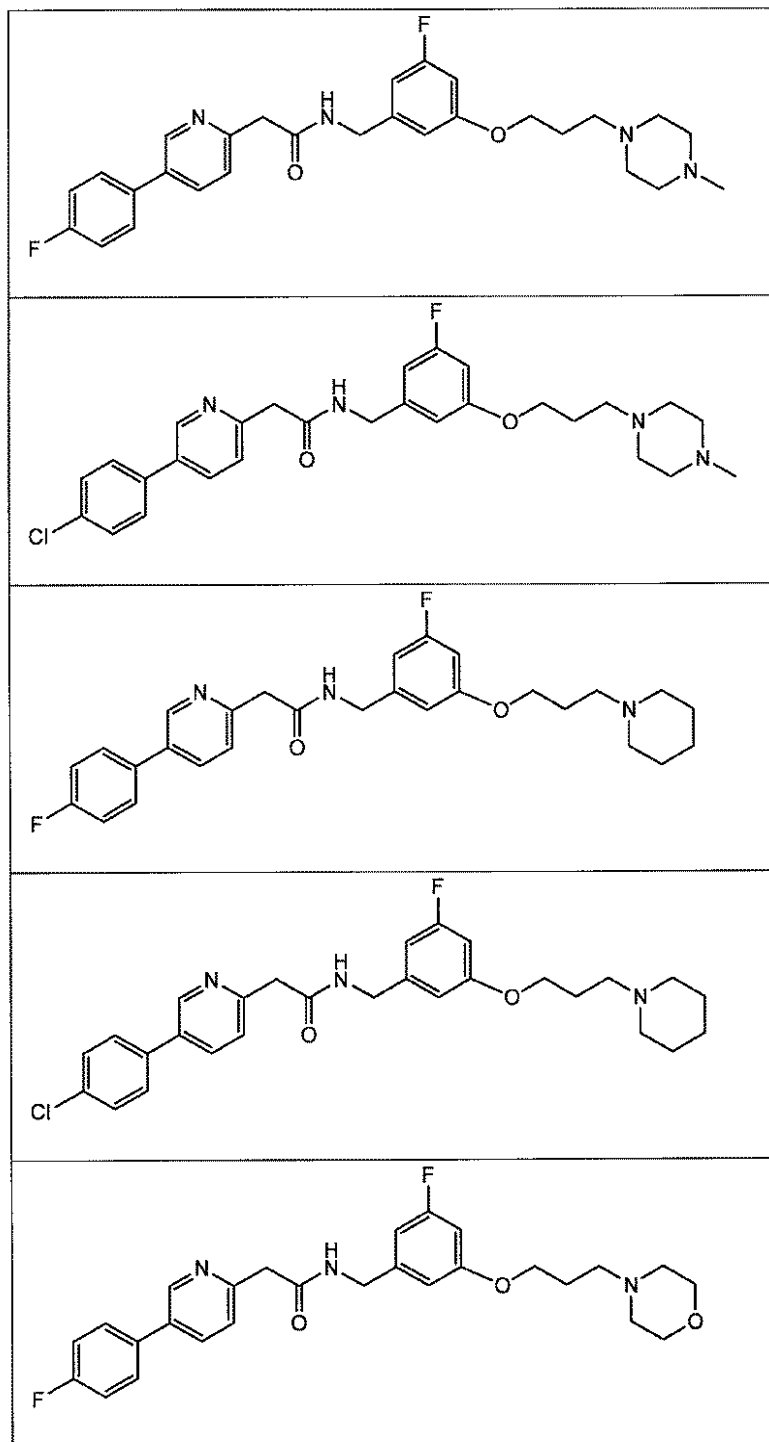


10

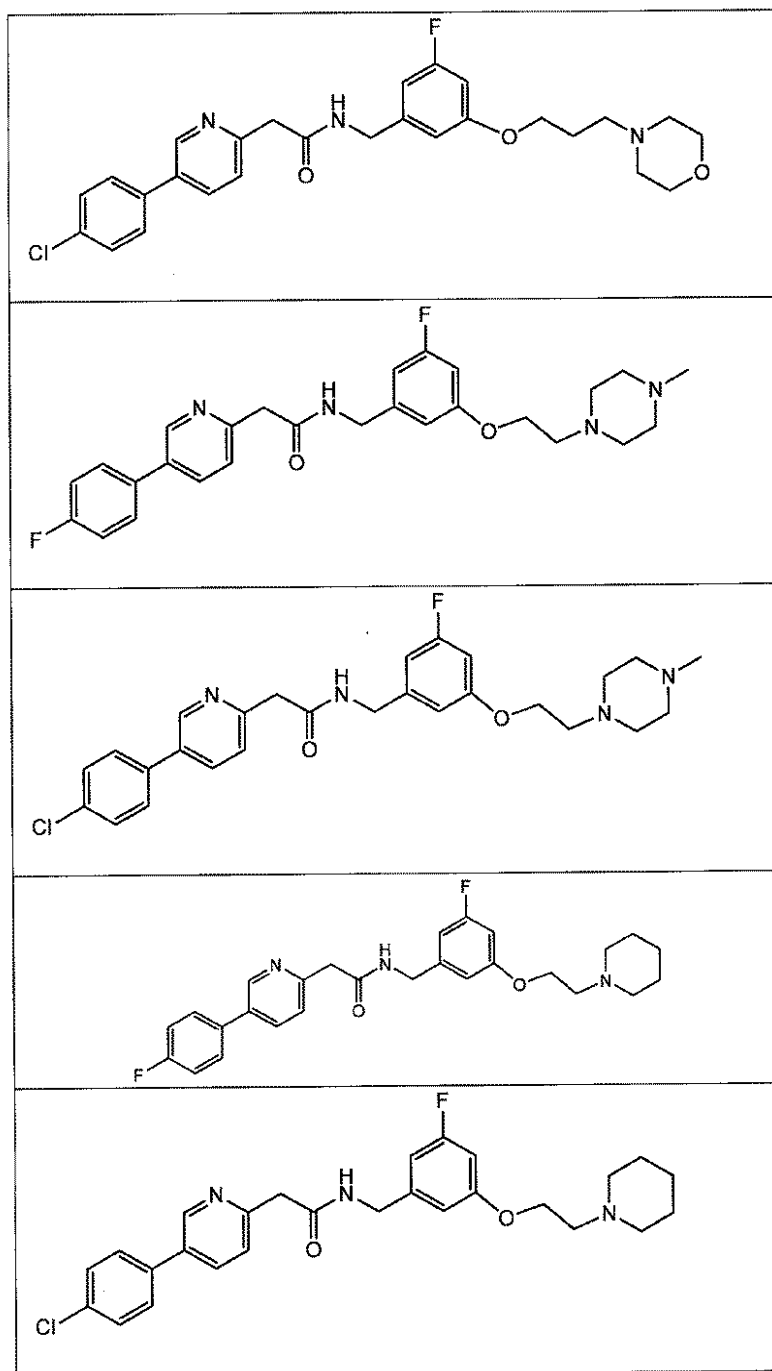
20

30

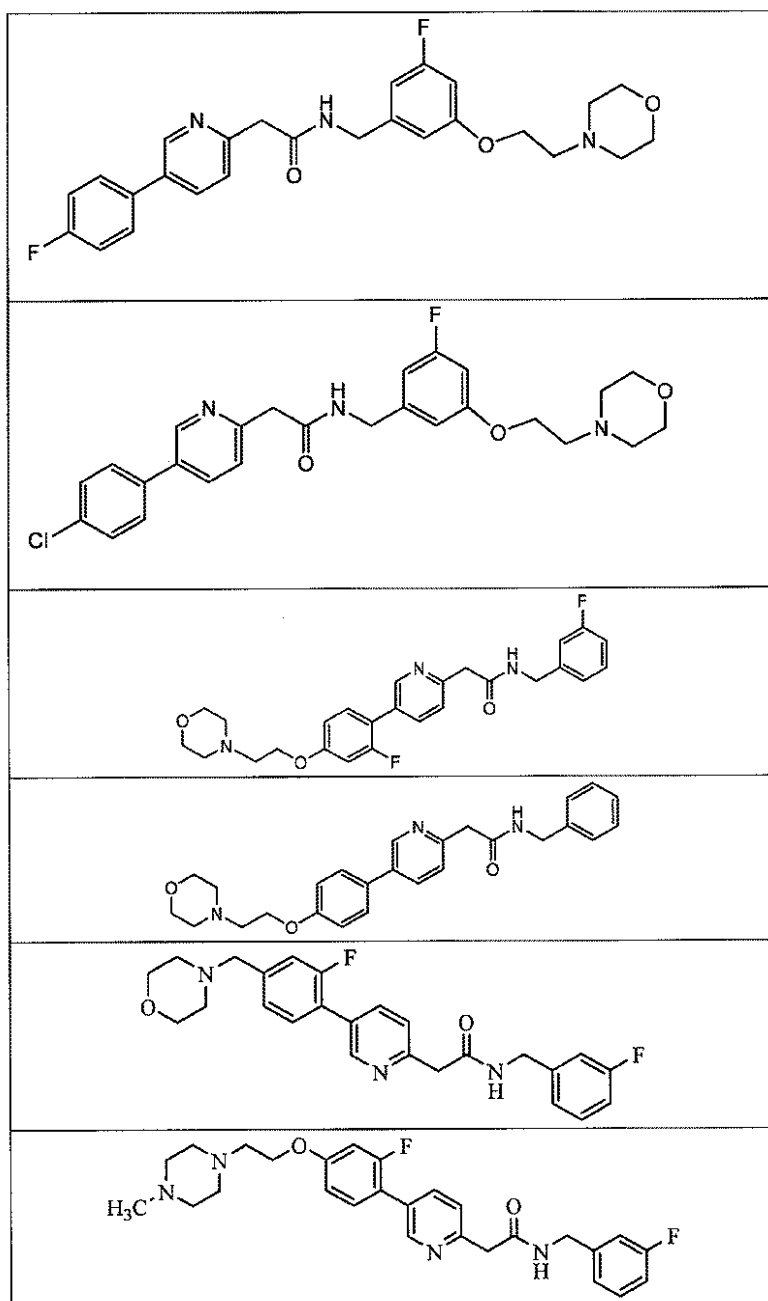
【化 2 4】



【化 2 5】



【化 2 6】



20

30

【化 2 9】

から選択される化合物である、化合物。

【請求項 10】

以下：

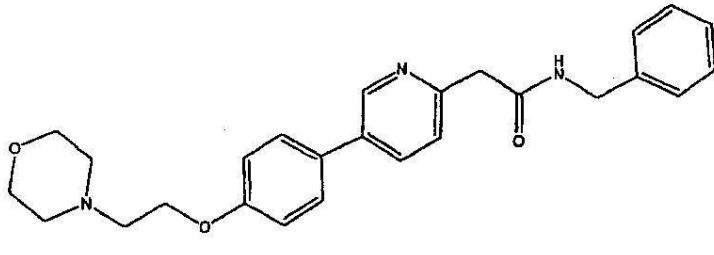
10

20

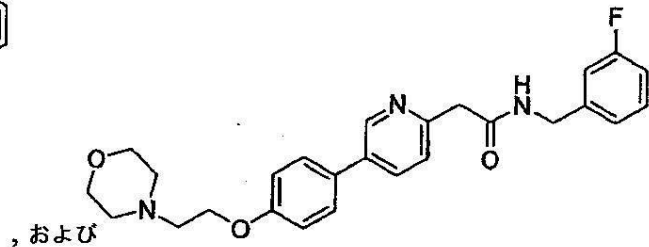
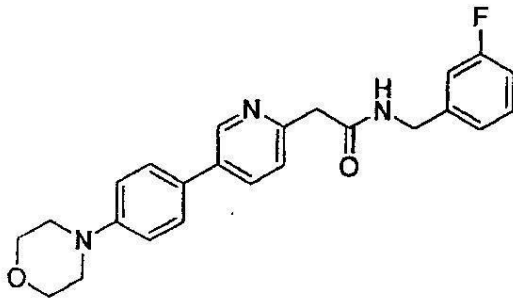
30

40

【化 3 0】



10



20

から選択される、化合物。

【請求項 1 1】

前記化合物が薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記化合物が酸付加塩である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記化合物が塩酸塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む、組成物。

【請求項 1 5】

細胞増殖性障害を予防もしくは処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な賦形剤の使用。

【請求項 1 6】

細胞増殖性障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な賦形剤の使用。

【請求項 1 7】

チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害を処置もしくは予防するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な賦形剤の使用。

【請求項 1 8】

前記チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害が、細胞増殖性障害である、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 1 9】

30

40

50

前記チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害が、癌、前癌、過剰増殖性障害もしくは微生物感染である、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 2 0】

前記微生物感染が、細菌性感染、真菌性感染、寄生虫性感染もしくはウイルス性感染である、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記細胞増殖性障害が、乾癬、糖尿病性網膜症、および黄斑変性から選択される過剰増殖性障害である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記細胞増殖性障害が、癌である、請求項 1 8 に記載の使用。

10

【請求項 2 3】

前記癌が、固形腫瘍である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記癌が、肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、脳の癌、肝臓癌、すい臓癌、前立腺癌、悪性黒色腫、または非黒色腫性の皮膚癌である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記癌が、血液性腫瘍、血液性悪性疾患、小児期の白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ性または皮膚起源のリンパ腫、急性または慢性の白血病、リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、プラズマ細胞新生物、リンパ球性新生物、あるいは A I D S に関連する癌である、請求項 2 2 に記載の使用。

20

【請求項 2 6】

前記細胞増殖性障害が、表皮嚢腫、類皮嚢腫、脂肪腫、腺腫、毛細血管性血管腫、皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成性腫瘍または形成異常塊である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記チロシンキナーゼが、S r c キナーゼまたは病巣接着キナーゼである、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 2 8】

細胞増殖性障害を予防もしくは処置するための請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

30

細胞増殖性障害を処置するための請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

チロシンキナーゼによって調節される疾患もしくは障害を処置もしくは予防するための請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害が、細胞増殖性障害である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害が、癌、前癌、過剰増殖性障害もしくは微生物感染である、請求項 3 0 に記載の組成物。

40

【請求項 3 3】

前記微生物感染が、細菌性感染、真菌性感染、寄生虫性感染もしくはウイルス性感染である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記細胞増殖性障害が、乾癬、糖尿病性網膜症、および黄斑変性から選択される過剰増殖性障害である、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記細胞増殖性障害が、癌である、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記癌が、固形腫瘍である、請求項 3 5 に記載の組成物。

50

【請求項 37】

前記癌が、肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、脳の癌、肝臓癌、すい臓癌、前立腺癌、悪性黒色腫、または非黒色腫性の皮膚癌である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記癌が、血液性腫瘍、血液性悪性疾患、小児期の白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ性または皮膚起源のリンパ腫、急性または慢性の白血病、リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、プラズマ細胞新生物、リンパ球性新生物、あるいは A I D S に関連する癌である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記細胞増殖性障害が、表皮嚢腫、類皮嚢腫、脂肪腫、腺腫、毛細血管性血管腫、皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成性腫瘍または形成異常塊である、請求項 31 に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(発明の背景)

癌は、米国において毎年 563,000 人より多い死者を出す、心臓疾患に次ぐ第二の主な死因である(非特許文献 1)。この疾患が早期に発見された場合は、手術および放射線治療が有効であり得るが、転移性疾患のための現行の薬物療法は大抵は待機的であり、そして長期的治療をめったに示さない。市場に入っている新しい化学療法さえも、患者の生存の向上は年単位よりむしろ月単位で評価され、そして、第一選択療法として既存する薬剤と組み合わせて、ならびに第二および第三選択療法として耐性腫瘍(resistant tumor)の処置において有効な新たな薬剤に対する必要性があり続けている。

20

【0002】

細胞増殖性障害および癌の改良された処置が当該分野において依然として必要である。

【非特許文献 1】UBS Warburg 「Disease Dynamics: The Cancer Market」, 2000 年 11 月 8 日

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

30

(発明の要旨)

本発明は、細胞増殖性障害を処置するための化合物およびその化合物を使用する方法に関連している。

【0004】

本発明の化合物は、薬学的物質として有用である。例えば、この化合物は哺乳動物を処置するための(例えば、ヒトおよび動物を処置するための)、抗増殖剤として有用であり得る。この化合物は制限なく使用され得る(例えば、抗癌剤、抗血管新生剤、抗転移剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤および/もしくは抗ウイルス剤として)。本発明の化合物は、例えば肺癌の処置において有用である。本発明の化合物はまた、例えば結腸癌の処置においても有用である。本発明の化合物はまた、例えば乳癌の処置においても有用である。

40

【0005】

本発明の化合物は、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患および障害の処置において有用である。例えば、本発明の化合物は、Src キナーゼによって調節される疾患および障害の処置において有用である。本発明の化合物はまた、病巣接着キナーゼ(focal adhesion kinase)(FAK)によって調節される疾患および障害の処置においても有用であり得る。

【0006】

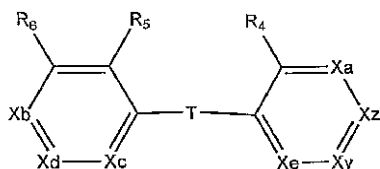
本発明の化合物としては、式 I:

【0007】

50

【化 1 4】

式 I



の化合物、およびその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが挙げられ、ここで：

T は、存在しないか（すなわち、これらの環が結合によってつながっている）、 CR_1
 R_{13} 、 $C(O)$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR_{14} 、 $C(R_{15}R_{16})C$
 $(R_{17}R_{18})$ 、 CH_2O もしくは OCH_2 であり；

X_y は、 CZ 、 CY 、 N もしくは $N-O$ であり；

X_z は、 CZ 、 CY 、 N もしくは $N-O$ であり；

X_y および X_z の少なくとも1つが CZ であり；

Y は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは
 C_6 ）アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、
 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、 O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル-アリールおよび O -ベンジルから選択され；

X_a は、 CR_a 、 N もしくは $N-O$ であり；

X_b は、 CR_b 、 N もしくは $N-O$ であり；

X_c は、 CR_c 、 N もしくは $N-O$ であり；

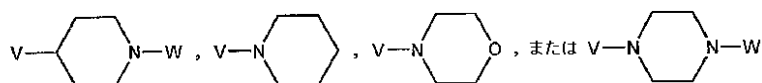
X_d は、 CR_d 、 N もしくは $N-O$ であり；

X_e は、 CR_e 、 N もしくは $N-O$ であり；

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、独立して、水素、ヒドロ
キシル、ハロゲン、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 ア
ルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4
アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、 O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、
 C_5 もしくは C_6 ）アルキル-アリール、 O -ベンジル、 C_1 アルキル- OH 、 C_2
アルキル- OH 、 C_3 アルキル- OH 、 C_4 アルキル- OH 、 C_5 アルキル- OH もし
くは C_6 アルキル- OH 、 C_1 アルキル- O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル、 C_2 アルキル- O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル、 C_3 アルキル- O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル、 C_4 アルキル- O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル、 C_5 アルキル- O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル
もしくは C_6 アルキル- O -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキ
ル、 $COOH$ 、 COO -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル、
 SO_2H 、 SO_2 -低級（ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もし
くは C_6 ）アルキル、ある
いは

【0008】

【化 1 5】



であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 ア
ルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル-アリール、 C_2 アルキル-
アリール、 C_3 アルキル-アリール、 C_4 アルキル-アリール、 C_5 アルキル-アリール
もしくは C_6 アルキル-アリールであり；

V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2$
 $-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ であり；

10

20

30

40

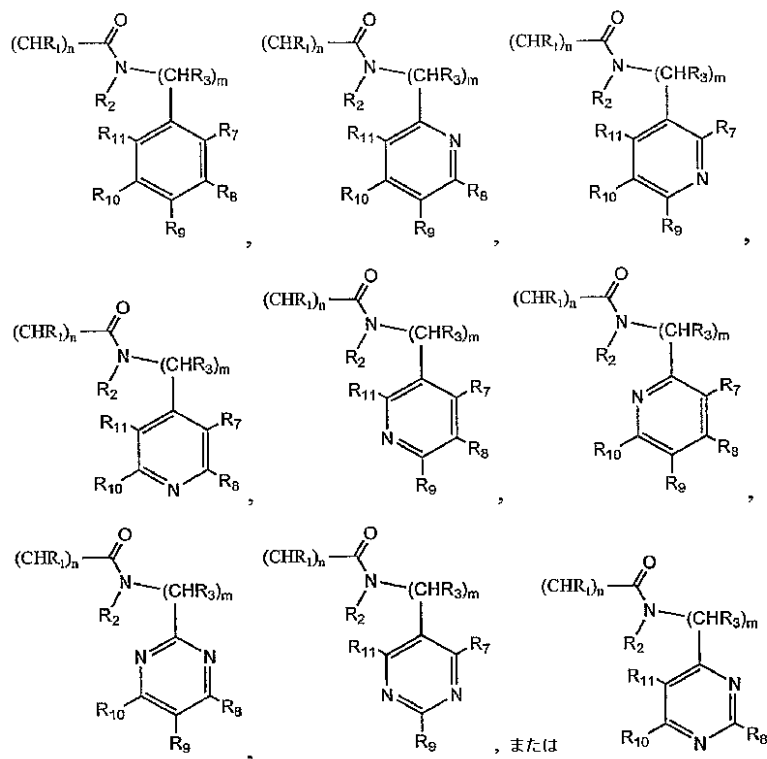
50

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} は、独立して、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルであり；

Z は： $(CHR_1)_n - C(O) - NR_2 (CHR_3)_m - Ar$ であり、ここで、Ar は置換もしくは非置換アリールあるいは窒素含有のヘテロアリール基（例えば、ベンゼン、ピリジンもしくはピリミジン）である。例えば、Z は：

【0009】

【化16】



10

20

であり、ここで、

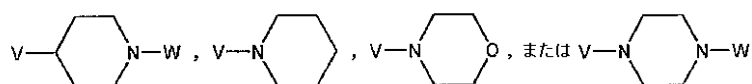
R_1 、 R_2 および R_3 は、独立して H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルであり；

n および m は、独立して 0、1 もしくは 2 であり；

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル - アリール、O - ベンジル、 C_1 アルキル - OH、 C_2 アルキル - OH、 C_3 アルキル - OH、 C_4 アルキル - OH、 C_5 アルキル - OH もしくは C_6 アルキル - OH、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6 アルキル - O - C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6 アルキル、

【0010】

【化17】



であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；

30

40

50

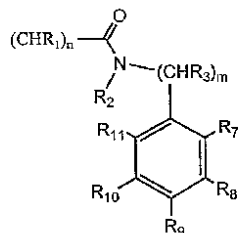
Vは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0011】

本発明の特定の実施形態において、Zは

【0012】

【化18】



10

である。

【0013】

本発明の特定の化合物は、化合物1～136および137から選択される。例えば、本発明の化合物は、

【0014】

【化19】

化合物 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

20

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,
36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,
61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,
86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107,
108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,
126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, または 137

である。

【0015】

本発明の化合物としては、化合物33、38、40、76、133、134、136および137が挙げられる。

30

【0016】

式Iの特定の化合物において、 X_a 、 X_b 、 X_c 、 X_d および X_e のうち少なくとも1つはNである。

【0017】

例えば、式Iの化合物において、 X_a はNであり、 X_b 、 X_c 、 X_d および X_e の各々はCである。

【0018】

式Iの特定の化合物において、 X_y はCYであり、 X_z はCZである。

【0019】

例えば、式Iの特定の化合物において、Yは水素である。

40

【0020】

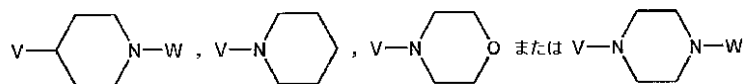
式Iの特定の化合物において、 R_b は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。例えば、 R_b はメトキシもしくはエトキシである。式Iの特定の化合物において、 R_b は水素である。式Iの他の化合物において、 R_b は、F、Cl、BrおよびIから選択される。

【0021】

式Iの他の化合物において、 R_b は、

【0022】

【化 2 0】



であり、ここで、Wは、HあるいはC₁アルキル、C₂アルキル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキルもしくはC₆アルキル、C₁アルキル-アリール、C₂アルキル-アリール、C₃アルキル-アリール、C₄アルキル-アリール、C₅アルキル-アリールもしくはC₆アルキル-アリールであり；そしてVは、結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-O-CH₂-、-OCH₂CH₂-もしくは-OCH₂CH₂CH₂-である。例えば、Vは結合である。式Iの特定の化合物において、Wは

10

【0 0 2 3】

式Iの特定の化合物において、R_cは、C₁アルコキシ、C₂アルコキシ、C₃アルコキシ、C₄アルコキシ、C₅アルコキシもしくはC₆アルコキシである。例えば、R_cはメトキシもしくはエトキシである。式Iの他の化合物において、R_cは、水素、F、Cl、BrもしくはIである。

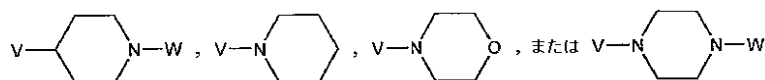
【0 0 2 4】

式Iの他の化合物において、R_cは、

【0 0 2 5】

20

【化 2 1】



であり、ここで、Wは、HあるいはC₁アルキル、C₂アルキル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキルもしくはC₆アルキル、C₁アルキル-アリール、C₂アルキル-アリール、C₃アルキル-アリール、C₄アルキル-アリール、C₅アルキル-アリールもしくはC₆アルキル-アリールであり；そしてVは、結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-O-CH₂-、-OCH₂CH₂-もしくは-OCH₂CH₂CH₂-である。

30

【0 0 2 6】

例えば、Vは結合である。式Iの特定の化合物において、Wは水素である。式Iの他の化合物において、Wは、C₁アルキル、C₂アルキル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキルもしくはC₆アルキルである。

【0 0 2 7】

式Iの特定の化合物において、R_dは、C₁アルコキシ、C₂アルコキシ、C₃アルコキシ、C₄アルコキシ、C₅アルコキシもしくはC₆アルコキシである。例えば、R_dはメトキシもしくはエトキシである。式Iの他の化合物において、R_dは、水素、F、Cl、BrもしくはIである。

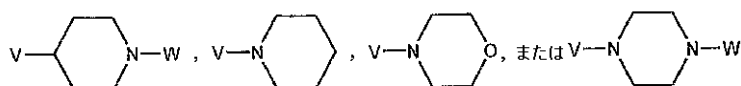
【0 0 2 8】

40

式Iの他の化合物において、R_dは、

【0 0 2 9】

【化 2 2】



であり、ここで、Wは、HあるいはC₁アルキル、C₂アルキル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキルもしくはC₆アルキル、C₁アルキル-アリール、C₂アルキル-アリール、C₃アルキル-アリール、C₄アルキル-アリール、C₅アルキル-アリールもしくはC₆アルキル-アリールであり；そしてVは、結合、-CH₂-、-CH₂CH

50

$-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【 0 0 3 0 】

例えば、V は結合である。式 I の特定の化合物において、W は水素である。式 I の他の化合物において、W は、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルである。

【 0 0 3 1 】

本発明は、式 I の化合物の溶媒和物を含む。

【 0 0 3 2 】

本発明はまた、式 I の化合物の水和物も含む。

10

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、式 I の化合物の酸付加塩も含む。例えば、塩酸塩。

【 0 0 3 4 】

本発明はまた、式 I の化合物のプロドラッグも含む。

【 0 0 3 5 】

本発明はまた、式 I の化合物の薬学的に受容可能な塩も含む。

【 0 0 3 6 】

本発明はまた、式 I の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な賦形剤の組成物も含む。

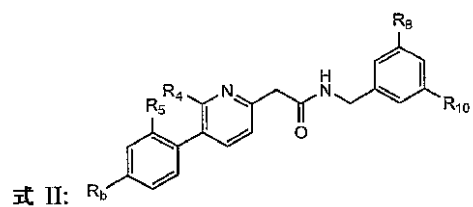
【 0 0 3 7 】

20

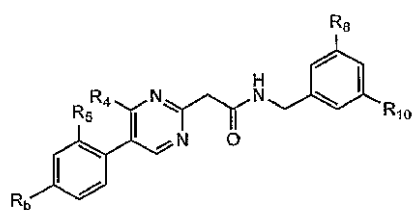
本発明は、式 I I ~ X I I I :

【 0 0 3 8 】

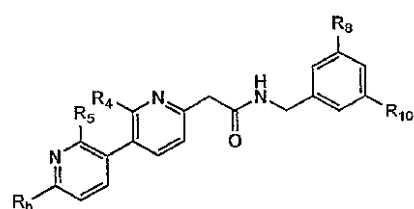
【化 2 3】



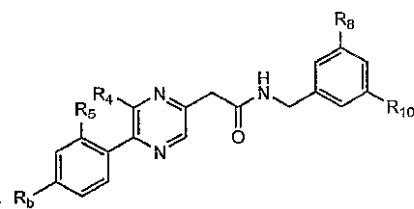
; 式 III:



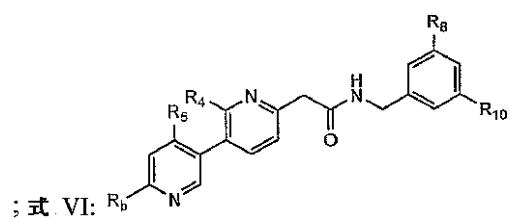
; 式 IV:



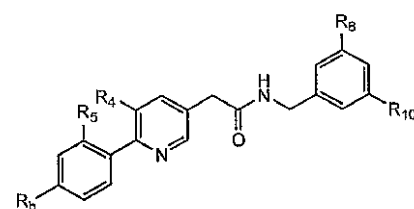
; 式 V:



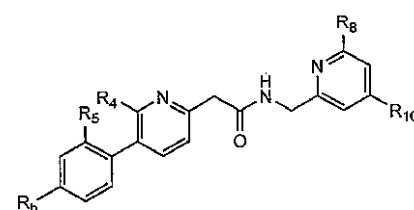
;



; 式 VII:



; 式 VIII:



; 式 IX:

【 0 0 3 9 】

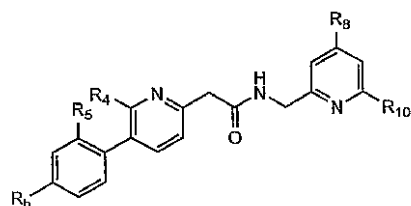
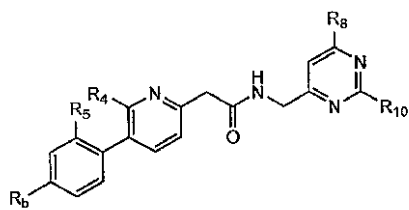
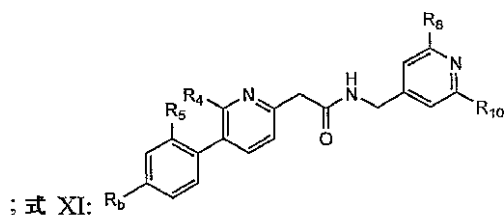
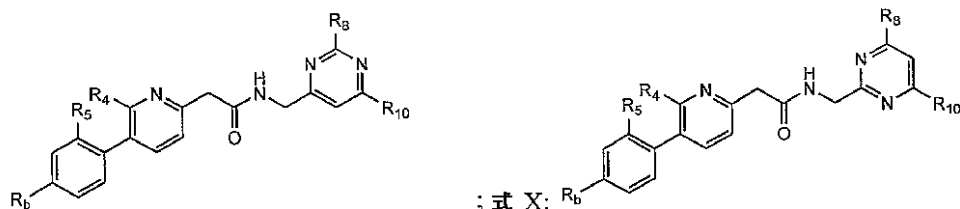
10

20

30

40

【化 2 4】

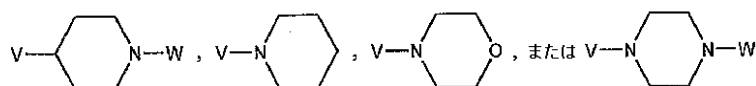


の構造を有する式 I の化合物、あるいはその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグに関連しており、ここで：

R_b 、 R_4 、 R_5 、 R_8 および R_{10} は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、 O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル - アリール、 O - ベンジル、 C_1 アルキル - OH 、 C_2 アルキル - OH 、 C_3 アルキル - OH 、 C_4 アルキル - OH 、 C_5 アルキル - OH もしくは C_6 アルキル - OH 、 C_1 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_2 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_3 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_4 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_5 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキルもしくは C_6 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 $COOH$ 、 COO - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 SO_2H 、 SO_2 - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、

【0040】

【化 2 5】



であり、ここで、 W は、 H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり、そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$

2 -、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【0041】

例えば、式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの化合物において、 R_8 は、水素、F、Cl、Br もしくは I である。例えば、 R_8 は F である。特定の化合物において、 R_8 は H である。

【0042】

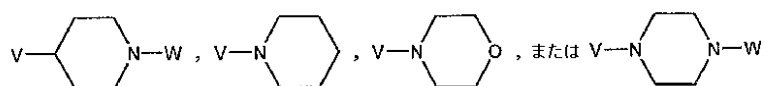
式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの特定の化合物において、 R_b は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。例えば、 R_b はメトキシもしくはエトキシである。

【0043】

式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの特定の化合物において、 R_b は、水素、Cl、Br もしくは I である。他の化合物において、式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの化合物において、 R_b は、

【0044】

【化26】



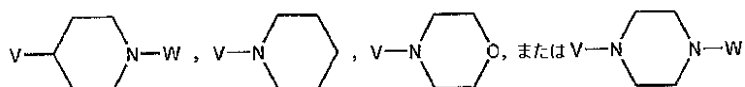
であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリール
20
もしくは C_6 アルキル - アリールであり、そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【0045】

式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの特定の化合物において、 R_4 は、水素、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、F、Cl、Br もしくは I である。他の化合物において、式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの化合物において、 R_4 は、

【0046】

【化27】



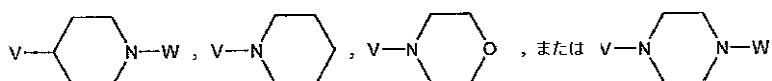
であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリール
40
もしくは C_6 アルキル - アリールであり；そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【0047】

式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの特定の化合物において、 R_5 は、水素、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、F、Cl、Br もしくは I である。他の化合物において、式ⅠⅠ～ⅠⅠⅠⅠの化合物において、 R_5 は、

【0048】

【化28】



であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 ア

10

20

30

40

50

ルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；そしてVは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【0049】

式II～XIIの特定の化合物において、 R_{10} は、水素、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、F、Cl、BrもしくはIである。例えば、 R_{10} はメトキシ、エトキシもしくはイソブトキシである。

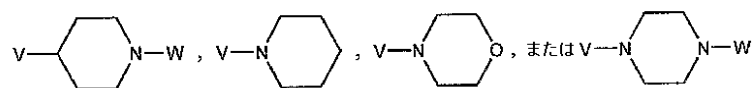
10

【0050】

式II～XIIの他の化合物において、 R_{10} は、

【0051】

【化29】



であり、ここで、Wは、Hあるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；そしてVは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

20

【0052】

例えば、式II～XIIの化合物において、Wは、水素あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルである。

【0053】

本発明の特定の化合物としては、式IIの化合物が挙げられる。

【0054】

本発明は、式II～XIIのうちの1つの化合物の溶媒和物に関連している。本発明はまた、式II～XIIのうちの1つの化合物の水和物にも関連している。

30

【0055】

本発明はまた、式II～XIIのうちの1つの化合物の酸付加塩にも関連している。例えば、塩酸塩。

【0056】

さらに、本発明は、式II～XIIのうちの1つの化合物のプロドラッグに関連している。

【0057】

本発明はまた、式II～XIIのうちの1つの化合物の薬学的に受容可能な塩にも関連している。

40

【0058】

本発明は、式I～XIIのうちの1つの化合物および少なくとも1つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む組成物を含む。

【0059】

本発明の特定の化合物は、非-ATP競合性キナーゼインヒビターである。

【0060】

本発明はまた、式I～XIIのうちの1つの化合物、あるいはそれらの塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ、および少なくとも1つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を、それを必要とする被験体に投与することで、細胞増殖性障害を予防もしくは処置する方法も含む。

50

【 0 0 6 1 】

例えば、この細胞増殖性障害は、前癌もしくは癌である。本発明の化合物によって処置もしくは予防される細胞増殖性障害は、癌（例えば、結腸癌もしくは肺癌）であり得る。

【 0 0 6 2 】

本発明の化合物によって処置もしくは予防される細胞増殖性障害は、過剰増殖性障害であり得る。

【 0 0 6 3 】

本発明の化合物によって処置もしくは予防される細胞増殖性障害は、乾癬（*psoriasis*）であり得る。

【 0 0 6 4 】

例えば、細胞増殖性障害の処置もしくは予防は、チロシンキナーゼの阻害によって起こり得る。例えば、このチロシンキナーゼは *Src* キナーゼもしくは病巣接着キナーゼ（*FAK*）であり得る。

【 0 0 6 5 】

本発明は、式 I もしくは式 I I ~ X I I I のうちの 1 つの化合物、あるいはそれらの塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ、および少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与することで、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害を処置もしくは予防する方法に関連している。例えば、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害は、癌、前癌、過剰増殖性障害もしくは微生物感染である。例えば、この化合物は式 I もしくは式 I I の化合物である。

【 0 0 6 6 】

本発明の薬学的組成物は、キナーゼ経路を調節し得る。例えば、このキナーゼ経路は、*Src* キナーゼ経路もしくは病巣接着キナーゼ経路である。

【 0 0 6 7 】

本発明の薬学的組成物は、キナーゼを直接調節し得る。例えば、このキナーゼは、*Src* キナーゼもしくは病巣接着キナーゼである。

【 0 0 6 8 】

本発明の特定の薬学的組成物は、非 - A T P 競合性キナーゼインヒビターである。

【 0 0 6 9 】

本発明の化合物はまた、微生物感染（例えば、細菌性、真菌性、寄生虫性もしくはウイルス性感染）を処置もしくは予防するのにも有用である。

【 0 0 7 0 】

本発明の特定の薬学的組成物は、

【 0 0 7 1 】

【 化 3 0 】

化合物 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, および 137

から選択される化合物を含む。例えば、この薬学的組成物は、化合物 33、38、40、76、133、134、136 もしくは 137 を含む。

【 0 0 7 2 】

本発明の特定の薬学的組成物は、表 2 に列挙する化合物から選択される化合物を含む。

【 0 0 7 3 】

本発明の化合物は、薬学的物質として使用され得る。例えば、本発明の化合物は、ヒトおよび／もしくは動物を処置するために（例えば、ヒトおよび／もしくは他の哺乳動物を

10

20

30

40

50

処置するために)抗増殖剤として使用される。この化合物は、制限なしに使用され得る(例えば、抗癌剤、抗血管新生剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤および/もしくは抗ウイルス剤として)。さらに、この化合物は、他の細胞増殖に関連する障害(例えば、糖尿病性網膜症、黄斑変性および乾癬(p s o r i a s e s))に使用され得る。抗癌剤は抗転移剤を含む。

【0074】

薬学的物質として使用される本発明の化合物は、化合物1~136および137から選択され得る。例えば、薬学的物質として使用される本発明の化合物は、

【0075】

【化31】

10

化合物1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,
43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,
68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,
93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112,
113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130,

【0076】

【化32】

20

131, 132, 133, 134, 135, 136, または137

である。例えば、薬学的物質として使用される本発明の化合物は、化合物33、38、40、76、133、134、136および137から選択される。

【0077】

特定の薬学的物質は、表2に列挙する化合物から選択される化合物を含む。

【0078】

本発明の一つの局面において、本発明の化合物(例えば、式Iもしくは式II~XIIのうちの1つの化合物)は、被験体の細胞増殖性障害を処置もしくは予防するために使用される。実施形態の一つの局面において、この細胞増殖性障害は前癌もしくは癌である。実施形態の別の局面において、この細胞増殖性障害は過剰増殖性障害である。別の実施形態において、細胞増殖性障害、癌もしくは過剰増殖性障害の予防もしくは処置は、キナーゼの阻害によって生じる。別の実施形態において、細胞増殖性障害、癌もしくは過剰増殖性障害の予防もしくは処置は、チロシンキナーゼの阻害によって生じる。別の実施形態において、細胞増殖性障害、癌もしくは過剰増殖性障害の予防もしくは処置は、Srcキナーゼもしくは病巣接着キナーゼ(FAK)の阻害によって生じる。別の実施形態において、被験体は哺乳動物である。好ましくは、被験体はヒトである。

30

【0079】

本発明はまた、被験体の癌もしくは増殖性障害を処置もしくは予防する方法に関しても叙述されており、この方法は、有効量の本発明の化合物(例えば、式Iもしくは式II~XIIのうちの1つの化合物)を投与する工程を包含する。例えば、本発明の化合物はキナーゼインヒビターであり得る。本発明の化合物は、非-ATP競合性キナーゼインヒビターであり得る。本発明の化合物は、キナーゼを直接阻害し得るか、もしくはキナーゼ経路に影響を与え得る。

40

【0080】

上記の説明は、以下の詳細な説明が理解され得る目的で、そして当該分野への本貢献がより良く認識され得る目的で本発明のより重要な特色をやや広範に述べる。本発明の他の目的および特色は、実施例と関連して考慮される以下の詳細な説明から明らかとなる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0081】

50

(発明の詳細な説明)

本発明の1つ以上の実施形態の詳細が以下に付随する説明内で述べられている。本発明の実施もしくはテストにおいて本明細書に記載されている方法および材料と同様または同等の任意の方法および材料が使用され得るが、好ましい方法および材料がここで記載される。本発明の他の特性、目的および利点がこの説明から明らかとなる。本明細書において、文脈が明白にそうでないと指図しない限り、単数形はまた複数形も含む。そうでないと定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。不一致の場合には、本明細書が支配する。

【0082】

10

本発明は、細胞増殖性障害を処置するための化合物および化合物を使用する方法に関連している。

【0083】

本発明の化合物は、ヒトおよび動物を処置するための(特に、ヒトおよび他の哺乳動物を処置するための)薬学的物質として(特に抗増殖剤として)有用である。この化合物は制限なく使用され得る(例えば、抗癌剤、抗血管新生剤、抗転移剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤および/もしくは抗ウイルス剤として)。この化合物は、他の細胞増殖に関連する障害(例えば、乾癬(p s o r i a s e s))に使用され得る。

【0084】

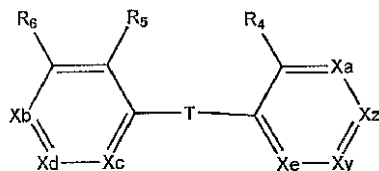
本発明の化合物は、式I:

20

【0085】

【化33】

式I



の化合物、およびその塩を含み、ここで:

Tは、存在しないか(すなわち、これらの環が結合によってつながっている)、C R₁₂ R₁₃、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂、N R₁₄、C(R₁₅ R₁₆) C(R₁₇ R₁₈)、CH₂OもしくはOCH₂であり;

30

X_yは、C Z、C Y、NもしくはN-Oであり;

X_zは、C Z、C Y、NもしくはN-Oであり;

X_yおよびX_zの少なくとも1つがC Zであり;

Yは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅もしくはC₆)アルキル、C₁アルコキシ、C₂アルコキシ、C₃アルコキシ、C₄アルコキシ、C₅アルコキシもしくはC₆アルコキシ、O-低級(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅もしくはC₆)アルキル-アリールおよびO-ベンジルから選択され;

X_aは、C R_aもしくはNあるいはN-Oであり;

40

X_bは、C R_b、NもしくはN-Oであり;

X_cは、C R_cもしくはNあるいはN-Oであり;

X_dは、C R_dもしくはNあるいはN-Oであり;

X_eは、C R_e、NもしくはN-Oであり;

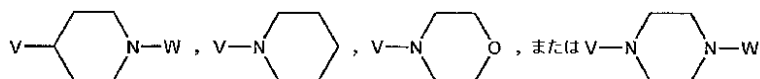
R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R₄、R₅、およびR₆は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁アルキル、C₂アルキル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキルもしくはC₆アルキル、C₁アルコキシ、C₂アルコキシ、C₃アルコキシ、C₄アルコキシ、C₅アルコキシもしくはC₆アルコキシ、O-低級(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅もしくはC₆)アルキル-アリール、O-ベンジル、C₁アルキル-OH、C₂アルキル-OH、C₃アルキル-OH、C₄アルキル-OH、C₅アルキル-OHもしくは

50

C₆ アルキル - OH、C₁ アルキル - O - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル、C₂ アルキル - O - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル、C₃ アルキル - O - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル、C₄ アルキル - O - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル、C₅ アルキル - O - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル もしくは C₆ アルキル - O - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル、COOH、COO - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル、SO₂H、SO₂ - 低級 (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ もしくは C₆) アルキル、

【0086】

【化34】



10

であり、ここで、Wは、HあるいはC₁ アルキル、C₂ アルキル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキルもしくはC₆ アルキル、C₁ アルキル - アリール、C₂ アルキル - アリール、C₃ アルキル - アリール、C₄ アルキル - アリール、C₅ アルキル - アリール もしくはC₆ アルキル - アリールであり；

Vは、結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-O-CH₂-、-OCH₂CH₂- もしくは -OCH₂CH₂CH₂- であり；

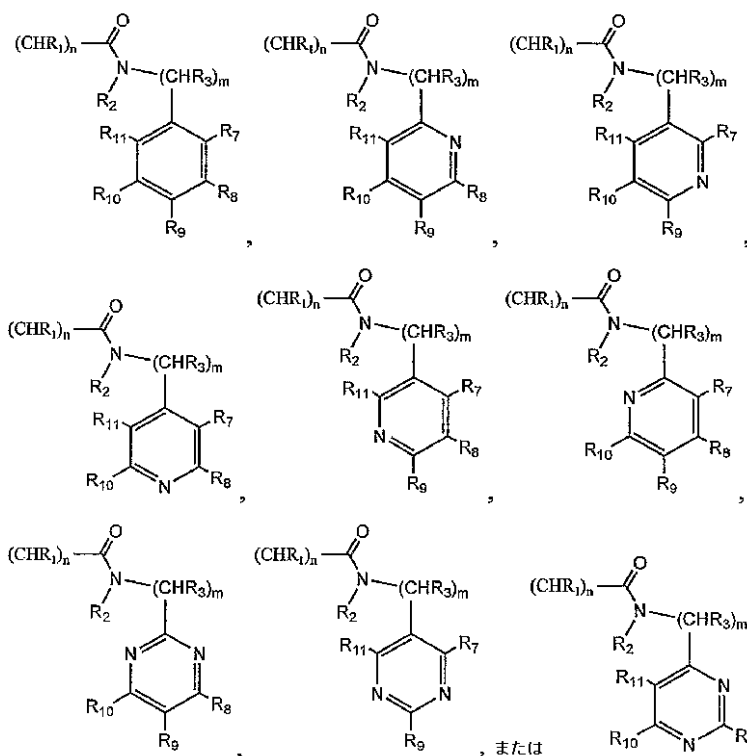
R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇ および R₁₈ は、独立して、HあるいはC₁ アルキル、C₂ アルキル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキルもしくはC₆ アルキルであり；

20

Zは、(CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Arであり、ここで、Arは置換もしくは非置換アリールあるいは窒素含有のヘテロアリール基（例えば、ベンゼン、ピリジンもしくはピリミジン）である。例えば、Zは：

【0087】

【化35】



30

40

であり、ここで、R₁、R₂ および R₃ は、独立してHあるいはC₁ アルキル、C₂ アルキル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキルもしくはC₆ アルキルであり；

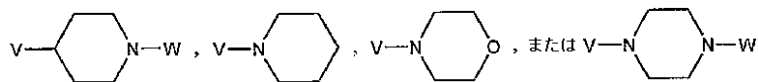
nおよびmは、独立して0、1もしくは2であり；R₇、R₈、R₉、R₁₀ および R

50

$_{11}$ は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、 O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル - アリール、 O - ベンジル、 C_1 アルキル - OH 、 C_2 アルキル - OH 、 C_3 アルキル - OH 、 C_4 アルキル - OH 、 C_5 アルキル - OH もしくは C_6 アルキル - OH 、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6 アルキル - O - C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6 アルキル、

【 0 0 8 8 】

【 化 3 6 】



10

であり、ここで、 W は、 H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；

V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

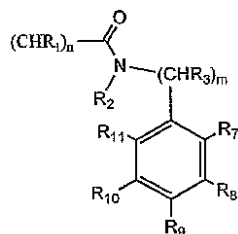
【 0 0 8 9 】

本発明の特定の化合物において、 Z は、

20

【 0 0 9 0 】

【 化 3 7 】



である。

30

【 0 0 9 1 】

本発明の特定の化合物は、化合物 1 ~ 136 および 137 から選択される。例えば、本発明の化合物は、

【 0 0 9 2 】

【 化 3 8 】

化合物 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,

36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,

61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,

86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107,

108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,

126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, または 137

40

である。

【 0 0 9 3 】

本発明の化合物としては、化合物 33、38、40、76、133、134、136 および 137 が挙げられる。

【 0 0 9 4 】

式 I の特定の化合物において、 X_a 、 X_b 、 X_c 、 X_d および X_e のうち少なくとも 1 つは N である。

50

【 0 0 9 5 】

例えば、式 I の化合物において、 X_a は N であり、 X_b 、 X_c 、 X_d および X_e の各々は C R である。

【 0 0 9 6 】

式 I の特定の化合物において、 X_y は C Y であり、 X_z は C Z である。

【 0 0 9 7 】

例えば、式 I の特定の化合物において、Y は水素である。

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物は、多種の官能基を許容し得るので、これらを合成するために、種々の置換された出発材料が使用され得る。本明細書中に記載されている合成は、特定の場

10

【 0 0 9 9 】

式 I の特定の化合物において、 R_b は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。例えば、 R_b はメトキシもしくはエトキシである。式 I の特定の化合物において、 R_b は水素である。式 I の他の化合物において、 R_b は、F、Cl、Br および I から選択される。例えば、 R_b は F である。

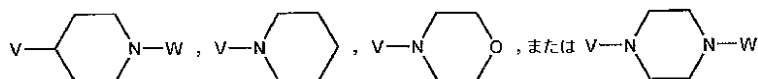
【 0 1 0 0 】

式 I の他の化合物において、 R_b は、

20

【 0 1 0 1 】

【 化 3 9 】



であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。例えば、V は結合である。式 I の特定の化合物において、V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の化合物において、V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

30

【 0 1 0 2 】

式 I の特定の化合物において、W は水素である。他の化合物において、W は、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルである。いくつかの化合物において、W はメチルである。

【 0 1 0 3 】

式 I の特定の化合物において、 R_c はハロゲンであり、例えば、 R_c は F、Cl、Br もしくは I である。いくつかの化合物において、 R_c は F である。他の化合物において、 R_c は Cl である。

40

【 0 1 0 4 】

いくつかの化合物において、 R_c は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。いくつかの化合物において、 R_c はメトキシもしくはエトキシである。いくつかの実施形態において、 R_c はエトキシである。

【 0 1 0 5 】

式 I の他の化合物において、 R_c は水素である。

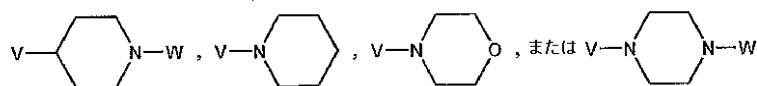
50

【 0 1 0 6 】

式 I の他の化合物において、 R_c は、

【 0 1 0 7 】

【 化 4 0 】



であり、ここで、 W は、 H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル-アリール、 C_2 アルキル-アリール、 C_3 アルキル-アリール、 C_4 アルキル-アリール、 C_5 アルキル-アリール
10
もしくは C_6 アルキル-アリールであり； V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの化合物において、 V は結合である。他の化合物において、 V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の化合物において、 V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【 0 1 0 8 】

式 I のいくつかの化合物において、 W は水素である。他の化合物において、 W は、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アル
20
キルである。特定の化合物において、 W はメチルである。

【 0 1 0 9 】

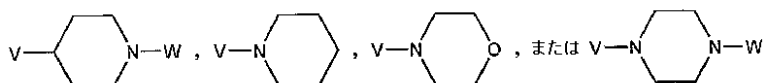
式 I の特定の化合物において、 R_b は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコ
キシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。例えば、 R_b は
メトキシもしくはエトキシである。式 I の特定の化合物において、 R_b は水素である。式
I の他の化合物において、 R_b は、 F 、 Cl 、 Br および I から選択される。例えば、 R_b
は F である。

【 0 1 1 0 】

式 I の他の化合物において、 R_b は、

【 0 1 1 1 】

【 化 4 1 】



であり、ここで、 W は、 H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アル
キル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル-アリール、 C_2 アルキル-
アリール、 C_3 アルキル-アリール、 C_4 アルキル-アリール、 C_5 アルキル-アリール
もしくは C_6 アルキル-アリールであり；そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$
40
である。例えば、 V は結合である。式 I の特定の化合物において、 V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の化合物において、 V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【 0 1 1 2 】

式 I の特定の化合物において、 W は水素である。他の化合物において、 W は、 C_1 アル
キル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル
である。いくつかの化合物において、 W はメチルである。

【 0 1 1 3 】

式 I の特定の化合物において、 R_d はハロゲンであり、例えば、 R_d は F 、 Cl 、 Br
もしくは I である。いくつかの化合物において、 R_d は F である。他の化合物において、
 R_d は Cl である。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 4 】

いくつかの化合物において、 R_d は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。いくつかの化合物において、 R_d はメトキシもしくはエトキシである。いくつかの実施形態において、 R_d はエトキシである。

【 0 1 1 5 】

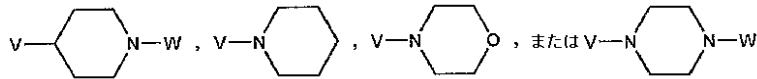
式 I の他の化合物において、 R_d は水素である。

【 0 1 1 6 】

式 I の他の化合物において、 R_d は、

【 0 1 1 7 】

【 化 4 2 】



であり、ここで、 W は、 H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり； V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの化合物において、 V は結合である。他の化合物において、 V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の化合物において、 V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【 0 1 1 8 】

式 I のいくつかの化合物において、 W は水素である。他の化合物において、 W は、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルである。特定の化合物において、 W はメチルである。

【 0 1 1 9 】

本発明は、式 I I ~ X I I I :

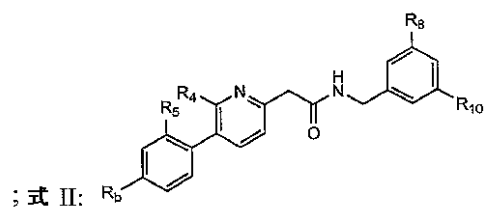
【 0 1 2 0 】

10

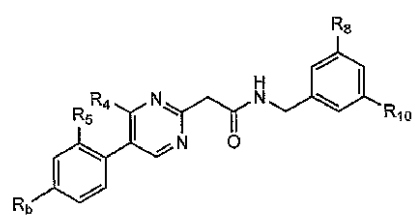
20

30

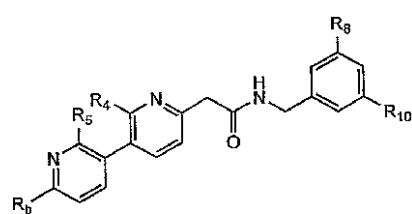
【化 4 3】



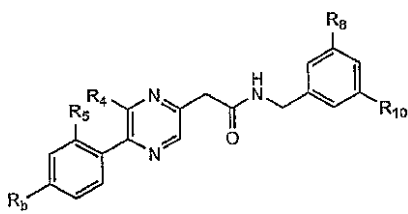
； 式 III:



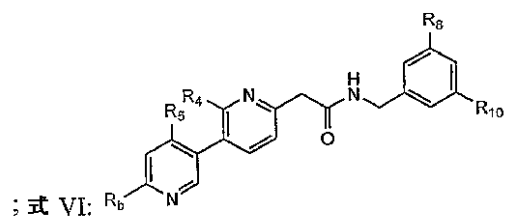
10



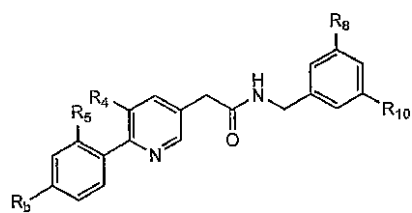
； 式 V:



20

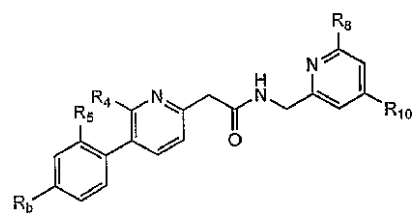


； 式 VII:



； 式 VIII:

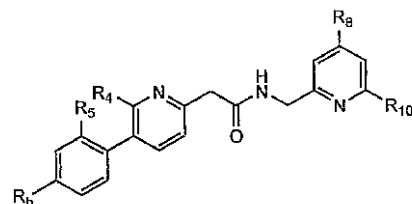
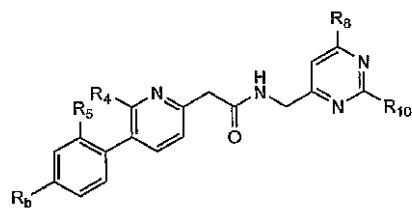
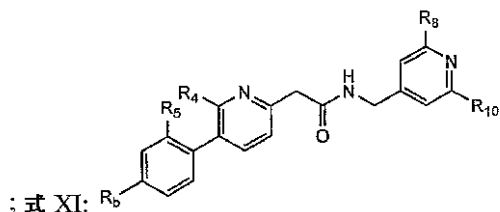
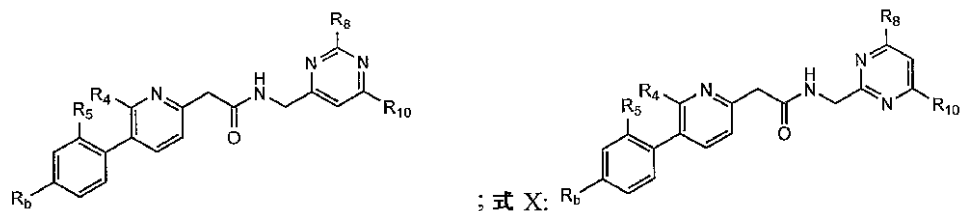
30



； 式 IX:

【 0 1 2 1 】

【化 4 4】

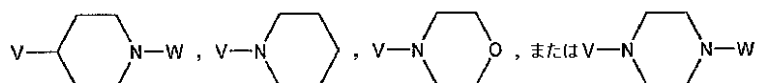


の構造を有する式 I の化合物、あるいはその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグに関連しており、ここで：

R_b 、 R_4 、 R_5 、 R_8 および R_{10} は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、 O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル - アリール、 O - ベンジル、 C_1 アルキル - OH 、 C_2 アルキル - OH 、 C_3 アルキル - OH 、 C_4 アルキル - OH 、 C_5 アルキル - OH もしくは C_6 アルキル - OH 、 C_1 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_2 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_3 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_4 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 C_5 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキルもしくは C_6 アルキル - O - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 $COOH$ 、 COO - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、 SO_2H 、 SO_2 - 低級 (C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 もしくは C_6) アルキル、

【 0 1 2 2】

【化 4 5】



であり、ここで、 W は、 H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり、そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$

$-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

【0123】

例えば、式ⅠⅠ～ⅩⅠⅠⅠの化合物において、 R_8 は、水素、F、Cl、Br もしくは I である。例えば、 R_8 は F である。特定の化合物において、 R_8 は H である。

【0124】

式ⅠⅠ～ⅩⅠⅠⅠの特定の化合物において、 R_b は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。例えば、 R_b はメトキシもしくはエトキシである。特定の化合物において、 R_b はエトキシである。特定の化合物において、 R_b は水素である。

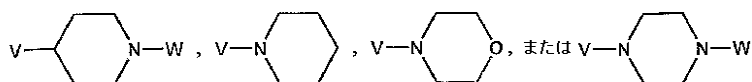
10

【0125】

式ⅠⅠ～ⅩⅠⅠⅠの特定の化合物において、 R_b は、Cl、Br もしくは I である。例えば、 R_b は、F もしくは Cl である。他の化合物において、式ⅠⅠ～ⅩⅠⅠⅠの化合物において、 R_b は、

【0126】

【化46】



であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル-アリール、 C_2 アルキル-アリール、 C_3 アルキル-アリール、 C_4 アルキル-アリール、 C_5 アルキル-アリールもしくは C_6 アルキル-アリールであり、そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの化合物において、V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。特定の化合物において、W は H である。他の化合物において、W は、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルである。例えば、W はメチルである。

20

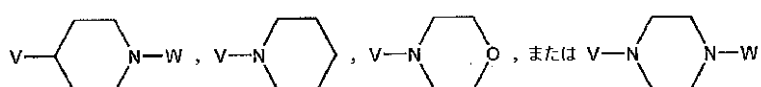
【0127】

式ⅠⅠ～ⅩⅠⅠⅠの特定の化合物において、 R_4 は、水素、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、F、Cl、Br もしくは I である。いくつかの化合物において、 R_4 は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。例えば、 R_4 はメトキシもしくはエトキシである。特定の化合物において、 R_4 はメトキシである。他の化合物において、式ⅠⅠ～ⅩⅠⅠⅠの化合物において、 R_4 は、

30

【0128】

【化47】



40

であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル-アリール、 C_2 アルキル-アリール、 C_3 アルキル-アリール、 C_4 アルキル-アリール、 C_5 アルキル-アリールもしくは C_6 アルキル-アリールであり；そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。特定の化合物において、V は結合である。他の化合物において、V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の化合物において、V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

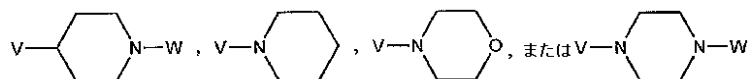
50

【 0 1 2 9 】

式 I I ~ X I I I の特定の化合物において、 R_5 は、水素、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、F、Cl、Br もしくは I である。例えば、 R_5 は水素である。いくつかの化合物において、 R_5 はエトキシである。特定の化合物において、 R_5 は F である。他の化合物において、式 I I ~ X I I I の化合物において、 R_5 は、

【 0 1 3 0 】

【 化 4 8 】



10

であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。特定の化合物において、V は結合である。他の化合物において、V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の化合物において、V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

20

【 0 1 3 1 】

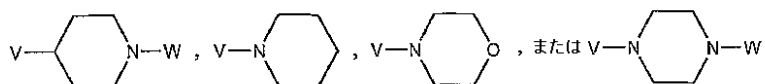
式 I I ~ X I I I の特定の化合物において、 R_{10} は、水素、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシ、F、Cl、Br もしくは I である。いくつかの化合物において、 R_{10} は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシもしくは C_6 アルコキシである。例えば、 R_{10} は、メトキシもしくはエトキシである。いくつかの化合物において、 R_{10} はイソブトキシである。いくつかの化合物において、 R_{10} は水素である。特定の化合物において、 R_{10} はハロゲンである。例えば、 R_{10} は F もしくは Cl である。

【 0 1 3 2 】

式 I I ~ X I I I の他の化合物において、 R_{10} は、

【 0 1 3 3 】

【 化 4 9 】



30

であり、ここで、W は、H あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキル、 C_1 アルキル - アリール、 C_2 アルキル - アリール、 C_3 アルキル - アリール、 C_4 アルキル - アリール、 C_5 アルキル - アリールもしくは C_6 アルキル - アリールであり；そして V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。特定の化合物において、V は結合である。他の化合物において、V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の化合物において、V は、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-OCH_2CH_2CH_2-$ である。

40

【 0 1 3 4 】

例えば、式 I I ~ X I I I の化合物において、W は、水素あるいは C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルもしくは C_6 アルキルである。いくつかの化合物において、W はメチルである。

【 0 1 3 5 】

50

本発明の特定の化合物としては、式 I I の化合物が挙げられる。

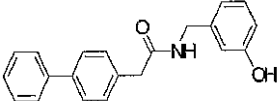
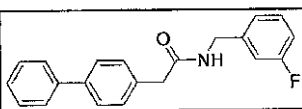
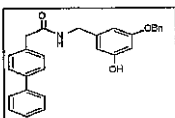
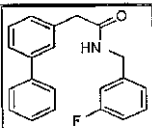
【 0 1 3 6 】

本発明の化合物としては、表 1 に列挙する化合物が挙げられる：

【 0 1 3 7 】

【表 1 - 1】

表 1

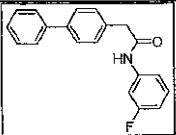
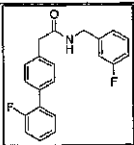
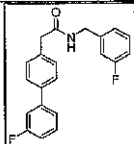
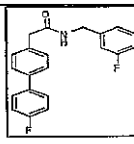
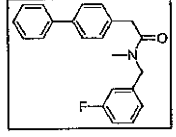
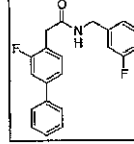
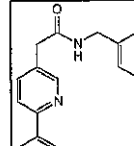
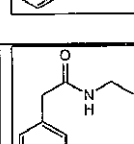
化合物 #	KX #	化合物
1	1-136	
2	1-305	
3	1-306	
4	1-307	

【 0 1 3 8 】

10

20

【表 1 - 2】

5	1-308	
6	1-309	
7	1-310	
8	1-311	
9	1-312	
10	1-313	
11	1-314	
12	1-315	

【 0 1 3 9 】

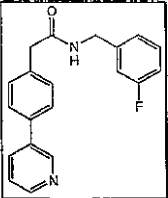
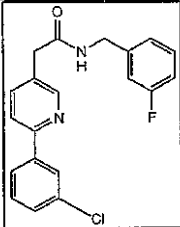
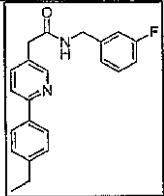
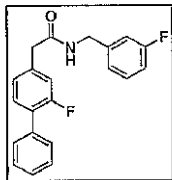
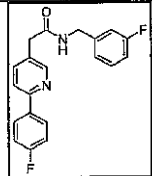
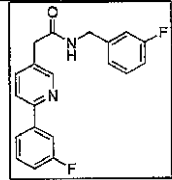
10

20

30

40

【表 1 - 3】

13	1-316	
14	1-317	
15	1-318	
16	1-319	
17	1-320	
18	1-321	

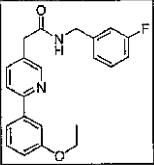
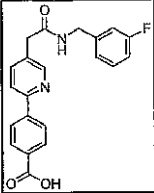
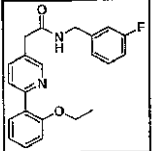
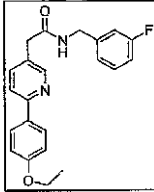
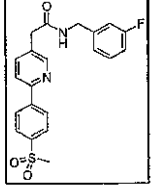
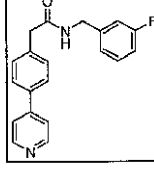
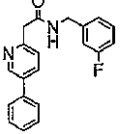
【 0 1 4 0 】

10

20

30

【表 1 - 4】

19	1-322	
20	1-323	
21	1-324	
22	1-325	
23	1-326	
24	1-327	
25	1-329	

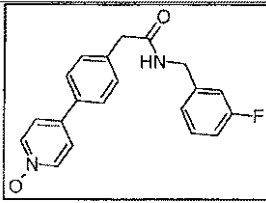
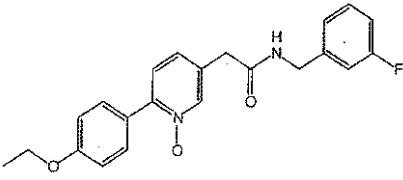
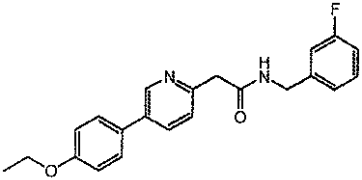
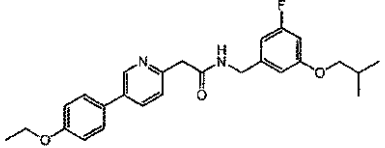
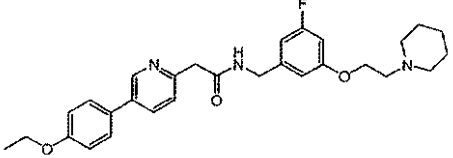
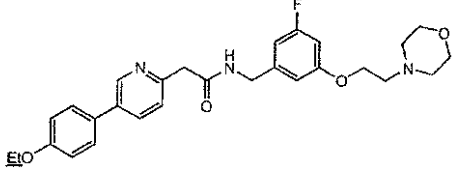
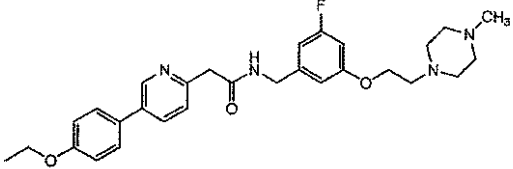
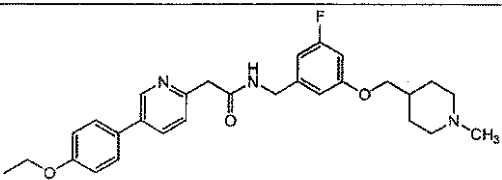
10

20

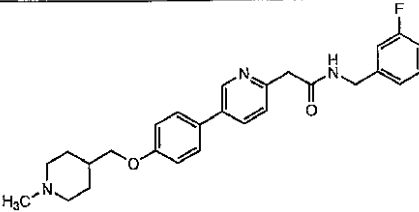
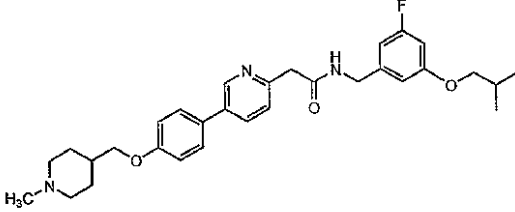
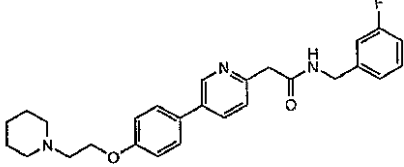
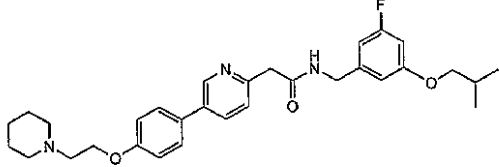
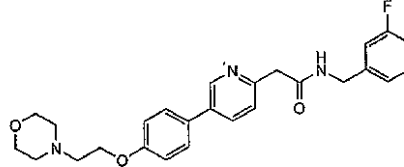
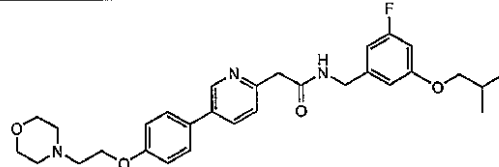
30

【 0 1 4 1 】

【表 1 - 5】

26	1-357	
27	1-358	
28	2-359	
29	2-368	
30	2-380	
31	2-378	
32		
33	2-381	

【表 1 - 6】

34		
35		
36	2-375	
37	2-386	
38	2-377	
39	2-387	

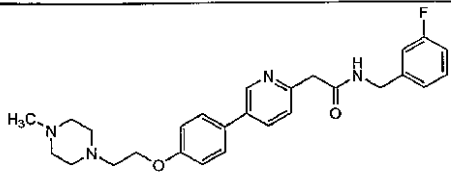
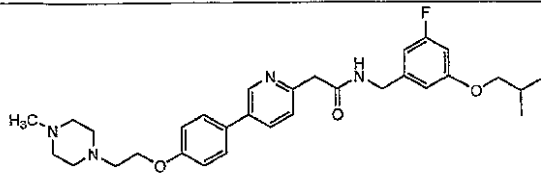
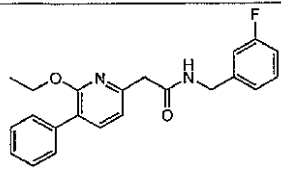
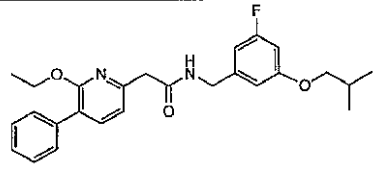
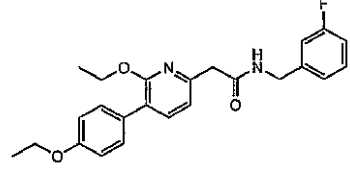
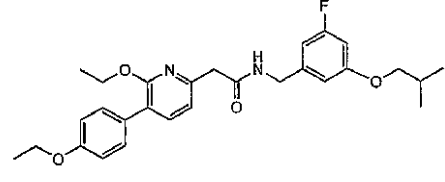
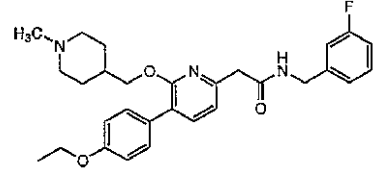
10

20

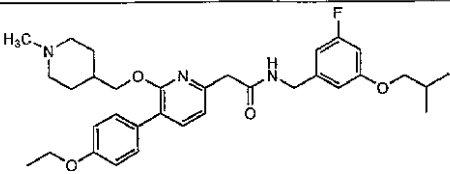
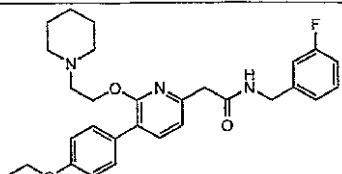
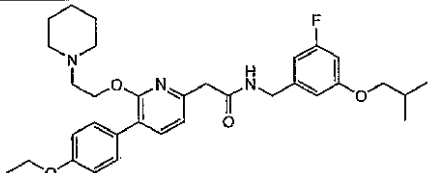
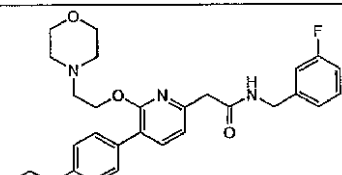
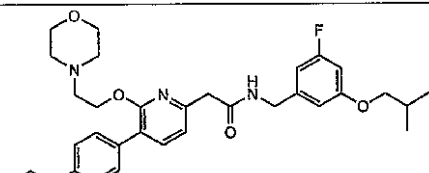
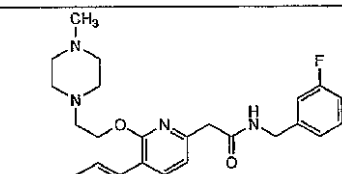
30

【 0 1 4 3 】

【表 1 - 7】

40	2-365	
41	2-367	
42		
43		
44		
45		
46		

【表 1 - 8】

47	
48	
49	
50	
51	
52	

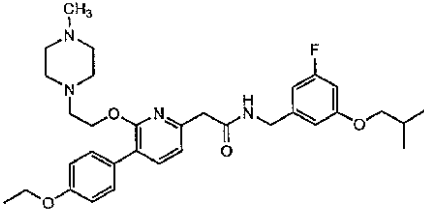
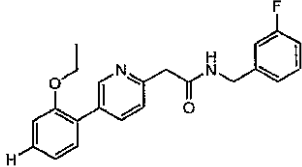
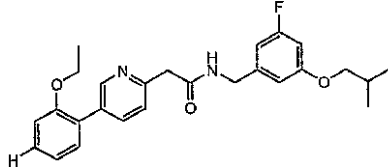
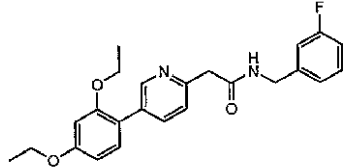
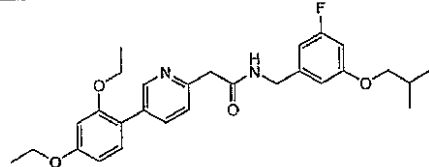
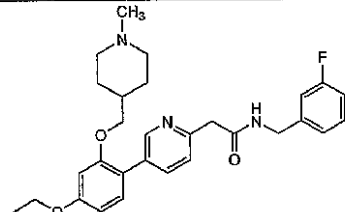
10

20

30

【 0 1 4 5 】

【表 1 - 9】

53		
54	2-360	
55	2-369	
56		
57		
58		

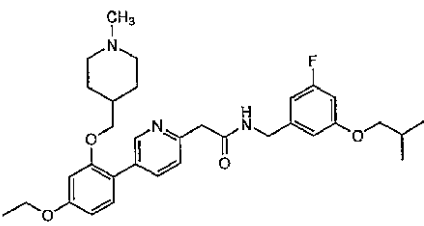
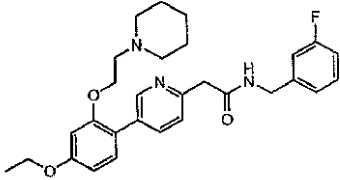
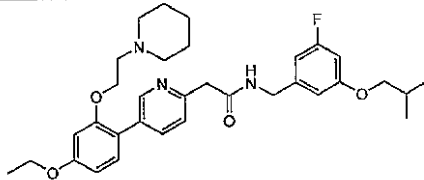
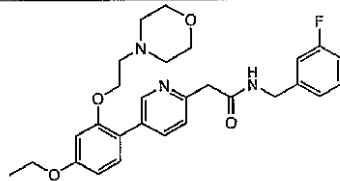
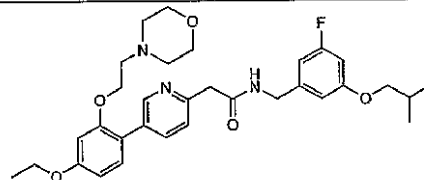
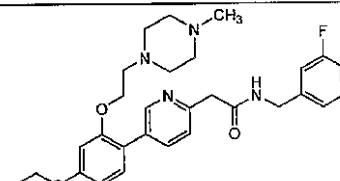
10

20

30

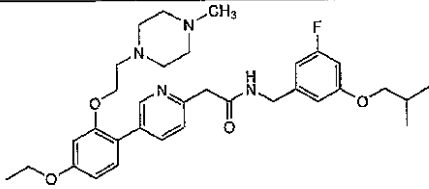
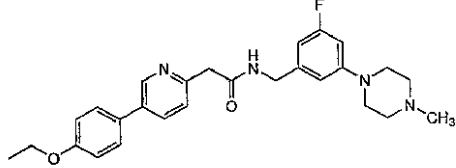
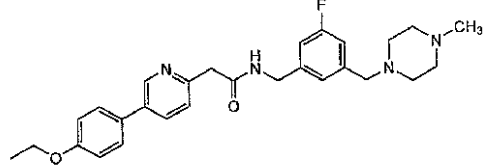
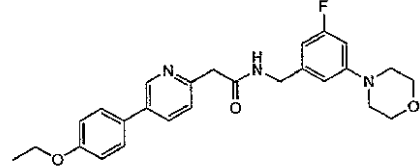
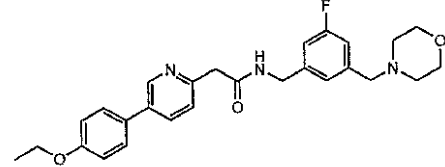
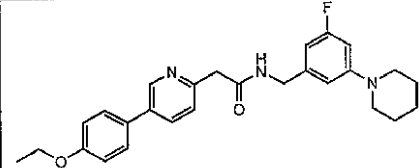
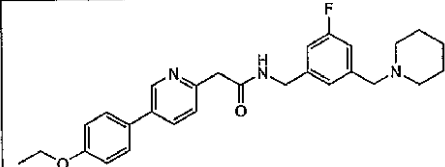
【 0 1 4 6 】

【表 1 - 1 0】

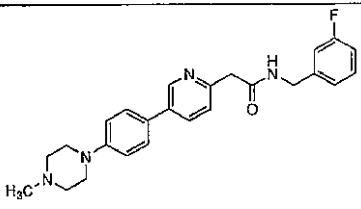
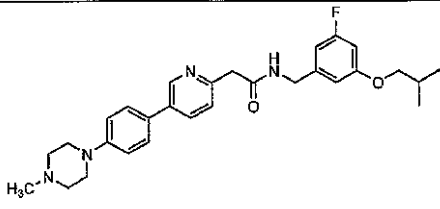
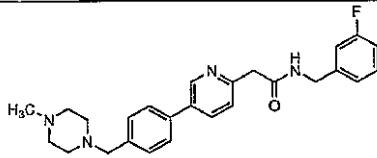
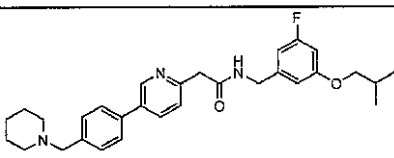
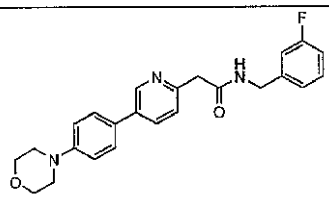
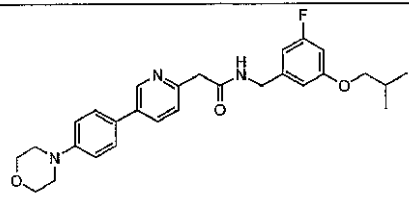
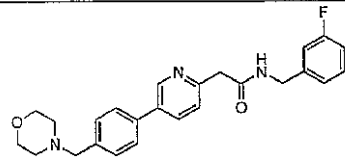
59		
60	2-389	
61		
62		
63		
64	2-384	

【 0 1 4 7 】

【表 1 - 1 1】

65		
66	2-388	
67		
68	2-382	
69		
70	2-379	
71		

【表 1 - 1 2】

72	2-373	
73		
74	2-376	
75	2-366	
76	2-361	
77	2-370	
78	2-362	

【 0 1 4 9 】

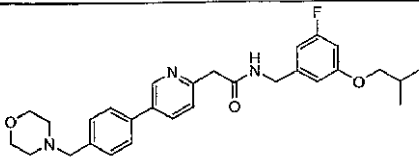
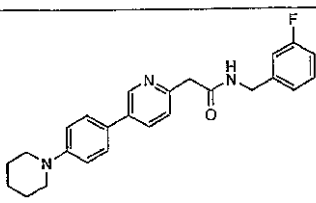
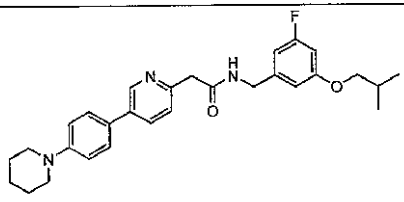
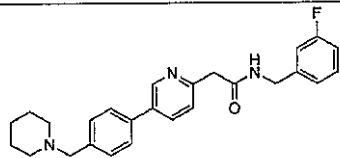
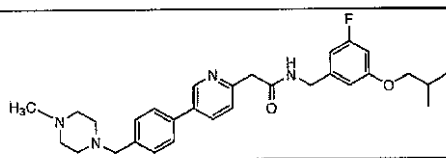
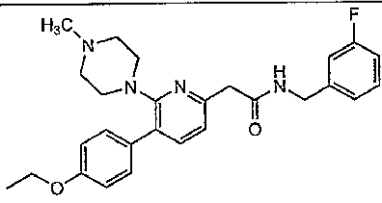
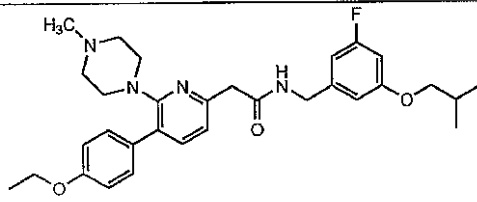
10

20

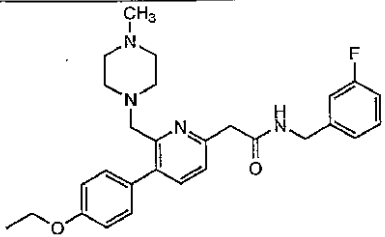
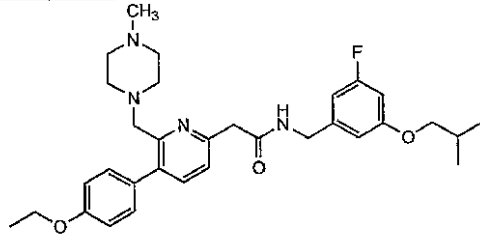
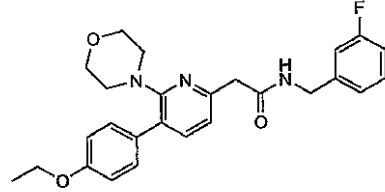
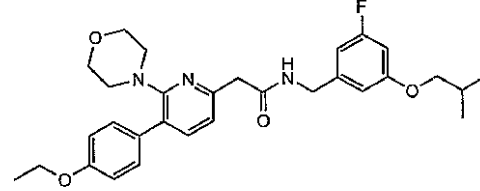
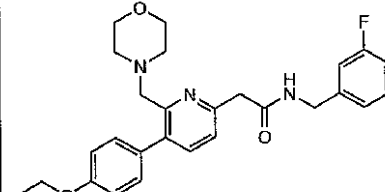
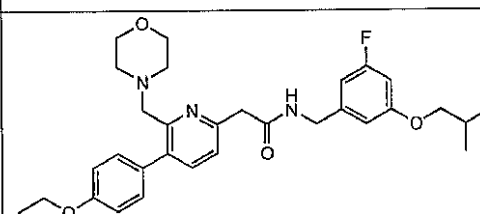
30

40

【表 1 - 1 3】

79	2-363	
80	2-372	
81	2-371	
82	2-364	
83	2-385	
84		
85		

【表 1 - 1 4】

86		
87		
88		
89		
90		
91		

【 0 1 5 1 】

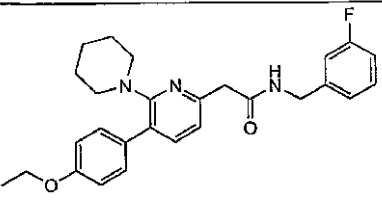
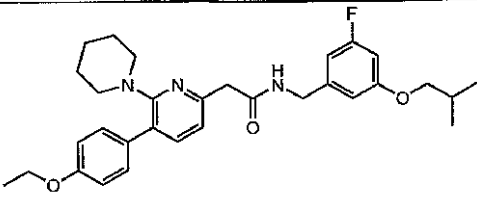
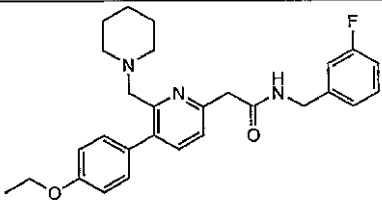
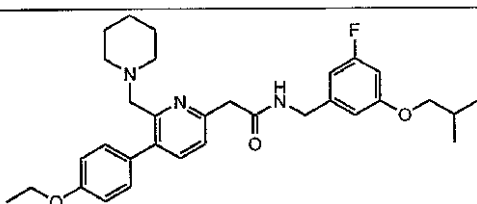
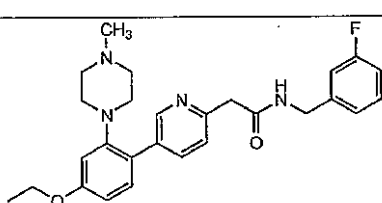
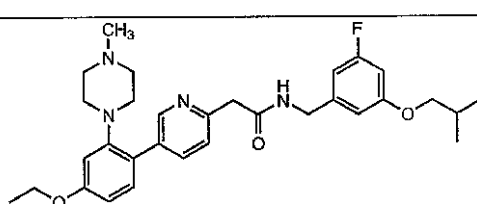
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

92		
93		
94		
95		
96		
97		

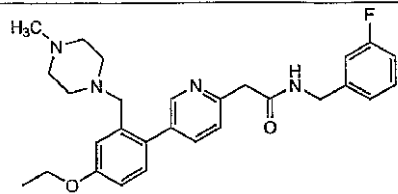
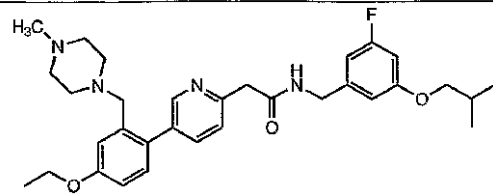
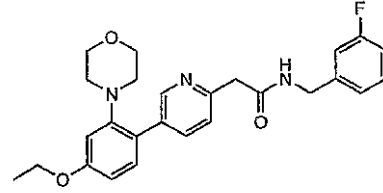
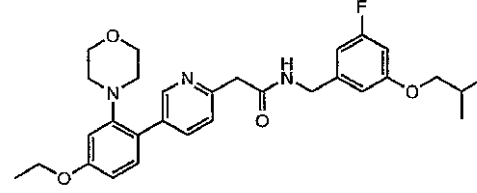
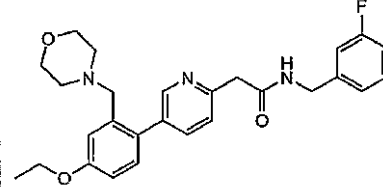
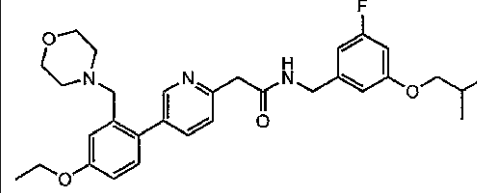
10

20

30

【 0 1 5 2 】

【表 1 - 1 6】

98	
99	
100	
101	
102	
103	

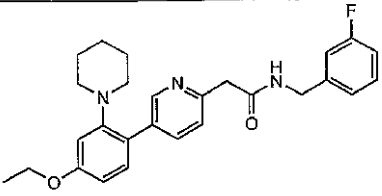
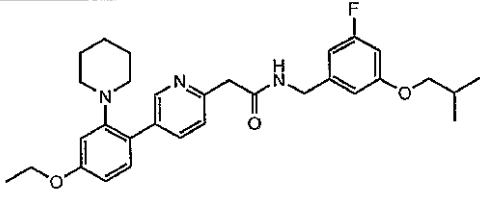
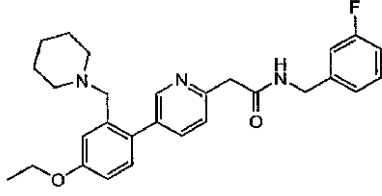
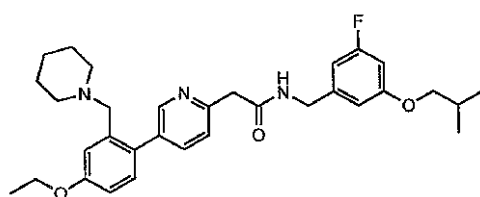
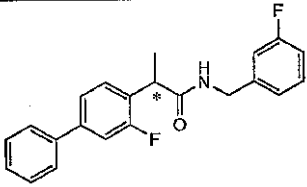
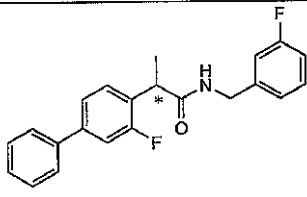
10

20

30

【 0 1 5 3 】

【表 1 - 17】

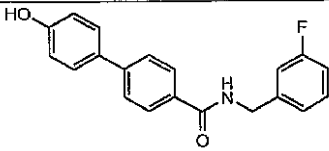
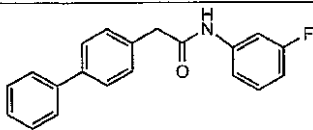
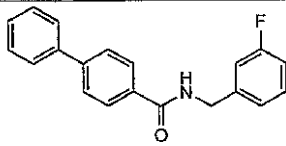
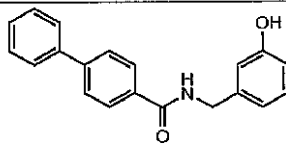
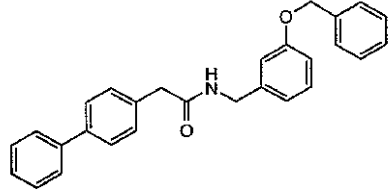
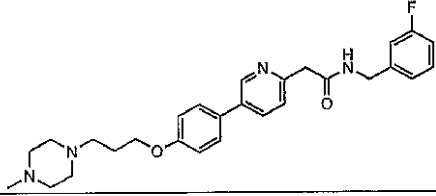
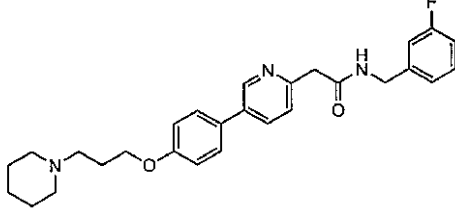
104		
105		
106		
107		
108A	1-072 (キラル 中心)	
108B	1-121 (108A の反対の エナンチオマー)	

10

20

30

【表 1 - 18】

109	1-75	
110	1-62	
111	1-64	
112	1-117	
113		
114	2-390	
115	2-374	

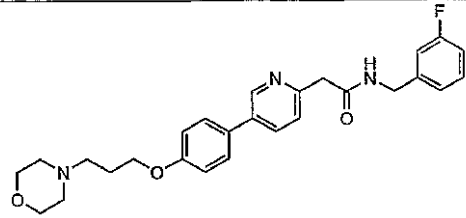
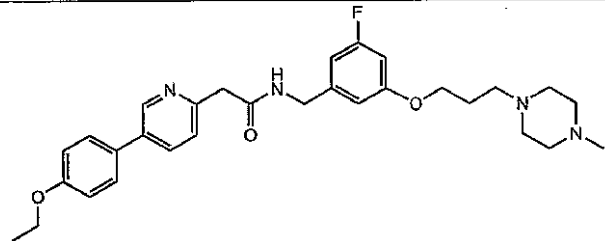
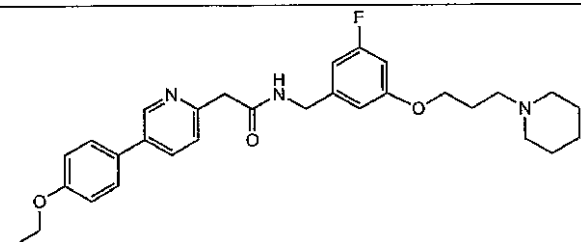
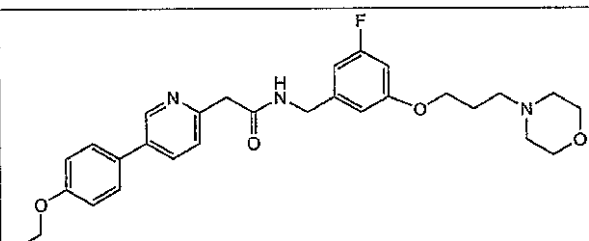
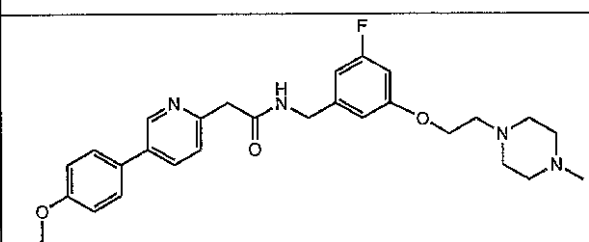
【 0 1 5 5 】

10

20

30

【表 1 - 1 9】

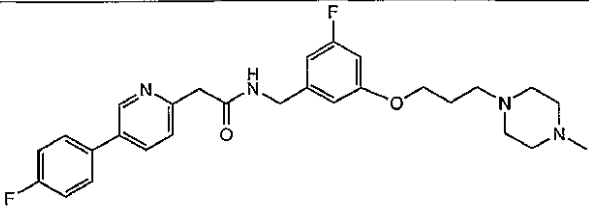
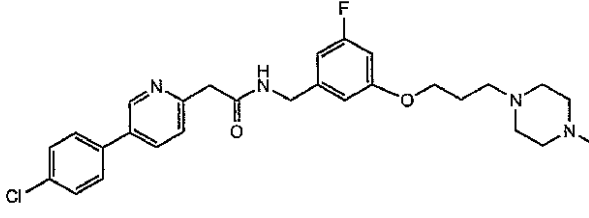
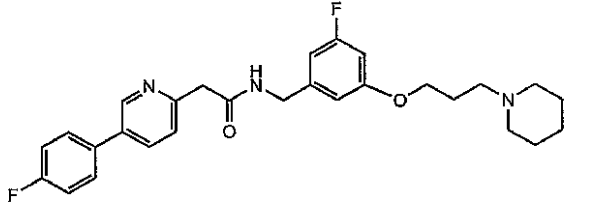
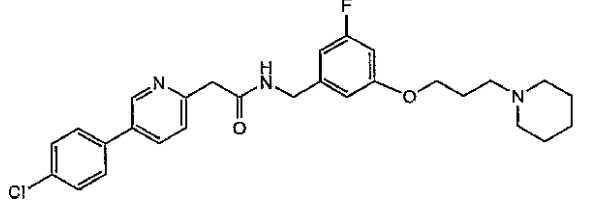
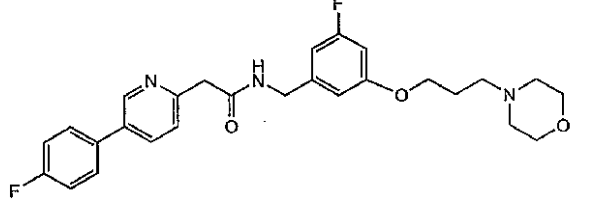
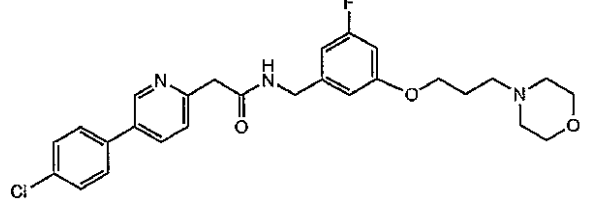
116	2-383	
117		
118		
119		
120		

10

20

30

【表 1 - 2 0】

121		
122		
123		
124		
125		
126		

【 0 1 5 7 】

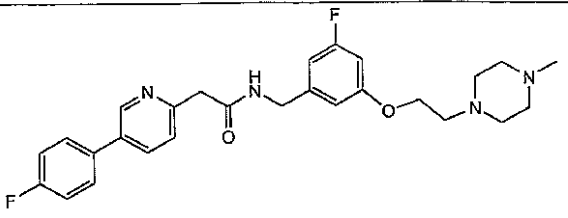
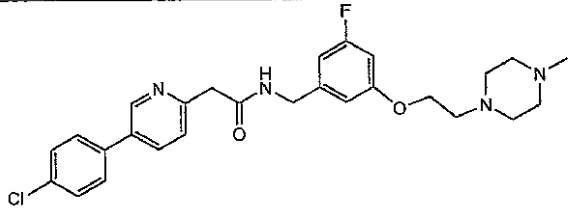
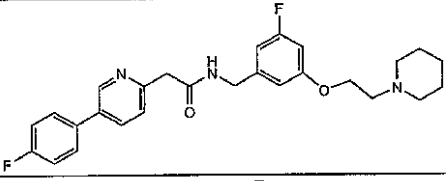
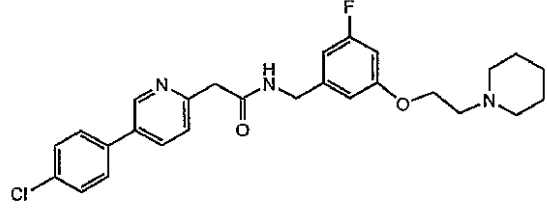
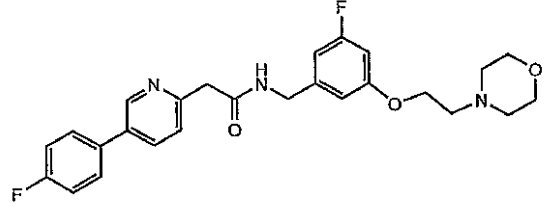
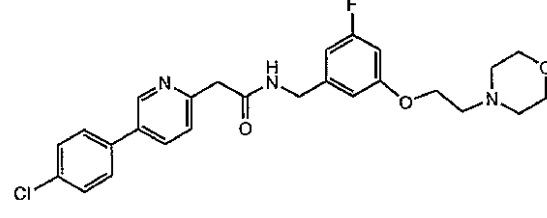
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

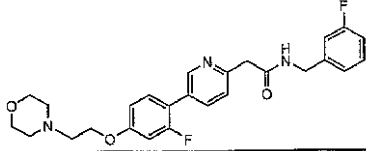
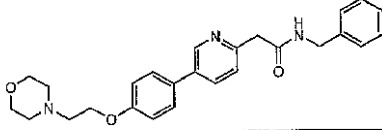
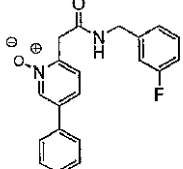
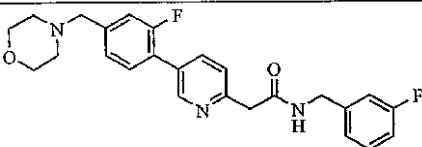
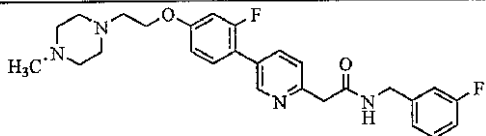
127		
128		
129		
130		
131		
132		

10

20

30

【表 1 - 2 2】

133	2-392	
134	2-391	
135	329-N 酸化物	
136	2-393	
137	2-394	

10

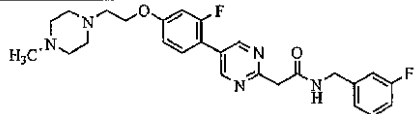
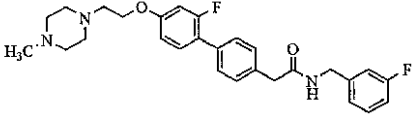
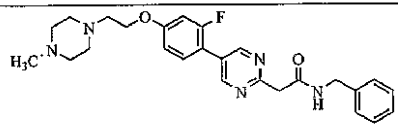
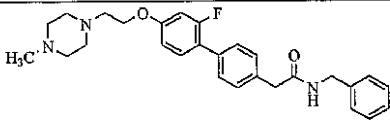
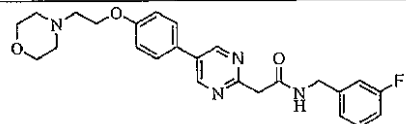
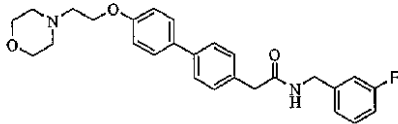
20

他の化合物を表 2 に列挙する。

【 0 1 5 9 】

【表 2 - 1】

表 2

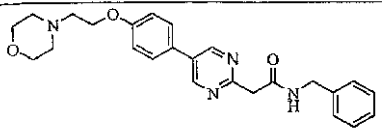
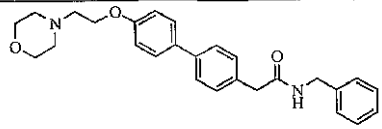
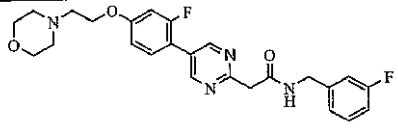
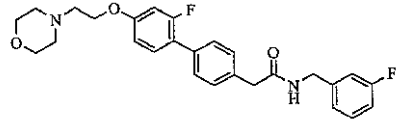
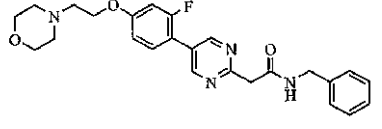
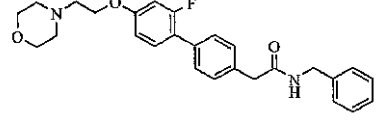
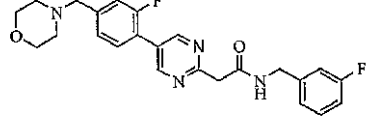
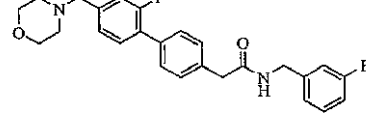
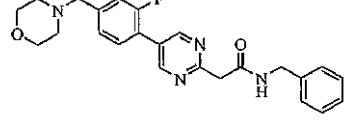
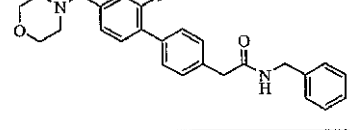
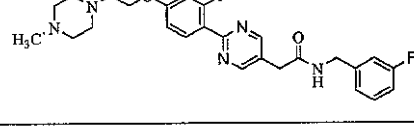
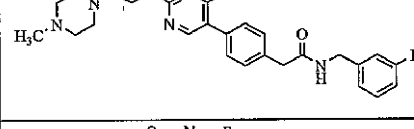
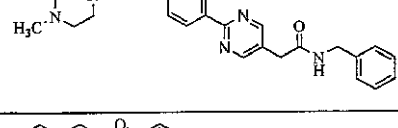
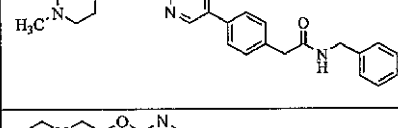
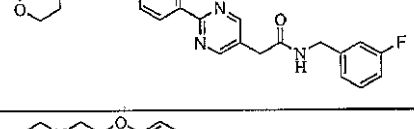
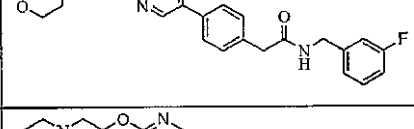
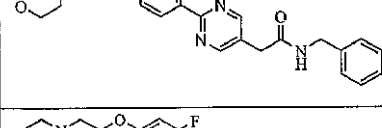
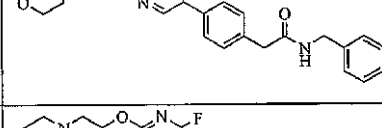
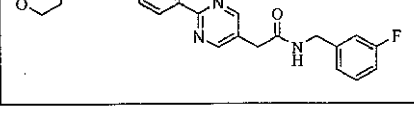
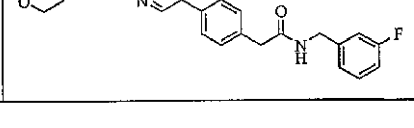
	
	
	

30

40

【 0 1 6 0 】

【表 2 - 2】

10

20

30

40

【 0 1 6 1 】

【表 2 - 3】

【 0 1 6 2 】

10

20

30

40

【表 2 - 4】

10

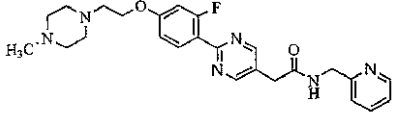
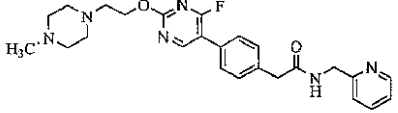
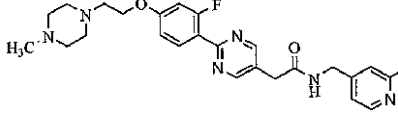
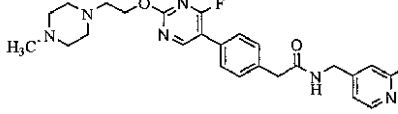
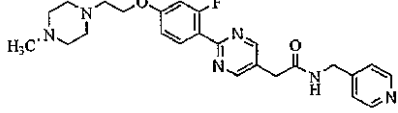
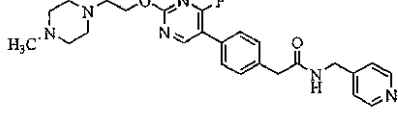
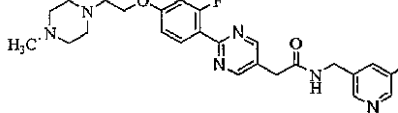
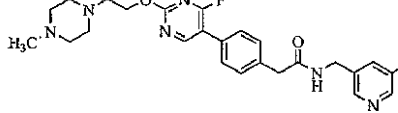
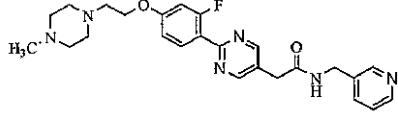
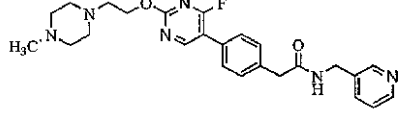
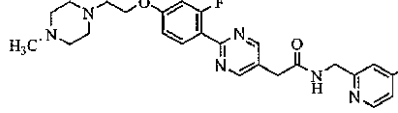
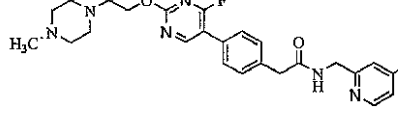
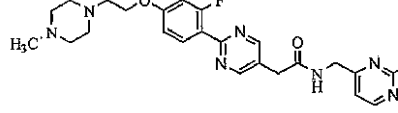
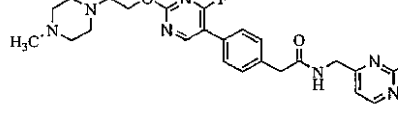
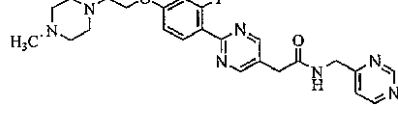
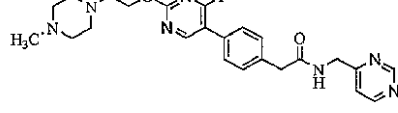
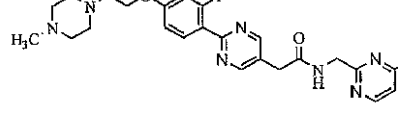
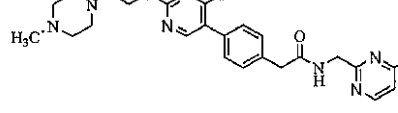
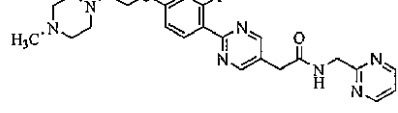
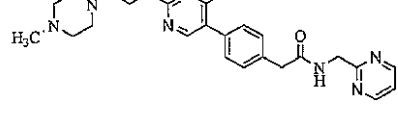
20

30

40

【 0 1 6 3 】

【表 2 - 5】

10

20

30

【 0 1 6 4 】

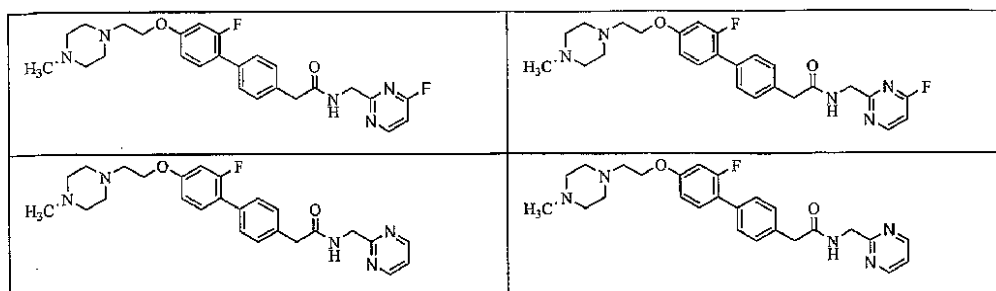
40

10



30

40



また、式Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠのうちの１つの化合物の水和物にも関連している。

【０１６６】

本発明はまた、式Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠのうちの１つの化合物の酸付加塩にも関連している。例えば、塩酸塩。

【０１６７】

さらに、本発明は、式Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠのうちの１つの化合物のプロドラッグに関連している。

【０１６８】

本発明はまた、式Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠⅠのうちの１つの化合物の薬学的に受容可能な塩にも関連している。

【０１６９】

本発明は、式Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠのうちの１つの化合物および少なくとも１つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む組成物を含む。

【０１７０】

本発明の特定の化合物は、非 - A T P 競合性キナーゼインヒビターである。

【０１７１】

本発明はまた、式Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠのうちの１つの化合物、あるいはそれらの塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ、および少なくとも１つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を、それを必要とする被験体に投与することで、細胞増殖性障害を予防もしくは処置する方法も含む。

【０１７２】

例えば、この細胞増殖性障害は、前癌もしくは癌である。本発明の化合物によって処置もしくは予防される細胞増殖性障害は、例えば、結腸癌もしくは肺癌のような癌であり得る。

【０１７３】

本発明の化合物によって処置もしくは予防される細胞増殖性障害は、過剰増殖性障害であり得る。

【０１７４】

本発明の化合物によって処置もしくは予防される細胞増殖性障害は、乾癬 (p s o r i a s e s) であり得る。

【０１７５】

例えば、増殖性障害の処置もしくは予防は、チロシンキナーゼの阻害によって生じ得る。例えば、このチロシンキナーゼは S r c キナーゼもしくは病巣接着キナーゼ (F A K) であり得る。

【０１７６】

本発明は、式Ⅰもしくは式ⅠⅠ～ⅩⅠⅠⅠのうちの１つの化合物、あるいはそれらの塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ、および少なくとも１つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与することで、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害を処置もしくは予防する方法に関連している。例えば、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患もしくは障害は、癌、前癌、過剰増殖性障害もしくは微生物感染である。例えば、この化合物は式Ⅰもしくは式ⅠⅠの化合物である。

【０１７７】

本発明の薬学的組成物は、キナーゼ経路を調節し得る。例えば、このキナーゼ経路は、S r c キナーゼ経路もしくは病巣接着キナーゼ経路である。

【０１７８】

本発明の薬学的組成物は、キナーゼを直接調節し得る。例えば、このキナーゼは、S r c キナーゼもしくは病巣接着キナーゼである。

【０１７９】

本発明の特定の薬学的組成物は、非 - A T P 競合性キナーゼインヒビターである。

【０１８０】

10

20

30

40

50

例えば、本発明の化合物は、微生物感染（例えば、細菌性、真菌性、寄生虫性もしくはウイルス性感染）を処置もしくは予防するのに有用である。

【 0 1 8 1 】

本発明の特定の薬学的組成物は、

【 0 1 8 2 】

【 化 5 0 】

化合物 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, および 137

10

から選択される化合物を含む。例えば、この薬学的組成物は、化合物 33、38、40、76、133、134、136 もしくは 137 を含む。

【 0 1 8 3 】

本発明の特定の薬学的組成物は、表 2 に列挙する化合物から選択される化合物を含む。

【 0 1 8 4 】

20

本発明の化合物は、薬学的物質として使用され得る。例えば、本発明の化合物は、ヒトおよび/もしくは動物を処置するために（例えば、ヒトおよび/もしくは他の哺乳動物を処置するために）抗増殖剤として使用される。この化合物は、制限なしに使用され得る（例えば、抗癌剤、抗血管新生剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤および/もしくは抗ウイルス剤として）。さらに、この化合物は、他の細胞増殖に関連する障害（例えば、糖尿病性網膜症、黄斑変性および乾癬（psoriasis））に使用され得る。抗癌剤は抗転移剤を含む。

【 0 1 8 5 】

薬学的物質として使用される本発明の化合物は、化合物 1 ~ 136 および 137 から選択され得る。例えば、薬学的物質として使用される本発明の化合物は、

30

【 0 1 8 6 】

【 化 5 1 】

化合物 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, または 137

40

である。例えば、薬学的物質として使用される本発明の化合物は、化合物 33、38、40、76、133、134、136 および 137 から選択される。

【 0 1 8 7 】

特定の薬学的物質は、表 2 に列挙する化合物から選択される化合物を含む。

【 0 1 8 8 】

本発明の一つの局面において、本発明の化合物（例えば、式 I もしくは式 II ~ XII のうちの 1 つの化合物）は、被験体の細胞増殖性障害を処置もしくは予防するために使用される。実施形態の一つの局面において、この細胞増殖性障害は前癌もしくは癌である。実施形態の別の局面において、この細胞増殖性障害は過剰増殖性障害である。別の実施

50

形態において、細胞増殖性障害、癌もしくは過剰増殖性障害の予防もしくは処置は、キナーゼの阻害によって生じる。別の実施形態において、細胞増殖性障害、癌もしくは過剰増殖性障害の予防もしくは処置は、チロシンキナーゼの阻害によって生じる。別の実施形態において、細胞増殖性障害、癌もしくは過剰増殖性障害の予防もしくは処置は、Srcキナーゼもしくは病巣接着キナーゼ (FAK) の阻害によって生じる。別の実施形態において、被験体は哺乳動物である。好ましくは、被験体はヒトである。

【0189】

本発明はまた、被験体の癌もしくは増殖性障害を処置もしくは予防する方法に関しても叙述されており、この方法は、有効量の本発明の化合物 (例えば、式Iもしくは式I I ~ X I I I のうちの1つの化合物) を投与する工程を包含する。例えば、本発明の化合物は

10

【0190】

(定義)

便宜上、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲内で使用される特定の用語をここに集める。

【0191】

プロテインキナーゼは、ATPからタンパク質およびペプチドのSer/ThrもしくはTy r側鎖上のヒドロキシル基へのγ-リン酸の転移を触媒する、酵素の大きなクラスであり、種々の重要な細胞機能 (おそらく、最も顕著には：シグナル変換、分化および増殖) の制御に深く関連している。約2,000種の異なるプロテインキナーゼが人体に存在すると推定されており、これらの各々は特定のタンパク質/ペプチド基質をリン酸化するにもかかわらず、これらは全て同じ第二基質ATPと高度に保存されたポケットにおいて結合する。公知のオンコジーン産物のうちの約50%は、プロテインチロシンキナーゼ (PTK) であり、これらのキナーゼ活性は、細胞トランスフォーメーションを導くことが示されている。

20

【0192】

PTKは、膜受容体型PTK (例えば、成長因子受容体PTK) および非-受容体型PTK (例えば、プロトオンコジーン産物のSrcファミリーおよび病巣接着キナーゼ (FAK)) の2つのカテゴリーに分類され得る。多くのヒトの癌 (結腸癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、および皮膚癌ならびに胃癌、ヘアリーセル白血病ならびに神経芽細胞腫が挙げられる) におけるSrcの過剰な活性化が報告されている。

30

【0193】

「処置する」は、任意の効果 (例えば、減少する、縮小する、調節するもしくは除去する) を含み、状態、疾患、障害などの改善をもたらす。疾患状態を「処置する」もしくは疾患状態の「処置」は：(1) 疾患状態を予防する、すなわち、疾患状態の臨床的症状が、この疾患状態にさらされ得るかもしくはかかりやすくあり得るが、まだこの疾患状態の症状を経験もしくは発症していない被験体に発症しないようにすること；(2) この疾患状態を阻害する、すなわち、この疾患状態もしくはその臨床的症状の発症を停止させること；(3) この疾患状態を軽減する、すなわち、この疾患状態もしくはその臨床的症状の一時的なもしくは永久的な後退をもたらすことを含む。

40

【0194】

「疾患状態」は、任意の疾患、障害、状態、症状もしくは徴候を意味する。

【0195】

本明細書中で使用される場合、用語「細胞増殖性障害」は、細胞の調節されないおよび/もしくは異常な増殖が、望ましくない状態もしくは疾患の発症を引き起こし得る状態を意味し、この状態もしくは疾患は癌性もしくは非癌性 (例えば、乾癬状態) であり得る。本明細書中で使用される場合、用語「乾癬状態」もしくは「乾癬」は、ケラチノサイトの過剰増殖、炎症性細胞の浸潤、およびサイトカインの変化 (alteration) に関

50

連する障害を意味する。

【0196】

好ましい実施形態において、この細胞増殖性障害は癌である。本明細書中で使用される場合、用語「癌」は、固形腫瘍（例えば、肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、脳の癌、肝臓癌、すい臓癌、前立腺癌、悪性黒色腫、非 - 悪性の皮膚癌）、ならびに血液性腫瘍およびもしくは悪性疾患（例えば、小児期の白血病およびリンパ腫）、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ性および皮膚起源のリンパ腫、急性および慢性の白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病もしくは慢性骨髄性白血病）、プラズマ細胞新生物、リンパ球性新生物、およびAIDSに関連する癌を意味する。

【0197】

乾癬状態に加えて、本発明の組成物を使用して処置され得る増殖性疾患のタイプは、表皮および類皮嚢腫、脂肪腫、腺腫、毛細血管性血管腫および皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成性腫瘍および他の形成異常塊（Dysplastic mass）などである。この増殖性疾患は、そのようなものの形成異常および障害を含み得る。

【0198】

開示された本発明の化合物の「有効量」は、疾患もしくは障害を有する被験体に投与された際に、被験体の疾患もしくは障害に後退をもたらす量である。ゆえに、開示された本発明の化合物の有効量は、細胞増殖性障害を有する被験体に投与された際に、被験体の細胞増殖の後退をもたらす量である。被験体に投与される開示された化合物の量は、特定の障害、投与の様式、同時に投与される化合物（あれば）、および被験体の特徴（例えば、一般的な健康、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型、体重および薬物耐性）に依存する。当業者は、これらの要因もしくは他の要因に依存して適切な投薬量を決定し得る。

【0199】

本明細書中で使用される場合、用語「有効量」は、抗増殖剤として単独でもしくは組み合わせて投与された際に、本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせが有効である量を意味する。例えば、有効量は、生物学的活性（例えば、抗増殖活性（例えば、抗癌活性もしくは抗腫瘍性活性））を引き起こすのに十分な、レシピエント患者もしくは被験体に与えられる処方物内もしくは医療装置上に存在する化合物の量を意味する。化合物の組み合わせは、必要に応じて相乗的な組み合わせである。相乗作用は、例えば、ChouおよびTallay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984)に記載されているように、単剤として単独で投与された際の化合物の相加効果よりも、組み合わせて投与された際の化合物の効果が高い場合に起こる。一般的に、相乗効果は、化合物の最適以下の濃度において最も明白に証明される。相乗作用は、個々の成分と比べて、組み合わせのより低い細胞毒性もしくは向上した抗増殖効果もしくは他のいくつかの有益な効果に関し得る。

【0200】

「治療上の有効量」は、疾患を処置するために哺乳動物に投与された際に、この疾患にこのような処置をもたらすのに十分な化合物の量を意味する。この「治療上の有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される哺乳動物の年齢、体重などに依存して変わる。

【0201】

1つ以上の化合物の治療上の有効量は、ヒトもしくは動物への投与のために薬学的に受容可能なキャリアとともに処方され得る。したがって、この化合物もしくは処方物は、この化合物の有効量を提供するために、例えば、経口、非経口もしくは局所的経路をとおして投与され得る。代替の実施形態において、本発明にしたがって調製された化合物は、医療装置（例えばステント）をコーティングもしくは飽和させるために使用され得る。

【0202】

用語「予防上の有効量」は、望ましくない細胞増殖のリスクを予防もしくは軽減するために投与される本発明の化合物の有効量を意味する。

【0203】

「薬理学的効果」は、本明細書で使用される場合、治療の意図する目的に達するように被験体に生じる効果を含む。一つの好ましい実施形態において、薬理学的効果は、処置されている被験体の一次徴候が予防、緩和もしくは軽減されること意味する。例えば、薬理学的効果は、処置される被験体の一次徴候の予防、緩和もしくは軽減をもたらす効果である。別の好ましい実施形態において、薬理学的効果は、処置されている被験体の一次徴候の障害もしくは症状が予防、緩和もしくは軽減されることを意味する。例えば、薬理学的効果は、処置される被験体の一次徴候の予防もしくは軽減をもたらす効果である。

【0204】

本発明において有用な化学的化合物に関して、以下の用語が適用され得る：

10

用語「置換」は、本明細書中で使用される場合、示された原子上の任意の1個以上の水素が指示された群から選ばれたもので置き換えられる（但し、示された原子の通常の水素価は超えない）こと、およびこの置換によって安定した化合物を得ることを意味する。置換基がケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の2個の水素が置き換えられる。ケト置換基は、芳香族部分上には存在しない。環二重結合は、本明細書中で使用される場合、2個の隣接した環原子間に形成される二重結合である（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ もしくは $N=N$ ）。

【0205】

本発明は、本発明の化合物中に起こる原子の全ての同位体を含むことが意図されている。同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例によって、そして制限なしに、水素の同位体はトリチウムおよびジウテリウムを含み、炭素の同位体は $C-13$ および $C-14$ を含む。

20

【0206】

本明細書中に記載の化合物は、不斉中心を有し得る。不斉に置換された原子を有する本発明の化合物は、光学活性形態もしくはラセミ形態に単離され得る。光学活性形態の調製の仕方は当該分野においては周知である（例えば、ラセミ形態の分割によって、もしくは光学活性の出発物質からの合成によって）。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体もまた本明細書中に記載の化合物中に存在し得、そして全てのこのような安定した異性体は本発明中に企図される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体は記載されており、これらは異性体の混合物としてもしくは分離された異性体形態として単離され得る。特定の立体化学もしくは異性体形態が具体的に示されていない限り、構造の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミおよび幾何の異性体形態が意図される。示されているもしくは記載されている化合物の全ての互変異性体もまた、本発明の一部として考慮される。

30

【0207】

化合物の任意の構成成分または式中で、1つより多くの任意の変数（例えば、 R_1 ）がある場合、それぞれの存在におけるその定義は、その他の全ての存在におけるその定義とは独立する。ゆえに、例えば、基が0～2個の R_1 部分で置換されると示された場合、この基は2個までの R_1 部分に必要な応じて置換され得、それぞれの存在における R_1 は R_1 の定義より独立して選択される。また、置換基および/もしくは変数の組み合わせは差し支えないが、このような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合のみである。

40

【0208】

置換基への結合が、環中の2個の原子に結合している結合を交差するように示された場合、このような置換基は環中の任意の原子と結合し得る。置換基が原子（この原子を介してこのような置換基が所定の式の化合物の残りに結合している）の指定なく列挙されている場合、このような置換基はこの置換基内の任意の原子を介して結合し得る。置換基および/もしくは変数の組み合わせは差し支えないが、このような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合のみである。

【0209】

窒素を有する本発明の化合物は、本発明の他の化合物を得るために酸化剤（例えば、3

50

- クロロ過安息香酸 (m - C P B A) および / もしくは過酸化水素) での処理によって N - 酸化物に転換され得る。ゆえに、全ての示されているおよび特許請求されている窒素含有化合物は、原子価および構造によって許容された場合に、示されている化合物およびその N - 酸化物誘導体の両方を含むとみなされる (N → O もしくは N⁺ - O⁻ と表示される)。さらに、他の場合において、本発明の化合物内の窒素は、N - ヒドロキシもしくは N - アルコキシ化合物に転換され得る。例えば、N - ヒドロキシ化合物は、酸化剤 (例えば、m - C P B A) による親アミンの酸化によって調製され得る。全ての示されているおよび特許請求されている窒素含有化合物もまた、原子価および構造によって許容された場合に、示されている化合物ならびにその N - ヒドロキシ (すなわち、N - O H) 誘導体および N - アルコキシ (すなわち、N - O R で、ここで、R は置換もしくは非置換 C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルキニル、C₃ - 14 炭素環もしくは 3 ~ 14 員の複素環) 誘導体の両方を含むとみなされる。

10

【0210】

原子もしくは化学部分に下つき数字の範囲 (例えば、C₁ - 6) が続く場合、本発明は、その範囲およびすべての中間範囲内のそれぞれの数字を含むと意図される。例えば、「C₁ - 6 アルキル」は、1、2、3、4、5、6、1 ~ 6、1 ~ 5、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2、2 ~ 6、2 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 3、3 ~ 6、3 ~ 5、3 ~ 4、4 ~ 6、4 ~ 5 および 5 ~ 6 個の炭素を有するアルキル基を含むと意図される。

【0211】

本明細書中で使用される場合、「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有する、分枝状および直鎖状の飽和した脂肪族炭化水素基の両方を含むと意図される。例えば、C₁ - 6 アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ アルキル基を含むと意図される。アルキルの例としては、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、s - ペンチルおよび n - ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキル」は、1 個以上の炭化水素骨格の炭素原子を置換する酸素、窒素、硫黄もしくはリン原子を有するアルキル基をさらに含む。特定の実施形態において、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルは、6 個以下の炭素原子をその骨格内に有し (例えば、直鎖に関しては C₁ - C₆、分枝鎖に関しては C₃ - C₆)、さらに好ましくは、4 個以下である。同様に、好ましいシクロアルキルは、3 ~ 8 個の炭素原子をそれらの環構造中に有しており、さらに好ましくは、その環構造中に 5 個もしくは 6 個の炭素を有する。

20

30

【0212】

炭素数がそうでないと特定されない限り、「低級アルキル」は、上記に定義したようなアルキル基を含むが、これは 1 ~ 10 個の炭素原子、さらに好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子をその骨格構造中に有する。「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、例えば、2 ~ 5 個の炭素原子の長さの鎖を有する。

【0213】

用語「アルキル」はまた、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方も含み、後者は、炭化水素骨格の 1 個以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を意味する。このような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、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、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、

40

50

複素環、アルキルアリアル、あるいは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。シクロアルキルは、例えば、上記に記載の置換基によってさらに置換され得る。「アルキルアリアル」もしくは「アラルキル」部分は、アリアルで置換されたアルキルである（例えば、フェニルメチル（ベンジル））。

【0214】

「アルケニル」は、上記に記載したアルキルと長さおよび可能な置換において類似している不飽和の脂肪族基を含むが、これは少なくとも1つの二重結合を有する。例えば、用語「アルケニル」は、直鎖状のアルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、分枝鎖状アルケニル基、シクロアルケニル（例えば、脂環式）基（例えば、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロオクテニル）、アルキルもしくはアルケニル置換シクロアルケニル基、およびシクロアルキルもしくはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。用語「アルケニル」は、1個以上の炭化水素骨格の炭素を置換する酸素、窒素、硫黄もしくはリン原子を有するアルケニル基をさらに含む。特定の実施形態において、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルケニル基は、6個以下の炭素原子をその骨格内に有する（例えば、直鎖に関しては $C_2 - C_6$ 、分枝鎖に関しては $C_3 - C_6$ ）。同様に、シクロアルケニル基は、3～8個の炭素原子をそれらの環構造中に有し得、さらに好ましくは、その環構造中に5個もしくは6個の炭素原子を有する。用語「 $C_2 - C_6$ 」は、2～6個の炭素原子を有するアルケニル基を含む。用語「 $C_3 - C_6$ 」は、3～6個の炭素原子を有するアルケニル基を含む。

【0215】

用語「アルケニル」はまた「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含み、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素原子上の水素を置換する置換基を有するアルケニル部分を意味する。このような置換基としては、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、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、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシラート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキルアリアル、あるいは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

【0216】

「アルキニル」は、上記に記載したアルキルと長さおよび可能な置換において類似している不飽和の脂肪族基を含むが、これは少なくとも1つの三重結合を有する。例えば、用語「アルキニル」は、直鎖状のアルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、分枝鎖状アルキニル基、シクロアルキルもしくはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。用語「アルキニル」は、1個以上の炭化水素骨格の炭素を置換する酸素、窒素、硫黄もしくはリン原子を有するアルキニル基をさらに含む。特定の実施形態において、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキニル基は、6個以下の炭素原子をその骨格内に有する（例えば、直鎖に関しては $C_2 - C_6$ 、分枝鎖に関しては $C_3 - C_6$ ）。用語「 $C_2 - C_6$ 」は、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基を含む。用語「 $C_3 - C_6$ 」は、3～6個の炭素原子を有するアルキニル基を含む。

【0217】

用語「アルキニル」はまた、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方も

含み、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素原子上の水素を置換する置換基を有するアルキニル部分を意味する。このような置換基としては、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、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、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキルアリール、あるいは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

【0218】

「アリール」は、0～4個のヘテロ原子を有し得る、5員および6員の「非共役」もしくは単環の芳香族基、ならびに少なくとも1個の芳香族環を有する「共役」もしくは多環系を含む芳香族性を有する基を含む。アリール基の例としては、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。さらに、用語「アリール」は、多環アリール基（例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン（*naphthridine*）、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン（*deazapurine*）もしくはインドリジン）を含む。この環構造中にヘテロ原子を有するこれらのアリール基はまた、「アリール複素環」、「複素環」、「ヘテロアリール」もしくは「ヘテロ芳香族」とも呼ばれ得る。この芳香族環は、1つ以上の環位置において上記に記載したような置換基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキルアリール、あるいは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分）によって置換され得る。アリール基はまた、脂環式環もしくは複素環と縮合もしくは架橋され得、これらは芳香族ではないため、多環系（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）を形成する。

【0219】

本明細書中で使用される場合、「ハロ」もしくは「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードを意味する。用語「過ハロゲン化」は、一般的に全ての水素がハロゲン原子によって置換された部分を意味する。

【0220】

「対イオン」は、小さい、負電荷の種（例えば、塩化物、臭化物、水酸化物、アセテート、スルフェート）を表すために使用される。

【0221】

用語「非 - 水素置換基」は、水素ではない置換基を意味する。非限定的な例としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン基、ヒドロキシル基、アリール基などが挙げられる。

【0222】

本明細書中で使用される場合、「炭素環」もしくは「炭素環式環」は、特定数の炭素有する任意の安定した、単環式環、二環式環もしくは三環式環を意味することが意図され、任意のこれらが飽和、不飽和もしくは芳香族であり得る。例えば、 C_{3-14} 炭素環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14個の炭素原子を有する、単環式環、二環式環もしくは三環式環を意味することが意図される。炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘプチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。架橋環もまた炭素環の定義に含まれ、例としては、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカンおよび[2.2.2]ビシクロオクタンが挙げられる。架橋環は、1個以上の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子と結合した際に生じる。好ましい架橋は1個もしくは2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に転換することを注記する。環が架橋された場合、この環に関して詳述された置換基もまたこの架橋中にも存在し得る。縮合環（例えば、ナフチルおよびテトラヒドロナフチル）およびスピロ環もまた含まれる。

【0223】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」もしくは「複素環式」は、飽和、不飽和もしくは芳香族であり、かつ炭素原子および窒素、酸素、硫黄からなる群から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する（例えば、1個、もしくは1～2個もしくは1～3個もしくは1～4個もしくは1～5個もしくは1～6個のヘテロ原子）、任意の安定した単環式環、二環式環もしくは三環式環を意味することが意図される。二環式もしくは三環式の複素環は、1つの環内に位置する1個以上のヘテロ原子を有し得るか、もしくは1つより多い環内に位置し得るヘテロ原子を有し得る。窒素および硫黄のヘテロ原子は、必要に応じて酸化され得る（すなわち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ 、ここで、 $p = 1$ もしくは2）。窒素原子がこの環内に含まれる場合、それが環内の二重結合に結合しているかしていないかに依存して、それはNもしくはNHのいずれかである（すなわち、窒素原子の3価を維持する必要がある場合は水素が存在する）。この窒素原子は置換され得るか、もしくは置換され得ない（すなわち、NもしくはNR、ここで、定義したようにRはHもしくは別の置換基である）。この複素環式環は、任意のヘテロ原子もしくは炭素原子においてそのペンダント基に結合し得、安定した構造を生じる。本明細書中に記載する複素環式環は、生じる化合物が安定であれば、炭素原子もしくは窒素原子において置換され得る。複素環中の窒素は、必要に応じて、四級化され得る。複素環中のS原子およびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。架橋環もまた複素環の定義に含まれる。架橋環は、1個以上の原子（すなわち、C、O、NもしくはS）が2個の隣接しない炭素原子もしくは窒素原子に結合した場合に生じる。好ましい架橋としては、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、炭素 - 窒素基が挙げられるが、これらに限定されない。架橋は常に単環式環を三環式環に転換することを注記する。環が架橋された場合、この環に関して詳述された置換基もまたこの架橋中にも存在し得る。スピロ環および縮合環もまた含まれる。

【0224】

本明細書中で使用される場合、用語「芳香族複素環」もしくは「ヘテロアリール」は、安定した、5員、6員もしくは7員の単環式もしくは二環式の芳香族複素環式環、あるいは7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員の二環式の芳香族複素環式環を意味することが意図され、これは炭素原子および窒素、酸素および硫黄からなる群から独立し

て選択される 1 個以上のヘテロ原子（例えば、1 個もしくは 1 ~ 2 個もしくは 1 ~ 3 個もしくは 1 ~ 4 個もしくは 1 ~ 5 個もしくは 1 ~ 6 個のヘテロ原子）からなる。二環式の複素環式芳香族環の場合は、2 つの環のうち一方のみが芳香族である必要がある（例えば、2, 3 - ジヒドロインドール）が、両方が芳香族であり得ることもある（例えば、キノリン）。2 つめの環は、複素環に関して上記で定義したように縮合または架橋され得る。窒素原子は置換され得るか、もしくは置換され得ない（すなわち、N もしくは N R、ここで、定義したように R は H もしくは別の置換基である）。窒素および硫黄のヘテロ原子は、必要に応じて酸化され得る（すなわち、N → O および S (O)_p、ここで、p = 1 もしくは 2）。芳香族複素環内の S 原子および O 原子の総数は 1 以下であることを注記する。

【0225】

複素環の例としては、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル (oxindolyl)、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジニル、1, 2, 3 - チアジニル、1, 2, 4 - チアジニル、1, 2, 5 - チアジニル、1, 3, 4 - チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0226】

「アシル」は、アシルラジカル (C H₃ C O -) もしくはカルボニル基を有する化合物および部分を含む。「置換アシル」は、1 個以上の水素原子が、例えばアルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、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、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シア

ノ、アジド、複素環、アルキルアリール、あるいは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分によって置換されたアシル基を含む。

【0227】

「アシルアミノ」は、アシル部分がアミノ基に結合している部分を含む。例えば、この用語は、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基を含む。

【0228】

「アロイル」は、アリール部分もしくはヘテロ芳香族部分がカルボニル基に結合している化合物および部分を含む。アロイル基の例としては、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが挙げられる。

【0229】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」は、上記に記載したようなアルキル基を含み、これらは、1個以上の炭化水素骨格の炭素原子を置換する酸素原子、窒素原子もしくは硫黄原子をさらに含む（例えば、酸素原子、窒素原子もしくは硫黄原子）。

【0230】

用語「アルコキシ」もしくは「アルコキシル」は、酸素原子と共有結合した置換もしくは非置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。アルコキシ基（もしくはアルコキシルラジカル）の例としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例としては、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。このアルコキシ基は、基（例えば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、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、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキルアリール、あるいは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分）によって置換され得る。ハロゲン置換アルコキシ基の例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシおよびトリクロロメトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0231】

用語「チオカルボニル」もしくは「チオカルボキシ」は、硫黄原子と二重結合で結合している炭素を有する化合物および部分を含む。

【0232】

用語「エーテル」は、2個の異なる炭素原子もしくはヘテロ原子に結合する酸素を有する化合物もしくは部分を含む。例えば、この用語は、別のアルキル基に共有結合した酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基を意味する「アルコキシアルキル」を含む。

【0233】

用語「エステル」は、カルボニル基の炭素に結合した酸素原子に結合した炭素もしくはヘテロ原子を有する化合物および部分を含む。用語「エステル」は、アルコキシカルボキシ基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなど）を含む。このアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基は上記で定義したとおりである。

【0234】

用語「チオエーテル」は、2個の異なる炭素もしくはヘテロ原子に結合した硫黄原子を有する化合物および部分を含む。チオエーテルの例としては、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニル、アルクチオアルキニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「アルクチオアルキル」は、アルキル基に結合した硫黄原子に結合したアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基を有する化合物を含む。同様に、用語「アルクチオアルケニル (alkthioalkenyl)」および「アルクチオアルキニル (alkthioalkynyl)」は、アルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合した硫黄原子に結合した化合物もしくは部分を意味する。

【0235】

用語「ヒドロキシ」もしくは「ヒドロキシル」は、 $-OH$ もしくは $-O^-$ を有する基を含む。

【0236】

「多環」もしくは「多環式ラジカル」は、2個以上の環式環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアルおよび/もしくは複素環）を意味し、この環中で、2個以上の炭素が2つの隣接した環に共有される。隣接していない原子をとおして一緒になっている環は「架橋」環と命名される。多環の各々の環は、上記に記載したような置換基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アラールキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシラート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキル、アルキルアリアル、あるいは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分）で置換され得る。

【0237】

「アニオン基」は、本明細書中で使用される場合、生理的 pH において負電荷を帯びた基を意味する。好ましいアニオン基としては、カルボキシラート、スルフェート、スルホナート、スルフィナート、スルファメート、テトラゾリル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、もしくはホスホロチオエートあるいはその機能的等価物が挙げられる。アニオン基の「機能的等価物」は、生物同配体 (bioisostere)（例えば、カルボキシラート基の生物同配体）を含むことが意図されている。生物同配体は、古典的な生物同配体の等価物および非古典的な生物同配体の等価物の両方を含む。古典および非古典的な生物同配体は、当該分野において公知である（例えば、Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp. 19-23 を参照されたい）。特に好ましいアニオン基はカルボキシラートである。

【0238】

本明細書において、化合物の構造式は、いくつかの場合において便宜上特定の異性体を表すが、本発明は全ての異性体（例えば、構造的に生じる幾何異性体、不斉炭素を基にした光学異性体、立体異性体、互変異成体など）および異性体の混合物を含み、そしてこれは便宜上の式の記載に限定されず、任意の1つの異性体もしくは混合物であり得る。ゆえに、不斉炭素原子は分子内に存在し得、光学活性化合物およびラセミ化合物が本発明の化合物内に存在し得るが、本発明はこれらに限定されず、あらゆるものを含む。さらに、結晶多形が存在し得るが、これに限定されず、任意の結晶形態が単一形態もしくは結晶形態

の混合物、あるいは無水物もしくは水和物であり得る。さらに、インビボでの本発明の化合物の分解によって生成されるいわゆる代謝物質は、本発明の範囲内に含まれる。

【0239】

「異性」は、同一の分子式を有するが、性質あるいはそれらの原子の結合の順序もしくは空間内でのその原子の配置が異なる化合物を意味する。空間内でのそれらの原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ねあわせることができない鏡像体である立体異性体は「エナンチオマー」もしくは時々、光学異性体と呼ばれる。4個の同一ではない置換基と結合している炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

【0240】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。これは、反対のキラリティの2つのエナンチオマー形態を有し、個々のエナンチオマーとしてか、もしくはエナンチオマーの混合物としてのいずれかで存在し得る。反対のキラリティーを有する個々のエナンチオマー形態を等量含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。2つ以上のキラル中心を有する化合物は 2^{n-1} 個のエナンチオマーのペアを有し、ここで、 n はキラル中心の数である。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとしてか、もしくはジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）としてかのいずれかで存在し得る。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（RもしくはS）によって特徴づけられ得る。絶対配置は、キラル中心に結合している置換基の空間における配置を意味する。考慮中のキラル中心に結合している置換基は、Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahnら, Angew. Chem. Intern. Edit. 1996, 5, 385; 正誤表 511; Cahnら, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahnら, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964, 41, 116) にしたがって分類される。

【0241】

「幾何異性体」は、それらの存在が二重結合のまわりの回転障害に帰する、ジアステレオマーを意味する。これらの配置は、これらの名称中の接頭辞、cisおよびtransもしくはZおよびE（これらは、Cahn-Ingold-Prelog法にしたがって、基が分子中の二重結合の同じ側にあるかもしくは逆側にあるかを示す）によって区別される。

【0242】

さらに、本出願で議論されている構造および他の化合物は、その全てのアトロプ異性体 (atropic isomer) を含む。「アトロプ異性体」は、2つの異性体の原子が空間中で異なる配置をとる立体異性体のタイプである。アトロプ異性体は、その存在が、中心結合のまわりの大きな基の回転障害によって起こされる制限された回転に帰する。このようなアトロプ異性体は典型的には混合物として存在するが、最近のクロマトグラフィー技術の発展の結果、2つのアトロプ異性体の混合物を選ばれた状態に単離することが可能となった。

【0243】

用語「結晶多形」もしくは「多形」もしくは「結晶形態」は、化合物（あるいはその塩もしくは溶媒和物）が異なる結晶の充填配置で結晶化し得る（全ての配置は同一の元素組成を有する）結晶構造を意味する。異なる結晶形態は通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学特性、電気的特性、安定性および溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化の速度、貯蔵温度、および他の要因は、1つの主要となる結晶形態を生じ得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製され得る。

【0244】

さらに、本発明の化合物、例えば、この化合物の塩は、水和もしくは脱水された（無水物）の形態で、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物としてかのいずれかで存在し得る。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0245】

「溶媒和物」は、化学量論的もしくは非化学量論的な量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶状の固体状態中の溶媒分子の固定モル比率を取り込む傾向があり、ゆえに、溶媒和物を形成する。この溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、この溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は、水の1つ以上の分子と、水がその分子状態を H_2O として保つ物質の1つとの組み合わせで形成され、このような組み合わせは1つ以上の水和物を形成し得る。

10

【0246】

「互変異成体」は、原子の配置においてその構造は著しく異なるが、容易かつ急速な平衡状態で存在する化合物を意味する。式Iの化合物は、異なる互変異成体として表され得ることは理解されるべきである。化合物が互変異成体を有する場合、全ての互変異性形態は本発明の範囲内であることが意図され、その化合物の命名はいかなる互変異性形態も除外しないこともまた理解されるべきである。

【0247】

本発明のいくつかの化合物は、互変異成形態で存在し得、これらもまた本発明の範囲内にふくまれることが意図されている。

20

【0248】

本発明の化合物、塩およびプロドラッグは、いくつかの互変異性形態（エノールおよびイミン形態、ならびにケトおよびエナミン形態、ならびに幾何異性体ならびにそれらの混合物）で存在し得る。このような互変異性形態は全て、本発明の範囲内に含まれる。互変異性体は、互変異性の集合の混合物として溶液中に存在する。固体形態において、通常、1つの互変異性体が大部分を占める。1つの互変異性体が記載され得るとしても、本発明は、本発明の化合物の全ての互変異性体を含む。

【0249】

互変異性体は、平衡状態で存在し、1つの異性形態から別の異性形態に容易に転換され得る2つ以上の構造異性体の1つである。この反応は、水素原子の形式上の移動を生じ、隣接する共役二重結合の交換をとまなう。互変異性化が可能である溶液中において、互変異性体の化学平衡が達成される。互変異性体の正確な割合は、いくつかの要因（温度、溶媒およびpHを含む）に依存する。互変異性化によって相互に転換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

30

【0250】

可能である互変異性の種々のタイプの中で、2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性において、電子と水素原子との同時シフトが起こる。環鎖互変異性はグルコースによって表される。それは、糖鎖分子中のアルデヒド基（ $-CHO$ ）が同一分子内のヒドロキシ基（ $-OH$ ）の1つと反応して環式（環状）形態を生じた結果として起こる。

40

【0251】

互変異性化は：塩基：1．脱プロトン化；2．非局在化アニオンの形成（例えば、エノラート）；3．アニオンの異なる位置におけるプロトン化；酸：1．プロトン化；2．非局在化カチオンの形成；3．カチオンに隣接する異なる位置における脱プロトン化によって触媒される。

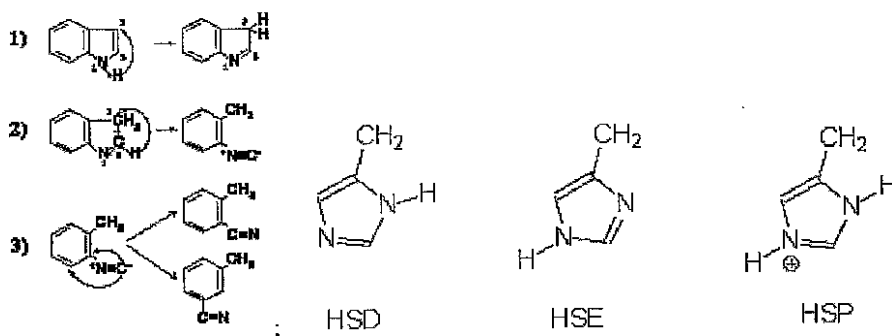
【0252】

一般的な互変異性のペアは：ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環式環におけるアミド-イミド酸の互変異性（例えば、核酸塩基のグアニン、チミンおよびシトシン中）、アミン-エナミンおよびエナミン-エナミンである。例としては：

50

【 0 2 5 3 】

【 化 5 2 】



10

が挙げられる。

【 0 2 5 4 】

本発明のいくつかの化合物の構造は、不斉炭素原子を含むことを注記する。したがって、そうでないと示されていない限り、このような不斉から生じた異性体（例えば、全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー）は、本発明の範囲内に含まれることは理解されるべきである。このような異性体は、古典的な分離技術および立体化学的に制御した合成によって実質的に純粋な形態で得られ得る。さらに、本出願中で議論される構造、他の化合物および部分もまた、それらの互変異性体を全て含む。アルケンは、適切な E - もしくは Z - 幾何構造のいずれかを含み得る。本発明の化合物は、立体異性体の形態で存在し得、ゆえに、個々の立体異性体としてか、もしくは混合物として生成され得る。

20

【 0 2 5 5 】

本明細書中で使用される場合、用語「アナログ」は、互いに構造的に類似しているが、組成においてわずかに異なる化合物を意味する（1つの原子の異なる元素の原子による置換、特定の官能基の存在下、もしくは1つの官能基の別の官能基による置換のように）。ゆえに、アナログは、参照化合物と官能基および出現において類似するか、または匹敵するが、構造もしくは起源においてはそうではない化合物である。

【 0 2 5 6 】

本明細書で定義する場合、用語「誘導体」は、共通の中心部構造を有し、それが本明細書中に記載の多種の基によって置換された化合物を意味する。例えば、式 I によって表される全ての化合物はインドール誘導体であり、共通の中心部として式 I を有する。

30

【 0 2 5 7 】

用語「生物同配体」は、原子もしくは原子団を、別の概して類似した原子もしくは原子団との交換によって生じる化合物を意味する。生物同配的置換の目的は、親化合物と類似する生物学的な特徴を有する新たな化合物を作製することである。生物同配的置換は、物理化学もしくはトポロジーに基づき得る。カルボン酸の生物同配体の例としては、アシルスルホンアミド、テトラゾール、スルホナートおよびホスホナートが挙げられる。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147 - 3176 (1996) を参照されたい。

40

【 0 2 5 8 】

「薬学的組成物」は、開示された化合物を、被験体に投与するのに適切な形態で含む処方物である。一つの実施形態において、この薬学的組成物はバルクの投薬形態もしくは単位投薬形態である。この単位投薬形態は、多種の形態のいずれかである（例えば、カプセル、IV バッグ、錠剤、エロゾル吸入器の単一ポンプもしくはバイアルが挙げられる）。組成物の単位用量内の活性成分（例えば、開示された化合物、あるいはその塩、水和物、溶媒和物もしくは異性体の処方物）の量は、有効量であり、関連する特定の処置にしたがって変わる。当業者は、患者の年齢および状態に依存して、投薬に関する慣例的な変更をなす必要が時々あることを理解する。この投薬はまた、投与の経路にも依存する。多種

50

の経路（経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋内、腹腔内、吸入、口腔（buccal）、舌下、胸内、鞘内、鼻腔内などが挙げられる）が企図される。本発明の化合物の局所的もしくは経皮投与の投薬形態としては、粉末、スプレー、軟膏、パスタ、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。好ましい実施形態において、活性化化合物は、滅菌条件下で薬学的に受容可能なキャリアと、そして所望される任意の保存薬、緩衝剤もしくはプロペラントと混合される。

【0259】

用語「急速投与量（flash dose）」は、投薬形態を急速に分散する化合物の処方物を意味する。

【0260】

用語「即時放出」は、比較的短時間の間（一般的に約60分まで）の投薬形態からの化合物の放出と定義される。用語「改変された放出」には、遅延放出、延長放出および律動的放出（pulsed release）が含まれると定義される。用語「律動的放出（pulsed release）」は、投薬形態からの薬剤の一連の放出と定義される。用語「徐放」もしくは「延長放出」は、長期間にわたる投薬形態からの化合物の絶え間ない放出と定義される。

【0261】

「被験体」は、哺乳動物（例えば、ヒト、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコ、トリなど）、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、家禽など）および実験室動物（例えば、ラット、ネズミ、モルモット、トリなど）を含む。最も好ましくは、この被験体はヒトである。

【0262】

本明細書中で使用される場合、語句「薬学的に受容可能」は、化合物、材料、組成物、キャリアおよび／もしくは投薬形態に言及し、これらは、ヒトおよび動物の組織に、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応もしくは他の問題あるいは合併症なしに、合理的な利益／リスク比とつりあった接触をする際の使用に、確かな医療判断の範囲内で適している。

【0263】

「薬学的に受容可能な賦形剤」は、一般的に安全、非毒性かつ生物学的に望ましくないか、他に望ましくないものではない薬学的組成物を調製する際に有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒトの薬学的使用に受容可能な賦形剤を含む。「薬学的に受容可能な賦形剤」は、本明細書および特許請求の範囲中で使用される場合、1つおよび1つより多いこのような賦形剤の両方を含む。

【0264】

本発明の化合物は、さらに塩を形成することが可能である。これらの形態の全てもまた、特許請求されている発明の範囲内で企図される。

【0265】

化合物の「薬学的に受容可能な塩」は、薬学的に受容可能で、親化合物の所望する薬学的活性を有する塩を意味する。

【0266】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能な塩」は、開示された化合物の誘導体を意味し、ここで、親化合物は、それらの酸性塩もしくは塩基性塩を作製することで改変される。薬学的に受容可能な塩の例としては、塩基性残基（例えば、アミン）の無機酸もしくは有機酸の塩、酸性残基（例えば、カルボン酸）のアルカリ塩もしくは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能な塩としては、例えば、非毒性の無機酸もしくは有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩もしくは四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような従来の非毒性塩としては、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサルニル酸（glycollyarsanilic acid）、ヘキシル

レゾルシン酸 (hexylresorcinic acid)、ヒドラバミン酸 (hydrabamic acid)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトピオン酸、ラウリル酸、スルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸 (napsylic acid)、硝酸、シュウ酸、パモ酸、バントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、塩基性酢酸 (subacetic acid)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および一般的に生じるアミン酸 (例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなど) から選択される無機酸および有機酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0267】

他の例としては、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ビルピン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本発明はまた、親化合物に酸性プロトンが存在するか、もしくは金属イオン (例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、もしくはアルミニウムイオン) に置き換えられるか、あるいは有機塩基 (例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなど) と配位結合した際に形成される塩も含む。

20

【0268】

薬学的に受容可能な塩に関する全ての参考は、本明細書中で定義したような、同様の塩の溶媒付加形態 (溶媒和物) もしくは結晶形態 (多形) を含むことは理解されるべきである。

【0269】

本発明の薬学的に受容可能な塩は、塩基性部分もしくは酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成され得る。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸もしくは遊離塩基の形態と化学量論的な量の適切な塩基もしくは酸を水もしくは有機溶媒あるいはその2つの混合物中 (一般的に、非水性媒質 (例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルが好ましい) で反応させて調製され得る。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Science, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990) 中で見出される。例えば、塩としては、本発明の脂肪族アミン含有化合物、ヒドロキシアルミン含有化合物およびイミン含有化合物の塩酸塩ならびにアセテート塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0270】

本発明の化合物は、エステル (例えば、薬学的に受容可能なエステル) としても調製され得る。例えば、化合物中のカルボン酸の官能基は、その対応するエステル (例えば、メチルエステル、エチルエステルもしくは他のエステル) に転換され得る。また、化合物中のアルコール基はその対応するエステル (例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステル) に転換され得る。

40

【0271】

本発明の化合物はまた、プロドラッグ (例えば、薬学的に受容可能なプロドラッグ) としても調製され得る。用語「プロ-ドラッグ」および「プロドラッグ」は、本明細書中で交換可能に使用され、インビボで活性な親薬剤を放出する任意の化合物を意味する。プロドラッグは、多数の望ましい薬学的な品質 (例えば、溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など) を増強させることで公知であるので、本発明の化合物はプロドラッグ形態で送達され得る。ゆえに、本発明は、現在特許請求されている化合物のプロドラッグ、これを送達する方法、およびこれを含む組成物を含むことが意図される。「プロドラッグ」は、このようなプロドラッグが被験体に投与された際にインビボで本発明の活性な親薬剤を

50

放出する任意の共有結合したキャリアを含むことが意図される。本発明のプロドラッグは、慣例的な操作もしくはインビボのいずれかで修飾が切断されて親化合物になるような様式で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグは、本発明の化合物を含み、ここで、ヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基、もしくはカルボニル基は、インビボで切断されてそれぞれが遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、遊離スルフヒドリル基、遊離カルボキシ基もしくは遊離カルボニル基を形成し得る任意の基に結合している。

【0272】

プロドラッグの例としては、式Iの化合物における、エステル（例えば、アセテート誘導体、ジアルキルアミノアセテート誘導体、ギ酸エステル誘導体、リン酸エステル誘導体、硫酸エステル誘導体および安息香酸エステル誘導体）、およびヒドロキシ官能基のカルバメート（例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル）、カルボキシル官能基のエステル基（例えば、エチルエステル、モルホリノエタノールエステル）、アミノ官能基のN-アシル誘導体（例えば、N-アセチル）、N-Mannich塩基、Schiff塩基およびエナミノン(enaminone)、ケトンのオキシム、アセタール、ケタールおよびエノールエステル、ならびにのアルデヒド官能基など挙げられるが、これらに限定されない。Bundegaard, H. 「Design of Prodrugs」p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)を参照されたい。

【0273】

「保護基」は、分子面(molecule mask)の反応性基に結合した場合、その反応性を軽減もしくは予防する原子団を意味する。保護基の例は、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison and Harrison, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); および Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3rd ed. 2003)内で見出され得る。

【0274】

用語「アミン保護基」は、アミン、アミドもしくは他の窒素含有部分を特定の化学反応の条件に対して実質的に不活性である異なる化学基に転換する官能基を意味すると意図される。アミン保護基は、好ましくは、分子の他の官能基には影響を及ぼさないという条件下で容易にかつ選択的に高い収率で取り除かれる。アミン保護基の例としては、ホルミル、アセチル、ベンジル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、p-メトキシベンジル、メトキシメチル、トシル、トリフルオロアセチル、トリメチルシリル(TMS)、フルオレニル-メチルオキシカルボニル、2-トリメチルシリル-エチルオキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ピフェニルイリ)エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(SES)、トリチルおよび置換トリチル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(NVOC)などが挙げられるが、これらに限定されない。他の適切なアミン保護基は、当業者によって率直に識別される。

【0275】

代表的なヒドロキシ保護基としては、ヒドロキシ基がアシル化もしくはアルキル化されるような基が挙げられ、例えば、ベンジル、ならびにトリチルエーテル、およびアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルおよびアリルエーテルである。

【0276】

「安定した化合物」および「安定した構造」は、反応混合物から有用な程度の純度までの単離、および有効な治療剤への処方でも残存するに十分に頑丈である化合物を示すこと

が意味される。

【0277】

本明細書中で、文脈が明白にそうでないと指図しない限り、単数形もまた複数形を含む。そうでないと定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。不一致があった場合、本明細書が支配する。

【0278】

本明細書中で使用される全てのパーセントおよび比は、そうでないと示されていない限り、重量によるものである。

【0279】

「併用療法」（または「同時療法（*co-therapy*）」）は、本発明の化合物と少なくとも第二の薬剤を特定の処置レジメンの一部として（これらの治療剤の仲作用（*co-action*）により有益な効果を提供することが意図される）投与することを含む。この併用療法の有益な効果としては、治療剤の組み合わせから生じる薬物動態学的もしくは薬力学的相互作用が挙げられるが、これに限定されない。これらの治療剤の組み合わせでの投与は、典型的に、定義した時間（通常、選択される組み合わせに依存して、分、時間、日もしくは週）にわたって行なわれる。「併用療法」は、2つ以上のこれらの治療剤の、偶然かつ随意に本発明の組み合わせになる別々の単一療法レジメンの一部としての投与を含むことが意図され得るが、一般的にはそうではない。

【0280】

「併用療法」は、逐次的な様式でのこれらの治療剤の投与（すなわち、各々の治療剤が異なる時間に投与される）、ならびに実質的に同時の様式での、これらの治療剤もしくは少なくとも2つの治療剤の投与を含むことが意図される。実質的な同時投与は、例えば、各々の治療剤の固定比を有する単一のカプセルをか、もしくは各々の治療剤の単一カプセルを複数、被験体に投与することで遂行され得る。各々の治療剤の逐次的投与もしくは実質的な同時投与は、任意の適切な経路（経口経路、静脈内経路、筋肉内経路および粘膜組織をとおしての直接吸収を含むが、これらに限定されない）によって達成され得る。この治療剤は同じ経路で投与され得るか、もしくは異なる経路で投与され得る。例えば、選択された組み合わせのうちの最初の治療剤は、静脈内注入によって投与され得るが、組み合わせのうちの他方の治療剤は経口投与され得る。あるいは、例えば、全ての治療剤は経口投与され得るか、もしくは全ての治療剤は静脈内注入によって投与され得る。この治療剤が投与される順序は厳密に重要ではない。

【0281】

「併用療法」はまた、上記に記載した治療剤と他の生物学的活性成分および非薬物処置（例えば、手術もしくは放射線治療）とをさらに組み合わせでの投与も含む。この併用療法が非薬物処置をさらに含む場合、この非薬物処置は、治療剤と非薬物処置との組み合わせの相互作用からの有益な効果が得られる限り、任意の適切な時間で実施され得る。例えば、適切な場合では、治療剤の投与から非薬物処置が一時的に取り除かれたとしてもなおこの有益な効果は、おそらく数日もしくは数週間も得られる。

【0282】

本説明をとおして、組成物が特定の成分を有する、含むもしくは包含するものとして記載される場合、組成物もまた本質的に列挙された成分からなるか、もしくは列挙された成分からなると企図される。同様に、プロセスが特定のプロセスの工程を有する、含むもしくは包含するものとして記載される場合、これらのプロセスもまた、本質的に列挙されたプロセスの工程からなるか、もしくは列挙されたプロセスの工程からなる。さらに、本発明が実施可能である限り、工程の順序もしくは特定の行為を実施するための順序は重要でないことは理解されるべきである。さらに、2つ以上の工程もしくは行為が同時に遂行され得る。

【0283】

化合物もしくは薬学的に受容可能なその塩は、経口、鼻腔内、経皮、肺、吸入、口腔、

10

20

30

40

50

舌下、腹腔内 (i n t r a p e r i n t o n e a l l y)、皮下、筋内、静脈内、直腸、胸内、鞘内、および非経口で投与される。好ましい実施形態において、この化合物は経口投与される。当業者は、特定の投与経路の利点を認知する。

【 0 2 8 4 】

この化合物を利用する投薬レジメンは、多種の要因（患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、および医療状態；処置される状態の重症度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；および使用される特定の化合物もしくはその塩を含む）にしたがって選択される。通常技術を有する医師もしくは獣医師は、状態の進行を予防、阻止もしくは停止するのに必要な薬剤の有効な量を容易に決定および処方し得る。

【 0 2 8 5 】

開示された本発明の化合物の処方および投与の技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995) 内で見出され得る。実施形態において、本明細書中に記載される化合物および薬学的に受容可能なその塩は、薬学的に受容可能なキャリアもしくは希釈剤と組み合わせて薬学的調製物において使用される。適切な薬学的に受容可能なキャリアとしては、不活性の固体充填剤もしくは希釈剤および滅菌の水溶液もしくは有機溶液が挙げられる。この化合物は、本明細書中に記載する範囲で所望する投薬量を提供するのに充分な量でこのような薬学的組成物中に存在する。

【 0 2 8 6 】

一つの実施形態において、この化合物は、経口投与用に調製され、ここで、この開示された化合物もしくはその塩は適切な固体もしくは液体キャリアあるいは希釈剤と組み合わされて、カプセル、錠剤、丸剤、粉剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤などを形成する。

【 0 2 8 7 】

錠剤、丸剤、カプセルなどは、約1～約99重量%の活性成分ならびに結合剤（例えば、トラガカントガム、アカシア、コーンスターチ、もしくはゼラチン）；賦形剤（例えば、リン酸二カルシウム）；崩壊剤（例えば、コーンスターチ、ジャガイモのデンプンもしくはアルギン酸）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）；および/もしくは甘味料（例えば、スクロース、ラクトース、サッカリン、キシリトールなど）を含む。投薬単位形態がカプセルである場合、上記のタイプの物質に加えて、それはしばしば液体キャリア（例えば、脂肪油）を含む。

【 0 2 8 8 】

いくつかの実施形態において、多種の他の物質がコーティング剤としてもしくは投薬単位の物理的形態を改変するために存在する。例えば、いくつかの実施形態において、錠剤はシェラック、糖もしくはその両方でコーティングされている。いくつかの実施形態において、シロップ剤もしくはエリキシル剤は、活性成分に加えて、甘味料としてスクロース、保存薬としてメチルパラベンもしくはプロピルパラベン、染料および矯味矯臭剤（例えば、サクランボ味もしくはオレンジ味）などを含む。

【 0 2 8 9 】

非経口 (p a r e n t e r a l) 投与に関連するいくつかの実施形態では、開示された化合物、あるいはその塩、溶媒和物、互変異成体もしくは多形体は、滅菌の水性媒質もしくは有機媒質と組み合わせられ得、注入可能な溶液もしくは懸濁液を形成する。注入可能な組成物は、好ましくは水性の等張性の溶液もしくは懸濁液である。この組成物は滅菌され得、そして/もしくは補助薬（例えば、保存薬、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶液促進剤 (s o l u t i o n p r o m o t e r)、浸透圧を調節するための塩、および/もしくは緩衝剤）を含み得る。さらに、これらはまた、他の治療上有益な物質も含み得る。この組成物は、従来の混合法、顆粒化法もしくはコーティング法のそれぞれにしたがって調製され、約0.1～75%の、好ましくは約1～50%の活性成分を含む。

【 0 2 9 0 】

例えば、注入可能な溶液は、溶媒（例えば、ゴマ油もしくは落花生油あるいは水性のブ

10

20

30

40

50

ロピレングリコール)ならびに水溶性の薬学的に受容可能なこの化合物の塩の水溶液を使用して生産される。いくつかの実施形態において、分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合物中に調製される。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を予防するために保存薬を含む。用語「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、本明細書中で使用される場合、通常、注入による、腸内および局所的投与とは異なる投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、気管内、皮下、表皮下、関節内、皮膜下、くも膜下、脊椎内および陰嚢内の注射および注入を含むが、これらに限定されない。

【0291】

直腸投与では、適切な薬学的組成物は、例えば、局所調製物、坐剤もしくは浣腸である。坐剤は、脂肪性のエマルジョンもしくは懸濁剤から都合よく調製される。この組成物は滅菌され得、そして/もしくは補助薬(例えば、保存薬、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩、および/もしくは緩衝剤)を含み得る。さらに、これらはまた、他の治療上有益な物質も含み得る。この組成物は、従来の混合法、顆粒化法もしくはコーティング法のそれぞれにしたがって調製され、約0.1~75%の、好ましくは約1~50%の活性成分を含む。

10

【0292】

いくつかの実施形態において、この化合物は、肺の投与(例えば、活性剤を含むエアロゾル処方物の投与)によって活性剤を送達する(例えば、手動のポンプスプレー、ネブライザもしくは加圧された定量吸入器から)ために処方される。いくつかの実施形態において、このタイプの適切な処方物はまた、開示された化合物を有効なエアロゾルとして維持するために他の薬剤(例えば、帯電防止剤)も含む。

20

【0293】

エアロゾルを送達するための薬剤送達装置は、記載したような薬学的エアロゾル処方物を含む計量バルブを備えた適切なエアロゾルキャニスター、およびキャニスターを保持し、薬剤送達させるのに適合させたアクチュエーターハウジング(actuator housing)を含む。この薬剤送達装置のキャニスターは、キャニスターの総容量の約15%より多くの頭隙を有する。しばしば、肺の投与のために意図されるポリマーが溶媒、界面活性剤およびプロペラントの混合物中に溶解、懸濁、もしくは乳化される。この混合物は、計量バルブで封をされたキャニスター内に圧力下で保持される。

30

【0294】

鼻の投与では、固体キャリアもしくは液体キャリアのいずれかが使用され得る。この固体キャリアは、例えば、約20~約500ミクロンの範囲の粒子サイズの粗い粉末を含み、このような処方物は鼻道をとおす急速吸入によって投与される。液体キャリアが使用されるいくつかの実施形態において、この処方物は、鼻のスプレーもしくは点鼻薬として投与され、これは活性成分の油性溶液もしくは水溶液を含む。

【0295】

また、投薬形態をすばやく分散させる処方物(「急速用量(flash dose)」形態としても公知である)も企図される。特に、本発明のいくつかの実施形態は、それらの活性成分を短時間内(例えば、典型的に、約5分未満、好ましくは、約90秒未満、さらに好ましくは、約30秒未満内、最も好ましくは、約10秒もしくは15秒未満内)に放出する組成物として処方される。このような処方物は、多種の経路での被験体への投与(例えば、体腔への挿入あるいは湿った体の表面もしくは開放創への塗布)に適している。

40

【0296】

典型的に、「急速投薬(flash dosage)」は、経口投与される固体の投薬形態であり、これは口内で急速に分散し、ゆえに、飲み込むのに大きな苦労がなく、その化合物が、口の粘膜を通して急速に摂取されるか、もしくは吸収される。いくつかの実施形態において、適切な急速に分散する投薬形態もまた、他の適用(創傷および他の体の傷害ならびに、外的に供給される湿気での薬の放出が不可能である疾患状態の処置を含む)

50

においても使用される。

【0297】

「急速用量 (flash dose)」形態は当該分野において公知であり；例えば、米国特許第5,578,322号および同5,607,697号内の起泡性の投薬形態および不溶の微粒子の急速放出コーティング；米国特許第4,642,903号および同5,631,023号内の凍結乾燥させた気泡および液体；米国特許第4,855,326号、同5,380,473号および同5,518,730号内の投薬形態の溶解紡糸 (melt spinning)；米国特許第6,471,992号内の固体の遊離形態の製造；米国特許第5,587,172号、同5,616,344号、同6,277,406号および同5,622,719号内のサッカリドベースのキャリア基質および液体結合剤；ならびに当該分野に公知の他の形態を参照されたい。

10

【0298】

本発明の化合物はまた、「律動的放出 (pulsed release)」処方物としても処方され、これは、この化合物が薬学的組成物から連続した（すなわち、律動的）放出で放出される。この化合物はまた、「徐放」処方物としても処方され、これは、この化合物が長期間にわたって継続的に放出される。

【0299】

また、例えば、液体処方物（環式もしくは非環式の被包剤もしくは溶媒和剤 (solvating agent)）（例えば、シクロデキストリン、ポリエーテルもしくはポリサッカリド（例えば、メチルセルロース）、あるいはさらに好ましくは、アルキルエーテル Spacer group）もしくはポリサッカリドによって脂肪親和性の空洞 (cavity) から分離されたスルホン酸ナトリウム塩による、多価陰イオン性のβ-シクロデキストリン誘導体を含む）も企図される。好ましい実施形態において、この薬剤は、メチルセルロースである。別の好ましい実施形態において、この薬剤は、ブチルエーテル Spacer group（例えば、CAPTISOL（登録商標）(CyDex, Overland, KS)）によって脂肪親和性の空洞から分離されたスルホン酸ナトリウム塩による、多価陰イオン性のβ-シクロデキストリン誘導体である。当業者は、水中に薬剤の溶液を調製し（例えば、40重量%溶液）；連続希釈物を調製し（例えば、20%、10%、5%、2.5%、0%（コントロール）などの溶液を作製）；過剰（薬剤によって可溶化され得る量と比較して）の開示された化合物を加え；適切な条件下（例えば、加熱、攪拌、超音波処理など）で混合し；生じた混合物を遠心分離もしくはろ過して透明な溶液を得；そして開示された化合物の濃度に関してその溶液を分析することで、適切な薬剤/開示された化合物の処方比率を評価し得る。

20

30

【0300】

本明細書中に引用されている全ての刊行物および特許文書は、各々の刊行物もしくは文書が具体的かつ個々に本明細書中に参考として援用されると示されているように参考として援用される。刊行物および特許文書の引用は、どれもが適切な先行技術であるという承認であるとは意図されず、そしてまた、これはその内容および日付に関するいかなる承認も構成しない。本発明はいまや書面の説明によって記載されたので、当業者は、本発明は多種の実施形態で行なわれ得、そして前述の説明および以下の実施例は説明の目的であって、上記の特許請求の範囲の制限ではないことを理解する。

40

【実施例】

【0301】

（実施例1：合成）

本発明の化合物の代表的合成が本明細書中に記述される。

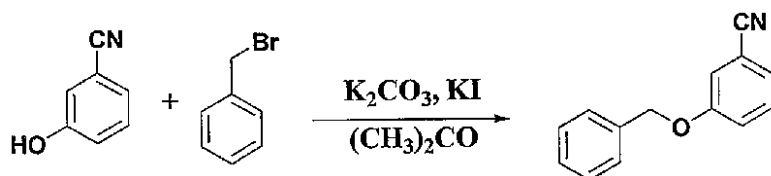
【0302】

化合物1および化合物2（KX1-136およびKX1-305）の合成

3-ベンジルオキシベンゾニトリル

【0303】

【化53】



アセトン (100 ml) 中の 3 - シアノフェノール (5.00 g、42.00 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (5.79 g、42.0 mmol)、ヨウ化カリウム (335 mg、21.0 mmol) および臭化ベンジル (4.20 ml、42.00 mmol) を加え、そしてその反応混合物を 12 時間にわたって還流した (TLC、酢酸エチル：ヘキサン 1：1、 $R_f = 0.6$)。次にその溶媒を真空下で除去し、そしてその残渣を水 (50 ml) および酢酸エチル (50 ml) の間で分配し、その有機層を水で 2 回洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させ、標的のエーテルを黄色の油状物 (8.46 g) として得た (収率 96%)。

10

【0304】

【数1】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO (ジメチルスルホキシド)

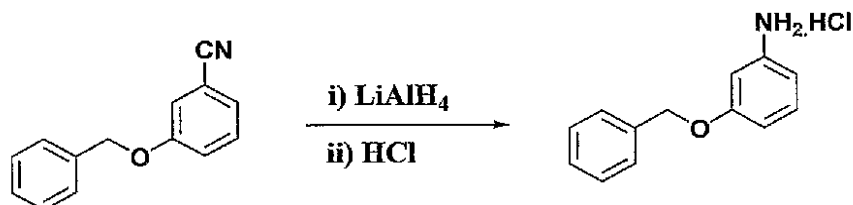
, 400 MHz): δ 7.51-7.33(m, 9H), 5.16(s, 2H).

3 - ベンジルオキシベンジルアミン塩酸塩

20

【0305】

【化54】



乾燥エーテル (200 ml) 中の水素化アルミニウムリチウム (LAH) (4.314 g、113.684 mmol) の懸濁液に、エーテル中の 3 - ベンジルオキシベンゾニトリル (7.92 g、37.894 mmol) の溶液を、室温で 10 分間の間滴下し、そして 4 時間にわたって攪拌させた (TLC、酢酸エチル：ヘキサン 1：3、 $R_f = 0.5$)。その反応を 10 ml の酢酸エチルおよび 10 ml の水でクエンチし、そして濾過した。その有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして 10 ml の濃 HCl で処理し、白色の沈殿物 (6 g) をすぐに得た (収率 68%)。

30

【0306】

【数2】

$^1\text{H NMR}$

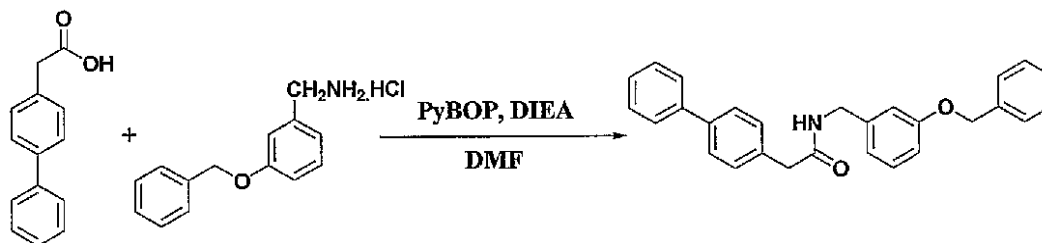
(DMSO, 400 MHz): δ 8.33(s, 3H), 7.45-7.37(m, 4H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.02(t, $J=10\text{Hz}$, 2H), 5.10(s, 2H), 3.97(s, 2H).

40

N (3 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 4 - ビフェニルアセトアミド

【0307】

【化 5 5】



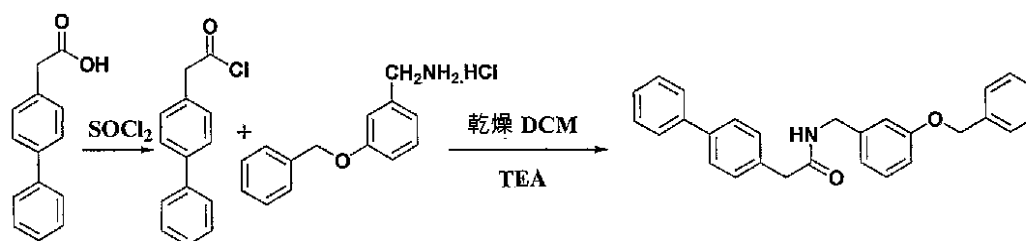
ジメチルホルムアミド (DMF) (30 ml) 中の 4 - ビフェニル酢酸 (2.29 g、10.45 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (5.47 ml、31.35 mmol) を加え、そして室温で 15 分にわたって撹拌した。次に、ベンゾトリアゾリルオキシ - トリス[ピロリジノ] - ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 (PyBOPTM) (5.43 g、10.45 mmol) を加え、そして撹拌をさらに 30 分間にわたって続けた。次に、3 - ベンジルオキシベンジルアミン塩酸塩 (2.6 g、10.45 mmol) を加え、そして撹拌を 24 時間にわたって続けた。次にその反応混合物を、1 N HCl (10 ml) で酸性化した氷冷水に注ぎ、そして酢酸エチル (100 ml) で抽出し、そしてその有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてその溶媒を真空下で除去し、所望の化合物の黄色がかった白色の粉末 (2.65 g) を得た (収率 62%)。

【0308】

別の手順は、次の反応に示されるように、酸塩化物を用いるアミド形成の使用を包含する。

【0309】

【化 5 6】



フラスコ内の 4 - ビスフェニル酢酸 (2.5 g) に、塩化チオニル (20 ml) を加え、そして 1 時間にわたって熱して還流し、冷却し、そして過剰の塩化チオニルを真空下で除去し、乾燥させた。次に、その生成した粗製の酸塩化物 2.8 g を乾燥 DCM (ジクロロメタン) (30 ml) に溶解させ、そして、トリエチルアミン (TEA) (1.5 mol) を含む DCM (10 ml) 中の等モル量の 3 - ベンジルオキシベンジルアミンの溶液に 0 で滴下し、そして 5 時間にわたって撹拌し、次に酸性化させた冷水に注ぎ、その有機層を水、ブラインで洗浄し、そしてその溶媒を減圧下で除去し、収率 80% で標的のアミドを得た。

【0310】

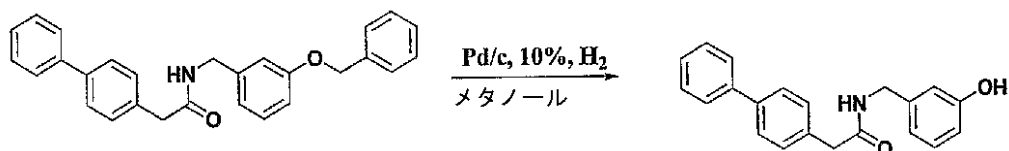
【数 3】

¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 8.58 (t, J=12Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 4H), 7.44-7.29 (m, 10H), δ 7.21 (t, J=16.5Hz, 2H), 6.85 (d, J=6.5Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.24 (d, J=6Hz, 2H), 3.51 (s, 2H).

化合物 1 : N (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - ビフェニルアセトアミド

【0311】

【化57】



このエーテル (5.00 g、13.35 mmol) のベンジル基を除去するために、メタノール (20 ml) に溶解させ、この溶液に、Parr 水素化装置 (hydrogenator) (55 psi) 中で、触媒量の 10% Pd/C (355 mg、2.21 mmol) のを 5 時間にわたって加え、セライトを通して濾過した。そして、その溶媒を真空下で除去し、黄色がかった粉末 (3.20 g) として標的のフェノールを得た (収率 84%)。それをメタノールから結晶化し、白色の結晶状の物質 (1.5 g) を得た (融点 = 169 ~ 170)。

10

【0312】

【数4】

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.34(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.63(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.58(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.44(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.35(d, $J=8\text{Hz}$, 3H), 7.07(t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.65-6.60(m, 3H), 4.17(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.5(s, 2H).

FAB (高速原子衝突) HRMS m/e ($M+H$) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ に対する計算値: 318.1449; 実測値: 318.1484。

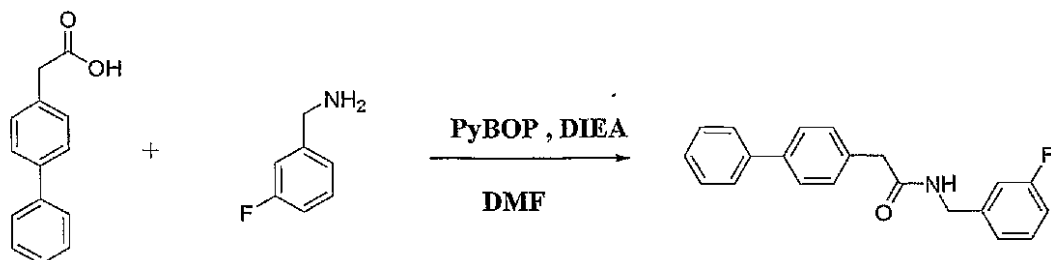
20

【0313】

化合物 2: N(3-フルオロ-ベンジル)-4-ビフェニルアセトアミド

【0314】

【化58】



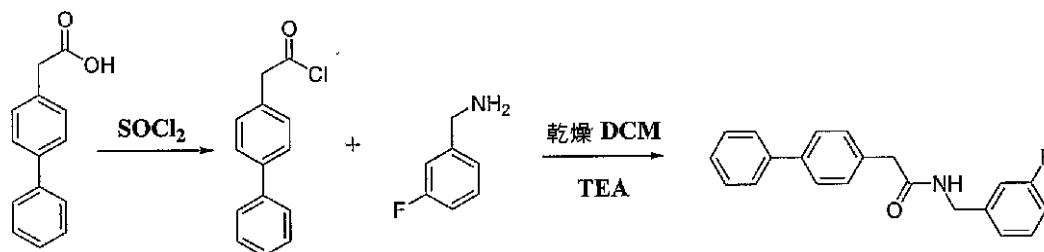
30

DMF (20 ml) 中の 4-ビフェニル酢酸 (2.00 g、9.42 mmol) の溶液に、DIEA (3.29 ml、18.84 mmol) を加え、そして室温で 15 分間にわたって攪拌した。次に、PyBOP (4.90 g、9.42 mmol) を加え、そして攪拌をさらに 30 分間にわたって続けた。次に、3-フルオロベンジルアミン (1.18 g、9.42 mmol) を加え、そして攪拌を 24 時間にわたって続けた。次に、その反応混合物を 1N HCl (10 ml) で酸性化した氷冷水に注ぎ、そして酢酸エチル (100 ml) で抽出した。そしてその有機層を飽和 NaHCO_3 溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてその溶媒を真空下で除去し、所望の化合物の白色の粉末 (1.00 g) を得た (収率 33%)。別の方法は以下に記述される酸塩化物カップリング方法を包含する。

40

【0315】

【化 5 9】



4 - ビフェニル酢酸 (2.5 g、11.78 mmol) をフラスコの中に入れ、次に塩化チオニル (15 ml) を加え、1 時間にわたって加熱して還流し、冷却し、そして過剰の塩化チオニルを真空下で除去して乾燥させ、次に生成した粗製の酸塩化物 (2.8 g、12.13 mmol) を乾燥 DCM (30 ml) に溶解させ、そして (1.69 ml、12.13 mmol) の TEA とともに、DCM (10 ml) 中の (1.38 ml、12.13 mmol) の 3 - フルオロベンジルアミン溶液に 0 で滴下した。そして、5 時間にわたって攪拌し、次に酸性化した冷水に注ぎ、その有機層を水、ブラインで洗浄し、そしてその溶媒を減圧下で除去し、標的のアミン (3.1 g) を得た (収率 80%)。それをメタノールから再結晶した (融点 = 170 ~ 172)

【0316】

【数 5】

¹H NMR (DMSO,

500 MHz): δ 8.62(t, *J*=11Hz, 1H), 7.63(d, *J*= 8Hz, 2H), 7.59(d, *J*=8.5Hz, 2H), 7.44(t, *J*=7.5Hz, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.08-7.01(m, 3H), 4.28(d, *J*=5.5Hz, 2H), 3.52(s, 2H).

FAB HRMS m/e (M+H) C₂₁H₁₈FN O に対する計算値: 320.1406; 実測値: 320.2、そして (M+Na) に対するベースピーク実測値 342.1262: 計算値 342.1372。

【0317】

化合物 3 (KX1-306) の合成

スキーム 1 に略述された合成は、ビフェニル酢酸の酸塩化物の形成から始まり、その後、3, 5 - ジベンジルオキシベンジルアミンとのアミドカップリングへと続いた。非常に多くの不純物が、酸塩化物の形成によりもたらされた。しかしながら、例えば、PyBOP またはカルボジイミドのような他のアミドカップリングの手順はまた、この反応において用いられ得る。

【0318】

ベンジル基のうちの一つの切断を、15 時間にわたって高压水素下 (50 psi ~ 60 psi) で行った。その反応を TLC によりモニターした。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、その生成物を出発物質およびジヒドロキシ副生成物から分離した。

【0319】

ビフェニル酢酸 (220 mg、1.00 mmol) を DCM に溶解させ、5 当量 (0.38 mL) の塩化チオニルを加え、そしてその反応物を 4 時間にわたって還流した。溶媒を真空下で除去し、そしてその残渣を DCM に溶解させた。3, 5 - ジベンジルオキシベンジルアミン (1.1 当量)、続いて TEA (1 当量) を加えた。次にその反応物を室温で一晩中攪拌した。その反応物を (DCM で) 45 mL に希釈し、そして 1N HCl (3 × 20 L)、飽和炭酸水素ナトリウム (3 × 20 mL)、およびブライン (3 × 20 mL) で洗浄した。次にその反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去し、330 mg の粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (1:1 DCM: EtOAc (酢酸エチル)) より、220 mg の純生成物を得た。TLC R_f = 0.2 (単一のスポット、7:3 ヘキサン: EtOAc)。

【0320】

【数 6】

LCMS 514.2 (m+H) 536.2(m+Na). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.65(s, 2H), 4.50 (d, 5.7Hz, 2H), 4.96 (s, 4H), 5.71 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.58-7.26 (m, 19H).

ジベンジルオキシアミド (1) を、Parr 瓶内で緩やかに熱しながら、15 ml EtOAc (酢酸エチル) に溶解させた。これを、15 時間にわたって 50 psi の水素で、水素化装置にかけた。その反応物をセライトを通して濾過し、そしてその溶媒を真空下で除去し、出発物質および生成物の粗製の混合物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにより、50 mg の 1 および 41 mg の所望の生成物 KX1-306 を得た。

10

【0321】

【数 7 - 1】

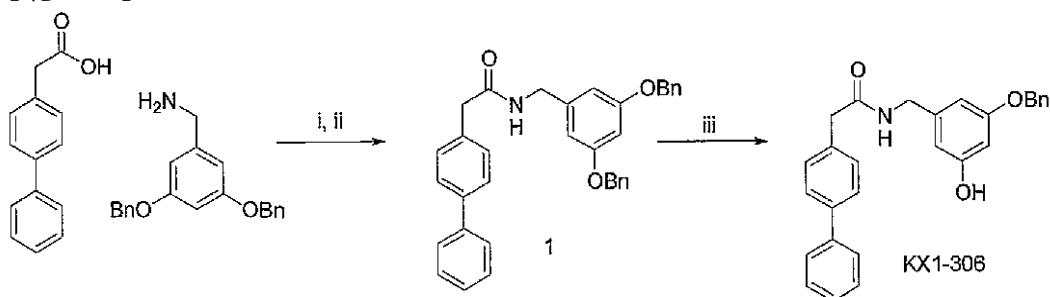
LCMS 424.1(m+H), 446.2(m+Na), 847.0(2m+H), 868.9(2m+Na). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.66(s, 2H), 4.38 (d, 5.6Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.71(s, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 10H), 7.54-7.57(m, 4H).

スキーム 1

【0322】

【化 60】

20



試薬 i) SOCl_2 、DCM. ii) 3, 5 ジベンジルオキシベンジルアミン (1.0 当量)、TEA (2.0 当量)、収率 20% (クロマトグラフィーを使用、2 工程). iii) 10% Pd/C (10 mol%), H_2 、55 psi, EtOAc, 24 時間 (53%、クロマトグラフィー後、BORMS)。

30

【0323】

化合物 4 (KX1-307) の合成

合成はスキーム 2 に略述される。一つの合成において、その反応はアミド結合形成から開始し、2 を得て、続いてフェニルボロン酸との Suzuki カップリングにより、メタ-ビフェニル生成物である化合物 4 (KX1-307) を得た。Suzuki 反応において、そのビフェニル生成物が形成されたが、その反応は添加物、時間、熱、および追加の触媒にかかわらず、(NMR または LCMS によれば)、完了しなかった。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、その生成物をプロモ出発物質 2 から分離し得なかった。Suzuki およびアミドカップリングを交換することで、その分離問題は解決し、そしてメタビフェニルアミド KX1-307 および 2'-フルオロビフェニル-4-アセトアミド KX1-309 (化合物 6、スキーム 3) の生成に成功した。

40

【0324】

3-プロモフェニル酢酸 (250 mg、1.163 mmol) および 156 mg (1.1 当量) のフェニルボロン酸を 6 mL の水 : イソプロパノール (6 : 1) に溶解させた。炭酸ナトリウム (160 mg、1.3 当量) を 0.5 mL の蒸留水に溶解させ、そして反応物に加え、続いて $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (74 mg、3 mol%) を反応物に加えた。これを 65 の水浴で 5 時間にわたって回転させた。その反応物を濾紙を通して濾過した。濾紙を、25 mL のイソプロパノール : 水 : 1N NaOH (35 : 5 : 1) で洗浄した

50

。洗浄物を合わせ、そして1 N 硫酸でpH 2に酸性化した。イソプロパノールを真空下で除去し、水(10 mL)を加えた。この水層をジクロロメタン(3 × 20 mL)で洗浄した。有機洗浄物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去し、215 mgのビフェニル生成物3を得た(収率87%)。TLC Rf = 0.7(長い線状(streak)、1:1 EtOAc:DCM)。

【0325】

【数7-2】

¹HNMR (300 MHz,

CDCl₃) δ (ppm) 3.72 (s, 2H), 7.26-7.60 (m, 9H).

10

3-ビフェニル酢酸(3)(100 mg、0.472 mmol)、3-フルオロベンジルアミン(1.1当量)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩(EDCI)(1.1当量)およびHOBT(1-ヒドロキシエンゾトリアゾール、1.0当量)をすべて10 mLの無水DCMに溶解させた。10分後、DIEA(1.1当量)を加えて、その反応を一晩中続けさせた。その反応物を25 mLに希釈し、そして1 N HCl(3 × 10 L)、飽和炭酸水素ナトリウム(3 × 10 mL)、およびブライン(2 × 20 mL)で洗浄した。その反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去し、124 mgの純粋なKX1-307を得た(収率83%)。TLC Rf = 0.7(単スポット、1:1 EtOAc:DCM)。

【0326】

20

【数8】

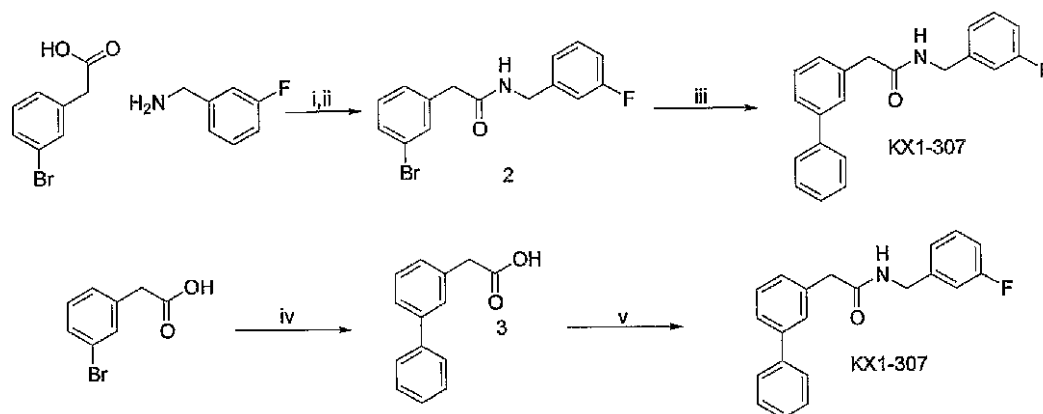
¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.69 (s, 2H) 4.40 (d, 6.0Hz) 5.77 (s, 1H)

6.86-6.96 (m, 3H) 7.10-7.26 (m, 2H) 7.32 (m, 8H).

スキーム 2

【0327】

【化61】



30

試薬 i) SOCl₂、DCM. ii) 3-フルオロベンジルアミン(1.1当量)、DIEA(2.2当量)(クロマトグラフィー後20%). iii) フェニルボロン酸(1.2当量)、2 M 炭酸ナトリウム、Pd(PPh₃)₄(3 mol %)、トルエン(分離不可能混合物(mixture)). iv) フェニルボロン酸(1.1当量)、Na₂CO₃(1.3当量)、Pd(OH)₂/C(3 mol %)、1:6 イソプロパノール:水(収率87%). v) 3-フルオロベンジルアミン(1.1当量)、EDCI(1.1当量)、HOBT(1.0当量)、DIEA(1.1当量)(収率83%)。

【0328】

化合物6(KX-309)の合成

合成は、スキーム3に略述される。4-ブロモフェニル酢酸(500 mg、2.33 mmol)および358 mgの2-フルオロフェニルボロン酸(1.1当量)を、12 mL、6:1 水:イソプロパノールに溶解させた。炭酸ナトリウム(320 mg、1.3当

50

量)を1 mL 蒸留水に溶解させ、そして反応物に加え、続いて $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (148 mg、3 mol %)を加えた。これを65 °Cの水浴中で5時間にわたって回転させた。その反応物を濾紙を通して濾過した。濾紙を50 mLのイソプロanol:水:1 N NaOH(35:5:1)で洗浄した。洗浄物を合わせ、そして1 N 硫酸でpH 2に酸性化した。イソプロanolを真空下で除去し、水(20 mL)を加え、そしてジクロロメタン(3×30 mL)で洗浄した。有機洗浄物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去し、177 mgのビフェニル生成物4を得た(収率35%)。TLC Rf = 0.7 (長い線状(streak)、1:1 EtOAc:DCM)

【0329】

【数9】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

3.73 (s, 2H), 7.16 (t, 10.5Hz, 1H), 7.22 (t, 7.5Hz, 1H), 7.32 (qd, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.38 (d, 8.0Hz, 2H), 7.44 (td, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.54 (d, 8.0Hz, 2H).

2'-フルオロビフェニル酢酸(4)(103 mg、0.448 mmol)、3-フルオロベンジルアミン(1.1当量)、EDCI(1.1当量)、およびHOBt(1.0当量)をすべて6 mLの無水DCMに溶解させた。10分後、DIEA(1.1当量)を加え、そしてその反応を一晩続けさせた。反応物を25 mLに希釈し、そして1 N HCl(3×10 L)、飽和炭酸水素ナトリウム(3×10 mL)、およびブライン(2×20 mL)で洗浄した。その反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去し、126 mgの純化合物6(KX1-309)を得た(収率83%)。

【0330】

【数10】

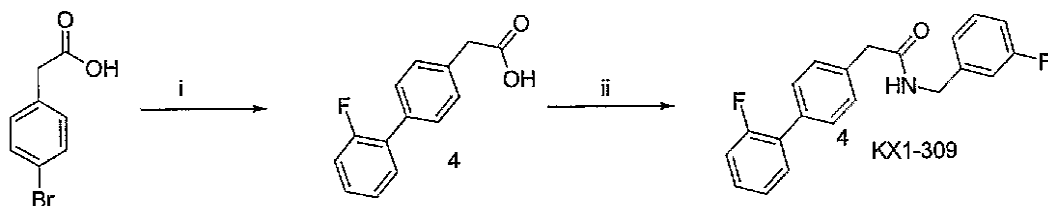
LCMS 360.1

(m+Na) 696.8(2m+Na). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.67 (s, 2H) 4.21 (d, 6.0Hz, 2H) 5.79 (s, 1H) 6.87-6.98 (m, 3H) 7.10-7.44 (m, 7H) 7.53 (dd, 1.5Hz, 7.5Hz, 2H).

スキーム3

【0331】

【化62】



試薬: i) フェニルボロン酸(1.1当量)、 Na_2CO_3 (1.3当量)、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (3 mol %)、1:6 イソプロanol:水(収率35%)。ii) 3-フルオロベンジルアミン(1.1当量)、EDCI(1.1当量)、HOBt(1.0当量)、DIEA(1.1当量)、収率83%。

【0332】

化合物5: N-(3-フルオロフェニル)-4-ビフェニルアセトアミド(KX1-308)の合成

塩化チオニル(0.38 mL、5.0ミリモル)を、5 mLジクロロメタン中の4-ビフェニル酢酸(0.2 g、0.9ミリモル)の氷水で冷却した溶液に加え、溶液を室温まで温め、次に1時間にわたって還流下で加熱した。その溶媒および過剰の塩化チオニルを真空下で蒸発させ、形成した油状物を5 mLのジクロロメタンに再溶解させ、続いて4-ジメチルアミノピリジン(0.12グラム、1.0ミリモル)および3-フルオロアニリン(0.11グラム、1.0ミリモル)を加え、室温で一晩中撹拌した。次にその反応混合物を10 mLのジクロロメタンおよび20 mLの水で希釈し、その有機層を1 N HCl

10

20

30

40

50

1、飽和NaHCO₃溶液、および飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥させ、そして蒸発乾固した(0.2グラム、72%)。

【0333】

【数11】

¹H-NMR INOVA-500 (CDCl₃) δ 3.805 (s, 2H), 6.815 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.068(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.218-7.284(m, 2H), 7.380-7.499(m, 6H) 7.620-7.664(m, 4H). MS (m/z) 306.2 (M+H)⁺.

化合物7：N-(3-フルオロベンジル)-4-(3-フルオロフェニル)フェニルアセトアミド(KX1-310)の合成

(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸の合成：4-ブロモ-フェニル酢酸(0.5グラム、2.3ミリモル)、3-フルオロフェニルボロン酸(0.36グラム、2.4ミリモル)および50%水湿潤、10%パラジウム炭素(0.16グラム、0.075ミリモル Pd)を、10mlの5:1 水：イソプロパノールの混合物に加え、次に3mlの水に溶解させたNa₂CO₃(0.32グラム、3ミリモル)を上記混合物に加え、その反応物を一晩中65~70 に加熱した。その反応物を室温まで冷却し、20mlの70:15:1 i-PrOH/H₂O/10% NaOHで希釈し、濾過し、その触媒を上記混合物を用いて20ml(×3)で洗浄し、その濾液を20% H₂SO₄を用いて酸性化し、濾過し、そして(3'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸を乾燥させた(0.4グラム、75%)

【0334】

【数12】

¹H-NMR

INOVA-500 (DMSO d₆) δ 3.623 (s, 2H), 7.192 (m, 1H), 7.358(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.474-7.515(m, 3H), 7.652(d, J=8.0 Hz, 2H), 12.316(s, 1H).

3-フルオロベンジルアミン(0.14ml、1.1ミリモル)、PyBOP(0.57グラム、1.1ミリモル)、およびDIEA(0.36ml、2.2ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩攪拌し、次にその反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した。(0.22グラム、76%) ;

【0335】

【数13】

¹H-NMR INOVA-500 (DMSO d₆) δ 3.550(s, 2H), 4.303(d, J=6.5Hz, 2H), 7.027-7.097(m, 3H), 7.197(m, 1H), 7.350(m, 1H), 7.389(d, J=8.0Hz, 2H), 7.477-7.518(m, 3H), 7.657(d, J=8.0Hz, 2H), 8.652(t, J=5.5Hz, 1H). MS (m/z) 338.1 (M+H)⁺.

化合物8、N-(3-フルオロベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)フェニルアセトアミド(KX1-311)の合成

(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸の合成：4-ブロモ-フェニル酢酸(0.5グラム、2.3ミリモル)、4-フルオロフェニルボロン酸(0.36グラム、2.4ミリモル)および50%水湿潤、10%パラジウム炭素(0.16グラム、0.075ミリモル Pd)を、10mlの5:1 水：イソプロパノールの混合物に加え、次に3mlの水に溶解させたNa₂CO₃(0.32グラム、3ミリモル)を上記混合物に加え、その反応物を一晩中65~70 に加熱した。その反応物を室温まで冷却し、20mlの70:15:1 i-PrOH/H₂O/10% NaOHで希釈し、濾過し、その触媒を上記混合物を用いて20ml(×3)で洗浄し、その濾液を20% H₂SO₄を用いて酸性化し、濾過し、そして乾燥させた(0.4グラム、75%)。

【0336】

10

20

30

40

【数 1 4】

H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3.621(s, 2H), 7.290(t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.351(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.593(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.695(t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 12.386(s, 1H).

(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸(0.2グラム、0.9ミリモル)、3-フルオロベンジルアミン(0.14ml、1.1ミリモル)、PyBOP(0.57グラム、1.1ミリモル)、およびDIEA(0.36ml、2.2ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩攪拌し、次にその反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した。(0.26グラム、90%);

10

【0337】

【数 1 5】

H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3.541(s, 2H), 4.304(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.027-7.098(m, 3H), 7.273-7.382(m, 5H), 7.582(d, $J=8.0$, 2H), 7.694(m, 2H), 8.641(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H)
MS (m/z) 338.1 ($M+H$)⁺.

化合物9、N-(3-フルオロベンジル)-N-メチル-4-ビフェニルアセトアミド(KX1-312)の合成

4-ビフェニル酢酸(0.25グラム、1.2ミリモル)、N-メチル-3-フルオロベンジルアミン(0.16グラム、1.2ミリモル)、EDCI(0.23グラム、1.2ミリモル)、およびDIEA(0.42ml、2.4ミリモル)を、10mlのDCMに溶解させ、そして一晩中攪拌した。その反応混合物を10mlのDCMで希釈し、10% HCl、飽和NaHCO₃溶液、および飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥させ、そして蒸発させ、粘性の透明な油状物(160mg、43%)を生成した。 H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6)により、1:2の割合でシス異性体およびトランス異性体の混合物が存在し、NMR実験の実施を50で行うと、化学シフトについてのその値を変化させたが、その割合にはほとんど何の影響も与えなかったことが示された。プロトンは、それが一方の異性体に属するのか他方の異性体に属するのかを示すために、H_aまたはH_bと名付けた。

20

【0338】

30

【数 1 6】

H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) 2.813(s, 3H_a), 3.000(s, 3 H_b), 3.784(s, 2H_a), 3.841(s, 2H_b), 4.543(s, 2H_b), 4.681(s, 2H_a), 6.931-7.649(m, 13 H_a+13 H_b). MS (m/z) 334.2 ($M+H$)⁺.

化合物10、N-(3-フルオロベンジル)-4-フェニル-2-フルオロフェニルアセトアミド(KX1-313)の合成

4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアセトアミドの合成: 4-ブromo-2-フルオロベンジルブromid(5グラム、18.7ミリモル)を30mlエタノールに溶解させ、それにKCN(2.43グラム、37.4ミリモル)水溶液(10ml)を加え、一晩中還流した。次に、それを室温まで冷却し、200mlの砕いた氷に注ぎ、濾過し、1:1酢酸エチル、続いて酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーを行い(そのシアノ化合物をシリカゲルで加水分解し、カルボキサミドを生成した)、蒸発させ、白色の固形物を生成した(1.3グラム、32%)。

40

【0339】

【数 1 7】

H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3.436 (s, 2H), 7.005(s, 1H), 7.289(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.361(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.478(m, 1H), 7.517(s, 1H).

50

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル酢酸の合成 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニルアセトアミド (1 . 3 グラム) を、 1 0 0 m l の 3 0 % N a O H に懸濁させ、 2 4 時間にわたって還流温度で加熱し、室温まで冷却し、 D C M および酢酸エチルで洗浄した。その水層を濃 H C l で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、蒸発させた ; その残渣をイソプロパノール - 水から結晶化し、針状結晶 (0 . 5 グラム、 3 8 %) を得た。

【 0 3 4 0 】

【 数 1 8 】

H^1 -

NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3.619(s, 2H), 7.316(t, J=8.0Hz, 1H), 7.379(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.516(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 12.555(s, 1H).

10

4 - フェニル - 2 - フルオロフェニル酢酸の合成 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル酢酸 (0 . 2 5 グラム、 1 . 1 ミリモル)、フェニルボロン酸 (0 . 1 5 グラム、 1 . 2 ミリモル) および 5 0 % 水湿潤、 1 0 % パラジウム炭素 (0 . 0 7 グラム、 0 . 0 3 3 ミリモル P d) を、 1 0 m l の 5 : 1 水 : イソプロパノールの混合物に加え、次に 3 m l の水に溶解させた N a ₂ C O ₃ (0 . 1 4 グラム、 1 . 3 ミリモル) を上記混合物に加え、その反応物を一晩中 6 5 ~ 7 0 に加熱した。その反応物を室温まで冷却し、 2 0 m l の 7 0 : 1 5 : 1 i - P r O H / H ₂ O / 1 0 % N a O H で希釈し、濾過し、その触媒を上記混合物を用いて 2 0 m l (× 3) で洗浄し、その濾液を 2 0 % H ₂ S O ₄ を用いて酸性化し、濾過し、そして乾燥させた (0 . 2 グラム、 8 3 %) 。

20

【 0 3 4 1 】

【 数 1 9 】

H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO

d_6) δ 3.675(s, 2H), 7.382-7.518(m, 6H), 7.707(d, J=7.5Hz, 2H), 12.498(s, 1H).

N - (3 - フルオロベンジル) - 4 - フェニル - 2 - フルオロアセトアミドの合成 : 4 - フェニル - 2 - フルオロフェニル酢酸 (0 . 2 グラム、 0 . 9 ミリモル)、3 - フルオロベンジルアミン (0 . 1 4 m l、 1 . 1 ミリモル)、P y B O P (0 . 5 7 グラム、 1 . 1 ミリモル)、および D I E A (0 . 3 6 m l、 2 . 2 ミリモル) を、 D M F に溶解させ一晩攪拌し、次にその反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水 - メタノールから再結晶化した (0 . 2 0 グラム、 7 0 %) 。

30

【 0 3 4 2 】

【 数 2 0 - 1 】

H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ

3.612(s, 2H), 4.318(d, J=6Hz, 2H), 7.064-7.117(m, 3H), 7.345-7.503(m, 7H), 7.695(d, J=7.5Hz, 2H), 8.660(t, J=6Hz, 1H). MS (m/z) 338.1 (M+H)⁺.

化合物 1 1、N (3 - フルオロベンジル) - 2 - フェニルピリジン - 5 - アセトアミド (K X 1 - 3 1 4) の合成

2 - フェニルピリジン - 5 - 酢酸の合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0 . 2 グラム、 1 . 2 1 ミリモル)、フェニルボロン酸 (0 . 1 6 グラム、 1 . 3 ミリモル) および 5 0 % 水湿潤、 1 0 % パラジウム炭素 (0 . 0 8 グラム、 0 . 0 3 6 ミリモル P d) を、 1 0 m l の 5 : 1 水 : イソプロパノールの混合物に加え、次に 3 m l の水に溶解させた N a ₂ C O ₃ (0 . 1 5 グラム、 1 . 4 ミリモル) を上記混合物に加え、その反応物を一晩中 6 5 ~ 7 0 に加熱した。その反応物を室温まで冷却し、 2 0 m l の 7 0 : 1 5 : 1 i - P r O H / H ₂ O / 1 0 % N a O H で希釈し、濾過し、その触媒を上記混合物を用いて 2 0 m l (× 3) で洗浄し、その濾液を真空下で乾燥させ、そして粗製の混合物は、さらに精製することなく次の工程で用いた。

40

【 0 3 4 3 】

N (3 - フルオロベンジル) - 2 - フェニルピリジン - 5 - アセトアミドの合成 : 上記

50

反応からの粗生成物に、3-フルオロベンジルアミン(0.15グラム、1.2ミリモル)、PyBOP(0.67グラム、1.3ミリモル)、およびDIEA(0.32グラム、2.6ミリモル)を加え、そして一晩中DMF中で撹拌した。次にその反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した(0.06グラム、二つの工程で18%)。

【0344】

【数20-2】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-500 (CDCl_3) δ 3.645(s, 2H),

4.438(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 5.867(s, 1H), 6.925-7.009(m, 3H), 7.268(m, 1H), 7.408-7.493(m, 3H), 7.735(m, 2H), 7.965-7.982(m, 2H), 8.582(s, 1H). MS (m/z) 321.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

化合物12、N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-アセトアミド(KX1-315)の合成

4-(2-ピリジニル)ベンジルアルコールの合成: 4-(2-ピリジニル)ベンズアルデヒド(2グラム、11ミリモル)、および NaBH_4 (0.42グラム、11ミリモル)を、2時間にわたって室温で撹拌し、エタノールを蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和 NaHCO_3 溶液、および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥させ、そして蒸発させ、白色の固形物を生成した(1.5グラム、75%)。

【0345】

(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-酢酸の合成: 4-(2-ピリジニル)ベンジルアルコールの粗生成物を、20mlのDCMに溶解させ、氷/メタノールを用いて冷却し、トリエチルアミン(1.25ml、8.9ミリモル)を加え、続いて塩化メタンスルホン(0.7ml、8.9ミリモル)を5分間にわたって滴下した。その反応物を、TLCにより出発物質の消費が示される(3時間)まで、室温で撹拌させ、反応完了後、その反応混合物を水、飽和 NaHCO_3 溶液、および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥させ、そして蒸発させ、黄色の油状物を生成した。その生成した油状物を25mlの90%エタノールに溶解させ、次にKCN(1.05グラム、16.2ミリモル)を加え、そして一晩中還流下で加熱した。エタノールを蒸発させ、固形物を50mlの水で洗浄し、そして濾過した。その固形物を30mlの濃 HCl に溶解させ、48時間にわたって還流し、木炭を加えて1時間にわたって還流し、濾過した。 HCl を蒸発させ、形成した固形物を5mlの水に溶解させ、 NaOH 1Nを、酢酸エチルで抽出する間に滴下し、その酢酸エチル抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして蒸発させ、白色の固形物(0.6グラム、三つの工程で35%)を生成した。

20

30

【0346】

【数21】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-500 ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.641(s,

2H), 7.345(t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.381(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.879(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.951(d,

$J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.034(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.662(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 12.390(s, 1H).

N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-アセトアミドの合成: (4-ピリジン-2-イル-フェニル)-酢酸(0.2グラム、0.9ミリモル)、3-フルオロベンジルアミン(0.14ml、1.1ミリモル)、PyBOP(0.57グラム、1.1ミリモル)、およびDIEA(0.36ml、2.2ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩撹拌し、次にその反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した。(0.13グラム、45%);

40

【0347】

【数 2 2】

 ^1H -NMR INOVA-500

(DMSO d_6) δ 3.563(s, 2H), 4.305(d, J=6.0Hz, 2H), 7.032-7.095(m, 3H), 7.332-7.360(m, 2H), 7.404(d, J=8.0Hz, 2H), 7.874(t, J=7.0Hz, 1H), 7.948(d, J=8.0Hz, 1H), 8.034(d, J=8.0Hz, 2H), 8.659(d, J=4.0Hz, 2H). MS (m/z) 321.2 ($M+H$)⁺.

化合物 1 3 および 2 4 の合成

ピリジル誘導体、化合物 1 3 (K X 1 - 3 1 6)、および化合物 2 4 (K X 1 - 3 2 7) の合成をスキーム 4 に示す。最初にアミドを E D C I カップリングで作製し、アミド 5 を得た。次に 3 - ピリジルボロン酸または 4 - ピリジルボロン酸との S u z u k i 反応を行った。ピリジン環の塩基性の性質を利用して、残留出発物質からその生成物を精製した。その生成物を、1 N H C l を用いて出発物質から水相に入れた。数回の有機物質での洗浄後、その水層を塩基性化し、そしてその生成物を酢酸エチルで抽出した。この精製の手順は十分に機能し、そしてクロマトグラフィーに対する必要性を排除した。

【 0 3 4 8 】

K X 1 - 3 1 6 (化合物 1 3)

二つの冷却器を有する、火炎乾燥した 5 0 m l の丸底フラスコを、アルゴンを入れた。ジメトキシエタン、1 5 m l および 1 m l 2 M 炭酸カリウムを、アルゴンを溶液中に通気させながら、4 5 で加熱した。1 時間後、プロモアミド (2 4 0 m g 、 0 . 7 4 7 5 m m o l) および 3 - ピリジルボロン酸 (9 2 m g 、 1 . 1 当量) を加えた。1 時間後、P d (P P h ₃) ₄ (4 3 m g 、 5 m o l %) をニートで加えた。反応物を 4 8 時間にわたって 6 5 ~ 7 5 で加熱した。その溶媒を丸底フラスコに注ぎ、残留残渣を酢酸エチルで洗浄した。溶媒を合わせ、そして真空下で除去した。その残渣を 2 0 m l 1 N H C l に採り、そして酢酸エチル (3 × 1 0 m l) で洗浄した。次にその酸性の層を 2 N N a O H および飽和炭酸水素ナトリウムを併用して、p H 8 ~ 9 に塩基性化した。次にその水層を酢酸エチル (3 × 2 0 m l) で洗浄した。溶媒抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラム (1 : 1 D C M : E t O A c) で精製し、9 0 m g の所望の生成物を得た (収率 3 8 %) 。

【 0 3 4 9 】

【数 2 3】

TLC, Rf 0.2

(1:1DCM:EtOAc). LCMS 321.3 ($m+H$) 640.8 ($2m+Na$) 662.9 ($2M+Na$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 3.54 (s, 2H) 4.29 (d, 6.0Hz, 2H) 7.00-7.08 (m, 3H) 7.34 (q, 8.0 Hz, 1H) 7.40 (d, 10.0Hz, 2H) 7.47 (dd, 6.0Hz, 10.0Hz, 1H) 7.66 (d, 10.0Hz, 2H) 8.05 (dt, 2.5Hz, 10.0Hz, 1H) 8.55 (dd, 2.0Hz, 6.0Hz, 1H) 6.40 (t, 7.0Hz, 1H) 8.78 (d, 2.5Hz, 1H).

K X 1 - 3 2 7 (化合物 2 4)

二つの冷却器を有する、火炎乾燥した 5 0 m l の丸底フラスコに、アルゴンを入れた。ジメトキシエタン、1 5 m l および 1 m l 2 M 炭酸カリウムを、アルゴンを溶液中に通気させながら、4 5 で加熱した。1 時間後、プロモアミド (1 5 0 m g 、 0 . 4 6 7 2 m m o l) および 4 - ピリジルボロン酸 (5 7 m g 、 1 当量) を加えた。1 時間後、P d (P P h ₃) ₄ (2 7 m g 、 5 m o l %) をニートで加えた。反応物を 7 2 時間にわたって 6 5 ~ 7 5 で加熱した。その溶媒を丸底フラスコに注ぎ、残留残渣を酢酸エチルで洗浄した。溶媒を合わせ、そして真空下で除去した。その残渣を 2 0 m l 1 N H C l に採り、そして酢酸エチル (3 × 1 0 m l) で洗浄した。次にその酸性の層を 2 N N a O H および飽和炭酸水素ナトリウムを併用して、p H 8 ~ 9 に塩基性化した。次にその水層を酢酸エチル (3 × 2 0 m l) で洗浄した。溶媒抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去し、7 1 m g の所望の生成物を得た (収率 4 8 %) 。

【 0 3 5 0 】

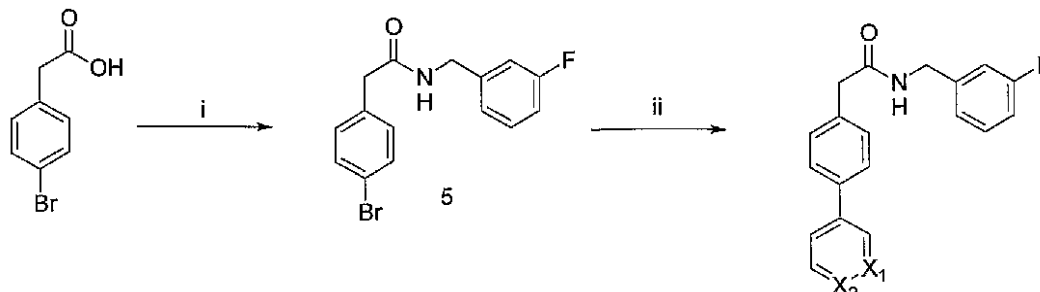
【 数 2 4 】

TLC, Rf 0.2 (1:1DCM:EtOAc). LCMS 321.3 (m+H). ¹HNMR (500 MHz, DMSO) 3.56 (s, 2H) 4.29 (d, 6.0Hz, 2H) 7.04 (m, 3H) 7.34 (q, 6.5Hz, 1H) 7.42 (d, 8.0Hz, 2H) 7.69 (d, 6.0Hz, 2H) 7.75 (d, 8.5Hz, 2H) 8.61(d, 6.0Hz, 2H) 8.64 (t, 5.5Hz, 1H).

スキーム 4

【 0 3 5 1 】

【 化 6 3 】



10

試薬 i) 3 - フルオロベンジルアミン (1 . 1 当量)、EDCI (1 . 1 当量)、HOB T (1 . 0 当量)、DIEA (1 . 1 当量)、収率 8 8 % . ii) 3 - ピリジルボロン酸または 4 - ピリジルボロン酸 (1 . 1 当量)、Na₂CO₃ (1 . 3 当量)、Pd (PPh₃)₄ (5 mol %)、ジメトキシエタン、2 M Na₂CO₃ (2 当量)、KX1 - 316 (X₁ = N、X₂ = C) 3 8 %、KX1 - 327 (X₁ = C、X₂ = N) 4 7 %。

20

【 0 3 5 2 】

化合物 1 4、2 - [6 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (KX1 - 317) の合成

2 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 5 - 酢酸の合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0 . 2 グラム、1 . 2 1 ミリモル)、3 - クロロフェニルボロン酸 (0 . 2 グラム、1 . 3 ミリモル) および 5 0 % 水湿潤、1 0 % パラジウム炭素 (0 . 0 8 グラム、0 . 0 3 6 ミリモル Pd) を、1 0 m l の 5 : 1 水 : イソプロパノールの混合物に加え、次に 3 m l の水に溶解させた Na₂CO₃ (0 . 1 5 グラム、1 . 4 ミリモル) を上記混合物に加え、その反応物を一晩中 6 5 ~ 7 0 °C に加熱した。その反応物を室温まで冷却し、2 0 m l の 7 0 : 1 5 : 1 i - PrOH / H₂O / 1 0 % NaOH で希釈し、濾過し、その触媒を上記混合物を用いて 2 0 m l (× 3) で洗浄し、その濾液を真空下で乾燥させ、そして粗製の混合物は、さらに精製することなく次の工程で用いた。

30

【 0 3 5 3 】

2 - [6 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 上記反応からの粗生成物に、3 - フルオロベンジルアミン (0 . 1 5 グラム、1 . 2 ミリモル)、PyBOP (0 . 6 7 グラム、1 . 3 ミリモル)、および DIEA (0 . 3 2 グラム、2 . 6 ミリモル) を加え、そして一晩中 DMF 中で攪拌した。次にその反応混合物を水に注ぎ ; 固形物を濾過により収集し、水 - メタノールを用いて再結晶化した (0 . 0 2 グラム、二つの工程で 6 %)。

40

【 0 3 5 4 】

【 数 2 5 】

H¹-NMR INOVA-500

(DMSO *d*₆) δ 3.611(s, 2H), 4.314(d, J=6.0Hz, 2H), 7.048-7.106(m, 3H), 7.364(m, 1H), 7.500-7.545(m, 2H), 7.808(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.997(d, J=8.0Hz, 1H), 8.046(d, J=8.0Hz, 1H), 8.126(d, J=2.0Hz, 1H), 8.578(s, 1H), 8.699(bs, 1H). MS (*m/z*) 355.2 (M+H)⁺.

化合物 1 4、2 - [6 - (4 - エチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 -

50

フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (K X 1 - 3 1 8) の合成

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0 . 2 グラム、 1 . 2 1 ミリモル)、 3 - フルオロベンジルアミン (0 . 1 5 m l、 1 . 2 ミリモル)、 P y B O P (0 . 6 7 グラム、 1 . 3 ミリモル)、 および D I E A (0 . 4 3 m l、 2 . 6 ミリモル) を攪拌しながら、 D M F に溶解させ一晩攪拌し、次にその反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水 - メタノールを用いて再結晶化した (0 . 3 グラム、 8 5 %)。

【 0 3 5 5 】

【 数 2 6 】

^1H -NMR INOVA-500

10

(CDCl_3) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-

7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

2 - [6 - (4 - エチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (0 . 1 2 5 グラム、 0 . 5 ミリモル) および 4 - エチルベンゼンボロン酸 (0 . 0 8 3 グラム、 0 . 5 5 ミリモル) を、ジメトキシメタン (D M E) に溶解させ、 5 m l の水中の Na_2CO_3 (0 . 1 1 グラム、 1 ミリモル) を、 D M E 溶液に加え、次にその溶液を 3 0 分間にわたって脱ガスし (アルゴンはこの溶液に通気し、そして最初の 5 分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0 . 0 2 9 グラム、 0 . 0 2 5 ミリモル) を加え、さらに 1 5 分間にわたって脱ガスし、 2 4 時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した ; その有機層を乾燥、蒸発させた。その残渣を、酢酸エチル / ヘキサン 3 : 2 を用いてクロマトグラフィーを行った。その生成物は白色の固形物である (0 . 0 8 グラム、 4 7 %)。

【 0 3 5 6 】

【 数 2 7 】

^1H -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1.228(t,

J=7.5 Hz, 3H), 2.669(q, J=7.5Hz, 2H), 3.590(s, 2H), 4.321(d, J=6Hz, 2H), 7.053-7.113(m,

3H), 7.324-7.375(m, 3H), 7.766(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 7.887(d, J=8.5Hz, 1H), 7.994(d,

J=8.0Hz, 2H), 8.548(s, 1H), 8.696(t, J=5.5Hz, 1H). MS (m/z) 349.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 1 6、 N - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - (2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド (K X 1 - 3 1 9) の合成

2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルバルデヒドの合成 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ビフェニル (2 グラム、 8 ミリモル) を 2 0 m l の無水テトラヒドロフラン (T H F) に溶解させ、アルゴン (A r) 下で、 - 7 8 に冷却し、 n - ブチルリチウム 2 . 5 M (3 . 5 m l、 8 . 8 ミリモル) を 1 0 分間にわたって滴下し、そしてさらに 1 時間にわたって攪拌した。次に、無水 D M F (0 . 6 8 m l、 8 . 8 ミリモル) を加え、さらに 1 時間にわたって攪拌し、次に 4 時間にわたって室温まで温めた。次にそれを水でクエンチし、エーテルで抽出し、エーテルを乾燥、蒸発させ、生成した化合物を 9 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを用いて精製し、白色の固形物 (1 グラム、 6 2 . 5 %) を生成した ;

【 0 3 5 7 】

【 数 2 8 】

^1H -NMR INOVA-500 (CDCl_3) δ 7.416-7.495(m, 3H), 7.581-7.661(m, 4H), 7.723(d,

J=8.0Hz, 1H), 9.991(s, 1H).

(2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - メタノールの合成 : 2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルバルデヒド (1 グラム、 5 ミリモル)、 NaBH_4 を、 2 時間にわたって

50

攪拌しながらエタノールに溶解させ、NaOH 10%を加え、エタノールを蒸発させ、その反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その酢酸エチル抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、そして蒸発させ、白色の固形物(0.8グラム、80%)を生成した。

【0358】

【数29】

¹H-NMR INOVA-500 (CDCl₃) δ 2.266(s, 1H), 4.683(s, 2H), 7.142-

7.168(m, 2H), 7.339-7.442(m, 4H), 7.519-7.535(m, 2H).

(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸の合成：(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-メタノール(0.75グラム、3.7ミリモル)を20ml DCMに溶解させ、氷/メタノールを用いて冷却し、トリエチルアミン(0.55ml、4.0ミリモル)を加え、続いて塩化メタンスルホニル(0.3ml、4.0ミリモル)を5分間にわたって滴下した。その反応物を、TLCにより出発物質の消費が示される(2時間)まで、室温で攪拌させ、反応完了後、その反応混合物を水、飽和NaHCO₃溶液、および飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥させ、そして蒸発させ、黄色の油状物を生成した。その生成した油状物を25mlの70%エタノールに溶解させ、次にKCN(0.4グラム、6ミリモル)を加え、そして一晩中還流下で加熱した。エタノールを蒸発させ、固形物を50mlの水で洗浄し、そして濾過した。その固形物を20mlのエタノールに溶解させ、次に20mlの濃H₂SO₄を加え、そして一晩中還流した；その溶液を室温まで冷却し、200mlの砕いた氷に注ぎ、その固形物を真空濾過により収集し、25mlのNaOH 30%中に懸濁させ、24時間にわたって還流温度で加熱し、室温まで冷却し、DCMおよび酢酸エチルで洗浄した。その水層を濃HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、蒸発させた；その残渣をイソプロパノール-水から結晶化し、白色の固形物(0.15グラム、3つの工程で18%)を得た。

【0359】

【数30】

¹H-NMR INOVA-500

(DMSO *d*₆) δ 3.672(s, 2H), 7.191-7.254(m, 2H), 7.389-7.560(m, 6H), 12.494(s, 1H).

N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-アセトアミドの合成：(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸(0.12グラム、0.5ミリモル)、3-フルオロベンジルアミン(0.08ml、0.6ミリモル)、PyBOP(0.34グラム、0.6ミリモル)、およびDIEA(0.22ml、1.3ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩攪拌し、次にその反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した。(0.140グラム、83%)；

【0360】

【数31】

¹H-NMR INOVA-500

(DMSO *d*₆) δ 3.580(s, 2H), 4.316(d, J=5.5Hz, 2H), 7.037-7.110(m, 3H), 7.210-7.247(m, 2H), 7.343-7.372(m, 2H), 7.457-7.501(m, 3H), 7.544(d, J=8.0Hz, 2H), 8.660(t, J=6.0Hz, 1H). MS (*m/z*) 338.1 (M+H)⁺.

化合物17、N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミド(KX1-320)の合成

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成：2-クロロピリジン-5-酢酸(0.2グラム、1.21ミリモル)、3-フルオロベンジルアミン(0.15ml、1.2ミリモル)、PyBOP(0.67グラム、1.3ミリモル)、およびDIEA(0.43ml、2.6ミリモル)を攪拌しな

からDMFに一晩中溶解させた。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した(0.3グラム、85%)。

【0361】

【数32-1】

^1H -NMR INOVA-500

(CDCl₃) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミドの合成: 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(0.093グラム、0.33ミリモル)および4-フルオロベンゼンボロン酸(0.052グラム、0.37ミリモル)を、DMEに溶解させ、5mlの水中のNa₂CO₃(0.07グラム、0.66ミリモル)を、DME溶液に加え、次にその溶液を30分間にわたって脱ガスし(アルゴンをこの溶液に通気し、そして最初の5分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.016グラム、0.015ミリモル)を加え、さらに15分間にわたって脱ガスし、24時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した; その有機層を乾燥、蒸発させた。その残渣を、酢酸エチル/ヘキサン 3:2を用いてクロマトグラフィーを行った。次にそれをメタノール-水から結晶化し、白色の固形物を生成した(0.013グラム、12%)。

【0362】

【数32-2】

^1H -NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3.587(s,

2H), 4.306(d, J=5.0Hz, 2H), 7.041-7.099(m, 3H), 7.295-7.363(m, 3H), 7.777(d, J=7.5, 1H), 7.913(d, J=8.0Hz, 1H), 8.119(s, 2H), 8.546(s, 1H), 8.702(s, 1H). MS (*m/z*) 339.2 (M+H)⁺.

化合物18、N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-[6-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミド(KX1-321)の合成

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成: 2-クロロピリジン-5-酢酸(0.2グラム、1.21ミリモル)、3-フルオロベンジルアミン(0.15ml、1.2ミリモル)、PyBOP(0.67グラム、1.3ミリモル)、およびDIEA(0.43ml、2.6ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩攪拌した。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した(0.3グラム、85%)。

【0363】

【数33】

^1H -NMR INOVA-500

(CDCl₃) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-[6-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミドの合成: 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(0.125グラム、0.5ミリモル)および3-フルオロベンゼンボロン酸(0.08グラム、0.55ミリモル)を、DMEに溶解させ、5mlの水中のNa₂CO₃(0.11グラム、1.0ミリモル)を、DME溶液に加え、次にその溶液を30分間にわたって脱ガスし(アルゴンをこの溶液に通気し、そして最初の5分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.029グラム、0.025ミリモル)を加え、さらに15分間にわたって脱ガスし、24時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した; その有機層を乾燥、蒸発させた。その残渣を、酢酸エチル/ヘキサン

3 : 2 を用いてクロマトグラフィーを行った。次にそれをメタノール - 水から結晶化し、白色の固形物を生成した (0 . 0 7 5 グラム、 4 5 %)。

【 0 3 6 4 】

【 数 3 4 】

^1H -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3.614(s, 2H), 4.318(d, J=6.0Hz, 2H), 7.053-7.099(m, 3H), 7.273(t, J=9.0Hz, 1H), 7.367(q, J=7.0Hz, 1H), 7.542(q, J=7.0Hz, 1H), 7.812(d, J=8.0Hz, 1H), 7.891(d, J=10.0Hz, 1H), 7.942(d, J=7.5Hz, 1H), 7.992(d, J=8.0Hz, 1H), 8.583(s, 1H), 8.717(s, 1H). MS 339.2 (M+H)⁺.

10

化合物 19、2 - [6 - (3 - エトキシフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (K X 1 - 3 2 2) の合成

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0 . 2 グラム、 1 . 2 1 ミリモル)、3 - フルオロベンジルアミン (0 . 1 5 m l、 1 . 2 ミリモル)、PyBOP (0 . 6 7 グラム、 1 . 3 ミリモル)、および DIEA (0 . 4 3 m l、 2 . 6 ミリモル) を、DMF に溶解させ一晩攪拌した。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水 - メタノールを用いて再結晶化した (0 . 3 グラム、 8 5 %)。

【 0 3 6 5 】

【 数 3 5 】

^1H -NMR INOVA-500

(CDCl₃) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

N - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - [6 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - アセトアミドの合成 : 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (0 . 1 5 グラム、 0 . 5 4 ミリモル)、3 - エトキシベンゼンボロン酸 (0 . 0 9 6 グラム、 0 . 6 ミリモル) を、DME に溶解させ、5 m l の水中の Na₂CO₃ (0 . 1 1 グラム、 1 . 0 8 ミリモル) を、DME 溶液に加え、次にその溶液を 3 0 分間にわたって脱ガスし (アルゴンをこの溶液に通気し、そして最初の 5 分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0 . 0 3 1 グラム、 0 . 0 2 7 ミリモル) を加え、さらに 1 5 分間にわたって脱ガスし、2 4 時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した ; その有機層を乾燥、蒸発させた。その残渣を、酢酸エチル / ヘキサン 3 : 2 を用いてクロマトグラフィーを行った。次にそれをメタノール : 水から結晶化し、白色の固形物を生成した (0 . 0 3 グラム、 1 7 %)。

【 0 3 6 6 】

【 数 3 6 】

^1H -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1.366(t, J=7.0Hz, 3H), 3.591(s, 2H), 4.110(q, J=7.0Hz, 2H), 4.312(d, J=5.5Hz, 2H), 6.985(d, J=7.5Hz, 1H), 7.048-7.105(m, 3H), 7.342-7.402(m, 2H), 7.621(m, 2H), 7.770(d, J=7.0Hz, 1H), 7.826(d, J=8.0Hz, 1H), 7.942(d, J=7.5Hz, 1H), 8.550(s, 1H), 8.701(s, 1H). MS (m/z) 365.2 (M+H)⁺.

40

化合物 20、4 - { 5 - [(3 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - メチル] - ピリジン - 2 - イル } - 安息香酸 (K X 1 - 3 2 3) の合成

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0 . 2 グラム、 1 . 2 1 ミリモル)、3 - フルオロベンジルアミン (0 . 1 5 m l、 1 . 2 ミリモル)、PyBOP (0 . 6 7 グ

50

ラム、1.3ミリモル)、およびDIEA(0.43ml、2.6ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩撹拌した。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した(0.3グラム、85%)。

【0367】

【数37】

¹H-NMR INOVA-500

(CDCl₃) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-[6-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミドの合成: 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(0.15グラム、0.54ミリモル)、および4-カルボキシベンゼンボロン酸(0.096グラム、0.6ミリモル)を、DMEに溶解させ、5mlの水中のNa₂CO₃(0.11グラム、1.08ミリモル)を、DME溶液に加え、次にその溶液を30分間にわたって脱ガスし(アルゴンがこの溶液に通気し、そして最初の5分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.031グラム、0.027ミリモル)を加え、さらに15分間にわたって脱ガスし、24時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチル、NaOH 10%で洗浄し、その水層を酢酸エチルで数回洗浄し、媒質に酢酸エチルを有するHCl 1%を滴下することで(HClを追加する度に撹拌しながら)中和し、酢酸エチルを蒸発させ、そして形成した固形物をメタノール-水から結晶化し、白色の固形物を生成した(0.07グラム、40%)。

【0368】

【数38】

¹H-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3.625(s, 2H), 4.318(d, J=5.5Hz, 2H), 7.053-7.111(m, 3H), 7.376(q, J=7.0Hz, 1H), 7.8341(d, J=8.0, 1H), 8.015-8.063(m, 3H), 8.206(d, J=8.0Hz, 1H), 8.613(s, 1H), 8.724(t, J=5.5, 1H). MS (*m/z*) 365.3 (M+H)⁺.

化合物21、2-[6-(2-エトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(KX1-324)の合成

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成: 2-クロロピリジン-5-酢酸(0.2グラム、1.21ミリモル)、3-フルオロベンジルアミン(0.15ml、1.2ミリモル)、PyBOP(0.67グラム、1.3ミリモル)、およびDIEA(0.43ml、2.6ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩撹拌した。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した(0.3グラム、85%)

【0369】

【数39】

¹H-NMR INOVA-500

(CDCl₃) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

2-[6-(2-エトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成: 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(0.15グラム、0.54ミリモル)、および2-エトキシベンゼンボロン酸(0.096グラム、0.6ミリモル)を、DMEに溶解させ、5mlの水中のNa₂CO₃(0.11グラム、1.08ミリモル)を、DME溶液に加え、次にその溶液を30分間にわたって脱ガスし(アルゴンがこの溶液に通気し、

そして最初の 5 分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.031グラム、0.027ミリモル)を加え、さらに15分間にわたって脱ガスし、24時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した;その有機層を乾燥、蒸発させた。その残渣を、酢酸エチル/ヘキサン2:1を用いてクロマトグラフィーを行った。次にそれをメタノール-水から結晶化し、白色の固形物を生成した(0.075グラム、40%)。

【0370】

【数40】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-500 (DMSO d_6) δ

1.339(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 3.581(s, 2H), 4.112(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.322(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.032-7.135(m, 5H), 7.358-7.387(m, 2H), 7.703(d, $J=7.0$, 1H), 7.748(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.871(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.548(s, 1H), 8.725(s, 1H). MS (m/z) 365.2 ($M+H$)⁺.

化合物22、2-[6-(4-エトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(KX1-325)の合成

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成: 2-クロロピリジン-5-酢酸(0.2グラム、1.21ミリモル)、3-フルオロベンジルアミン(0.15ml、1.2ミリモル)、PyBOP(0.67グラム、1.3ミリモル)、およびDIEA(0.43ml、2.6ミリモル)を、DMFに溶解させ一晩撹拌した。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水-メタノールを用いて再結晶化した(0.3グラム、85%)

【0371】

【数41】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-500

(CDCl₃) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, $J=8$, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H).

2-[6-(4-エトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成: 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(0.15グラム、0.54ミリモル)、および4-エトキシベンゼンボロン酸(0.096グラム、0.6ミリモル)を、DMEに溶解させ、5mlの水中のNa₂CO₃(0.11グラム、1.08ミリモル)を、DME溶液に加え、次にその溶液を30分間にわたって脱ガスし(アルゴンをこの溶液に通気し、そして最初の5分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.031グラム、0.027ミリモル)を加え、さらに15分間にわたって脱ガスし、24時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した;その有機層を乾燥、蒸発させた。その残渣を、酢酸エチル/ヘキサン2:1を用いてクロマトグラフィーを行った。次にそれをメタノール-水から結晶化し、白色の固形物を生成した(0.08グラム、42%)。

【0372】

【数42】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1.357(t,

$J=7.0\text{Hz}$, 3H), 3.564(s, 2H), 4.090(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.309(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.012-7.103(m, 5H), 7.361(q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.726(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.842(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.012(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.503(s, 1H), 8.686(s, 1H). MS (m/z) 365.2 ($M+H$)⁺.

化合物22 HCl、2-[6-(4-エトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドHCl(KX1-325 HCl)のスケールアップ合成

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド H C l の合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (6 . 0 グラム、3 4 ミリモル)、3 - フルオロベンジルアミン (4 . 5 m l、3 4 ミリモル)、P y B O P (1 8 グラム、3 6 ミリモル)、および D I E A (1 2 . 5 m l、7 5 ミリモル) を、D M F に溶解させ一晩撹拌した。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水 - メタノールを用いて再結晶化した (6 . 3 グラム、7 0 %) ;

【 0 3 7 3 】

【 数 4 3 】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-500 (CDCl_3) δ

3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

10

2 - [6 - (4 - エトキシフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (4 . 8 グラム、1 7 . 2 ミリモル)、および 4 - エトキシベンゼンボロン酸 (3 . 1 4 グラム、1 8 . 9 ミリモル) を、D M E (1 0 0 m l) に懸濁させ、1 5 m l の水中の Na_2CO_3 (3 . 6 グラム、3 4 . 4 ミリモル) を、D M E 溶液に加え、次にその溶液を 3 0 分間にわたって脱ガスし (アルゴンはこの溶液に通気し、そして最初の 5 分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0 . 9 9 グラム、0 . 8 6 ミリモル) を加え、さらに 1 5 分間にわたって脱ガスし、一晩中還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、その固形物を冷たい酢酸エチルおよび飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、その固形物をメタノールから再結晶化し、白色の固形物を生成した (4 . 8 グラム)。

20

【 0 3 7 4 】

4 . 6 グラムの遊離アミンを 5 0 m l エタノールに、緩やかに加熱しながら溶解させ、次に酢酸エチル中の 2 5 m l の 4 N H C l を加え、その溶液を 2 0 m l まで濃縮し、次に 1 0 0 m l の冷たい酢酸エチルで希釈し、形成した固形物を濾過し、さらなる酢酸エチル (5 0 × 2) で洗浄し、そして乾燥させた (4 . 3 グラム、6 5 %) ;

【 0 3 7 5 】

【 数 4 4 】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-500 ($\text{DMSO } d_6$) δ

1.386 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.822(s, 2H), 4.179(q, J=7.0Hz, 2H), 4.339(d, J=6.0Hz, 2H), 7.074-7.182(m, 5H), 7.374(m, 1H), 8.106(d, J=8.0Hz, 1H), 8.263(d, J=8.0Hz, 1H), 8.312(s, 2H), 8.718(s, 1H), 8.981(s, 1H). MS (m/z) 365.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

遊離塩基の融点 : 0 . 1 グラムの H C l 塩を、1 0 m l の 2 0 % N a O H 中で 1 0 分間にわたって撹拌し、濾過した ; その固形物をエタノール : 水から結晶化し、1 0 0 のオーブンで 2 時間にわたって乾燥させた。融点は 1 7 3 ~ 1 7 6 であることがわかった。

40

【 0 3 7 6 】

化合物 2 3、N - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - [6 - (4 - メタンシルホニルフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - アセトアミド (K X 1 - 3 2 6) の合成

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0 . 2 グラム、1 . 2 1 ミリモル)、3 - フルオロベンジルアミン (0 . 1 5 m l、1 . 2 ミリモル)、P y B O P (0 . 6 7 グラム、1 . 3 ミリモル)、および D I E A (0 . 4 3 m l、2 . 6 ミリモル) を撹拌しながら、D M F に溶解させ一晩撹拌した。次に、その反応混合物を水に注ぎ、固形物を濾過により収集し、水 - メタノールを用いて再結晶化した (0 . 3 グラム、8 5 %) ;

【 0 3 7 7 】

50

【数 4 5】

 ^1H -NMR INOVA-500

(CDCl_3) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, $J=8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.280(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H).

N - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - [6 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - アセトアミドの合成 : 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (0 . 1 5 グラム、0 . 5 4 ミリモル)、および 4 - メタンスルホニルベンゼンボロン酸 (0 . 1 2 グラム、0 . 6 ミリモル) を、DME に溶解させ、5 ml の水中の Na_2CO_3 (0 . 1 1 グラム、1 . 0 8 ミリモル) を、DME 溶液に加え、次にその溶液を 3 0 分間にわたって脱ガスし (アルゴンがこの溶液に通気し、そして最初の 5 分間の間真空を適用した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0 . 0 3 1 グラム、0 . 0 2 7 ミリモル) を加え、さらに 1 5 分間にわたって脱ガスし、2 4 時間にわたって還流した。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した ; その有機層を乾燥、蒸発させた。その残渣を、酢酸エチル / ヘキサン 2 : 1 を用いてクロマトグラフィーを行った。次にそれをメタノール : 水から結晶化し、白色の固形物を生成した (0 . 0 2 グラム、1 0 %)。

10

【 0 3 7 8 】

【数 4 6】

 ^1H -NMR

20

INOVA-500 ($\text{DMSO } d_6$) δ 3.341(s, 3H), 3.635(s, 2H), 4.315(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.047-7.110(m, 3H), 7.366(q, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.857(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.027-8.081(m, 3H), 8.343(d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 8.631(s, 1H), 8.731(s, 1H). MS (m/z) 399.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 2 4 (K X 1 - 3 2 7) および化合物 2 6 (K X 1 - 3 5 7) の合成
合成はスキーム 5 に示される。

【 0 3 7 9 】

化合物 2 4 (K X 1 - 3 2 7 H C l)

7 5 m L 1 , 2 - ジメトキシエタンおよび 1 6 m L 2 M 炭酸ナトリウムの溶液を、アルゴン蒸気を溶媒中に行き渡らせながら、5 0 に加熱することで完全に脱ガスした。5 . 0 0 g の 4 - ブロモフェニルアセトアミド (5、1 5 . 6 m m o l) および 1 . 9 5 グラムの 4 - ピリジルボロン酸 (1 . 0 0 当量) を加え、そして 1 時間にわたって脱ガスを続けた。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 m o l %) をニートで加え、そしてその反応物を 2 4 時間にわたって還流した。その反応物を冷却し、そして 3 0 0 m l の蒸留水に注ぎ、そして濾過し、5 . 0 1 4 g の粗生成物を得た。この粗生成物を 1 L の 1 N H C l および酢酸エチルの 1 : 1 混合物に採った。その有機層を捨て、そして水層を E t O A c でさらに 2 回洗浄した。その水層を、固体の炭酸水素ナトリウムで pH 7 . 5 に塩基性化した。次に、これを 3 × 3 0 0 m L の E t O A c で抽出し、約 3 . 2 5 g の半純生成物を得た。遊離塩基の純結晶を、緩やかに加熱かつ音波処理しながら、少量の酢酸エチルに 2 0 0 m g を溶解させることで作製した。ヘキサンをこの溶液に、それが混濁するまで加えた。これを透明になるまで加熱した。ヘキサンをさらに加え、続いて加熱する工程をさらに 2 回繰り返した。この透明な溶液を一晩中密閉した容器の中に静置させた。形成した白色の結晶をヘキサンで洗浄し、そして乾燥させ、約 5 0 m g (融点 1 4 5 ~ 1 4 6) を得た。残りの生成物をエタノールに溶解させ、そして 2 当量の塩酸 (E t O A c 中 1 . 1 M) を加えた。1 時間後、エタノールを除去し、最少量のエタノールに 4 0 で再溶解させた。その溶液が混濁するまで、E t O A c を加えた。その溶液を静置させ、そして所望の生成物を、純粋な白色の結晶として結晶化した。その結晶を濾過し、E t O A c で洗浄し、そして乾燥させ、2 . 4 グラムを得た (全体の収率 4 8 %)

30

40

。

50

【 0 3 8 0 】

【 数 4 7 】

LCMS 321.3 (m+H). ¹HNMR (500 MHz, DMSO) 3.61 (s, 2H) 4.29 (d, 7.5Hz, 2H) 7.04 (m, 3H) 7.34 (q, 9.5Hz, 1H) 7.50 (d, 10.5Hz, 2H) 7.95 (d, 10.5Hz, 2H) 8.24 (d, 8.0Hz, 2H) 8.70 (s, 1H) 8.87(d, 8.0Hz, 2H).

化合物 2 6 (K X 1 - 3 5 7)

47.0 mg の K X 1 - 3 2 7 を 5 mL D C M に溶解させた。メタ - クロロ過安息香酸 (3 5 . 0 mg 、 1 . 4 当量) を加え、そしてその反応物を 1 3 時間にわたって撹拌した。その反応物を 3 × 5 mL の飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮し、45 mg の黄色の固形物を得た。N M R より、その生成物は約 1 5 % の不純物を含むことが明らかになり、それは m - クロロ安息香酸 (または m - クロロ過安息香酸) であり得た。その固形物を 5 mL の D C M に再溶解させ、そして 3 × 5 mL の飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮して、26 mg の所望の生成物を黄色の固形物として得た。

10

【 0 3 8 1 】

【 数 4 8 】

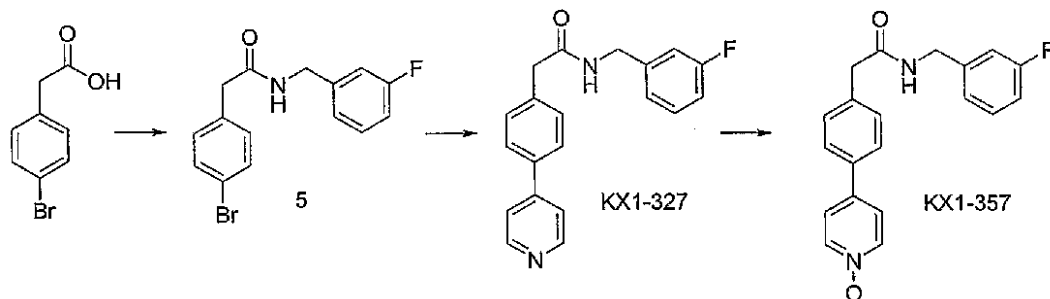
LCMS 337.2 (M+H), 672.9 (2M+H), 694.8 (2M+Na). ¹HNMR (400 MHz, DMSO) 3.54 (s, 2H), 4.28 (d, 6.0Hz, 2H), 7.00-7.08 (m, 3H), 7.34 (q, 8.0Hz, 1H), 7.40 (d, 8.4Hz, 2H), 7.72 (d, 8.4Hz, 2H), 7.75 (d, 7.2Hz, 2H), 8.24 (d, 8.4Hz, 2H), 8.63 (t, 5.6Hz, 1H).

20

スキーム 5

【 0 3 8 2 】

【 化 6 4 - 1 】



30

4 - ブロモフェニル酢酸 (6 . 0 0 g 、 4 7 . 9 m m o l) を、アルゴン雰囲気下で 4 0 mL の無水ジクロロメタンに溶解させ、そして氷浴で冷却した。3 - フルオロベンジルアミン (1 . 0 0 当量) を加えると、酢酸 / ベンジルアミン塩の意図しない沈降が生じた。さらにジクロロメタン (2 0 mL) を加え、続いて D I E A (2 . 2 当量) 、 H O B T (1 . 0 当量) 、および E D C I (1 . 1 当量) を加えた。約 2 時間後、固形物を破壊し、4 時間後、その反応は、T L C によれば終了した。その反応物を、2 0 0 mL のジクロロメタンおよび 2 0 0 mL の 1 N 塩酸で希釈した。分液漏斗における振盪の際に、エマルジョンが形成した。このエマルジョンを半分に分け、そしてジクロロメタンを除去した。5 0 0 mL 酢酸エチルおよび別の 3 0 0 mL の 1 N H C l を、それぞれに加えた。その有機層をさらに 1 N H C l で 2 回、3 0 0 mL の飽和炭酸水素ナトリウムで 3 回、および 2 0 0 mL の飽和塩化ナトリウムで 3 回洗浄した。各抽出物からの有機層を合わせて、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして溶媒を除去し、13.12 g の所望の生成物を得た (収率 8 5 %) ;

40

【 0 3 8 3 】

【数 4 9】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.58 (s, 2H), 4.45 (d, 6.0Hz, 2H), 5.70(bs, 1H) 6.93 (m, 3H), 7.16 (d, 8.1Hz, 2H), 7.26 (m, 1H) 7.48 (d, 8.1Hz, 2H).

化合物 2 5 (K X 1 - 3 2 9) の合成

スキーム 6 に示されるように、5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジンをトリフラート、6 に変換し、続いて S u z u k i 反応により、5 - フェニル - 2 - メチルピリジンを得た。メチルピリジン 7 を n - ブチルリチウムで脱プロトン化し、そして炭酸エチルの溶液に加えた。けん化、それに続く P y B O P とのアミドカップリングにより、所望の化合物を得た。

10

【 0 3 8 4 】

5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン (3 . 0 0 g 、 2 7 . 5 m m o l) を 1 5 m L の無水ピリジンに溶解させ、そして 0 に冷却した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (7 . 7 6 g 、 1 . 1 当量) を 3 分間にわたって滴下した。滴下に続いて、その反応物を氷浴から取り出し、そして 6 時間にわたって撹拌させた。次にその容積を真空下で 8 m L に縮減し、5 0 m L の蒸留水で希釈し、次に 7 5 m L の E t O A c で抽出した。次にその有機層を 1 N H C l (3 × 5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で除去し、2 . 7 8 g の琥珀色の油状物 (6) を得た (4 2 %) ;

【 0 3 8 5 】

【数 5 0】

20

LCMS 242.1 (m+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.58 (s, 3H)

7.26 (d, 8.4Hz, 1H) 7.52 (dd, 2.8Hz, 8.4Hz, 1H) 8.47 (d, 2.8Hz, 1H).

二つの冷却器を有する、火炎乾燥した 5 0 m l の丸底フラスコに、アルゴンを入れた。ジメトキシエタン、2 5 m L および 6 m L 2 M 炭酸カリウムを、アルゴンを溶液中に通気させながら、4 5 で加熱した。1 時間後、ピリジルトリフラート (6) (1 . 5 3 8 g 、 6 . 3 8 2 m m o l) およびフェニルボロン酸 (8 5 6 m g 、 1 . 1 当量) を加えた。1 時間後、P d (P P h ₃) ₄ (3 7 0 m g 、 5 m o l %) を加え、その反応物を 4 8 時間にわたって 6 5 ~ 7 5 で加熱した。その溶媒を丸底フラスコに注ぎ、残留残渣を酢酸エチルで洗浄した。溶媒を合わせ、そして真空下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c) により精製し、7 0 2 m g の所望の生成物 7 を得た (収率 6 5 %) 。

30

【 0 3 8 6 】

【数 5 1】

LCMS 170.2(m+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.60 (s, 3H) 7.22 (d, 8.0Hz, 1H) 7.38 (t,

7.2Hz, 1H) 7.46 (t, 7.2Hz, 2H) 7.56 (d, 8.0Hz, 2H) 7.77(dd, 2.4Hz, 8.0Hz, 1H) 8.73 (d,

2.4Hz, 1H).

5 - フェニル - 2 - メチルピリジン (7 、 2 0 5 m g 、 1 . 2 2 3 m m o l) をアルゴン下で、火炎乾燥したガラス容器中の新たに蒸留した T H F に溶解させ、ドライアイス / アセトン浴中で 2 0 分間にわたって、- 7 8 に冷却した。N - ブチルリチウム (0 . 4 8 5 m L 、 1 . 0 当量) を 5 分間にわたって滴下した。この溶液をカニューレにより、炭酸エチル (1 . 5 当量) の T H F 溶液に加えた。その溶液を 2 時間にわたって撹拌した後、メタノールを滴下してクエンチした。1 N 水酸化ナトリウム (1 m L) を加えた後、その有機溶媒を真空下で除去した。その残留水溶液をエーテル (3 × 1 5 m L) で抽出した。有機層を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で除去し、2 0 8 m g の 8 を得た (収率 7 1 %) 。

40

【 0 3 8 7 】

【数 5 2】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.30 (m, 3H) 2.61 (s, 2H) 4.20 (m, 3H) 7.22 (d, 8.0Hz, 1H) 7.38 (t, 7.5Hz, 1H) 7.48 (t, 7.5Hz, 2H) 7.58(m, 2H) 7.78 (dd, 2.5Hz, 8.0Hz, 1H) 8.73 (d, 2.5Hz, 1H).

エチルエステル 8 (208 mg、0.86 mmol) を 5 mL THF に溶解させた。1 N NaOH (約 1 mL) を加え、そしてその反応物を一晩中 35 の水浴中に置いた。その反応物の容積を約 1 mL に縮減し、次に 1 N HCl で酸性化し、所望の生成物を沈殿させた。その沈殿物をデカントにより分離し、そして真空下で乾燥させ、54 mg の 9 を得た (収率 30%)。

10

【0388】

【数 5 3】

LCMS 214.1 (m+H) 236.0(m+Na). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 3.64 (s, 2H) 7.24-7.28 (m, 4H) 7.25 (t, 8.4Hz, 2H) 7.52 (d, 8.4Hz, 2H) 7.87 (dd, 2.0Hz, 8.0Hz, 1H) 8.53 (d, 2.0Hz, 1H).

カルボン酸 9 (54 mg、0.232 mmol)、3-フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、および PyBOP (1.1 当量) を 3 mL の無水 DMF に溶解させた。10 分後、DIEA (1.1 当量) を加え、そしてその反応物を一晩中撹拌させた。DMF を真空下で除去し、そして残渣をメタノールとともに採り、そしてメタノール/水から結晶化し、44 mg の化合物 25 (KX1-329) を透明な針状結晶として得た (55%)。

20

【0389】

【数 5 4】

TLC, Rf 0.2 (1:1DCM:EtOAc).

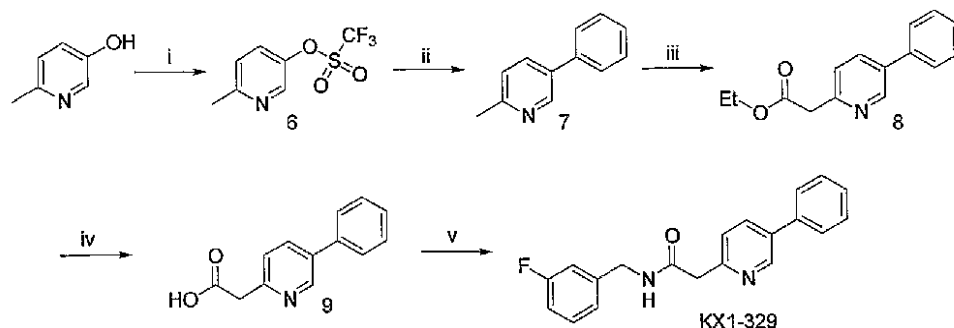
LCMS 321.2 (m+H), 343.1 (m+Na), 662.9 (2m+Na). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.82 (s, 2H), 4.46 (d, 8.8Hz, 2H), 6.91(t, 9.2Hz, 2H) 6.99 (d, 7.6Hz, 1H), 7.25 (t, 8.4Hz, 2H), 7.34 (d, 8.0Hz, 2H) 7.40 (tt, 1.2Hz, 7.2Hz, 2H) 7.55 (d, 7.6Hz, 2H) 7.80 (b, 1H) 7.86 (dd, 2.0Hz, 7.6Hz, 1H) 8.73 (d, 2.0Hz, 1H).

30

スキーム 6

【0390】

【化 6 4 - 2】



40

試薬: i) TiF_2O 、ピリジン (43%)。ii) フェニルボロン酸 (1.1 当量)、 Na_2CO_3 (1.3 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)、ジメトキシエタン、2 M Na_2CO_3 (2 当量) (クロマトグラフィー後 65%)。iii) n-ブチルリチウム (1.0 当量)、炭酸ジエチル (1.5 当量)、無水 THF。iv) LiOH、THF 30°C (結晶化後 18%)。v) 3-フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、PyBOP (1.1 当量)、DIEA (1.1 当量)、DMF (収率 55%)。

【0391】

化合物 27、2-[6-(4-エトキシフェニル)-1-オキソ-ピリジン-3-イ

50

ル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (K X 1 - 3 5 8) の合成

8 0 m l D C M 中の 0 . 2 グラムの 2 - [6 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの氷冷溶液に、 0 . 1 3 グラムの m - クロロ過安息香酸を固形物として加えた。一晩中撹拌した後、その反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発乾固し、次に酢酸エチル、続いて酢酸エチル中の 1 0 % メタノールを用いるクロマトグラフィー (シリカゲル) を行い、 0 . 1 6 グラムを生成した (7 8 %) 。

【 0 3 9 2 】

【 数 5 5 】

$^1\text{H-NMR}$ INOVA-400 (DMSO d_6) δ 1.357(t, J=7.0Hz, 3H),

3.564(s, 2H), 4.090(q, J=6.8Hz, 2H), 4.309(d, J=5.60Hz, 2H), 7.012-7.103(m, 5H), 7.245(d,

J=8.0Hz, 1H), 7.729(m, 1H), 7.529(d, J=8.0Hz, 1H), 7.800(d, J=8.5Hz, 2H), 8.225(s, 1H),

8.663(t, J=5.6 Hz, 1H). MS (m/z) 380 (M+H) $^+$.

次の合成に対して、他に述べられない限り、商業的供給者から手に入れたような試薬および溶媒を用いた。プロトンおよび炭素の核磁気共鳴スペクトルは、Brunker AC 300またはBrunker AV 300スペクトロメーターから得られた (プロトンに対して300MHz、そして炭素に対して75MHz)。スペクトルはppm (δ) で与えられ、そしてカップリング定数、Jはヘルツで表される。テトラメチルシランを、プロトンスペクトルに対する内標準として用い、そして溶媒のピークを、炭素のスペクトルに対する基準ピークとして用いた。マスマススペクトルおよびLC-MS質量データは、Perkin Elmer Sciex 100大気圧イオン化 (APCI) マスマススペクトロメーターから得られた。LC-MS分析は、標準溶媒勾配プログラム (方法B) を用いて、254nmのUVで検出するLuna C8 (2) カラム (100×4.6mm、Phenomenex) を用いて得た。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Analtechシリカゲルプレートを用いて行い、そして紫外線 (UV) 光、ヨウ素、または20重量%のエタノール中リンモリブデン酸により視覚化した。HPLC分析は、標準溶媒勾配プログラム (方法A) を用いて、254nmのUVで検出するPrevail C18カラム (53×7mm、Altech) を用いて得た。

【 0 3 9 3 】

【 表 3 】

方法 A:

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0.0	3.0	95.0	5.0
10.0	3.0	0.0	100.0
11.0	3.0	0.0	100.0

A = 0.1v/vトリフルオロ酢酸を含む水

B = 0.1v/vトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル

方法 B:

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0.0	2.0	95.0	5.0
4.0	2.0	5.0	95.0

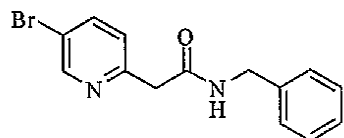
A = 0.02v/vトリフルオロ酢酸を含む水

B = 0.02v/vトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル

N - ベンジル - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) アセトアミドの合成 :

【 0 3 9 4 】

【化 6 5】



フラスコに、5 - (5 - プロモピリジン - 2 (1 H) - イリデン) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (1 . 0 3 9 g 、 3 . 4 6 m m o l) 、ベンジルアミン (0 . 5 0 m L 、 4 . 5 8 m m o l) 、およびトルエン (2 0 m L) を加えた。その反応物を窒素下で 1 8 時間にわたって還流し、次に冷却し、そして凍結するまでフリーザ中に置いた。その生成物を濾過により収集し、そしてヘキサンで洗浄し、明るい白色の結晶の塊を得た (1 . 0 1 8 g 、 9 6 %) 。

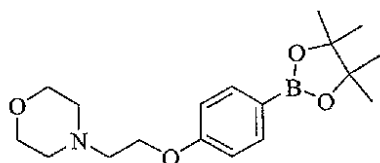
10

【 0 3 9 5】

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 :

【 0 3 9 6】

【化 6 6】



20

塩化メチレン (6 0 m L) 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) - フェノール (2 . 5 5 g 、 1 1 . 5 8 m m o l) 、 2 - モルホリン - 4 - イルエタノール (1 . 6 0 m L 、 1 . 7 3 g 、 1 3 . 2 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (3 . 6 4 g 、 1 3 . 9 m m o l) の攪拌溶液に、D I A D (2 . 8 2 g 、 1 3 . 9 m m o l) を 0 で滴下した。その反応物を室温まで温め、そして一晩中攪拌した。1 8 時間後、さらなる部分のトリフェニルホスフィン (1 . 5 1 g 、 5 . 8 m m o l) 、 2 - モルホリン - 4 - イルエタノール (0 . 7 0 m L 、 5 . 8 m m o l) 、および D I A D (1 . 1 7 g 、 5 . 8 m m o l) を加えた。さらに 2 時間、室温で攪拌した後、その反応物を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5 % ~ 2 5 % C H C l ₃ 中 E t O A c) により精製し、白色の固形物として生成物を得た (2 . 8 5 5 g 、 7 4 %) 。

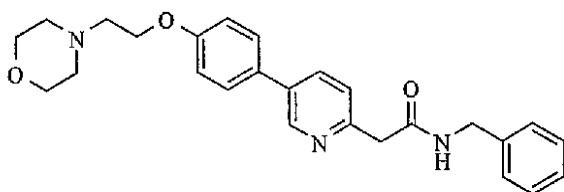
30

【 0 3 9 7】

化合物 1 3 4 (K X 2 - 3 9 1) の合成

【 0 3 9 8】

【化 6 7】



40

セプタムキャップおよび攪拌棒を有する 1 0 m L の反応チューブに、N - ベンジル - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) アセトアミド (1 2 3 m g 、 0 . 4 0 3 m m o l) 、 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 (1 7 1 m g 、 0 . 5 1 3 m m o l) 、および F i b r e C a t 1 0 0 7 (ポリマー結合 ジ (アセタト) ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム (i i) 、 J o h n s o n M a t t h e y , I n c . 製造、そして A l d r i c h (カタログ番号 5 9 0 2 3 1) から入手可能) (3 0 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) を入れた。エタノール (3 m L) を加え、続いて、炭酸カリウム水溶液 (

50

0.60 mL、1.0 M、0.60 mmol)を加えた。そのチューブを密閉し、そしてマイクロ波条件下で、150 で10分間にわたって加熱した。その反応物を冷却し、そして濃縮し、メタノールの大部分を除去し、次に10 mLの酢酸エチルに採り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で引き続いて洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、白色の固形物を得た。この白色の固形物を酢酸エチルで粉碎し、白色の固形物としてALB30349を得た(137 mg、79%)：融点 135~137 ;

【0399】

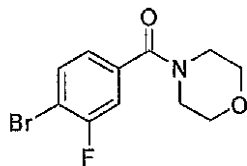
【数56】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, *J*=2.4 Hz, *J*=8.0 Hz), 7.65 (br s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.37–7.20 (m, 6H), 7.01 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 4.49 (d, 2H, *J*=5.8 Hz), 4.16 (t, 2H, *J*=5.7 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.78–3.72 (m, 4H), 2.84 (t, 2H, *J*=5.7 Hz), 2.62–2.58 (m, 4H); HPLC (方法 B) 98.0% (AUC), *t*_R = 1.834 分.; APCI MS *m/z* 432 [M+H]⁺.

(4-ブromo-3-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノン:

【0400】

【化68】



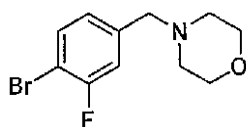
500 mLのフラスコに、4-ブromo-3-フルオロ安息香酸(5.00 g、22.83 mmol)、100 mL DMF、モルホリン(2.4 mL、27.5 mmol)、および4-エチルモルホリン(8.6 mL、67.9 mmol)を入れた。HOBt(4.32 g、32.0 mmol)、続いてEDC(5.25 g、27.4 mmol)を加え、そして、その反応物を室温で18時間にわたって撹拌させた。その反応物を濃縮し、そして生じたオレンジ色のシロップを100 mLのEtOAcおよび100 mLの水中に採った。その有機層を100 mL 2N HCl、100 mL 飽和炭酸水素ナトリウム、および100 mL 飽和塩化ナトリウムで洗浄した。次にその有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、6.476 gの粘性の黄色の油状物を得た(98%)。この物質は、さらなる精製をせずに用いた。

【0401】

4-(4-ブromo-3-フルオロベンジル)モルホリン:

【0402】

【化69】



250 mLのフラスコに、(4-ブromo-3-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノン(4.569 g、15.86 mmol)を入れ、16 mLのTHFに溶解させた。ジフェニルシラン(6.2 mL、33.4 mmol)を加え、続いてカルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(i)ヒドリド(100 mg、0.109 mmol)を加え、そしてその反応物を室温で20時間にわたって撹拌した。

【0403】

その反応物を200 mLのエーテルで希釈し、そして1N HCl(2×150 mL)で抽出した。このことにより、分液漏斗において白色の沈殿物が形成した。その酸性の層

10

20

30

40

50

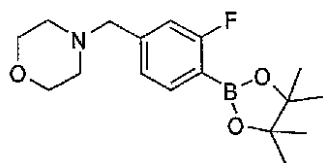
および生じた白色の沈殿物を、エーテル（ $2 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄し、次にNaOHペレット固形物（ 23 g ）で塩基性化した。次にその水層をエーテル（ $3 \times 125 \text{ mL}$ ）で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、 1.35 g の無色の油状物を得た（ 31% ）。この物質は、さらなる精製をせずに用いた。

【 0 4 0 4 】

4 - (3 - フルオロ - 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) ベンジル) モルホリン :

【 0 4 0 5 】

【化 7 0】



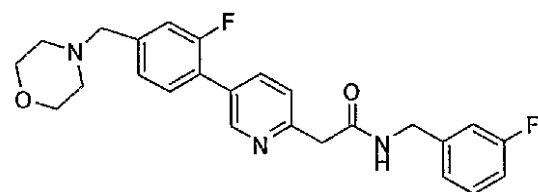
セプタムキャップを有する10 mLのマイクロ波反応チューブに、4-(4-プロモ-3-フルオロベンジル)モルホリン(405 mg、1.48 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(516 mg、2.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(62 mg、0.076 mmol)、酢酸カリウム(659 mg、6.72 mmol)、およびDMF(3.6 mL)を入れた。そのバイアルを真空排気/再充填(backfilling)(5サイクル)により窒素下に置き、そして8時間にわたって80℃で撹拌した。その反応物を冷却し、酢酸エチル(25 mL)で希釈し、そして濾過した。その有機物を水(25 mL)および飽和塩化ナトリウム(25 mL)で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮し、薄暗い油状物を得た。その生成物を、CHCl₃中2% MeOHを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、310 mgの灰色がかった白色の固形物を得た(65%)。

【 0 4 0 6 】

化合物 136 (K X 2 - 3 9 3) の合成 :

【 0 4 0 7 】

【化 7-1】



セブタムキャップを有する10 mLのマイクロ波反応チューブに、4-(3-フルオロ-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)ベンジル)モルホリン(307 mg、0.96 mmol)、2-(5-プロモピリジン-2-イル)-N-(3-フルオロベンジル)アセトアミド(247 mg、0.77 mmol)、およびFibre Cat 1007(60 mg、0.03 mmol)を入れた。エタノール(3 mL)を加え、続いて、炭酸カリウム水溶液(1.2 mL、1.0 M、1.2 mmol)を加えた。そのチューブを密閉し、そしてマイクロ波条件下で、150 で10分間にわたって加熱した。その反応物を冷却し、そして濃縮し、メタノールの大部分を除去し、次に10 mLの酢酸エチルに採り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で引き続いて洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100:0 CHCl₃/MeOH ~95:5 CHCl₃/MeOH)により精製し、白色の固形物(240 mg、74%)として、ALB30351を得た。融点 91~92 . ;

【 0 4 0 8 】

【数 5 7】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

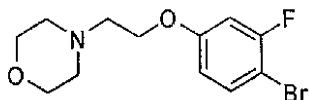
8.71 (br s, 1H), 7.86–7.84 (m, 1H), 7.78 (br s, 1 H), 7.37 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.02 (dd, 1H, $J=0.6\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$), 6.98–6.90 (m, 2H), 4.49 (d, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.84 (s, 2H), 3.72–3.75 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.47–2.50 (m, 4H); HPLC (方法 A) 98.7% (AUC), t_R = 3.866 分 ; APCI MS m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4 - (2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ) エチル) モルホリン :

【 0 4 0 9 】

10

【化 7 2】



フラスコに、4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノール (4 . 9 9 9 g、2 6 . 2 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (1 0 . 2 9 8 g、3 9 . 3 m m o l) を入れた。塩化メチレン (1 2 0 m L)、続いて 2 - モルホリノエタノール (4 m L、3 3 . 0 m m o l) を加え、そしてその溶液を氷浴上で攪拌し、冷却した。5 分後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (7 . 6 m l、3 9 . 1 m m o l) を 6 分 ~ 8 分間にわたって加えた。その反応物は、攪拌しながら冷浴上に残し、一晩中ゆっくりと室温まで温めた。その反応物を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2 5 % ~ 1 0 0 %、ヘキサン中 EtOAc) により精製し、無色の油状物としての生成物を得た (2 . 6 2 1 g、3 3 %)。

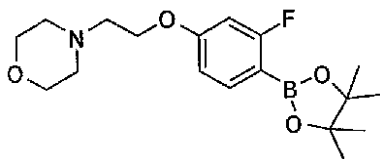
20

【 0 4 1 0 】

4 - (2 - (3 - フルオロ - 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 :

【 0 4 1 1 】

【化 7 3】



30

セプタムキャップおよび攪拌棒を有する 4 0 m L のマイクロ波反応チューブに、4 - (2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ) エチル) モルホリン (3 0 7 m g、1 . 0 m m o l)、ビス (ピナコレート) ジボロン (3 1 8 m g、1 . 2 5 m m o l)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 8 m g、8 3 μmol)、および酢酸カリウム (3 1 6 m g、3 . 2 2 m m o l) を入れた。DME (2 0 m l) を加え、そしてそのチューブを密閉した。そのチューブを真空排気 / 窒素で再充填 (backfilling) (5 サイクル) し、そして 1 2 5 $^\circ\text{C}$ で 3 0 分間にわたってマイクロ波にかけた。その反応物を室温まで冷却し、濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2 % CHCl_3 中 MeOH) で精製し、無色の油状物として生成物を得た (3 5 6 m g、9 9 % を超える)。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、その生成物は少量のピナコールのような不純物を含むことを示している。その物質をそのまま用いた。

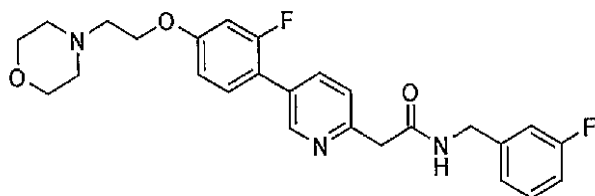
40

【 0 4 1 2 】

化合物 1 3 3 ($\text{KX}2 - 392$) :

【 0 4 1 3 】

【化 7 4】



セブタムキャップを有する 10 mL のマイクロ波反応チューブを、4 - (2 - (3 - フルオロ - 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 (175 mg、0.50 mmol)、2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 - フルオロベンジル) アセトアミド (121 mg、0.37 mmol)、および Fibre Cat 1007 (30 mg、0.03 mmol) を入れた。エタノール (3 mL) を加え、続いて、炭酸カリウム水溶液 (0.600 mL、1.0 M、0.60 mmol) を加えた。そのチューブを密閉し、そしてマイクロ波条件下で、150 で 10 分間にわたって加熱した。その反応物を冷却し、濾過し、そして濃縮し、メタノールの大部分を除去し、次に 10 mL の酢酸エチルに採り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で引き続いて洗浄した。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 : 0 $CHCl_3$ / $MeOH$ ~ 95 : 5 $CHCl_3$ / $MeOH$) により精製し、白色の固形物 (70 mg、40%) として、ALB30350 を得た：融点 126 ~ 127 . ;

【 0 4 1 4 】

【数 5 8】

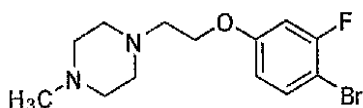
 1H NMR (500

MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (br s, 1H), 7.77–7.85 (m, 2H), 7.21–7.37 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.90–6.97 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H, $J=2.5$ Hz, $J=8.6$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J=2.4$ Hz, $J=12.4$ Hz), 4.49 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 4.15 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.83 (s, 2H), 3.71–3.78 (m, 4H), 2.83 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 2.56–2.63 (m, 4H); HPLC (方法 A) >99% (AUC), t_R = 4.026 分 ; APCI MS m/z 468 $[M+H]^+$.

1 - (2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ) エチル) - 4 - メチルピペラジン :

【 0 4 1 5 】

【化 7 5】



フラスコに、4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノール (5.00 g、26 mmol) およびトリフェニルホスフィン (10.30 g、39 mmol) を入れた。塩化メチレン (120 mL)、続いて 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタノール (4.61 g、32 mmol) を加え、そしてその溶液を氷浴上で攪拌し、冷却した。5 分後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (7.6 mL、39.1 mmol) を 6 分 ~ 8 分間にわたって加えた。その反応物は、氷浴上で攪拌しながら残したままにし、一晩中室温まで温めた。その反応物を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー (25% ~ 100%、ヘキサン中 $EtOAc$) により精製し、無色の油状物として生成物を得た (2.62 g、33%)。

【 0 4 1 6 】

1 - (2 - (3 - フルオロ - 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) - 4 - メチルピペラジン :

【 0 4 1 7 】

10

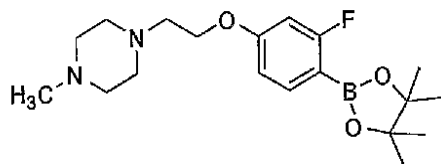
20

30

40

50

【化 76】



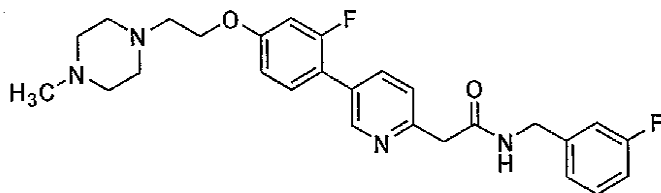
セプタムキャップおよび攪拌棒を有する 40 mL のマイクロ波反応チューブに、1 - (2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ)エチル) - 4 - メチルピペラジン (428 mg、1.35 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (375 mg、1.48 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (63 mg、77 μmol)、および酢酸カリウム (410 mg、4.18 mmol) を入れた。DME (10 mL) を加え、そしてそのチューブを密閉した。そのチューブを窒素下で真空排気 / 窒素で再充填 (back filling) し (5 サイクル)、そして 100 ° で 30 分間にわたってマイクロ波にかけた。さらに、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (63 mg、77 μmol) を加え、その反応物を 100 ° で 60 分間にわたってマイクロ波にかけた。その反応物を室温まで冷却し、濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 % ~ 2 % CHCl₃ 中 MeOH) で精製し、薄暗い油状物としてその生成物を得た (354 mg、72 %)。

【0418】

化合物 137 (KX2-394) の合成

【0419】

【化 77】



セプタムキャップを有する 10 mL のマイクロ波反応チューブに、1 - (2 - (3 - フルオロ - 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) - 4 - メチルピペラジン (340 mg、0.93 mmol)、2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 - フルオロベンジル) アセトアミド (201 mg、0.62 mmol)、および Fibre Cat 1007 (125 mg、0.06 mmol) を入れた。エタノール (3 mL) を加え、続いて、炭酸カリウム水溶液 (1.00 mL、1.0 M、1.00 mmol) を加えた。そのチューブを密閉し、そしてマイクロ波条件下で、150 ° で 10 分間にわたって加熱した。その反応物を冷却し、濾過し、そして濃縮し、メタノールの大部分を除去し、次に 10 mL の酢酸エチルに採り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で引き続いて洗浄した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、98 : 2 CHCl₃ / MeOH ~ 90 : 10 CHCl₃ / MeOH) により精製し、黄褐色のガム状物 (28 mg、9 %) として、ALB30352-2 を得た：

【0420】

【数 59】

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 8.66 (br s, 1H), 7.78–7.94 (m, 2H), 7.20–7.40 (m, 3H), 6.88–7.06 (m, 3H), 6.70–6.85 (m, 2H), 4.47 (d, 2H, J=5.9 Hz), 4.14 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.83 (s, 2H), 2.85 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.41–2.77 (m, 8H), 2.34 (s, 3H); HPLC (方法 A) >99% (AUC), t_R = 3.778 分 ; APCI MS m/z 481 [M+H]⁺.

10

20

30

40

50

(実施例2：細胞増殖阻害)

コントロール試料と比較して正味の細胞増殖を50%ブロックするのに必要な薬物の濃度は、 GI_{50} として測定される。本発明の数種の化合物に対する GI_{50} を、本明細書中に記述されるようにアッセイした。

【0421】

HT29細胞株は、NCI標準ヒト結腸癌細胞株である。HT-29は、継代125代でのATCCから入手され、そして継代126～151代の間で阻害研究のために用いた。HT29細胞は慣習的に、ウシ胎仔血清(1.5% v/v)およびL-グルタミン(2mM)で補充したMcCoyの5A培地に培養した。

【0422】

c-Src 3T3は、チロシン527がフェニルアラニンに変換されたヒトc-Srcの点変異体によってトランスフェクトさせた、マウス線維芽細胞NIH 3T3正常細胞株である。この変異は、「構成的に活性な」c-Srcをもたらす。なぜなら、チロシン527でのリン酸化が、Src自身のSH2ドメインを折りたたませることにより、Srcの自己阻害をもたらすからである。Pheがそこに存在する場合、このリン酸化は起こり得ず、したがって自己阻害は起こり得ない。したがって、常に完全に活性な変異体Srcは、次に正常マウス線維芽細胞を、急速に成長する腫瘍細胞に変換する。過剰に活性なSrcは、これらの細胞において増殖を推進させる主要な因子である(特に、低増殖血清条件下で培養された場合)ので、この増殖のブロックに活性を有する化合物は、Srcシグナル伝達を阻害する(例えば、直接的なSrcキナーゼインヒビターとして、またはSrcシグナル伝達カスケードのどこか別の部分で作用するインヒビターとして)ことにより機能すると考えられる。その細胞は、ウシ胎仔血清(2.0% v/v)、L-グルタミン(2mM)およびピルビン酸ナトリウム(1mM)で補充したDMEM中で慣習的に培養される。

【0423】

細胞増殖阻害のためのBrdUアッセイにおいて、細胞増殖の定量は、DNA合成の間のBrdU取り込みの測定に基づいたものであった。細胞増殖ELISA BrdUアッセイキット(比色定量)はRoche Applied Scienceから入手し、そして業者の指示通りに実施した。

【0424】

増殖阻害は GI_{50} として表され、ここで GI_{50} は細胞増殖を50%阻害する試料投与量である。その増殖阻害(GI)は、式 $GI = (T_0 - T_n \times 100 / T_0 - CON_n)$ から決定され、ここで T_0 は時間「0」における処理されていない細胞のBrdU増殖であり、 T_n は日数「n」における処理された細胞のBrdU増殖であり、そして CON_n は日数「n」におけるコントロール細胞のコントロールBrdU増殖である。XL-Fit 4.0ソフトウェアを用いて、 GI_{50} を外挿し、そしてデータをプロットした。

【0425】

活性に増殖する培養物をトリプシン処理し、そして細胞を、96ウェル培養プレート(1000HT-29細胞; 2500c-Src 3T3細胞)の各ウェルにおいて、1.05% FBSを補充した190 μ Lの適切な培地に再懸濁させた。96ウェル培養プレート実験に対して、c-Src 3T3培地を10mM HEPES緩衝液で補充した。HT-29細胞を標準組織培養96ウェルプレート中に播種し、そしてc-Src 3T3細胞をポリ-D-リシン(BIOCOATTM)で被覆された96ウェルプレート中に播種した。CO₂拡散を増加させるため、c-Src 3T3 96ウェルプレートは、無菌のゴムキャップを用いて、約2mm蓋を持ち上げてインキュベートした。

【0426】

播種した96ウェルプレートを、一晩中18時間～24時間にわたって接着させ、HT-29に対して37℃かつ5%CO₂か、またはc-Src 3T3に対して37℃かつ10%CO₂のいずれかで行った。播種した約18～24時間後に、初期の細胞増殖(T_0)を、BrdUアッセイを用いて、処理していない細胞に対して決定した。試料は2

10

20

30

40

50

0 mMでDMSO中で再構成し、そして中間希釈溶液を、10% FBSを含むDMEMを用いて作製した。最終アッセイ濃度は、FBSに対して1.5%であり、DMSOに対して0.05%であった。試料は、三連で10 μ Lアリコートとして加え、そしてプレートは上記のように約72時間にわたってインキュベートした。陰性のコントロール（ビヒクル）および陽性のコントロール（例えば、AZ（KX-328））が含まれた。プレートをBrdUに対してアッセイし、そしてそのデータをGI₅₀に対して上記のように分析した。

【0427】

その結果を表3に示す。この表において、データはコントロールの増殖%として列挙され、ここで、示された濃度におけるより低い数字が、その腫瘍細胞株の増殖をブロックすることにおけるその化合物の能力がより高いことを示す。すべての化合物は、初めに20 mM DMSOストック溶液として調製し、次にインビトロの腫瘍増殖アッセイのために緩衝液中に希釈した。NGは、コントロールを上回る細胞増殖がないことを示し、Tは薬物処理したウェル中の腫瘍細胞数がコントロール中より少なかった（すなわち、正味の細胞損失）ことを示す。NTは、試験を行わなかったことを示す。化合物AZ（KX-328）は、Ple^ら, J. Med. Chem., 47: 871-887 (2004)に記述されるように、ATP-競合チロシンキナーゼインヒビターである。

【0428】

表3に示されるように、GI₅₀を他の細胞株において多数の化合物に対して得た。これらのGI₅₀は、標準的な腫瘍増殖阻害（上記のHT29細胞株に対して詳細に記述した方法と類似）、ならびに以下の細胞株：結腸腫瘍細胞株KM12、肺癌細胞株H460および肺癌細胞株A549（すべてNIC標準腫瘍細胞株である）を用いて決定した。

【0429】

【表4】

表 3:

KX-#	CMPD	HT-29 増殖、コントロール% 平均, n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 増殖、コントロール% 平均, n=3		
		5 μ M	500 nM	50 nM		10 μ M	1.0 μ M	100 nM
KX2-328	AZ	T	10.0	73.0	99 nM (c-Src 3T3), 794 nM (HT29)	T	T	13.0
KX1-136	1	T	T	83.1	53 nM (c-Src 3T3), 484 nM (HT29) 105 nM (KM12) 280 nM (H460) 330 nM (A549)	T	T	46.3
KX1-305	2	T	T	107.7	349 nM (c-Src 3T3), 877 nM (HT29), 410 nM (KM12) 890 nM (H460) 1.03 μ M (A549)	T	T	35.0
KX1-307	4	39.4	93.8	85.9		4.2	45.3	65.7
KX1-308	5	32.3	76.1	87.9		67.1	77.7	94.5
KX1-312	9	33.7	67.6	93.7		12.1	94.5	98.5
KX1-306	3	T	T	124.4		T	T	47.0
KX1-313	10	T	T	80.2		T	T	91.6
KX1-319	16	T	T	101.2		T	T	88.2
KX1-309	6	T	T	29.5		T	T	T
KX1-310	7	T	T	93.3		T	T	101.8
KX1-311	8	T	T	60.4		T	T	81.3

【0430】

【表 5】

KX1-327	24	T	T	31.6	>200 nM (c-Src 3T3), 680 nM (HT29)	T	T	81.3
KX1-316	13	T	45.1	77.8	>200 nM (c-Src 3T3)	T	T	88.2
KX1-315	12	T	50.3	66.0		T	88.1	89.3
KX1-314	11	14.4	83.7	53.21		39.3	88.4	93.6
KX1-317	14	T	64.0	83.5		T	85.6	94.2
KX1-318	15	T	93.2	164.7		T	71.0	91.4
KX1-320	17	86.2	132.0	111.2		73.1	86.5	90.4
KX1-321	18	23.7	118.1	127.2		55.8	96.2	95.5
KX1-322	19	T	87.2	114.1	3,730 nM (Src 3T3)	T	T	94.6
KX1-323	20	60.8	106.9	105.6		93.2	97.3	96.6
KX1-324	21	NG	95.7	91.0		T	90.0	96.0
KX1-325	22	T	T	85.0	207 nM (c-Src 3T3), 215 nM (HT29)	T	54.2	97.6
KX1-326	23	43.7	73.2	65.4		55.7	87.3	92.2
KX1-329,	25	T	T	101	269 nM (c-Src 3T3), 338 nM (HT29)	T	T	96.0
KX1-357	26	NT	NT	NT		9.0	95.4	101.3
KX1-358	27	NT	NT	NT		82.7	91.4	92.2
KX2-359	28	T	T	T	34 nM (c-Src 3T3), 45 nM (HT29)	T	T	T
KX2-360	54	T	T	91		T	T	106.0
KX2-361	76	T	T	T	11 nM (c-Src 3T3), 10 nM (HT29)	T	T	T
KX2-362	78	T	T	86	56 nM (c-Src 3T3), 56 nM (HT29)	T	T	101
KX2-363	79	T	67	92		100	70	92
KX2-364	82	T	80	105		T	81	92
KX2-365	40	T	T	88	133 nM (c-Src 3T3), 93 nM (HT29)	T	T	88
KX2-366	75	T	54	89		T	83	103
KX2-367	41	T	6	64		T	T	102
KX2-368, わずかに 不溶	29	T	70	107		27	101	99
KX2-369	55	T	72	87		T	101	100
KX2-370	77	81	93	112		106	105	104
KX2-371	81	16	33	98		16	72	75
KX2-372	80	T	T	T	58 nM (c-Src 3T3); 67nM (HT-29)	T	T	T
KX2-373	72	T	T	64	96 nM (c-Src 3T3); 639 nM (HT-29)	T	T	97
KX2-374	115	T	57	74		T	84	110
KX2-375	36	T	T	99	206 nM (c-Src 3T3); 354 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-376	74	T	93	96	>1,600 nM (c-Src 3T3); >400 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-377	38	T	T	T	118 nM (c-Src 3T3); 111 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-378	31	T	61	88		48	107	122
KX2-379	70	T	88	89		T	104	106
KX2-380	30	T	50	100		T	119	124
KX2-381	33	T	T	58	914 nM (c-Src 3T3); 375 nM (HT-29)	T	T	116
KX2-382	68	50	97	80		103	114	117
KX2-383	116				327 nM (c-Src 3T3); 248 nM (HT-29)			
KX2-384	64				1,430 nM (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX2-385	83				232 nM (c-Src 3T3)			
KX2-386	37				897 nM (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX2-387	38				不活性 (c-Src 3T3); 1,860 nM (HT-29)			

【表 6】

KX2-388	66				>1,600 nM (c-Src 3T3); 906 nM (HT-29)			
KX2-389	60				不活性 (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX1-329 N-オキシド	135				不活性 (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX2-390	114				797 nM (c-Src 3T3); 868 nM (HT-29)			
KX2-391	133				13 nM (c-Src 3T3); 23 nM (HT-29)			
KX2-392	134				13 nM (c-Src 3T3); 21 nM (HT-29)			
KX2-393	136				24 nM (c-Src 3T3); 52 nM (HT-29)			
KX2-394	137				13 nM (c-Src 3T3); 26 nM (HT-29)			
NG =増殖なし、総増殖阻害； T =細胞への細胞毒性影響、負の成長； NT=試験なし								

10

(他の実施形態)

本発明は、その詳細な説明とともに記述されたが、前述の説明は、本発明を説明することが意図され、その範囲を制限することが意図されたものではない。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲により規定される。他の局面、利点、および改変は、添付の特許請求の範囲内にある。当業者は、形式および詳細における種々の変化が、添付の特許請求に含まれる本発明の範囲から外れずに行われ得ることを理解する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
C 0 7 D 213/89 (2006.01)	C 0 7 D 213/89	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 213/64 (2006.01)	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 213/74	
A 6 1 K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
	A 6 1 P 27/02	

(31)優先権主張番号 60/727,341

(32)優先日 平成17年10月17日(2005.10.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(56)参考文献 国際公開第94/027949(WO,A1)

国際公開第2001/056974(WO,A2)

米国特許出願公開第2004/0242572(US,A1)

国際公開第2001/098245(WO,A2)

特表平06-503812(JP,A)

特開2002-020362(JP,A)

米国特許第03761477(US,A)

特開昭62-252755(JP,A)

特開2003-231633(JP,A)

特表2007-531752(JP,A)

国際公開第2003/032980(WO,A1)

MILLION,M.E. et al., Inhibition of the EGF-Stimulated Cellular Proliferation of ER 22 Cells by Hydroxybiphenyl Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1995年, Vol. 38, No.23, p.4693-4703

SATOH, T. et al., Comparison of the inhibitory action of synthetic capsaicin analogs with various NADH-ubiquinone oxidoreductases, Biochimica et Biophysica Acta, Bioenergetics, 1996年, Vol.1273, No.1, p.21-30

Van OVERBEKE, A. et al., Comparative study on the enantiomeric separation of several non-steroidal anti-inflammatory drugs on two cellulose-based chiral stationary phases, Journal of Liquid Chromatography, 1995年, Vol.18, No.12, p.2427-2443

BACKES,B.J. and ELLMAN,J.A. , Carbon-Carbon Bond-Forming Methods on Solid Support. Utilization of Kenner's "Safety-Catch" Linker , Journal of the American Chemical Society , 1994年 , Vol.116, No.24 , p.11171-11172

BLESSINGTON, B. et al. , Chromatographic approaches to the quality control of chiral propionate anti-inflammatory drugs and herbicides , Journal of Chromatography , 1989年 , Vol.469 , p.183-190

SATOH,Y. and SHI,C. , An efficient synthesis of 4-aryl-2,6-di-tert-butylphenols by a palladium-catalyzed cross-coupling reaction , Synthesis , 1994年 , No.11 , p.1146-1148

PLE,P.A. et al. , Discovery of a New Class of Anilinoquinazoline Inhibitors with High Affinity and Specificity for the Tyrosine Kinase Domain of c-Src , Journal of Medicinal Chemistry , 2004年 , Vol.47, No.4 , p.871-887

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)