

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-503903

(P2013-503903A)

(43) 公表日 平成25年2月4日 (2013. 2. 4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 495/04 (2006. 01)</b>	C O 7 D 495/04 1 O 5 A	4 C O 7 1
<b>A 6 1 K 31/4365 (2006. 01)</b>	C O 7 D 495/04 C S P	4 C O 7 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/4365	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-528089 (P2012-528089)	(71) 出願人	390040637
(86) (22) 出願日	平成22年9月3日 (2010. 9. 3)		アラーガン インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月2日 (2012. 3. 2)		ALLERGAN, INCORPORAT
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/047816		ED
(87) 国際公開番号	W02011/029001		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
(87) 国際公開日	平成23年3月10日 (2011. 3. 10)		6 1 2 アーヴィン デュポント ドライ
(31) 優先権主張番号	61/239, 603		ヴ 2 5 2 5
(32) 優先日	平成21年9月3日 (2009. 9. 3)	(74) 代理人	100092093
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 辻居 幸一
(31) 優先権主張番号	61/306, 616	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成22年2月22日 (2010. 2. 22)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	61/356, 699		弁理士 箱田 篤
(32) 優先日	平成22年6月21日 (2010. 6. 21)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロシンキナーゼモジュレーターとしての化合物

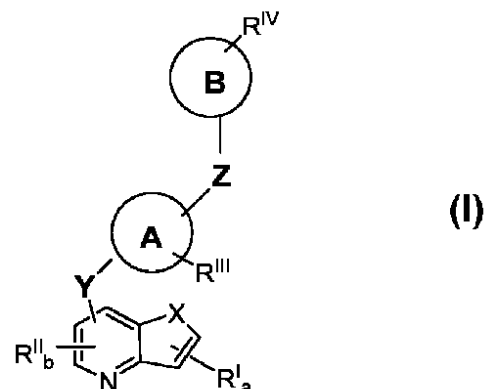
## (57) 【要約】

【課題】チロシンキナーゼモジュレーターである新規化合物を提供する。

【解決手段】本発明は、式 ( I ) の新規化合物を対象とする。本発明の化合物は、強力なチロシンキナーゼモジュレーターであり、チロシンキナーゼ受容体の異常な活性に関連する疾患および状態を治療および予防するのに適している。

【選択図】なし

【化 1】

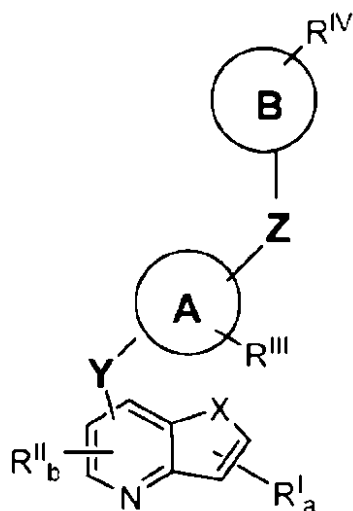


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

任意の薬学的に許容される塩またはプロドラッグを包含する式 I によって表される化合物：

## 【化 1】



10

式 I

20

[ 式中、

X は、 $\text{NR}^1$ 、O、 $\text{S}(\text{O})_n$  からなる群から選択され；

n は、0 であるか、または 1 から 2 の整数であり；

$\text{R}^1$  は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、 $\text{CF}_3$ 、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキル ( $\text{NR}^2\text{R}^3$ ) からなる群から選択され、ここで、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は一緒になって、N を含む 5 ~ 7 員の複素環を形成してよく；

30

$\text{R}^1$  は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルキル、 $\text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $\text{NR}^4 (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4 (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4 (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OSO}_2 \text{R}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{OSO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{R}^5$ 、 $\text{HNC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{HN}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OR}^4$  および  $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$  からなる群から選択され、ここで、 $\text{R}^4$  はそれぞれ、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルキル、アリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルコキシアルキルからなる群から独立に選択され、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$  および  $\text{N}(\text{R}^4)_2$  は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、5 - フルオロピロリジン、ピベリジン、6 - フルオロピベリジン、N - メチルピベラジン、モルホリン、2, 6 - ジメチルモルホリン、チオモルホリンを含む 3 ~ 7 員の複素環式環を形成してよく、かつ前記複素環式環は、3 個までの  $\text{R}^5$  で置換されていてもよく； $\text{R}^5$  および  $\text{R}$

40

50

<sup>6</sup>は、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキル、スルホネートからなる群から独立に選択され、かつ $CR^5R^6$ は、5から6個の炭素を含む炭素環式または複素環式環を表していてもよい、または代わりに、 $(CR^5R^6)_d$ および $(CR^5R^6)_e$ は、3～7員の炭素環式または複素環式環を形成していてもよく、その環は、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキルおよびスルホネートのうちの3個までで置換されていてもよく；

10

a は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

d は、0 であるか、または 1 から 5 の整数であり；

e は、1 から 4 の整数であり；

f は、0 であるか、または 1 から 2 の整数であり；

$R^{11}$ は、水素、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $(NR^2R^3)$ アルコキシ、 $(NR^2R^3)$ アルケニル、 $(NR^2R^3)$ アルキル、 $(NR^2R^3)$ カルボニルアルケニルおよび $(NR^2R^3)$ カルボニルアルキルからなる群から選択され、ここで、 $R^2$ および $R^3$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは、 $R^2$ および $R^3$ は一緒になって、Nを含む5～7員の複素環式環を形成していてもよく；

20

b は、0 または 1 から 2 の整数であり；

Y は、

(a)  $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_h-$ ；

(b)  $-(CH_2)_g-NR^1-(CH_2)_h-$ ；

(c)  $-(CH_2)_g-CO-(CH_2)_h-$ ；

(d)  $-(CH_2)_g-C(O)NR^2-(CH_2)_h-$ ；

(e)  $-(CH_2)_g-NR^2C(O)-(CH_2)_h-$ ；

30

(f)  $-(CH_2)_g-(CH_2)_h-$ ；

(g)  $-(CH_2)_g-CH(OH)-(CH_2)_h-$ ；

(h)  $-(CH_2)_g-C=C-(CH_2)_h-$ ；および

(i) 単結合

からなる群から選択され；

ここで、

g は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

h は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

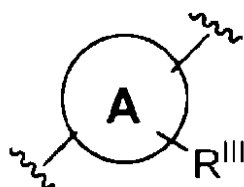
$R^1$ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、 $CF_3$ 、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキル $(NR^2R^3)$ からなる群から独立に選択され、ここで、 $R^2$ および $R^3$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは $R^2$ および $R^3$ は一緒になって、Nを含む5～7員の複素環式環を形成していてもよく；

40

$R^2$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から選択され；

環 A は、

## 【化 2】



( i ) フェニル ;

( i i ) ナフチル ;

( i i i ) O、NおよびSからなる群から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基および 10

( i v ) O、NおよびSからなる群から独立に選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 8 から 10 員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され ;

$R^{III}$  は、 $C_1 \sim C_5$  直鎖または分岐アルキル、 $C_1 \sim C_5$  直鎖または分岐ハロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_5$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基を表してもよく ;

Z は、

( 1 ' )  $(CH_2)_i N(R^7) C(O) N(R^8) (CH_2)_j ;$  20

( 2 ' )  $(CH_2)_i N(R^7) C(S) N(R^8) (CH_2)_j ;$

( 3 ' )  $(CH_2)_i N(R^7) C(O) ;$

( 4 ' )  $C(O) N(R^8) (CH_2)_j ;$

( 5 ' )  $(CH_2)_i N(R^7) S(O)_2 ;$  および

( 6 ' )  $S(O)_2 N(R^8) (CH_2)_j ;$

からなる群から選択され ;

ここで、

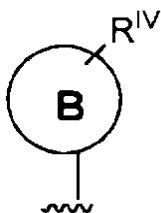
i は、0 または 1 であり ;

j は、0 または 1 であり ;

$R^7$  および  $R^8$  は、水素およびアルキルからなる群から独立に選択され ; 30

環 B は :

## 【化 3】



( i ' ) フェニル ;

( i i ' ) ナフチル ; 40

( i i i ' ) O、NおよびSからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基 ; および

( i v ' ) O、NおよびSからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 から 10 員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され ;

$R^{IV}$  は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールオキシ、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロおよび  $-NR^9R^{10}$  からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基を表してもよく ; ここで、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキ 50

ルアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択される]。

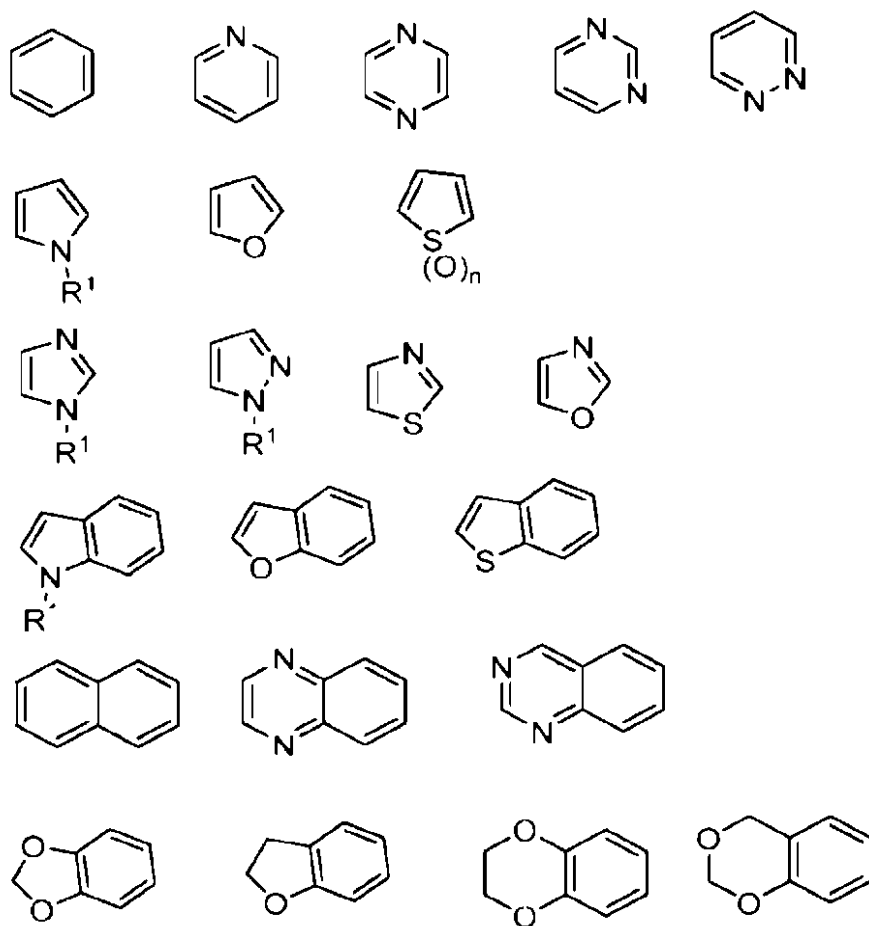
【請求項 2】

Z が、 $(CH_2)_i N(R^7)C(O)$ 、 $C(O)N(R^8)(CH_2)_j$ 、 $(CH_2)_i N(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j$  および  $(CH_2)_i N(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j$  からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A および環 B が、

【化 4】



10

20

30

からなる群から独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> が水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、 $(CR^5R^6)_dC(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dAr$ 、 $NR^4(CR^5R^6)_dAr$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$ 、 $NR^4(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$ 、 $O(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$ 、 $(CR^5R^6)_dOR^4$ 、 $OC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $C(O)N=S(O)R^5R^6$ 、 $NR^2C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $(CR^5R^6)_dR^5$ 、 $HNC(O)R^4$ 、 $HN-C(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $S(O)_f(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $OC(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dOR^4$  および  $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$  からなる群から選択され、ここで、R<sup>4</sup> はそれぞれ、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシアルキルからなる群から独立に選択され、 $(CR^5R^6)_d$  および  $N(R^4)_2$  は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、5-フルオロピロリジン、ピペリジン、6-フルオロピペリジン、N-メチルピペ

40

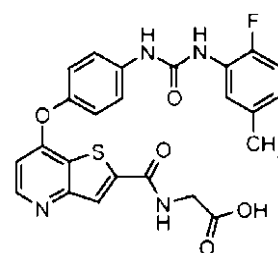
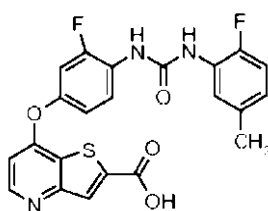
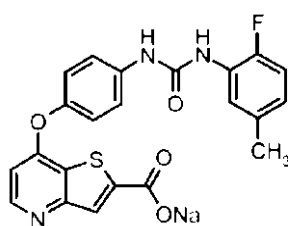
50

ラジン、モルホリン、2,6-ジメチルモルホリン、チオモルホリンを含む3～7員の複素環式環を形成してよく、ここで、前記複素環式環は、3個までの $R^5$ で置換されていてもよく； $R^5$ および $R^6$ は、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキル、スルホネートからなる群から独立に選択され、 $CR^5R^6$ は、5～6個の炭素を含む炭素環式または複素環式環を表してよいが、または代わりに、 $(CR^5R^6)_o$ および $(CR^5R^6)_o$ は、3～7員の炭素環式または複素環式環を形成してよく、ここで、環は、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキルおよびスルホネートのうちの3個までで置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

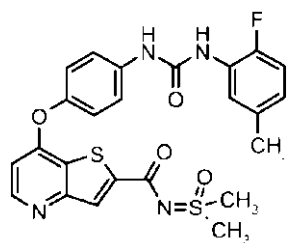
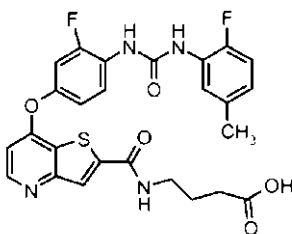
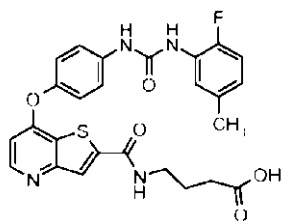
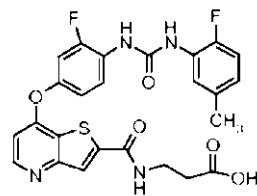
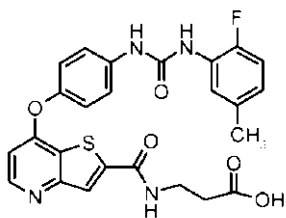
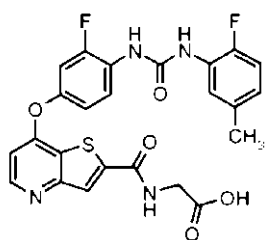
10

【請求項6】

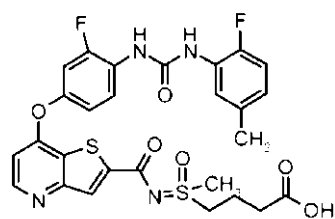
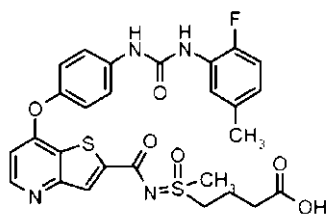
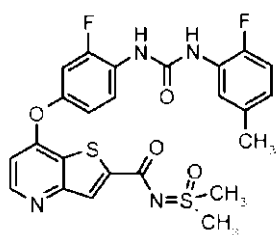
【化5】



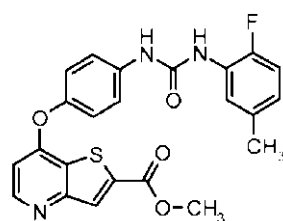
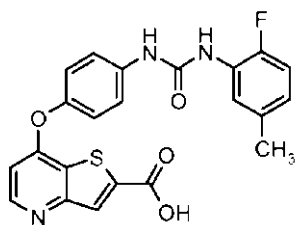
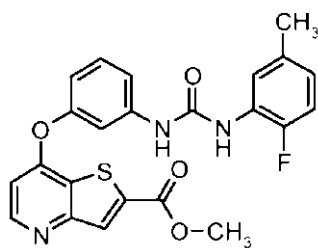
20



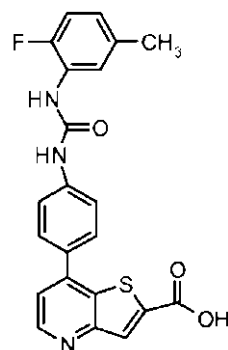
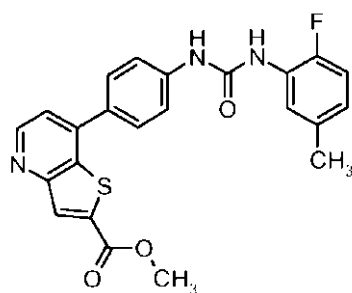
10



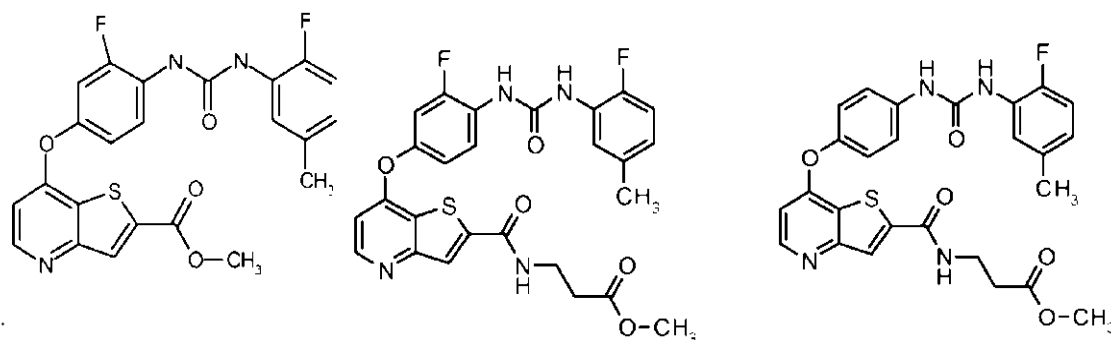
20



30



40



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

チロシンキナーゼ阻害薬として使用するための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

ヒトにおける結腸直腸癌、肺癌、血液癌、腎臓癌、肝臓癌、乳癌、糖尿病性網膜症、黄斑変性、加齢性黄斑変性、未熟児網膜症、眼血管形成、網膜浮腫、網膜虚血、糖尿病性黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、分枝静脈閉塞、網膜前血管新生、レーザー誘発脈絡膜血管新生、角膜移植に随伴する血管新生、緑内障および眼腫瘍、関節炎、再狭窄、肝硬変、アテローム硬化症、乾癬、糖尿病、創傷治癒、炎症、神経変性疾患および免疫障害からなる群から選択される疾患または状態のいずれかを治療するために使用される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を、そのための薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 10】

錠剤、カプセル剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、局部注射剤、局所クリーム剤、ゲル剤および軟膏剤、点眼剤、眼用軟膏剤、眼用噴霧剤、眼科用懸濁液剤、眼用乳剤、硝子体中注射剤、テノン嚢下注射剤、眼用生浸食性インプラント剤および非生浸食性眼用インサート剤またはデポー剤を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、チロシンキナーゼシグナル伝達を調節、制御および/または阻害することができる複数の芳香族成分を有する新規な化合物を対象とする。本発明はまた、これらに限られないが、細胞増殖障害、代謝障害、血管増殖性障害、炎症性障害、神経変性疾患および免疫障害を包含する、制御から逸脱したチロシンキナーゼシグナル伝達に関連する障害を予防および/または治療する方法を対象とする。

【背景技術】

【0002】

タンパク質チロシンキナーゼ(「PTK」)は、細胞増殖および分化の制御において重要な役割を果たしている。PTKは、酵素活性を有するタンパク質からなる大きく多様な群を含む。PTKは、受容体型(細胞外、膜貫通および細胞内ドメインを有する)または非受容体型(全て細胞内にある)に属し得る。例えば、受容体チロシンキナーゼ(「RTK」)によって媒介されるシグナル伝達は、特異的増殖因子(即ち、リガンド)との細胞外相互作用によって開始され、次いで、受容体二量体化、内因性タンパク質チロシンキナーゼ活性の一過性刺激およびリン酸化が続く。それによって、細胞内シグナル伝達分子のための結合部位が作られ、適切な細胞応答(例えば、細胞分裂、代謝ホメオスタシスおよび細胞外微細環境に対する応答)を促進する一連の細胞質シグナル伝達分子との複合体の形成をもたらす。

40

【0003】

RTKに関して、チロシンリン酸化部位が、シグナル伝達分子のSH2(src相溶性

50



）ドメインへの高親和性結合部位として機能することも示されている。R T K と結合する複数の細胞内基質タンパク質が同定されており、2つの主要な群、即ち、（１）触媒ドメインを有する基質；および（２）触媒ドメインは欠いているが、アダプターとして役立ち、触媒活性分子に結合する基質に分類されている。受容体またはタンパク質とその基質のS H 2ドメインとの相互作用の特異性は、リン酸化チロシン残基のすぐ周囲にあるアミノ酸残基によって決定される。S H 2ドメインと、特定の受容体の上にあるホスホチロシン残基の周囲のアミノ酸配列との結合親和性における相違は、その基質リン酸化プロファイルにおいて見られる相違と一致する。これらの知見は、各R T Kの機能は、その発現パターンおよびリガンドアベイラビリティによってだけではなく、特定の受容体によって活性化される一連の下流シグナル伝達経路によっても決定されることを示唆している。したがって、リン酸化は、特異的な増殖因子受容体、さらに分化因子受容体によって動員されるシグナル伝達経路の選択性を決定する重要な調節ステップを提供する。

10

#### 【 0 0 0 4 】

R T K は、多様な生物学的活性を有する膜貫通受容体からなる大きなファミリーを含む。R T Kの固有の機能は、リガンドが結合すると活性化されて、受容体および複数の細胞基質のリン酸化、続いて、様々な細胞応答をもたらす。現在、少なくとも19種の別個のR T Kサブファミリーが同定されている。H E Rサブファミリーと称されるR T Kサブファミリーの1つは、E G F R、H E R 2、H E R 3およびH E R 4からなると考えられている。H E Rサブファミリーの受容体に対するリガンドには、上皮細胞成長因子（E G F）、T G F- $\beta$ 、アンフィレグリン、H B - E G F、ベータセルリンおよびヘレグリンが包含される。インスリンサブファミリーと称されるR T Kの第2のサブファミリーは、I N S - R、I G F - 1 RおよびI R - Rからなる。第3のR T Kサブファミリー、即ち「P D G F」ファミリーには、P D G F および 受容体、C S F I R、c - k i tおよびF L K - I Iが包含される。F L Kファミリーとして同定されているR T Kの他のサブファミリーは、キナーゼ挿入ドメイン受容体胎児肝臓キナーゼ - 1（K D R / F L K - 1）、胎児肝臓キナーゼ4（F L K - 4）およびf m s様チロシンキナーゼ1（f i t - 1）からなると考えられている。これらの受容体はそれぞれ、造血成長因子のための受容体であると当初は考えられていた。R T Kの他の2つのサブファミリーは、F G F受容体ファミリー（F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3およびF G F R 4）およびM e tサブファミリー（c - m e tおよびR o n）と称されている。P D G FおよびF L Kサブファミリーは似ているので、これら2つのサブファミリーは多くの場合に、一緒に検討される。公知のR T Kサブファミリーは、参照によって本明細書に組み込まれるP l o w m a nら、1994、D N & P 7（6）：334～339において同定されている。

20

30

#### 【 0 0 0 5 】

非受容体型チロシンキナーゼは、細胞外および膜貫通配列が欠如している細胞酵素群を表している。現在、11種のサブファミリー（S r c、F r k、B t k、C s k、A b l、Z a p 7 0、F e s / F p s、F a k、J a k、A c kおよびL I M K）を成す24種を超える個々の非受容体型チロシンキナーゼが同定されている。現在、非受容体型チロシンキナーゼのS r cサブファミリーは、最大数のP T Kから成り、S r c、Y e s、F y n、L y n、L c k、B l k、H c k、F g rおよびY r kを包含する。S r cサブファミリーの酵素は、発癌に関連づけられている。非受容体型チロシンキナーゼについてのより詳細な検討は、参照によって本明細書に組み込まれるB o l e n、1993、O n c o g e n 8：2025～2031に示されている。

40

#### 【 0 0 0 6 】

R T Kであるか、または非受容体型チロシンキナーゼであるかに関わらず、多くのタンパク質チロシンキナーゼ（P T K）が、細胞シグナルカスケードならびに癌、乾癬および高度免疫応答などの病原性状態をもたらす細胞シグナル伝達経路に関与していることが判明している。細胞増殖ならびに異常な細胞増殖と関連している疾患および障害を制御、調節およびモジュレーションする際のP T Kの重要性に鑑み、突然変異リガンド（米国特許第4,966,849号）、可溶性受容体および抗体（K e n d a l l & T h o m a

50

s、1994、Proc. Nat'l Acad. Sci 90:10705~09; Kimら、1993、Nature 362:841~844)、RNAリガンド(Jellinekら、Biochemistry 33:10450~56); Takanoら、1993、Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsellaら、1992、Exp. Cell Res. 199:56~62; Wrightら、1992、J. Cellular Phys. 152:448~57)およびチロシンキナーゼ阻害薬(米国特許第5,330,992号; Marianiら、1994、Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35:2268)の使用を包含する様々なアプローチを使用して、受容体および非受容体型チロシンキナーゼ「阻害薬」を同定する多くの試みがなされている。

10

#### 【0007】

さらに最近では、チロシンキナーゼ阻害薬として作用する小分子を同定する試みがなされている。例えば、ビス単環式、二環式または複素環式アリール化合物(PCT出願WO92/20642号)、ビニレン-アザインドール誘導体(PCT出願WO94/14808号)および1-シクロプロピル-4-ピリジル-キノロン(米国特許第5,330,992号)は、チロシンキナーゼ阻害薬として概して記載されている。スチリル化合物(米国特許第5,217,999号)、スチリル置換ピリジル化合物(米国特許第5,302,606号)、ある種のキナゾリン誘導体(欧州特許出願第0566266A1号)、セレオインドールおよびセレニド(PCT出願WO94/03427号)、三環式ポリヒドロキシ化合物(PCT出願WO92/21660号)およびベンジルホスホン酸化合物(PCT出願WO91/15495号)は、癌を治療する際に使用するためのチロシンキナーゼ阻害薬として使用される化合物として記載されている。

20

#### 【0008】

加えて、全てその全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第6,765,012号;同第6,541,504号;同第6,747,025号;同第5,792,783号;同第5,834,504号;同第5,883,113号;同第5,883,116号および同第5,886,020号に開示されている化合物などの他の小分子が、チロシンキナーゼ阻害薬として研究された。

#### 【0009】

受容体および非受容体チロシンの活性をモジュレートすることによって、シグナル伝達の特異的に阻害する化合物を同定および使用することが、本発明の一態様である。

30

#### 【発明の概要】

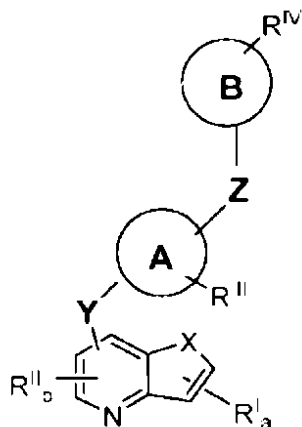
#### 【0010】

本発明は、チロシンキナーゼシグナル伝達をモジュレート、調節および/または阻害することができる式Iによって表される化合物ならびに疾患を治療および予防するための該化合物および該化合物が組み込まれた組成物の使用を対象とする。

#### 【0011】

本発明の化合物は、一般式Iにおいて示すことができる：

## 【化 1】



10

式 I

[ 式中、

X は、 $\text{NR}^1$ 、O、 $\text{S}(\text{O})_n$  からなる群から選択され；

n は、0 であるか、または 1 から 2 の整数であり；

$\text{R}^1$  は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、 $\text{CF}_3$ 、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキル( $\text{NR}^2\text{R}^3$ ) からなる群から独立に選択され、ここで、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は一緒になって、N を含む 5 ~ 7 員の複素環式環を形成してよく；

20

$\text{R}^1$  は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルキル、 $\text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $\text{NR}^4 (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{Ar}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4 (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{S}(\text{O})_f \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4 (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OSO}_2 \text{R}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{OSO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_e \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{C}(\text{O}) \text{N}=\text{S}(\text{O}) \text{R}^5 \text{R}^6$ 、 $\text{NR}^2 \text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{R}^5$ 、 $\text{HNC}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{HN}-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_f (\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{OC}(\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{OR}^4$  および  $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d \text{N}(\text{R}^4)_2$  からなる群から選択され、ここで、 $\text{R}^4$  はそれぞれ、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルキル、アリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルコキシアルキルからなる群から独立に選択され、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$  および  $\text{N}(\text{R}^4)_2$  は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、5 - フルオロピロリジン、ペペリジン、6 - フルオロペペリジン、N - メチルペペラジン、モルホリン、2, 6 - ジメチルモルホリン、チオモルホリンを含む 3 ~ 7 員の複素環式環を形成してよく、かつ前記複素環式環は、3 個までの  $\text{R}^5$  で置換されていてもよく； $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルコシカルボニル、ヒドロシカルボニル、ヒドロシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキル、スルホネートからなる群から独立に選択され、かつ  $\text{CR}^5\text{R}^6$  は、5 から 6 個の炭素を含む炭素環式または複素環式環を表してよい、または代わりに、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$  および  $(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$  は、3 ~ 7 員の炭素環式または複素環式環を形成してよく、

30

40

50

その環は、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキルおよびスルホネートのうちの3個までで置換されていてよく；

a は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

d は、0 であるか、または 1 から 5 の整数であり；

e は、1 から 4 の整数であり；

f は、0 であるか、または 1 から 2 の整数であり；

$R^{11}$  は、水素、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、( $NR^2R^3$ )アルコキシ、( $NR^2R^3$ )アルケニル、( $NR^2R^3$ )アルキル、( $NR^2R^3$ )カルボニルアルケニルおよび( $NR^2R^3$ )カルボニルアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、 $R^2$ および $R^3$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは、 $R^2$ および $R^3$ は一緒になって、Nを含む5～7員の複素環式環を形成してよく；

b は、0 または 1 から 2 の整数であり；

Y は、

(1)  $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_h-$ ；

(2)  $-(CH_2)_g-NR^1-(CH_2)_h-$ ；

(3)  $-(CH_2)_g-CO-(CH_2)_h-$ ；

(4)  $-(CH_2)_g-C(O)NR^2-(CH_2)_h-$ ；

(5)  $-(CH_2)_g-NR^2C(O)-(CH_2)_h-$ ；

(6)  $-(CH_2)_g-(CH_2)_h-$ ；

(7)  $-(CH_2)_g-CH(OH)-(CH_2)_h-$ ；

(8)  $-(CH_2)_g-C=C-(CH_2)_h-$ ；および

(9) 単結合

からなる群から選択され；

ここで、

g は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

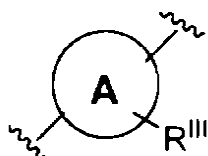
h は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

$R^1$  は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、 $CF_3$ 、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキル( $NR^2R^3$ )からなる群から独立に選択され、ここで、 $R^2$ および $R^3$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは、 $R^2$ および $R^3$ は一緒になって、Nを含む5～7員の複素環式環を形成してよく；

$R^2$  は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から選択され；

環 A は、

【化 2】



(i) フェニル；

( i i ) ナフチル ;

( i i i ) O、N および S からなる群から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基および

( i v ) O、N および S からなる群から独立に選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 8 から 10 員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され ;

$R^{11}$  は、 $C_1 \sim C_5$  直鎖または分岐アルキル、 $C_1 \sim C_5$  直鎖または分岐ハロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_5$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基を表してもよく ;

10

Z は、

( 1' )  $(CH_2)_i N(R^7) C(O) N(R^8) (CH_2)_j$  ;

( 2' )  $(CH_2)_i N(R^7) C(S) N(R^8) (CH_2)_j$  ;

( 3' )  $(CH_2)_i N(R^7) C(O)$  ;

( 4' )  $C(O) N(R^8) (CH_2)_j$  ;

( 5' )  $(CH_2)_i N(R^7) S(O)_2$  ; および

( 6' )  $S(O)_2 N(R^8) (CH_2)_j$  ;

からなる群から選択され ;

ここで、

i は、0 または 1 であり ;

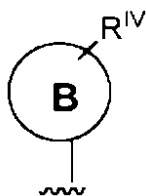
20

j は、0 または 1 であり ;

$R^7$  および  $R^8$  は、水素およびアルキルからなる群から独立に選択され ;

環 B は :

【化 3】



30

( i' ) フェニル ;

( i i' ) ナフチル ;

( i i i' ) O、N および S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基 ; および

( i v' ) O、N および S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 から 10 員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され ;

$R^{1V}$  は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールオキシ、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロおよび  $-NR^9R^{10}$  からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基を表してもよく ; ここで、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択される ]。

40

【0012】

一部の本発明の実施形態は、次のパラグラフに包含される :

1) 任意の互変異性体、立体異性体、ジアステレオ異性体形態、多形形態、結晶形、溶媒和物、水和物、代謝産物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグ、種々の立体異性体の混合物、種々の結晶形の混合物を包含する式 I による化合物 ;

2) プロドラッグの形態の式 I の化合物 ;

50

3) Yが、

- (a)  $-(CH_2)_g-C=C-(CH_2)_h-$  ;
- (b)  $-(CH_2)_g-NR^1-(CH_2)_h-$  ;
- (c)  $-(CH_2)_g-CO-(CH_2)_h-$  ;
- (d)  $-(CH_2)_g-C(O)NR^2-(CH_2)_h-$  ;
- (e)  $-(CH_2)_g-NR^2C(O)-(CH_2)_h-$  ;
- (f)  $-(CH_2)_g-(CH_2)_h-$  ;
- (g)  $-(CH_2)_g-CH(OH)-(CH_2)_h-$  ;
- (h)  $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_h-$  ; および
- (i) 単結合

10

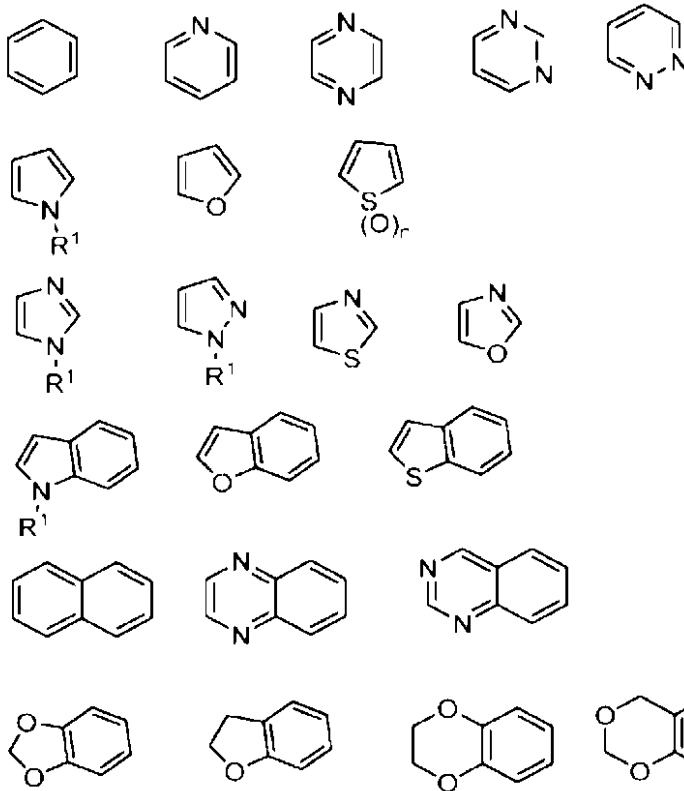
からなる群から選択されるパラグラフ 1 による化合物 ;

4) Zが、 $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j$ 、 $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j$ 、 $(CH_2)_iN(R^7)C(O)$  および  $C(O)N(R^8)(CH_2)_j$  からなる群から選択されるパラグラフ 1 ~ 3 による化合物 ;

5) XがNHであるパラグラフ 1 ~ 4 による化合物 ;

6) 環 A および 環 B が、

【化 4】



20

30

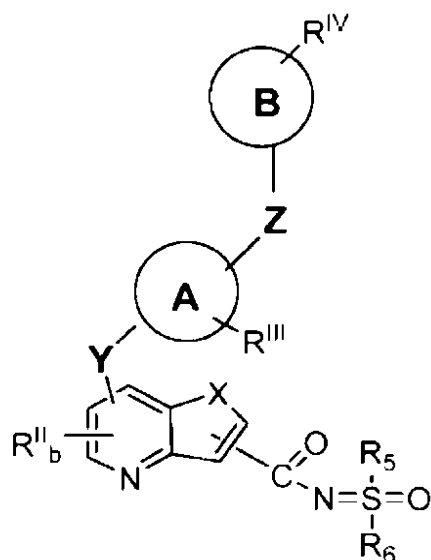
からなる群から独立に選択されるパラグラフ 1 ~ 5 による化合物 ;

7) XがSであるパラグラフ 6 による化合物 ;

40

8) 任意の互変異性体、立体異性体、ジアステレオ異性体形態、結晶形、多形形態、立体異性体の混合物、多形形態の混合物、結晶形の混合物、溶媒和物、水和物、代謝産物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを包含する、式 I I :

## 【化 5】



10

式 I I

によってさらに表すことができるパラグラフ 1 による化合物；

9)  $R^I$  が水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $(CR^5R^6)_dC(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dAr$ 、 $NR^4(CR^5R^6)_dAr$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$ 、 $NR^4(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$ 、 $O(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$ 、 $(CR^5R^6)_dOR^4$ 、 $OC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $NR^2C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $(CR^5R^6)_dR^5$ 、 $HNC(O)R^4$ 、 $HN-C(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $S(O)_f(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $OC(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dOR^4$  および  $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$  からなる群から選択され、ここで、 $R^4$  はそれぞれ、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_8$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシアルキルからなる群から独立に選択され、 $(CR^5R^6)_d$  および  $N(R^4)_2$  は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、5 - フルオロピロリジン、ピペリジン、6 - フルオロピペリジン、N - メチルピペラジン、モルホリン、2, 6 - ジメチルモルホリン、チオモルホリンを含む 3 ~ 7 員の複素環式環を形成していてよく、ここで、前記複素環式環は、3 個までの  $R^5$  で置換されていてよく； $R^5$  および  $R^6$  は、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキル、スルホネートからなる群から独立に選択され、 $CR^5R^6$  は、5 ~ 6 個の炭素を含む炭素環式または複素環式環を表していてもよい、または代わりに、 $(CR^5R^6)_d$  および  $(CR^5R^6)_f$  は、3 ~ 7 員の炭素環式または複素環式環を形成していてよく、ここで、環は、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキルおよびスルホネートのうちの 3 個までで置換されていてよいパラグラフ 1 ~ 8 による化合物；

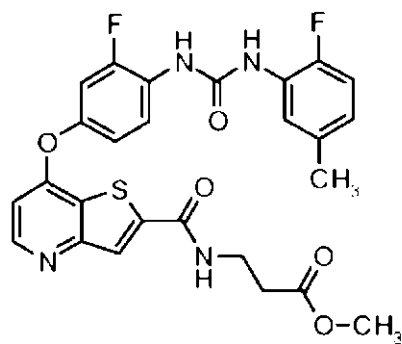
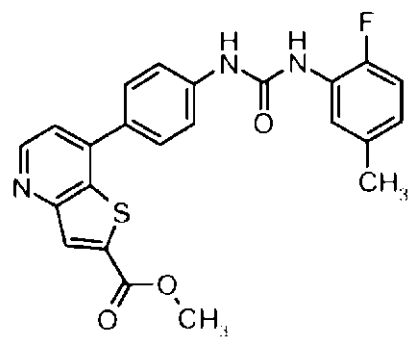
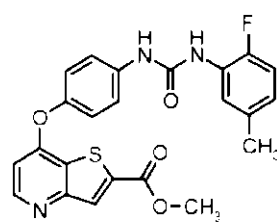
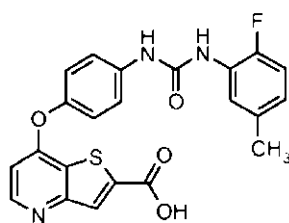
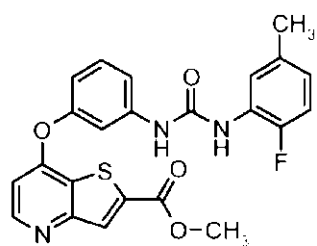
10) 下式：

20

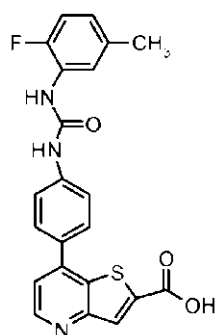
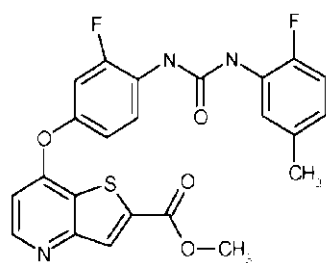
30

40

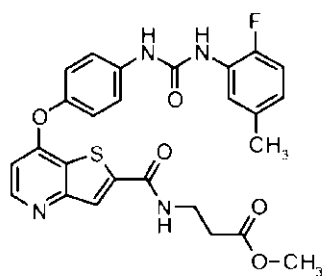
## 【化 6】



10

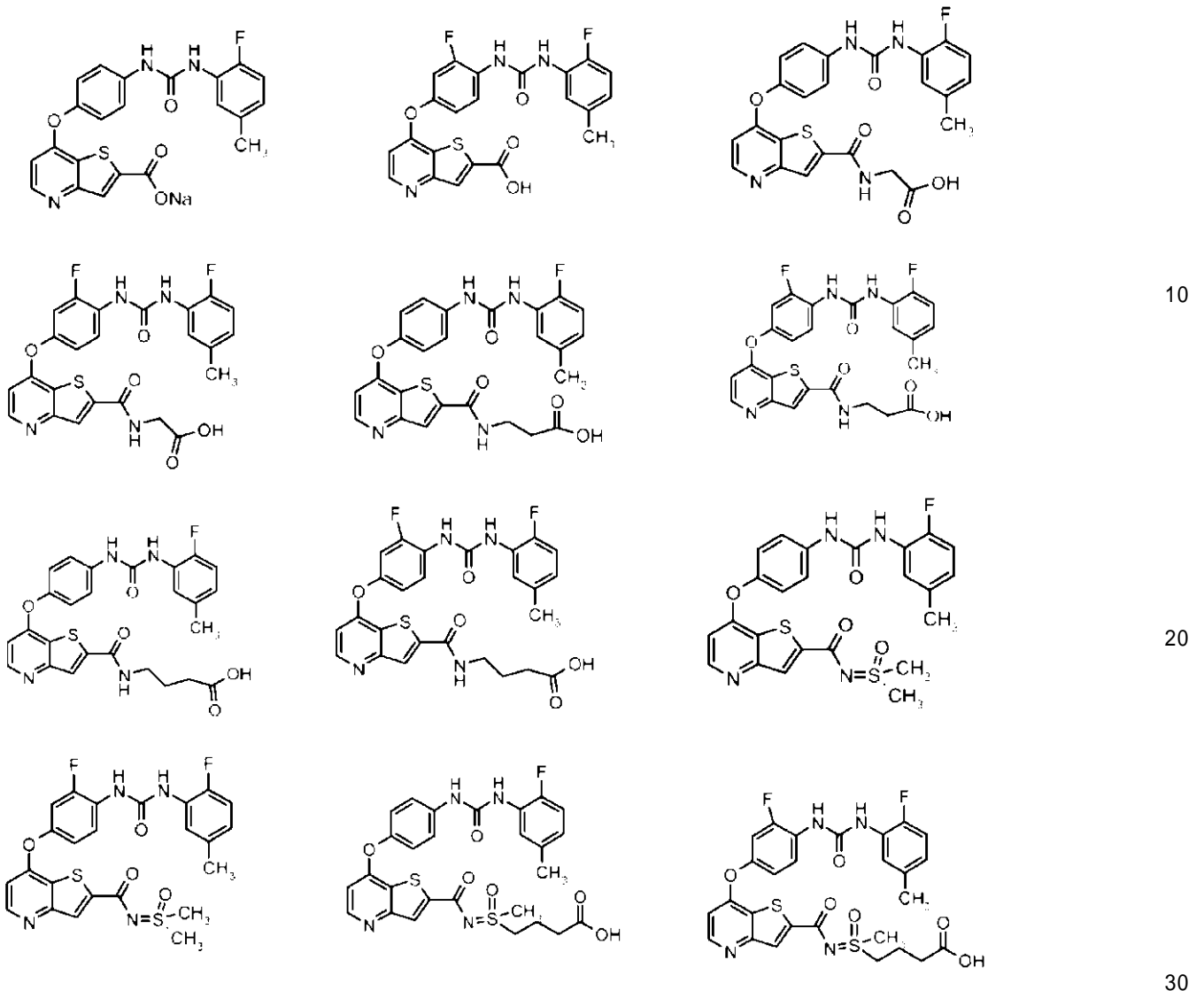


20



30





からなる群から選択される化合物：

11) チロシンキナーゼモジュレーターとして使用する、パラグラフ1～10の化合物を使用する方法；

12) 治療有効量のパラグラフ1～10の化合物を薬学的に許容される担体と一緒に投与することを含む、制御から逸脱したチロシンキナーゼ活性に関係する疾患または状態を治療または予防するための医薬品を調製する際のパラグラフ1～10の化合物の使用；

13) 疾患または状態が、細胞増殖および代謝障害、血管増殖性障害、炎症性障害、神経変性疾患および免疫障害からなる群から選択されるパラグラフ12の使用；

14) 疾患または状態が、結腸直腸癌、肺癌、血液癌、腎臓癌、肝臓癌、乳癌、糖尿病性網膜症、黄斑変性、加齢性黄斑変性、未熟児網膜症、眼血管形成、網膜浮腫、網膜虚血、糖尿病性黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、分枝静脈閉塞、網膜前血管新生、レーザー誘発脈絡膜血管新生、角膜移植に随伴する血管新生、緑内障および眼腫瘍、関節炎、再狭窄、肝硬変、アテローム硬化症、乾癬、糖尿病、創傷治癒、炎症、神経変性疾患および免疫障害からなる群から選択されるパラグラフ12～13の使用；

15) 全身、非経口、局部または局所送達に適している、治療有効量のパラグラフ1～10による化合物を薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物；

16) 錠剤、カプセル剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、局部注射剤、局所クリーム剤、ゲル剤および軟膏剤、点眼剤、眼用液剤、眼科用懸濁液剤、眼用乳剤、硝子体中注射剤、テノン嚢下注射剤、眼用生浸食性インプラント剤および非生浸食性眼用インサート剤またはデポー剤からなる群から選択される形態のパラグラフ15の医薬組成物；

17) 疾患および状態を治療するための医薬品を製造する際のパラグラフ10の化合物の使用であって、該医薬品が、パラグラフ15および16による薬学的に許容される組成物を含有する使用。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ阻害薬として有用な複数の芳香族成分を有する一連の化合物を対象とする。本発明の化合物は、制御から逸脱したチロシンキナーゼシグナル伝達に関係する疾患、例えば、癌、血管増殖性障害、線維性障害および神経変性疾患を治療するために有用である。詳細には、本発明の化合物は、結腸直腸癌、肺癌、血液癌、腎臓癌、肝臓癌、乳癌、糖尿病性網膜症、黄斑変性、加齢性黄斑変性、未熟児網膜症、眼血管形成、網膜浮腫、網膜虚血、糖尿病性黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、分枝静脈閉塞、網膜前血管新生、レーザー誘発脈絡膜血管新生、角膜移植に随伴する血管新生、緑内障および眼腫瘍、関節炎、再狭窄、肝硬変、アテローム硬化症、乾癬、糖尿病、創傷治癒、炎症、神経変性疾患および免疫障害を治療するために有用である。

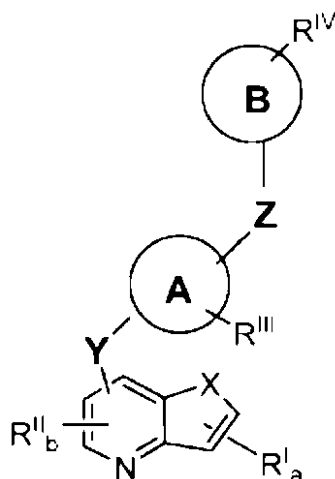
10

【0014】

1. 本発明の化合物

本発明は、式Iの化合物を対象とする：

【化7】



20

30

式I

[式中、

Xは、 $\text{NR}^1$ 、O、 $\text{S}(\text{O})_n$ からなる群から選択され；

nは、0であるか、または1から2の整数であり；

$\text{R}^1$ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、 $\text{CF}_3$ 、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキル( $\text{NR}^2\text{R}^3$ )からなる群から独立に選択され、ここで、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は一緒になって、Nを含む5～7員の複素環式環を形成してよく；

40

$\text{R}^1$ は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$ 、 $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$ 、 $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OSO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{OSO}_2\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})$

50

$f(CR^5R^6)_eP(O)(OR^4)_2$ 、 $OC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $C(O)N=S(O)R^5R^6$ 、 $NR^2C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $(CR^5R^6)_dR^5$ 、 $S(O)_f(CR^5R^6)_dR^5$ 、 $HNC(O)R^4$ 、 $HN-C(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $S(O)_f(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 、 $OC(O)OR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dR^4$ 、 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dOR^4$ および $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ からなる群から選択され、ここで、 $R^4$ はそれぞれ、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキルからなる群から独立に選択され、 $(CR^5R^6)_d$ および $N(R^4)_2$ は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、5-フルオロピロリジン、ピペリジン、6-フルオロピペリジン、N-メチルピペラジン、モルホリン、2,6-ジメチルモルホリン、チオモルホリンを含む3~7員の複素環式環を形成してよく、かつ前記複素環式環は、3個までの $R^5$ で置換されていてもよく； $R^5$ および $R^6$ は、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキル、スルホネートからなる群から独立に選択され、かつ $CR^5R^6$ は、5から6個の炭素を含む炭素環式または複素環式環を表してよい、または代わりに、 $(CR^5R^6)_d$ および $(CR^5R^6)_e$ は、3~7員の炭素環式または複素環式環を形成してよく、その環は、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミド、アルキルアミド、アミドアルキルおよびスルホネートのうちの3個までで置換されていてもよく；

a は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

d は、0 であるか、または 1 から 5 の整数であり；

e は、1 から 4 の整数であり；

f は、0 であるか、または 1 から 2 の整数であり；

$R^{11}$  は、水素、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $(NR^2R^3)$ アルコキシ、 $(NR^2R^3)$ アルケニル、 $(NR^2R^3)$ アルキル、 $(NR^2R^3)$ カルボニルアルケニルおよび $(NR^2R^3)$ カルボニルアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、 $R^2$ および $R^3$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；別法では $R^2$ および $R^3$ は一緒になって、Nを含む5~7員の複素環式環を形成してよく；

b は、0 または 1 から 2 の整数であり；

Y は、

(1)  $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_h-$ ；

(2)  $-(CH_2)_g-NR^1-(CH_2)_h-$ ；

(3)  $-(CH_2)_g-CO-(CH_2)_h-$ ；

(4)  $-(CH_2)_g-C(O)NR^2-(CH_2)_h-$ ；

(5)  $-(CH_2)_g-NR^2C(O)-(CH_2)_h-$ ；

(6)  $-(CH_2)_g-(CH_2)_h-$ ；

(7)  $-(CH_2)_g-CH(OH)-(CH_2)_h-$ ；

(8)  $-(CH_2)_g-C=C-(CH_2)_h-$ ；および

(9) 単結合

からなる群から選択され；

ここで、

g は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

h は、0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

10

20

30

40

50

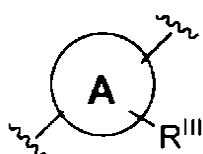
$R^1$ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、 $CF_3$ 、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキル( $NR^2R^3$ )からなる群から独立に選択され、ここで、 $R^2$ および $R^3$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から独立に選択されるか；あるいは、 $R^2$ および $R^3$ は一緒になって、Nを含む5～7員の複素環式環を形成してよく；

$R^2$ は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロアルキルスルホニルおよびヘテロシクリルスルホニルからなる群から選択され；

10

環 A は、

【化 8】



(i) フェニル；

(ii) ナフチル；

(iii) O、NおよびSからなる群から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式ヘテロアリール基および

20

(iv) O、NおよびSからなる群から独立に選択される1～6個のヘテロ原子を有する8から10員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；

$R^{III}$ は、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖または分岐アルキル、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖または分岐ハロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロからなる群から独立に選択される1～3個の置換基を表してもよく；

Zは、

(1')  $(CH_2)_i N(R^7) C(O) N(R^8) (CH_2)_j$ ；

30

(2')  $(CH_2)_i N(R^7) C(S) N(R^8) (CH_2)_j$ ；

(3')  $(CH_2)_i N(R^7) C(O)$ ；

(4')  $C(O) N(R^8) (CH_2)_j$ ；

(5')  $(CH_2)_i N(R^7) S(O)_2$ ；および

(6')  $S(O)_2 N(R^8) (CH_2)_j$ ；

からなる群から選択され；

ここで、

iは、0または1であり；

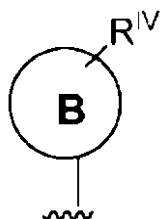
jは、0または1であり；

$R^7$ および $R^8$ は、水素およびアルキルからなる群から独立に選択され；

40

環 B は：

【化 9】



(i') フェニル；

(ii') ナフチル；

50

( i i i ' ) O、NおよびSからなる群から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式ヘテロアリール基；および

( i v ' ) O、NおよびSからなる群から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する8から10員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；

R<sup>1v</sup>は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリーロキシ、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロおよび - NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>からなる群から独立に選択される1～3個の置換基を表してもよく；ここで、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択される]。

10

#### 【0015】

別段に示されていない限り、化合物に関する言及は、図示されている構造の化学成分または化学名の化合物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体、ジアステレオ異性体、代替固体形態、結晶形、多形形態、水和物、溶媒和物、代謝産物、立体異性体の混合物、結晶形の混合物、非共有結合複合体およびこれらの組み合わせを幅広く包含すると解釈されるべきである。

#### 【0016】

薬学的に許容される塩は、動物またはヒトに投与するのに適した親化合物の任意の塩である。薬学的に許容される塩はまた、酸を投与した結果として *in vivo* で生じ得る任意の塩、他の塩または酸もしくは塩に変換されるプロドラッグを指す。塩は、共役酸または塩基などの1種または複数のイオンの形態の化合物を、1種または複数の対応する対イオンを随伴して含む。塩は、1種または複数の脱プロトン化酸性基（例えばカルボン酸）、1種または複数のプロトン化塩基性基（例えばアミン）またはその両方（例えば双性イオン）から形成することができるか、または含んでよい。

20

#### 【0017】

「プロドラッグ」は、対象（哺乳動物など）の体に投与されると、対象の代謝経路で分解されて、活性な式Iの化合物をもたらす化合物である。より具体的には、プロドラッグは、対象または患者にプロドラッグが投与された後、加水分解、代謝などの *in vivo* での生理学的作用を介して化学的に変性されて本発明の化合物になる、活性または不活性「マスキング」された化合物である。プロドラッグの一般的な形態の1つは、マスキングされたカルボン酸基である。マスキングされたカルボン酸塩陰イオンの例には、アルキル（例えば、メチル、エチル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、アラキル（例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル）およびアルキルカルボニルオキシアルキル（例えば、ピバロイルオキシメチル）などの様々なエステルが包含される。アミンは、*in vivo* においてエステラーゼによって切断されて、遊離薬物およびホルムアルデヒドを放出するアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスキングされている（Bundgaard J. Med. Chem., 2503 (1989)）。また、イミダゾール、イミド、インドールなどの酸性NH基を含有する薬物は、N-アシルオキシメチル基でマスキングされている（Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)）。ヒドロキシ基は、エステルおよびエーテルとしてマスキングされている。EP第039,051号（SloanおよびLittle、1981年4月11日）は、マンニヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、その調製および使用を開示している。例えば、変換を、エステル基または一部の他の生物学的に不安定な基を加水分解することによって行うことができる。プロドラッグ調製は、当分野では周知である。例えばRichard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action、第2版、Elsevier Academic Press: Amsterdam、2004、pp. 496～557の1つの章である「Prodrug and Drug Del

30

40

50

「every Systems」は、このテーマに関するさらなる詳細を提供している。

【0018】

互変異性体は、相互に迅速に平衡する異性体である。例えば、互変異性体は、プロトン、水素原子またはヒドリドイオンの移動に関係づけられ得る。立体化学が明確かつ明白に示されていない限り、構造は、純粋な形であっても、任意の可能な混合物の形であっても、起こり得る立体異性体の全てを包含することを意図している。

【0019】

代替固体形態は、本明細書に記載の手順を実施することで生じさせることができるものとは別の固体形態である。例えば、代替固体形態は、非晶形、結晶形、多形およびそれらの混合物であってよい。

10

【0020】

非共有結合複合体は、化合物と追加の化学種との共有結合相互作用を必要としない、化合物と1種または複数の追加的な化学種とから生じさせることができる複合体である。これらは、化合物と追加の化学種との特異的な比を有してもよいし、または有さなくてもよい。実施例には、溶媒和物、水和物、電荷移動錯体などが包含されるであろう。

【0021】

2. 使用、製剤および投与

本発明はまた、タンパク質チロシンキナーゼモジュレーターおよび阻害薬としての化合物の使用を対象とする。これらの化合物は、調節から逸脱したチロシンキナーゼシグナル伝達に関連した疾患、例えば、様々な癌、血管増殖性障害、線維性障害および神経変性疾患を治療するために使用することができる。詳細には、本発明の化合物は、ヒトにおける結腸直腸癌、肺癌、血液癌、腎臓癌、肝臓癌、乳癌、糖尿病性網膜症、黄斑変性、加齢性黄斑変性、未熟児網膜症、眼血管形成、網膜浮腫、網膜虚血、糖尿病性黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、分枝静脈閉塞、網膜前血管新生、レーザー誘発脈絡膜血管新生、角膜移植に随伴する血管新生、緑内障および眼腫瘍、関節炎、再狭窄、肝硬変、アテローム硬化症、乾癬、糖尿病、創傷治癒、炎症、神経変性疾患および免疫障害を治療および/または予防するために有用である。

20

【0022】

本発明はまた、チロシンキナーゼ受容体の異常な活性に関連する疾患および状態を治療および予防するための医薬品を調製することを対象としている。該医薬品は、治療有効量の本発明の化合物を薬学的に許容される担体と共に含む薬学的に許容される組成物を含有する。

30

【0023】

本開示の目的に関して、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、疾患または他の望ましくない状態を診断、治癒、緩和、治療または予防することを指す。

【0024】

薬学的に許容される組成物は、治療有効量の本発明の化合物を含有する。これらの組成物は、医薬品として使用し、それを必要とするヒトなどの哺乳動物に投与することができる。種々の種類の適切な剤形および医薬品が当分野では周知であり、これらに限られないが、全身、非経口、局部および局所送達など、本発明の化合物を送達するために容易に適合させることができる。剤形は、錠剤、カプセル剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、局部注射剤、局所クリーム剤、ゲル剤および軟膏剤、点眼剤、眼用液剤、眼科用懸濁液剤、眼用乳剤、硝子体中注射剤、テノン嚢下注射剤、眼用生浸食性インプラント剤および非生浸食性眼用インサート剤またはデポー剤、経鼻噴霧剤および軟膏剤、様々な直腸または腔用製剤であってよい。

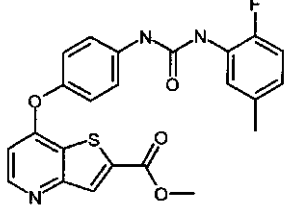
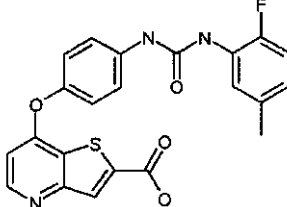
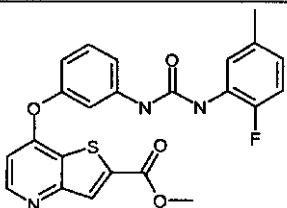
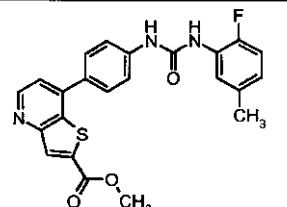
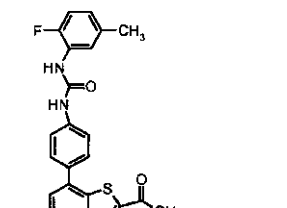
40

【0025】

3. 実施例

表1：本発明の化合物の例示

【表 1】

化合物	構造	MW	化学名
F1		451	メチル 7-〔4-〔{(2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ} カルボニル} アミノ) フェノキシ〕 チエノ〔3, 2-b〕 ピリジン-2-カルボキシレート
F2		437	7-〔4-〔{(2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ} カルボニル} アミノ) フェノキシ〕 チエノ〔3, 2-b〕 ピリジン-2-カルボン酸
F3		451	メチル 7-〔3-〔{(2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ} カルボニル} アミノ) フェノキシ〕 チエノ〔3, 2-b〕 ピリジン-2-カルボキシレート
F4		435	メチル 7-〔4-〔{(2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ} カルボニル} アミノ) フェニル〕 チエノ〔3, 2-b〕 ピリジン-2-カルボキシレート
F5		421	7-〔4-〔{(2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ} カルボニル} アミノ) フェニル〕 チエノ〔3, 2-b〕 ピリジン-2-カルボン酸

10

20

30

F6		509	3-[(7-[(4-((2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ]プロパン酸
F7		527	3-[(7-[(3-フルオロ-4-((2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ]プロパン酸
F8		455	7-[3-フルオロ-4-((2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸
F9		469	メチル7-(3-フルオロ-4-(3-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレイド)フェノキシ)チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキシレート
F10		541	メチル3-[(7-[(3-フルオロ-4-((2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ]プロパノエート
F11		523	メチル3-[(7-[(4-((2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ]プロパノエート

10

20

30

## 【0026】

3. 1 化合物合成および特性決定

40

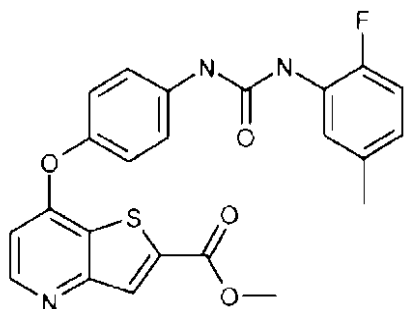
## 【0027】

化合物 F 1

メチル7-[4-(7-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ)フェノキシ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキシレート



## 【化 10】



10

メチル 7 - プロモチエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 200 mg、0.74 mmol ) の DMSO 8 ml 中の攪拌溶液に、CuBr ( 10 mg、0.074 mmol )、エチル 2 - シクロヘキサノンカルボキシレート ( 26 mg、0.15 mmol )、炭酸セシウム ( 500 mg、1.54 mmol ) および 4 - アミノフェノール ( 96 mg、0.88 mmol ) を加えた。混合物を窒素で 10 分間バージし、次いで、70 °C、N<sub>2</sub> 下で 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水 100 ml に注いだ。沈澱物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、粗製のアニリン中間体を淡緑色の固体 ( ~ 140 mg ) として得た。この粗製の物質を THF 10 ml に溶かし、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニルイソシアネート ( 70 mg、0.46 mmol ) を加えた。混合物を室温で 5 時間攪拌し、水 100 ml に注いだ。茶色の沈澱物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、粗製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって、2 ~ 3 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> で溶離して精製して、メチル 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレートを薄茶色の固体として得た。収率 : 90 mg、27 %。

20

<sup>1</sup>H NMR ( d<sub>6</sub> - DMSO ) δ : 9.25 ( s、1 H )、8.61 ( d、J = 5.3 Hz、1 H )、8.50 ( br. s.、1 H )、8.21 ( s、1 H )、7.96 ( d、J = 6.7 Hz、1 H )、7.58 ( d、J = 8.8 Hz、2 H )、7.25 ( d、J = 8.8 Hz、2 H )、7.09 ( dd、J = 11.4、8.2 Hz、1 H )、6.71 - 6.85 ( m、2 H )、3.91 ( s、3 H )、2.26 ( s、3 H )

LR MS ( ES + ) : 452 ( MH )、474 ( M + Na<sup>+</sup> )

30

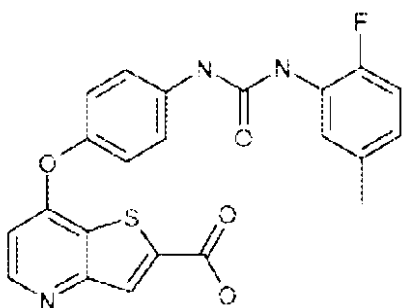
LR MS ( ES - ) : 450 ( M - H )

## 【 0028 】

## 化合物 F 2

7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸

## 【化 11】



40

メチル 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) - フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 50 mg、0.11 mmol ) の MeOH ( 3 ml ) 中の攪拌懸濁液に、0.4 M の LiOH / MeOH 溶液 ( 10 ml、4.0 mmol ) を加えた。混合物を 50 °C で 7 時間加熱し、水 100 ml に注いだ。pH = 4 まで、1 M の HCl を加えた。生じた沈澱物を濾過し、

50

水で洗浄し、真空乾燥させて、7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸を薄灰色の固体として得た。収量：40 mg、83%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 13.88 (br. s., 1H)、9.19 (s, 1H)、8.58 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H)、8.47 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.96 (dd,  $J = 7.9$ , 1.8 Hz, 1H)、7.53 - 7.59 (m, 2H)、7.22 - 7.27 (m, 2H)、7.08 (dd, 1H)、6.77 - 6.80 (m, 1H)、6.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H)、2.25 (s, 3H)

LR MS (ES-) : 436 (M-H)

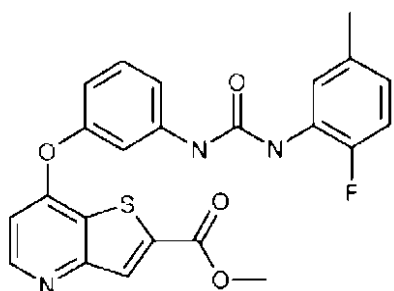
10

【0029】

化合物 F 3

メチル 7 - [ 3 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート

【化12】



20

化合物 F 1 と同様の手順を使用して調製した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.51 (s, 1H)、8.64 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.87 (dd,  $J = 7.8$ , 1.6 Hz, 1H)、7.58 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H)、7.41 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.23 (dd,  $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1H)、7.06 (dd,  $J = 11.3$ , 8.4 Hz, 1H)、6.91 (dd,  $J = 7.9$ , 1.8 Hz, 1H)、6.85 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H)、6.77 (td,  $J = 5.2$ , 2.2 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)

30

LR MS (ES+) : 452 (MH)、474 (M+Na<sup>+</sup>)

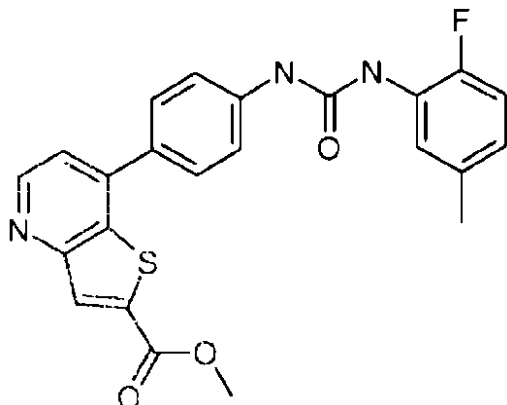
LR MS (ES-) : 450 (M-H)

【0030】

化合物 F 4

メチル 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェニル ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート

【化13】



40

メチル 7 - プロモチエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 68 mg、

50

0.25 mmol) および 1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 3 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] 尿素 (102 mg, 0.28 mmol) の 1, 4 - ジオキサン 8 ml 中の混合物に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10 mg, 0.014 mmol) および 1 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (0.25 ml, 0.5 mmol) を加えた。混合物を 70 °C、 $\text{N}_2$  下で 1 時間加熱し、室温に冷却し、水 100 ml を注いだ。茶色の沈澱物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、粗製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって、2 ~ 3 % MeOH /  $\text{CHCl}_3$  で溶離して精製して、メチル 7 - [4 - ( { [ (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) フェニル] チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - カルボキシレートを薄黄色の固体として得た。収量：30 mg、28 %。

10

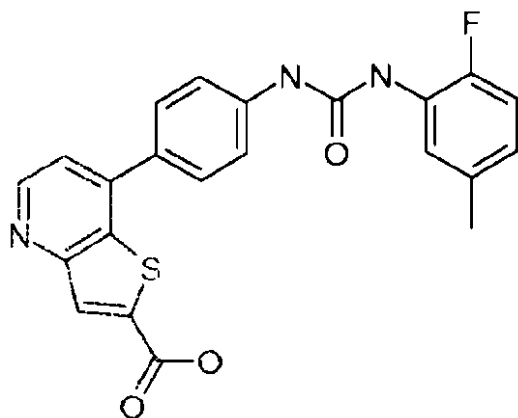
$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$ : 9.38 (s, 1H)、8.84 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H)、8.58 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.60 - 8.06 (m, 6H)、7.06 - 7.19 (m, 1H)、6.82 (br. s., 1H)、3.93 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)  
LR MS (ES-) : 434 (M-H)

【0031】

化合物 F 5

7 - [4 - ( { [ (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) フェニル] チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸  
【化 14】

20



30

メチル 7 - [4 - ( { [ (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) フェニル] チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - カルボキシレート (20 mg, 0.046 mmol) の THF / MeOH (5 ml / 5 ml) 中の攪拌溶液に、1 M の NaOH (2.0 ml, 2.0 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 30 分間加熱し、室温に冷却し、水 50 ml に注いだ。pH = 4 まで、1 M の HCl を加え、生じた沈澱物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、7 - [4 - ( { [ (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) フェニル] チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸を得た。

40

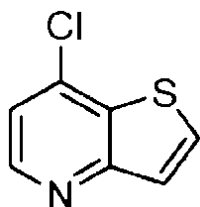
収量：20 mg、100 %。

LR MS (ES-) : 420 (M-H)

【0032】

7 - クロロチエノ [3, 2 - b] ピリジンの調製

## 【化 15】



チエノ[3,2-b]ピリジン-7-オール(20g、0.132mol)をオキシ塩化リン(80.9g、0.528mol)中に懸濁させ、100℃で2時間撹拌した。溶液を室温に冷却し、氷の上に注いだ。水溶液を水酸化ナトリウムで中和し、生じた沈澱物を濾過によって集め、水で洗浄した。濾液をジクロロメタンに入れ、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮して、7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジンを茶色の液体として得たが、これは高真空下で、ベージュ色の固体に固化した。収量：20.4g(91%)；

10

## 【0033】

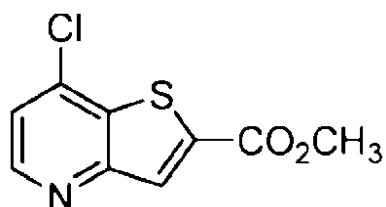
MS[M+H]<sup>+</sup> 169.9；<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 8.7(d, 1H)、7.8(d, 1H)、7.6(d, 1H)、7.3(d, 1H) ppm。

## 【0034】

メチル7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレートの調製

## 【化 16】

20



7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン(19.7g、0.116mol)をTHF(400mL)に入れ、約-70℃に冷却した。n-ブチルリチウム(1.6M、80mL、0.128mol)を撹拌しながら、窒素雰囲気下で滴加した。溶液を-70℃で1時間撹拌したが、この時点で、そのままのクロロギ酸メチルを滴加した。反応混合物を徐々に室温に加温し、週末のあいだ撹拌した。反応混合物をメタノール25mLで処置し、次いで、乾燥するまで濃縮して、栗色の残渣を残した。粗製の固体をジクロロメタンに入れ、1:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離してシリカゲルカラムに通した。生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して、赤色の固体を得た。9:1のヘキサン/ジエチルエーテルと共に摩砕して、濾過の後に、メチル7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレートをピンク色の固体として得た。収量：14.5g(55%)；MS[M+H]<sup>+</sup> 227.9；<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 8.7(d, 1H)、8.3(s, 1H)、7.4(d, 1H) ppm。

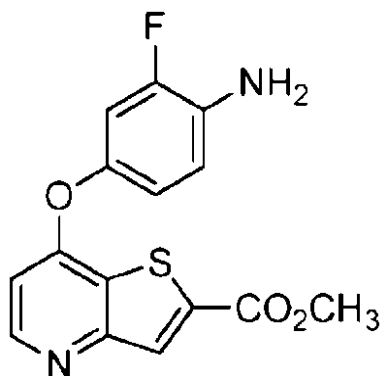
30

## 【0035】

メチル7-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレートの調製

40

## 【化 17】



10

メチル 7 - クロロチエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 5 g 、 0 . 0 2 2 m o l ) および 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール ( 3 . 3 g 、 0 . 0 2 6 m o l ) を炭酸セシウム ( 1 4 . 8 g 、 0 . 0 4 5 m o l ) 、エチル - 2 - シクロヘキサノンカルボキシレート ( 0 . 7 3 g 、 0 . 0 0 4 m o l ) および塩化銅 ( I ) ( 0 . 2 2 g 、 0 . 0 0 2 m o l ) を含有する丸底フラスコに加えた。混合物を D M S O ( 2 5 0 m L ) で希釈し、70℃、窒素雰囲気下で 2 時間撹拌した。暗色の反応混合物を室温に冷却し、激しく撹拌しながら、酢酸エチル ( 5 0 0 m L ) / 水 ( 1 L ) に注いだ。混合物をセライトで濾過し、濾液の有機層部分を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を濾過し、濾液を濃縮して、紫色の粘稠性の液体を得た。粗製の生成物をジクロロメタンに入れ、1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶離してシリカゲルカラムに通した。生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して、メチル 7 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレートを赤色の固体として得た。収量 : 1 . 6 2 g ( 2 3 % ) ; M S [ M + H ] <sup>+</sup> 3 1 9 . 1 。

20

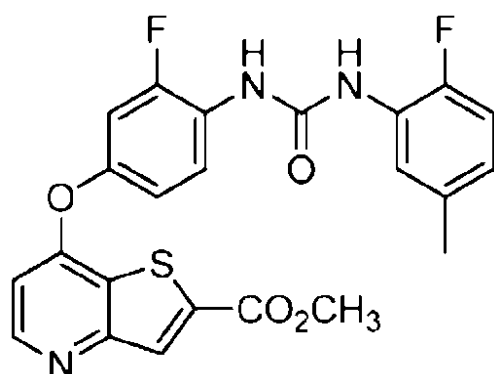
## 【 0 0 3 6 】

## 化合物 F 9

メチル 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ) フェノキシ ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート

## 【化 18】

30



40

メチル 7 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 1 . 6 2 g 、 5 . 1 m m o l ) を酢酸エチル 5 5 m L に入れ、続いて、酢酸エチル 5 m L 中の 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニルイソシアネート ( 0 . 8 5 g 、 5 . 6 m m o l ) を滴加した。室温で一晩撹拌した後、溶液は、ラベンダー色の固体を生じた。濾過によって固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄して、メチル 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ) フェノキシ ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た。収量 : 1 . 7 5 g ( 7 3 % ) ; M S [ M + H ] <sup>+</sup> 4 7 0 . 1 ; <sup>1</sup>H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) : 9 . 2 ( s 、 1 H ) 、 9 . 0 ( s 、 1 H ) 、 8 . 6 ( d 、 1 H ) 、 8 . 3 ( t 、 1 H ) 、 8 . 1 ( s 、 1 H ) 、 8 . 0 ( d 、 1 H ) 、 7 . 5 ( d 、 1 H ) 、 7 . 2 ( m 、 2 H ) 、 6 . 8 ( m 、 2 H ) 、 3 . 9 ( s 、 3 H ) 、 2 . 1 ( s 、 3 H ) p p m 。

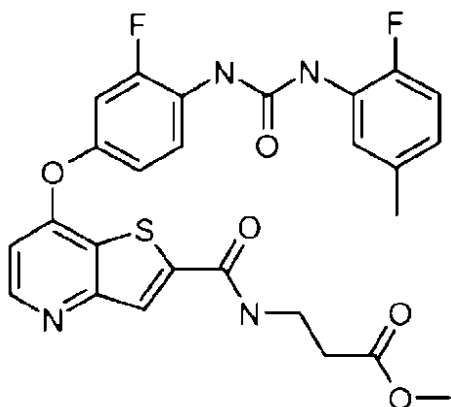
50

## 【 0 0 3 7 】

## 化合物 F 1 0

メチル 3 - [ ( { 7 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパノエート

## 【 化 1 9 】



10

$^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) : 9.10 (br. s., 1H)、9.03 (t、 $J = 5.4\text{ Hz}$ 、1H)、8.96 (br. s., 1H)、8.56 (d、 $J = 5.3\text{ Hz}$ 、1H)、8.26 (t、 $J = 9.1\text{ Hz}$ 、1H)、8.21 (s、1H)、7.98 (d、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、1H)、7.40 (dd、 $J = 11.6$ 、 $2.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.06 - 7.16 (m、2H)、6.74 - 6.84 (m、2H)、3.60 (s、3H)、3.48 - 3.55 (m、2H)、2.62 (t、 $J = 6.9\text{ Hz}$ 、2H)、2.25 (s、3H)

20

LR MS (ES+) : 563 ( $M + \text{Na}^+$ )

LR MS (ES-) : 539 ( $M - \text{H}$ )

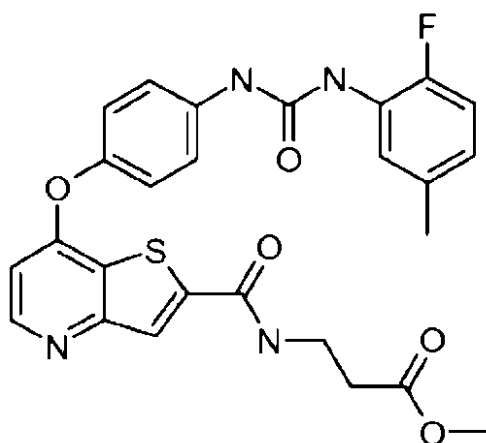
## 【 0 0 3 8 】

## 化合物 F 1 1

メチル 3 - [ ( { 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパノエート

30

## 【 化 2 0 】



40

7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸 (120 mg、0.27 mmol)、HATU (122 mg、0.32 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (105 mg、0.81 mmol) の無水 THF (10 ml) 中の混合物を室温で 10 分間攪拌し、続いて、(R) - 3 - ピロリジノール (56 mg、0.40 mmol) を加えた。混合物を加熱し、60 で 30 分間攪拌し、水 100 ml に注いだ。p

50

H = 4 まで、2 M の HCl を滴加した。沈澱物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、メチル 3 - [ ( { 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパノエートを白色の固体として得た。収量 : 128 mg、90 %。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) : 9.18 (s、1H)、9.01 (t、1H)、8.54 (br. s.、1H)、8.47 (br. s.、1H)、8.20 (br. s.、1H)、7.95 (d、J = 6.7 Hz、1H)、7.55 (d、J = 8.8 Hz、2H)、7.22 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.08 (dd、J = 11.0、8.7 Hz、1H)、6.78 (br. s.、1H)、6.69 (d、J = 5.0 Hz、1H)、3.60 (s、3H)、3.46 - 3.55 (m、2H)、2.62 (t、J = 6.7 Hz、2H)、2.25 (s、3H)

LR MS (ES+) : 545 (M + Na<sup>+</sup>)

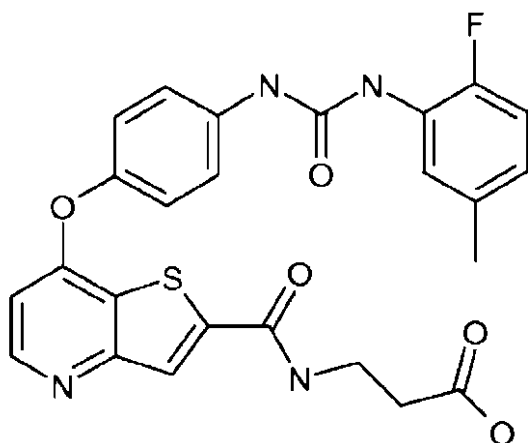
LR MS (ES-) : 521 (M - H)

【0039】

化合物 F 6

3 - [ ( { 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパン酸

【化 21】



メチル 3 - [ ( { 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパノエート (98 mg、0.19 mmol) の溶媒 THF / MeOH (10 ml / 10 ml) 混合物中の攪拌溶液に、1 M の NaOH 溶液 2 ml (2 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 100 ml に注いだ。pH = 4 まで、2 M の HCl を加えた。生じた沈澱物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、3 - [ ( { 7 - [ 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパン酸をオフホワイト色の固体として得た。収量 : 90 mg、95 %。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) : 12.25 (br. s.、1H)、9.18 (s、1H)、8.99 (t、J = 5.1 Hz、1H)、8.54 (d、J = 5.6 Hz、1H)、8.47 (br. s.、1H)、8.21 (s、1H)、7.95 (d、J = 6.5 Hz、1H)、7.55 (d、J = 8.8 Hz、2H)、7.22 (d、J = 8.8 Hz、2H)、7.08 (dd、J = 11.0、8.4 Hz、1H)、6.78 (br. s.、1H)、6.68 (d、J = 5.3 Hz、1H)、3.42 - 3.53 (m、2H)、2.53 (t、J = 6.9 Hz、2H)、2.25 (s、3H)

LR MS (ES-) : 507 (M - H)

【0040】

化合物 F 7

10

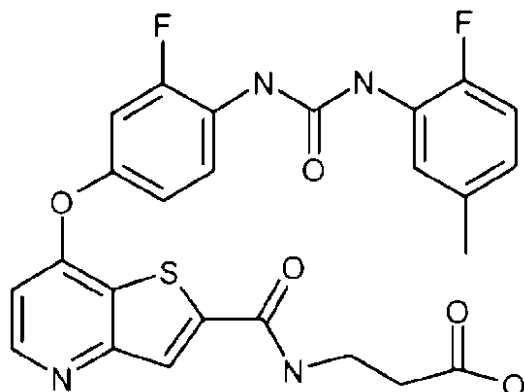
20

30

40

50

3 - [ ( { 7 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパン 酸  
【化 2 2】



10

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 12.26 (br. s., 1H)、9.09 (br. s., 1H)、9.00 (t、 $J = 4.7\text{ Hz}$ 、1H)、8.96 (br. s., 1H)、8.56 (d、 $J = 5.3\text{ Hz}$ 、1H)、8.25 (t、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、1H)、8.22 (s、1H)、7.98 (d、 $J = 7.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.35 - 7.44 (m、1H)、7.05 - 7.16 (m、2H)、6.71 - 6.85 (m、2H)、3.42 - 3.54 (m、2H)、2.53 (t、 $J = 6.7\text{ Hz}$ 、2H)、2.25 (s、3H)

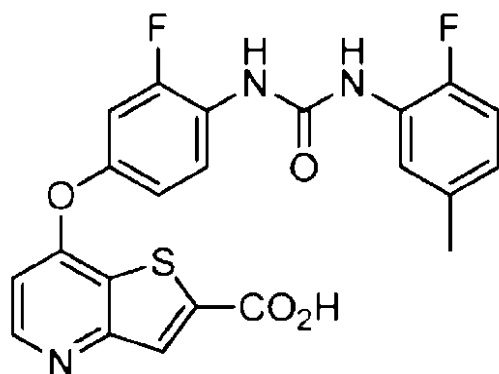
20

LR MS (ES-) : 525 (M-H)

【0041】

化合物 F 8

7 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボン 酸  
【化 2 3】



30

メチル 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ) フェノキシ ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 1.84 g、3.92 mmol ) を THF 100 mL に入れ、続いて、1 N の水酸化ナトリウム ( 4.8 mL、4.8 mmol ) を滴加した。溶液を室温で 3 時間攪拌し、この時点で、追加の 1 N の水酸化ナトリウム 2.4 mL を加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、生じた混合物を水 75 mL で希釈し、1 N の HCl を使用して酸性化した。濾過によって、不溶性の物質を分離し、濾液を酢酸エチルに懸濁させ、濾過の前に、数分攪拌した。濾液を酢酸エチルで数回洗浄し、高真空下で乾燥させて、7 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( { [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) フェノキシ ] チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸をオフホワイト色の固体として得た。収量 : 1.6 g ( 90 % ) ; MS [ M + H ]<sup>+</sup> 456.1 ;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 13.9 (bs、1

40

50

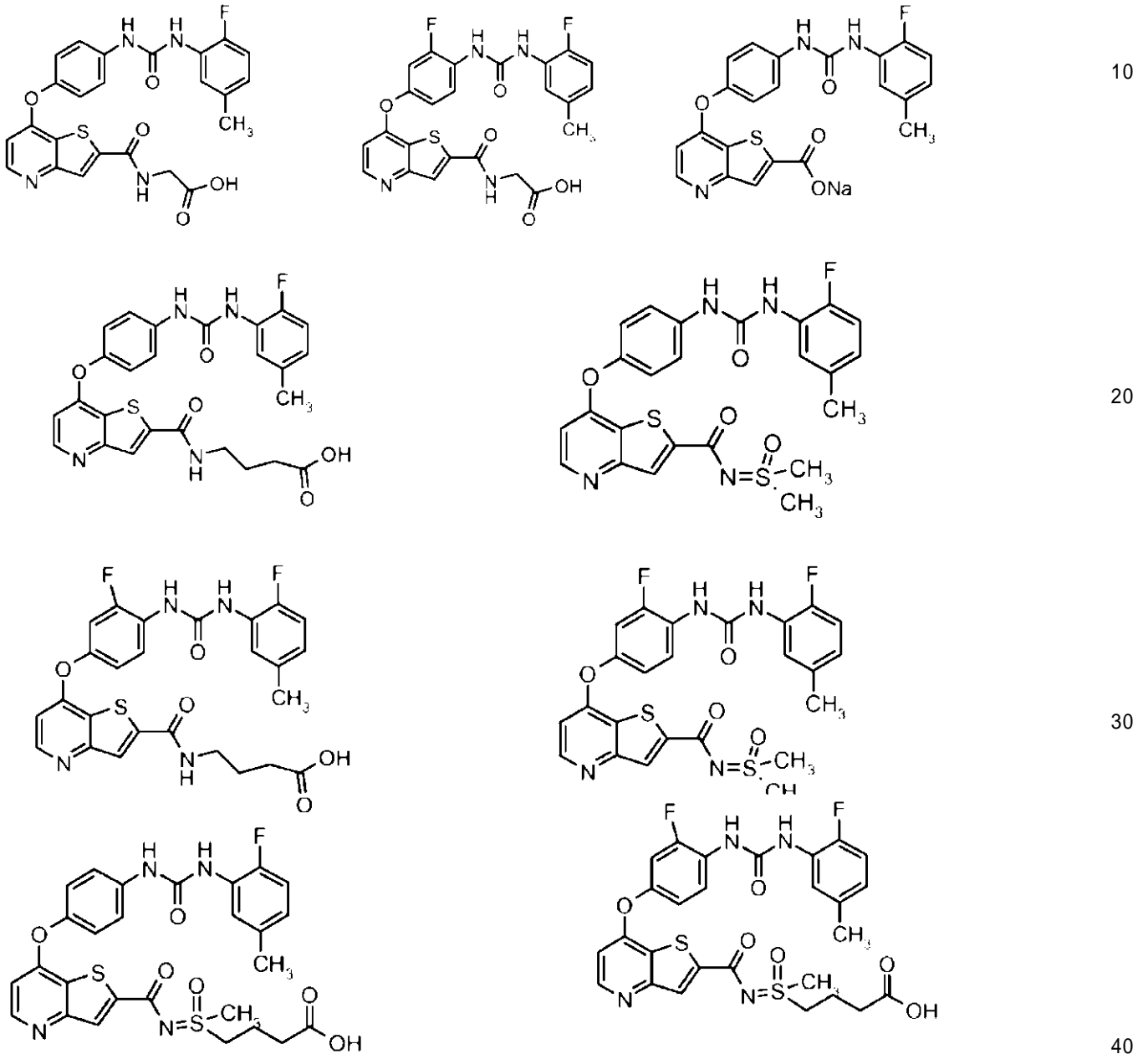


H)、9.2(s、1H)、9.0(s、1H)、8.6(d、1H)、8.3(t、1H)、8.1(s、1H)、8.0(d、1H)、7.5(d、1H)、7.2(m、2H)、6.8(m、2H)、2.1(s、3H)ppm。

【0042】

本出願の教示に従って製造することができる他の化合物には、下記の化合物が含まれる：

【化24】



【0043】

4. 生物学的試験

本発明の化合物の生物学的データを、次のアッセイのいずれか1つまたは複数を使用することによって得た。

【0044】

*in vitro*でのVEGF刺激Ca<sup>++</sup>シグナル

蛍光色素を取り込ませた内皮細胞において、VEGFにより誘発される細胞内カルシウム濃度の上昇に対する阻害薬をスクリーニングするために、自動FLIPR（蛍光イメージングプレートリーダー）法を使用した。HUVEC（ヒト臍帯静脈内皮細胞）（C10

netics)を、フィブロネクチンでコーティングされた黒色壁96ウェルプレートに、37 / 5 % CO<sub>2</sub>で一晩播種した。細胞に、カルシウム指示薬であるFluo-4を、37 で45分間にわたって取り込ませた。細胞を4回洗浄し(Original Cell Wash、Lab systems)、細胞外の色素を除去した。試験化合物を100 % DMSO中で再構成し、最終DMSO濃度が0.1 %になるように細胞に加えた。スクリーニングのために、細胞を、単一濃度(10 μM)または0.01 ~ 10.0 μMの範囲の濃度の試験剤と共に30分間予めインキュベーションし、次いでVEGF刺激した(5 ng/mL)。516 nmにおける蛍光の変化を、96ウェル全部で同時に、冷却CCDカメラを用いて測定した。未刺激サンプル、刺激サンプルおよび薬物処置サンプルでの最高 - 最低蛍光レベルを決定することによってデータを得た。試験化合物のIC<sub>50</sub>値を、阻害薬が存在しない場合のVEGF刺激応答に対する抑制 % から計算した。

10

## 【0045】

## VEGFR2キナーゼアッセイ

His 改変バキュロウイルスを用いて昆虫細胞を感染させることによって、ヒスチジン標識融合タンパク質として、ヒトVEGE受容体(VEGFR-2)の細胞質ドメインを発現させた。ニッケル樹脂クロマトグラフィーを使用してSDS-PAGEによって決定して同一となるまで、His-VEGFR-2を精製した。10 mMのリン酸緩衝食塩水(PBS)(pH 7.2 ~ 7.4)中の30 μgのポリ-Gly-Tyr(4:1)で一晩コーティングした96ウェルマイクロタイタープレート中で、キナーゼアッセイを行った。プレートを1 % BSAと共にインキュベートし、次いでPBSで4回洗い、その後、反応を開始した。キナーゼ緩衝液(50 mMのHepes緩衝液(pH 7.4)、20 mMのMgCl<sub>2</sub>、0.1 mMのMnCl<sub>2</sub>および0.2 mMのNa<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)中3.6 μMのATPを含有する120 μLの反応体積で、反応を実施した。試験化合物を100 % DMSO中で再構成し、最終DMSO濃度が5 %になるように反応に加えた。精製タンパク質0.5 ngを加えることによって、反応を開始した。25 で10分間インキュベーションした後に、0.05 %のTween-20を含有するPBSで反応を4回洗浄した。モノクローナル抗ホスホチロシン抗体-ペルオキシダーゼ複合体100 μLをPBS-Tween-20で1:10000希釈し、ウェルに30分間加えた。PBS-Tween-20で4回洗った後、過酸化尿素を含有するリン酸-クエン酸緩衝液中のO-フェニレンジアミンジヒドロクロリド100 μLを、ペルオキシダーゼの発色基質として、ウェルに7分間加えた。各ウェルに2.5 NのH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>100 μLを加えることによって反応を停止し、492 nmに設定したマイクロプレートELISAリーダーを使用して読み取った。光学密度(任意単位)に対する化合物濃度のグラフから、ブランク値を差し引くことによって、化合物の阻害のIC<sub>50</sub>値を直接計算した。

20

30

## 【0046】

## モルモットにおけるVEGF誘発皮膚管外遊出(マイルズアッセイ)

雄のHartleyモルモット(300 ~ 600 g)にイソフルオランで麻酔をかけ、剃毛し、薬物またはそれぞれのビヒクルを一回投与した。表3で別段に示されていない限り、モルモットには経口で投与した。薬物処置が終了する10分前に、モルモットにイソフルオランで麻酔をかけ、PBS中0.5 %のエバンスブルー色素(EBD)(EBD用量13 ~ 15 mg/kg)を静脈内注射した。5分後に、PBS100 μL中のrhVEGF<sub>165</sub>100 ngおよびPBS100 μLのみの三重皮内注射を側腹部に投与した。20分後に、各動物をPentobarbitalで安楽死させ、画像分析のために、皮内注射部位を含む皮膚を切除した。PCに接続したアナログビデオカメラを使用して、透過した各皮膚試料の画像を写し、各注射部位の積算光学密度をImagePro4を使用して測定した。各皮膚試料について、VEGF部位の平均光学密度とPBS部位の平均光学密度との差違が、その動物におけるVEGF誘発EBD管外遊出の大きさである。これらの測定値を研究群ごとに平均して、各実験条件での平均VEGF誘発EBD管外遊出を決定し、次いで、群平均を比較して、薬物処置群におけるVEGF誘発EBD管外遊出の阻害をビヒクル処置対照と比べて評価した。50 %阻害(ID<sub>50</sub>)に必要な用量を決定するために、M

40

50

Microsoft Excelソフトウェアの「ベストフィット」分析を使用して、阻害パーセントデータを経口用量の関数として、プロットした。プロットデータを使用することによって、 $ID_{50}$  値を視覚的に実証した（50% y 値からの水平線とベストフィットラインとの交差点において、垂直線を x 軸（用量）へ下ろす）。

#### 【0047】

ラットにおけるレーザー誘発性脈絡膜血管新生（CNV）（CNVアッセイ）

このモデルでは、既に記載されているとおりに（EdelmanおよびCastro, Exp. Eye Res. 2000; 71: 523~533）、CNVを誘発し、定量化した。0日目に雄のBrown Norwayラット（200~300g）にケタミン100mg/kgおよびキシラジン10mg/kgで麻酔をかけ、1%トロピカミドで瞳孔を拡張させた。干渉性Novusアルゴンレーザーの青-緑セットを使用して、3レーザー熱傷（90mWで0.1秒；直径100 $\mu$ m）を視神経乳頭のまわりの網膜血管の間の各眼球に当てた。指示されたビヒクル中の試験化合物をラットに一日一回経口投与した。

10

#### 【0048】

10日目に、100%CO<sub>2</sub>でラットを屠殺し、FITC-デキストラン（MW2 $\times$ 10<sup>6</sup>）10mg/mlを用いる血管灌流によって、血管を標識した。スポットデジタルカメラおよびPCに接続した落射蛍光顕微鏡（20 $\times$ ）を使用して、各眼球からのRPE-脈絡膜-強膜の平坦な丘から画像を得て、ImagePro4ソフトウェアを使用して、各レーザー損傷部位内において過蛍光新生血管によって占められている面積を測定した。

20

#### 【0049】

50%阻害（ $ID_{50}$ ）に必要な用量を決定するために、Microsoft Excelソフトウェアの「ベストフィット」分析を使用して、阻害パーセントデータを経口用量の関数として、プロットした。プロットデータを使用することによって、 $ID_{50}$  値を視覚的に実証した（50% y 値からの水平線とベストフィットラインとの交差点において、垂直線を x 軸（用量）へ下ろす）。

#### 【0050】

ウサギ眼球VEGF透過性モデル

使用されたアッセイは、Jeffrey EdelmanなどによってExp. Eye Res. 80（2005）、249~258頁に詳述されている。

30

#### 【0051】

in vitroでのPDGF刺激Ca<sup>2+</sup>シグナル

蛍光色素を取り込ませた内皮細胞において、PDGFにより誘発される細胞内カルシウム濃度の上昇に対する阻害薬をスクリーニングするために、自動FLIPR（蛍光イメージングプレートリーダー）法を使用した。NHDF-Ad（正常ヒト皮膚線維芽細胞）（Lonza）を、フィブロネクチンコーティングされた黒色壁384ウェルのプレートに37/5%CO<sub>2</sub>で一晩播種した。細胞に、カルシウム指示薬であるFluo-4を37で45分間にわたって取り込ませた。細胞を4回洗浄し（ELx405-CW、Bio-Tek）、細胞外の色素を除去した。試験化合物を100%DMSO中で再構成し、最終DMSO濃度が0.1%になるように細胞に加えた。スクリーニングのために、細胞を、単一濃度（10 $\mu$ M）または0.001~10.0 $\mu$ Mの範囲の濃度の試験剤と共に30分間予めインキュベーションし、次いでPDGF刺激した（10ng/mL）。515nmにおける蛍光の変化を、384ウェル全部で同時に、冷却CCDカメラを用いて測定した。未刺激サンプル、刺激サンプルおよび薬物処置サンプルでの最高-最低蛍光レベルを決定することによってデータを得た。試験化合物のIC<sub>50</sub> 値を、阻害薬が存在しない場合のPDGF刺激応答に対する抑制%から計算した。

40

#### 【0052】

表II：本発明の化合物の生物学的活性

【表 2】

化合物	細胞 VEGFR2 IC <sub>50</sub> (nM)	酵素 VEGFR2 IC <sub>50</sub> (nM)	酵素 VEGFR1 IC <sub>50</sub> (nM)	i n v i v o ウサギ眼球 VEGF透過性
F 1	2	1 8		
F 2	2 9	2 0	1 6	有効
F 3	3 5	2 1		
F 4	1 0 <sup>4</sup>	1 0 <sup>4</sup>		
F 5	1 0 <sup>4</sup>	1 0 <sup>4</sup>		
F 6		1 1		
F 7		1 0		
F 8		1 1		

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/047816

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D495/04 A61K31/4365 A61P35/00 A61P29/00 A61P25/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/197537 A1 (BLAKE JAMES F [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) claims 1, 64, 66-69; examples 138, 151, 152, 159, 164	1-10
X	WO 03/106462 A1 (PFIZER [US]; ROMINES WILLIAM HENRY III [US]; KANIA ROBERT STEVEN [US];) 24 December 2003 (2003-12-24) claims 1, 11-15; example 111 ----- -/-	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 December 2010		23/12/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Sáez Díaz, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/047816

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	RAEPEL S ET AL: "Identification of a novel series of potent RON receptor tyrosine kinase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 20, no. 9, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 2745-2749, XP027012825, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-03-19] * abstract; compounds 11, 12	1-5,7-10
X	WO 2009/026717 A1 (METHYLGENE INC [CA]; CLARIDGE STEPHEN WILLIAM [CA]; ISAKOVIC LJUBOMIR) 5 March 2009 (2009-03-05) claims 1, 42, 70-75; compounds 253, 262, 266-269	1-10
X	US 2009/118276 A1 (GOPALSAMY ARIAMALA [US] ET AL) 7 May 2009 (2009-05-07) claims 1, 11-19; examples 4, 7	1-10
X,P	US 2010/081675 A1 (HSIEH HSING-PANG [TW] ET AL) 1 April 2010 (2010-04-01) claims 1, 26-31; compounds 174, 175, 199	1-10
X,P	WO 2009/109035 A1 (METHYLGENE INC [CA]; MANNION MICHAEL [CA]; RAEPEL STEPHANE [CA]; CLAR) 11 September 2009 (2009-09-11) claims 1, 31-35; tables 2, 3, 4	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/047816

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007197537 A1	23-08-2007	AR 059246 A1 CA 2636242 A1 CN 101522687 A EP 1989211 A2 JP 2009526761 T WO 2008063202 A2	19-03-2008 29-05-2008 02-09-2009 12-11-2008 23-07-2009 29-05-2008
WO 03106462 A1	24-12-2003	AR 039673 A1 AT 373665 T AU 2003233134 A1 BR 0311806 A CA 2489466 A1 CN 1671714 A CO 5631447 A2 DE 60316440 T2 EC SP045483 A EP 1515975 A1 ES 2290460 T3 HR 20041173 A2 IS 7552 A JP 2005534669 T KR 20060110011 A MA 27596 A1 MX PA04011637 A NZ 537140 A PA 8575401 A1 UA 77303 C2 YU 107504 A ZA 200409862 A	09-03-2005 15-10-2007 31-12-2003 29-03-2005 24-12-2003 21-09-2005 28-04-2006 24-01-2008 28-01-2005 23-03-2005 16-02-2008 30-06-2005 25-11-2004 17-11-2005 23-10-2006 01-11-2005 07-03-2005 27-10-2006 07-05-2004 15-02-2005 27-10-2006 31-05-2006
WO 2009026717 A1	05-03-2009	AR 068066 A1 AU 2008293038 A1 CA 2697795 A1 EP 2183254 A1 KR 20100075873 A US 2009264440 A1	04-11-2009 05-03-2009 05-03-2009 12-05-2010 05-07-2010 22-10-2009
US 2009118276 A1	07-05-2009	WO 2009059272 A1	07-05-2009
US 2010081675 A1	01-04-2010	WO 2010036629 A2	01-04-2010
WO 2009109035 A1	11-09-2009	AR 070539 A1 AU 2009221583 A1 CA 2717816 A1	14-04-2010 11-09-2009 11-09-2009

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)		A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 P 37/00	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)		A 6 1 K 9/08	
		A 6 1 K 9/06	

(31)優先権主張番号 61/360,531

(32)優先日 平成22年7月1日(2010.7.1)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 グオ シャリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 7 3 サン クレメンテ カント デ ロス シアボ  
ス 2 9 1 2

(72)発明者 ジュ ジェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 1 0 フットヒル ランチ パニヤン 1 2

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD15 EE13 FF06 HH05 JJ01 LL01

4C076 AA06 AA09 AA36 AA53 BB05 BB11 BB13 BB15 BB24 BB31

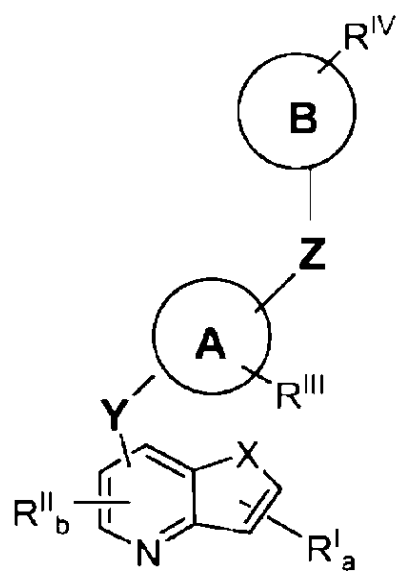
BB32

4C086 AA01 AA02 AA03 CB26 MA01 MA04 MA28 MA35 MA37 MA58

MA63 MA66 NA14 ZA33 ZA89 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20 ZC35

【要約の続き】



**(I)**