

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6059342号
(P6059342)

(45) 発行日 平成29年1月11日(2017.1.11)

(24) 登録日 平成28年12月16日(2016.12.16)

(51) Int.Cl.

F I

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	104Z
C07D 513/04	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
C07D 498/04	(2006.01)	C07D 513/04	391
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 498/04	116
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 513/04	383

請求項の数 42 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-518816 (P2015-518816)
(86) (22) 出願日	平成25年7月1日(2013.7.1)
(65) 公表番号	特表2015-521634 (P2015-521634A)
(43) 公表日	平成27年7月30日(2015.7.30)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2013/078592
(87) 国際公開番号	W02014/000713
(87) 国際公開日	平成26年1月3日(2014.1.3)
審査請求日	平成27年8月18日(2015.8.18)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2012/077924
(32) 優先日	平成24年6月29日(2012.6.29)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	512278320
	ベータ ファーマシューティカルズ カン
	パニー リミテッド
	中華人民共和国 311100、ジェージ
	アン、ハンジョ、ユーハン、ホンファン
	ロード 589
(74) 代理人	100109726
	弁理士 園田 吉隆
(74) 代理人	100101199
	弁理士 小林 義教

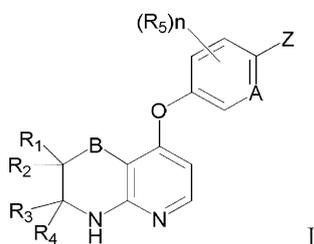
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 c-METチロシンキナーゼ阻害剤として有用な新規な縮合ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩：



I

(式中、

B は存在しない、O、S、OCH₂ 又はSCH₂ であり；R₆ が式 V I I の時、B は O、S、OCH₂ 又はSCH₂ であり；

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C₁ - 6 アルキル、置換若しくは未置換 C₂ - 8 アルケニル、置換若しくは未置換 C₂ - 8 アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、C₁ - 8 アルカノイル、(C₁ - 8 アルコキシ)カルボニル、C₁ - 8 アルキルスルフィニル、C₁ - 8 アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-CN、-NO₂、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、オキソ、カルバモイル、C₁ - 8 ア

10

20

ルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 C_{2-8} アルキニルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 $N-(C_{1-8}$ アルキル)カルバモイル、 N,N -ジ(C_{1-8} アルキル)カルバモイル、 C_{1-8} アルカノイルオキシ、 C_{1-8} アルカノイルアミノ、 C_{3-8} アルキノイルアミノ、 $N-(C_{1-8}$ アルキル)スルファモイル又は N,N -ジ(C_{1-8} アルキル)スルファモイルである；あるいは

R_1 及び R_2 が一緒に、又は R_3 及び R_4 が一緒に=O又はシクロプロピルを形成し；

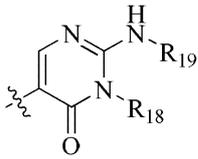
AはN又はCHであり；

nは0、1、2又は3であり；

各 R_5 は独立に、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-6} アルキル、-CN、-NO₂、-OR₅₀、-N(R₅₀)₂、-S(O)₀₋₂R₅₀又は-C(O)R₅₀であり；

各 R_{50} は独立に、水素又は置換若しくは未置換 C_{1-6} アルキルであり；

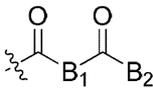
ZはNHR₆又は式II：



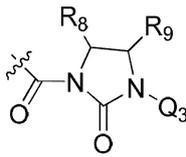
II

(式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、水素、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルケニル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、 C_{1-8} アルカノイル、(C_{1-8} アルコキシ)カルボニル、 C_{1-8} アルキルスルフィニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル又はアリールスルホニルである)であり；

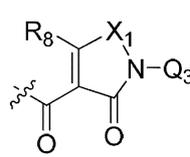
R_6 は式III、IV、V、VI又はVII：



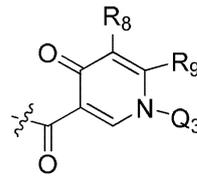
III



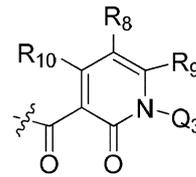
IV



V



VI



VII

(式中、

B_1 は各 Q_1 が独立に $C(R_7)_2$ である



であり；

B_2 はNHQ₂であり、かつ Q_2 は置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)アリール、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロアリール又は置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロシクリルである；あるいは

B_1 及び B_2 は、その間のカルボニル基と一緒に、5から10員置換若しくは未置換ヘテロアリール又は置換若しくは未置換ヘテロシクリルを形成し；

Q_3 は水素、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換アルキル、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)アリール、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロアリール又は置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロシクリルであり；

X_1 はNR₈又はCR₈R₉であり；

R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルケニル、置換若しくは未置換 C_{2-8}

10

20

30

40

50

₈ アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、C₁₋₈ アルカノイル、(C₁₋₈ アルコキシ)カルボニル、C₁₋₈ アルキルスルフィニル、C₁₋₈ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-CN、-NO₂、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、オキソ、カルバモイル、C₁₋₈ アルコキシ、C₂₋₈ アルケニルオキシ、C₂₋₈ アルキニルオキシ、C₁₋₈ アルキルチオ、N-(C₁₋₈ アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C₁₋₈ アルキル)カルバモイル、C₁₋₈ アルカノイルオキシ、C₁₋₈ アルカノイルアミノ、C₃₋₈ アルキノイルアミノ、N-(C₁₋₈ アルキル)スルファモイル、N,N-ジ(C₁₋₈ アルキル)スルファモイル、置換若しくは未置換C₁₋₈ アルキルアリール、置換若しくは未置換C₁₋₈ アルキルヘテロアリール又は置換若しくは未置換C₁₋₈ アルキルヘテロシクリルである)である)。

10

【請求項 2】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C₁₋₄ アルキル、置換若しくは未置換 C₆₋₈ アリール、-CN、-NO₂、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル又は C₁₋₅ アルコキシである；あるいは

R₁ 及び R₂ が一緒に、又は R₃ 及び R₄ が一緒に=O 又はシクロプロピルを形成する、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ がそれぞれ独立に、水素、F 又はメチルである；あるいは

R₁ 及び R₂ が一緒に、又は R₃ 及び R₄ が一緒に=O を形成する、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ が全て水素である、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R₁ 及び R₂ が一緒に、又は R₃ 及び R₄ が一緒に=O を形成する、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

n が 0 又は 1 である、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の化合物。

30

【請求項 7】

R₅ がハロゲン、又は置換若しくは未置換 C₁₋₄ アルキルである、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R₅ が F 又はメチルである、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

B が存在しない又は O である、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

A が CH である、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

Z が式 I I であり；R₁₈ 及び R₁₉ がそれぞれ独立に、水素、置換若しくは未置換 C₁₋₄ アルキル又は置換若しくは未置換 C₆₋₈ アリールである、請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の化合物。

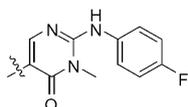
40

【請求項 12】

Z が式 I I であり；R₁₈ 及び R₁₉ がそれぞれ独立に、水素、メチル又はハロゲンで置換されたフェニルである、請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

Z が



である、請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

Z が NHR_6 であり； R_6 が式 IV、V、VI 又は VII であり；かつ Q_3 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-3} アルキル又は置換若しくは未置換 C_{6-8} アリールである、請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の化合物。

10

【請求項 15】

Z が NHR_6 であり、 R_6 が式 IV、V、VI 又は VII であり；かつ Q_3 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} がそれぞれ独立に、水素、メチル、フェニル又はハロゲンで置換されたフェニルである、請求項 1 から 10 及び 14 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Q_3 が水素、フェニル又はパラ位において F で置換されたフェニルである、請求項 1 から 10 及び 14 から 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R_8 がフェニル又はハロゲンで置換されたフェニルであり、かつ R_9 が水素である、請求項 1 から 10 及び 14 から 16 の何れか一項に記載の化合物。

20

【請求項 18】

X_1 が NR_8 であり、かつ R_8 が水素又は C_{1-3} アルキルである、請求項 1 から 10 及び 14 から 17 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

X_1 が NR_8 であり、かつ R_8 がメチルである、請求項 1 から 10 及び 14 から 18 の何れか一項に記載の化合物。

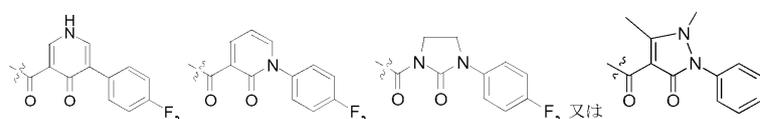
【請求項 20】

R_8 、 R_9 及び R_{10} が全て水素である、請求項 1 から 10 及び 14 から 19 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が

30



である、請求項 1 から 10 及び 14 から 20 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式 III であり； R_7 が水素、ハロゲン又は置換若しくは未置換 C_{1-3} アルキルであり；かつ Q_2 が置換若しくは未置換 C_{6-8} アリール又は置換若しくは未置換 C_{6-8} ヘテロアリールである、請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の化合物。

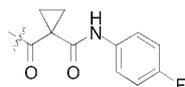
40

【請求項 23】

R_7 が水素であり；かつ Q_2 がハロゲンで置換されたフェニルである、請求項 1 から 10 及び 22 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が

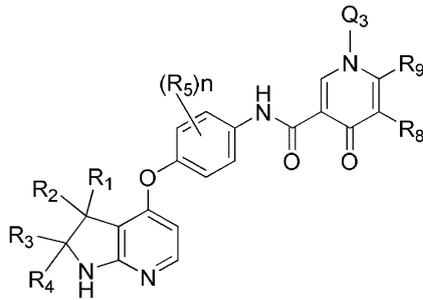


50

である、請求項 1 から 10 及び 22 から 23 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

式 VII I :



VII I

10

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン又は置換若しくは未置換 C_{1-3} アルキルである；あるいは

R_1 及び R_2 が一緒に、又は R_3 及び R_4 が一緒に=O 又はシクロプロピルを形成し；

各 R_5 は独立にハロゲン又は置換若しくは未置換 C_{1-3} アルキルであり；

n は 0 又は 1 であり；

Q_3 は水素又は置換若しくは未置換 C_{6-8} アリールであり；かつ

R_8 及び R_9 はそれぞれ独立に、水素、メチル又はハロゲンで置換されたフェニルである)

20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、水素又はハロゲンである；あるいは R_1 及び R_2 が一緒に、又は R_3 及び R_4 が一緒に=O を形成し；かつ R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素、フェニル又はハロゲンで置換されたフェニルである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、水素又はハロゲンである、請求項 25 又は 26 に記載の化合物。

30

【請求項 28】

R_1 及び R_2 が一緒に、又は R_3 及び R_4 が一緒に=O を形成する、請求項 25 又は 26 に記載の化合物。

【請求項 29】

R_5 がハロゲンである、請求項 25 から 28 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R_5 が F であり、かつ Q_3 が水素である、請求項 25 から 29 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R_9 が水素であり； R_8 が水素又はハロゲンで置換されたフェニルである、請求項 25 から 30 の何れか一項に記載の化合物。

40

【請求項 32】

R_9 が水素であり、 R_8 がパラ位において F で置換されたフェニルである、請求項 25 から 31 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ

50

ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

8-(6-(2-(4-フルオロフェニルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸[4-(

10

20

30

40

50

3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

10

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

5-[5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン;

5-[5-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン;

20

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

30

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

40

5-[5-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(

50

3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

10

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

20

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

30

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン;

40

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

50

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

N-(4-(3,4-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(7,7-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

N-(4-(2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[2,3-ジフルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

N-(4-(3',4'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン]-8'-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

8-(2-フルオロ-4-(5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)フェノキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-2-カルボキサミド;

N-(4-(2-(アジリジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-4-(3-(2-(ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;又は

N-(3-フルオロ-4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4'-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オ

10

20

30

40

50

キソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】

請求項1から33の何れか一項に記載の化合物と、少なくとも一の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項35】

前記化合物と前記賦形剤の重量比が約0.0001から約10の範囲にある、請求項34に記載の薬学的組成物。

【請求項36】

医薬を調製するための請求項34又は35に記載の薬学的組成物あるいは請求項1から33の何れか一項に記載の化合物の使用。

10

【請求項37】

前記医薬が癌、癌転移、心血管疾患、免疫学的障害又は眼の障害の治療又は予防のため、あるいはその発症又は進行を遅延させるために使用される、請求項36に記載の使用。

【請求項38】

前記医薬がc-Metの阻害剤として使用される、請求項36に記載の使用。

【請求項39】

前記医薬がプロテインキナーゼ活性によって媒介される状態のために使用される、請求項36に記載の使用。

【請求項40】

20

前記プロテインキナーゼがKDR、Tie-2、Flt3、FGFR3、AbI、Aurora A、c-Src、IGF-IR、ALK、c-MET、RON、PAK1、PAK2又はTAK1である、請求項39に記載の使用。

【請求項41】

プロテインキナーゼ活性によって媒介される前記状態が癌である、請求項39又は40に記載の使用。

【請求項42】

前記癌が固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、メラノーマ、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、奇形癌腫、造血器悪性腫瘍、悪性腹水肺癌、肺がん、乳癌、結腸直腸癌、腎癌、膵癌、頭部癌、頸部癌、遺伝性乳頭状腎細胞癌、小児肝細胞癌又は胃癌である、請求項37又は41に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、c-Met阻害剤としての一定の新規な縮合ピリジン誘導体、その合成及びc-Met媒介障害を治療するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

疾患に関連するシグナル伝達経路の一定のものを標的化する新規な分子剤から生じる潜在的な治療上の利益のために、正常な状態及び病理学的状態におけるこれらの経路の研究はかなり興味深い。

40

【0003】

受容体型チロシンキナーゼ(RTK)は、サイトゾルのタンパク質のC末端ドメイン内のチロシン残基の自己リン酸化を触媒するシグナル伝達経路の鍵酵素である。この酵素は、成長、増殖及び生存を含む一連の細胞イベントに関与する、下流タンパク質の動員及びその後のシグナル伝搬のためのドッキング部位を産生する。より一般的に、脱調節キナーゼシグナル伝達が、免疫学的及び炎症性障害、心血管及び神経変性疾患を含む多様な範囲の病理学的状態に関係している。既知の受容体型チロシンキナーゼは、20のファミリーを包含し、多くが癌遺伝子である(Blume-Jensen P等2001. Nature 411 355-365)。c-Metは、関連タンパク質Ron(マクロファージ刺激タンパク質受容体)及びそのニワ

50

トリオールソログ、Seaを含むRTKのサブファミリーの原型メンバーである。内因性リガンドは増殖及び運動性因子である肝細胞増殖因子（HGF、分散因子としても知られている）である。c-Met及びHGFは、その発現が通常は上皮及び間葉起源の細胞に制限されるが、一定範囲の組織型で発現している。対照的に、腫瘍細胞はしばしば、構成的活性化c-Metを発現している。

【0004】

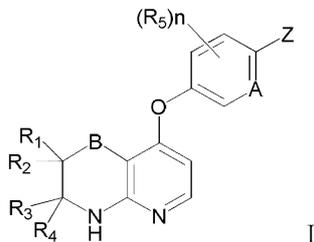
現在、動物研究と癌患者の両方から、HGF-Metシグナル伝達が、悪性腫瘍の発達及び進行において重要な役割を果たし、特に浸潤性表現型に関連するというまとまった数の説得力のある証拠が存在する。c-Met及びHGFは、多数の癌において周辺組織に対して高度に発現しており、その発現は患者の予後不良と相関している（Jiang, W等1999 Crit. Rev. Oncol. -hematol., 29. 209-248）。c-Metのキナーゼドメインにおいて活性化している点突然変異が、散発性及び遺伝性型の乳頭状腎癌の原因に関係している（Danilkovitch-Miagkova, A等2002. 1 J. Clin. Invest. 109, 863-867）。c-Metは、癌と悪性腫瘍の両方についてのマーカーであり、c-Met-HGFシグナル伝達を阻害する薬剤は、関連する癌の疾患進行を改善すると予測され得る。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、c-Met阻害剤として及びc-Metによって媒介される状態の治療に有用な新規な縮合ピリジン化合物に関する。本発明の化合物は、式Iとしての一般構造を有し：

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、キレート、非共有結合錯体若しくはプロドラッグである：



（式中、

Bは存在しない、O、S、OCH₂又はSCH₂であり；

R₁、R₂、R₃及びR₄はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換C₁₋₆アルキル、置換若しくは未置換C₂₋₈アルケニル、置換若しくは未置換C₂₋₈アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、C₁₋₈アルカノイル、(C₁₋₈アルコキシ)カルボニル、C₁₋₈アルキルスルフィニル、C₁₋₈アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-CN、-NO₂、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、オキソ、カルバモイル、C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニルオキシ、C₂₋₈アルキニルオキシ、C₁₋₈アルキルチオ、N-(C₁₋₈アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C₁₋₈アルキル)カルバモイル、C₁₋₈アルカノイルオキシ、C₁₋₈アルカノイルアミノ、C₃₋₈アルキノイルアミノ、N-(C₁₋₈アルキル)スルファモイル又はN,N-ジ(C₁₋₈アルキル)スルファモイルである；あるいはR₁及びR₂が一緒に、又はR₃及びR₄が一緒に=Oを形成し；

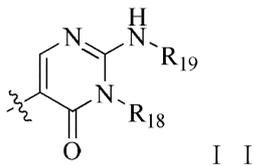
AはN又はCHであり；

nは0、1、2又は3であり；

各R₅は独立に、ハロゲン、置換若しくは未置換C₁₋₆アルキル、-CN、-NO₂、-OR₅₀、-N(R₅₀)₂、-S(O)₀₋₂R₅₀又は-C(O)R₅₀であり；

各R₅₀は独立に、水素又は置換若しくは未置換C₁₋₆アルキルであり；

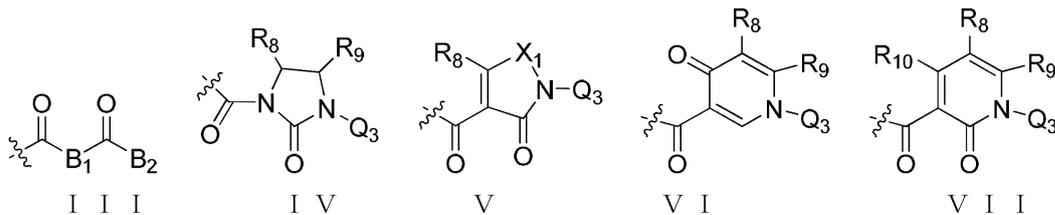
ZはNHR₆又は式II：



(式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、水素、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルケニル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、 C_{1-8} アルカノイル、(C_{1-8} アルコキシ)カルボニル、 C_{1-8} アルキルスルフィニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル又はアリールスルホニルである)

10

であり；
 R_6 は式 I I I、I V、V、V I 又は V I I：



20

(式中、

B_1 は各 Q_1 が独立に $C(R_7)_2$ である



であり；

B_2 は NHQ_2 であり、かつ Q_2 は置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)アリール、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロアリール又は置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロシクリルである；あるいは

30

B_1 及び B_2 は、その間のカルボニル基と一緒に、5 から 10 員置換若しくは未置換ヘテロアリール又は置換若しくは未置換ヘテロシクリルを形成し；

Q_3 は水素、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換アルキル、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)アリール、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロアリール又は置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロシクリルであり；

X_1 は NR_8 又は CR_8R_9 であり；

R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルケニル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、 C_{1-8} アルカノイル、(C_{1-8} アルコキシ)カルボニル、 C_{1-8} アルキルスルフィニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、オキソ、カルバモイル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 C_{2-8} アルキニルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 $N-(C_{1-8}$ アルキル)カルバモイル、 N,N -ジ(C_{1-8} アルキル)カルバモイル、 C_{1-8} アルカノイルオキシ、 C_{1-8} アルカノイルアミノ、 C_{3-8} アルキノイルアミノ、 $N-(C_{1-8}$ アルキル)スルファモイル、 N,N -ジ(C_{1-8} アルキル)スルファモイル、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキルアリール、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキルヘテロアリール又は置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキルヘテロシクリルである)である)。

40

50

【0006】

本発明は更に、式(I)の化合物に関していくつかの好ましい技術的解決策を提供する。

【0007】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-4} アルキル、置換若しくは未置換 C_{6-8} アリール、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、オキソ、カルバモイル又は C_{1-5} アルコキシである；あるいは R_1 及び R_2 と一緒に、又は R_3 及び R_4 と一緒に=Oを形成する。

【0008】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-4} アルキル、置換若しくは未置換 C_{6-8} アリールから選択される；あるいは R_1 及び R_2 と一緒に、又は R_3 及び R_4 と一緒に=Oを形成する。

10

【0009】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン又は置換若しくは未置換 C_{1-4} アルキルである；あるいは R_1 及び R_2 と一緒に、又は R_3 及び R_4 と一緒に=Oを形成する。

【0010】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル又はフェニルである；あるいは R_1 及び R_2 と一緒に、又は R_3 及び R_4 と一緒に=Oを形成する。

20

【0011】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、水素、F又はメチルである；あるいは R_1 及び R_2 と一緒に、又は R_3 及び R_4 と一緒に=Oを形成する。

【0012】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、水素又はハロゲンである。

【0013】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、F、Cl又はBrである。

30

【0014】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がそれぞれ独立に、メチル、エチル又はプロピルである。

【0015】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が全て水素である。

【0016】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_1 及び R_2 と一緒に、又は R_3 及び R_4 と一緒に=Oを形成する。

40

【0017】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_3 及び R_4 と一緒に=Oを形成する。

【0018】

式(I)のいくつかの実施態様では、 n が0又は1である。

【0019】

式(I)のいくつかの実施態様では、 n が1である。

【0020】

式(I)のいくつかの実施態様では、 R_5 が水素、ハロゲン、 $-N(R_{50})_2$ 、 $-C(O)R_{50}$ 又は置換若しくは未置換 C_{1-4} アルキルであり、かつ各 R_{50} が独立に、水素、メチル、エチル又はプロピルである。

50

【 0 0 2 1 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、 R_5 が水素又はハロゲンである。

【 0 0 2 2 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、 R_5 が水素、F、Cl 又は Br である。

【 0 0 2 3 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、 R_5 が水素、F、メチル、 $-NH_2$ 又は $COCH_3$ である。

【 0 0 2 4 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、B が存在しない又は O である。

【 0 0 2 5 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、B が存在しない。

10

【 0 0 2 6 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が式 I I (式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、水素、置換若しくは未置換メチル、置換若しくは未置換エチル、置換若しくは未置換プロピル、置換若しくは未置換 C_{6-8} アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリールである) である。

【 0 0 2 7 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が式 I I (式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、水素、置換若しくは未置換メチル又は置換若しくは未置換フェニルである) である。

20

【 0 0 2 8 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が式 I I (式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、水素、メチル、フェニル又はハロゲンで置換されたフェニルである) である。

【 0 0 2 9 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が式 I I (式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、水素、メチル、フェニル又は F 若しくは Cl で置換されたフェニルである) である。

【 0 0 3 0 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が式 I I (式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、水素、メチル又は F で置換されたフェニルである) である。

30

【 0 0 3 1 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が式 I I (式中、 R_{18} は水素又はメチルであり；かつ R_{19} は F で置換されたフェニルである) である。

【 0 0 3 2 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が式 I I (式中、 R_{18} は水素又はメチルであり；かつ R_{19} はパラ位において F で置換されたフェニルである) である。

【 0 0 3 3 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式 V I であり； Q_3 が水素、置換若しくは未置換 C_{1-3} アルキル又は置換若しくは未置換 C_{6-8} アリールであり； R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-3} アルキル、置換若しくは未置換 C_{6-8} アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリルである。

40

【 0 0 3 4 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式 V I であり； Q_3 が水素、置換若しくは未置換メチル、エチル、プロピル、又は置換若しくは未置換フェニルであり； R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン又は置換若しくは未置換アリールである。

【 0 0 3 5 】

式 (I) のいくつかの実施態様では、Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式 V I であり； Q_3 が水素、メチル、エチル、プロピル又はハロゲン置換若しくは未置換フェニルであり；R

50

R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素又は置換若しくは未置換フェニルである。

【0036】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素、メチル、フェニル又はハロゲンで置換されたフェニルであり； R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素、フェニル又はハロゲンで置換されたフェニルである。

【0037】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素、メチル、フェニル又はパラ位においてハロゲンで置換されたフェニルであり； R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素、フェニル又はパラ位においてハロゲンで置換されたフェニルである。

10

【0038】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 から選択され、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素、メチル、フェニル又はパラ位においてフッ素で置換されたフェニルであり； R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素又はパラ位においてフッ素で置換されたフェニルである。

【0039】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素、メチル、フェニル又はパラ位においてフッ素で置換されたフェニルであり； R_8 が水素であり；かつ R_9 が水素、フェニル又はパラ位においてフッ素で置換されたフェニルである。

20

【0040】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素であり、 R_8 が置換又は未置換フェニルであり；かつ R_9 が水素である。

【0041】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素であり； R_8 がフェニル又はハロゲンで置換されたフェニルであり；かつ R_9 が水素である。

【0042】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素であり； R_9 が水素であり；かつ R_8 がパラ位においてハロゲンで置換されたフェニルである。

30

【0043】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIであり； Q_3 が水素であり； R_9 が水素であり；かつ R_8 がパラ位においてフッ素で置換されたフェニルである。

【0044】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIIであり； Q_3 が水素又は置換若しくは未置換アールから選択され、 R_8 、 R_9 及び R_{10} がそれぞれ独立に、水素、置換若しくは未置換 C_{1-3} アルキル、置換若しくは未置換アールである。

40

【0045】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIIであり； Q_3 が水素又は置換若しくは未置換フェニルであり； R_8 、 R_9 及び R_{10} がそれぞれ独立に、水素又は置換若しくは未置換フェニルである。

【0046】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIIであり； Q_3 がハロゲンで置換されたフェニルであり；かつ R_8 、 R_9 及び R_{10} がそれぞれ水素である。

【0047】

式(I)のいくつかの実施態様では、Zが NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIIであり

50

; Q_3 がパラ位においてハロゲンで置換されたフェニルであり; かつ R_8 、 R_9 及び R_{10} がそれぞれ水素である。

【0048】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式VIIであり; Q_3 がパラ位においてフッ素で置換されたフェニルであり; かつ R_8 、 R_9 及び R_{10} がそれぞれ水素である。

【0049】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式Vであり; Q_3 が置換又は未置換フェニルであり; X_1 が NR_8 であり、かつ R_8 が水素、ハロゲン又は置換若しくは未置換 C_{1-4} アルキルである。

10

【0050】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式Vであり; Q_3 がフェニルであり; X_1 が NR_8 であり、かつ R_8 が水素又は C_{1-4} アルキルである。

【0051】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式Vであり; Q_3 がフェニルであり; X_1 が NR_8 であり、かつ R_8 がメチルである。

【0052】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IIIであり; R_7 が水素、ハロゲン又は置換若しくは未置換 C_{1-4} アルキルであり; Q_2 が置換若しくは未置換 C_{6-8} アリール、置換若しくは未置換 C_{6-8} ヘテロアリールである。

20

【0053】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IIIであり; R_7 が水素又は C_{1-4} アルキルであり; Q_2 が置換又は未置換フェニルである。

【0054】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IIIであり; R_7 が水素であり、 Q_2 がフェニル又はハロゲンで置換されたフェニルである。

【0055】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IIIであり; R_7 が水素であり; Q_2 がハロゲンで置換されたフェニルである。

30

【0056】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IIIであり; R_7 が水素であり; Q_2 がパラ位においてハロゲンで置換されたフェニルである。

【0057】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IIIであり; R_7 が水素であり; Q_2 がパラ位においてフッ素で置換されたフェニルである。

【0058】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IVであり R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-5} アルキルである。

40

【0059】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IVであり; R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、水素又はハロゲンである。

【0060】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IVであり; R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、F、Cl又はBrである。

【0061】

式(I)のいくつかの実施態様では、 Z が NHR_6 であり、かつ R_6 が式IVであり; R_8 及び R_9 がそれぞれ独立に、メチル、エチル又はプロピルである。

【0062】

50

式(I)のいくつかの実施態様では、ZがNHR₆であり、かつR₆が式IVであり；Q₃が水素、置換若しくは未置換C₆₋₈アリアル又は置換若しくは未置換C₁₋₅アルキルである。

【0063】

式(I)のいくつかの実施態様では、ZがNHR₆であり、かつR₆が式IVであり；Q₃が水素、置換若しくは未置換メチル、置換若しくは未置換エチル又は置換若しくは未置換プロピルである。

【0064】

式(I)のいくつかの実施態様では、ZがNHR₆であり、かつR₆が式IVであり；Q₃が水素、メチル、エチル又はプロピルである。

10

【0065】

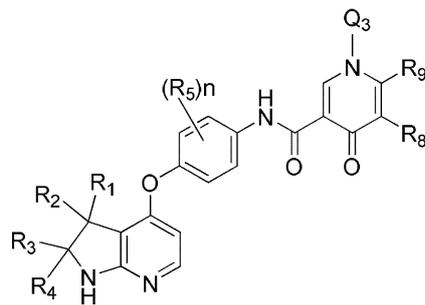
式(I)のいくつかの実施態様では、ZがNHR₆から選択され、かつR₆が式IVであり；かつQ₃がフェニルである。

【0066】

本発明は更に、式(I)の化合物に関していくつかのより好ましい技術的解決策を提供する。

【0067】

いくつかの実施態様では、式(I)の化合物が式VIII：



V I I I

20

(式中、

R₁、R₂、R₃及びR₄はそれぞれ独立に、水素又はハロゲンである；あるいはR₁及びR₂が一緒に、又はR₃及びR₄が一緒に=Oを形成し；

30

各R₅は独立にハロゲンであり；

nは0又は1であり；

Q₃は水素、置換又は未置換C₆₋₈アリアルであり；かつ

R₈及びR₉はそれぞれ独立に、水素、メチル又はハロゲンで置換されたフェニルである)

である。

【0068】

本発明は更に、式VIIIのいくつかの好ましい技術的解決策を提供する：

【0069】

式VIIIの化合物のいくつかの実施態様では、R₁、R₂、R₃及びR₄がそれぞれ水素である。

40

【0070】

式VIIIの化合物のいくつかの実施態様では、Q₃が水素である。

【0071】

式VIIIの化合物のいくつかの実施態様では、R₈が水素であり；R₉が水素、フェニル又はハロゲンで置換されたフェニルである。

【0072】

式VIIIの化合物のいくつかの実施態様では、R₈が水素であり、R₉がパラ位においてハロゲンで置換されたフェニルである。

50

【 0 0 7 3 】

式VIIの化合物のいくつかの実施態様では、R₈が水素であり、R₉がパラ位においてフッ素で置換されたフェニルである。

【 0 0 7 4 】

本発明は更に、式Iの化合物に関していくつかの特に好ましい技術的解決策を提供する。この化合物は、

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

8-(6-(2-(4-フルオロフェニルアミノ))-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリ

10

20

30

40

50

ミジン-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3 (4 H)-オン ;

5-(5-(2, 3-ジヒドロ-1 H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリミジン-4(3 H)-オン ;

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド ;

N-(4-(2, 3-ジヒドロ-1 H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド ;

N-(4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド ;

N-(4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド ;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-アミド ;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド ;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-アミド ;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド ;

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド ;

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド ;

5-[5-(3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3 H-ピリミジン-4-オン ;

5-[5-(3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3 H-ピリミジン-4-オン ;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド ;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド ;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド ;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-8-イルオキシ

10

20

30

40

50

)-フェニル]-アミド；

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド；

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド；

5-[5-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン；

10

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド；

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド；

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

20

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド；

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド；

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

30

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

40

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン；

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-

50

フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

10

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

20

N-(4-(3,4-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(7,7-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

N-(4-(2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

30

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[2,3-ジフルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

40

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

50

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

N-(4-(3',4'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン]-8'-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

8-(2-フルオロ-4-(5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)フェノキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-2-カルボキサミド;

N-(4-(2-(アズリジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-4-(3-(2-(ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;又は

N-(3-フルオロ-4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4'-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

である。

【0075】

本発明はまた、少なくとも1種の本明細書に記載される化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む薬学的組成物を提供する。この組成物中、化合物と賦形剤の重量比は例えば、約0.0001から約10の範囲にあり得る。

【0076】

本発明は更に、医薬を調製するための本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供した。

【0077】

いくつかの実施態様では、こうして調製された医薬を、癌、癌転移、心血管疾患、免疫学的障害又は眼の障害の治療又は予防のために使用することができる。

【0078】

いくつかの実施態様では、こうして調製された医薬を、癌、癌転移、心血管疾患、免疫学的障害又は眼の障害の疾患進行を遅延させる又は予防するために使用することができる。

。

【0079】

いくつかの実施態様では、こうして調製された医薬を、癌、癌転移、心血管疾患、免疫学的障害又は眼の障害の進行又は発症を治療又は遅延させるために使用することができる。

。

【0083】

いくつかの実施態様では、こうして調製された医薬を、c-Metの阻害剤として使用することができる。

【0084】

更に、本発明は、癌の治療、癌転移の予防又は心血管疾患、免疫学的障害若しくは眼の障害の治療に使用するための少なくとも1種の化合物を提供する。

【0085】

本発明はまた、プロテインキナーゼ活性によって媒介される状態を有する患者を治療する方法であって、治療上有効量の少なくとも1種の本明細書に記載される化合物又はその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む方法を提供する。プロテインキナーゼの例としては、KDR、Tie-2、Flt3、FGFR3、AbI、Aurora A、c-Src、IGF-IR、ALK、c-MET、RON、PAK1、PAK2及びTAK1が挙げられる。

【0086】

いくつかの実施態様では、プロテインキナーゼ活性によって媒介される状態が癌である。

【0087】

癌の例としては、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、メラノーマ、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、奇形癌腫、造血器悪性腫瘍及び悪性腹水が挙げられる。

10

【0088】

医薬として使用するための少なくとも1種の本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩も提供される。

【0089】

癌の治療に使用するための少なくとも1種の本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。

【0090】

哺乳動物の肺癌、乳癌、結腸直腸癌、腎癌、膵癌、頭部癌、頸部癌、遺伝性乳頭状腎細胞癌、小児肝細胞癌及び胃癌からなる群から選択される癌を治療する方法であって、有効量の少なくとも1種の本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩をこのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法が更に提供される。

20

【0091】

別の態様では、本発明は、c-Metチロシンキナーゼ媒介障害を患っている患者を治療する方法であって、治療上有効量の上記化合物の化合物を前記患者に投与する工程を含む方法に関する。

【0092】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、特に明示しない限り、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。好ましいハロゲン基にはF、Cl及びBrが含まれる。

30

【0093】

本明細書で使用される場合、特に明示しない限り、アルキルは、直鎖、分岐又は環状部分を有する飽和一価炭化水素基を含む。例えば、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、シクロブチル、n-ペンチル、3-(2-メチル)ブチル、2-ペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、シクロペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、2-メチルペンチル及びシクロヘキシルを含む。同様に、C₁₋₈アルキルのようなC₁₋₈は、直鎖又は分岐配置中に1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有する基を同定するために定義される。

【0094】

アルケニル及びアルキニル基は、直鎖、分岐鎖又は環状のアルケン及びアルキンを含む。同様に、「C₂₋₈アルケニル」及び「C₂₋₈アルキニル」は、直鎖又は分岐配置中に2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有するアルケニル又はアルキニル基を意味する。

40

【0095】

アルコキシ基は、前記の直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基から形成される酸素エーテルである。

【0096】

本明細書で使用される「アリアル」という用語は、特に明示しない限り、炭素環原子を含有する未置換の又は置換された単環又は多環系を指す。好ましいアリアルは、単環式又

50

は二環式の6-10員芳香族環系である。フェニル及びナフチルが好ましいアリールである。最も好ましいアリールはフェニルである。

【0097】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、特に明示しない限り、炭素原子と、1から3個のN、O又はSから選択されるヘテロ原子とからなる未置換の又は置換された安定な3から8員単環式飽和環系を表し、ここでは窒素又は硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロシクリル基は、安定な構造の生成をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子において結合され得る。このようなヘテロシクリル基の例としては、限定されないが、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、オキソピペリジニル、オキソアゼピニル、アゼピニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサラニル、テトラヒドロイミダゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン及びオキサジアゾリルが挙げられる。

10

【0098】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、特に明示しない限り、炭素原子と、1から4個のN、O又はSから選択されるヘテロ原子とからなる、未置換の又は置換された安定な5又は6員単環式芳香環系あるいは未置換の又は置換された9又は10員ベンゾ縮合複素芳香環系あるいは二環式複素芳香環系を表し、ここでは窒素又は硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロアリール基は、安定な構造の生成をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子において結合され得る。ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、チエニル、フラニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アデニル、キノリニル又はイソキノリニルが挙げられる。

20

【0099】

「カルボニル」という用語はC(O)基を指す。

【0100】

「アルコキシカルボニル」という用語は、指定された炭素原子の数(例えば、C₁₋₆アルコキシカルボニル)又はこの範囲内の任意の数(例えば、メチルオキシカルボニル(MeOCO-)、エチルオキシカルボニル若しくはブチルオキシカルボニル)の本発明のカルボン酸誘導体の直鎖又は分岐鎖エステルを指す。

30

【0101】

「アルキル」若しくは「アリール」という用語又はこれらの接頭語語幹の何れかが置換基の名称に現れる場合(例えば、アラキル又はジアルキルアミノ)はいつでも、「アルキル」及び「アリール」について上で示された限定を含むものと解釈されるべきである。炭素原子の指定された数(例えば、C₁₋₆)は独立に、アルキル部分、又はアルキルがその接頭語語幹に現れるより大きな置換基のアルキル部分の炭素原子の数を指すものとする。

40

【0102】

「アルキルスルフィニル」という用語は、指定された炭素原子の数(例えば、C₁₋₆アルキルスルフィニル)又はこの範囲内の任意の数(例えば、メチルスルフィニル(MeSO-)、エチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル)の直鎖又は分岐鎖アルキルスルホキシドを指す。

【0103】

「アルキルスルホニル」という用語は、指定された炭素原子の数(例えば、C₁₋₆アルキルスルホニル)又はこの範囲内の任意の数[例えば、メチルスルホニル(MeSO₂-)、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル等]の直鎖又は分岐鎖アルキルスルホ

50

ンを指す。

【0104】

「アルキルチオ」という用語は、指定された炭素原子の数（例えば、 C_{1-6} アルキルチオ）又はこの範囲内の任意の数 [例えば、メチルチオ (MeS-)、エチルチオ、イソプロピルチオ等] の直鎖又は分岐鎖アルキルスルフィドを指す。

【0105】

「アルケニルオキシ」という用語は、-O-アルケニル基（アルケニルは上に定義される通りである）を指す。

【0106】

「アルキニルオキシ」という用語は、-O-アルキニル基（アルキニルは上に定義される通りである）を指す。

【0107】

本明細書で使用される「組成物」という用語は、指定された量の指定された成分を含む製品、並びに指定された量の指定された成分の組み合わせから直接的又は間接的に得られる任意の製品を包含することが意図されている。従って、有効成分として本発明の化合物を含有する薬学的組成物並びに本化合物を調製する方法も、本発明の一部である。更に、化合物についての結晶型のいくつかは多形として存在してもよく、それ自体が本発明に包含されることが意図されている。更に、化合物のいくつかは水（すなわち、水和物）又は一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成してもよく、このような溶媒和物も本発明の範囲に包含されることが意図されている。

【0108】

本発明の化合物はまた、薬学的に許容される塩の形態で存在してもよい。医薬に使用するために、本発明の化合物の塩は非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。薬学的に許容される塩型は、薬学的に許容される酸性/アニオン性又は塩基性/カチオン性塩を含む。薬学的に許容される酸性/アニオン性塩は一般的に、塩基性窒素が無機又は有機酸によってプロトン化されている形態をとる。代表的な有機又は無機酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸又はトリフルオロ酢酸が含まれる。薬学的に許容される塩基性/カチオン性塩には、限定されないが、アルミニウム、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛が含まれる。

【0109】

本発明は、その範囲内に、本発明の化合物のプロドラッグを含む。一般に、このようなプロドラッグは、インビボで必要な化合物に容易に変換される化合物の機能的誘導体である。従って、本発明の治療の方法では、「投与すること」という用語は、具体的に開示されている化合物又は具体的に開示されていないが、対象への投与後にインビボで指定された化合物に変換する化合物による、記載される種々の障害の治療を包含する。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための慣用的手順は、例えば、"Design of Prodrugs", 編H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0110】

分子内の特定の位置での任意の置換基又は変数の定義は、その分子内の他の場所の定義と独立していることが意図されている。本発明の化合物上の置換基及び置換パターンを、化学的に安定であり、かつ当技術分野で知られている技術並びに本明細書に示される方法によって容易に合成することができる化合物を提供するように、当業者が選択することができることが理解される。

【0111】

本発明は、一又は複数の不斉中心を含有することができ、従ってジアステレオマー及び

10

20

30

40

50

光学異性体をもたらす得る記載の化合物を含む。本発明は、全てのこのような可能なジアステレオマー並びにそのラセミ混合物、実質的に純粋な分割エナンチオマー、全ての可能な幾何異性体、及びこれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0112】

上記式 I は、一定の位置で決定的な立体化学を有さずに示されている。本発明は、式 I の全ての立体異性体及びその薬学的に許容される塩を含む。更に、立体異性体の混合物並びに単離された特定の立体異性体も含まれる。このような化合物を調製するために使用される合成手順の過程中、又は当業者に知られているラセミ化若しくはエピマー化手順を使用している際、このような手順の生成物は立体異性体の混合物であり得る。

【0113】

式 (I) の化合物の互変異性体が存在する場合、本発明は、具体的に述べられている場合を除いて、任意の可能な互変異性体及びその薬学的に許容される塩、並びにこれらの混合物を含む。

【0114】

式 (I) の化合物及びその薬学的に許容される塩が溶媒和物型又は多形型で存在する場合、本発明は任意の可能な溶媒和物及び多形型を含む。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、溶媒が薬理的に許容される限り特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトン等を使用することができる。

【0115】

「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される非毒性の塩基又は酸から調製された塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩を無機塩基及び有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性の塩基から好都合に調製することができる。このような無機塩基から得られる塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅 (i c 及び o u s) 、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン (i c 及び o u s) 、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が含まれる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から得られる塩には、一級、二級及び三級アミン並びに環状アミン及び置換アミン、例えば、天然及び合成置換アミンの塩が含まれる。塩が形成され得る他の薬学的に許容される有機非毒性塩基には、イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N', N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる。

【0116】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩を無機及び有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸から好都合に調製することができる。このような酸には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。好ましいのはクエン酸、臭化水素酸、ギ酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸である。特に好ましいのはギ酸及び塩酸である。式 (I) の化合物は薬学的使用を意図しているので、好ましくは実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%純粋、より適当には少なくとも75%純粋、特に少なくとも98%純粋 (%は重量基準での重量による) で提供される。

【0117】

本発明の薬学的組成物は、有効成分としての式 I によって表される化合物 (又はその薬学的に許容される塩) と、薬学的に許容される担体と、任意選択的に他の治療成分又はア

10

20

30

40

50

ジュバントとを含む。任意の所与の場合で最も適した経路は、特定の宿主、並びに有効成分が投与されている状態の性質及び重症度に依存するが、組成物は経口、直腸、局所及び非経口（皮下、筋肉内及び静脈内を含む）投与に適した組成物を含む。薬学的組成物は、単位剤形で好都合に提供され、薬学の分野で周知の方法の何れかによって調製され得る。

【0118】

実際に、本発明の式Iによって表される化合物、又はそのプロドラッグ、若しくは代謝産物、若しくは薬学的に許容される塩は、従来の薬学的配合技術に従って、有効成分として薬学的担体と密接混和で組み合わせることができる。担体は、投与に望ましい製剤の形態、例えば、経口又は非経口（静脈内を含む）に応じて多種多様な形態をとることができる。従って、本発明の薬学的組成物を、それぞれ所定量の有効成分を含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤などの経口投与に適した離散単位として提供することができる。更に、組成物を、散剤、顆粒剤、液剤、水性液体中の懸濁剤、非水性液体、水中油型乳剤又は油中水型液体乳剤として提供することができる。上に示される一般的な剤形に加えて、式Iによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を、制御放出手段及び/又は送達装置によって投与することもできる。組成物を、薬学の方法の何れかによって調製することができる。一般に、このような方法は、有効成分を一又は複数の必要な成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、有効成分を液体担体若しくは微細固体担体又は両者と均一かつ密接に混和することによって組成物を調製する。次いで、生成物を好都合に所望の提示形（*presentation*）に成形することができる。

【0119】

従って、本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容される担体と、式Iの化合物又は薬学的に許容される塩とを含み得る。式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を、一又は複数の他の治療活性化化合物と組み合わせて薬学的組成物に包含させることもできる。

【0120】

使用される薬学的担体は、例えば、固体、液体又は気体であり得る。固体担体の例としては、乳糖、白土、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸が挙げられる。液体担体の例には、液糖、ラッカセイ油、オリーブ油及び水がある。気体担体の例としては、二酸化炭素及び窒素が挙げられる。経口剤形用の組成物を調製する場合、任意の好都合な薬学的媒体を使用することができる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを使用して懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの経口液体製剤を形成することができる一方で、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用して、散剤、カプセル剤及び錠剤などの経口固体製剤を形成することができる。投与の容易さのために、錠剤及びカプセル剤が好ましい経口投与単位であり、それによって固体の薬学的担体が使用される。任意選択的に、錠剤を標準的水性又は非水性技術によってコーティングしてもよい。

【0121】

本発明の組成物を含有する錠剤は、任意選択的に一又は複数の副成分又はアジュバントと共に圧縮又は成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、適当な機械中で、粉末又は顆粒などの自由流動形態の有効成分を、任意選択的に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合して圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、適当な機械中で、不活性液体希釈剤によって湿らされた粉末状化合物の混合物を成形することによって製造することができる。各錠剤は、好ましくは約0.05mgから約5gの有効成分を含有し、各カシェ剤又はカプセル剤は、好ましくは約0.05mgから約5gの有効成分を含有する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は、全組成物の約5から約95%で変化し得る適当かつ好都合な量の担体材料を配合した約0.5mgから約5gの活性剤を含有し得る。単位剤形は、一般的に約1mgから約2gの間の有効成分、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg又は1000mgを含有する。

【0122】

非経口投与に適した本発明の薬学的組成物は、活性化化合物の水中液剤又は懸濁剤として調製することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどの適当な界面活性剤を包含させることができる。分散剤を、グリセロール、液体プロピレングリコール及びこれらの油中混合物中に調製することもできる。更に、保存剤を包含させて微生物の有害増殖を防ぐことができる。

【0123】

注射用用途に適した本発明の薬学的組成物は、滅菌水溶液又は分散液を含む。更に、組成物は、このような滅菌注射溶液又は分散液の即時調製のために滅菌粉末の形態であってもよい。全ての場合で、最終的な注射可能な形態は滅菌でなければならず、有効に易注射性 (easy syringability) 用の流体でなければならない。薬学的組成物は、製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず、従って、好ましくは細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール (例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール)、植物油及びこれらの適当な混合物を含有する溶媒又は分散媒体であり得る。

10

【0124】

本発明の薬学的組成物は、例えば、エアゾール剤、クリーム、軟膏剤、ローション剤、粉剤などの局所用途に適した形態であり得る。更に、組成物は、経皮装置に使用するのに適した形態であり得る。これらの製剤は、従来の加工法を介して、本発明の式 I によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を利用して調製することができる。例として、クリーム又は軟膏剤は、親水性材料及び水を、約 5 重量% から約 10 重量% の化合物と一緒に混和して所望の稠度を有するクリーム又は軟膏剤を製造することによって調製する。

20

【0125】

本発明の薬学的組成物は、担体が固体である直腸投与に適した形態であり得る。混合物が単位用量坐剤を形成することが好ましい。適当な担体には、カカオ脂及び当技術分野で一般的に使用されている他の材料が含まれる。坐剤は、好都合には組成物を軟化又は溶融担体と最初に混和し、引き続いて冷却及び型で成形することによって形成することができる。

【0126】

上記担体成分に加えて、上記薬学的製剤は、適切な方法で、一又は複数の追加の担体成分、例えば、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤 (抗酸化剤を含む) などを含み得る。更に、他のアジュバントを包含させて製剤を意図したレシピエントの血液と等張にすることができる。式 I によって記載される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物を、粉末又は液体濃縮物形態で調製することもできる。

30

【0127】

一般的に、約 0.01 mg/kg 体重/日から約 150 mg/kg 体重/日程度の投与量レベル、あるいは約 0.5 mg/患者/日から約 7 g/患者/日が上に示される状態の治療に有用である。例えば、炎症、癌、乾癬、アレルギー/喘息、免疫系の疾患及び状態、中枢神経系 (CNS) の疾患及び状態は、化合物約 0.01 から 50 mg/kg 体重/日、あるいは約 0.5 mg/患者/日から約 3.5 g/患者/日の投与によって有効に治療することができる。

40

【0128】

しかしながら、任意の特定の患者のための具体的な用量レベルは、年齢、体重、全身の健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排出率、薬剤組み合わせ及び治療を受けている特定の疾患の重症度を含む種々の因子に依存することが理解される。

【0129】

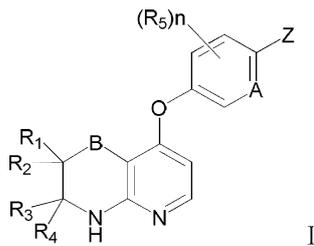
これらの及び他の態様は、本発明の以下の書面による説明から明らかになるだろう。

【発明を実施するための形態】

【0130】

50

本発明は、c-Met阻害活性を有する新規な化合物に関する。本発明の化合物は、式Iの化合物、及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、キレート、非共有結合錯体又はプロドラッグを含む。



10

式I中、

Bは存在しない、O、S、OCH₂又はSCH₂であり；

R₁、R₂、R₃及びR₄はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換C₁₋₆アルキル、置換若しくは未置換C₂₋₈アルケニル、置換若しくは未置換C₂₋₈アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、C₁₋₈アルカノイル、(C₁₋₈アルコキシ)カルボニル、C₁₋₈アルキルスルフィニル、C₁₋₈アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-CN、-NO₂、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、オキソ、カルバモイル、C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニルオキシ、C₂₋₈アルキニルオキシ、C₁₋₈アルキルチオ、N-(C₁₋₈アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C₁₋₈アルキル)カルバモイル、C₁₋₈アルカノイルオキシ、C₁₋₈アルカノイルアミノ、C₃₋₈アルキノイルアミノ、N-(C₁₋₈アルキル)スルファモイル又はN,N-ジ(C₁₋₈アルキル)スルファモイルである；あるいはR₁及びR₂が一緒に、又はR₃及びR₄が一緒に=Oを形成し；

20

AはN又はCHであり；

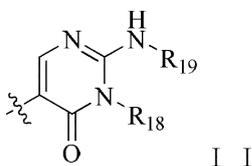
nは0、1、2又は3であり；

各R₅は独立に、ハロゲン、置換若しくは未置換C₁₋₆アルキル、-CN、-NO₂、-OR₅₀、-N(R₅₀)₂、-S(O)₀₋₂R₅₀又は-C(O)R₅₀であり；

各R₅₀は独立に、水素又は置換若しくは未置換C₁₋₆アルキルであり；

ZはNHR₆又は式II：

30

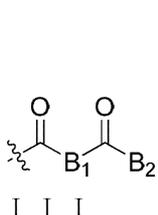


II

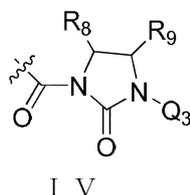
(式中、R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、水素、置換若しくは未置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは未置換C₂₋₈アルケニル、置換若しくは未置換C₂₋₈アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、C₁₋₈アルカノイル、(C₁₋₈アルコキシ)カルボニル、C₁₋₈アルキルスルフィニル、C₁₋₈アルキルスルホニル又はアリールスルホニルである)であり；

40

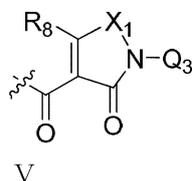
R₆は式III、IV、V、VI又はVII：



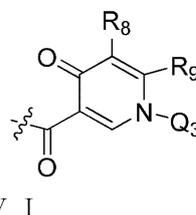
III



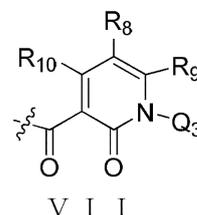
IV



V



VI



VII

50

(式中、

B_1 は各 Q_1 が独立に $C(R_7)_2$ である



であり；

B_2 は NHQ_2 であり、かつ Q_2 は置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)アリール、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロアリール又は置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロシクリルである；あるいは

B_1 及び B_2 は、その間のカルボニル基と一緒に、5 から 10 員置換若しくは未置換ヘテロアリール又は置換若しくは未置換ヘテロシクリルを形成し；

Q_3 は水素、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換アルキル、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)アリール、置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロアリール又は置換若しくは未置換(C_{1-8} アルキル)ヘテロシクリルであり；

X_1 は NR_8 又は CR_8R_9 であり；

R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルケニル、置換若しくは未置換 C_{2-8} アルキニル、置換若しくは未置換アリール、置換若しくは未置換ヘテロアリール、置換若しくは未置換ヘテロシクリル、 C_{1-8} アルカノイル、(C_{1-8} アルコキシ)カルボニル、 C_{1-8} アルキルスルフィニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、オキソ、カルバモイル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 C_{2-8} アルキニルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 $N-(C_{1-8}$ アルキル)カルバモイル、 N,N -ジ(C_{1-8} アルキル)カルバモイル、 C_{1-8} アルカノイルオキシ、 C_{1-8} アルカノイルアミノ、 C_{3-8} アルキノイルアミノ、 $N-(C_{1-8}$ アルキル)スルファモイル、 N,N -ジ(C_{1-8} アルキル)スルファモイル、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキルアリール、置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキルヘテロアリール又は置換若しくは未置換 C_{1-8} アルキルヘテロシクリルである)である。

【0131】

読者に本発明に包含される化合物を理解させるために、本発明の以下の化合物を提供する：

$N-(4-(2,3$ -ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(3$ -フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(4-(3,4$ -ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(4-(3,4$ -ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(3$ -フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(3$ -フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ

10

20

30

40

50

ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

10

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

20

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド；

8-(6-(2-(4-フルオロフェニルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン；

30

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

40

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-アミド；

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド；

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(

50

3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

5-[5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン;

5-[5-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

5-[5-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリ

10

20

30

40

50

ド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

10

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン;

20

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

30

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン;

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

40

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-1, 9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

N-(4-(3, 4-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-9-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

50

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(7,7-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

N-(4-(2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド;

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[2,3-ジフルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド;

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド;

N-(4-(3',4'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン]-8'-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

8-(2-フルオロ-4-(5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)フェノキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-2-カルボキサミド;

N-(4-(2-(アジリジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

N-(3-フルオロ-4-(3-(2-(ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;及び

N-(3-フルオロ-4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4'-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド。

【0132】

本明細書で定義される場合、「対象」又は「患者」という用語は、治療、観察又は実験

10

20

30

40

50

の目的物であった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。本明細書で使用される「治療上有効量」という用語は、治療されている疾患又は障害の症状の軽減を含む、研究者、獣医、医師又は他の臨床家によって捜し求められている組織系、動物又はヒトの生物学的又は薬物応答を誘発する活性化合物又は薬学的剤の量を意味する。

【0133】

本明細書で定義される「置換された」という用語は、置換基の一覧から独立に選択される、複数の置換基（例えば、Phe、アリール、ヘテロアリール）、好ましくは1から5個の置換基、より好ましくは1から3個の置換基、最も好ましくは1から2個の置換基を含む。典型的な置換基には、限定されないが、 $-X$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-NH_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OS(O_2)OH$ 、 $-C(O)OH$ が含まれ、ここでは各Xは独立にハロゲンである。「置換された」という用語は、当技術分野で一般的な置換基を具体的に想起し、これを許す。しかしながら、置換基は、化合物の薬理学的特性に悪影響を及ぼさずかつ医薬の使用に有害に干渉しないように選択されるべきであることが当業者によって一般的に理解される。

10

【0134】

本発明の化合物は不斉炭素原子を有し得る。このようなジアステレオマー混合物を、当業者に知られている方法、例えば、クロマトグラフィー又は分別結晶によってその物理的・化学的差異に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、エナンチオマー混合物を適当な光学活性化合物（例えば、アルコール）との反応によりジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。ジアステレオマー混合物及び純粋なエナンチオマーを含む全てのこのような異性体が発明の一部とみなされる。

20

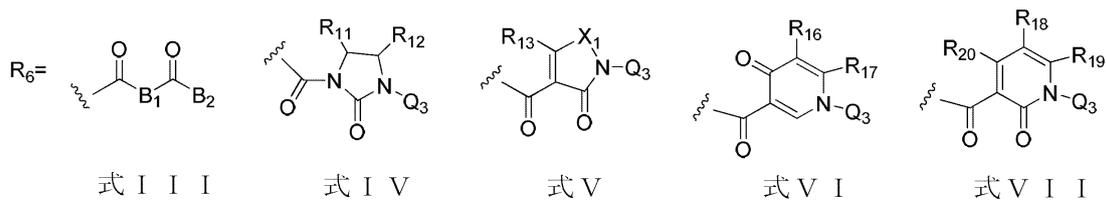
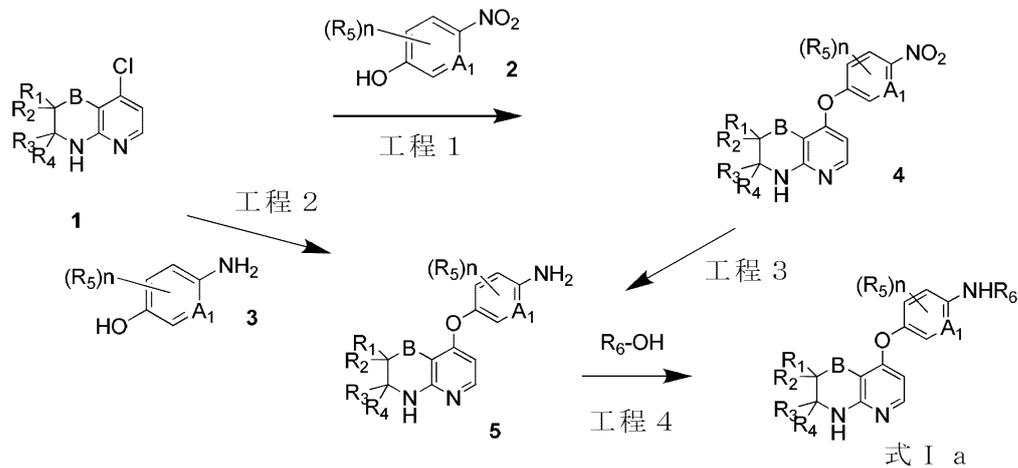
【0135】

一般に、本発明の化合物は、本発明の化合物についての一般的な合成経路を示すが、限定することを意図していないスキーム1に従って調製することができる。より具体的には、スキーム1は、縮合ピリジン化合物の合成を示している。当業者が発明のキナゾリン又はキノリンの何れかを製造及び使用することを可能にするために、これらの一般的な合成の説明に続いて具体例を記載する。

【0136】

スキーム1は、例えば、式I中でZがNHR₆である本発明の化合物を提供するために使用することができる一般的手順を概説している。

30



スキーム 1

【0137】

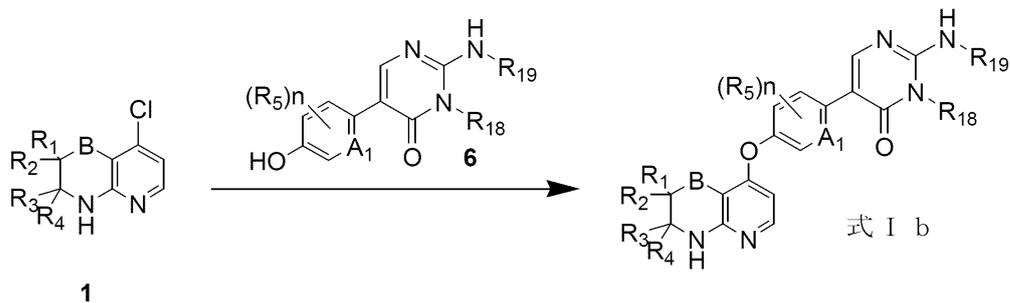
式 I 中で Z が NHR_6 である本発明の式 I の化合物は、アミド形成のための標準的なカップリング反応条件を用いて、中間体 5 及び適当な酸化合物 $\text{R}_6\text{-OH}$ (R_6 は上で定義されている) から調製することができる。適当な酸化合物 $\text{R}_6\text{-OH}$ (R_6 は上で定義されている) は、商業的に入手可能である、文献で知られている、又は当業者によく知られている種々の方法によって好都合に調製することができる。

【0138】

中間体 5 のための 1 つの一般的な経路をスキーム 1 に示す。化合物 1 は、DMF などの適切な溶媒中、重炭酸ナトリウムなどの適当な塩基の存在下、高温で中間体 2 と反応し、引き続いて標準的なニトロ基還元によって中間体 5 を提供することができる。中間体 5 を調製するための代替経路は、スキーム 1 に示されるように、DMF などの適切な溶媒中、重炭酸ナトリウムなどの適当な塩基の存在下、高温での化合物 1 とアニリン中間体 3 の置換反応であり得る。

【0139】

スキーム 2 は、例えば、Z が式 I I 中の基である本発明の化合物を提供するために使用することができる一般的な手順を概説している。



スキーム 2

【0140】

適当な中間体6 (R_{18} 及び R_{19} は上で定義されている)は、商業的に入手可能である、文献で知られている、又は当業者によく知られている種々の方法によって好都合に調製することができる。中間体6は、DMFなどの適切な溶媒中、重炭酸ナトリウムなどの適当な塩基の存在下、高温で化合物1と反応して、例えば、Zが式II中の基である本発明の化合物を提供することができる。

【0141】

本発明の薬学的組成物を調製するために、有効成分としての一又は複数の式(I)の化合物又はその塩を、従来の薬学的配合技術に従って薬学的担体と密接混和し、該担体は投与(例えば、経口又は非経口)に望ましい製剤の形態に応じた多種多様な形態をとることができる。適当な薬学的に許容される担体は当技術分野で周知である。これらの薬学的に許容される担体のいくつかの記載は、American Pharmaceutical Association及びイギリスのPharmaceutical Societyによって出版されているThe Handbook of Pharmaceutical Excipients中に見出すことができる。本発明の化合物を調製するためのプロセスの何れかの間、関係する分子の何れかの感受性又は反応基を保護することが必要及び/又は望ましいだろう。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, 編J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991に記載されているものなどの従来の保護基の手段によって達成することができる。保護基は、当技術分野で知られている方法を用いて好都合なその後の段階で除去することができる。

【0142】

活性化合物の投与は、化合物を作用部位(例えば、癌細胞)に送達することを可能にする任意の方法によって行うことができる。これらの方法には、経口経路、直腸経路、十二指腸内経路、非経口注射(静脈内、皮下、筋肉内、血管内又は注入を含む)、局所投与等が含まれる。投与される活性化合物の量は、当然、治療されている対象、苦痛の重症度、投与様式及び処方している医師の判断に依存する。しかしながら、有効な投与量は、約0.001mgから約300mg(好ましくは、約0.01mgから約100mg;より好ましくは約0.1mgから約30mg)の範囲にあり、約0.001mg/kg/日から約300mg/kg/日(好ましくは、約0.01mg/kg/日から約100mg/kg/日;より好ましくは、約0.1mg/kg/日から約30mg/kg/日)の投与量で与えられ得る。

【0143】

組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、徐放製剤、液剤又は懸濁剤などの経口投与に適した形態;滅菌液剤、懸濁剤又は乳剤などの非経口注射に適した形態;あるいは軟膏剤又はクリームなどの局所投与に適した形態あるいは坐剤などの直腸投与に適した形態であり得る。薬学的組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形であり得る。薬学的組成物は、従来の薬学的担体又は賦形剤と、有効成分としての本発明による化合物とを含む。更に、薬学的組成物は、他の薬用又は薬学的剤、担体、アジュバント等を含み得る。

【0144】

代表的な非経口投与形態には、活性化合物の滅菌水溶液、例えば、水性プロピレングリコール又はブドウ糖溶液中、液剤又は懸濁剤が含まれる。このような剤形は所望であれば適切に緩衝化することができる。

【0145】

適当な薬学的担体には不活性希釈剤又は充填剤、水及び種々の有機溶媒が含まれる。薬学的組成物は、所望であれば、香味剤、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有し得る。従って、経口投与のために、クエン酸などの種々の賦形剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸及び一定の複合ケイ酸塩などの種々の崩壊剤、並びにショ糖、ゼラチン及びアカシアなどの結合剤と一緒に使用することができる。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクなどの潤滑剤が通常は打錠目的に有用である。

【0146】

類似の型の固体組成物を軟及び硬充填ゼラチンカプセルに使用することもできる。そのための好ましい材料には、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁剤又はエリキシル剤が経口投与に望まれる場合、その中の活性化化合物を、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン又はこれらの組み合わせなどの希釈剤と一緒に、種々の甘味又は香味剤、着色剤又は染料、及び所望であれば、乳化剤又は懸濁化剤を組み合わせることができる。

【0147】

治療用化合物を、ヒト以外の哺乳動物に投与することもできる。哺乳動物に投与する投与量は、動物の種及び治療される疾患又は障害に依存する。治療用化合物を、カプセル剤、ポーラス、錠剤又は水薬の形態で動物に投与することができる。治療用化合物を、注射

10

【0148】

本発明の使用の例は、治療を必要とする対象の上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ又は血管内皮増殖因子受容体（VEGF）チロシンキナーゼ媒介障害を治療する方法であって、治療上有効量の上記化合物又は薬学的組成物の何れかを対象に投与することを含む方法である。好ましい実施態様では、本方法は、脳癌、肺癌、扁平細胞癌、膀胱癌、胃癌、膵癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、前立腺癌、結腸直腸癌、婦人科系

20

【実施例】

【0149】

本発明をより良く示すために以下の実施例を提供する。明示的に明言しない限り、全ての部及び百分率は重量により、全ての温度は摂氏温度とする。以下の略語を実施例で使用した：

ATP：アデノシン三リン酸；

DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン；

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド；

30

DMAp：4-N,N-ジメチルアミノピリジン；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

DEAD：ジエチルアゾジカルボキシレート

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；

DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン；

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；

TBAB：テトラブチルアンモニウムブロミド；

TEA：トリエチルアミン；

EtOAc：酢酸エチル；

40

GSR：グルタチオン-S-トランスフェラーゼ；

Crk：CT10（トリ肉腫レトロウイルス10）；

min：分；

h又はhr：時間；

rt又はRT：室温；

SDS：ドデシル硫酸ナトリウム；

SDS-PAGE：ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド電気泳動ゲル；

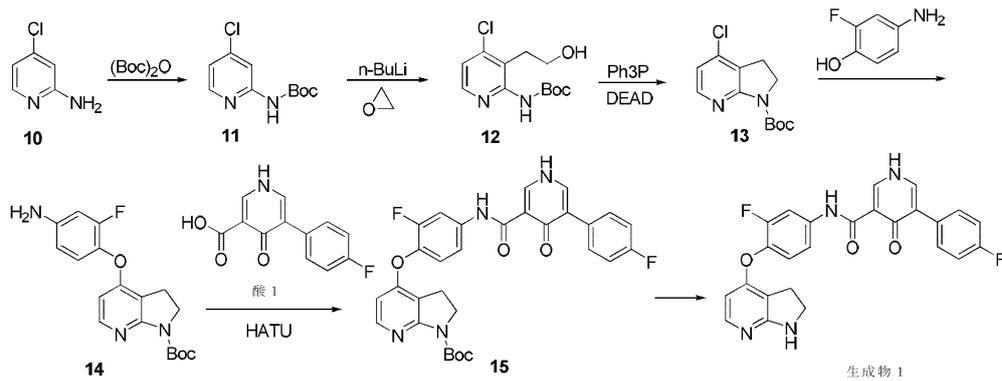
TLC：薄層クロマトグラフィー。

【0150】

実施例1

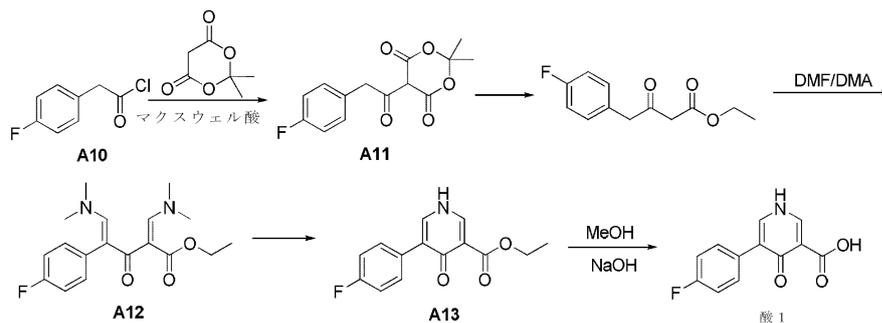
50

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(生成物1)



10

工程0. 酸1の調製



20

【0151】

1. A11の調製

ピリジン(70.35g)を、攪拌しながらマクスウェル酸(50.32g)のDCM(450ml)中混合物に添加し、引き続いて0でA10(62.28g)を添加した。反応を、0で2.5時間又はTLCによって監視される反応完了まで継続した。反応混合物を攪拌しながらDCM(300ml)及び1N HCl 750mlで希釈した。有機相を分離し、真空によって乾燥させると固体A11(66.70g)が得られた。

30

【0152】

2. A12の調製

エタノール(400ml)中A11(66.70g)を、87に加熱し、一晚攪拌した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮すると油(55g)が得られた。油性残留物をDMF/DMA(200ml)に溶解し、3時間110に加熱し、次いで、真空中で濃縮し、引き続いて酢酸エチルで希釈し、攪拌した。沈殿を濾過によって回収するとA12(52g)が得られた。

40

【0153】

3. A13の調製

A12(27.20g)をエタノール(600ml)に溶解し、これにNH₄Clを添加した。反応混合物を2時間加熱還流し、次いで、室温に冷却した。固体を濾過によって回収するとA13(16.88g)が得られた。

【0154】

4. 酸1の調製

2N NaOH溶液(120ml)をエタノール(50ml)中A13(16.88g)に添加した。反応混合物を攪拌し、2時間65に加熱し、次いで、室温に冷却した。反応混合物を1.5N HCl(400ml)に添加して固体を沈殿させた。濾過して固

50

体を回収した。固体を水で2回洗浄し、真空によって乾燥させると酸1(14.13g)が得られた。

【0155】

工程1. tert-ブチル4-クロロピリジン-2-イルカルバメート(化合物11)の調製
化合物10(4-クロロピリジン-2-アミン、128g、1mol)をDCM(3.0L)に溶解し、これに攪拌しながらTEA(121g、1.2mol)及びDMAP(9.76g、0.08mol)を添加した。混合物を15-20℃で数分間攪拌した後、この反応混合物に15-20℃でDCM(500ml)中(Boc)₂O(229g)をゆっくり添加した。反応を完了するまで25℃未満で継続した。沈殿を濾過によって回収し、DCM(500ml)で洗浄した。最終化合物11を酢酸エチルによる再結晶によって精製すると化合物11(160g)が得られた。

10

【0156】

工程2. tert-ブチル4-クロロ-3-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イルカルバメート(化合物12)の調製

THF(15ml)中化合物11(2.01g、8.80mmol)を-78℃に冷却し、次いで、これにn-BuLi(12ml、19.26mmol)を滴加した。反応混合物を-70℃に加温し、更に30分間維持した。エチレンオキシド(1.93g、43.75mmol)を-70℃で反応混合物に添加し、一晩攪拌して室温に加温した。反応物を水(1ml)でクエンチし、酢酸エチル(100ml)及び食塩水(100ml)で抽出した。有機層を分離し、乾燥させた。有機層を濃縮すると、化合物12が黄色固体(2.0g)として得られた。

20

【0157】

工程3. tert-ブチル4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(化合物13)の調製

化合物12(1.37g、5.04mmol)をTHF(20ml)に溶解し、これにPh₃P(1.59g、6.05mmol)を添加した。DEAD(1.07g、6.06mmol)を0℃で反応混合物に滴加し、次いで、室温にゆっくり加温した。濃縮後、反応混合物をシリカゲルカラムによって精製すると化合物13が白色固体(1.15g)として得られた。

【0158】

工程4. 化合物14の調製

化合物13(1.15g、4.53mmol)及び4-アミノ-2-フルオロ-フェノール(1.15g、9.06mmol)をDMF(20ml)に溶解し、次いで、これに炭酸セシウム(4.43g、13.59mmol)を添加した。反応混合物を一晩125℃に加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機相を回収し、真空中で濃縮させると化合物14が固体(0.80g)として得られた。

30

【0159】

工程5. 化合物15の調製

化合物14(4.00g、11.6mmol)及び酸1(2.97g、12.8mmol)をDCM(60ml)に溶解し、引き続いてHATU(5.29g、13.9mmol)及びTEA(3.52g、34.8mmol)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、酢酸エチル及び水で希釈した。有機相を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。全ての有機層を合わせ、乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物をゲルカラムで精製すると化合物15が淡黄色固体(4.8g)として得られた。

40

【0160】

工程6. 生成物1の調製

化合物15(3.5g)をDCM(15ml)とトリフルオロ酢酸(15ml)の混合物に添加し、反応を室温で3時間継続した。反応混合物を真空中で濃縮させると、生成物1が薄紅色固体(2.46g)として得られた。MS: 461(M+H)⁺.HNMR(DMSO-d₆): 13.14(s, 1H), 12.68(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.96-8.00(dd, 1H, J=9

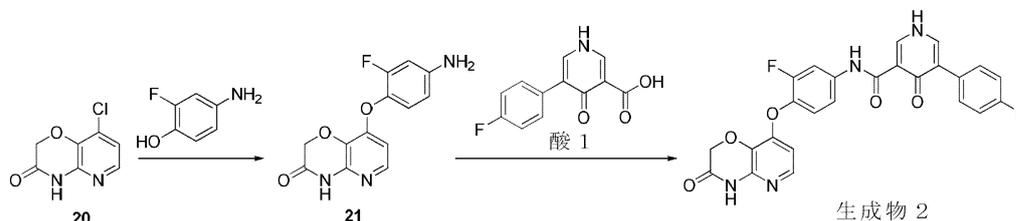
50

.60Hz 1.80Hz) , 7.68-7.72 (m , 2H) , 7.61-7.62 (d , 1H , J=4.50 Hz) , 7.39-7.42 (dd , 1H , J=6.60 Hz 1.20Hz) , 7.20-7.29 (m , 3H) , 6.48 (s , 1H) , 5.90-5.91 (d , 1H , J =4.50 Hz) , 3.45-3.49 (m , 2H) , 2.83-2.89 (m , 2H) .

【 0 1 6 1 】

実施例 2

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(生成物2)



10

工程 1 . 化合物 2 1 の調製

化合物 2 0 (1 8 4 m g 、 1 . 0 m m o l) 、 2 - フ ル オ ロ - 4 - ア ミ ノ - フェ ノール (1 9 0 m g 、 1 . 5 m m o l) 及 び 炭 酸 セ シ ウ ム (6 5 2 m g 、 2 . 0 m m o l) を N - メ チ ル ピ ロ リ ド ン (3 m l) に 混 合 し た 。 反 応 混 合 物 を N₂ 下 で 一 晩 1 8 0 に 加 熱 し た 。 次 い で 、 反 応 混 合 物 を 水 (5 0 m l) に 添 加 し 、 酢 酸 エ チ ル (1 0 0 m l) で 抽 出 し た 。 有 機 相 を 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し 、 引 き 続 い て フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム で 精 製 す る と 化 合 物 2 1 (1 0 5 m g) が 得 ら れ た 。

20

【 0 1 6 2 】

工程 2 . 生 成 物 2 の 調 製

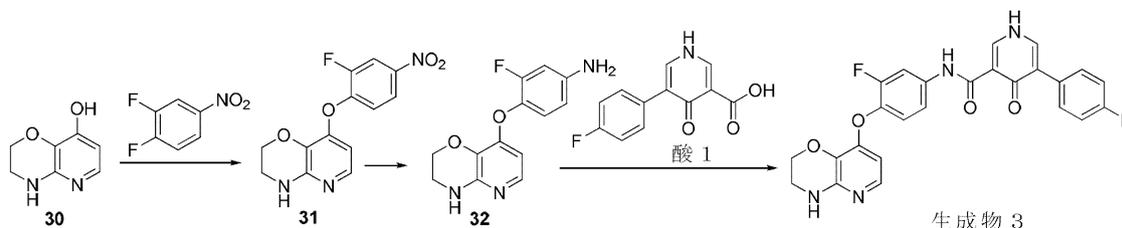
H A T U (7 6 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 D I P E A (2 6 m g 、 0 . 2 m m o l) 及 び 酸 1 (2 5 . 6 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を 0 で D C M (3 m l) に 混 合 し 、 1 5 分 間 攪 拌 し 、 引 き 続 い て 化 合 物 2 1 (2 7 m g 、 0 . 1 m m o l) を 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 4 時 間 攪 拌 し た 。 濃 縮 後 、 反 応 混 合 物 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム で 精 製 す る と 生 成 物 2 (1 6 m g) が 得 ら れ た 。 M S : 4 9 1 (M + H)⁺ .

30

【 0 1 6 3 】

実施例 3

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(生成物3)



40

工程 1 . 化 合 物 3 1 の 調 製

化 合 物 3 0 (1 . 5 2 g 、 1 0 m m o l) 、 3 , 4 - ジ フ ル オ ロ ニ ト ロ ベ ン ゼ ン (1 . 7 5 g 、 1 1 m m o l) 及 び 炭 酸 セ シ ウ ム (3 . 6 0 g 、 1 1 m m o l) を D M F (1 5 m l) に 混 合 し 、 室 温 で 一 晩 攪 拌 し た 。 T L C に よ っ て 監 視 さ れ る 完 了 後 に 、 反 応 混 合 物 を 水 (4 0 0 m l) に 添 加 し 、 酢 酸 エ チ ル (8 0 0 m l) で 抽 出 し た 。 水 性 層 を 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 全 て の 有 機 層 を 合 わ せ 、 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 乾 燥 さ せ た 。 濃 縮 後 、 残 留 物 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム で 精 製 す る と 化 合 物 3 1 (2 . 2 0 g) が 得 ら れ た 。

【 0 1 6 4 】

工程 2 . 化 合 物 3 2 の 調 製

50

化合物 31 (2.20 g) を、5% Pd/C (0.8 g) とメタノール (100 ml) の混合物に添加した。得られた混合物を、出発材料が存在しなくなるまで H₂ 下で攪拌した。次いで、反応混合物を濾過して Pd/C を除去した。濾液を濃縮すると化合物 32 (1.60 g) が得られた。

【0165】

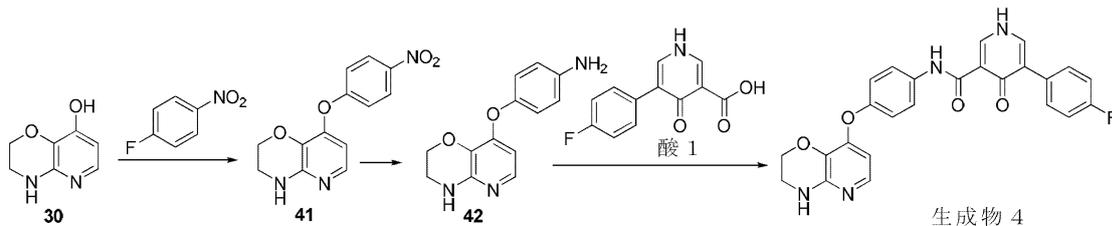
工程 3 . 生成物 3 の調製

実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 3 を合成する。MS : 477 (M + H)⁺。

【0166】

実施例 4

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (生成物 4)



10

20

実施例 3 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の化合物 42 を合成する。

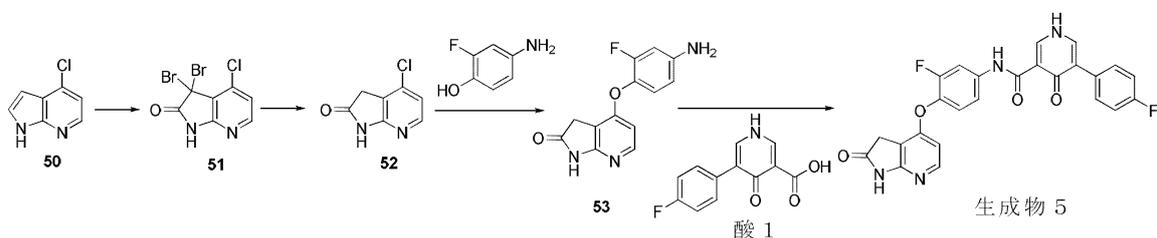
【0167】

実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 4 を合成する。MS : 459 (M + H)⁺。

【0168】

実施例 5

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (生成物 5)



30

工程 1 . 化合物 51 の調製

化合物 50 (3.0 g, 20 mmol) を tert-ブチルアルコール (200 ml) に溶解し、これにピリジニウムトリプロミド (21.5 g, 67 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、引き続いて真空中で濃縮した。残留物を抽出及び再結晶によって精製すると化合物 51 (3.60 g) が得られた。

【0169】

工程 2 . 化合物 52 の調製

化合物 51 (3.6 g) をアルコール (50 ml) に溶解し、これに酢酸 (2.0 ml) をゆっくり添加した。反応物を完了するまで加熱還流した。反応混合物の濾過を使用して固体を除去し、濾液を真空中で濃縮すると化合物 52 (1.12 g) が得られた。

【0170】

40

50

工程 3 . 化合物 5 3 の調製

化合物 5 2 (1 . 1 2 g 、 6 6 m m o l) 、フルオロ-4-アミノフェノール (9 3 0 m g 、 7 3 m m o l) 及び炭酸セシウム (4 . 3 0 m g 、 1 3 2 m m o l) を D M S O (1 5 m l) に混合し、N₂ 下で一晩 1 3 5 に加熱した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、乾燥させた。有機層を蒸発させると化合物 5 3 (6 6 0 m g) が得られた。

【 0 1 7 1 】

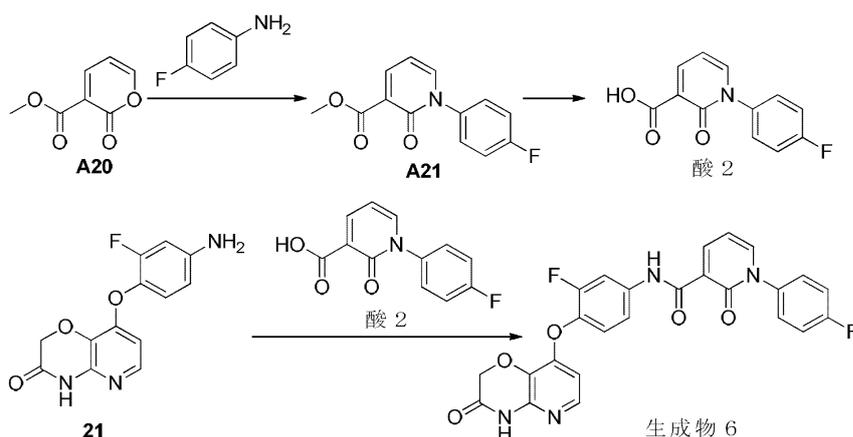
工程 4 . 生成物 5 の調製

実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 5 を合成する。MS : 4 7 5 (M + H) ⁺。

【 0 1 7 2 】

実施例 6

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (生成物 6)



工程 1 . A 2 1 の調製

A 2 0 (3 . 1 0 g) を D M F (2 5 m l) に溶解し、0 に冷却し、これに 4-フルオロアニリンを添加した。反応を 0 で 7 時間継続し、引き続いて E D C . H C l (5 . 4 0 g) 及び D M A P (0 . 6 1 g) を添加し、一晩攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した。乾燥させた後、溶媒を蒸発によって除去すると A 2 1 (2 . 8 0 g) が得られた。

【 0 1 7 3 】

工程 2 . 酸 2 の調製

A 2 1 (2 . 6 1 g) を N a O H 溶液 (1 . 6 0 g N a O H 及び 4 0 m l 水) 及びメタノール (8 m l) に混合した。次いで、反応混合物を攪拌し、1 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物を p H = 1 に調整した。得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、引き続いて乾燥させると酸 2 (2 . 2 5 g) が得られた。

【 0 1 7 4 】

工程 3 . 生成物 6 の調製

酸 1 の代わりに酸 2 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 6 を合成する。MS : 4 9 1 (M + H) ⁺。

【 0 1 7 5 】

実施例 7

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (生成物 7)

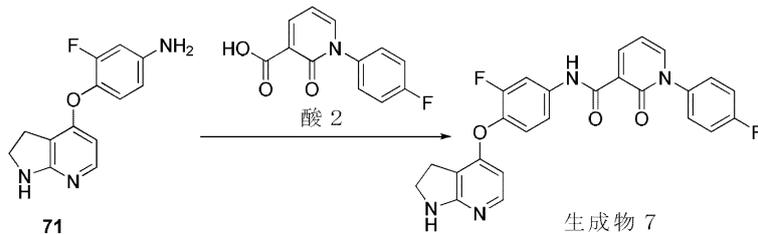
10

20

30

40

50



化合物 14 を脱 Boc 保護することによって化合物 71 を得た。

【 0 1 7 6 】

10

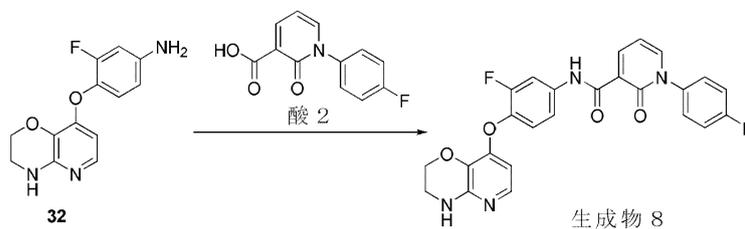
酸 1 の代わりに酸 2 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 7 を合成する。MS: 461(M+H)⁺. HNMR (DMSO-d₆): 12.10 (s, 1H), 8.57-8.59 (dd, 1H, J=5.40Hz 1.50Hz), 8.13-8.15 (dd, 1H, J=5.10Hz 1.80Hz), 7.99-8.03 (dd, 1H, J=9.60Hz 1.65Hz), 7.60-7.64 (m, 4H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.31-7.36 (t, 1H, J=13.50Hz), 6.72-6.75 (t, 1H, J=10.20 Hz), 6.10-6.11 (d, 1H, J=5.10Hz), 3.62-3.66 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 2H).

【 0 1 7 7 】

実施例 8

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (生成物 8)

20



酸 1 の代わりに酸 2 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 8 を合成する。MS: 477(M+H)⁺. HNMR(DMSO-d₆): 12.03 (s, 1H), 8.56-8.59 (dd, 1H, J=5.40Hz 1.65Hz), 8.11-8.13 (dd, 1H, J=4.80Hz 1.50Hz), 7.93-7.97 (dd, 1H, J=9.90Hz 1.80Hz), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 4H), 7.12-7.16 (t, 1H, J=13.80Hz), 6.81 (s, 1H), 6.70-6.74 (t, 1H, J=10.50Hz), 6.00 (ms, 1H), 4.11-4.16 (m, 2H), 3.41-3.42 (m, 2H).

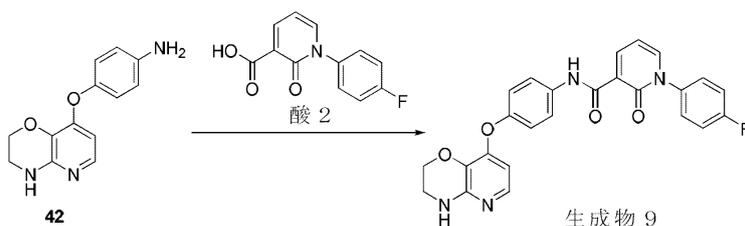
30

【 0 1 7 8 】

実施例 9

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (生成物 9)

40



酸 1 の代わりに酸 2 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 9 を合成する。MS: 459(M+H)⁺. HNMR(DMSO-d₆): 11.90 (s, 1H), 8

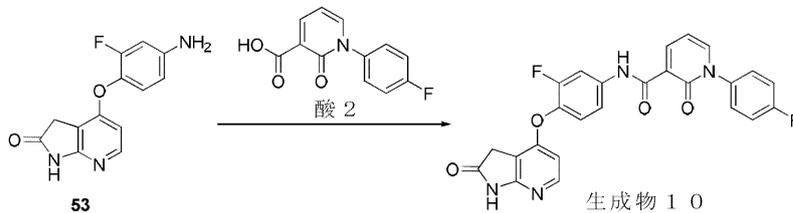
50

.56-8.58 (dd, 1H, J=5.40 Hz 1.50 Hz), 8.09-8.11 (dd, 1H, J=4.8 Hz 1.5 Hz), 7.67-7.71 (d, 2H, J=6.90 Hz), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.47-7.48 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.40-7.44 (t, 2H, J=13.20 Hz), 6.99-7.01 (d, 2H, J=6.90 Hz), 6.80 (s, 1H), 6.69-6.73 (t, 1H, J=10.20 Hz), 6.07-6.08 (d, 1H, J=4.20 Hz), 4.08-4.10 (m, 2H), 3.40-3.41 (m, 2H).

【0179】

実施例 10

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (生成物 10)

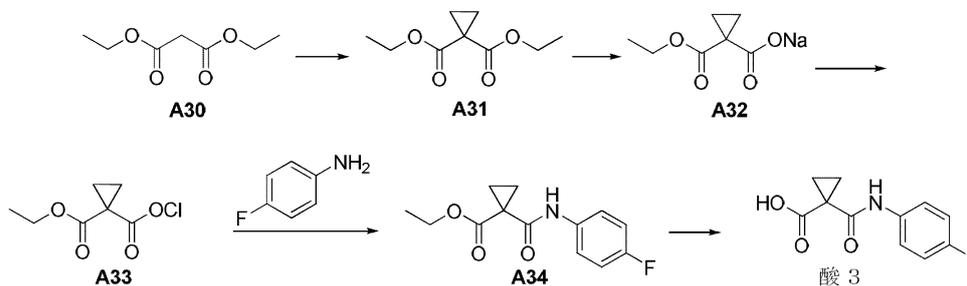
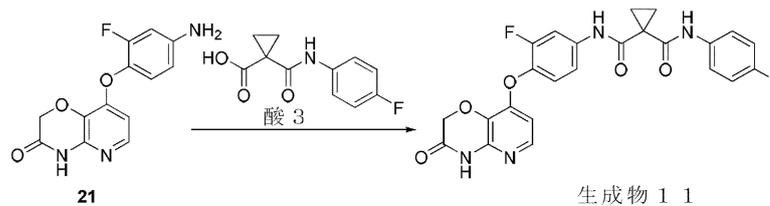


酸 1 の代わりに酸 2 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 10 を合成する。MS: 475 (M + H)⁺。

【0180】

実施例 11

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (生成物 11)



工程 1 . A 3 1 の調製

マロン酸ジエチル (33.01 g)、1,2-ジクロロエタン (40.38 g)、TBA B (2.09 g)、ベンゼン (100 ml)、炭酸カリウム (72.50 g) 及び水 (1.00 ml) を 500 ml フラスコに添加し、一晚 115 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、引き続いてフラッシュカラムで精製すると A 3 1 (24.80 g) が得られた。

【0181】

工程 2 . A 3 2 の調製

A 3 1 (24.80 g) を 0 でエタノール (150 ml) 及び NaOH 溶液 (100 H₂O 中 5.08 g) と混合した。反応混合物を一晚攪拌し、室温にゆっくり加温した。次いで、エタノールを蒸発させ、エーテルで洗浄すると A 3 2 (20.45 g) が得られ

10

20

30

40

50

た。

【0182】

工程3．A33の調製

A32 (20.45 g) 及び塩化チオニル (150 ml) を混合し、2時間還流した。次いで、TLCによって監視される反応の完了後に、塩化チオニルを蒸発させた。得られた固体をDCMで洗浄するとA33が得られた。

【0183】

工程4．A34の調製

DCM (100 ml) 中A33 (工程3から) を0 でp-フルオロアニリン (16.05 g)、TEA (40 ml) 及びDCM (200 ml) の溶液にゆっくり添加した。反応混合物を一晚攪拌し、室温にゆっくり加温した。水 (150 ml) を添加することによって反応物をクエンチした。次いで、有機相を希HClで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュカラムで精製するとA34 (20.23 g) が得られた。

【0184】

工程5．酸3の調製

A34 (19.40 g) をエタノール (100 ml) 及び2N NaOH溶液 (200 ml) と混合した。反応混合物を65 に加熱し、1時間攪拌した。反応混合物を10未満に冷却し、濃HCl (50 ml)、酢酸エチル (200 ml) 及び水 (300 ml) の混合物にゆっくり添加した。有機層を分離し、食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空中で有機溶媒を蒸発させると酸3 (16.21 g) が得られた。

【0185】

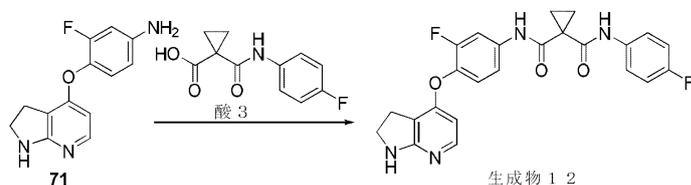
工程6．生成物11の調製

酸1の代わりに酸3を用いて実施例2について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物11を合成する。MS: 481 (M+H)⁺。

【0186】

実施例12

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (生成物12)

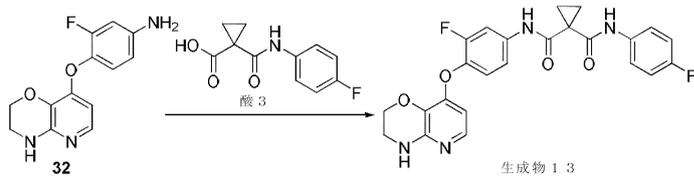


酸1の代わりに酸3を用いて実施例2について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物12を合成する。MS: 451 (M+H)⁺. HNMR (DMSO-d₆): 10.30 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.79-7.82 (d, 1H, J=10.20Hz), 7.56-7.78 (m, 3H), 7.40-7.42 (d, 1H, J=6.30 Hz), 7.21-7.26 (t, 1H, J=13.50Hz), 7.12-7.17 (t, 2H, J=13.20Hz), 6.90-6.95 (t, 1H, J=13.80Hz), 6.36-6.48 (m, 3H), 5.80-5.86 (dd, 1H, J=12.00Hz, 4.5Hz), 5.39 (s, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H)

【0187】

実施例13

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (生成物13)

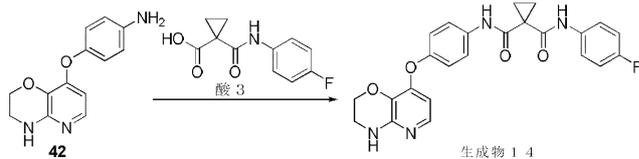


酸 1 の代わりに酸 3 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 1 3 を合成する。MS : 467 (M + H)⁺。

【 0 1 8 8 】

実施例 1 4

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (生成物 1 4)

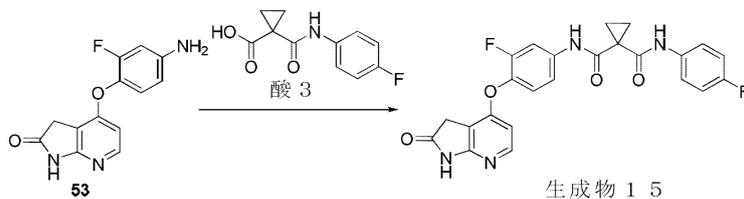


酸 1 の代わりに酸 3 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 1 4 を合成する。MS: 449(M+H)⁺. HNMR(DMSO-d₆): 10.04-10.07 (d, 2H, J=9.30Hz), 7.59-7.64 (m, 4H), 7.46-7.47 (d, 1H, J=4.20Hz), 7.12-7.16 (t, 2H, J=13.50 Hz), 6.96-6.98 (d, 2H, J=6.90Hz), 6.78 (s, 1H), 6.02-6.03 (d, 1H, J=4.20 Hz), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.40-3.43 (m, 2H), 1.44 (s, 4H)。

【 0 1 8 9 】

実施例 1 5

N-(3-フルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (生成物 1 5)

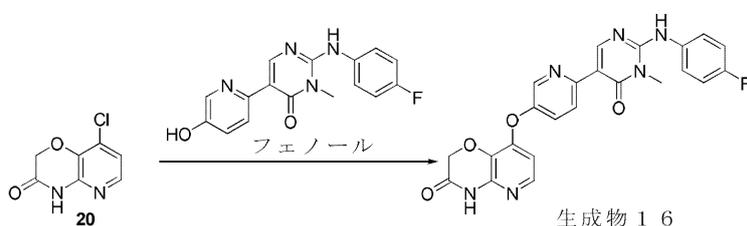


酸 1 の代わりに酸 3 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 1 5 を合成する。MS : 465 (M + H)⁺。

【 0 1 9 0 】

実施例 1 6

8-(6-(2-(4-フルオロフェニルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (生成物 1 6)



10

20

30

40

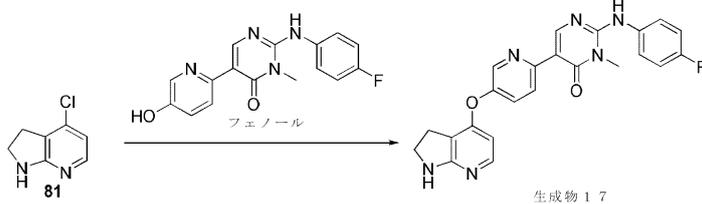
50

酸 1 の代わりにフェノールを用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 16 を合成する。MS : 461 (M + H)⁺。

【0191】

実施例 17

5-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン(生成物 17)



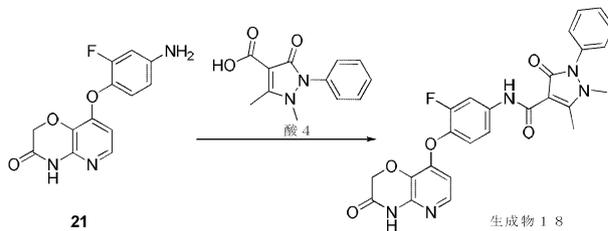
10

酸 1 の代わりにフェノールを用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 17 を合成する。MS : 431 (M + H)⁺。

【0192】

実施例 18

N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(生成物 18)



20

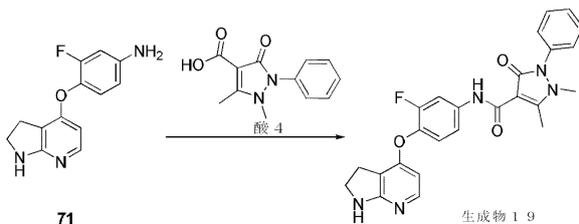
酸 1 の代わりに酸 4 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 18 を合成する。MS : 490 (M + H)⁺。

30

【0193】

実施例 19

N-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(生成物 19)



40

酸 1 の代わりに酸 4 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 19 を合成する。MS: 460(M+H)⁺. HNMR(DMSO-d₆): 10.91 (s, 1H), 7.88-7.95 (dd, 1H, J=10.50Hz 1.50Hz), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.52-7.53 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.93-5.95 (d, 1H, J=4.50 Hz), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)

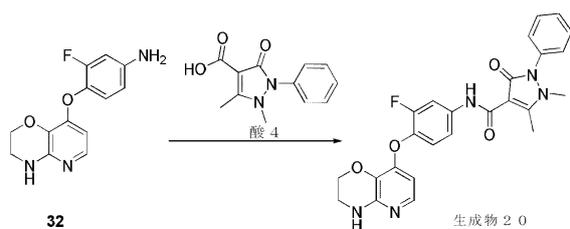
【0194】

実施例 20

N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-

50

フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(生成物20)



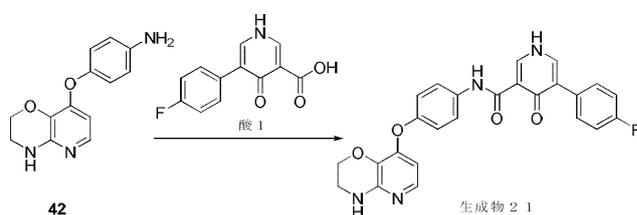
酸 1 の代わりに酸 4 を用いて実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 20 を合成する。MS: 476(M+H)⁺. HNMR(DMSO-d₆): 10.87 (s, 1H), 7.86-7.90 (dd, 1H, J=9.60Hz 1.50Hz), 7.42-7.61 (m, 6H), 7.12-7.26 (m, 2H), 6.897 (s, 1H), 5.99-6.00 (d, 1H, J=4.2Hz), 4.12-4.14 (m, 2H), 3.42-3.43 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

10

【 0 1 9 5 】

実施例 2 1

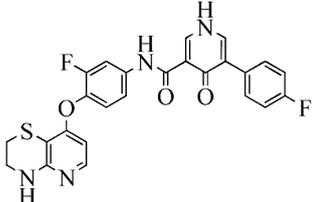
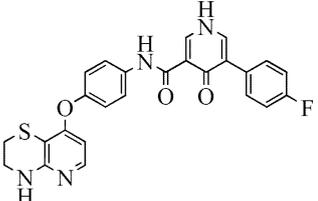
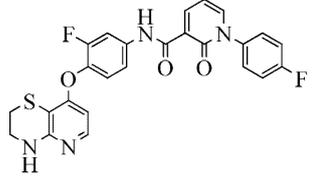
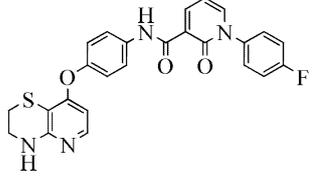
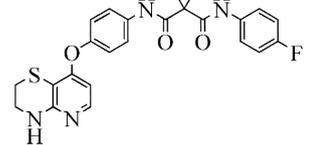
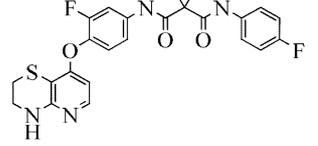
N-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(生成物21)



20

実施例 2 について記載されているのと同様の順序及び条件を用いて所望の生成物 21 を合成する。MS: 459 (M+H)⁺.

【 0 1 9 6 】

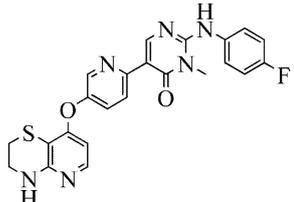
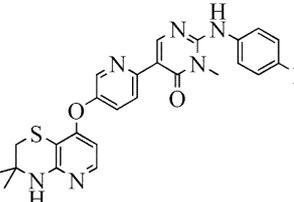
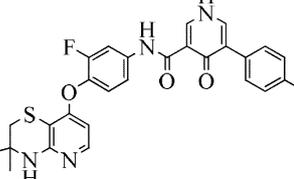
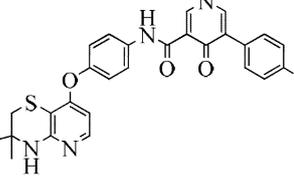
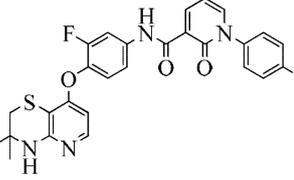
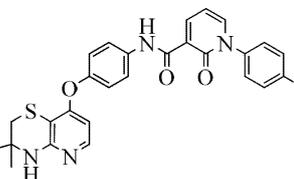
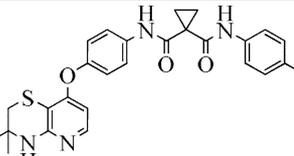
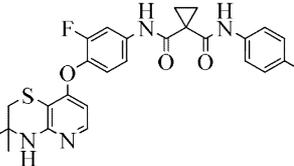
実施例番号	化学名	構造	物理的データ (MS) (M+H) ⁺
22	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		493
23	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド		475
24	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		493
25	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド		475
26	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド		465
27	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド		483

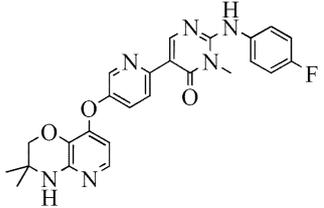
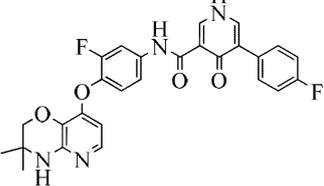
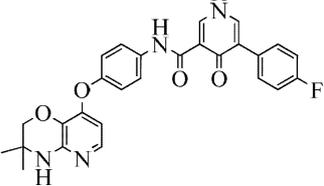
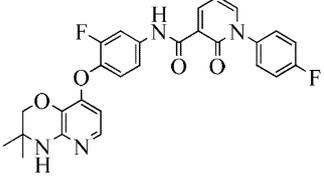
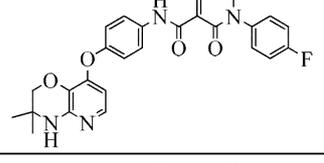
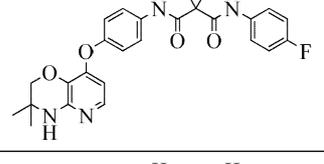
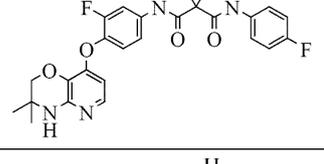
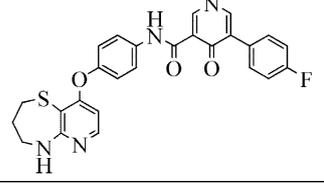
10

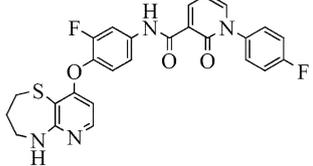
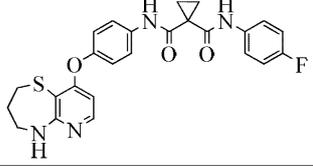
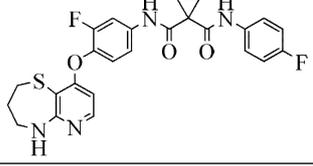
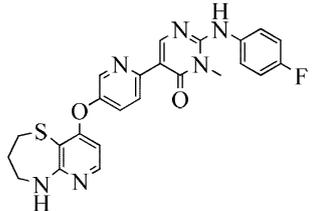
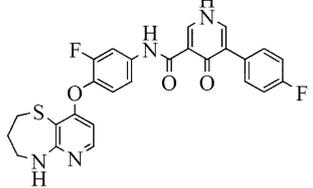
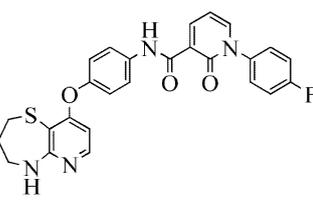
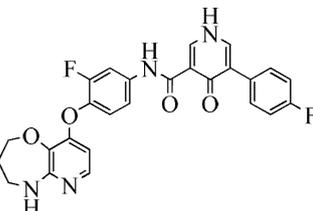
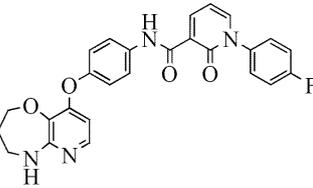
20

30

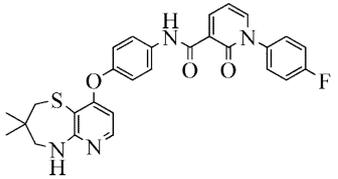
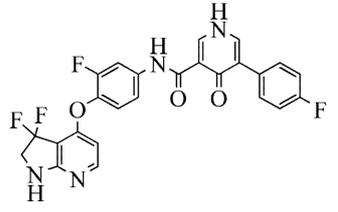
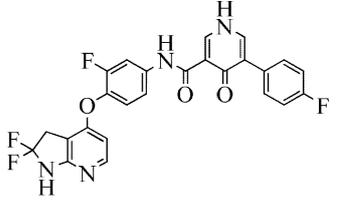
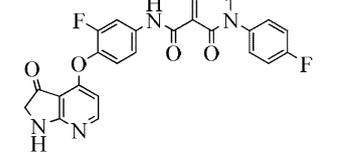
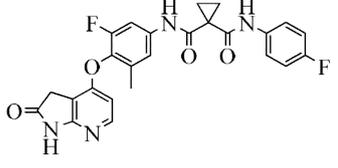
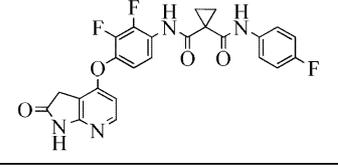
40

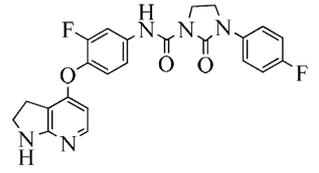
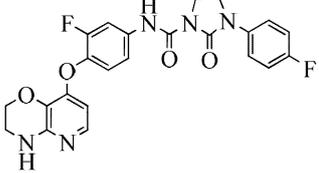
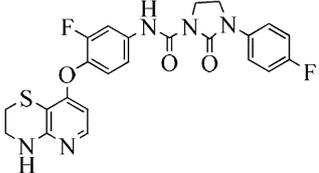
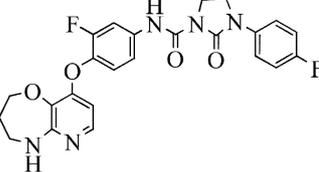
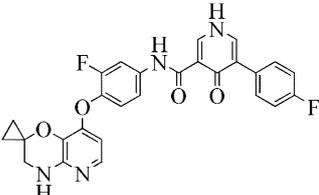
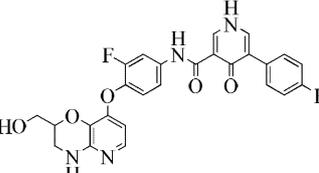
28	5-[5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		463	
29	5-[5-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		491	10
30	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		521	
31	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド		503	20
32	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		521	
33	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド		503	30
34	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド		493	
35	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド		511	40

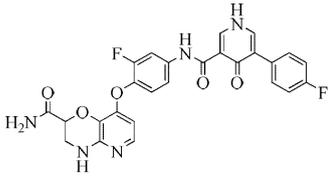
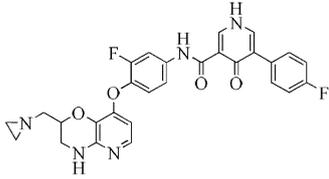
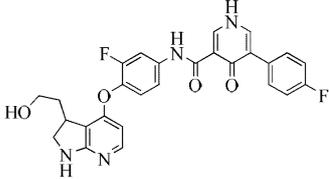
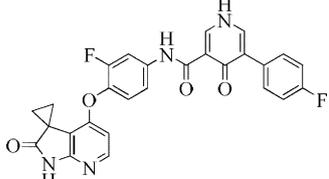
36	5-[5-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		475	
37	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		505	10
38	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド		487	
39	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		505	20
40	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド		487	
41	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド		477	30
42	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド		495	
43	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		489	40

44	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		507	10
45	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		479	
46	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		497	
47	2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン		477	20
48	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		507	30
49	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		489	
50	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		491	
51	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテ		473	

	ン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド			
52	2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-5-[5-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-ピリジン-2-イル]-3H-ピリミジン-4-オン		461	
53	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		481	10
54	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		463	20
55	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		491	30
56	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		473	
57	N-(4-(3,4-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		501	40

58	1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(7,7-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		517	
59	5-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		497	10
60	N-(4-(2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		497	20
61	N-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		475	30
62	N-(3-フルオロ-5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド		479	
63	シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[2,3-ジフルオロ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド		483	40

64	3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(2,3-ジ-ヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		452	10
65	3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジ-ヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		468	
66	3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[4-(3,4-ジ-ヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-8-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド		484	
67	3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-1,9-ジアザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド		482	30
68	N-(4-(3',4'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン]-8'-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		503	
69	N-(3-フルオロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		507	

70	8-(2-フルオロ-4-(5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)フェノキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-2-カルボキサミド		520
71	N-(4-(2-(アジリジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-8-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		532
72	N-(3-フルオロ-4-(3-(2-(ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		505
73	N-(3-フルオロ-4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4'-イルオキシ)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		501

10

20

30

【0197】

薬理学的試験

以下のアッセイは、本発明の一定の化合物が、インビトロでc-Metリン酸化を強力に阻害し、インビボでc-Metを強力に阻害し、かつ一定の異種移植モデルで用量依存的抗腫瘍活性を有することを証明する。

【0198】

生物学的アッセイ

Met(h)を8mM MOPS pH7.0、0.2mM EDTA、250μM KKKSPGEYVNI EFG、10mM 酢酸Mg、[³³P-ATP] (特異的活性約500cpm/pmol、必要に応じた濃度)及び0.2μM試験化合物と共にインキュベートする。MgATP混合物を添加することによって反応を開始する。室温で40分間インキュベートした後、3%リン酸溶液を添加することによって反応を停止する。次いで、反応物10μLをP30フィルタマット上にスポットし、乾燥及びシンチレーション計測前に、75mMリン酸中で5分間3回及びメタノール中で1回洗浄する。このアッセイをMilliporeによって行う。実験を2連で行う。コントロール試料(DMSO)についての値を100%に設定し、化合物処理試料についての値を、コントロール試料に対する活性として表した。

40

50

表 1

実施例	活性(コントロール)%
1 @0.2 μ M	1
3 @0.2 μ M	6
7 @0.2 μ M	11
9 @0.2 μ M	6
12 @0.2 μ M	15
19 @0.2 μ M	51
20 @0.2 μ M	45
56 @0.2 μ M	2

10

【0199】

細胞増殖分析

細胞増殖分析をMTSアッセイプロトコルによって行った。手短に言えば、U87-MG細胞をEMEM培地で培養し、EBC-1細胞及びSNU-5細胞をMEM培地で培養し、MKN45細胞、NCI-H1975細胞及びNCI-H1993細胞をRPMI1640培地で培養し、A549細胞をマッコイ5a培地で培養する。全ての細胞を温度37、5%CO₂及び湿度95%において、10%FBSを補足した培地で培養する。全ての培養培地をGIBCO(米国)から購入する。細胞をそれぞれ対数増殖期中に収集し、血球計数器で計数する。細胞生存率は、トリパンブルー排除により98%超である。それぞれの培地で細胞濃度を 2.22×10^5 又は 1.11×10^5 又は 5.56×10^4 個細胞/mlに調節する。90 μ l細胞懸濁液を96ウェルプレート(各細胞濃度について3連)に添加し、最終細胞密度を 2×10^4 又は 1×10^4 又は 5×10^3 個細胞/ウェルとする。5 $\times 10^3$ 個細胞/ウェルの密度を本発明者らの最初の試験に使用する。適当な細胞密度を、本発明者らの最初の試験の結果に従って決定及び調節する。翌日、試験物又は陽性薬剤をストック溶液としてDMSO又はPBSで溶解する。2 μ l薬剤溶液を1ml培養培地に分配する。古い培地を捨てた後に、200 μ l薬剤培地を96ウェルプレート(各薬剤濃度について3連)に添加する。薬剤の最終濃度は0、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30又は100 μ Mとなる。プレートを更に7日間培養し、次いで、MTSアッセイの手段によって測定する。使用直前にMTS/PMS溶液を調製し、混合物20 μ lを、100 μ l培養培地を含有する96ウェルアッセイプレートの各ウェルにピペットで入れる(最終反応体積は120 μ lである)。プレートを、加湿した5%CO₂雰囲気中、37で1-4時間インキュベートする。Victor X5マイクロプレート分光光度計を用いて490nmで吸光度を記録する。

20

30

表 2

実施例	IC ₅₀ (μ M)						
	U87-MG	EBC-1	MKN45	NCI-H1975	A549	NCI-H1993	SNU5
1	3.4	0.06	0.4	13.0	15.4	0.4	0.9
3	6.3	0.4	6.2	14.6	20.1	1.5	3.1
7	5.1	9.4	6.7	17.8	23.3	4.6	7.8
9	5.5	0.6	1.3	8.3	15.7	7.9	2.9
12	3.8	11.1	11.5	23.2	20.6	9.2	9.3
56	4.7	0.1	1.2	14.3	18.1	0.7	1.7

40

【0200】

異種移植片腫瘍モデル

ヒト非小細胞肺癌細胞A549、ヒト胃癌細胞MKN45及びヒト肺扁平上皮癌細胞EBC-1を培地に増殖させ、収集し、BALB/cヌードマウスの右側腹部に皮下注射する。試験化合物を適当なピペクルに調製し、腫瘍が定着したら(移植後6-10日)経口経管栄養によって投与する。処理の経過中1週間に2回行う腫瘍体積測定によって腫瘍反

50

応を決定する。処理群とビヒクルコントロール群を比較することによって、腫瘍体積阻害（増殖阻害％）を計算する。体重を毒性の一般的測定値としてとる。実施例1の化合物は、これらのモデルにおいて優れた抗腫瘍活性を示す。例えば、60及び120mg/kg（1日4回×24）で投与すると、実施例1はそれぞれA549腫瘍の76.6%及び96.7%の増殖阻害をもたらすことができる。60及び120mg/kg（1日4回×22）で投与すると、実施例1はそれぞれMKN45腫瘍の38.9%及び71.9%の増殖阻害をもたらすことができる。40及び80mg/kg（1日4回×17）で投与すると、実施例1はそれぞれEBC-1腫瘍の56.5%及び100%の増殖阻害をもたらすことができる。

【0201】

c-Met 関連腫瘍及び異種移植モデル c-Met 過剰発現は、肺、乳房、結腸直腸、胃、腎臓、膵臓、頭部及び頸部を含む多くのヒト腫瘍に一般的な特徴である（^{1, 2}）。キナーゼドメインにおける c-Met 活性化突然変異が、遺伝性乳頭状腎細胞癌、小児肝細胞癌及び胃癌などのいくつかの腫瘍の原因として意味づけられている（³⁻⁶）。Pfizer 製の c-Met 阻害剤は、U87MG、GTL16、H441、Caki-1 及び PC3 を含む多くのヒト異種移植片腫瘍で抗腫瘍効果を示した（⁷）。

1. Christinsen, JG., Burrows, J., 及び Salgia, R. *Cancer Letters* 225: 1-26, 2005.

2. Birchmeier, C, Birchmeier, W., Gherardi, E., 及び Vande Woude, GF. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 915-925, 2003.

3. Di Renzo, MF., Olivero, M., Martone, T. 等 *Oncogene* 19: 1547-1555, 2000.

4. Lee, JH., Han, SU, Cho, H. 等 *Oncogene* 19: 4947-4953, 2000.

5. Ma, PC, Kijima, T., Maulik, G. 等 *Cancer Res* 63: 6272-6281, 2003. 6. Park, WS., Dong, SM., Kim, SY. 等 *Cancer Res* 59: 307-310, 1999.

6. Schmidt, L., Duh, FM., Chen, F., 等 *Nat Genet* 16: 68-73, 1997.

7. Zou, HY., Li, Qiuhua., Lee, JH., 等 *Cancer Res* 67: 4408-4417, 2007.

【0202】

本発明の化合物は、好ましくは種々の経路によって投与される薬学的組成物として製剤化される。最も好ましくは、このような組成物は経口投与のためのものである。このような薬学的組成物及び同組成物を調製する方法は当技術分野で周知である。例えば、REMI- 30
NGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro 等編, 第19版, Mack Publishing Co., 1995) を参照されたい。式 I の化合物は一般的に広範な投与量範囲にわたって有効である。

【0203】

例えば、1日当たりの投与量は、通常は約1mgから約200mg一日総投与量、好ましくは1mgから150mg一日総投与量、より好ましくは1mgから50mg一日総投与量の範囲に入る。いくつかの例では、上記範囲の下限未満の投与量レベルで十分以上であり得る一方、他の場合では、更に多い用量が使用され得る。上記投与量範囲は、本発明の範囲を限定することを何ら意図していない。実際に投与される化合物の量は、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物（一又は複数）、個々の患者の年齢、体重及び応答、並びに患者の症状の重症度を含む関連する状況に照らして医師によっ 40
て決定されることが理解される。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/542 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/554 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/542
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/554
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/553
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
C 0 7 D	471/10 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
C 0 7 D	498/10 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/10 1 0 1
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	C 0 7 D	498/04 1 1 2 T
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	C 0 7 D	498/10 S
		A 6 1 P	35/04
		A 6 1 P	35/02
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 フー, シャオジン
中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニク ユニバーシティ ソフトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29
- (72)発明者 ワン, フェイ
中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニク ユニバーシティ ソフトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29
- (72)発明者 シュイ, チークオ
中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニク ユニバーシティ ソフトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29
- (72)発明者 ワン, イェンピン
中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニク ユニバーシティ ソフトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29
- (72)発明者 ワン, インシアン
中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニク ユニバーシティ ソフトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 特表2012-505874(JP,A)
特表2010-507618(JP,A)
特表2008-539275(JP,A)
特表2008-504367(JP,A)
特表2008-505181(JP,A)
Zhang, Donglu; Flint, Oliver; Wang, Lifei; et.al, Cytochrome P450 11A1 Bioactivation o

f a Kinase Inhibitor in Rats: Use of Radioprofiling, Modulation of Metabolism, and Adrenocortical Cell Lines to Evaluate Adrenal Toxicity, Chemical Research in Toxicology, 2012年 2月 1日, 25(3), 556-571, Figure 7 M1,M2

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)