

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5562858号
(P5562858)

(45) 発行日 平成26年7月30日(2014.7.30)

(24) 登録日 平成26年6月20日(2014.6.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4	(2006. 0 1)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4	1 0 8 A
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7	(2006. 0 1)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4	C S P
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2006. 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 7	
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2006. 0 1)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
A 6 1 P 3 5 / 0 2	(2006. 0 1)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	

請求項の数 11 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-528481 (P2010-528481)
(86) (22) 出願日	平成20年10月10日 (2008.10.10)
(65) 公表番号	特表2011-500545 (P2011-500545A)
(43) 公表日	平成23年1月6日 (2011.1.6)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/003439
(87) 国際公開番号	W02009/047522
(87) 国際公開日	平成21年4月16日 (2009.4.16)
審査請求日	平成23年8月31日 (2011.8.31)
(31) 優先権主張番号	0720038.9
(32) 優先日	平成19年10月12日 (2007.10.12)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)
(31) 優先権主張番号	60/979,589
(32) 優先日	平成19年10月12日 (2007.10.12)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504162110 アステックス、セラピューティックス、リ ミテッド A S T E X T H E R A P E U T I C S L I M I T E D
	イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロー ド、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、 4 3 6
(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

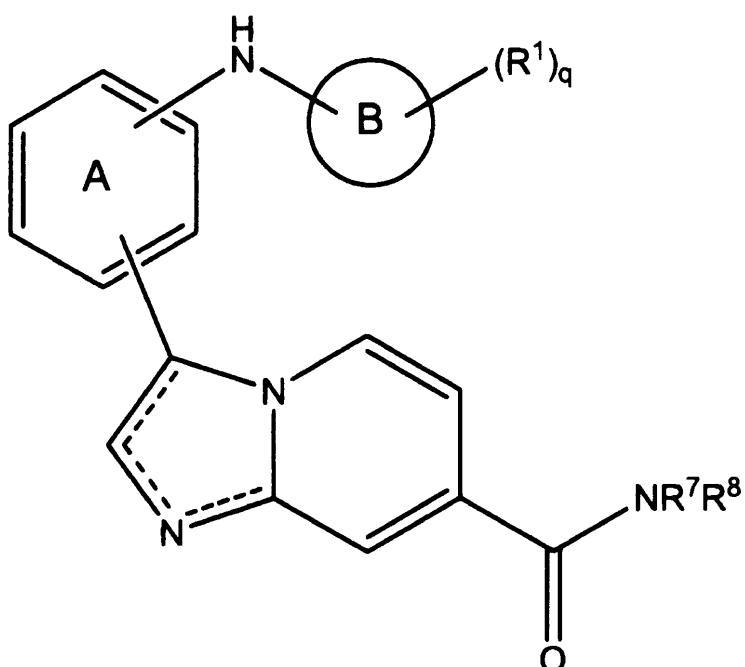
(54) 【発明の名称】タンパク質チロシンキナーゼインヒビターとしての二環式ヘテロ環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物 :

【化1】



(I)

〔上記式中、

----- は、単または二重結合を表すが、但し5員環系内における少なくとも一つの結合は二重結合であり、

環Aは、1、2、または3のR^a基によって場合により置換されている場合もあり、Bは、ヘテロ環式基を表し、該ヘテロ環式基は1、2、または3のR^a基により置換される場合もあり、

R^aは、ハロゲン、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₈シクロアルキル、C₃~₈シクロアルケニル、OR^x、O(CH₂)_nOR^x、ハロC₁~₆アルキル、ハロC₁~₆アルコキシ、C₁~₆アルカノール、=O、=S、ニトロ、Si(R^x)₄、(CH₂)_sCN、SR^x、SO₂R^x、S₂O₂R^x、COR^x、(CR^xR^y)_sCOOR^z、(CH₂)_sC(=O)R^x、(CH₂)_sNR^xR^y、(CH₂)_sNR^xCOR^y、(CH₂)_sNR^xSO₂R^y、(CH₂)_sNH₂SO₂NR^xR^y、OC(=O)NR^xR^y、(CH₂)_sNR^xCO₂R^y、O(CH₂)_sCR^xR^y、(CH₂)_tOR^z、または(CH₂)_sSO₂NR^xR^y基を表し、R^x、R^y、およびR^zは、独立して、水素、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆アルカノール、ヒドロキシ、C₁~₆アルコキシ、ハロC₁~₆アルキル、CO₂(CH₂)_nC₁~₆アルコキシ、C₃~₈シクロアルキル、またはC₃~₈シクロアルケニルを表し、

R⁷およびR⁸は、独立して、水素、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₈シクロアルキル、C₃~₈シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式基、またはR⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、該C₁~₆アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は1、2、または3のR^b基により置換される場合もあり、

R¹およびR^bは、独立して、R^a基またはY炭素環式もしくはZヘテロ環式基を表し、ここで該炭素環式およびヘテロ環式基は1、2、または3のR^a基により置換される場合もあり、

30

40

50

YおよびZは、独立して、結合、CO(C_{H₂})_s、COO、(C_{H₂})_n、NR^x(C_{H₂})_s、(C_{H₂})_sNR^x、CONR^x、NR^xCO、SO₂NR^x、NR^xSO₂、NR^xCONR^y、NR^xC_SNR^y、O(C_{H₂})_s、(C_{H₂})_sO、S、SO、または(C_{H₂})_sSO₂を表し、

nは1～4の整数を表し、

sおよびtは、独立して、0～4の整数を表し、

qは0～2の整数を表す】

あるいはその薬学上許容される塩または溶媒和物。

【請求項2】

10

Bは、芳香族または非芳香族ヘテロ環式基を表し、

R^aは、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₈シクロアルケニル、OR^x、O(C_{H₂})_nOR^x、ハロC₁～₆アルキル、ハロC₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルカノール、=O、=S、ニトロ、(C_{H₂})_sCN、SR^x、SO₂R^x、SO₂R^x、COR^x、(CR^xR^y)_sCOOR^z、(C_{H₂})_sCONR^xR^y、(C_{H₂})_sNR^xR^y、(C_{H₂})_sNR^xCOR^y、(C_{H₂})_sNR^xCO₂R^y、O(C_{H₂})_sCR^xR^y(C_{H₂})_tOR^z、または(C_{H₂})_sSO₂NR^xR^y基を表し、

20

YおよびZは、独立して、結合、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、O(C_{H₂})_s、またはNH(C_{H₂})_nを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Bが5または6員单環式ヘテロ環式基である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

Bが、ピリジル、ピラジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、またはチアジアゾリルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

Bがチアジアゾリルである、請求項4に記載の化合物。

30

【請求項6】

qが0を表す、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁷およびR⁸がともにハロゲンまたはC₁～₆アルキルを表すか、またはR⁷およびR⁸の一方がハロゲンを表し、他方がC₁～₆アルキル(O^x基により置換される場合もある)、C₃～₈シクロアルキル、またはヘテロ環式を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

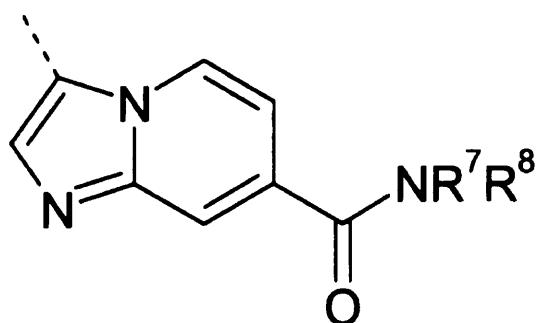
R⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、1、2、または3のR^b基によって場合により置換される場合もある、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項9】

下記環系を有する、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物：

【化2】



(j)

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の式(I)の化合物を含んでなる、医薬組成物。

【請求項11】

癌の予防または治療用の、請求項10に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【発明の背景】

【0001】

発明の分野

本発明は、新規二環式ヘテロ環式誘導体化合物、該化合物を含んでなる医薬組成物、および疾患、例えば癌の治療における該化合物の使用に関する。

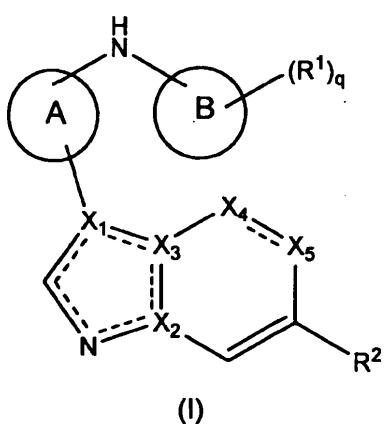
【発明の概要】

【0002】

本発明の第一の態様によれば、式(I)の化合物：

【化1】

30



〔上記式中、

X_1 、 X_2 、および X_3 は、各々独立して炭素または窒素から選択され、但し X_1 ～ X_3 の少なくとも一つは窒素を表し、 X_1 が窒素の場合 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 の少なくとも一つが窒素を表し、

X_4 は、 CR^3 、窒素、 NH 、または $C=O$ を表し、

X_5 は、 CR^6 、窒素、 NH 、または $C=O$ を表し、

但し X_1 ～ X_5 の3以下は窒素を表し、

-----は、単または二重結合を表すが、但し5員環系内における少なくとも一つの結合は二重結合であり、 X_4 または X_5 が $C=O$ を表す場合のみ X_4 と、 X_5 との間の結合が

40

50

単結合を表し、

R^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、シアノ、ハロ C_{1-6} アルキル、またはハロ C_{1-6} アルコキシを表し、

A は、1以上(例えば、1、2、または3)の R^a 基によって場合により置換されている場合もある、芳香族、非芳香族炭素環式、またはヘテロ環式基を表し、

B は、 V 炭素環式基または W ヘテロ環式基を表し、該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^a 基により置換される場合もあり、

R^6 は、ハロゲン、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $C-N$ 、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 $NHSO_2R^w$ 、 $CH=NOR^w$ 、または3~6单環式ヘテロ環式基であり、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロ環式基は1以上の R^a 基により置換される場合もあり、

R^e 、 R^f 、および R^w は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルを表し、

R^a は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 OR^\times 、 $O(CH_2)_nOR^\times$ 、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノール、=O、=S、ニトロ、 $Si(R^\times)_4$ 、 $(CH_2)_sCN$ 、 SR^\times 、 SO_R^\times 、 SO_2R^\times 、 COR^\times 、 $(CR^\times R^y)_sCOOR^z$ 、 $(CH_2)_sCONR^\times R^y$ 、 $(CH_2)_sNR^\times R^y$ 、 $(CH_2)_sNR^\times COR^y$ 、 $(CH_2)_sNR^\times SO_2R^y$ 、 $(CH_2)_sNHSO_2NR^\times R^y$ 、 $OCONR^\times R^y$ 、 $(CH_2)_sNR^\times CO_2R^y$ 、 $O(CH_2)_sCR^\times R^y$ 、 $(CH_2)_tOR^z$ 、または $(CH_2)_sSO_2NR^\times R^y$ 基を表し、

R^\times 、 R^y 、および R^z は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルカノール、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 $CO(CH_2)_nC_{1-6}$ アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} シクロアルケニルを表し、

R^2 は、 $CONR^7R^8$ 、 COR^\times 、または $COOR^z$ 基を表し、

R^7 および R^8 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式基、または R^7 および R^8 はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、該 C_{1-6} アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^b 基により置換される場合もあり、

R^1 および R^b は、独立して、 R^a 基または Y 炭素環式もしくは Z ヘテロ環式基を表し、ここで該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^a 基により置換される場合もあり、

V および W は、独立して、結合または $(CR^eR^f)_n$ 基を表し、

Y および Z は、独立して、結合、 $CO(CH_2)_s$ 、 COO 、 $(CH_2)_n$ 、 $NR^\times(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_sNR^\times$ 、 $CONR^\times$ 、 $NR^\times CO$ 、 SO_2NR^\times 、 $NR^\times SO_2$ 、 $NR^\times CONR^y$ 、 $NR^\times CSN$ 、 RY 、 $O(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_sO$ 、 S 、 SO 、または $(CH_2)_sSO_2$ を表し、

n は1~4の整数を表し、

s および t は、独立して、0~4の整数を表し、

q は0~2の整数を表す】

あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または誘導体が提供される。

【0003】

WO 01 / 38326号公報(Merck)、WO 2003 / 048132号公報(Merck)、WO 02 / 080914号公報(Gruenthal)、WO 01 / 14375号公報(AstraZeneca)、WO 2004 / 052286号公報(Merck)、WO 00 / 53605号公報

(Merck)、WO 03 / 101993号公報(Neogenesis)、WO 2005 / 075470号公報(SmithKline Beecham)、WO 2005 / 054230号公報(Cytopia)、WO 2002 / 46168号公報(Astra Zeneca)、WO 01 / 66098号公報(Aventis)、WO 97 / 12613号公報(Warner Lambert)、WO 2006 / 094235号公報(Sirtris Pharmaceuticals)、および米国特許第2006 / 0035921号公報(OSI Pharmaceuticals)は各々一連のヘテロ環式誘導体について開示している。

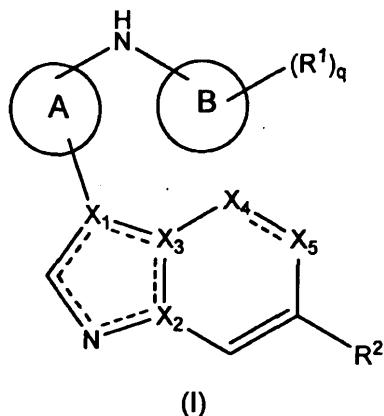
【発明の具体的な説明】

【0004】

本発明の第一の態様によれば、式(I)の化合物：

【化2】

10



20

〔上記式中、

X₁、X₂、およびX₃は、各々独立して炭素または窒素から選択され、但しX₁～X₃の少なくとも一つは窒素を表し、X₁が窒素の場合X₂、X₃、X₄、およびX₅の少なくとも一つが窒素を表し、

X₄は、CR³、窒素、NH、またはC=Oを表し、

X₅は、CR⁶、窒素、NH、またはC=Oを表し、

但しX₁～X₅の3以下は窒素を表し、

-----は、単または二重結合を表すが、但し5員環系内における少なくとも一つの結合は二重結合であり、X₄またはX₅がC=Oを表す場合のみX₄と、X₅との間の結合が単結合を表し、

30

R³は、水素、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルコキシ、C₃～₆シクロアルキル、C₃～₆シクロアルケニル、シアノ、ハロC₁～₆アルキル、またはハロC₁～₆アルコキシを表し、

Aは、1以上(例えば、1、2、または3)のR^a基によって場合により置換されている場合もある、芳香族、非芳香族炭素環式、またはヘテロ環式基を表し、

Bは、V炭素環式基またはWヘテロ環式基を表し、該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)のR^a基により置換される場合もあり、

R⁶は、ハロゲン、水素、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、CN、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₈シクロアルケニル、NHSO₂R^w、CH=NOR^w、または3～6单環式ヘテロ環式基であり、該C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₁～₆アルコキシ、ヘテロ環式基は1以上のR^a基により置換される場合もあり、

40

R^e、R^f、およびR^wは、独立して、水素またはC₁～₆アルキルを表し、

R^aは、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₈シクロアルケニル、OR^x、O(CH₂)_nOR^x、ハロC₁～₆アルキル、ハロC₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルカノール、=O、=S、ニトロ、Si(R^x)₄、(CH₂)_sCN、SR^x、SO₂R^x、S₂O₂R^x、COR^x、(CR^xR^y)_sCOOR^z、(CH₂)_sCONR⁵⁰

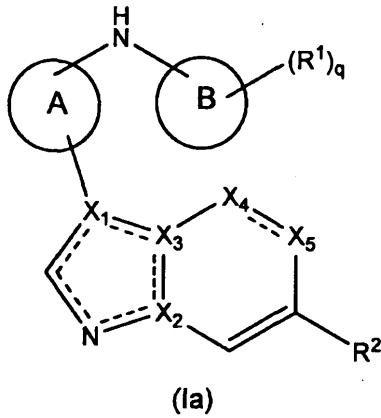
$\times R^y$ 、 $(CH_2)_s NR^x R^y$ 、 $(CH_2)_s NR^x COR^y$ 、 $(CH_2)_s NR^x SO_2 R^y$ 、 $(CH_2)_s NH SO_2 NR^x R^y$ 、 $OCONR^x R^y$ 、 $(CH_2)_s NR^x CO_2 R^y$ 、 $O(CH_2)_s CR^x R^y$ 、 $(CH_2)_t OR^z$ 、または $(CH_2)_s SO_2 NR^x R^y$ 基を表し、
 R^x 、 R^y 、および R^z は、独立して、水素、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{1~6}$ アルカノール、ヒドロキシ、 $C_{1~6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1~6}$ アルキル、 $CO(CH_2)_n C_{1~6}$ アルコキシ、 $C_{3~8}$ シクロアルキル、または $C_{3~8}$ シクロアルケニルを表し、
 R^2 は、 $CONR^7 R^8$ 、 COR^x 、または $COOR^z$ 基を表し、
 R^7 および R^8 は、独立して、水素、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{3~8}$ シクロアルキル、 $C_{3~8}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式基、または R^7 および R^8 はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、該 $C_{1~6}$ アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^b 基により置換される場合もあり、
 R^1 および R^b は、独立して、 R^a 基または Y 炭素環式もしくは Z ヘテロ環式基を表し、ここで該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^a 基により置換される場合もあり、
 V および W は、独立して、結合または $(CR^e R^f)_n$ 基を表し、
 Y および Z は、独立して、結合、 $CO(CH_2)_s$ 、 COO 、 $(CH_2)_n$ 、 $NR^x(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_s NR^x$ 、 $CONR^x$ 、 NR^x 、 CO 、 $SO_2 NR^x$ 、 $NR^x SO_2$ 、 $NR^x CONR^y$ 、 $NR^x CSN$ 、 R^y 、 $O(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_s O$ 、 S 、 SO 、または $(CH_2)_s SO_2$ を表し、
 n は1~4の整数を表し、
 s および t は、独立して、0~4の整数を表し、
 q は0~2の整数を表す]

あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または誘導体が提供される。

【0005】

一つの態様においては、式(Ia)の化合物：

【化3】



[上記式中、

X_1 、 X_2 、および X_3 は、各々独立して炭素または窒素から選択され、但し X_1 ~ X_3 の少なくとも一つは窒素を表し、

X_4 は、 CR^3 または窒素を表し、

X_5 は、 CR^6 、窒素、または $C=O$ を表し、

但し X_1 ~ X_5 の3以下は窒素を表し、

-----は、単または二重結合を表すが、但し X_5 が $C=O$ を表す場合に X_4 および X_5 は単結合で繋がれ、5員環系内における少なくとも一つの結合は二重結合であり、

10

20

30

40

50

R^3 は、水素、ハロゲン、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_2\sim_6$ アルキニル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルケニル、シアノ、ハロ $C_1\sim_6$ アルキル、ハロ $C_1\sim_6$ アルコキシ、または=Oを表し、

Aは、1以上(例えば、1、2、または3)の R^a 基によって場合により置換されている場合もある、芳香族、非芳香族炭素環式、またはヘテロ環式基を表し、

Bは、V炭素環式基またはWヘテロ環式基を表し、該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^a 基により置換される場合もあり、

R^6 は、ハロゲン、水素、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_2\sim_6$ アルキニル、C-N、 $C_3\sim_8$ シクロアルキル、 $C_3\sim_8$ シクロアルケニル、 $NHSO_2R^w$ 、 $CH=NOR^w$ 、または3~6単環式ヘテロ環式基であり、該 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、ヘテロ環式基は1以上の R^a 基により置換される場合もあり、

R^e 、 R^f 、および R^w は、独立して、水素または $C_1\sim_6$ アルキルを表し、

R^a は、ハロゲン、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_2\sim_6$ アルキニル、 $C_3\sim_8$ シクロアルキル、 $C_3\sim_8$ シクロアルケニル、 OR^\times 、 $O(CH_2)_nOR^\times$ 、ハロ $C_1\sim_6$ アルキル、ハロ $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_1\sim_6$ アルカノール、=O、=S、ニトロ、 $Si(R^\times)_4$ 、 $(CH_2)_sCN$ 、 SR^\times 、 SO_2R^\times 、 SO_2R^\times 、 COR^\times 、 $(CR^\times R^y)_sCOOR^z$ 、 $(CH_2)_sCONR^\times R^y$ 、 $(CH_2)_sNR^\times SO_2R^y$ 、 $(CH_2)_sNHSO_2NR^\times R^y$ 、 $OCONR^\times R^y$ 、 $(CH_2)_sNR^\times CO_2R^y$ 、 $O(CH_2)_sCR^\times R^y$ 、 $(CH_2)_tOR^z$ 、または $(CH_2)_sSO_2NR^\times R^y$ 基を表し、

R^x 、 R^y 、および R^z は、独立して、水素、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_2\sim_6$ アルキニル、 $C_1\sim_6$ アルカノール、ヒドロキシ、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim_6$ アルキル、 $CO(CH_2)_nC_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_3\sim_8$ シクロアルキル、または $C_3\sim_8$ シクロアルケニルを表し、

R^2 は、 $CONR^7R^8$ 、 COR^\times 、または $COOR^z$ 基を表し、

R^7 および R^8 は、独立して、水素、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_2\sim_6$ アルキニル、 $C_3\sim_8$ シクロアルキル、 $C_3\sim_8$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式基、または R^7 および R^8 はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、該 $C_1\sim_6$ アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^b 基により置換される場合もあり、

R^1 および R^b は、独立して、 R^a 基またはY炭素環式もしくはZヘテロ環式基を表し、ここで該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)の R^a 基により置換される場合もあり、

VおよびWは、独立して、結合または $(CR^eR^f)_n$ 基を表し、

YおよびZは、独立して、結合、 $CO(CH_2)_s$ 、 COO 、 $(CH_2)_n$ 、 $NR^\times(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_sNR^\times$ 、 $CONR^\times$ 、 $NR^\times CO$ 、 SO_2NR^\times 、 $NR^\times SO_2$ 、 $NR^\times CONR^y$ 、 $NR^\times CSN$ 、 R^y 、 $O(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_sO$ 、S、SO₂または $(CH_2)_sSO_2$ を表し、

nは1~4の整数を表し、

sおよびtは、独立して、0~4の整数を表し、

qは0~2の整数を表し、

アリールは、炭素環式環を表し、

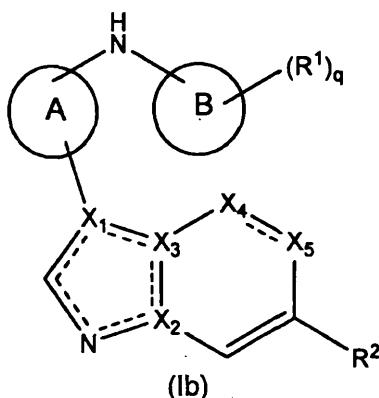
ヘテロ環式は、ヘテロ環式環を表す】

あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または誘導体が提供される。

【0006】

一つの態様においては、式(Ib)の化合物：

【化4】



10

〔上記式中、

X_1 、 X_2 、および X_3 は、各々独立して炭素または窒素から選択され、但し X_1 ～ X_3 の少なくとも一つは窒素を表し、 X_1 が窒素の場合 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 の少なくとも一つが窒素を表し、

X_4 は、 CR^3 または窒素を表し、

X_5 は、 CH 、窒素、または $C=O$ を表し、

但し X_1 ～ X_5 の3以下は窒素を表し、

-----は、単または二重結合を表すが、但し5員環系内における少なくとも一つの結合は二重結合であり、

20

R^3 は、水素、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニル、シアノ、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、または $=O$ を表し、

Aは、1以上（例えば、1、2、または3）の R^a 基によって場合により置換されている場合もある、芳香族、非芳香族炭素環式、またはヘテロ環式基を表し、

Bは、V炭素環式基またはWヘテロ環式基を表し、該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上（例えば、1、2、または3）の R^a 基により置換される場合もあり、

R^6 は、ハロゲン、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、C-N、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、 $NHSO_2R^w$ 、 $CH=NOR^w$ 、または3～6单環式ヘテロ環式基であり、該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ヘテロ環式基は1以上の R^a 基により置換される場合もあり、

30

R^e 、 R^f 、および R^w は、独立して、水素または $C_{1\sim 6}$ アルキルを表し、

R^a は、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、 OR^x 、 $O(CH_2)_nOR^x$ 、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルカノール、 $=O$ 、 $=S$ 、ニトロ、 $Si(R^x)_4$ 、 $(CH_2)_sCN$ 、 SR^x 、 SO_2R^x 、 SO_2R^x 、 COR^x 、 $(CR^xR^y)_sCOOR^z$ 、 $(CH_2)_sCONR^xR^y$ 、 $(CH_2)_sNR^xR^y$ 、 $(CH_2)_sNR^xCOR^y$ 、 $(CH_2)_sNR^xSO_2R^y$ 、 $(CH_2)_sNHSO_2NR^xR^y$ 、 $OCONR^xR^y$ 、 $(CH_2)_sNR^xCO_2R^y$ 、 $O(CH_2)_sCR^xR^y$ 、 $(CH_2)_sOR^z$ 、または $(CH_2)_sSO_2NR^xR^y$ 基を表し、

R^x 、 R^y 、および R^z は、独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ アルカノール、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $CO(CH_2)_nC_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニルを表し、

R^2 は、 $CONR^7R^8$ 、 COR^x 、または $COOR^z$ 基を表し、

R^7 および R^8 は、独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環

40

50

式基、またはR⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、該C₁～₆アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)のR^b基により置換される場合もあり、

R¹およびR^bは、独立して、R^a基またはY炭素環式もしくはZヘテロ環式基を表し、ここで該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上(例えば、1、2、または3)のR^a基により置換される場合もあり、

VおよびWは、独立して、結合または(CR^eR^f)_n基を表し、

YおよびZは、独立して、結合、CO(CH₂)_s、COO、(CH₂)_n、NR^x(CH₂)_s、(CH₂)_sNR^x、CONR^x、NR^xCO、SO₂NR^x、NR^xSO₂、NR^xCONRY、NR^xC₂S₂N₂、O(CH₂)_s、(CH₂)_sO、S、SO、または(CH₂)_sSO₂を表し、

nは1～4の整数を表し、

sおよびtは、独立して、0～4の整数を表し、

qは0～2の整数を表す】

あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または誘導体される。

【0007】

基または基の一部として本願明細書で用いられている用語‘C₁～₆アルキル’は、1～6の炭素原子を含有する線状または分岐飽和炭化水素基に関する。このような基の例としては、メチル、エチル、nプロピル、イソプロピル、nブチル、イソブチル、sec-ブチル、tertブチル、nペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルなどがある。

【0008】

基または基の一部として本願明細書で用いられている用語‘C₂～₆アルケニル’は、C=C結合を含む直鎖状または分岐状の炭化水素基に関する。

【0009】

本願明細書で用いられている用語‘C₁～₆アルコキシ’は、OC₁～₆アルキル基に関し、ここでC₁～₆アルキルは本願明細書で定義されている通りである。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、またはヘキソキシなどがある。

【0010】

本願明細書で用いられている用語‘C₁～₆アルカノール’は、1以上のヒドロキシ基で置換されたC₁～₆アルキル基に関する。このような基の例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルなどがある。

【0011】

本願明細書で用いられている用語‘C₃～₈シクロアルキル’は、3～8炭素原子の飽和单環式炭化水素環に関する。このような基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルなどがある。

【0012】

本願明細書で用いられている用語‘C₃～₆シクロアルキル’は、3～6炭素原子の飽和单環式炭化水素環に関する。このような基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがある。

【0013】

本願明細書で用いられている用語‘ハロゲン’は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子に関する。

【0014】

本願明細書で用いられている用語‘ハロC₁～₆アルキル’は、少なくとも一つの水素原子がハロゲンで置き換えられた、本願明細書で定義されているようなC₁～₆アルキル基に関する。このような基の例としては、フルオロエチル、トリフルオロメチル、または

10

20

30

40

50

トリフルオロエチルなどがある。

【0015】

本願明細書で用いられている用語‘ハロC₁～₆アルコキシ’は、少なくとも一つの水素原子がハロゲンで置き換えられた、本願明細書で定義されているようなC₁～₆アルコキシ基に関する。このような基の例としては、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシなどがある。

【0016】

本願明細書で用いられているような“炭素環式”および“ヘテロ環式”基への言及は、内容がそれ以外を示していない限り、双方とも芳香族および非芳香族環系を含む。そのため、例えば、用語“炭素環式および“ヘテロ環式基”はその範囲内に芳香族、非芳香族、不飽和、部分的飽和および完全飽和炭素環式およびヘテロ環式環系を含む。一般的に、このような基は単環式または二環式であり、例えば3～12環員、更に通常は5～10環員を含有する。単環式基の例は、3、4、5、6、7、および8環員、更に通常は3～7、好ましくは5または6環員を含有する基である。二環式基の例は8、9、10、11、および12環員、更に通常は9または10環員を含有するものである。本願明細書で炭素環式およびヘテロ環式基へ言及されている場合、炭素環式またはヘテロ環式環は、内容がそれ以外を示していない限り、非置換であるか、あるいは1以上の置換基、例えば本願明細書で記載されているような分子フラグメント、分子スカホールド、または官能基により置換される。“炭素環式”および“ヘテロ環式”基への言及が、1以上（例えば、1、2、または3）のR^aまたはR^b基によって場合により置換される場合もある炭素環式およびヘテロ環式基への言及を含むことは、明らかであろう。

10

20

【0017】

炭素環式またはヘテロ環式基は、5～12環員、更に通常は5～10環員を有するアリールまたはヘテロアリール基である。本願明細書で用いられている用語“アリール”は芳香性を有する炭素環式基に関し、用語“ヘテロアリール”は芳香性を有するヘテロ環式基を表すために本願明細書で用いられている。用語“アリール”および“ヘテロアリール”は、1以上の環が非芳香族である多環式（例えば、二環式）環系を包含しているが、但し少なくとも一つの環は芳香族である。このような多環式系において、基は芳香環または非芳香環で繋がれている。用語“アリール”は、式(Ia)、(Ic)、および(Id)の化合物を除けば、本願明細書で定義されているとおりであり、ここでアリールは本願明細書で定義されるとおり、炭素環式環であることは、明らかであろう。式(Ia)、(Ic)、および(Id)の化合物の一つの態様によれば、アリールは芳香環を表す。

30

【0018】

用語“非芳香族基”は、芳香性のない不飽和環系、部分的飽和および完全飽和炭素環式およびヘテロ環式環系を包含する。用語“不飽和”および“部分的飽和”は、環構造が二以上の原子価結合を共有する原子を含有した、即ち環が少なくとも一つの多重結合、例えばC=C、C-C、またはN=C結合を含有した環に関する。用語“完全飽和”は、環原子間に多重結合がない環に関する。飽和炭素環式基としては、以下で定義されているようなシクロアルキル基がある。部分的飽和炭素環式基としては、以下で定義されているようなシクロアルケニル基、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルがある。飽和ヘテロ環式基としては、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンがある。部分的飽和ヘテロ環式基としては、ピラゾリン類、例えば2ピラゾリンおよび3ピラゾリンがある。

40

【0019】

ヘテロアリール基の例は、5～12環員、更に通常は5～10環員を含有する二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5員または6員单環式環、あるいは縮合5および6員環または二つの縮合6員環または二つの縮合5員環から形成される二環式構造である。各環は、典型的には窒素、イオウ、および酸素から選択される約4以下のヘテロ原子を含有しうる。典型的には、ヘテロアリール環は4以下のヘテロ原子、更に典型的には3以下のヘテロ原子、更に通常は2以下、例えば单一のヘテロ原子を含有する。一つの態様に

50

おいて、ヘテロアリール環は少なくとも一つの環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環における窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性でも、あるいはインドールまたはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性でもよい。一般的に、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、環のあらゆるアミノ置換基を含んでも、5未満である。

【0020】

5員ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾール、およびテトラゾール基があるが、それらに限定されない。

10

【0021】

6員ヘテロアリール基の例としては、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、およびトリアジンがあるが、それらに限定されない。

【0022】

二環式ヘテロアリール基は、例えば：

a) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたベンゼン環、

b) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたピリジン環、

c) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたピリミジン環、

d) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたピロール環、

e) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたピラゾール環、

f) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたイミダゾール環、

g) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたオキサゾール環、

h) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたイソオキサゾール環、

i) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたチアゾール環、

j) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたイソチアゾール環、

k) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたチオフェン環、

l) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたフラン環、

m) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたシクロヘキシリル環、および

n) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環へ縮合されたシクロペンチル環

から選択される基である。

【0023】

他の5員環へ縮合された5員環を含有する二環式ヘテロアリール基の具体例としては、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ[2,1-b]チアゾール）およびイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ[1,2-a]イミダゾール）があるが、それらに限定されない。

【0024】

20

30

40

50

5員環へ縮合された6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の具体例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン）、トリアゾロピリミジン（例えば、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン）、ベンゾジオキソールおよびピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン）基があるが、それらに限定されない。

【0025】

二つの縮合6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の具体例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、およびブテリジン基があるが、それらに限定されない。

【0026】

芳香環および非芳香環を含有する多環式アリールおよびヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチエン、ジヒドロベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン、ベンゾ[1,3]-ジオキソール、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロトリアゾロピラジン（例えば、5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン）、インドリン、およびインダン基がある。

【0027】

窒素含有ヘテロアリール環は、少なくとも一つの環窒素原子を含有していなければならない。各環は、加えて、典型的には窒素、イオウおよび酸素から選択される約4以下の他のヘテロ原子を含有してもよい。典型的には、ヘテロアリール環は3以下のヘテロ原子、例えば1、2、または3、更に通常は2以下の窒素、例えば単一の窒素を含有する。ヘテロアリール環における窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性でも、あるいはインドールまたはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性でもよい。一般的に、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、環のあらゆるアミノ置換基を含んでも、5未満である。

【0028】

窒素含有ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル（例えば、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル）、テトラゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイソチアゾール、インドリル、3H-インドリル、イソインドリル、インドリジニル、イソインドリニル、ブリニル（例えば、アデニン[6-アミノプリン]、グアニン[2-アミノ-6-ヒドロキシプリン]）、インダゾリル、キノリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジアジニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、およびブテリジニルがあるが、それらに限定されない。

【0029】

芳香環および非芳香環を含有する窒素含有多環式ヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびインドリニルがある。

【0030】

炭素環式アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチル基がある。

【0031】

非芳香族ヘテロ環式基の例は、3~12員環、更に通常は5~10員環を有する基であ

10

20

30

40

50

る。このような基は例えば単環式または二環式であり、典型的には窒素、酸素およびイオウから通常選択される1～5のヘテロ原子環員（更に通常は1、2、3、または4のヘテロ原子環員）を有する。ヘテロ環式基は、例えば環状エーテル部分（例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンの場合）、環状チオエーテル部分（例えば、テトラヒドロチオフェンおよびジチアンの場合）、環状アミン部分（例えば、ピロリジンの場合）、環状アミド部分（例えば、ピロリドンの場合）、環状チオアミド、環状チオエステル、環状尿素（例えば、イミダゾリジン2オンの場合）、環状エステル部分（例えば、ブチロラクトンの場合）、環状スルホン（例えば、スルホランおよびスルホレンの場合）、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびそれらの組合せ（例えば、チオモルホリン）を含有しうる。

10

【0032】

具体例としては、モルホリン、ピペリジン（例えば、1ピペリジニル、2ピペリジニル、3ピペリジニルおよび4ピペリジニル）、ピペリドン、ピロリジン（例えば、1ピロリジニル、2ピロリジニルおよび3ピロリジニル）、ピロリドン、アゼチジン、ピラン（例えば、2Hピランまたは4Hピラン）、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン（例えば、4テトラヒドロピラニル）、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラゾン、ピペラジンおよびNアルキルピペラジン、例えば、Nメチルピペラジンがある。一般的に、好ましい非芳香族ヘテロ環式基としては、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン、モルホリン、ピペラジン、およびNアルキルピペラジンのような飽和基がある。

20

【0033】

窒素含有非芳香族ヘテロ環において、環は少なくとも一つの環窒素原子を含有していなければならない。ヘテロ環式環は、例えば環状アミン部分（例えば、ピロリジンの場合）、環状アミド（例えば、ピロリジノン、ピペリドン、またはカプロラクタムの場合）、環状スルホンアミド（例えば、イソチアゾリジン1,1ジオキシド、[1,2]チアジナン1,1ジオキシド、または[1,2]チアゼパン1,1ジオキシド）およびそれらの組合せを含有しうる。窒素含有非芳香族ヘテロ環式基の具体例としては、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン（例えば、1ピペリジニル、2ピペリジニル、3ピペリジニルおよび4ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、1ピロリジニル、2ピロリジニルおよび3ピロリジニル）、ピロリドン、ジヒドロチアゾール、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、6H1,2,5チアジアジン、2ピラゾリン、3ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、およびNアルキルピペラジン、例えばNメチルピペラジンがある。

30

【0034】

ヘテロ環式基は、多環式縮合環系または架橋環系、例えばビシクロアルカン、トリシクロアルカン並びにそれらのオキサおよびアザアナログ（例えば、アダマンタンおよびオキサアダマンタン）でもよい。縮合および架橋環系の区別の説明に関しては、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992参照。

40

【0035】

非芳香族炭素環式基の例としては、シクロアルカン基、例えばシクロヘキシルおよびシクロペンチル、シクロアルケニル基、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニル、並びにシクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエン、テトラヒドロナフテニル、およびデカリニルがある。

【0036】

ヘテロ環式基は各々非置換であるか、または1以上の置換基で置換される。例えば、ヘテロ環式基は非置換であるか、あるいは一、二、三、または四つの置換基で置換される。ヘテロ環式基が単環式または二環式である場合、典型的にはそれは非置換であるか、ある

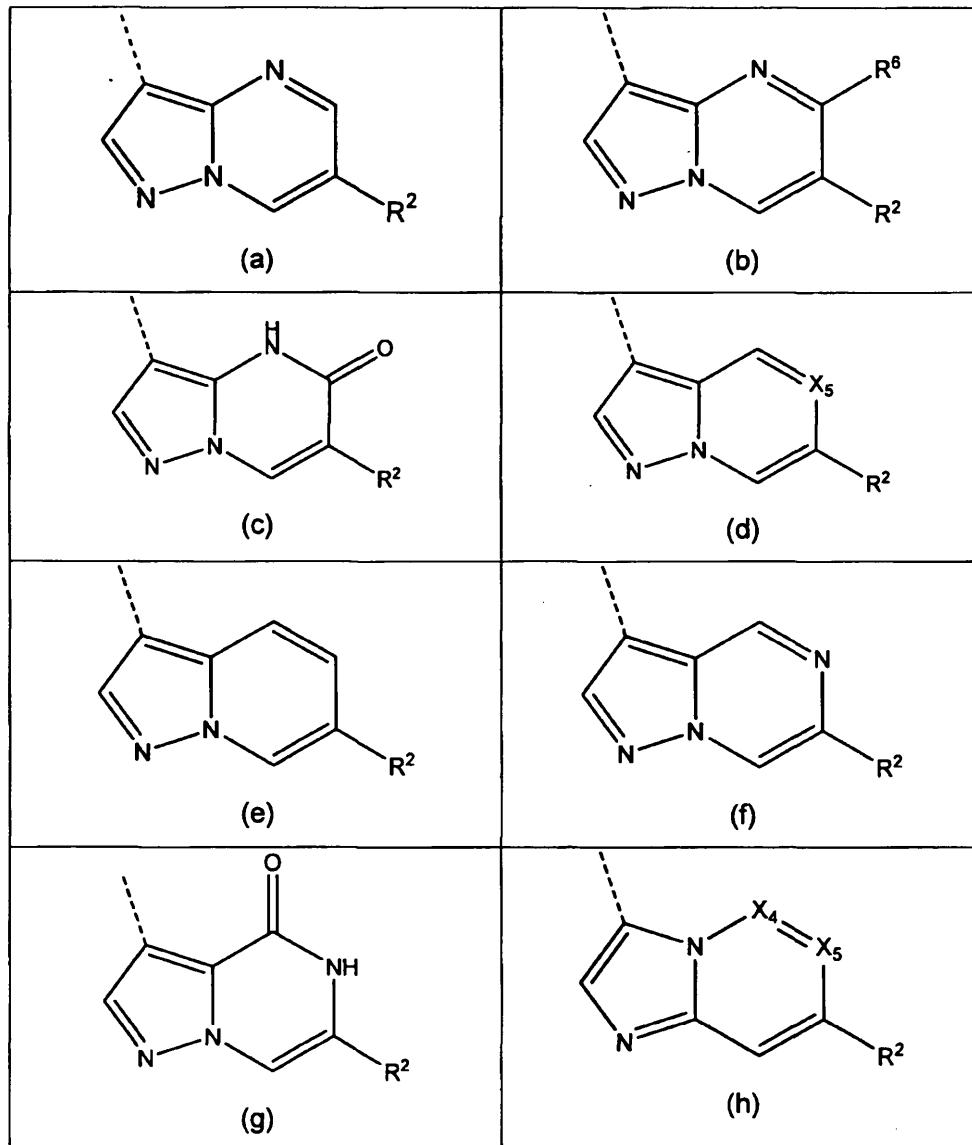
50

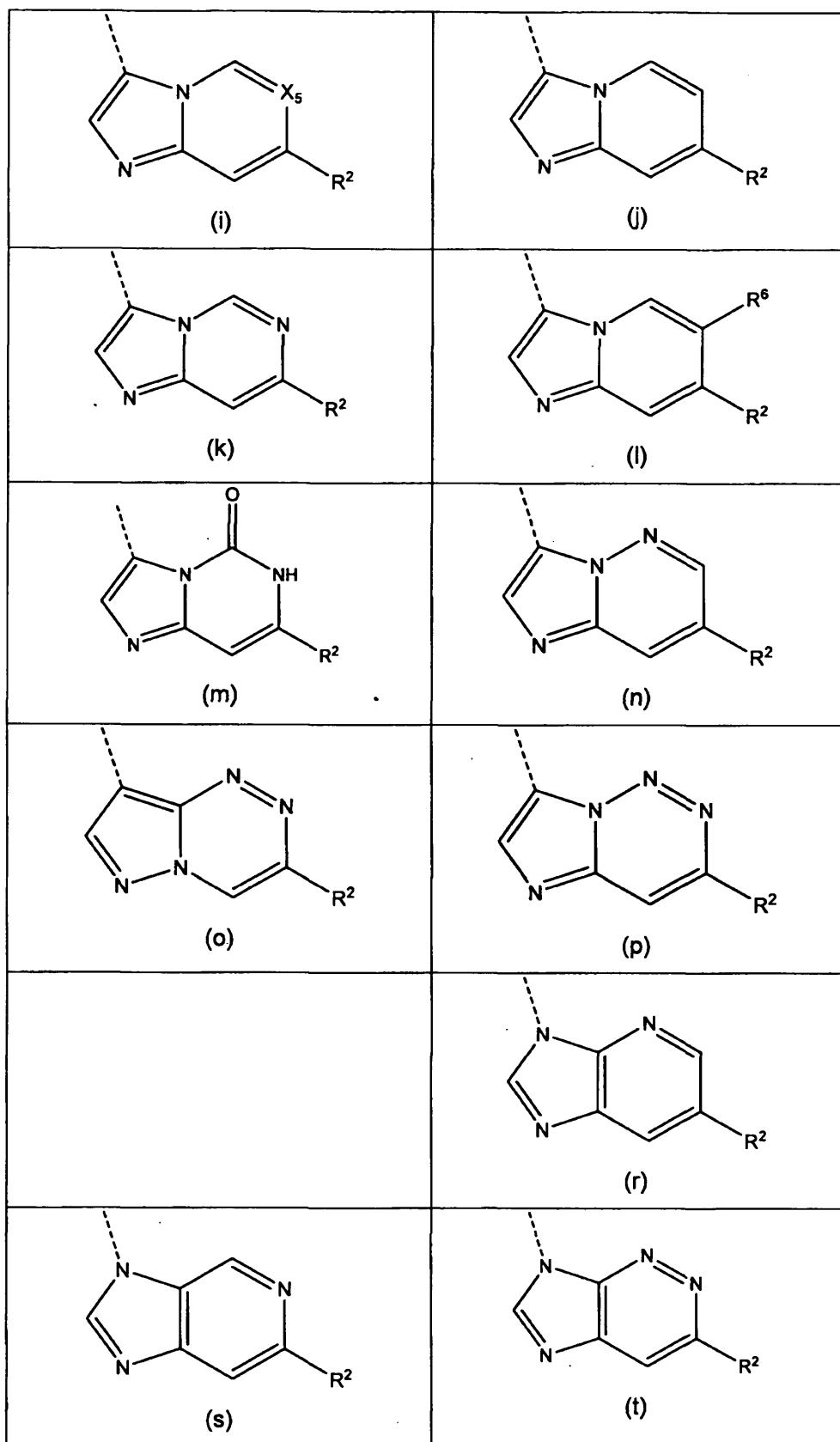
いは一、二、または三つの置換基を有する。

【0037】

$X_1 \sim X_5$ の定義により包含される環系の例が下記式 (a) ~ (p) および (r) ~ (t) で示される：

【化5】

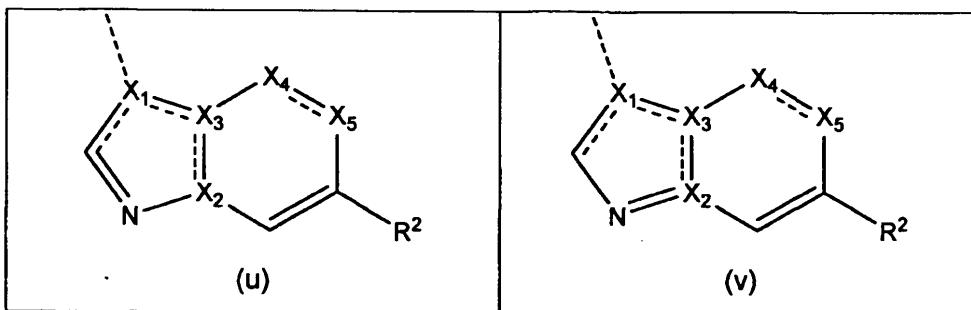




【 0 0 3 8 】

X₁ ~ X₅ の定義により包含される環系の別な例が下記式 (u) ~ (v) で示される :

【化6】



10

【0039】

上記のとおり、-----は、単または二重結合を表す。X₄またはX₅がC=Oを表す場合、X₄およびX₅が単結合により繋がることは当業者にとって明らかであろう。一つの好みの態様によれば、X₄およびX₅が二重結合により繋がったものである。

【0040】

一つの態様において、5員環系内で二つの結合は二重結合である。

【0041】

一つの態様において、X₁はCを表す。

【0042】

20

一つの態様において、X₁およびX₃はCを表し、X₅はCHを表し、X₂およびX₄は窒素を表す（即ち、式（a）の環系）。

【0043】

他の態様において、X₁およびX₃はCを表し、X₄およびX₅はCHを表し、X₂は窒素を表す（即ち、式（e）の環系）。

【0044】

他の態様において、X₁およびX₃はCを表し、X₄はCHを表し、X₂およびX₅は窒素を表す（即ち、式（f）の環系）。

【0045】

他の態様において、X₁およびX₂はCを表し、X₃は窒素を表し、X₄はCR³（例えればCH）を表し、X₅はCR⁶（例えればCM₆）を表す（即ち、式（h）の環系）。

30

【0046】

他の態様において、X₁およびX₂はCを表し、X₄およびX₅はCHを表し、X₃は窒素を表す（即ち、式（j）の環系）。

【0047】

他の態様において、X₁およびX₂はCを表し、X₄はCHを表し、X₃およびX₅は窒素を表す（即ち、式（k）の環系）。

【0048】

他の態様において、X₂およびX₃はCを表し、X₅はCHを表し、X₁およびX₄は窒素を表す（即ち、式（r）の環系）。

40

【0049】

他の態様において、X₁、X₃、およびX₅はCを表し、X₂およびX₄は窒素を表す（即ち、式（a）の環系の例）。

【0050】

他の態様において、X₁、X₃、X₄、およびX₅がCを表し、X₂が窒素を表す（即ち、式（e）の環系の例）。

【0051】

他の態様において、X₁、X₃、およびX₄はCを表し、X₂およびX₅は窒素を表す（即ち、式（f）の環系の例）。

【0052】

50

他の態様において、 X_1 および X_2 は C を表し、 X_3 は窒素を表し、 X_4 は $C R^3$ (例えれば、CH) を表し、そして X_5 は $C R^6$ (例えれば、C-Me) を表す (即ち、式 (h) の環系の例)。

【 0 0 5 3 】

他の態様において、 X_1 、 X_2 、 X_4 、および X_5 は C を表し、 X_3 は窒素を表す (即ち、式 (j) の環系の例)。

【 0 0 5 4 】

他の態様において、 X_1 、 X_2 、および X_4 は C を表し、 X_3 および X_5 は窒素を表す (即ち、式 (k) の環系の例)。

【 0 0 5 5 】

他の態様において、 X_2 、 X_3 、および X_5 は C を表し、 X_1 および X_4 は窒素を表す (即ち、式 (r) の環系の例)。

【 0 0 5 6 】

一つの態様において、 X_2 は C を表す。

【 0 0 5 7 】

一つの態様において、 X_3 は N を表す。

【 0 0 5 8 】

一つの態様において、 X_4 は CH または $C R^3$ を表す。

【 0 0 5 9 】

一つの態様において、 X_5 は CH または $C R^6$ を表す。

10

【 0 0 6 0 】

一つの態様において、 X_1 ~ X_5 は式 (a)、(e)、(f)、(j)、(k)、または (r) の環系を表す。別な態様において、 X_1 ~ X_5 は式 (a)、(e)、または (j) の環系を表す。別な態様において、 X_1 ~ X_5 は式 (a) または (j) の環系を表す。別な態様において、 X_1 ~ X_5 は式 (j) の環系を表す。

【 0 0 6 1 】

一つの態様において、 X_1 、 X_2 、および X_5 が C を表し、 X_3 が窒素を表し、A がフェニルを表す場合、B はヘテロ環式基以外の基である。

【 0 0 6 2 】

一つの態様において、 X_1 、 X_2 、 X_4 、および X_5 が C を表し、 X_3 が窒素を表し、A がピリミジニルを表す場合、B はヘテロ環式基以外の基を表す。

20

【 0 0 6 3 】

一つの態様において、 X_1 、 X_3 、 X_4 、および X_5 が C を表し、 X_2 が窒素を表し、A がピリミジニルを表す場合、B はヘテロ環式基以外の基を表す。

【 0 0 6 4 】

一つの態様において、 X_1 、 X_3 、および X_5 が C を表し、 X_2 および X_4 が窒素を表す場合、 R^a は = O 以外の基である。

【 0 0 6 5 】

式 (I a) の化合物の一つの態様において、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 が C を表し、 X_1 が窒素を表し、A がチアゾリルを表す場合、 R^a は $C O N R^x R^y$ 以外の基を表す。

40

【 0 0 6 6 】

一つの態様において、 X_2 および X_3 が C を表し、 X_1 が窒素を表す場合、B はピラジニル以外の基を表す。

【 0 0 6 7 】

一つの態様において、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 が C を表し、 X_1 が窒素を表す場合、B はフェニル以外の基を表す。

【 0 0 6 8 】

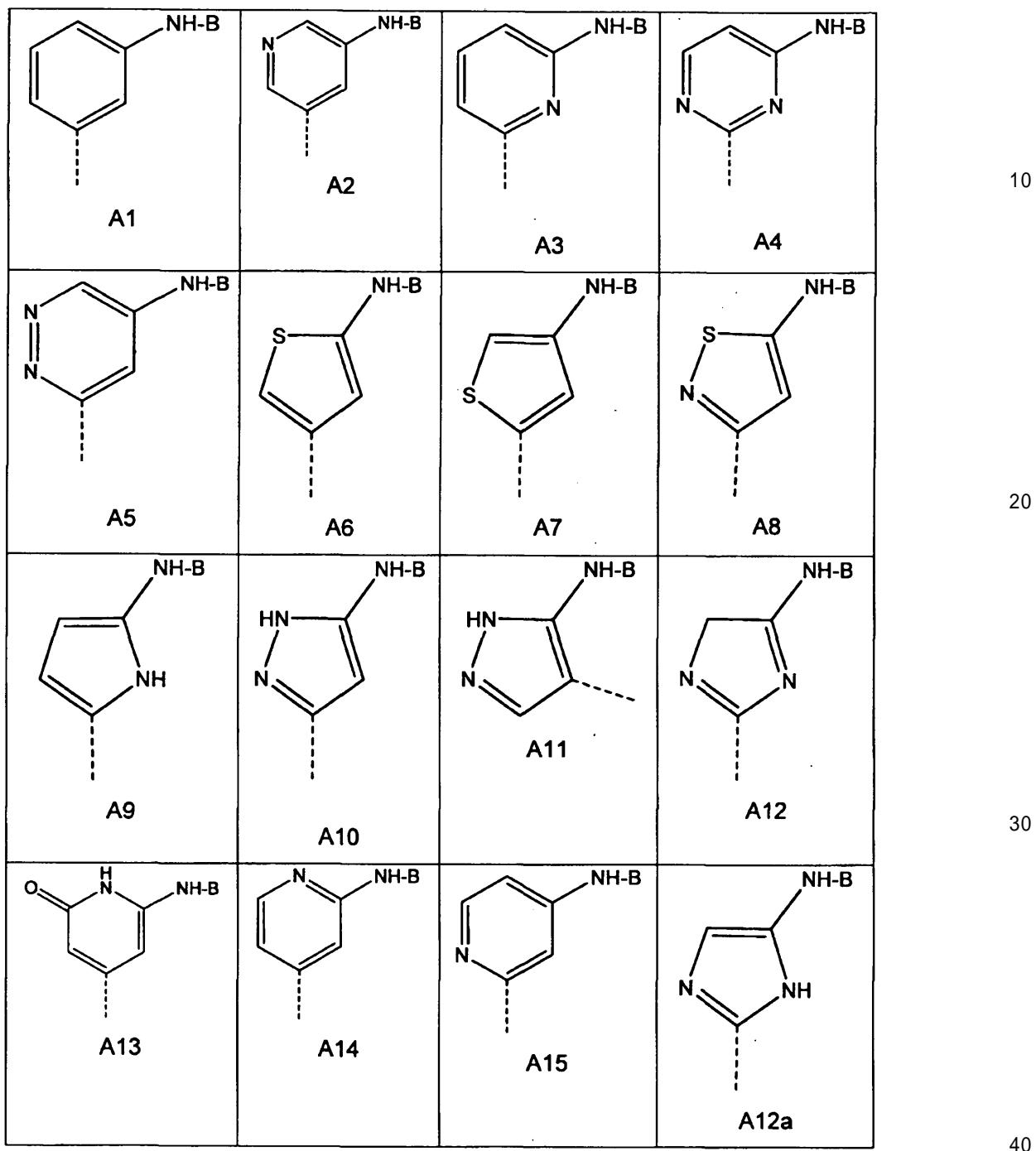
一つの態様において、 X_4 が窒素を表す場合、 X_1 は窒素以外の基を表す。

【 0 0 6 9 】

50

定義 A により包含される環系の例が下記式 A 1 ~ A 15 において示され、ここで B は式(I)に示された 1 以上の R¹ により場合により置換されてもよい：

【化 7】



【0070】

基 A 1 2 はイミダゾールの互変異性体、例えば A 1 2 a でもよい。

【0071】

一つの態様において、A はピラゾリル以外の基である。一つの態様において、A はイミダゾール以外の基である。

【0072】

一つの態様において、A は式 A 1 ~ A 10 および A 12 ~ A 15 のいずれかから選択されるものである。別な態様によれば、A は A 2 、 A 14 、 および A 15 から選択されるものである。別な態様によれば、A は A 2 から選択されるものである。

【0073】

一つの態様において、Aは5または6員環の芳香族を表す。

【0074】

一つの態様において、Aは5員環の芳香族を表す。

【0075】

一つの態様において、Aは非芳香族を表す。

【0076】

一つの態様において、Aは6員環の芳香族を表す。

【0077】

一つの態様において、Aはピリジン-3-イルまたはフェニルを表す。 10

【0078】

一つの態様において、Aは、例えば5、6、または7員環を有する、単環式芳香族炭素環式またはヘテロ環式環系を表す。別な態様において、Aは6員炭素環式環を表す。更に別な態様において、Aは、1以上(例えば、1、2、または3)のR^a基によって場合により置換されたフェニル基(即ち、式A1の環系)を表す。一つの態様において、Aは、非置換フェニル、あるいは(C_{H₂})_sCONR^xR^y(例えば、CONH₂)、(C_{H₂})_sCN(例えば、CN)、C₁~₆アルキル(例えば、メチル)、またはC₁~₆アルコキシ(例えば、メトキシ)により置換されたフェニルを表す。

【0079】

一つの態様において、Aは、例えば5、6、または7員環を有する、単環式芳香族炭素環式またはヘテロ環式環系を表す。別な態様において、Aは6員炭素環式環を表す。更に別な態様において、Aは、1以上(例えば、1、2、または3)のR^a基によって場合により置換されたフェニル基(即ち、式A1の環系)またはピリジル基(即ち、式A2またはA3の環系)を表す。一つの態様において、Aは非置換フェニル、あるいは(C_{H₂})_sCONR^xR^y(例えば、CONH₂)、(C_{H₂})_sCN(例えば、CN)、ハロゲン(例えば、フッ素)、C₁~₆アルキル(例えば、メチル)、C₁~₆アルカノール(例えば、CH₂OH)、またはOR^x(例えば、メトキシまたはOC_H(Me)₂)基により置換されたフェニルを表す。 20

【0080】

一つの態様において、Bはフェニル、ピリジル、またはピラジニルを表す場合、Aはピリジニルまたはピラジニル以外の基を表す。 30

【0081】

一つの態様において、Aはピラジニル以外の基を表す。一つの態様において、Aはピリミジニル以外の基を表す。一つの態様において、Aはピリジニルまたはピリミジニル以外の基を表す。一つの態様において、Aは非置換フェニルを表す。

【0082】

一つの態様において、Aは、3位または5位においてNH B (R¹)_qにより置換された、6員单環式芳香族炭素環式またはヘテロ環式環系(例えば、フェニルまたはピリジル)を表す。Aがフェニルを表す場合、一つの態様においてNH B (R¹)_qはX₁の結合位置に対してフェニルの3位に存在する。 40

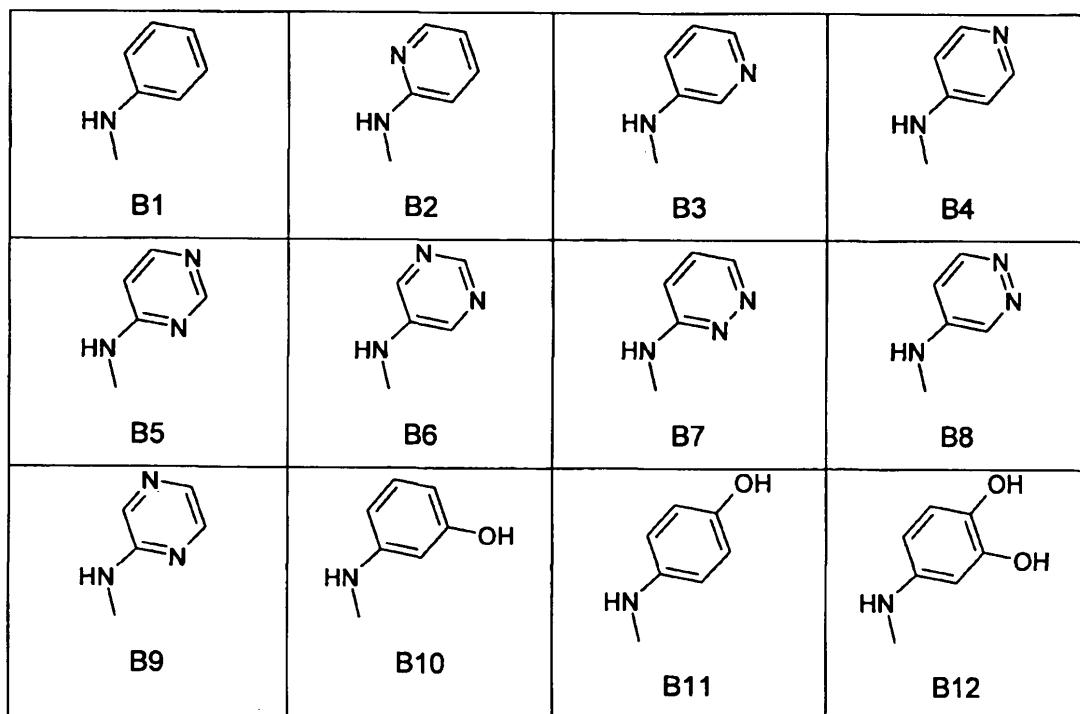
【0083】

一つの態様において、Aは、5位においてNH B (R¹)_qにより置換され、更に場合により3位で单一R^a基により場合により置換された、6員单環式芳香族炭素環式またはヘテロ環式環系(例えば、フェニルまたはピリジル)を表す。

【0084】

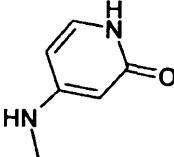
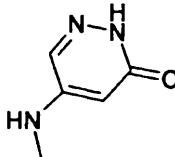
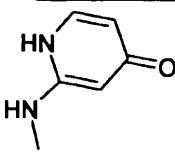
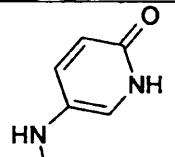
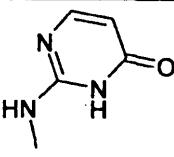
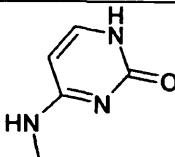
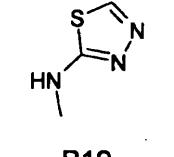
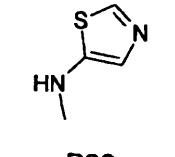
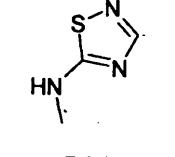
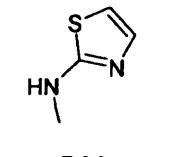
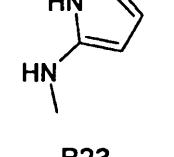
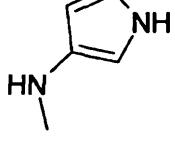
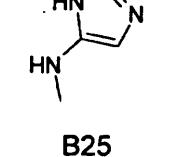
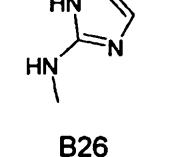
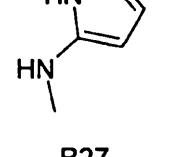
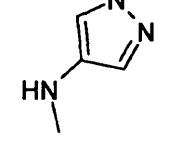
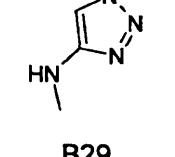
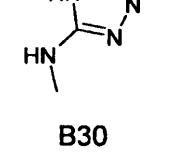
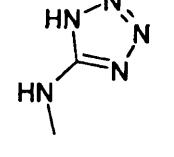
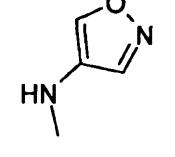
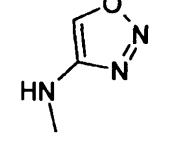
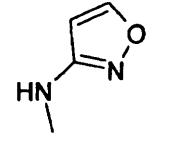
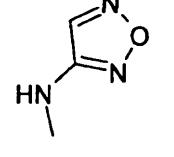
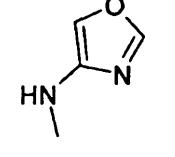
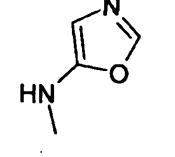
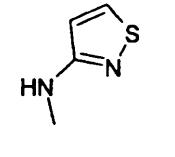
VおよびWが結合を表す場合、定義B NH により包含される芳香環系の例が下記式B1~B47、特に式B1~B45で示される:

【化 8】



10

20

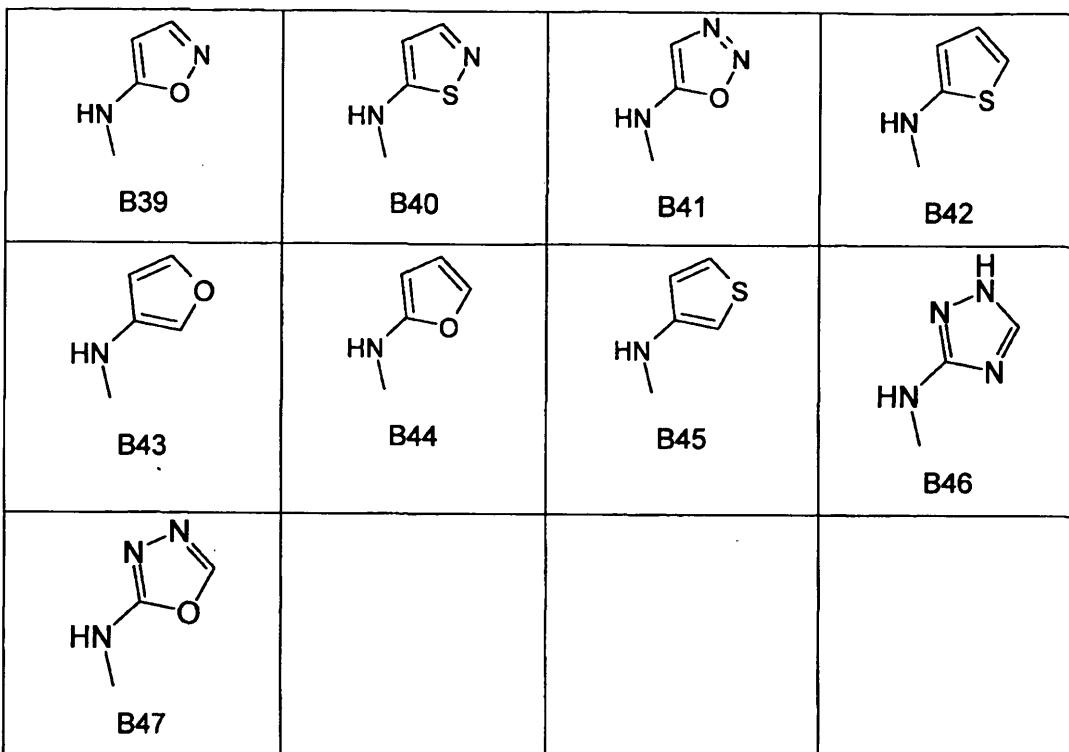
			
			
			
			
			
			
			

10

20

30

40



10

20

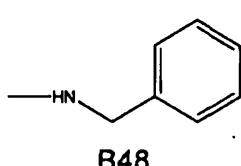
【0085】

V および W が結合を表す場合、B 環の具体例としては B 1、B 4、および B 9 を含む。B 環の別な具体例としては B 19 ~ 21、B 22、B 24、B 25、B 27 ~ 36、B 38 ~ 40、B 42、および B 44 を含む。

【0086】

V が C H₂ を表す場合、定義 B N H により包含される芳香環系の一例が下記式 B 48 で示される。

【化9】



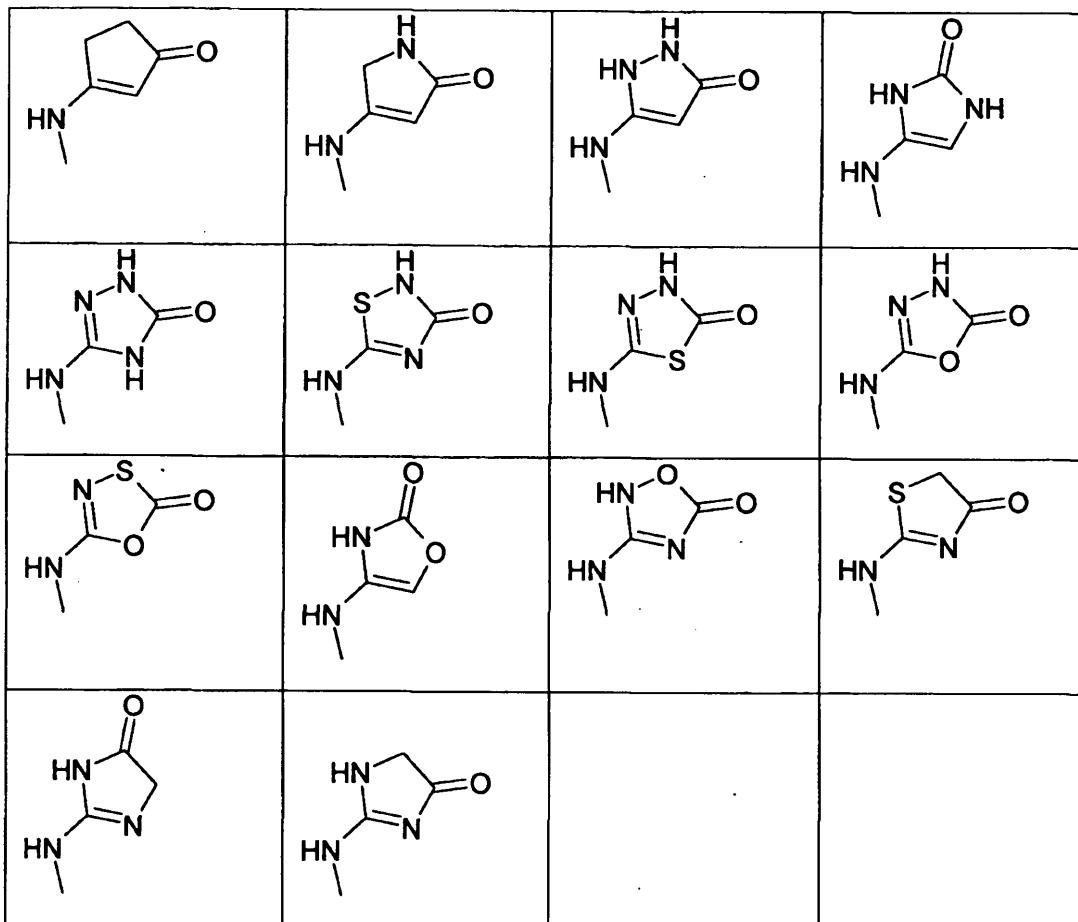
30

【0087】

V および W が結合を表す場合、定義 B N H により包含される飽和または部分的飽和環系の例が下記表 1 において示される：

表 1

【表1】



10

20

【0088】

一つの態様において、BはVアリールを表す。一つの態様において、VはC(H)(Me)以外の基を表す。一つの態様において、Vは結合またはCH₂を表す。別な態様において、Vは結合を表す。一つの態様において、Bのアリール基はフェニル基を表す。

30

【0089】

一つの態様において、BはWヘテロ環式を表す。

【0090】

一つの態様において、WはC(H)(Me)以外の基を表す。別の態様において、Wは結合を表す。

【0091】

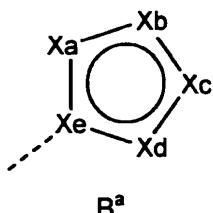
一つの態様において、BはWヘテロ環式を表す場合、Wは結合を表す。

【0092】

一つの態様において、Bのアリールまたはヘテロ環式基は、例えば5、6、または7員環を有する、単環式芳香族炭素環式またはヘテロ環式環系（例えば、フェニル、ピリジル、ピラジニル、トリアゾリル、またはチアジアゾリル）を表す。別な態様において、Bのヘテロ環式基は5または6員ヘテロ環式環（例えば、ピリジル、ピラジニル、トリアゾリル、またはチアジアゾリル）を表す。別な態様において、Bのヘテロ環式基は5または6員ヘテロ環式環（例えば、ピリジル、ピラジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、またはチアジアゾリル）を表す。更に別な態様において、Bのヘテロ環式基は下記式B^a、B^b、およびB^cの化合物：

40

【化10】



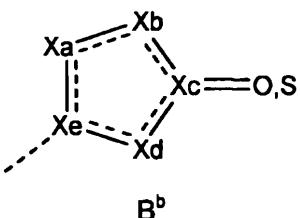
(上記式中、X_aは、N H、C H、およびSから選択され、X_bは、C、N、O、およびSから選択され、X_cは、NおよびOから選択され、X_dは、C、N、O、およびSから選択され、X_eはCおよびNから選択され、および

【化11】



はN Hとの結合点を表す)、

【化12】



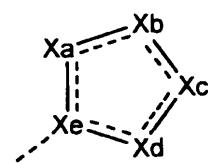
(上記式中、点線 ----- は、単または二重結合を表し、X_aは、N H、C H、およびSから選択され、X_bは、C、N、OおよびSから選択され、X_cは、C、S、およびNから選択され、X_dは、C、N、O、およびSから選択され、X_eは、CおよびNから選択され、および

【化13】



はN Hとの結合点を表す)、

【化14】

 B^c

(上記式中、点線 ----- は、単または二重結合を表し、X_aは、N H、C H、およびSから選択され、X_bは、C、N、O、およびSから選択され、X_cは、C、N、O、およびSから選択され、X_dは、C、N、O、およびSから選択され、X_eは、CおよびNから選択され、および

【化15】



はN Hとの結合点を表す)、

から選択される5員ヘテロ環式環基を表す。

【0093】

更に別な態様において、Bのヘテロ環式基は、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリ

10

20

30

40

50

アゾリル、またはチアジアゾリルを表す。別な態様において、Bのヘテロ環式基はトリアゾリルまたはチアジアゾリルを表す。更に別な態様において、Bのヘテロ環式基はチアジアゾリルを表す。

【0094】

一つの態様において、qは0または1を表す。qが1を表す場合、一つの態様において、R¹はC₁~₆アルキル(例えば、メチル)を表す。qが1を表す場合、他の態様において、R¹は(C H₂)_sNR^xR^y(例えば、N H₂)を表す。別な態様において、qは0を表す。

【0095】

一つの態様において、X₅はC Hまたは窒素を表す。

10

【0096】

一つの態様において、X₅はC H、窒素、またはC=Oを表す。

【0097】

一つの態様において、R²はCON R⁷R⁸またはCOOR Z基(例えば、CO O H)を表す。一つの態様において、R²はCON R⁷R⁸基を表す。

【0098】

一つの態様において、R²はCOR^x基を表す。

【0099】

一つの態様において、R^xはC₁~₆アルキル(例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル)またはC₃~₈シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)を表す。

20

【0100】

R²はCOR^x基である場合、一つの態様において、R^xはC₁~₆アルキル(例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル)またはC₃~₈シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)を表す。

【0101】

一つの態様において、R⁶は水素を表す。

【0102】

一つの態様において、R⁶はC₁~₆アルコキシ(例えば、非置換C₁~₆アルコキシ)を表す。

30

【0103】

一つの態様において、R⁷およびR⁸は水素またはC₁~₆アルキル(例えば、メチル)を表す。

【0104】

別の態様において、R⁷およびR⁸の一方が水素を表し、他方がC₁~₆アルキル(例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル)(場合によりOR^x基(例えば、-(CH₂)₂-O-Me)により置換される場合もある)、C₃~₈シクロアルキル(例えば、シクロブチル)、またはヘテロ環式(例えば、チオフェニル)を表す。別の態様によれば、R⁷およびR⁸の一方が水素を表し、他方がC₁~₆アルキル(例えば、メチル)を表す。

40

【0105】

別の態様において、R⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、1以上(例えば、1、2、または3)のR^b基によって場合により置換される場合もある。

【0106】

別の態様において、R⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、1以上(例えば、1、2、または3)のR^a基によって場合により置換される場合もある。

【0107】

別の態様において、R⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって

50

窒素を含むヘテロ環式環（例えば、アゼチジニルまたはピロリジニル）を形成し、1以上（例えば、1、2、または3）のR^b基（例えば、OR^x（例えば、OH）、ハロゲン（例えば、フッ素）、Yアリール（例えば、フェニル））によって場合により置換される場合もある。別の態様において、R⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環（例えば、アゼチジニル）を形成する。

【0108】

一つの態様において、YはO(C₂H₅)_s（例えば、OCH₂）を表す。

【0109】

一つの態様において、YおよびZは、独立して、結合、CO(C₂H₅)_s、C₂O₂、(C₂H₅)_n、NR^x(C₂H₅)_s、(C₂H₅)_sNR^x、CONR^y、NR^xCO、SO₂NR^x、NR^xSO₂、NR^xCONR^y、NR^xC₂SNR^y、O(C₂H₅)_s、(C₂H₅)_sO、S、SO₂、または(C₂H₅)_sSO₂を表す。
10

【0110】

一つの態様において、YおよびZは、独立して、CO、O(C₂H₅)_s、またはNH(C₂H₅)_s（例えば、NH）を表す。

【0111】

一つの態様において、YおよびZは、独立して、CO、O(C₂H₅)_n、またはNH(C₂H₅)_sを表す。
20

【0112】

一つの態様において、Zは、結合、CO、(C₂H₅)_n（例えば、CH₂、(C₂H₅)₂、または(C₂H₅)₃）、またはOを表す。一つの態様において、ZはO、CO、または(C₂H₅)_n（例えば、CH₂）を表す。更に別の態様において、Zは(C₂H₅)_n（例えば、CH₂）を表す。

【0113】

一つの態様において、YおよびZは、独立して、結合を表す。

【0114】

一つの態様において、R^bは、独立して、R^a基またはYアリールもしくはZヘテロ環式基を表し、ここで該アリールおよびヘテロ環式基は1以上（例えば、1、2、または3）のR^a基によって場合により置換される場合もある。
30

【0115】

一つの態様において、R^e、R^f、およびR^wは、独立して、水素またはメチルを表す。
。

【0116】

別な態様において、R^e、R^f、およびR^wは水素を表す。

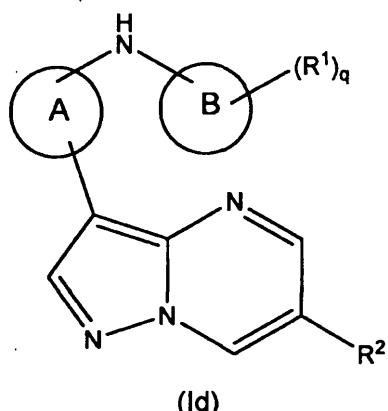
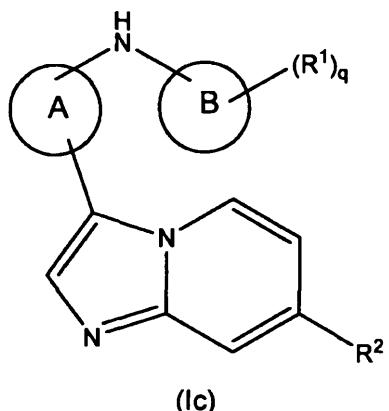
【0117】

一つの態様において、nは1を表す。

【0118】

一つの態様において、式(I)の化合物は式(Ic)または(Id)の化合物：

【化16】



10

〔上記式中、

Aは、1以上（例えば、1、2、または3）のR^a基によって場合により置換される場合もある、芳香族炭素環式またはヘテロ環式基を表し、

Bは、芳香族もしくは非芳香族炭素環式またはヘテロ環式基を表し、

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₃~8シクロアルケニル、C₁~6アルカノール、ハロC₁~6アルキル、(CH₂)_sNR^xR^y、(CH₂)_sCOOR^z、(CH₂)_nO(CH₂)_mOH、(CH₂)_nアリール、(CH₂)_nアリール、(CH₂)_nヘテロ環式、または(CH₂)_nOヘテロ環式を表し、ここで該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₃~8シクロアルケニル、アリール、およびヘテロ環式基は1以上（例えば、1、2、または3）のR^a基により置換される場合もあり、

R^x、R^y、およびR^zは、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルカノール、ヒドロキシ、C₁~6アルコキシ、ハロC₁~6アルキル、CO(CH₂)_nC₁~6アルコキシ、C₃~8シクロアルキル、またはC₃~8シクロアルケニルを表し、

R²は、CONR⁷R⁸、COR^x、またはCOOR^z基を表し、

R⁷およびR⁸は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₃~8シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式、またはR⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、該C₁~6アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は1以上（例えば、1、2、または3）のR^b基により置換される場合もあり、

R^aは、ハロゲン、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₃~8シクロアルケニル、OR^x、O(CH₂)_nOR^x、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルコキシ、C₁~6アルカノール、=O、=S、ニトロ、(CH₂)_sCN、SR^x、SO₂R^x、SO₂R^x、COR^x、(CR^xR^y)_sCOOR^z、(CH₂)_sCONR^xR^y、(CH₂)_sNR^xR^y、(CH₂)_sNR^xCOR^y、(CH₂)_sNR^xSO₂R^y、OCOCONR^xR^y、(CH₂)_sNR^xCO₂R^y、O(CH₂)_sCR^xR^y(CH₂)_tOR^z、または(CH₂)_sSO₂NR^xR^y基を表し、

R¹およびR^bは、R^a基またはYアリールもしくはZヘテロ環式基を表し、ここで該アリールおよびヘテロ環式基は1以上（例えば、1、2、または3）のR^a基により置換される場合もあり、

YおよびZは、独立して、結合、CO(CH₂)_s、COO、(CH₂)_nNR^x(CH₂)_n、(CH₂)_nNR^x、CONR^x、NR^xCO、SO₂NR^x、NR^xSO₂、NR^xCONR^y、NR^xCSN 50

R^y 、 $O(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_sO$ 、 S 、 SO 、または $(CH_2)_sSO_2$ を表し、

m および n は、独立して、1~4の整数を表し、

s および t は、独立して、0~4の整数を表し、

q は、0~2の整数を表し、

アリールは、炭素環式環を表し、

ヘテロ環式は、ヘテロ環式環を表す】

あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または誘導体である。

【0119】

式(Ic)および(Id)の化合物の一つの態様において、YおよびZは、独立して、
結合、 $CO(CH_2)_s$ 、 COO 、 $(CH_2)_n$ 、 $NR^x(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_sNR^x$ 、 $CONR^x$ 、 NR^xCO 、 SO_2NR^x 、 NR^xSO_2 、 NR^xCONR^y 、 NR^xCSNR^y 、 $O(CH_2)_s$ 、 $(CH_2)_sO$ 、 S 、 SO 、または $(CH_2)_sSO_2$ を表す。
10

【0120】

一つの態様において、式(I)の化合物は実施例1~4から選択されるものである。別の態様において、式(I)の化合物は実施例2である。

【0121】

本明細書において、式(I)の言及は、内容がそれ以外を示していない限り、式(Ia)
20および(Ib)、並びに式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、および(Id)のサブ群、例、または態様を含む。

【0122】

そのため例えば、特に治療使用、医薬処方剤および化合物を製造するための工程への言及は、それらが式(I)に関する場合、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、および(Id)並びに式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、および(Id)のサブ群、例または態様にも関するとみなすべきである。

【0123】

同様に、好ましさ、態様、および例が式(I)の化合物に関して示されている場合、内容がそれ以外を要していない限り、それらは式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、および(Id)並びに式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、および(Id)のサブ群、例または態様にも該当する。
30

【0124】

式(I)の化合物の製造方法

このセクションでは、この出願の他の全セクションの場合のように、内容がそれ以外を示していない限り、式(I)への言及には、本願明細書で定義されているようなそのすべての他のサブ群および例も含む。

【0125】

式(I)の化合物は、当業者に周知の合成法に従い製造しうる。特に、式(I)の化合物は、芳香族クロロ、プロモ、ヨード、またはブソイドハロゲン、例えばトリフルオロメタンスルホネート(トリフレート)またはトシレート化合物と、芳香族ボロン酸またはスタネート誘導体とのパラジウム媒介カップリング化学により、容易に製造される。特に、鈴木カップリング化学がこれら化合物の合成に広く適用しうる。鈴木反応は、パラジウム触媒、例えばビス(トリ t -ブチルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、またはパラダサイクル触媒(例えば、Bedford, R.B. and Cazi, C.S.J. (2001) Chem. Commun., 1540-1541において記載されたパラダサイクル触媒)、および以下で更に詳細に記載されているような塩基(例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩)の存在下において、典型的条件下で行われる。反応は極性溶媒、例えば水性エタノールを含めた水性溶媒系、またはジメトキシエタンまたはジオキサンのようなエーテル中で行われ、反応混合物は典型的には加熱、例えば80以上⁵⁰の温度、例えば100超の温度に

付される。

【0126】

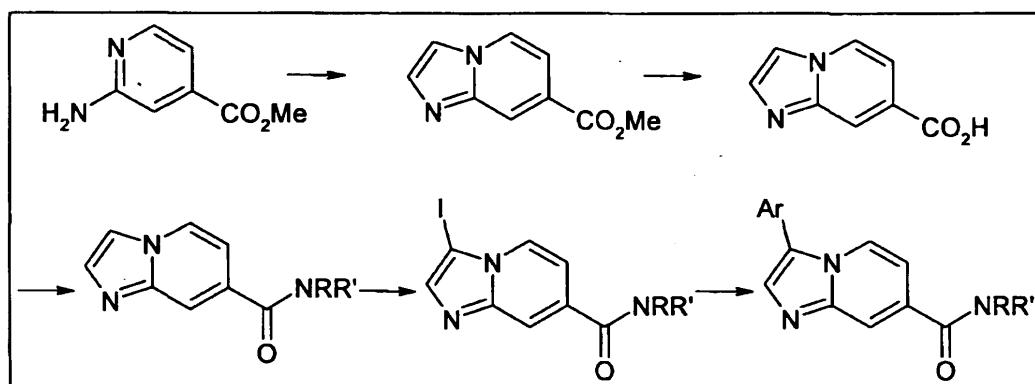
製造セクションでは、RおよびR'への言及はR⁷およびR⁸、またはそれらの保護形態において定義されているような基を示すために用いられる。

【0127】

スキーム1Aにおいて示されているように、イミダゾ[1,2-a]ピリジンコアは、以下に概説されている市販出発物質から合成され、3,7二置換環を得る。

【0128】

【化17】



10

20

スキーム1A

【0129】

適切な溶媒および塩基中2-アミノ-イソニコチン酸メチルエステルは、イミダゾピリジン環を得るために、クロロアセトアルデヒドと還流下で環化される。

【0130】

式(I)の化合物のR²基の合成のために、カルボキシリエステルが加水分解され、加水分解に際しては、例えば、水性塩基のような標準エステル加水分解条件および加熱が用いられる。カルボン酸またはその活性誘導体は、その後、適切なアミンと反応し、アミドを形成する(スキーム1A)。

【0131】

カルボン酸とアミンとのカップリング反応は、好ましくは、ペプチド結合の形成で常用される種類の試薬の存在下において行われる。このような試薬の例としては、1,3ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(Sheehan et al.(1955)J.Amer.Chem.Soc.,77,1067)、1エチル3(3ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)またはEDACとして、本願明細書で言及されているが、EDCIおよびWSCDIとしても知られている(Sheehan et al.(1961)J.Org.Chem.,26,2525)、ウロニウムベースカップリング剤、例えば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(HATU)またはO(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テトラフルオロボレート(TBTU)およびホスホニウムベースカップリング剤、例えば1ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)(Castro et al.(1990)Tetrahedron Letters,31,205)が含まれる。カルボジイミドベースカップリング剤は、有利には1ヒドロキシアザベンゾトリアゾール(HOAt)(L.A.Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397)または1ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(Konig et al., Chem.Ber.,103,708,2024-2034)と組み合わせて用いられる。好ましいカップリング剤としては、HOAtまたはHOBtと組み合わせたTBTU、EDC(EDAC)、およびDCCが含まれる。

【0132】

カップリング反応は、典型的には、非水性、非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド

30

40

50

、またはN-メチルピロリドン中において、あるいは場合により1種以上の混和性共溶媒と一緒に水性溶媒中で行われる。反応は室温において、あるいは反応物が低反応性（例えば、スルホンアミド基のような電子求引基をもつ電子不足アニリン類の場合）であれば適度な高温で行われる。反応は非干渉性塩基、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンのような三級アミンの存在下において行ってもよい。

【0133】

別法として、カルボン酸の反応性誘導体、例えば無水物または酸クロリドも用いてよい。無水物のような反応性誘導体との反応は、典型的には、ピリジン等の塩基の存在下、室温において、アミンおよび無水物を攪拌することにより行われる。

【0134】

これら反応のために用いられるアミンは市販されているか、あるいは当業者に周知の多数の標準合成法のいずれかにより得られる：例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992およびOrganic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN:0-471-31192-8), 1995参照、更に以下の実験セクションにおいて記載された方法も参照。アミンは、標準条件下において対応ニトロ化合物の還元により製造される。還元は、室温で、エタノールまたはジメチルホルムアミドのような極性溶媒中、例えばパラジウム炭のような触媒の存在下で接触水素添加により行われる。他方、還元は、還元剤、例えばエタノール中の塩化スズ(II)（典型的には加熱、例えば、溶媒の還流温度まで）を用いてなされる。

【0135】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-誘導体、例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸メチルエステルまたはアミドは、適切な溶媒中で、その後、ヨウ素化され、例えば、室温においてN-ヨードスクシンイミドが用いられる。

【0136】

適切な官能基が、次いで、例えばある範囲の金属触媒反応を用いて、ハロゲン化位置に加えられる。特に、適切に官能基化されたボロン酸またはそれらのボロン酸エステルはアリールハライドと反応させうる。鈴木反応として通常知られるこの変換は、Rossi et al. (2004) *Synthesis*, 15, 2419において概説されていた。

【0137】

鈴木反応は、水および有機溶媒の混合物中でよく行われる。適切な有機溶媒の例としては、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、N-メチルピロリジノン、エタノール、メタノール、およびジメチルホルムアミドがある。反応混合物は典型的には加熱、例えば100超の温度に付される。反応は塩基の存在下において行われる。適切な塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよびリン酸カリウムがある。適切な触媒の例としては、ビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-o-トリルホスフィン)パラジウム(II)、2-(ジメチルアミノ)-2-ビフェニリルパラジウム(II)クロリドジノルボルニルホスフィン錯体および2-(ジメチルアミノ)フェロセン-1-イルパラジウム(II)クロリドジノルボルニルホスフィン錯体がある。一部の場合には、追加リガンドがカップリング反応を促進するために加えられる。適切なリガンドの例としては、トリ-t-ブチルホスフィン、2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル、トリフェニルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリシクロヘキシルホスフィン、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(n,n-ジメチルアミノ)ビフェニル、トリ-o-

10

20

30

40

50

トリルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ2,4,6トリイソプロピルビフェニル、トリ(2-フリル)ホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ2,6ジメトキシビフェニルおよび2-ジtert-ブチルホスフィノ2,4,6トリイソプロピルビフェニルがある。

【0138】

ハライドの可能な金属触媒官能基化の他の例は、有機スズ試薬(Stille反応)、Grignard試薬との反応、および窒素求核剤との反応である。これら変換の総括および別の主要なリファレンスは、「Palladium Reagents and Catalysts」[Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9]およびHandbook of OrganoPalladium Chemistry for Organic Synthesis [Volume 1, Edited by Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0]に掲載されている。10

【0139】

特に、利用しうる一つの反応は、アリールアミンのパラジウム触媒合成のための手段を提供するBuchwald-Hartwig型反応(Review: Hartwig, J.F. (1998) Angew. Chem. Int. Ed., 37, 2046-2067参照)である。出発物質は、ナトリウムtert-ブтокシドなどの強塩基およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(dba)₃)などのパラジウム触媒または2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1-ビナフチル(BINAP)の存在下における、アリールハライドまたはブソイドハライド(例えば、トリフレート)および一級または二級アミンである。20

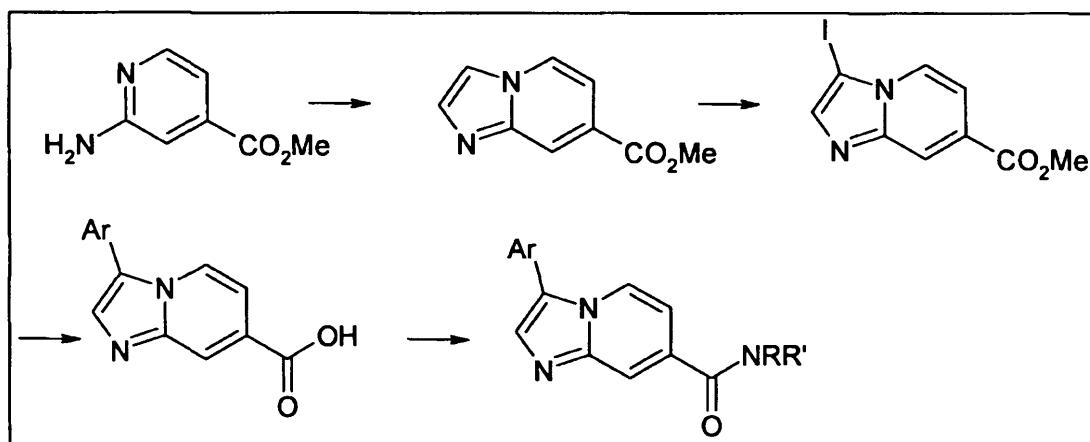
【0140】

特に式(I)の化合物の合成の場合、アリールハライドは、尿素、アミドおよび二級アミン結合形成向けアミノ前駆体を形成するために、適切な金属触媒、例えばビス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(II)クロリドを用いて、3-アミノベンゼンボロン酸と反応させる。20

【0141】

スキーム1Aで概述された反応のこの順序は、スキーム1Bまたは1Cで概述されているように変更できる。

【化18】

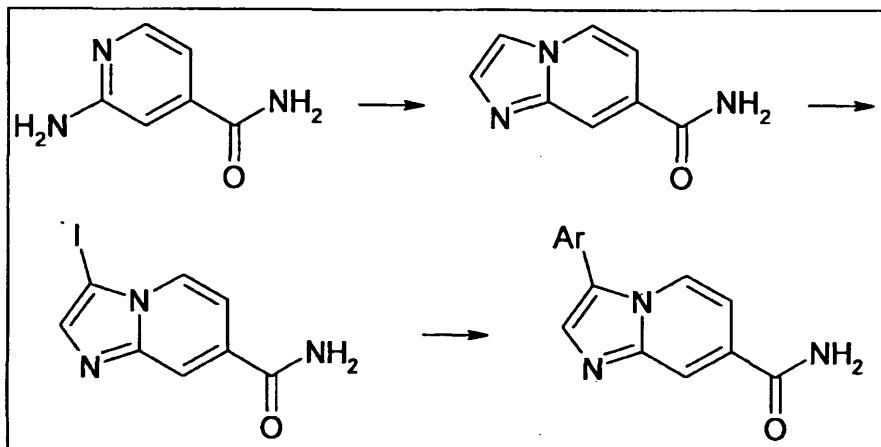


スキーム1B

【0142】

スキーム1Bにおいて、イミダゾ[1,2-a]ピリジン7-カルボン酸メチルエステルは、まずヨウ素化され、そしてアミド基R²ヘメチルエステルの変換の前に金属触媒カップリング反応が行われる。3040

【化19】



スキーム 1 C

【0143】

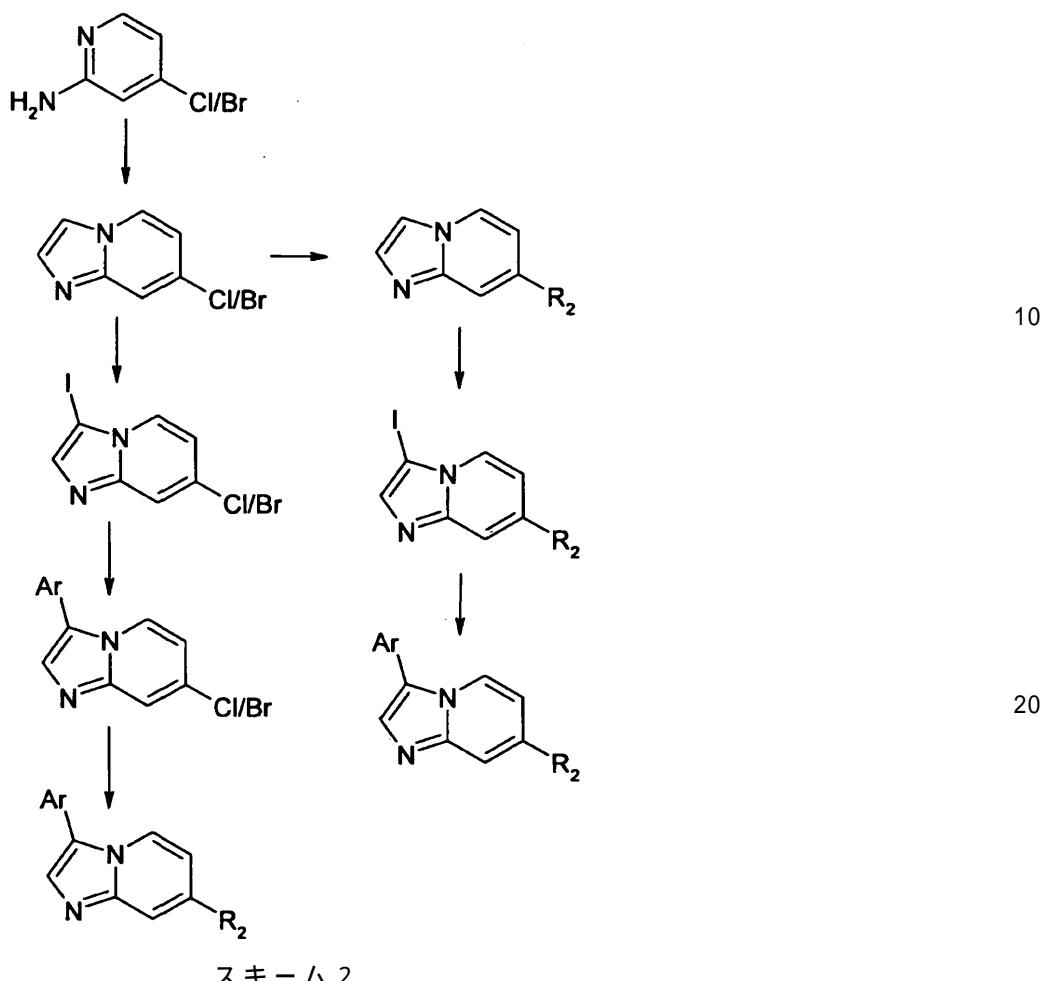
スキーム 1 Cにおいて、イミダゾ[1,2-a]ピリジン 7-アミドは、直接 A - アミド ピリジン 2 - イルアミンから直接合成され、その後、ヨウ素化され、金属触媒カップリング反応に用いられる。この反応スキームは特に、R²がCONH₂である化合物の合成に適する。

20

【0144】

一方、適切な溶媒および塩基中 4 クロロピリジン 2 イルアミンまたは 4 プロモピリジン 2 イルアミンは、7 - ハロ - イミダゾピリジン環を得るために、クロロアセトアルデヒドと還流下で環化される（スキーム 2 に示される）。その後、イミダゾ[1,2-a]ピリジンの 7 位におけるハロゲン官能基はスキーム 2 に概説された二つのルートのいずれかによりアミドへ変換することができる。

【化20】



【0145】

ハライドは還流でN-メチルピロリドンにおけるCuCN(例えばFunhoff, DJ. H et al, Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25(8), 724に記載されている)またはDMFにおけるCuCNを用いて、ニトリルへ変換され、その後、カリウム水酸化物などのアルカリ金属水酸化物と加水分解され、酸および/またはアミドが得られる。ここで、酸およびアミドの混合物が形成される一方、クロマトグラフィーのような一般的な方法により分離されてもよい。酸はその後、上記したような典型的なアミドのカップリング条件下で、その処方のアミドとカップリングし、式(I)の化合物を生成してもよい。

【0146】

一方、ハライドはn-ブチルリチウムまたはマグネシウムを用いて酸へ変換することができ、次いでCO₂などのカルボニル化剤と中間体とを反応させることにより、式(I)の化合物として用いるための、またはアミドまたはエステルへ変換するためのカルボン酸が生成される。アミドは、n-ブチルリチウムとのトランスメタル化反応により、次いで適切なイソシアネートにより急冷されるか(Pansegran, P.D. et al, JACS, 1988, 110, 7178)、または一酸化炭素とカルボニル化し、次いでキシレン等の溶媒中、加熱(例えば、150まで)した適切なアミンおよび触媒[P,P'-1,3-ビス(ジ-i-プロピルホスフィノ)プロパン][P-1,3-ビス(ジ-イソ-プロピルホスフィノ)プロパン]パラジウム(0)の存在下のいずれによってもハライドから直接入手できる(例えば、Ben-David, Y. et al, JACS, 1989, 111(23), 8742に記載されている)。

【0147】

加えて、ハライドは一酸化炭素およびパラジウム触媒を用いて、アルデヒドへ変換でき、アルデヒドはその後、過マンガン酸塩またはクロム酸等の酸化剤を用いてカルボン酸へ酸化され、そしてこれまでに記載されているまたはエステルへエステル化されるような標

準的なカップリング条件を用いて、アミドへの変換を引き起こす。ハライドは、一酸化炭素、パラジウム触媒、および適切なアルコールを用いてエステルへ直接変換することもできる。これは、その後式(I)の化合物または酸へ加水分解されたもの、または酸へ加水分解されたものまたはアミドへ変換されたもの、またはアミドへ直接変換されたものであつてもよい。

【0148】

ハライドは、またトリメチルシリルジメチルアミドを用いて、ビス(トリ-ブチルホスフィン)パラジウムを反応させ、およびCunico, R.F., *Organic Letters*, 2002, 4 (24), 4357に記載されているように100まで加熱することにより、ジメチルアミドへ直接変換されてもよい。

10

【0149】

芳香族プロミドから芳香族アルデヒドへの他の変換は、Stilleカルボニル合成(Stille, JACS, 1983, 105, 7175)またはEinchorn, J, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 27, 1791に記載されたBodroux-Chichibabinアルデヒド合成により行われてもよい。アルデヒドは、その後、酸へ酸化されてもよく、上記のようにアミドへ変換されてもよい。

【0150】

多官能性の2-アミノ-5-ブロモピリジンまたは芳香族プロミドはGrignard型処方を経由し、DMFで急冷することによりアルデヒドへ変換されてもよく(Misra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14(11), 2973)、またはそれらはアルコールの存在下で標準パラジウムカルボニル化を経由してエチルエステルへ変換されてもよい(Cheung, M. *Heterocycles*, 2001, 55, 1583)。

20

【0151】

一方、4-メチル-ピリジン-2-イルアミンは環化反応に用いて、7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン環を得ることができ、これは一方で市販されている。メチルはその後、Etard反応によりアルデヒドへ、または過マンガン酸塩のような酸化剤を用いてカルボン酸へ酸化される。Etard反応は、塩化クロミルを用いるアルデヒドへの、芳香族またはヘテロ環式結合エチル基の直接の酸化を含む。

【0152】

一方、市販のエチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7カルボキシレートは、アミド変換またはヨウ素化反応および金属触媒反応の観点から用いることができる。

30

【0153】

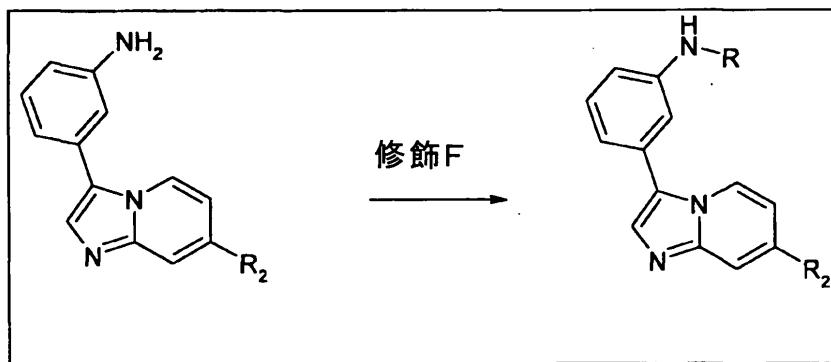
R^2 がCOR^Xであるケトンは、N,O-ジメチルヒドロキサム酸(ワインレブアミド)またはN-メチル、O-t-ブチルヒドロキサム酸(ワインレブ型アミド)中間体を経由して対応するカルボン酸から合成でき、次いで適切なグリニヤール反応がなされる(Labeeuw, O. et al *Tetrahedron Lett.* 2004, 45 (38), 7107-7110.)。対応ワインレブアミドへの誘導体化は、L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, J. Org. Chem., 2001, 66, 2534-2537において記載されたN,O-ジメチルヒドロキシルアミンを使用する。標準芳香ワインレブアミドのメチルケトンへの変換は、Murphy, J. A. et al *Org Lett* 2005, 7 (7), 1427-1429において報告されているようなテトラヒドロフランなどの溶媒中でメチレン-トリフェニル-ラムダ⁵-ホスファンが必要とされる。

40

【0154】

一方、ケトンはハロ芳香族またはハロヘテロ芳香族とカップリングするvinylethertin(Stille型)を用いてクロリドから製造することができる。例えば、アセチルケトンは、Mo, J. *Angew Chem, Int Ed*, 2006, 45(25), 4152.に報告されているように、Heck型反応を介して、またはアセトニトリル等の溶媒中で、トリプチル-(1-エトキシ-ビニル)-スタンナン、塩化リチウム、およびテトラキス(テトラキスリン酸)-パラジウム(O)を加熱することにより製造することができる。

【化21】



10

スキーム3

【0155】

様々な式(I)の化合物は、鈴木反応およびそれに続く誘導体化において3アミノベンゼンボロン酸の使用により入手できる。特に、スキーム3に概説されているように、導入されたアミン官能基は二級アミン化合物を合成するために用いることができる。

【0156】

一級アミンは、標準条件下で対応ニトロ化合物の還元により製造できる。還元は、例えば、室温においてエタノールまたはジメチルホルムアミドなどの極性溶媒の炭素上で、パラジウムなどの触媒の存在下において、接触水素化により生じてもよい。

20

【0157】

二級アミン基を含有する式(I)の化合物は、幾つかの方法によりアミノ化合物から製造される。適切な置換アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化は、様々な還元剤の存在下で行われる(Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992, pp898-900参照)。例えば、還元的アミノ化は、環境温度付近で、ジクロロメタンのような非プロトン性溶媒の存在下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行われる。それらは、試薬がハロゲンのような脱離基を含有する求核置換反応において、アミノ化合物の反応でも製造される。

【0158】

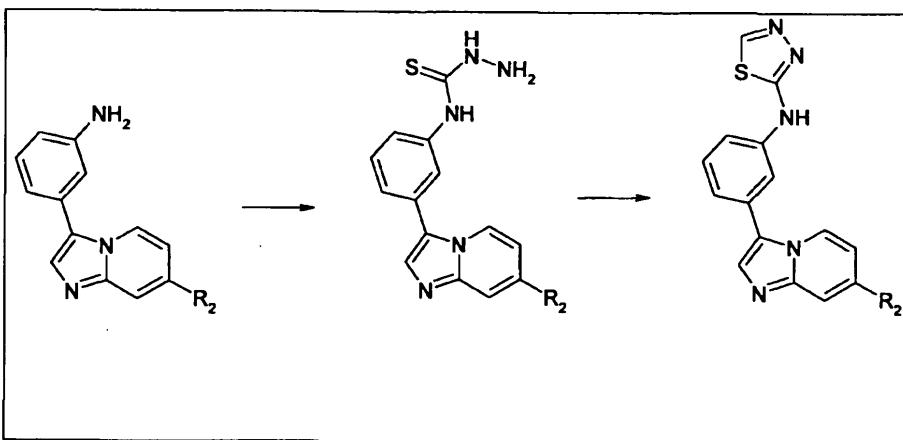
30

加えて、チアジアゾリルアミノ化合物は、鈴木反応で適切な置換ボロン酸、例えば3([1,3,4]チアジアゾール2イルアミノ)フェニルボロン酸ピナコールエステルまたは3(5メチル[1,3,4]チアジアゾール2イルアミノ)フェニルボロン酸ピナコールエステルの使用により合成される。これらは本願明細書で記載されているように合成される。

【0159】

一方、二級アミンは環を形成するために適した基の環化により形成される。アミノチアジアゾール化合物はスキーム4において記載されているように合成される。

【化22】



10

スキーム4

【0160】

これは無水溶媒、例えばトルエン中で、アミノ化合物を1, 1チオカルボニルジ2(1H)ピリドンと反応させる。典型的な反応条件は、1時間の加熱、後処理、次いでチオセミカルバジドを形成させるためにヒドラジン水和物との処理である。これは次いでジエチルクロロホスフェートの滴下によるような条件下において環化される。これは別な環化産物を生じることもあり、そのため分離が必要とされる。

20

【0161】

他のアミノヘテロ環式基も公知のヘテロ環式環形成反応により形成される。例えば、アミノトリアゾール(例えば、3H[1, 2, 3]トリアゾール4イル)アミン)は、酸、例えば2N HCl中でH₂O中亜硝酸ナトリウムとアミンとの反応、次いでH₂O中硫酸水素アミノアセトニトリルの添加により形成される。適切な時間後にNaOAcが加えられ、望ましいヘテロ環への転位が溶媒、例えばエタノール中で16時間加熱することにより行われる。

【0162】

これら反応のために適した出発物質および試薬は市販されているか、あるいは当業者に周知の多数の標準合成法のいずれかにより得られる: 例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992およびOrganic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN:0-471-31192-8), 1995参照、更に以下の実験セクションで記載された方法も参照。例えば、ある範囲の適切な官能基化アミニンおよびアミノピリジン出発物質と、金属触媒とは市販されている。

30

【0163】

本発明の化合物を製造する上で使用に適した多くのボロネート類、例えばボロン酸類またはエステルまたはトリフルオロボレート類は、例えばBoron Molecular Limited, Noble Park, AustraliaまたはCombi-Blocks Inc., San Diego, USAから市販されている。適切な置換ボロネートが市販されていない場合、それらは当業界で知られた方法により、例えばMiyaura, N. and Suzuki, A. (1995) Chem. Rev., 95, 2457による総説論文で記載されているように製造される。そのため、ボロネート類は、対応プロモ化合物をブチルリチウムのようなアルキルリチウムと反応させ、次いでボレートエステル、例えば(ⁱPtO)₃Bと反応させることにより製造される。反応は、典型的には、テトラヒドロフランのような乾燥極性溶媒中低温(例えば、-78)において行われる。ボロネートエステル(例えば、ピナコラトボロネート)も、トリシクロヘキシルホスフィンのようなホスフィンおよびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)のようなパラジウム(0)試薬の存在下において、ビス(ピナコラト)ジボロンのようなジボロネートエステルとの反応により、プロモ化合物から製造される。ボロネートエステルの形成は、典型的には、約100まで、例えば約80の温度へ加熱しながら、ジオキサンまたはDMSOのような乾燥

40

50

極性非プロトン性溶媒中で行われる。得られたボロネートエステル誘導体は、所望であれば、対応ボロン酸を得るために加水分解されるか、またはトリフルオロボレートへ変換される。

【0164】

上記反応のすべてが式(I)の別なヘテロ環式テンプレートを官能基化するために用いられ、その合成が以下で概述されている。

【0165】

一端合成されると、様々な官能基変換が置換イミダゾピリジン化合物に用いられ、式(I)の別な化合物が製造される。例えば、次の反応の幾つかは、水素化、加水分解、脱保護、および酸化に用いられ、式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に変換できる。

10

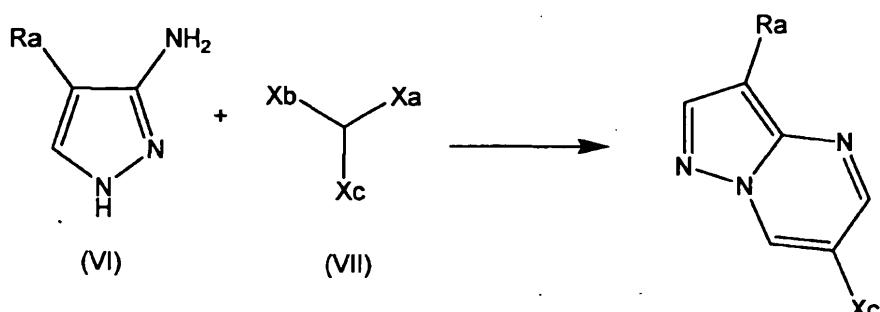
【0166】

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン類

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンテンプレートは、スキーム5Aにおいて示されているように適切な置換アミノピラゾール(VI)およびフラグメント(VII)から合成され、ここでR_aは水素またはR₁である。これは一工程または二工程の工程で行え、ここでX₁およびX₂は親電子炭素(即ち、カルボニル、マスクドカルボニル、即ちアセタール、エナミン、共役アルケン、またはアルキン)である(Perkin I, J.C.S. (1979), 3085-3094)。X₃は、適切な置換基、基R₂あるいは本願明細書で記載されているように反応によりR₂を導入しうるハロゲンまたはブソイドハロゲンのような基である。適切な置換遊離またはマスクド1,3ジカルボニル誘導体とのピラゾール(VI)の環化は、置換ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン類を製造するために用いられる。環化は典型的にはアルコール溶媒、トルエン、または酢酸中で行え、ピペリジン、ナトリウムエトキシド、HCl、AcOH、pTsoH、またはZnCl₂などの添加物を存在させてもよい(J.Med.Chem. (2001), 44(3), 350-361、Bull.Korean Chem.Soc.(2002), 23(4), 610-612、Australian Journal of Chemistry(1985), 38(1), 221-30)。

20

【化23】



30

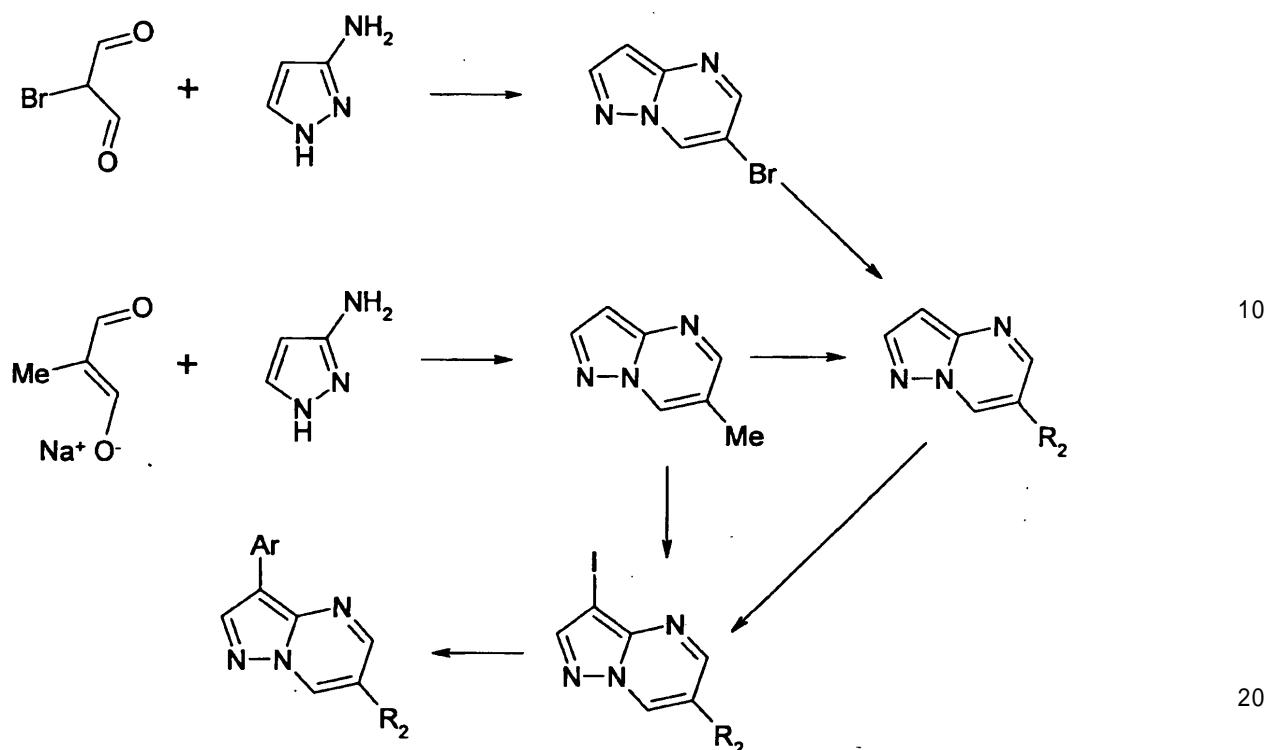
スキーム 5 A

【0167】

二置換ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン類の製造のための具体的合成スキームがスキーム5Bにおいて概説されている。ピラゾロピリミジン環は、フラグメントVIIとして置換マロンアルデヒドとアミノピラゾールとの反応により形成される。置換マロンアルデヒドは、例えば2-(4フルオロフェニル)マロンアルデヒドの場合は望ましい環状官能基で、または2-ブロモマロンアルデヒドの場合は潜在官能基、例えばハロゲンで置換され、こうして本願明細書で概説されている反応を用いて以下で示されたスキームのようにこの位置において別な誘導化を行える。

40

【化24】



スキーム5B

【0168】

環化反応において、溶媒中マロンアルデヒドは3 アミノピラゾールに続いて酸、例えば冰酢酸へ加えられる。試薬は次いで還流下で加熱しながら環化される。式(I)の化合物が次いで本願明細書で概述されているハロゲン化および金属触媒反応を用いて合成される。

【0169】

式(VI)および(VII)の化合物は公知の化合物であるか、あるいは公知の方法と同様に製造される。式(VI)の多くのピラゾール類は市販されている。一方、それらは公知の方法から、例えば欧洲特許第308020号公報(Merck)において記載された工程でケトンから、またはSchmidt in Helv.Chim.Acta.(1956),39,986-991およびHelv.Chim.Acta.(1958),41,1052-1060において記載された方法により、あるいは当業者に知られた標準方法で、R_aが、水素、ハロゲン、ニトロ、エステル、またはアミドである式(VI)のピラゾール類または式(I)の化合物から望ましいR¹官能基への変換により得られる。例えば、R¹がハロゲンである場合、スズまたはパラジウム化学でのカップリング反応はここにおいて記載されているように行われる。

【0170】

一方、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6カルボン酸またはアルデヒドは市販されており、二置換ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンを合成するために本願明細書で概述されている反応に使用できる。

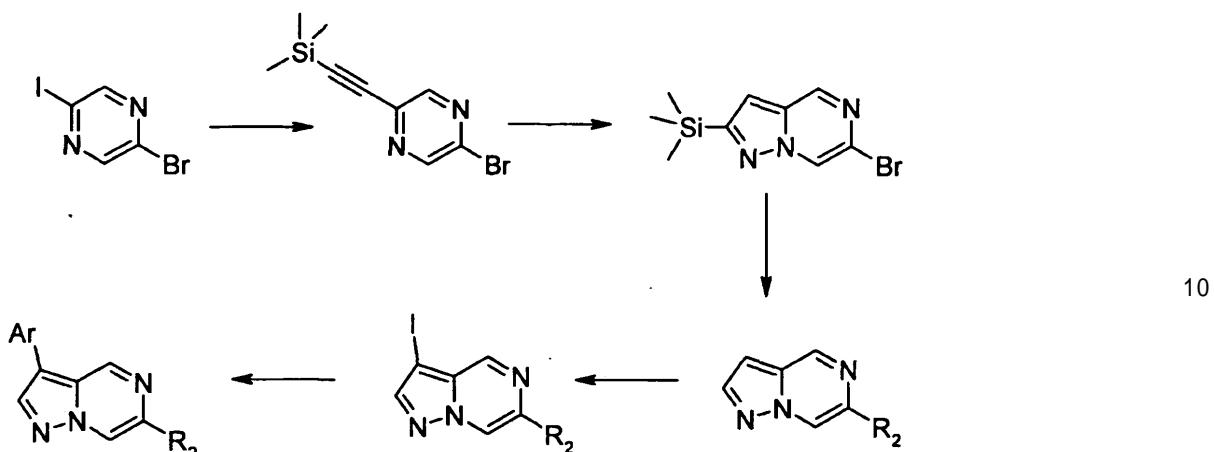
【0171】

ピラゾロ[1,5-a]ピラジン類

30

40

【化25】



スキーム 6

【0172】

室温でパラジウム触媒、例えば $Pd(PPh_3)_4$ を用いて、エチニル トリメチルシランとの、適切な溶媒および塩基、例えば DMF / Et₃N 中不活性条件下における 2 プロモ 5 ヨードピラジンおよびヨウ化銅(I)の混合物の反応は、2 プロモ 5 トリメチルシラニルエチニル ピラジンを生じる。この物質は更なる精製なしに用いられ、O (メシチレンスルホニル) ヒドロキシリルアミンを用いて 6 プロモ 2 トリメチルシラニル ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを形成させて N アミノ付加物を生じるように反応させる。これは次いで、ピラゾロピラジンコアを形成するために、塩基、例えば K_2CO_3 と反応させることで環化される（スキーム 6）。

【0173】

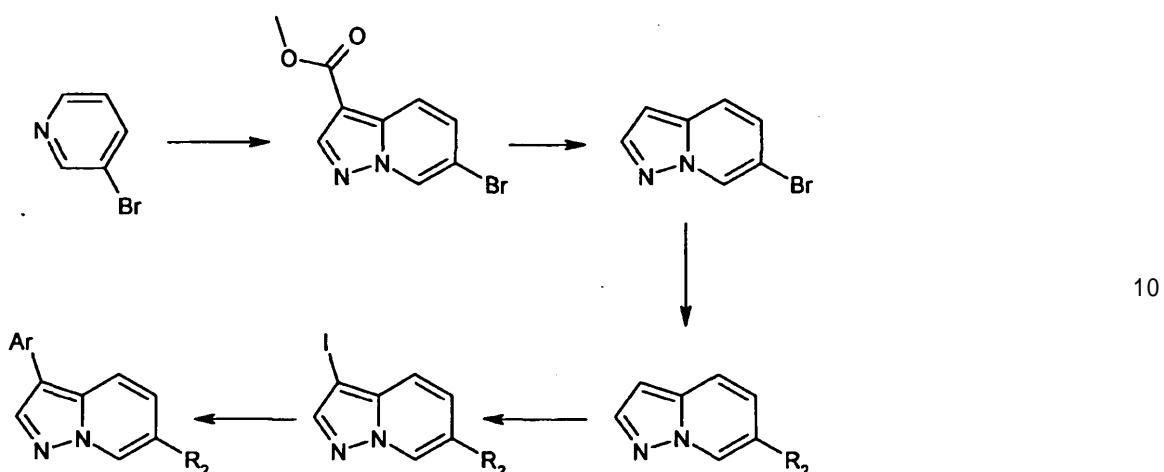
適切な基は次いで、本願明細書で概述されている金属触媒反応においてハロゲン化および潜在官能基の反応、他の位置のアミドの変換により導入される。

【0174】

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン類

O (メシチレンスルホニル) ヒドロキシリルアミンが次いで不活性条件下で 3 置換ピリジンと反応させられて、N アミノピリジンを形成するが、これは更なる精製なしに用いられる。不活性雰囲気中で塩基 (K_2CO_3) および 2 ベンゼンスルホニル 3 ジメチルアミノアクリル酸メチルエステルを用いる N 付加物の環化は、3 カルボン酸エステルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを生じる。カルボン酸エステルは、例えば酸を形成するために水酸化ナトリウムを用いるケン化、次いでポリリン酸中で脱炭酸により除去される。プロミドは、その後、本願明細書で概述されている所望 R^2 基へ変換される。

【化 2 6】



スキーム 7

【0175】

N ヨードスクシンイミドでのヨウ素化およびアリールハライドの金属触媒反応は、本願明細書で概述されているように所要官能基を導入するために用いられる。

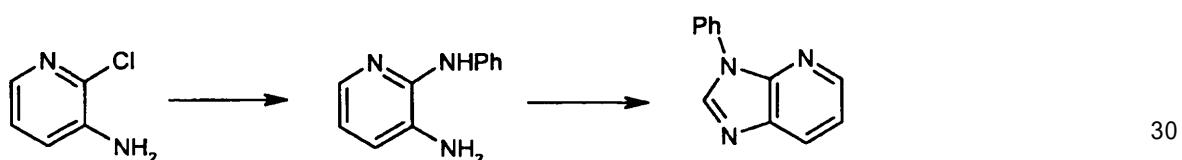
20

【0176】

イミダゾ[4,5-b]ピリジン類

イミダゾ[4,5-b]ピリジン環系は、J.Heterocyclic Chemistry(1983),20(5),1339において記載されているように、アニリンと2 クロロ 3 アミノピリジンとの反応により行われる（スキーム 8）。

【化 2 7】



スキーム 8

【0177】

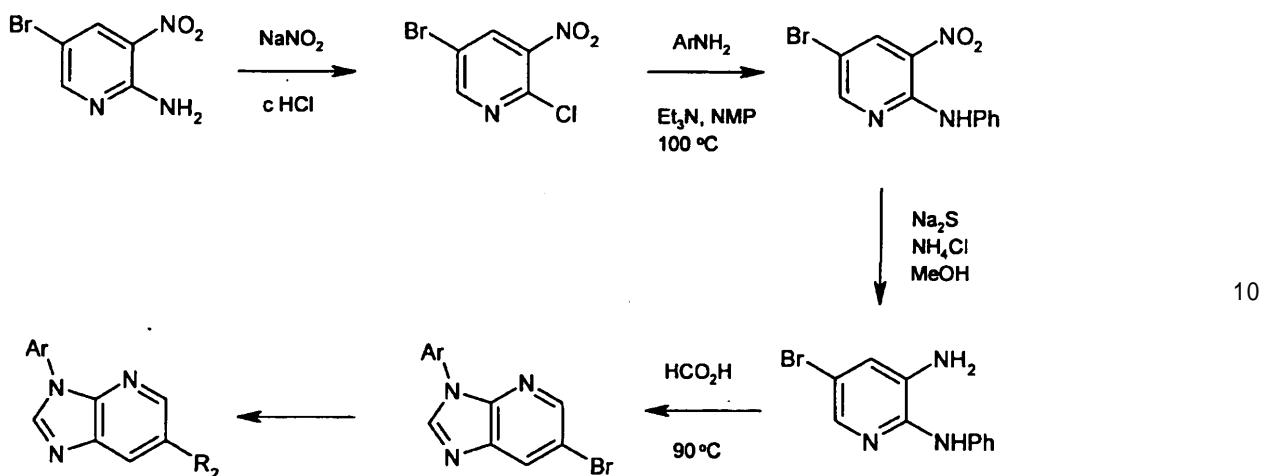
スキーム 8において生成された二環式環はハロゲン化またはアルキル化により官能基化され、そしてR²へ本願明細書で概述されているように変換されこと、は明らかであろう。

【0178】

更に官能基化された中間体が、例えば、米国特許第06723735号公報において記載されていた方法に基づくスキーム 9 A に概述されているように製造することができた。

40

【化 2 8】

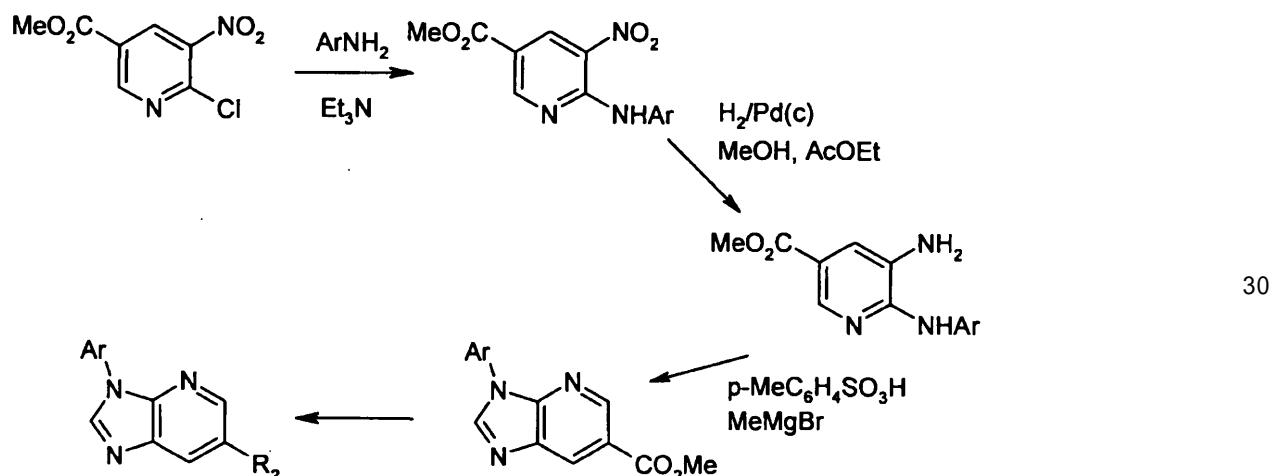


スキーム 9

【 0 1 7 9 】

ここにおいて記載されているように、上記の場合と類似したアリールハライドは、式(I)の所要化合物を得るためにある範囲の金属触媒反応を受ける。

【化 2 9】



スキーム 9 B

【 0 1 8 0 】

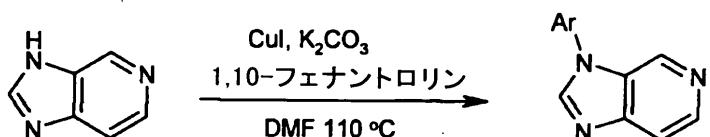
一方、それらは上記スキーム 9 B に概述されているように合成できた。

【 0 1 8 1 】

イミダゾ[4,5-c]ピリジン類

3 アリール 3 H イミダゾ [4 , 5 c] ピリジン環系は、Biorg.Med.Chem.Lett. (2004), 14, 5263において記載されているように、3 H イミダゾ [4 , 5 c] ピリジンとアリールヨージドとの反応により構築される（スキーム 10）。

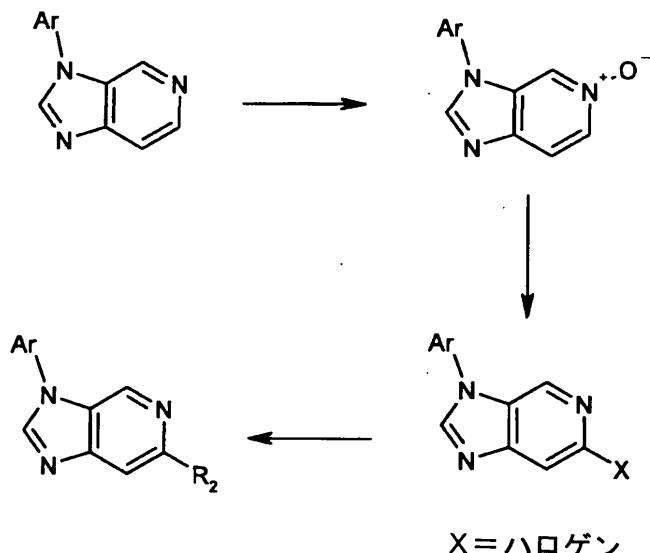
【化30】



【0182】

位置異性体がクロマトグラフィーで分離されうることが報告されている。望ましい置換パターンを得るためにこの物質を更に修飾しうる可能な手法が以下で示されている（スキーム11）。

【化31】



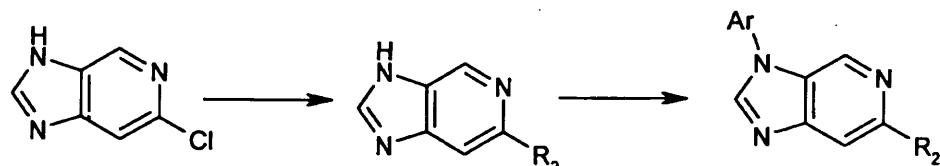
【0183】

クロロ過安息香酸などの酸化剤との反応がN-オキシドを製造するために用いられ、これは幾つかの試薬、例えばPOCl₃、SOC₁₂により二置換3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンへ転位させうる。位置異性体は次いでクロマトグラフィーで分離しうる。DMSO中のカリウムシアノ化物と、ハロゲンとの置換、またはパラジウムおよびZn(CN)₂(Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13 (9), 1591)との反応により、前記に概述されるような酸へ変換できるニトリルを生成する。

【0184】

別な戦略がスキーム12において示されている。6-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンの合成が、J. Heterocyclic Chem. (1965), 2(2), 196-201において記載されている。クロロ基は、アリールおよびアミノ置換生成物を得るために、金属触媒（例えば、パラジウム）の存在下において求核剤と置換される。保護基、例えばカルバメートまたはベンジル基も、この変換で用いられる。その後でN-アリール化合物への修飾がスキーム10で示された条件に従い行われる。

【化32】



10

20

30

40

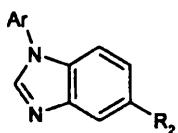
50

スキーム 1 2

【0185】

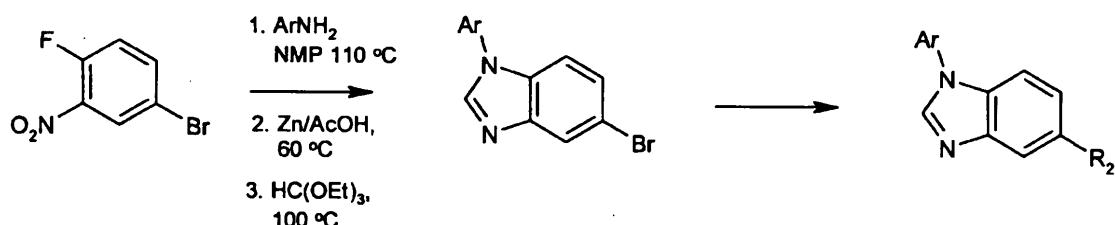
1, 5 ディアリール 1H ベンゾイミダゾール

【化33】



1, 5 ディアリール 1H ベンゾイミダゾール類の合成は Biorg. Med. Chem. Lett. (2003) 10, 13, 2485-2488において報告されている（スキーム 1 3）。

【化34】



20

スキーム 1 3

【0186】

適切なアニリンで 4 ブロモ 1 フルオロ 2 ニトロベンゼンからフッ素の置換、次いで還元およびトリエチルオルトホルメートでの環化が、望ましい置換パターンのブロモ ベンゾイミダゾールを生じる。生成物は、1, 5 二置換ベンゾイミダゾール類を得るために、ブロミドの金属触媒反応で更に修飾してもよい。

【0187】

1, 5 二置換ベンゾイミダゾール類はおそらく、スキーム 1 1 に記載された類似化学物質を用いて合成された。

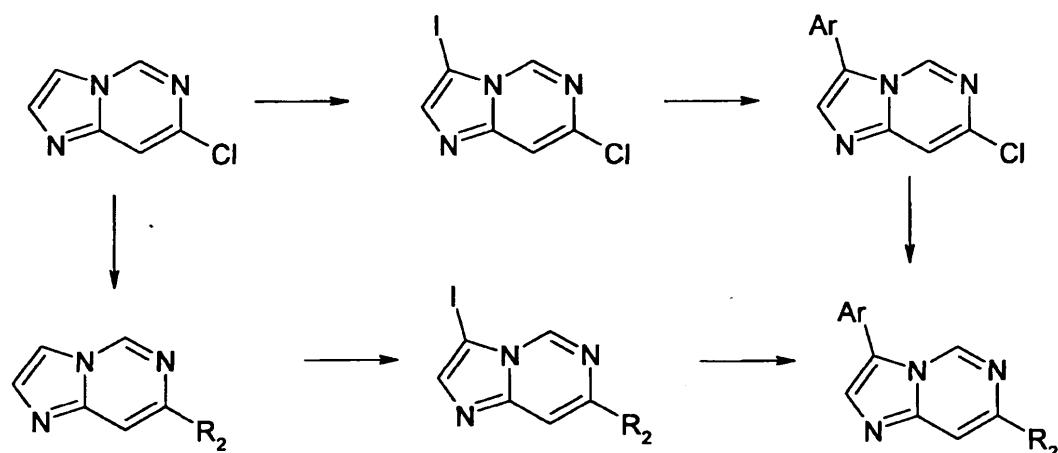
【0188】

30

イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン類

二置換イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン類は、スキーム 1 4 において概述されているように製造される。

【化35】



40

スキーム 1 4

【0189】

これは 7 クロロ イミダゾ[1, 2-c]ピリミジンから出発し、その合成は Yanai

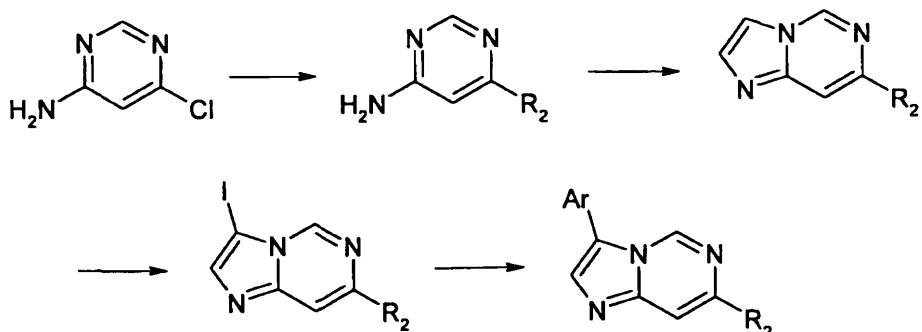
50

et al., Heterocyclic compounds. XVIII. Synthesis of imidazo[1,2-c]- and pyrimido[1,2-c]pyrimidine derivatives, Yakugaku Zasshi (1974), 94(12), 1503-14において記載されていた。この物質は次いで上記反応のいずれかを用いて更に修飾しうる。

【0190】

一方、3位がアリールまたはヘテロアリールである場合、 S_NAr 基は、本願明細書で記載されているような類似の化学物質を用いて標準パラジウムクロスカップリング反応により置き換えることができる。(スキーム16)

【化36】



スキーム16

【0191】

一方、6-クロロピリミド-4-イルアミンは二環式環系を形成するために反応し、そしてその後、クロロを R_2 基へ変換する。

【0192】

一方、6-アミノ-ピリミジン-4-カルボン酸を出発物質として用いることができる。

【0193】

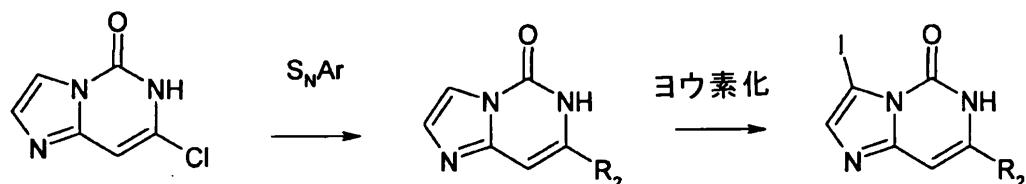
イミダゾ[1,2-c]ピリミジン 5 オン

3,7二置換イミダゾ[1,2-c]ピリミジン 5 オン類は7-クロロ 6H イミダゾ[1,2-c]ピリミジン 5 オン(CAS番号 56817-09-5)から製造され、その合成はMaggiali et al.(1982)Acta Naturalia de l'Ateneo Parmense, 18(3), 93-101およびBartholomew et al.(1975)Journal of Organic Chemistry, 40(25), 3708-13において記載されている。

【0194】

7-クロロ 6H イミダゾ[1,2-c]ピリミジン 5 オンは S_NAr のような求核置換反応を用いて誘導されるか、あるいは7位で官能基を加えるために鈴木反応に付される(スキーム17)。この化合物は次いで、鈴木反応を用いる更なる官能基化の前に、上記のようにヨウ素化される。

【化37】



スキーム17

【0195】

一方、7-クロロ 6H イミダゾ[1,2-c]ピリミジン 5 オンは、ここにおいて記載されている反応で使用のために、以下の中間体へ直接ヨウ素化してもよい(スキーム18)。

10

20

30

40

50

【化38】



スキーム 18

【0196】

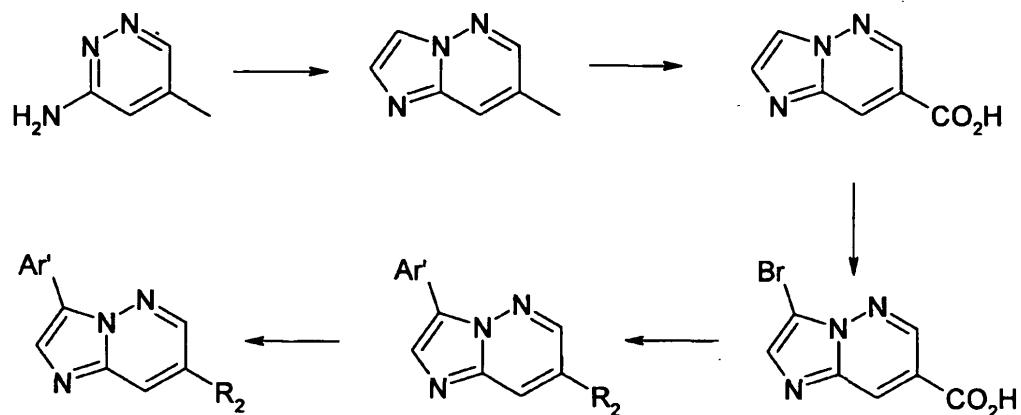
加えて、他のオキソヘテロサイクルも加水分解により適切なクロロ誘導体から合成される。保護された化合物はピリドンを得るために塩基加水分解に付される。これは、クロロピリジン類の加水分解に関して文献（例えば、Australian J.Chem. (1984), 37(12), 2469-2477）において記載された操作に従い、 $H_2O / MeOH$ または $H_2O / \text{ジオキサン}$ 中で $NaOH$ （または $NaOH / H_2O_2$ ）と行われる。

10

【0197】

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化39】



20

スキーム 19

【0198】

イミダゾ[1,2-b]ピリダジンコアの合成は、ピリダジン-3-イルアミン誘導体を用いてスキーム19において記載されているように行われる。

【0199】

多くのメチル、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハライド置換二環性化合物、または単環性芳香族化合物は市販されている。したがって、これらおよび多くのヘテロ環類は、メチル、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハライド置換二環性化合物または単環性芳香族化合物から直接に、またはここに記載された環化反応を用いてメチル、カルボン酸、カルボン酸エ斯特ル、ハライド置換二環性化合物、または単環性芳香族化合物から合成してもよい。

40

【0200】

他のヘテロ環式は、例えばComprehensive Heterocyclic Chemistry I (Edited by A.R. Katritzky, C.W. Rees, Elsevier, 1982) およびComprehensive Heterocyclic Chemistry II (Edited by A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, Elsevier, 1996, ISBN 0-08-042072-9)において記載されているような、周知の反応を用いて合成される。

【0201】

上記反応の多くにおいて、分子上の望ましくない位置で反応を生じさせないために、1以上の基を保護することが必要となりうる。保護基の例と、官能基を保護および脱保護する方法は、Protective Groups in Organic Synthesis (T.Green and P.Wuts ; 3rd Edition)

50

n ; John Wiley and Sons, 1999) でみられる。

【0202】

ヒドロキシ基は、例えば、エーテル(OR)またはエステル(O C(=O)R)として、例えばt-ブチルエーテル、ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)またはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル、トリメチルシリルまたはt-ブチルジメチルシリルエーテル、またはアセチルエステル(O C(=O)CH₃、OAc)として保護される。アルデヒドまたはケトン基は、例えばアセタール(R₂C(OR)₂)またはケタール(R₂C(OR)₂)として各々保護され、その場合にカルボニル基(>C=O)は、例えば一級アルコールとの反応により、ジエーテル(>C(OR)₂)へ変換される。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在下で大過剰の水を用いた加水分解により、容易に再生される。アミン基は、例えば、アミド(N R C O R)またはウレタン(N R C O OR)として、例えばメチルアミド(N H C O CH₃)、ベンジルオキシアミド(N H C O OC(CH₃)₂C₆H₅、NH Cbz)、t-ブトキシアミド(N H C O OC(CH₃)₃、NH Boc)、2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(N H C O OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、NH Boc)、9-フルオレニルメトキシアミド(NH Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシアミド(NH Nvoc)、2,2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(NH Teoc)、2,2-トリクロロエチルオキシアミド(NH Trroc)、アリルオキシアミド(NH Allo)または2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(NH Psec)として保護される。アミン類、例えば環式アミンおよびヘテロ環式N-H基のための他の保護基には、トルエンスルホニル(トシリ)およびメタンスルホニル(メシリ)基およびベンジル基、例えばパラ-メトキシベンジル(PMB)基がある。カルボン酸基は、エステル、例えばC₁-7アルキルエステル(例えば、メチルエステル、t-ブチルエステル)、C₁-7ハロアルキルエステル(例えば、C₁-7トリハロアルキルエステル)、トリC₁-7アルキルシリル-C₁-7アルキルエステルまたはC₅-20アリール-C₁-7アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル、ニトロベンジルエステル)として、またはアミド、例えばメチルアミドとして保護される。チオール基は、例えば、チオエーテル(SR)として、例えばベンジルチオエーテル、アセトアミドメチルエーテル(SC₂NHC(=O)CH₃)として保護される。

【0203】

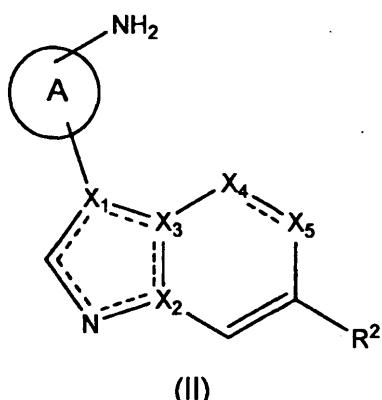
式(I)の化合物の製造において重要な中間体は、式(II)および(III)の化合物である。式(II)および(III)の新規化学中間体は本発明の別な態様を形成する。

【0204】

本発明の別な態様は本願明細書で定義されているような式(I)の化合物の製造方法であり、該方法は：

(i) 式(II)の化合物：

【化40】



またはその保護形態と適切な置換アルデヒドもしくはケトンとの反応、または

10

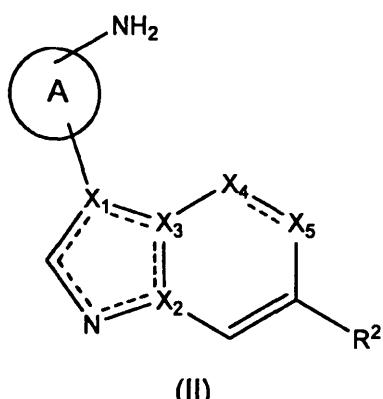
20

30

40

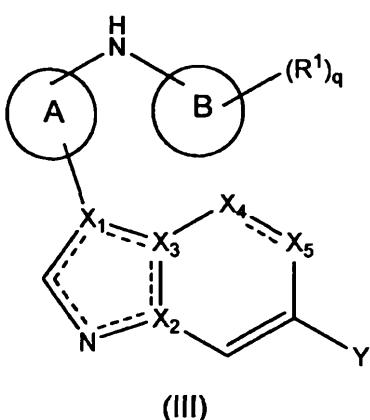
50

(iii) 式(II)の化合物：
【化41】



またはその保護形態とヒドラジン水和物との反応、次いで環化し、

(iii) 式(III)の化合物：
【化42】



またはその保護形態との反応、ここでYはアミドへ変換できる基（例えば、メチル、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハライド）

およびアミドへ変換し、

およびその後で存在する保護基を除去し、または

上記式中X₁～X₅、A、B、R¹、およびR²は本願明細書で定義されている通りであり、および場合によりその後で式(I)のある化合物を式(I)の他の化合物へ変換することを含んでなる。

【0205】

本発明の別の態様によれば、本願明細書で定義されるような新規中間体が提供される。

【0206】

その薬学上許容される塩、溶媒和物、または誘導体

このセクションにおいて、この出願の他の全セクションの場合のように、内容がそれ以外を示していない限り、式(I)への言及には、本願明細書で定義されているようなそのすべての他のサブ群、好ましさおよび例も含む。別記されない限り、具体的化合物への言及には、例えば以下において記載されているようなそのイオン形態、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体、および保護形態、好ましくは、そのイオン形態、塩、互変異性体、異性体、N-オキシドまたは溶媒和物、更に好ましくは、そのイオン形態、塩、互変異性体、溶媒和物、または保護形態も含む。式(I)の多くの化合物は、塩、例えば酸付加塩、あるいはある場合に有機および無機塩基の塩、例えばカルボン酸、スルホン酸およびリン酸塩の形態で存在しうる。このようなすべての塩が本発明の範囲内に属し、式(I)の化合物への言及には該化合物の塩の形態も含む。

10

20

30

40

50

【0207】

本発明の塩は、常用化学法、例えばPharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,P.Heinrich Stahl(Editor),Camille G.Wermuth(Editor),ISBN:3-90639-026-8,Hardcover,388 pages,August 2002において記載された方法により、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成される。通常、このような塩は水中、有機溶媒中または二種の混合物中でこれら化合物の遊離酸または塩基の形態を適切な塩基または酸と反応させることにより製造される、通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が用いられる。

【0208】

酸付加塩は無機および有機双方の様々な酸で形成される。酸付加塩の例としては、酢酸¹⁰、2,2ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸（例えば、Lアスコルビン酸）、Lアスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4アセトアミド安息香酸、ブタン酸、（+）ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、（+）（1S）ショウノウ¹⁰スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カブリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン^{1,2}ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、Dグルコン酸、グルクロン酸（例えば、Dグルクロン酸）、グルタミン酸（例えば、Lグルタミン酸）、オキソグルタル酸、グリコール酸、ヒップル酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば、（+）L乳酸、（±）DL乳酸）、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、（-）Lリンゴ酸、マロン酸、（±）DLマンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸（例えば、ナフタレン²スルホン酸）、ナフタレン^{1,5}ジスルホン酸、1ヒドロキシ²ナフト工酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、Lピログルタミン酸、サリチル酸、4アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、（+）L酒石酸、チオシアノ酸、トルエンスルホン酸（例えば、pトルエンスルホン酸）、ウンデシレン酸および吉草酸からなる群より選択される酸、並びにアシル化アミノ酸およびカチオン交換樹脂と形成される塩がある。²⁰

【0209】

塩の一つの具体的な群は、酢酸、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸³⁰、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸（メシレート）、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸、およびラクトビオン酸から形成される塩からなる。

【0210】

酸付加塩の他の群としては、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、クエン酸、DL乳酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ヒップル酸、塩酸、グルタミン酸、DLリンゴ酸、メタンスルホン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、および酒石酸から形成される塩がある。⁴⁰

【0211】

本発明の化合物は、塩が形成される酸のpKaに応じて、一または二塩として存在する。

【0212】

化合物がアニオン性であるか、またはアニオン性である官能基（例えば、COOHはCOO⁻である）を有していれば、塩は適切なカチオンと形成される。適切な無機カチオンの例としては、Na⁺およびK⁺のようなアルカリ金属イオン、Ca²⁺およびMg²⁺のようなアルカリ土類金属カチオン、およびAl³⁺のような他のカチオンがあるが、それらに限定されない。適切な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン（即ち、NH₄⁺）および置換アンモニウムイオン（即ち、NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺）があるが、それらに限定されない。⁵⁰

【0213】

一部の適切な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメタミン、並びにアミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンから誘導されるものである。一般的四級アンモニウムイオンの例は $N(C_2H_5)_4^+$ である。

【0214】

式(Ⅰ)の化合物がアミン官能基を含有している場合、これらは、例えば当業者に周知の方法に従いアルキル化剤との反応で、四級アンモニウム塩を形成してもよい。このような四級アンモニウム化合物も式(Ⅰ)の範囲内である。10

【0215】

本発明の化合物の塩の形態は典型的には薬学上許容される塩であり、薬学上許容される塩の例はBerge et al.(1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", J.Pharm.Sci., Vol. 66, pp.1-19において記載されている。しかしながら、薬学上許容されない塩も中間体として製造してよく、これが次いで薬学上許容される塩へ変換される。このような薬学上許容されない塩の形態も、例えば本発明の化合物の精製または分離で有用なことがあり、本発明の一部を形成する。

【0216】

アミン官能基を含有する式(Ⅰ)の化合物はN-オキシドを形成してもよい。アミン官能基を含有する式(Ⅰ)の化合物への本願明細書での言及は、N-オキシドも含む。20

【0217】

化合物が幾つかのアミン官能基を含有している場合、1または2以上の窒素原子がN-オキシドを形成するように酸化しうる。N-オキシドの具体例は、三級アミンまたは窒素含有ヘテロサイクルの窒素原子のN-オキシドである。

【0218】

N-オキシドは過酸化水素または過酸(例えば、ペルオキシカルボン酸)のような酸化剤で対応アミンの処理により形成される: 例えばAdvanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages参照。更に詳しくは、N-オキシドはL.W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514) の操作により製造され、そこではアミン化合物が、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中で、m-クロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)と反応させられる。30

【0219】

本発明の化合物は、溶媒和物、例えば、水とともに(例えば、水和物)または一般的な有機溶媒の形態であってもよい。本願明細書で、用語“溶媒和物”は1以上の溶媒分子と、本発明の化合物との物理的な会合を意味する。この物理的な会合は、水素結合を含む、さまざまな程度のイオンまたは共有結合を含む。場合によっては、溶媒和物は、例えば、一以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離できる可能性がある。用語“溶媒和物”は、溶液相と、単離可能な溶媒和物との両方を含むことを意図する。限定されないが、適切な溶媒和物としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、エチルアセテート、酢酸、またはエタノールアミン等と組合せた本発明の化合物を含む。本発明の化合物は、溶液中にあっても生物学的な効果を発揮できる。40

【0220】

溶媒和物は、薬化学においてよく知られたものである。それらは、物質の製造法(例えば、物質の精製、貯蔵(例えば、その安定性)および物質の取り扱いの容易性において重要であり、化学合成の単離または精製工程の一部としてしばしば形成される。当業者は、水和物または他の溶媒和物が所望の化合物を製造するために用いられた単離条件または精製条件により形成するか否かを標準的で長い間用いられてきた技術により決定することができる。それらの技術の例としては、熱重量分析(TGA)、示差走査熱量測定(DSC)、X線結晶学(例えば、単結晶X線結晶学または粉末X線回折)、および固体NMR(マジ50

ツク角回転NMRまたはMAS-NMRとしても知られる、SS-NMR)が含まれる。そのような技術は、NMR、IR、HPLC、およびMSと同様、当分野の化学者の標準的な分析ツールキットの一部である。

【0221】

一方、当業者は、意図的に、特定の溶媒和物に要求される量の溶媒を含む結晶化条件を用いて溶媒和物を形成することができる。その後、上記されたような標準的な方法が、溶媒和物が形成されるか否かを決定するために用いられる。

【0222】

さらに、本発明の化合物は、一以上の多形体、アモルファス、結晶体であってもよく、それらは本発明の範囲の含まれることを意図する。

10

【0223】

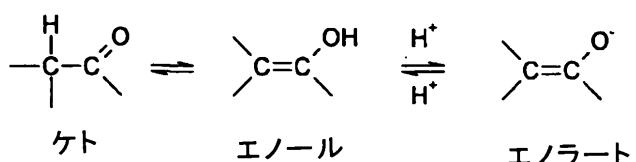
式(I)の化合物は幾つかの異なる幾何異性および互変異性体で存在でき、式(I)の化合物への言及にはこのようなすべての形態を含む。疑義の回避のために、化合物が幾つかの幾何異性または互変異性体のうち一つで存在でき、一つのみが具体的に記載または示されていたとしても、他のすべてが式(I)に包含されている。

【0224】

互変異性体の他の例としては、例えば、次の互変異性ペア：ケト／エノール(下記)、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオールおよびニトロ/aci-ニトロの場合のように、例えばケト、エノール、およびエノラート形態がある。

20

【化43】



【0225】

式(I)の化合物が1以上のキラル中心を含有し、二種以上の光学異性体の形態で存在しうる場合、式(I)の化合物への言及には、内容がそれ以外を要していない限り、個別の光学異性体または混合物(例えば、ラセミ混合物)、または二種以上の光学異性体として、そのすべての異性体(例えば、エナンチオマー、エピマー、およびジアステレオマー)を含む。

30

【0226】

光学異性体はそれらの光学活性で(即ち、+および-異性体、またはdおよびl異性体として)特徴づけられかつ特定されるか、あるいはそれらはCahn, Ingold and Prelogにより発案された“RおよびS”命名法を用いてそれらの絶対立体化学に関して特徴づけられる: Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114参照、およびCahn, Ingold & Prelog(1966)Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 5, 385-415参照。

40

【0227】

光学異性体はキラルクロマトグラフィー(キラル担体でのクロマトグラフィー)を含めた幾つかの技術により分離され、このような技術は当業者に周知である。

【0228】

キラルクロマトグラフィーの別法として、光学異性体は、(+)-酒石酸、(-)-ピログルタミン酸、(-)-ジトルオイル-L-酒石酸、(+)-マンデル酸、(-)-リンゴ酸、および(-)-ショウノウスルホン酸などのキラル酸とジアステレオマー塩を形成させ、好ましい結晶化法でジアステレオマーを分離し、次いで遊離塩基の個別エナンチオマーを得るために塩を解離することにより分離される。

50

【0229】

式(Ⅰ)の化合物が二種以上の光学異性体として存在する場合、エナンチオマーのペアのうち一方のエナンチオマーは、例えば生物活性に関して、他のエナンチオマーより利点を示すことがある。そのため、ある状況においては、エナンチオマーのペアの一方のみまたは複数のジアステレオマーのうち一種のみを治療剤として用いることが望ましい。したがって、本発明は1以上のキラル中心を有する式(Ⅰ)の化合物を含有した組成物を提供し、ここで式(Ⅰ)の化合物の少なくとも55%（例えば、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%）は単一光学異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマー）として存在する。一つの一般的な態様において、式(Ⅰ)の化合物の総量の99%以上（例えば、実質的に全部）が単一光学異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマー）として存在する。10

【0230】

本発明の化合物には1以上の同位体置換を受けた化合物を含み、具体的な元素への言及はその範囲内に元素のすべての同位体を含む。例えば、水素への言及にはその範囲内に¹H、²H(D)および³H(T)を含む。同様に、炭素および酸素への言及にはそれらの範囲内に各々¹²C、¹³Cおよび¹⁴Cと、¹⁶Oおよび¹⁸Oとを含む。

【0231】

同位体は放射性でもまたは非放射性でもよい。本発明の一つの態様において、化合物は放射性同位体を含有しない。このような化合物は治療使用向けに好ましい。他の態様において、しかしながら、化合物は1以上の放射性同位体を含有する。このような放射性同位体を含有した化合物は診断関係で有用である。20

【0232】

カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(Ⅰ)の化合物のカルボン酸エステルおよびアシルオキシエ斯特ルのようなエ斯特ルも、式(Ⅰ)により包含される。本発明の一つの態様において、式(Ⅰ)はその範囲内にカルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(Ⅰ)の化合物のエ斯特ルを含む。本発明の他の態様において、式(Ⅰ)はその範囲内にカルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(Ⅰ)の化合物のエ斯特ルを含まない。エ斯特ルの例は基C(=O)ORを含有する化合物であり、ここでRはエ斯特ル置換基、例えばC₁~₇アルキル基、C₃~₂₀ヘテロ環式基またはC₅~₂₀アリール基、好ましくはC₁~₇アルキル基である。エ斯特ル基の具体例としては、C(=O)OCH₃、C(=O)OCH₂CH₃、C(=O)OC(CH₃)₃およびC(=O)OPhがあるが、それらに限定されない。アシルオキシ(逆エ斯特ル)基の例はOC(=O)Rで表わされ、ここでRはアシルオキシ置換基、例えばC₁~₇アルキル基、C₃~₂₀ヘテロ環式基またはC₅~₂₀アリール基、好ましくはC₁~₇アルキル基である。アシルオキシ基の具体例としては、OC(=O)CH₃(アセトキシ)、OC(=O)CH₂CH₃、OC(=O)C(CH₃)₃、OC(=O)Ph、およびOC(=O)CH₂Phがあるが、それらに限定されない。30

【0233】

化合物の多形体、化合物の溶媒和物（例えば、水和物）、複合体（例えば、シクロデキストリンのような化合物との包接複合体またはクラスレート、または金属との錯体）および化合物のプロドラッグも、式(Ⅰ)に包含される。“プロドラッグ”とは、例えば、式(Ⅰ)の生物活性化合物へインビボで変換される化合物を意味する。40

【0234】

例えば、一部のプロドラッグは活性化合物のエ斯特ル（例えば、生理学的に許容される易代謝性エ斯特ル）である。代謝に際し、エ斯特ル基(C(=O)OR)は開裂されて、活性剤を生じる。このようなエ斯特ルは、例えば、親化合物でカルボン酸基(C(=O)OH)のエ斯特ル化により形成され、適宜に、親化合物に存在する他の反応基を前保護し、次いで必要であれば脱保護される。

【0235】

このような易代謝性エ斯特ルの例として式C(=O)ORのものがあり、ここでRは50

:

C_{1-7} アルキル(例えば、Me、Et、nPr、iPr、nBu、sBu、iBu、tBu)、

C_{1-7} アミノアルキル(例えば、アミノエチル、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル、2-(4-モルホリノ)エチル)、および

アシルオキシ C_{1-7} アルキル(例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、1-アセトキシエチル、1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル カルボニルオキシエチル、1-(ベンゾイルオキシ)エチル、イソプロポキシ カルボニルオキシメチル、1-イソプロポキシ カルボニルオキシエチル、シクロヘキシリル カルボニルオキシメチル、1-シクロヘキシリル カルボニルオキシエチル、シクロヘキシリルオキシ カルボニルオキシメチル、1-シクロヘキシリルオキシ カルボニルオキシエチル、(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル、1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル、(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル、および1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル)である。

【0236】

しかも、一部のプロドラッグは、酵素で活性化されて活性化合物を生じるか、または(例えば、抗原依存性酵素プロドラッグ療法(ADEPT)、遺伝子依存性酵素プロドラッグ療法(GDEPT)、リガンド依存性酵素プロドラッグ療法(LIDEP)などの場合)別の化学反応で活性化合物を生じる化合物である。例えば、プロドラッグは糖誘導体または他のグリコシド複合体でも、あるいはアミノ酸エステル誘導体でもよい。

【0237】

“誘導体”への言及にそのイオン形態、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体、および保護形態を含むことは、明らかであろう。

【0238】

本発明の一つの態様によれば、本願明細書で定義されているような化合物あるいはその塩、互変異性体、N-オキシド、または溶媒和物が提供される。

【0239】

本発明の別な態様によれば、本願明細書で定義されているような化合物あるいはその塩または溶媒和物が提供される。

【0240】

本願明細書で定義されているような式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、および(Id)とそのサブ群の化合物への言及には、それらの範囲内に、化合物の塩、溶媒和物、互変異性体、またはN-オキシドを含む。

【0241】

タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)

ここにおいて記載された発明の化合物はあるチロシンキナーゼの活性を阻害または調節し、そのため該化合物はこれらのチロシンキナーゼ、特にFGFRで媒介される病状または症状の治療または予防に有用である。

【0242】

FGFR

タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)レセプターの線維芽細胞成長因子(FGF)ファミリーは、分裂促進、創傷治癒、細胞分化、および血管形成、並びに発育を含めた生理機能の多様性を調節する。正常および悪性双方の細胞成長並びに増殖は、オートクリンおよびパラクリン因子として作用する細胞外シグナリング分子、FGFの局所濃度における変化により影響される。オートクリンFGFシグナリングは、ホルモン非依存状態へのステロイドホルモン依存性癌の進行に際して特に重要かもしれない(Powers, et al. (2000) Endocr. Relat. Cancer, 7, 165-197)。

【0243】

10

20

20

30

40

50

F G F およびそれらのレセプターは幾つかの組織および細胞系において高レベルで発現され、過剰発現は悪性表現型に関与すると考えられる。更に、幾つかの癌遺伝子は成長因子レセプターをコードする遺伝子のホモログであり、ヒト肺臓癌におけるF G F 依存性シグナリングの異常活性化にポテンシャルがある (Ozawa,et al.(2001),Teratog.Carcinog.Mutagen.,21,27-44)。

【 0 2 4 4 】

二つのプロトタイプメンバーは酸性線維芽細胞成長因子 (a F G F または F G F 1) および塩基性線維芽細胞成長因子 (b F G F または F G F 2) であり、今までに少なくとも 20 の異なる F G F ファミリーメンバーが特定されてきた。F G F に対する細胞応答は、1 ~ 4 (F G F R 1 ~ F G F R 4) と番号付けされた四種の高親和性貫膜タンパク質チロシンキナーゼ線維芽細胞成長因子レセプター (F G F R) により伝達されている。リガンドが結合すると、レセプターは二量体化して、核転写因子エフェクターを最終的に調節する細胞内シグナルを伝達するために特定の細胞質チロシン残基を自己およびトランスリン酸化する。

【 0 2 4 5 】

F G F R 1 経路の破壊は腫瘍細胞増殖に影響を与えるはずであり、このキナーゼが内皮細胞を増殖させることに加えて多くの腫瘍種で活性化されるからである。腫瘍関連血管構造における F G F R 1 の過剰発現および活性化は、腫瘍血管形成におけるこれら分子の役割を示唆していた。

【 0 2 4 6 】

線維芽細胞成長因子レセプター 2 は、酸性および / または塩基性線維芽細胞成長因子と、ケラチノサイト成長因子リガンドとに高親和性を有している。線維芽細胞成長因子レセプター 2 は、骨芽細胞成長および分化に際して F G F の有効な骨形成効果も増大させる。複雑な機能変化に至る線維芽細胞成長因子レセプター 2 の変異は、頭蓋骨縫合部の異常骨化 (頭蓋骨癒合) を誘導することが示されたが、これは膜内骨形成に際する F G F R シグナリングの大きな役割を示唆している。例えば、早期頭蓋骨縫合部骨化で特徴づけられるアペール (A P) 症候群において、ほとんどのケースは線維芽細胞成長因子レセプター 2 で機能獲得 (gain-of-function) を生じる点変異を伴っている (Lemonnier,et al.(2001),J.Bone Miner.Res.,16,832-845)。加えて、頭蓋骨癒合症候群の患者における変異検査では、幾つかの反復 F G F R 2 変異がPfeiffer症候群の重症例の原因であることを示している (Lajeunie et al,European Journal of Human Genetics(2006)14,289-298)。F G F R 2 の具体的変異としては、F G F R 2 における W 2 9 0 C 、 D 3 2 1 A 、 Y 3 4 0 C 、 C 3 4 2 R 、 C 3 4 2 S 、 C 3 4 2 W 、 N 5 4 9 H 、 K 6 4 1 R がある。

【 0 2 4 7 】

アペール、クルゾン、ジャクソン - ワイス (Jackson-Weiss) 、ベーレ - スティーブンソン脳回状頭皮 (Beare-Stevenson cutis gyrate) 、およびPfeiffer症候群を含めたヒト骨格発育における幾つかの重度な異常症は、線維芽細胞成長因子レセプター 2 で変異の出現と関連している。Pfeiffer症候群 (P S) の、全部ではない、ほとんどのケースは線維芽細胞成長因子レセプター 2 遺伝子のデノボ変異でも引き起こされ (Meyers,et al.(1996)Am.J.Hum.Genet.,58,491-498、Plomp,et al.(1998)Am.J.Med.Genet.,75,245-251) 、線維芽細胞成長因子レセプター 2 における変異が、リガンド特異性を支配する基本的規則の一つを破ることが最近示された。即ち、線維芽細胞成長因子レセプターの二つの変異スプライス形、F G F R 2 c および F G F R 2 b が、非定型 F G F リガンドと結合して活性化される能力を獲得していた。リガンド特異性のこの喪失が異常シグナリングに繋がり、これら疾患症候群の重度表現型が線維芽細胞成長因子レセプター 2 の異所性リガンド依存性活性化に起因することを示唆している (Yu,et al.(2000),Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,97,14536-14541)。

【 0 2 4 8 】

染色体転座または点変異などの F G F R 3 レセプターチロシンキナーゼの遺伝子異常は、異所で発現されるまたは脱調節される、構成的に活性な F G F R 3 レセプターをもたら

10

20

30

40

50

す。このような異常は、一部の多発性骨髄腫と、膀胱、肝細胞、口内扁平上皮細胞癌および子宮頸癌に関連している (Powers,C.J.et al.(2000)Endocr.Rel.Cancer,7,165、Qiu,W. et al.(2005),World Journal Gastroenterol.,11(34))。したがって、FGFR3インヒビターは多発性骨髄腫、膀胱、および子宮頸癌の治療に有用となるであろう。FGFR3は膀胱癌、特に侵襲性膀胱癌でも過剰発現される。FGFR3は尿路上皮癌(UC)で変異により多くが活性化されている (Journal of Pathology(2007),213(1),91-98)。発現増加は変異と関連していたが(変異腫瘍の85%は高レベル発現を示した)、検出可能な変異のない腫瘍の42%も、多くの筋肉侵襲性腫瘍を含めて、過剰発現を示した。

【0249】

このように、FGFRを阻害する化合物は、特に血管形成を阻害することにより、腫瘍で成長を妨げるまたはアボトーシスを誘導する手段を提供する上で有用となろう。したがって、本化合物は癌のような増殖性障害を治療または予防する上で有用となろう、と予想される。特に、レセプターチロシンキナーゼの活性化変異体またはレセプターチロシンキナーゼの上方調節を有する腫瘍は、インヒビターに特に感受性かもしれない。本願明細書で記載された特異的RTKのイソ型の活性化変異体を有する患者も、RTKインヒビターでの治療を特に有益なものとしうる。

10

【0250】

FGFR4の過剰発現は前立腺および甲状腺の両癌で悪い予後と関連していた (Ezzat, S.,et al.(2002)The Journal of Clinical Investigation,109,1、Wang et al.(2004)Clinical Cancer Research,10)。加えて、生殖系多型性(Gly388Arg)は肺、乳、結腸、および前立腺癌の発生率増加と関連する (Wang et al.(2004)Clinical Cancer Research,10)。加えて、FGFR4のトランケート形態(キナーゼドメインを含む)が脳下垂体腫瘍の40%に存在することもわかったが、正常組織には存在しない。

20

【0251】

最近の研究においては、古典型小葉癌(CLC)におけるFGFR1発現と腫瘍原性との関連性を示していた。CLCは全乳癌の10~15%を占め、一般的にp53およびHer2発現を欠くが、エストロゲンレセプターの発現を留めている。8p12-p11.2の遺伝子増幅がCLCケースの~50%で証明され、これはFGFR1の発現増加と関連していることが示された。FGFR1に対するsiRNAまたは該レセプターの小分子インヒビターに関する予備研究は、特にこのシグナリング経路の阻害に感受性である、この増幅を呈する細胞系を示した (Reis-Filho et al.(2006)Clin.Cancer Res.,12(22),6652-6662)。

30

【0252】

最多の小児軟部組織肉腫、横紋筋肉腫(RMS)は、骨格筋形成に際する異常増殖および分化に起因している可能性がある。FGFR1は一次横紋筋肉腫で過剰発現され、5CpGアイランドの低メチル化とAKT1、NOGおよびBMP4遺伝子の異常発現に関連している (Genes, Chromosomes & Cancer(2007),46(11),1028-1038)。

【0253】

線維症候群は、線維組織の異常または過剰沈着に起因する大きな医学的問題である。これは肝硬変、糸球体腎炎、肺線維症、全身性線維症、リウマチ様関節炎を含めた多くの疾患と創傷治癒の自然の工程で生じる。病的線維症のメカニズムは完全には理解されていないが、線維芽細胞の増殖および細胞外マトリックスタンパク質(コラーゲンおよびフィブロネクチンを含む)の沈着に関与する様々なサイトカイン(腫瘍壊死因子(TNF)、線維芽細胞成長因子(FGF)、血小板由来成長因子(PDGF)および形質転換成長因子ベータ(TGF)を含む)の作用に起因していると考えられる。これは組織構造および機能の変化とその後で病変に繋がる。

40

【0254】

幾つかの前臨床研究が、肺線維症の前臨床モデルで線維芽細胞成長因子の上方調節を証明していた (Inoue,et al.(1997 & 2002)、Barrios,et al.(1997))。TGF-1およびPDGFは線維形成工程に関与していることが報告され (reviewed by Atamas & White,2

50

003)、別に公開された研究においてはFGFの上昇を示し、それに伴う線維芽細胞増殖の増加は高TGF-1に応答したものかもしれない(Khalil,et al.,2005)。線維症状におけるこの経路の潜在的治療関連性が、特発性肺線維症(IPF)において、報告されたピルフェニドンの臨床効果(Arata,et al.,2005)により示唆されている。

【0255】

特発性肺線維症(原因不明線維化肺胞炎とも称される)は肺の瘢痕を伴う進行性症状である。徐々に、肺の気囊は線維組織で置き換わるようになり、それが厚くなつて、酸素を血流へ運ぶ組織能の不可逆的喪失を引き起す。該症状の徵候としては、息切れ、慢性乾咳、疲労、胸痛、および急激な体重減少をもたらす食欲不振がある。症状は5年後死亡率約50%と極めて厳しい。

10

【0256】

血管内皮細胞成長因子(VEGFR)

慢性増殖性疾患は多くが根深い血管形成を伴い、これは炎症および/または増殖状態に関与するかまたはそれを維持し、あるいは血管の侵襲性増殖により組織破壊へ繋がる(Folkman(1997),79,1-81、Folkman(1995),Nature Medicine,1,27-31、Folkman and Shing(1992)J.Biol.Chem.,267,10931)。

【0257】

血管形成は、通常、新または置換血管の生成、または新生血管形成を表すために用いられている。それは必要かつ生理的な正常工程であり、それにより血管構造が胚で確立される。血管形成は一般的にほとんどの正常成人組織で起きず、例外は排卵、月経および創傷治癒の部位である。多くの疾患は、しかしながら、永続的で未調節の血管形成により特徴づけられる。例えば、関節炎では、新たな毛細血管が関節に侵入して、軟骨を破壊する(Colville-Nash and Scott(1992),Ann.Rhum.Dis.,51,919)。糖尿病(および多くの異なる眼疾患)においては、新血管は斑、網膜、または他の眼構造に侵入して、盲目を引き起こすこともある(Brooks,et al.(1994)Cell,79,1157)。アテローム性動脈硬化症の工程が血管形成と関連していた(Kahlon,et al.(1992)Can.J.Cardiol.,8,60)。腫瘍成長および転移は血管形成依存性であることが見出された(Folkman(1992),Cancer Biol.,3,65、Denekamp,(1993)Br.J.Rad.,66,181、Fidler and Ellis(1994),Cell,79,185)。

20

【0258】

主要疾患における血管形成の関与の認識が、血管形成のインヒビターを特定および開発する研究でなされてきた。これらのインヒビターは、血管形成カスケード、例えば血管形成シグナルによる内皮細胞の活性化、分解酵素の合成および放出、内皮細胞遊走、内皮細胞の増殖、および毛細管の形成における個別の標的に応じて、通常分類されている。したがって、血管形成は多くの段階で起こり、これらの様々な段階で血管形成を阻止するように働く化合物を発見および開発する試みが進行している。

30

【0259】

多様なメカニズムにより働く血管形成のインヒビターが、癌および転移(O'Reilly,et al.(1994)Cell,79,315、Ingber,et al.(1990)Nature,348,555)、眼疾患(Friedlander,et al.(1995)Science,270,1500)、関節炎(Peacock,et al.(1992),J.Exp.Med.,175,1135、Peacock,et al.(1995),Cell.Immun.,160,178)および血管腫(Taraboletti,et al.(1995)J.Natl.Cancer Inst.,87,293)のような疾患に有益であることを知らせる文献がある。

40

【0260】

レセプターチロシンキナーゼ(RTK)は、細胞の形質膜を通る生化学シグナルの伝達に際して重要である。これらの貫膜分子は、特徴として、形質膜のセグメントを介して細胞内チロシンキナーゼドメインへ繋がれた、細胞外リガンド結合ドメインからなる。レセプターへのリガンドの結合はレセプター関連チロシンキナーゼ活性の刺激をもたらし、これがレセプターおよび他の細胞内タンパク質の双方においてチロシン残基のリン酸化に繋がり、様々な細胞応答へと至る。今までに、アミノ酸配列ホモロジーで規定される、少なくとも19の別々なRTKサブファミリーが確認してきた。

【0261】

50

血管内皮細胞成長因子（V E G F）、ポリペプチドは、インビトロで内皮細胞に分裂促進性であり、インビボで血管形成応答を刺激する。V E G Fは不適切な血管形成とも関連していた（Pinedo,H.M.,et al.(2000),The Oncologist,5(90001),1-2）。V E G F Rはタンパク質チロシンキナーゼ（P T K）である。P T Kは細胞機能に関与するタンパク質で特定チロシン残基のリン酸化を触媒し、こうして細胞成長、生存および分化を調節している（Wilks,A.F.(1990),Progress in Growth Factor Research,2,97-111、Courtneidge,S.A.(1993)Dev.Supp.I,57-64、Cooper,J.A.(1994),Semin.Cell Biol.,5(6),377-387、Paulson,R.F.(1995),Semin.Immunol.,7(4),267-277、Chan,A.C.(1996),Curr.Opin.Immunol.,8(3),394-401）。

【0262】

10

V E G Fの3種P T Kレセプターが確認されていた：V E G F R 1(F l t 1)、V E G F R 2(F l k 1またはK D R)、およびV E G F R 3(F l t 4)。これらのレセプターは血管形成に関与し、シグナル伝達に係わっている（Mustonen,T.et al.(1995),J.Cell Biol.,129,895-898）。

【0263】

特に興味深いものはV E G F R 2であり、これは主に内皮細胞で発現される貫膜レセプターP T Kである。V E G FによるV E G F R 2の活性化は、腫瘍血管形成を始めるシグナル伝達経路において重要な工程である。V E G F発現は腫瘍細胞に構築的であり、ある刺激に応答して上方調節されることもある。このような刺激が低酸素であれば、V E G F発現は腫瘍および関連宿主組織の双方で上方調節される。V E G Fリガンドは、その細胞外V E G F結合部位との結合によりV E G F R 2を活性化する。これは、V E G F R 2の細胞内キナーゼドメインで、V E G F Rのレセプターニ量体化とチロシン残基の自己リン酸化に繋がる。キナーゼドメインはA T Pからチロシン残基へリン酸を移すように働き、こうしてV E G F R 2の下流でシグナリングタンパク質のための結合部位を提供し、こうして血管形成の開始へと最終的に繋がる（McMahon,G.(2000),The Oncologist,5(90001),3-10）。

20

【0264】

V E G F R 2のキナーゼドメイン結合部位における阻害はチロシン残基のリン酸を阻止して、血管形成の開始を壊すように働く。

【0265】

30

血管形成は、血管形成因子と称される様々なサイトカインにより媒介される新血管形成の生理学的工程である。固形腫瘍におけるその潜在的病態生理学的役割が30年以上にわたり広く研究されてきたが、慢性リンパ性白血病（C L L）および他の悪性血液障害における血管形成の亢進が最近になり認識してきた。高レベルの血管形成が、C L L患者の骨髄およびリンパ節の双方で、様々な実験法により証拠づけられてきた。この疾患の病態生理学における血管形成の役割は完全には解明されていないが、実験データは幾つかの血管形成因子が疾患進行で役割を果たすことを示唆している。血管形成の生物学的マーカーはC L Lにおいて予後関連性であることも示された。これは、V E G F RインヒビターがC L Lのような白血病の患者にも有益であることを示している。

【0266】

40

腫瘍塊が臨界サイズを越えるためには、それに伴う血管構造を発達させねばならない。腫瘍血管構造の標的化は腫瘍膨張を制限し、有用な癌療法となりうることが提案されていた。腫瘍成長の観察によれば、小さな腫瘍塊がいかなる腫瘍特異的血管構造もなしに組織で存続しうることを示していた。非血管新生腫瘍の成長停止は、腫瘍の中央部における低酸素の効果に起因するものであった。更に最近、様々な血管形成促進および抗血管形成因子が確認され、腫瘍塊における血管形成刺激およびインヒビターの正常比の破壊が自律的血管新生をもたらす工程、“血管形成スイッチ”的概念へ到達するに至った。血管形成スイッチは、悪性変換を駆動させる同様の遺伝子変化：癌遺伝子の活性化および腫瘍抑制遺伝子の喪失により支配されているらしい。幾つかの成長因子は血管形成のポジティブレギュレーターとして作用する。これらの中で主要なものは、血管内皮細胞成長因子（V E G

50

F)、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)、およびアンギオゲニンである。トロンボスpongin(Tsp-1)、アンギオスタチン、およびエンドスタチンなどのタンパク質は、血管形成のネガティブレギュレーターとして機能する。

【0267】

VEGFR1ではなくVEGFR2の阻害は、マウスモデルにおいて、血管形成スイッチング、永続的血管形成、および初期腫瘍成長を著しく破壊する。後期腫瘍において、VEGFR2遮断に対する表現型抵抗が出現したが、治療に際して初期の成長抑制後に腫瘍が再成長したからである。VEGF遮断に対するこの抵抗は、VEGFとは無関係に、FGFファミリーのメンバーを含めた他の血管形成促進因子の低酸素媒介誘導と関連して、腫瘍血管形成の再活性化を伴う。これらの他の血管形成促進シグナルは回避期に腫瘍の再血管新生および再成長へ機能的に関与するが、FGF遮断がVEGF阻害に直面して進行を損なうからである。VEGFR1ではなくVEGFR2の阻害は、血管形成スイッチング、永続的血管形成および初期腫瘍成長を著しく破壊した。後期腫瘍において、VEGFR2遮断に対する表現型抵抗が出現したが、治療に際して初期の成長抑制後に腫瘍が再成長したからである。VEGF遮断に対するこの抵抗は、VEGFとは無関係に、FGFファミリーのメンバーを含めた他の血管形成促進因子の低酸素媒介誘導と関連して、腫瘍血管形成の再活性化を伴う。これらの他の血管形成促進シグナルは回避期に腫瘍の再血管新生および再成長へ機能的に関与するが、FGF遮断がVEGF阻害に直面して進行を損なうからである。

【0268】

FGFトラップアデノウイルスは、FGF1、FGF3、FGF7、およびFGF10を含むFGFファミリーの様々なリガンドと結合してそれを遮断し、それによりインピトロおよびインビボで血管形成を効果的に阻害する、と以前に報告されていた。実際に、マウスモデルの再成長期にFGFトラップ治療を加えると、抗VEGFR2単独と比較して腫瘍成長に有意な減少を生じた。腫瘍担持量のこの減少は血管形成の減少を伴い、これは腫瘍内血管密度の減少として観察された。

【0269】

Batchelorら(Batchelor et al., 2007, Cancer Cell, 11(1), 83-95)は、フェーズ2研究において、pan VEGFレセプターチロシンキナーゼインヒビター、AZD2171で治療された患者で、神経膠芽腫血管の正常化に関する証拠を出している。AZD2171を用いる根拠は、インビボ乳癌モデルで灌流および血管密度の減少を示す結果に、一部は基づいていた(Miller et al., 2006, Clin. Cancer Res. 12, 281-288)。更に、正常位神経膠腫モデルを用いて、放射線と相乗効果を発揮するように抗VEGFR2抗体を送達する最適時間枠が以前に特定されていた。正常化の枠内において、酸素供給の改善、周皮細胞カバレッジの増加と、腫瘍内で間質圧および透過性の減少に繋がるアンギオポエチン1の上方調節があった(Winkler et al., 2004, Cancer Cell, 6, 553-563)。正常化の枠は、血液量、相対的血管サイズおよび血管透過性を測定するために、MRI勾配エコー、スピニエコーおよびコントラスト増強を用いる磁気共鳴画像化(MRI)を用いて定量される。

【0270】

著者らは、AZD2171治療においての進行が、CEC、SDF1、およびFGF2の増加を伴い、一方投薬中止後の進行が循環前駆細胞(CPC)および血漿FGF2レベルの増加と相關することを示した。MRI測定と相關したSDF1およびFGF2の血漿レベルにおける増加は、相対的血管密度およびサイズの増加を証明した。そのため、循環バイオマーカーと組み合わせた血管正常化のMRI測定は、抗血管形成剤に対する応答を評価するために有効な手段をもたらす。

【0271】

P D G F R

悪性腫瘍は未制御細胞増殖の産物である。細胞成長は成長促進と成長阻害因子とのデリケートなバランスにより制御されている。正常組織において、これら因子の産生および活

10

20

30

40

50

性は、器官の正常な完全性および機能性を維持するように、制御的かつ調節的に成長する分化細胞をもたらす。悪性細胞はこの制御を逃れる、自然バランスは（様々なメカニズムにより）乱れて調節されず、異常細胞成長が生じる。腫瘍発育で重要な成長因子は、細胞表面チロシンキナーゼレセプター（P D G F R）を介してシグナルを送りつつ成長、増殖および分化を含む様々な細胞機能を刺激するペプチド成長因子のファミリーを含んでなる、血小板由来成長因子（P D G F）である。P D G F 発現は、神経膠芽腫および前立腺癌を含む幾つかの異なる固体腫瘍で証明されていた。化学名4 [(4 メチル 1 ピペラジニル) メチル] N [(4 メチル 3 [(4 (3 ピリジニル) 2 イルピリジニル) アミノ] フェニル] ベンズアミドメタンスルホネートをもつチロシンキナーゼインヒビター イマチニブメシレートは、B c r A b 1 癌タンパク質および細胞表面チロシンキナーゼレセプター-c K i t の活性を遮断し、そのため慢性骨髄性白血病および胃腸間質腫瘍の治療に承認されている。イマチニブメシレートは P D G F R キナーゼの有効インヒビターでもあり、慢性骨髓単球性白血病および多形性神経膠芽腫の治療について、P D G F R で活性化変異のこれら疾患における証拠に基づき現在評価されている。加えて、化学名4 [4 [3 [4 クロロ 3 (トリフルオロメチル) フェニル] ウレイド] フェノキシ] N 2 メチルピリジン 2 カルボキサミドをもつソラフェニブ（B A Y 4 3 9 0 0 6）は、細胞増殖を阻害するためにR a f シグナリング経路、および腫瘍血管形成を阻害するためにV E G F R / P D G F R シグナリングカスケードを双方とも標的化している。ソラフェニブは肝臓および腎臓癌を含む幾つかの癌の治療について研究されている。10 20

【0272】

好酸球增多症候群のようなP D G F R の活性化に依存する症状がある。P D G F R 活性化は、慢性骨髓単球性白血病（C M M L）を含む他の悪性疾患とも関連している。他の障害、隆起性皮膚線維肉腫、浸潤性皮膚腫瘍において、P D G F B リガンドをコードする遺伝子に係わる相互転座は、キメラリガンドの構成的分泌とレセプター活性化をもたらす。P D G F R の公知インヒビターであるイマチニブは、これら疾患の三種すべてに対して活性を有する。

【0273】

選択的インヒビターの利点

差別化された選択性をもつF G F R キナーゼインヒビターの開発は、疾患がF G F R 脱調節により駆動される患者サブ群でこれらの標的化剤を用いる新たな機会を提供する。追加キナーゼ、特にV E G F R 2 およびP D G F R ベータで低い阻害作用を示す化合物は、差別化された副作用または毒性を有する機会を呈し、そのためこれら適応症において更に有効な治療をもたらす。V E G F R 2 およびV E G F R ベータのインヒビターは、高血圧または浮腫のような毒性を各々伴う。V E G F R 2 インヒビターの場合、この高血圧作用は多くが用量制限的であり、ある患者集団で禁忌となることがあり、臨床管理を要する。30

【0274】

生物活性および治療使用

本発明の化合物およびそのサブ群は、線維芽細胞成長因子レセプター（F G F R）阻害または調節活性、および/または血管内皮細胞成長因子レセプター（V E G F R）阻害または調節活性、および/または血小板由来成長因子レセプター（P D G F R）を有し、本願明細書で記載された病状または症状を予防または治療する上で有用となろう。加えて、本発明の化合物およびそのサブ群は、該キナーゼにより媒介される疾患または症状を予防または治療する上で有用となろう。癌のような病状または症状の予防、防止または治療への言及には、それらの範囲内に、癌の発生率の低下または減少を含む。40

【0275】

本願明細書で用いられているように、キナーゼの活性に適用されているような用語“調節”は、タンパク質キナーゼの生物活性のレベルにおける変化を表す意味である。そのため、調節には関連タンパク質キナーゼ活性で増加または減少を生じる生理的変化を包含し50

ている。後者の場合に、調節は“阻害”と記載されることもある。調節は直接的または間接的に生じ、いかなるメカニズムにより、例えば（例えば、転写、翻訳および／または翻訳後修飾を含む）遺伝子発現のレベル、キナーゼ活性のレベルで直接的または間接的に作用する調節要素をコードする遺伝子の発現のレベルを含めて、いかなる生理的レベルで媒介されてもよい。そのため、調節には、遺伝子増幅（即ち、多重遺伝子コピー）を含めたキナーゼの高／抑制発現または過剰もしくは過少発現、および／または転写効果による高または低発現、並びに変異による（（脱）活性化を含む）タンパク質キナーゼの高（または低）活性および（脱）活性化を含む。用語“調節された”、“調節している”および“調節する”は、それに応じて解釈されるべきである。

【0276】

10

本願明細書で用いられているように、例えば本願明細書で記載されているようなキナーゼと一緒に用いられるような用語“媒介される”は、該用語が適用される様々な工程、疾患、状態、症状、治療、および介入が、キナーゼが生物学的役割を果たすものであるように、限定的に用いられる意味である。該用語が、疾患、状態、または症状に適用される場合、キナーゼで果たされる生物学的役割は直接的でもまたは間接的でもよく、該疾患、状態、または症状の徴候の現れ（あるいはその病因または進行）に必要および／または十分であればよい。そのため、キナーゼ活性（特に異常レベルのキナーゼ活性、例えばキナーゼ過剰発現）は必ずしも疾患、状態、または症状の主原因である必要はなく、むしろキナーゼ媒介疾患、状態、または症状には、問題のキナーゼが部分的に関与するだけである多因性病因および複雑な進行を有するものを含めて考えられる。該用語が、治療、予防、または介入に適用される場合、キナーゼで果たされる役割は直接的でもまたは間接的でもよく、治療、予防の実施または介入の結果に必要および／または十分であればよい。そのため、キナーゼで媒介される病状または症状には、具体的な薬剤または治療に対する耐性の獲得を含む。

【0277】

20

そのため、例えば、本発明の化合物は癌の発生率の低下または減少に有用となろうと考えられる。

【0278】

30

更に詳しくは、式（I）の化合物およびそのサブ群はFGFRのインヒビターである。例えば、本発明の化合物はFGFR1、FGFR2、FGFR3、および／またはFGFR4、特にFGFR1、FGFR2、およびFGFR3から選択されるFGFRに対して活性を有する。

【0279】

好ましい化合物は、FGFR1、FGFR2、およびFGFR3、更にFGFR4から選択される一種以上のFGFRを阻害する化合物である。本発明の好ましい化合物は、0.1 μM以下のIC₅₀値を有するものである。

【0280】

本発明の化合物はVEGFRに対しても活性を有する。

【0281】

40

本発明の化合物はPDGFRキナーゼに対しても活性を有する。特に、本化合物はPDGFRのインヒビターであり、例えばPDGFR Aおよび／またはPDGFR Bを阻害する。

【0282】

加えて、本発明の化合物の多くはVEGFR（特にVEGFR2）および／またはPDGFRと比較してFGFR1、2、および／または3キナーゼおよび／またはFGFR4に選択性を示し、このような化合物は本発明の一つの好ましい特徴を表す。特に、本化合物はVEGFR2に選択性を示す。例えば、本発明の多くの化合物は、VEGFR（特にVEGFR2）および／またはPDGFR Bに対するIC₅₀の10～100分の1であるIC₅₀値をFGFR1、2および／または3および／またはFGFR4に対して有する。特に、本発明の好ましい化合物は、VEGFR2よりFGFR、特にFGFR1、

50

F G F R 2、F G F R 3および／またはF G F R 4に対して少なくとも10倍大きな活性または阻害を有している。更に好ましくは、本発明の化合物は、V E G F R 2よりF G F R、特にF G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、および／またはF G F R 4に対して少なくとも100倍大きな活性または阻害を有している。これは本願明細書で記載されている方法を用いて調べられる。

【0283】

F G F R、V E G F R、および／またはP D G F R キナーゼを調節または阻害するそれら活性の結果として、本化合物は、特に血管形成を阻害することにより、新生生物の成長を妨げるまたはアポトーシスを誘導する手段を提供する上で有用となる。したがって、本化合物は癌のような増殖性障害を治療または予防する上で有用となる、と予想される。加えて、本発明の化合物は、増殖、アポトーシス、または分化に障害がある疾患の治療に有用であろう。10

【0284】

特に、V E G F R の活性化変異体またはV E G F R の上方調節を有する腫瘍と高レベルの血清乳酸デヒドロゲナーゼを有する患者は、特に本発明の化合物に感受性かもしれない。本願明細書で記載された特異的R T K のイソ型の活性化変異体を有する患者も、本発明の化合物での治療を特に有益なものとしうる。例えば、クローン前駆細胞がV E G F R を発現する急性白血病細胞におけるV E G F R 過剰発現。しかも、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、またはF G F R 4のようなF G F R のイソ型の活性化変異体、上方調節または過剰発現を有する特定の患者は特に本発明の化合物に感受性であり、そのためこのような具体的な腫瘍を有する本願明細書で記載されているような患者も本発明の化合物での治療を特に有益なものとしうる。本願明細書で記載されているようなレセプターチロシンキナーゼの一つの変異形に治療が係わるかまたは向かわれることが好ましい。このような変異を有する腫瘍の診断は、当業者に知られて本願明細書で記載されているような技術、例えばR T P C R およびF I S H を用いて行われる。20

【0285】

治療（または阻害）される癌の例としては、癌、例えば膀胱、乳、結腸（例えば、結腸腺癌、および結腸腺腫のような結腸直腸癌）、腎臓、表皮、肝臓、肺臓の癌、例えば腺腫、小細胞肺癌および非小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、例えば外分泌膵臓癌、胃、子宮頸部、子宮内膜、甲状腺、前立腺、または皮膚、例えば扁平上皮細胞癌、リンパ系の造血腫瘍、例えば白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛状細胞リンパ腫またはBurkettリンパ腫、骨髄系の造血腫瘍、例えば白血病、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性症候群、骨髄異形成性症候群または前骨髄細胞性白血病、多発性骨髄腫、甲状腺小胞癌、間葉源の腫瘍、例えば線維肉腫または横紋筋肉腫、中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽腫、神経膠腫または神経鞘腫、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺小胞癌、またはカボジ肉腫があるが、それらに限定されない。30

【0286】

ある癌は特定薬物との治療に耐性である。これは腫瘍の種類によるものか、または化合物との治療により生じうる。この点において、多発性骨髄腫への言及には、ボルテゾミブ感受性多発性骨髄腫または難治性多発性骨髄腫を含む。同様に、慢性骨髄性白血病への言及には、イミタニブ感受性慢性骨髄性白血病および難治性慢性骨髄性白血病を含む。慢性骨髄性白血病は、慢性骨髄系白血病、慢性顆粒球性白血病、またはC M L としても知られる。同様に、急性骨髄性白血病は急性骨髄芽球性白血病、急性顆粒球性白血病、急性非リンパ性白血病、またはA M L とも称される。40

【0287】

本発明の化合物は、前悪性でもまたは安定型でも、異常細胞増殖の造血疾患、例えば骨髄増殖性疾患の治療にも用いられる。骨髄増殖性疾患（“M P D”）は過剰細胞が產生される骨髄の疾患の群である。それらは骨髄異形成症候群と関連し、それへ進行することが50

ある。骨髄増殖性疾患には、真性多血症、本態性血小板血症、および一次骨髄線維症がある。

【0288】

このように、異常細胞成長を含んでなる疾患または症状を治療するための本発明の医薬組成物、使用、または方法において、異常細胞成長を含んでなる疾患または症状は一つの態様において癌である。

【0289】

更に、T細胞リンパ増殖性疾患にはナチュラルキラー細胞から誘導されるものを含む。B細胞リンパ腫という用語にはびまん性大B細胞型リンパ腫を含む。

【0290】

加えて、本発明の化合物は、胃腸（胃としても知られる）癌、例えば胃腸間質腫瘍に用いられる。胃腸癌は、食道、胃、肝臓、胆管系、脾臓、腸、および肛門を含めた胃腸管の悪性状態に関する。

【0291】

間葉源の腫瘍の別な例はEwing肉腫である。

【0292】

このように、異常細胞成長を含んでなる疾患または症状を治療するための本発明の医薬組成物、使用または方法において、異常細胞成長を含んでなる疾患または症状は一つの態様において癌である。

【0293】

癌の一部例としては、多発性骨髄腫、膀胱、子宮頸部、前立腺、および甲状腺癌、肺、乳、および結腸癌がある。

【0294】

癌の別な例としては、多発性骨髄腫、膀胱、肝細胞、口内扁平上皮細胞癌、および子宮頸癌がある。

【0295】

F G F R、例えばF G F R 1 阻害活性を有する本発明の化合物は、乳癌、特に古典型小葉癌（C L C）の治療または予防に特に有用となろう、と更に考えられる。

【0296】

本発明の化合物はF G F R 4 活性を有するため、それらは前立腺または脳下垂体癌の治療にも有用となろう。

【0297】

特にF G F R インヒビターとしての本発明の化合物は、多発性骨髄腫、骨髄増殖性障害、子宮内膜癌、前立腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巣癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、および口内扁平上皮細胞癌の治療にも有用である。

【0298】

癌の別な例は、多発性骨髄腫、子宮内膜癌、膀胱癌、子宮頸癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、および甲状腺癌である。

【0299】

特に、本発明の化合物は、多発性骨髄腫（特に、t（4、14）転座またはF G F R 3 過剰発現の多発性骨髄腫）、前立腺癌（ホルモン難治性前立腺癌）、子宮内膜癌（特に、F G F R 2 で活性化変異の子宮内膜腫瘍）、および乳癌（特に、小葉乳癌）の治療におけるものである。

【0300】

特に、本化合物はC L C（古典型小葉癌）のような小葉癌の治療に有用である。

【0301】

本化合物はF G F R 3 に対する活性を有しているため、それらは多発性骨髄腫および膀胱の治療に有用となろう。

【0302】

特に、本発明の化合物は、t（4、14）転座陽性多発性骨髄腫の治療に有用である。

10

20

30

40

50

【0303】

本化合物はFGFR2に対する活性を有しているため、それらは子宮内膜、卵巣、胃、および結腸直腸癌の治療に有用となろう。FGFR2は上皮卵巣癌でも過剰発現され、したがって本発明の化合物は上皮卵巣癌のような卵巣癌を治療する上で特に有用となりうる。

【0304】

本発明の化合物は、VEGFR2インヒビターまたはVEGFR2抗体（例えば、アバスチン）で前治療された腫瘍の治療にも有用となりうる。

【0305】

特に、本発明の化合物はVEGFR2耐性腫瘍の治療に有用となりうる。VEGFR2インヒビターおよび抗体は甲状腺および腎臓細胞癌の治療に用いられ、したがって本発明の化合物はVEGFR2耐性甲状腺および腎臓細胞癌の治療に有用となりうる。10

【0306】

癌は、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4から選択される一種以上のFGFR、例えばFGFR1、FGFR2、またはFGFR3から選択される一種以上のFGFRの阻害に感受性である癌である。

【0307】

具体的な癌がFGFRの阻害に感受性であるかどうかにかかわらず、VEGFRまたはPDGFRシグナリングは、下記で掲載されているような細胞成長アッセイの手段により、または“診断方法”と題されたセクションで記載されているような方法により調べられる。20

【0308】

本発明の化合物、特にFGFR、VEGFR、またはPDGFR阻害活性を有する化合物は、高レベルのFGFR、VEGFRまたはPDGFRと関連するまたはその存在で特徴づけられる種類の癌、例えばこの関係において本出願の序文セクションで言及された癌の治療または予防に特に有用となろう、と更に考えられる。

【0309】

一部のFGFRインヒビターは他の抗癌剤と一緒に用いすることが見出された。例えば、細胞成長を調節することで癌発育の特徴面のうち二つに対処するために、アポトーシスを誘導するインヒビターを異なるメカニズムで作用する他の剤と組み合わせることが有益となりうる。このような組み合わせの例が以下に記載されている。30

【0310】

本発明の化合物は、増殖の障害に起因する他の症状、例えばII型または非インスリン依存性糖尿病、自己免疫疾患、頭部外傷、発作、癲癇、神経変性疾患、例えばアルツハイマー、運動ニューロン疾患、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、およびPick病、例えば自己免疫疾患および神経変性疾患を治療する上で有用となろう、とも考えられる。

【0311】

本発明の化合物が有用であろうと考えられる病状および症状の1サブ群は、炎症疾患、心臓血管疾患、および創傷治癒からなる。

【0312】

FGFR、VEGFR、およびPDGFRはアポトーシス、血管形成、増殖、分化、および転写で役割を果たすことも知られ、したがって本発明の化合物は癌以外の次の疾患：慢性炎症疾患、例えば全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性糸球体腎炎、リウマチ様関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上部呼吸管疾患、心臓血管疾患、例えば心肥大、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、神経変性障害、例えばアルツハイマー病、エイズ関連痴呆、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症、色素性網膜炎、脊髄筋萎縮および小脳変性症、糸球体腎炎、骨髄異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、発作および再灌流損傷、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘導性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば慢性貧血および再生不良性貧血、筋骨格系の変性疾患、例えば骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性副鼻腔炎、囊胞性線維

4050

症、多発性硬化症、腎臓疾患および癌痛の治療にも有用となりうる。

【0313】

加えて、FGFR2の変異はヒト骨格発育における幾つかの重度な異常症と関連し、そのため本発明の化合物は、頭蓋骨縫合部の異常骨化（頭蓋骨癒合）、アペール（AP）症候群、クルゾン症候群、ジャクソン・ワイス（Jackson-Weiss）症候群、ベーレ・スティーブンソン脳回状頭皮症候群（Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome）およびPfeiffer症候群を含めた、ヒト骨格発育における異常症の治療に有用となりうる。

【0314】

FGFR、例えばFGFR2またはFGFR3阻害活性を有する本発明の化合物は、骨格疾患の治療または予防に特に有用となろう、と更に考えられる。具体的な骨格疾患は、軟骨形成不全症および致死性小人症（致死性骨異形成症としても知られる）である。
10

【0315】

FGFR、例えばFGFR1、FGFR2、またはFGFR3阻害活性を有する本発明の化合物は、進行性線維症が症状である病変における治療または予防に特に有用となろう、と更に考えられる。本発明の化合物が治療で有用となりうる線維症状としては、線維組織の異常または過剰沈着を示す疾患、例えば肝硬変、糸球体腎炎、肺線維症、全身性線維症、リウマチ様関節炎、並びに創傷治癒の自然の工程がある。特に、本発明の化合物は肺線維症、特に特発性肺線維症の治療にも有用となりうる。

【0316】

腫瘍関連血管構造におけるFGFRおよびVEGFRの過剰発現および活性化は、腫瘍血管形成の開始を阻止および破壊する上で本発明の化合物に関する役割も示唆していた。特に、本発明の化合物は、癌、転移、白血病、例えばCLL、眼疾患、例えば加齢関連黄斑変性症、特に湿潤形の加齢関連黄斑変性症、虚血性増殖性網膜症、例えば未熟児網膜症（ROP）および糖尿病性網膜症、リウマチ様関節炎、および血管腫の治療に有用となりうる。
20

【0317】

本発明の化合物はPDGFRを阻害することから、それらは幾つかの腫瘍および白血病種、例えば多形性神経膠芽腫のような神経膠芽腫、前立腺癌、胃腸間質腫瘍、肝臓癌、腎臓癌、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓単球性白血病（CMMI）、並びに好酸球增多症候群、稀な増殖性血液障害および隆起性皮膚線維肉腫、浸潤性皮膚腫瘍の治療にも有用となりうる。
30

【0318】

FGFR1～4、VEGFR、および/またはPDGFR A/Bのインヒビターとして、本発明の化合物の活性は以下の実施例で掲載されたアッセイを用いて測定され、所定化合物により示される活性のレベルはIC₅₀値で規定される。本発明の好ましい化合物は、1 μM以下、更に好ましくは0.1 μM以下のIC₅₀値を有する化合物である。

【0319】

本発明は、FGFR阻害または調節活性を有して、FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状を予防または治療する上で有用となろうと考えられる化合物を提供する。

【0320】

一つの態様においては、治療で使用のために本願明細書で定義されているような化合物が提供される。別な態様においては、FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状の予防または治療で使用のために本願明細書で定義されているような化合物が提供される。

【0321】

そのため、例えば、本発明の化合物は癌の発生率を低下または減少させる上で有用である可能性がある。したがって、別の態様において、癌の予防または治療に用いるために本願明細書で定義されているような化合物が提供される。

【0322】

したがって、一つの態様において、本発明は、本願明細書で定義されている式（I）を
50

有する化合物、FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状の予防または治療用薬剤の製造のための化合物の使用を提供し、該化合物は本願明細書で定義されているような式(I)を有している。

【0323】

一つの態様において、本願明細書で記載されているような病状または症状の予防または治療用薬剤の製造のために本願明細書で定義されているような化合物の使用が提供される。

【0324】

別な態様において、癌の予防または治療用薬剤の製造のために本願明細書で定義されているような化合物の使用が提供される。

10

【0325】

したがって、本発明は特に：

FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状の予防または治療方法を提供し、該方法はその必要な対象者へ本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を投与することを含んでなる。

【0326】

一つの態様において、本願明細書で記載されているような病状または症状の予防または治療方法が提供され、該方法はその必要な対象者へ本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を投与することを含んでなる。

【0327】

別な態様において、癌の予防または治療方法が提供され、該方法はその必要な対象者へ本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を投与することを含んでなる。

20

【0328】

FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状の発生率を低下または減少させるための方法であって、該方法はその必要な対象者へ本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を投与することを含んでなる。

【0329】

FGFRキナーゼを阻害する方法であって、該方法は本願明細書で定義されているような式(I)のキナーゼ阻害化合物と該キナーゼを接触させることを含んでなる。

【0330】

30

本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を用いてFGFRキナーゼの活性を阻害することにより、細胞プロセス(例えば、細胞分裂)を調節する方法。

【0331】

FGFRキナーゼの活性を阻害することによる、細胞プロセス(例えば、細胞分裂)のモジュレーターとして使用のための本願明細書で定義されているような式(I)の化合物。

【0332】

FGFRのモジュレーター(例えば、インヒビター)として使用のための本願明細書で定義されているような式(I)の化合物。

【0333】

40

FGFRの活性を調節(例えば、阻害)するための薬剤の製造に関する、本願明細書で定義されているような式(I)の化合物の使用。

【0334】

FGFRキナーゼの活性を阻害することにより細胞プロセス(例えば、細胞分裂)を調節するための薬剤の製造における、本願明細書で定義されているような式(I)の化合物の使用。

【0335】

FGFRキナーゼ(例えば、FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4)の上方調節で特徴づけられる疾患または症状の予防または治療のための薬剤の製造に関する、本願明細書で定義されているような式(I)の化合物の使用。

50

【 0 3 3 6 】

癌の予防または治療のための薬剤の製造に関する本願明細書で定義されているような式(I)の化合物の使用であって、癌はFGFRキナーゼ(例えば、FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4)の上方調節で特徴づけられるものである。

【 0 3 3 7 】

FGFR3キナーゼの遺伝子異常を有するサブ集団から選択される患者で癌の予防または治療のための薬剤の製造に関する、本願明細書で定義されているような式(I)の化合物の使用。

【 0 3 3 8 】

FGFR3キナーゼの遺伝子異常を有するサブ集団の一部を形成するとして診断されて10いた患者で癌の予防または治療のための薬剤の製造に関する、本願明細書で定義されているような式(I)の化合物の使用。

【 0 3 3 9 】

FGFRキナーゼ(例えば、FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4)の上方調節で特徴づけられる疾患または症状の予防または治疗方法であって、該方法は本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を投与することを含んでなる。

【 0 3 4 0 】

FGFRキナーゼ(例えば、FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4)の上方調節で特徴づけられる疾患または症状の発生率を低下または減少させるための方法であって、該方法は本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を投与することを含んでなる。20

【 0 3 4 1 】

癌に罹患したまたは罹患していると疑われる患者において、癌の予防または治療の(またはその発生率を低下または減少させる)ための方法であって、該方法は、(i)患者がFGFR3遺伝子の遺伝子異常を有するか否かについて調べるための診断検査へ患者を付し、および(ii)患者が該バリエントを有する場合は、その後でFGFR3キナーゼ阻害活性を有する本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を患者に投与することを含んでなる。

【 0 3 4 2 】

FGFRキナーゼ(例えば、FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4)の上方調節で特徴づけられる病状または症状の予防または治療の(またはその発生率を低下または減少させる)ための方法であって、該方法は、(i)FGFRキナーゼ(例えば、FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4)の上方調節により特徴づけられるマーカーを検出するための診断検査へ患者を付し、および(ii)診断検査がFGFRキナーゼの上方調節を示す場合は、その後でFGFR3キナーゼ阻害活性を有する本願明細書で定義されているような式(I)の化合物を患者に投与することを含んでなる。30

【 0 3 4 3 】

一つの態様において、FGFRキナーゼにより媒介される疾患は腫瘍学に関連する疾患(例えば、癌)である。一つの態様において、FGFRキナーゼにより媒介される疾患は非腫瘍学に関連した疾患(例えば、癌以外の本願明細書で開示された疾患)である。一つの態様において、FGFRキナーゼにより媒介される疾患は本願明細書で記載された症状である。一つの態様において、FGFRキナーゼにより媒介される疾患は本願明細書で記載された骨格症状である。ヒトの骨格発達における特定の異常には、頭蓋縫合の異常骨化(頭蓋骨癒合症)、アペール(AP)症候群、クルゾン症候群、ジャクソン・ワイズ(Jackson-Weiss)症候群、ベーレ・スティーブンソン脳回状頭皮症候群(Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome)、Pfeiffer症候群、軟骨形成不全症、致死性低身長症(thanatophoric dwarfism)(致死性骨異形成症としても知られる)が含まれる。40

【 0 3 4 4 】**変異キナーゼ**

薬剤耐性キナーゼ変異がキナーゼインヒビターで治療された患者集団で起きることがある

50

る。これらは、一部、治療で用いられた具体的インヒビターと結合または相互反応するタンパク質の領域で生じる。このような変異は、問題のキナーゼと結合してそれを阻害しうるインヒビターの能力を減少または増加させる。これは、インヒビターと相互反応する、または標的への該インヒビターの結合を支えるために重要であるアミノ酸残基のいずれかで生じうる。変異アミノ酸残基との相互作用を要せずに標的キナーゼと結合するインヒビターは、変異によりおそらく影響されず、酵素の有効インヒビターのままでいられるであろう (Carter et al. (2005), PNAS, 102(31), 11011-110116)。

【0345】

胃癌患者試料における研究により、FGFR2に二つの突然変異の存在（エキソンIIIaにおけるSer167ProおよびエキソンIIIcにおけるスプライス部位突然変異940-2A-G）が示された。これらの突然変異は、頭蓋骨縫合早期癒合症(craniosynostosis syndrome)を引き起こし、研究された初期胃癌組織の13%において観察される、活性化生殖細胞変異と同一である。加えて、FGFR3における活性化変異は試験された患者試料の5%で観察され、FGFRの過剰発現がこの患者群における不良な予後と相関する (Jang et. al. (2001) Cancer Research 61 3541-3543)。

【0346】

イマチニブ治療患者でPDGFRに観察されていた変異、特にT674I変異がある。これら変異の臨床的重要性は著しく増す可能性があり、これまでのところそれが患者でsrc/Ablインヒビターに対する耐性の主要メカニズムを表す可能性があるためである。加えて、機能獲得、過剰発現または構成的に活発な生物状態を生じる、FGFRで観察されていた染色体転座または点変異がある。

【0347】

本発明の化合物は、したがって、FGFRまたはPDGFRベータおよびPDGFRアルファを含むPDGFRのような変異分子標的、特にPDGFRのT674I変異を発現する癌に関する具体的適用症を見い出すであろう。このような変異を有する腫瘍の診断は、当業者に知られて本願明細書で記載されているような技術、例えばRTPCRおよびFISHを用いて行われる。

【0348】

FGFRのATP結合部位における保存トレオニン残基の変異は、インヒビター耐性をもたらすことが示唆されていた。アミノ酸バリン561がFGFR1でメチオニンへ変異されていたが、これは選択的インヒビターに対する耐性を付与することが示されていたAb1 (T315) およびEGFR (T766) でみられる以前に報告された変異に相当する。FGFR1 V561Mに関するアッセイデータは、この変異が野生型の場合と比較してチロシンキナーゼインヒビターに対する耐性を付与することを示した。

【0349】

本発明の組成物の利点

式(I)の化合物は、これまでの化合物に比べいくつかの利点を有する。例えば、式(I)の化合物は、これまでの化合物に比べ有利なADMETおよび生理化学的な特性を有する。

【0350】

医薬処方剤

活性化合物が単独で投与されることは可能であるが、当業者に周知されている一種以上の薬学上許容される担体、添加剤、賦形剤、希釈剤、フィラー、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤、または他の物質、および場合により他の治療または予防剤と一緒に、少なくとも一種の本発明の活性化合物を含んでなる医薬組成物（例えば、処方剤）としてそれを提供することが好ましい。

【0351】

このように、本発明は更に、上記で定義されているような医薬組成物と、本願明細書で記載されている一種以上の薬学上許容される担体、賦形剤、緩衝剤、添加剤、安定剤または他の物質と一緒に、上記のような少なくとも一種の活性化合物を混合することを含んで

10

20

30

40

50

なる医薬組成物を製造する方法を提供する。

【0352】

本願明細書で用いられている用語“薬学上許容される”とは、健全な医学的判断の範囲内において、妥当な利益／危険比で釣り合いながら、過度な毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症なしに、対象者（例えば、ヒト）の組織と接触する使用に適した、化合物、物質、組成物、および／または剤形に関する。各担体、賦形剤などは、処方剤の他成分と適合するという意味でも“許容”されねばならない。

【0353】

式（I）の化合物を含有した医薬組成物は公知の技術に従い処方される：例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA 参照。

10

【0354】

したがって、別な態様において、本発明は、医薬組成物の形態で、本願明細書で定義されているような式（I）の化合物およびそのサブ群を提供する。

【0355】

医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻内、眼、耳、直腸、腔内、もしくは経皮投与に適したいずれかの形態をとることができる。組成物が非経口投与向けである場合、それらは静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下投与用に、または注射、注入、または他の送達手段による標的器官または組織への直接送達用に処方しうる。送達はボーラス注射、短時間注入または長時間注入でもよく、受動送達または適切な注入ポンプの利用でもよい。

【0356】

非経口投与向けに適合させた医薬処方剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、共溶媒、有機溶媒混合物、シクロデキストリン複合体形成剤、（エマルジョン処方剤を形成および安定化させるための）乳化剤、リポソームを形成するためのリポソーム成分、ポリマー／ゲルを形成するためのゲル化ポリマー、凍結乾燥保護剤と、特に活性成分を溶解形で安定化させるおよび処方剤を所定レシピエントの血液と等張化させるための諸剤の組合せを含有しうる、水性および非水性無菌注射溶液がある。非経口投与用の医薬処方剤は、懸濁剤および増粘剤を含有しうる水性および非水性無菌懸濁液の形態もとることができる（R.G.Strickly(2004), Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol.21(2), p.201-230）。

20

【0357】

リポソームは、外側脂質二重膜および内側水性コアから構成される、 $< 100 \mu\text{m}$ の全體直径を有した閉鎖球状ベシクルである。薬物がリポソーム内に封入または挿入されるようになれば、疎水性のレベルに応じて、適度な疎水性の薬物はリポソームにより可溶化される。薬物分子が脂質二重膜の一体部分となっても、疎水性薬物はリポソームにより可溶化され、この場合には、疎水性薬物が脂質二重層の脂質部分に溶解される。

30

【0358】

処方剤は単用量または多用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルで提供し、使用直前に、無菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを要するフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵してもよい。

【0359】

医薬処方剤は式（I）の化合物またはそのサブ群を凍結乾燥することにより製造しうる。凍結乾燥とは組成物をフリーズドライする操作に関する。フリーズドライおよび凍結乾燥はしたがって同義語として本願明細書では用いられている。

40

【0360】

即時注射溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒、および錠剤から製造してもよい。

【0361】

非経口注射用の本発明の医薬組成物としては、薬学上許容される無菌水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、並びに使用直前に無菌注射溶液または分散液へ再調製用の無菌粉末もある。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、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 glycol）

50

、ポリエチレングリコールなど)、カルボキシメチルセルロースおよびその適切な混合物、植物油(例えば、オリーブ油)、および注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルがある。適度な流動性は、例えばレシチンのようなコーティング物質の使用により、分散物の場合では所要粒度の維持により、および界面活性剤の使用により維持しうる。

【0362】

本発明の組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤のような添加剤も含有してよい。微生物の作用の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの含有により確保される。糖、塩化ナトリウムなどのような等張剤を含有させることも望ましい。注射用医薬形の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅らせる剤の含有により行える。

10

【0363】

本発明の一つの好ましい態様において、医薬組成物は、例えば注射または注入による、i.v.投与に適した形態をとることができる。静脈内投与の場合、溶液はそのまま投与しても、または投与前に注入袋(薬学上許容される賦形剤、例えば0.9%塩水または5%デキストロースを含有する)へ投入してもよい。

【0364】

他の好ましい態様において、医薬組成物は皮下(s.c.)投与に適した形態をとることができるとする。

【0365】

経口投与用に適した医薬剤形には、錠剤、カプセル、カプレット、丸薬、ロゼンジ、シロップ、溶液、粉末、顆粒、エリキシルおよび懸濁液、舌下錠、ウエファー、またはパッチおよびパックルパッチがある。

20

【0366】

そのため、錠剤組成物は、不活性希釈剤または担体、例えば糖または糖アルコール、例えばラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトール、および/または非糖誘導希釈剤、例えば炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはセルロースもしくはその誘導体、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプン、例えばコーンスタークと一緒に、単用量の活性化合物を含有しうる。錠剤は、結合および造粒剤、例えばポリビニルピロリドン、崩壊剤(例えば、架橋カルボキシメチルセルロースのような膨潤性架橋ポリマー)、滑沢剤(例えば、ステアレート類)、保存剤(例えば、パラベン類)、酸化防止剤(例えば、BHT)、緩衝剤(例えば、リン酸またはクエン酸緩衝剤)および発泡剤、例えばクエン酸塩/重炭酸塩混合物のような標準成分も含有してよい。このような賦形剤は周知であり、ここで詳細に記載する必要はない。

30

【0367】

カプセル処方剤は硬ゼラチンまたは軟ゼラチン品であり、固体、半固体、または液体形で活性成分を含有しうる。ゼラチンカプセルは、動物ゼラチンまたはその合成もしくは植物誘導相当物から形成しうる。

【0368】

固体剤形(例えば、錠剤、カプセルなど)は被覆してもまたは未被覆でもよいが、典型的にはコーティング、例えば保護膜コーティング(例えば、ワックスまたはワニス)または放出制御コーティングを有している。コーティング(例えば、Eudragit型ポリマー)は、胃腸管内の望ましい箇所で活性成分を放出するように設計しうる。そのためには、コーティングは、胃腸管内のあるpH条件下で分解することにより、胃または回腸もしくは十二指腸で化合物を選択的に放出するように選択される。

40

【0369】

コーティングの代わりに、またはそれに加えて、放出制御剤、例えば胃腸管の様々な酸性またはアルカリ性条件下で化合物を選択的に放出するように適合化される放出遅延剤を含んでなる固体マトリックスに入れて、薬物が提供しうる。一方、マトリックス物質または放出遅延コーティングは、剤形が胃腸管を通過する際に実質的に連続侵食される侵食性

50

ポリマー（例えば、無水マレイン酸ポリマー）の形態をとってもよい。別な態様として、活性化合物は、化合物の放出を浸透圧制御する送達系で処方される。浸透圧放出および他の遅延放出または徐放処方剤は当業者に周知の方法に従い製造しうる。

【0370】

医薬組成物は、約1%～約95%、好ましくは約20%～約90%の活性成分を含んでなる。本発明による医薬組成物は、例えばアンプル、バイアル、坐剤、糖衣錠、錠剤、またはカプセルの形態のような単位剤形をとれる。

【0371】

経口投与用の医薬組成物は、活性成分を固体担体と混合し、所望であれば得られた混合物を造粒し、所望または必要であれば適切な賦形剤の添加後に、混合物を錠剤、糖衣錠コア、またはカプセルへ加工することにより得られる。活性成分を測定量で拡散または放出させるプラスチック担体中へそれらを配合することも可能である。10

【0372】

本発明の化合物は固体分散物として処方することもできる。固体分散体は、固体物二種以上の均質極微細分散相である。固体分散体の一一種、固溶体（分子分散系）は製剤技術で使用がよく知られ（Chiou and Riegelman(1971), J.Pharm.Sci., 60, 1281-1300参照）、溶解速度を増して難水溶性薬物のバイオアベイラビリティを増す上で有用である。

【0373】

本発明は、上記の固溶体を含んでなる固体剤形も提供する。固体剤形としては、錠剤、カプセル、およびチュアブル錠がある。公知の賦形剤が、望ましい剤形を提供するために、固溶体と混合される。例えば、カプセルは、（a）崩壊剤および滑沢剤、または（b）崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤とブレンドされた固溶体を含有しうる。錠剤は、少なくとも一種の崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤および流動促進剤とブレンドされた固溶体を含有しうる。チュアブル錠は、增量剤、滑沢剤、および所望であれば追加の甘味剤（例えば、人工甘味料）と、適切なフレーバーとブレンドされた固溶体とを含有しうる。20

【0374】

医薬処方剤は、單一パッケージに全治療コースを含む“患者パック”、通常プリスター・パックに入れて、患者に提供してもよい。患者処方箋で通常見逃す、患者パックに含有されたパッケージインサートへ患者がいつもアクセスできるという点で、薬剤師がバルクサプライから医薬の患者サプライを分配する伝統的処方箋よりも患者パックは利点がある。パッケージインサートの含有は、医者の指示で患者コンプライアンスを改善しうることが示されていた。30

【0375】

局所使用向け組成物には、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ、ゲル、液滴、およびインサート（例えば眼内インサート）がある。このような組成物は公知の方法に従い処方しうる。

【0376】

直腸または膣内投与用処方剤の例には、例えば活性化合物を含有した成型変形性または口ウ様物質から形成されるペッサリーおよび坐剤がある。

【0377】

吸入投与用の組成物は、吸入可能な粉末組成物または液体もしくは粉末スプレーの形態をとり、粉末吸入器またはエアゾル分配器を用いて標準形態により投与しうる。このような器具な周知である。吸入投与の場合、粉末処方剤は、典型的には、ラクトースのような不活性固体粉末希釈剤と一緒に、活性化合物を含有している。40

【0378】

式（I）の化合物は通常単位剤形で提供され、それ自体で、典型的には望ましいレベルの生物活性を呈する上で十分な化合物を含有する。例えば、処方剤は、1ng～2gの活性成分、例えば1ng～2mgの活性成分を含有する。この範囲内で、化合物の具体的なサブレンジは0.1mg～2gの活性成分（更に通常は10mg～1g、例えば50mg～500mg）または1μg～20mg（例えば1μg～10mg、例えば0.1mg～250

m g の活性成分) である。

【 0 3 7 9 】

経口投与の場合、単位剤形は 1 m g ~ 2 g、更に典型的には 1 0 m g ~ 1 g、例えば 5 0 m g ~ 1 g、例えば 1 0 0 m g ~ 1 g の活性成分を含有しうる。

【 0 3 8 0 】

活性化合物は、望ましい治療効果をあげるために十分な量で、その必要な患者(例えれば、ヒトまたは動物患者) へ投与される。

【 0 3 8 1 】

当業者であれば、処方に用いるための適切な量の材料を選択する専門知識を有するであろう。例えば、錠剤およびカプセルは、典型的には、0 ~ 2 0 % 崩壊剤、0 ~ 5 % 滑沢剤、0 ~ 5 % 流動補助剤(flow aids)、および / または 0 ~ 1 0 0 % フィラー、または增量剤(薬物の用量に依存する) を含む。それらは、0 ~ 1 0 % ポリマー結合剤、0 ~ 5 % 酸化防止剤、0 ~ 5 % 色素を含んでもよい。徐放錠剤は加えて 0 ~ 1 0 0 % のポリマー(薬物に依存する) を含んでもよい。錠剤またはカプセルのフィルムコートは 0 ~ 1 0 % のポリマー、0 ~ 3 % 色素、および / または 0 ~ 2 % 可塑剤を含む。

10

【 0 3 8 2 】

非経口処方剤は、典型的には、注射のために 0 ~ 2 0 % の緩衝液、0 ~ 5 0 % 共溶媒、および / または 0 ~ 1 0 0 % 水を含む(W F I)(用量に依存し、凍結乾燥品の場合)。筋肉内持続製剤のための処方は 0 ~ 1 0 0 % の油を含んでいてもよい。

20

【 0 3 8 3 】

医薬処方剤の例

(i) 錠剤処方剤

式(I)の化合物を含有した錠剤組成物は、希釈剤として 1 9 7 m g のラクトース(B P) および滑沢剤として 3 m g ステアリン酸マグネシウムと 5 0 m g の化合物を混合し、公知の手法で錠剤を圧縮成形することにより製造される。

【 0 3 8 4 】

(ii) カプセル処方剤

カプセル処方剤は、1 0 0 m g の式(I)の化合物を 1 0 0 m g ラクトースと混合し、得られた混合物を標準不透明硬ゼラチンカプセルへ充填することにより製造される。

【 0 3 8 5 】

30

(iii) 注射用処方剤 I

注射による投与用の非経口組成物は、1 . 5 重量 % の活性化合物の濃度を得るために、1 0 % プロピレングリコールを含有する水に式(I)の化合物(例えは塩形)を溶解することにより製造される。溶液は次いで濾過滅菌され、アンプルへ充填されて、密封される。

【 0 3 8 6 】

(iv) 注射用処方剤 II

注射用の非経口組成物は、式(I)の化合物(例えは塩形)(2 m g / m L) およびマンニトール(5 0 m g / m L) を水に溶解し、溶液を濾過滅菌し、密封可能な 1 m L バイアルまたはアンプルへ充填することにより製造される。

40

【 0 3 8 7 】

(v) 注射用処方剤 III

注射または注入による i . v . 送達用の処方剤は、式(I)の化合物(例えは塩形)を水に 2 0 m g / m L で溶解することにより製造される。バイアルは次いで密封され、オートクレーブ処理により滅菌される。

【 0 3 8 8 】

(vi) 注射用処方剤 IV

注射または注入による i . v . 送達用の処方剤は、緩衝剤(例えは、0 . 2 M 酢酸 pH 4 . 6) を含有する水に式(I)の化合物(例えは塩形)を 2 0 m g / m L で溶解することにより製造される。バイアルは次いで密封され、オートクレーブ処理により滅菌される。

50

。

【0389】

(vii) 皮下注射用処方剤

皮下投与用の組成物は、5 mg / mL の濃度を得るために、式(I)の化合物を医薬品グレードコーン油と混合することにより製造される。組成物は滅菌され、適切な容器へ充填される。

【0390】

(viii) 凍結乾燥処方剤

処方された式(I)の化合物の一部が50 mL バイアルへ入れられ、凍結乾燥される。
凍結乾燥に際して、組成物は一工程の凍結プロトコール(-45)を用いて凍結される
。温度がアニーリングのために -10 へ上げられ、次いで -45 へ下げて凍結し、次
いで +25 で約3400分間一次乾燥し、次いで50までの温度漸増工程で二次乾燥
させる。一次および二次乾燥に際する圧力は80ミリトルに設定される。

【0391】

治療方法

式(I)の化合物およびそのサブ群は、FGFRにより媒介されるある範囲の病状または症状の予防または治療に有用となろう、と考えられる。このような病状および症状の例は前記されている。

【0392】

本化合物は、このような投与の必要な対象者、例えばヒトまたは動物患者、好ましくはヒトへ通常投与される。本化合物は、治療または予防上有用でかつ通常無毒性な量で、典型的には投与される。

【0393】

しかしながら、ある状況(例えば、生命脅威疾患の場合)では、式(I)の化合物を投与する利益が毒性作用または副作用の欠点に勝ることがあり、その場合にはある程度の毒性を伴う量で化合物を投与することが望ましいとみなされる。

【0394】

本化合物は有益な治療効果を維持するために長期間にわたり投与され、または短期間のみで投与される。一方、それらはパルスにより、または連続的に投与してもよい。

【0395】

式(I)の化合物の典型的1日量は、100 pg ~ 100 mg / 体重kg、更に典型的には5 ng ~ 25 mg / 体重kg、更に通常は10 ng ~ 15 mg / kg(例えば、10 ng ~ 10 mg、更に典型的には1 μg / kg ~ 20 mg / kg、例えば1 μg ~ 10 mg / kg) / 体重kgの範囲内であるが、必要であればそれより高いまたは低い用量で投与してもよい。式(I)の化合物は1日ベースでまたは反復ベースで、例えば2、3、4、5、6、7、10、14、21、または28日毎に投与される。

【0396】

本発明の化合物は、ある範囲の用量、例えば1 ~ 1500 mg、2 ~ 800 mg、または5 ~ 500 mg、例えば2 ~ 200 mgまたは10 ~ 1000 mgで経口投与され、用量の具体例として10、20、50、および80 mgがある。本化合物は各日に1回または2回以上投与される。本化合物は連続的に投与しうる(即ち、治療期間中に中断なしで毎日投与される)。一方、本化合物は断続的に投与してもよく、即ち1週間のような所定期間にわたり連続的に投与され、次いで1週間のような期間にわたり中断され、次いで治療期間を通して1週間などの他の期間にわたり連続的に投与される。断続的投与を伴う治療法の例としては、投与が1週間オン、1週間オフ、または2週間オン、1週間オフ、または3週間オン、1週間オフ、または2週間オン、2週間オフ、または4週間オン、2週間オフ、または1週間オン、3週間オフのサイクルで、1回以上のサイクル、例えば2、3、4、5、6、7、8、9、10回またはそれ以上のサイクルに及ぶ方法がある。

【0397】

10

20

30

40

50

一つの具体的な投薬スケジュールでは、患者に 10 日以内、特に 1 週間にうち 5 日以内で毎日 1 時間にわたる式（I）の化合物の注入が行われ、治療は 2 ~ 4 週間のような望ましい間隔で、特に 3 週間毎に繰り返される。

【0398】

更に詳しくは、患者に 5 日間で毎日 1 時間にわたり式（I）の化合物の注入が行われ、治療が 3 週間毎に繰り返される。

【0399】

他の具体的な投薬スケジュールでは、患者に 30 分間 ~ 1 時間にわたる注入、次いで可変期間、例えば 1 ~ 5 時間、例えば 3 時間の維持注入が行われる。

【0400】

別の具体的な投薬スケジュールでは、患者に 12 時間 ~ 5 日間にわたる連続注入、特に 24 時間 ~ 72 時間にわたる連続注入が行われる。

【0401】

しかしながら結局は、投与される化合物の量および用いられる組成物の種類は、治療される疾患の種類または生理状態に相応し、医者の裁量に委ねられる。

【0402】

本願明細書で定義されているような化合物は、唯一の治療剤として投与しても、あるいはそれらは具体的な病状、例えば以下で定義される癌のような新生物疾患の治療用の一種以上の他の化合物との組合せ治療に投与してもよい。式（I）の化合物と一緒に（同時にまたは異なる時間間隔で）投与しうる他の治療剤または治療の例としては、限定されないが：

トポイソメラーゼ I インヒビター

抗代謝剤

チューブリン標的化剤

DNA 結合剤およびトポイソメラーゼ II インヒビター

アルキル化剤

モノクローナル抗体

抗ホルモン

シグナル伝達インヒビター

プロテアソームインヒビター

DNA メチルトランスフェラーゼ

サイトカインおよびレチノイド

クロマチン標的化療法

放射線療法および

他の治療または予防剤、例えば化学療法に伴う副作用の一部を減少または低下させる剤がある。このような剤の具体例としては、制吐剤、化学療法関連好中球減少症を予防するまたはその期間を減少させる、および低レベルの赤血球または白血球から生じる合併症を予防する剤、例えばエリトロポエチン（EPO）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）および顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）がある。ビスホスホネート剤、例えばゾレドロネート、パミドロネートおよびイバンドロネートのような骨再吸収を阻害する剤、炎症応答を抑制する剤（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾンおよびブレドニゾロン）、末端肥大症患者で成長ホルモンおよびIGF-I の血中レベルを減少させるために用いられる剤、例えば、天然ホルモン ソマトスタチンの場合と似た薬理性を有する長期作用型オクタペプチドである酢酸オクトレオチドを含めた、合成形の脳ホルモン ソマトスタチンも含まれる。葉酸またはフォリン酸自体のレベルを減少させる薬物の解毒剤として用いられるロイコボリンのような剤と、浮腫および血栓塞栓出現を含む副作用の治療のために用いられる酢酸メgestrolのような剤が更に含まれる。

【0403】

本発明の組合せ剤に存在する化合物の各々は、多様な投薬スケジュールで異なる経路により個別に投与してもよい。

10

20

30

40

50

【0404】

式(Ⅰ)の化合物が1、2、3、4種、またはそれ以上の他の治療剤(好ましくは一または二種、更に好ましくは一種)との組合せ治療に投与される場合、本化合物は同時にまたは連続的に投与される。連続的に投与される場合、それらは短い間隔(例えば、5~10分間)または長い間隔(例えば1、2、3、4時間またはそれ以上離す、必要であれば更に長い間隔)で投与され、正確な投薬法は治療剤の性質に相応する。

【0405】

本発明の化合物は、非化学療法治療、例えば放射線療法、光力学療法、遺伝子療法、手術および食事制限と併用して投与してもよい。

【0406】

他の化学療法剤との組合せ治療に使用のために、式(Ⅰ)の化合物と1、2、3、4種またはそれ以上の他の治療剤が、例えば2、3、4種またはそれ以上の治療剤を含有する剤形で一緒に処方しうる。別法では、個別の治療剤が別々に処方されて、場合によりこれらの使用説明書を入れたキットの形態により一緒に提供される。

【0407】

当業者であれば、共通一般知識を通して、用いるための投薬法および組合せ療法を知ることであろう。

【0408】診断方法

式(Ⅰ)の化合物の投与前に、患者が罹患しているまたは罹患している可能性がある疾患または症状が、FGFR、VEGFR、および/またはPDGFRに対して活性を有する化合物においての治療に感受性であるか否かを調べるために、患者が検査される。

【0409】

例えば、患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある癌のような症状または疾患が、FGFR、VEGFR、および/またはPDGFRのレベルまたは活性の上方調節、正常FGFR、VEGFR、および/またはPDGFR活性に対する経路の過敏化、成長因子リガンドレベルまたは成長因子リガンド活性のようなこれら成長因子シグナリング経路の上方調節、あるいはFGFR、VEGFR、および/またはPDGFR活性化の下流で生化学経路の上方調節へ繋がる遺伝子異常または異常タンパク質発現で特徴づけられるものであるか否かを調べるために、患者から採取された生物学的サンプルが解析される。

【0410】

FGFR、VEGFR、および/またはPDGFRシグナルの活性化または過敏化をもたらすこのような異常の例としては、アポトーシス経路の喪失または阻害、レセプター、またはリガンドの上方調節、あるいはレセプターまたはリガンドの変異バリアント、例えばPTKバリアントの存在がある。FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4の変異体、FGFR1の上方調節、特に過剰発現、あるいはFGFR2またはFGFR3の機能獲得変異体をもつ腫瘍は、FGFRインヒビターに特に感受性であろう。

【0411】

例えば、FGFR2で機能獲得を生じる点変異が幾つかの症状で確認されていた(Lemmonier, et al. (2001), J.Bone Miner.Res., 16, 832-845)。特に、FGFR2における活性化変異が子宮内膜腫瘍の10%で確認されていた(Pollock et al, Oncogene, 2007, 26, 715-7162)。

【0412】

加えて、異所で発現または脱調節される構成的に活性なFGFR3レセプターをもたらす染色体転座または点変異のようなFGFR3レセプターチロシンキナーゼの遺伝子異常が確認され、一部の多発性骨髄腫、膀胱、および子宮頸癌と関連する(Powers, C.J. et al. (2000) Endocr.Rel.Cancer, 7, 165)。PDGFレセプターの具体的変異T674Iがイマチニブ治療患者で確認されていた。

【0413】

10

20

30

40

50

加えて、8 p 12 p 11 . 2 の遺伝子増幅が小葉乳癌（C L C）の～50%で証明され、これはF G F R 1 の発現増加と関連していることが示された。F G F R 1 に対するs i R N A または該レセプターの小分子インヒビターに関する予備研究が、特にこのシグナリング経路の阻害に感受性である、こうした増幅を呈する細胞系を示した（Reis-Filho et al. (2006) Clin.Cancer Res., 12(22), 6652-6662）。

【0414】

一方、患者から採取された生物学的サンプルが、F G F R 、V E G F R 、またはP D G F R のネガティブレギュレーターまたはサプレッサーの喪失に関して解析されることもある。本関係において、用語“喪失”は、レギュレーターまたはサプレッサーをコードする遺伝子の欠失、（例えば、変異による）遺伝子のトランケーション、遺伝子の転写産物のトランケーション、（例えば、点変異による）転写産物の不活性化、または他の遺伝子産物による隔離を包含する。10

【0415】

上方調節という用語には、遺伝子増幅（即ち、多重遺伝子コピー）を含めた高発現または過剰発現、転写効果による高発現、並びに変異による活性化を含めた機能亢進、および活性化を含む。そのため、患者はF G F R 、V E G F R 、および／またはP D G F R の上方調節に特有のマーカーを検出する診断検査に付されることがある。診断という用語には検査を含む。マーカーには、我々は、例えばF G F R 、V E G F R 、および／またはP D G F R の変異を特定するためにD N A 組成の測定を含めた、遺伝子マーカーを含めてよい。マーカーという用語には、酵素活性、酵素レベル、酵素状態（例えば、リン酸化されているまたはいない）および前記タンパク質のm R N A レベルを含めた、F G F R 、V E G F R 、および／またはP D G F R の上方調節に特有なマーカーも含める。20

【0416】

診断検査および検査は、典型的には、腫瘍バイオプサンプル、血液サンプル（剥離腫瘍細胞の単離および豊富化）、ツールバイオプシー、痰、染色体解析、胸膜液、腹膜液、バッカルスピア（buccal spear）、バイオプシー、または尿から選択される生物学的サンプルで行われる。タンパク質の変異および上方調節の特定および解析の方法は、当業者に知られている。検査法としては、標準方法、例えば逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（R T P C R ）またはin situハイブリッド形成、例えば蛍光in situハイブリッド形成（F I S H ）があるが、それらに限定されない。30

【0417】

F G F R 、V E G F R 、および／またはP D G F R に変異を有する個体の特定は、該患者がF G F R 、V E G F R 、および／またはP D G F R インヒビターでの治療に特に適することを意味する。腫瘍は、治療前にF G F R 、V E G F R 、および／またはP D G F R バリアントの存在に関して、優先的に検査してもよい。検査工程においては、典型的には、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ解析または変異体特異的抗体を用いる。加えて、このような変異を有する腫瘍の診断は、当業者に知られて本願明細書で記載されているような技術、例えばR T P C R およびF I S H を用いて行われる。

【0418】

加えて、例えばF G F R またはV E G F R 2 の変異形態は、例えば、P C R および前記のようなP C R 産物を直接的に配列決定する方法を用いた、腫瘍バイオプシーの直接配列決定により確認しうる。当業者であれば、前記タンパク質の過剰発現、活性化、または変異の検出に関するすべてのこの周知技術が本ケースに適用しうるとわかるであろう。

【0419】

R T P C R による検査において、腫瘍中m R N A のレベルは、m R N A のc D N A コピーを作製し、次いでP C R によるc D N A の増幅から評価される。P C R 増幅の方法、プライマーの選択および増幅の条件は当業者に知られている。核酸操作およびP C R は、例えばAusubel,F.M.et al.,eds.(2004)Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley & Sons, Inc., またはInnis,M.A.et al.,eds.(1990)PCR Protocols:a guide to metho4050

ds and applications, Academic Press, San Diegoにおいて記載されているような、標準方法により行われる。核酸技術を伴う反応および操作は、Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Pressでも記載されている。一方、RT PCR用の市販キット（例えば、Roche Molecular Biochemicals）、あるいは引用することにより本明細書の開示の範囲とされる米国特許4,666,828号公報、4,683,202号公報、4,801,531号公報、5,192,659号公報、5,272,057号公報、5,882,864号公報、および6,218,529号公報において掲載されている方法論も用いてよい。mRNA発現を評価するためのin situハイブリッド形成技術の例は蛍光in situハイブリッド形成（FISH）である（Angerer(1987)Meth. Enzymol., 152:649参照）。 10

【0420】

通常、in situハイブリッド形成は次の主要な工程：（1）解析される組織の固定、（2）標的核酸へのアクセス性を増して非特異的結合を減らすためにサンプルの前ハイブリッド形成処理、（3）生物構造または組織中の核酸に対する核酸の混合物のハイブリッド形成、（4）ハイブリッド形成で結合されない核酸フラグメントを除去するためのハイブリッド形成後洗浄、および（5）ハイブリッド形成された核酸フラグメントの検出を含んでなる。このような適用により用いられるプローブは、典型的には放射性同位体または蛍光リポーターで標識される。好ましいプローブはストリンジエント条件下で標的核酸と特異的ハイブリッド形成しうるほど十分に長く、例えば約50、100、または200ヌクレオチドから約1000以上のヌクレオチドである。FISHを行うための標準方法はAusubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., およびFluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M.S. Bartlett In Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed., ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods In Molecular Medicineにおいて記載されている。 20

【0421】

遺伝子発現プロファイリングのための方法は（DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3）において記載されている。簡単に言えば、プロトコールは次の通りである：ランダムヘキサマープライマーで第一鎖cDNA合成、次いで第二鎖cDNA合成をプライミングするための(dT)24オリゴマーを用いて全RNAから二本鎖cDNAが合成される。二本鎖cDNAは、ビオチニル化リボヌクレオチドを用いるcRNAのインビトロ転写のためのテンプレートとして用いられる。cRNAはAffymetrix (Santa Clara, CA, USA)において記載されたプロトコールに従い化学的に断片化され、次いでHuman Genome Arrayで一晩ハイブリッド形成される。 30

【0422】

一方、mRNAから発現されたタンパク質産物は、腫瘍サンプルの免疫組織化学、微量滴定プレートでの固相イムノアッセイ、Westernプロッティング、二次元SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動、ELISA、フローサイトメトリー、および特定タンパク質の検出のために当業者に知られた他の方法によりアッセイされる。検出方法においては、部位特異的抗体の使用を含むことになる。当業者であれば、FGFR、VEGFR、および/またはPDGFRの上方調節の検出あるいはFGFR、VEGFR、および/またはPDGFRバリエントまたは変異体の検出に関するすべてのこのような周知技術が本ケースで適用しうるとわかるであろう。 40

【0423】

FGFRまたはVEGFRのようなタンパク質の異常レベルは、標準酵素アッセイ、例えばここにおいて記載されているアッセイを用いて測定される。活性化または過剰発現も、組織サンプル、例えば腫瘍組織で、Chemicon International製のようなアッセイでチロシンキナーゼ活性を測定することにより検出される。対象のチロシンキナーゼはサンプル溶解産物から免疫沈降され、その活性が測定される。

【0424】

10

20

30

40

50

イソ型を含めた F G F R または V E G F R の過剰発現または活性化の測定のための別な方法として、microvessel densityの測定がある。これは、例えば、Orre and Rogers (Int.J.Cancer(1999),84(2),101-8)において記載された方法を用いて測定される。アッセイ法はマーカーの使用も含み、例えば V E G F R の場合はこれらに C D 3 1、C D 3 4、および C D 1 0 5 がある (Mineo et al.(2004)J.Clin.Pathol.57(6),591-7)。

【 0 4 2 5 】

したがって、これら技術のすべてが、本発明の化合物での治療に特に適した腫瘍を特定するために用いられる。

【 0 4 2 6 】

本発明の化合物は、変異 F G F R を有する患者の治療に特に有用である。F G F R 3 における G 6 9 7 C 変異は口内扁平上皮細胞癌の 6 2 % で観察され、キナーゼ活性の構成的活性化を引き起こす。F G F R 3 の活性化変異は膀胱癌ケースでも確認されていた。これらの変異は、有病度の違いで 6 種：R 2 4 8 C、S 2 4 9 C、G 3 7 2 C、S 3 7 3 C、Y 3 7 5 C、K 6 5 2 Q があった。加えて、F G F R 4 における G 1 y 3 8 8 A r g 多形性が、前立腺、結腸、肺、および乳癌の高発生率および攻撃性と関連していることもわかった。

10

【 0 4 2 7 】

したがって、本発明の別な態様には、F G F R に対して活性を有する化合物での治療に感受性である疾患または症状に罹患しているかまたは罹患する危険があるかどうか検査して調べられた患者で病状または症状の治療または予防のための薬剤の製造に関する、本発明による化合物の使用を含む。

20

【 0 4 2 8 】

患者が検査される具体的な変異としては、F G F R 3 で G 6 9 7 C、R 2 4 8 C、S 2 4 9 C、G 3 7 2 C、S 3 7 3 C、Y 3 7 5 C、K 6 5 2 Q 変異、および F G F R 4 で G 1 y 3 8 8 A r g 多形性がある。

【 0 4 2 9 】

本発明の他の態様には、F G F R 遺伝子のバリエント（例えば、F G F R 3 で G 6 9 7 C および F G F R 4 で G 1 y 3 8 8 A r g 多形性）を有するサブ集団から選択される患者における癌の予防または治療で使用のための本発明の化合物を含む。

【 0 4 3 0 】

30

循環バイオマーカー（循環前駆細胞（C P C）、C E C、S D F 1、および F G F 2）と組み合わせた血管正常化の M R I 測定（例えば、血液量、相対的血管サイズ、および血管透過性を測定するために、M R I 勾配エコー、スピニエコー、およびコントラスト増強を用いる）も、本発明の化合物での治療向けに V E G F R 2 耐性腫瘍を特定するために用いられる。

【 実施例 】

【 0 4 3 1 】

一般合成ルート

分析 L C M S システムおよび方法の記載

実施例において、製造された化合物は市販システム (Waters Platform LC-MS system, Waters Fractionlynx LC-MS system)、標準操作条件、および市販カラム (Phenomenex, Watersなど) を用いて液体クロマトグラフィーおよびマススペクトロスコピーにより特徴づけられ、当業者であれば別なシステムおよび方法も用いられることがわかるであろう。元素が異なる同位体で共存して単一質量が特定されている場合、化合物に関して特定された質量は単同位体質量（即ち、³ ⁵ C 1、⁷ ⁹ B r など）である。

40

【 0 4 3 2 】

Mass Directed Purification L C M S システム

プレパラティブ L C M S (または H P L C) は、本願明細書で記載された化合物のような小有機分子の精製に用いられる標準有効法である。液体クロマトグラフィー (L C) およびマススペクトロメトリー (M S) の方法は、粗物質の良い分離と、M S によるサン

50

フルの改善された検出を行うために変えうる。プレパラティブ勾配 LC 法の最適化は、カラム、揮発性溶離液および改質液、および勾配を変えて行う。プレパラティブ LC MS 法を最適化して、化合物を精製する上でそれらを用いるための方法は、当業界で周知である。このような方法は、Rosentreter U, Huber U., Optimal fraction collecting in preparative LC/MS, J. Comb. Chem., 2004, 6(2), 159-64 および Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/massspectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries, J. Comb. Chem., 2003, 5(3), 322-9において記載されている。

【0433】

10

プレパラティブ LC MS で化合物を精製するための二つのこのようなシステムは Waters Fractionlynx システムまたは Agilent 1100 LC MS プレパラティブシステムであるが、当業者であれば、別なシステムおよび方法も用いうるとわかるであろう。特に、逆相法が本願明細書で記載された化合物についてプレパラティブ HPLC に用いられたが、順相プレパラティブ LC ベース法も逆相法の代わりに用いうる。ほとんどのプレパラティブ LC MS システムは逆相 LC および揮発性酸性改質液を利用するが、そのアプローチが小分子の精製に非常に有効であるためであり、溶離液が陽イオン電子スプレーマススペクトロメトリーと適合するからである。得られる解析トレースに従い、最も適切なプレパラティブクロマトグラフィー種が選択される。典型的ルーチンは、化合物構造に最も適したクロマトグラフィーの種類（低または高 pH）を用いて分析 LC MS をランさせることである。解析トレースが良いクロマトグラフィーを示せば、同種の適切なプレパラティブ法が選択される。ある範囲のクロマトグラフィー溶液、例えば順または逆相 LC、酸性、塩基性、極性または親油性緩衝移動相、塩基性改質液が化合物を精製するために用いうる。得られた情報から、当業者であればプレパラティブ LC MS により本願明細書で記載された化合物を精製しうる。

20

【0434】

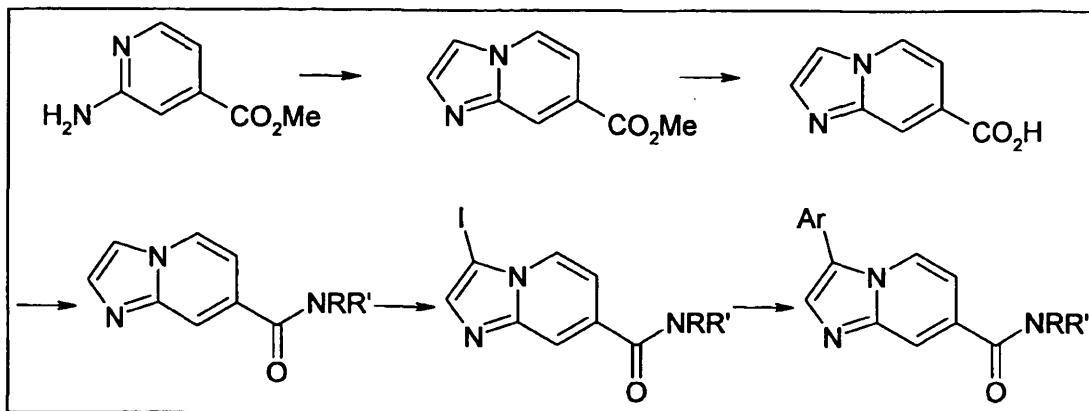
すべての化合物が通常 100% MeOH または 100% DMSO に溶解された。

【0435】

一般ルート A

【化44】

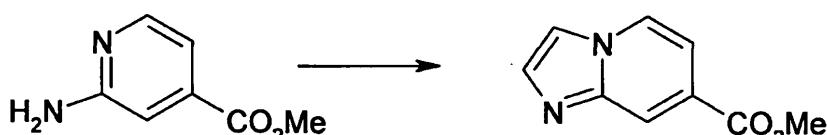
30



40

操作 A 1 イミダゾピリジン環形成

【化45】



EtOH (150 mL) 中、メチル 2 - アミノピリジン - 4 - カルボキシレート (1

50

0.0 g、66 mmol、1.0当量)の溶液に、NaHCO₃(11.1 g、13.2 mol、2.0当量)、次いでクロロアセトアルデヒド(水中で50重量%、13.0 mL、99 mmol、1.5当量)を加えた。混合液を2時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、粗混合物を水とEt₂Oとに分配した。生成沈殿物をEt₂Oで洗浄し、MeOH/Et₂Oから再結晶化し、8.4 gの生成物を得た。

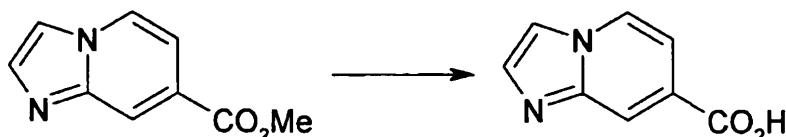
¹H NMR (400MHz, DMSO-d6): 8.66 (1H,d), 8.16 (2H,s), 7.80 (1H,s), 7.33(1H,d), 3.90(3H,s). MS: [M+H]⁺ 177.

【0436】

操作A2 - エステル加水分解

【化46】

10



Et₂O (150 mL)中、メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキシレート(3.0 g、17.04 mmol、1.0当量)の溶液に、2 M 水溶性 KOH (85 mL, 170 mmol, 10当量)を加えた。その溶液を60°で30分間加熱した。室温まで冷却させた後、反応を停止(HCl)させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEt₂O (2 × 100 mL)で攪拌し、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を更に精製せず、次の工程で用いた。MS: [M+H]⁺ 163.

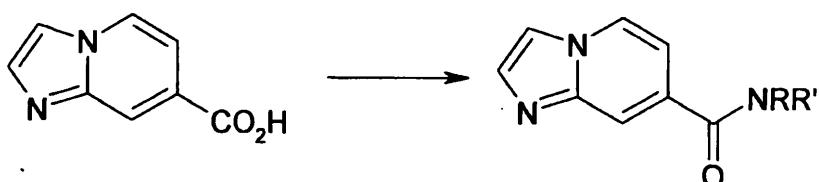
20

【0437】

操作A3 - 一般アミド結合形成

【化47】

30



DMF/H₂O (50:1)中、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸(1.0当量)溶液にTBTU(1.5当量)およびHOBT(1.5当量)を加えた。アミン(2.0当量)が加えられる前に反応が30分間室温で行われた。生成溶液が16時間室温で攪拌された。反応混合物は、生成物がメタノールアンモニア(2カラム容積)により溶出される前に、SCXカートリッジで精製され、MeOH(2カラム容積)で洗浄された。溶媒は減圧下で除去し、必要に応じて、生成物をシリカでクロマトグラフィーにより精製した(0~50% MeOH/Et₂O)。

【表2】

アミン	生成物	$M + H]^+$
メチルアミン	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボン酸 メチルアミド	176
ジメチルアミン	イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボン酸 ジメチルアミド	190
アゼチジン	アゼチジン-1-イル-イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-7-イル-メタノン	202

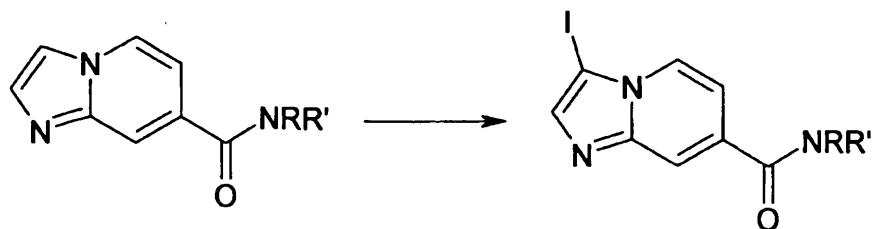
10

20

30

40

【化48】



D M F (2 8 0 m L) 中、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボン酸アミド (1 . 0 当量) の溶液に、N ヨードスクシンイミド (1 . 2 当量) を加え、得られた混合液を室温で 2 時間攪拌した。薄褐色スラリーを水、 1 0 % w / v チオ硫酸ナトリウム、および炭酸ナトリウム (1 M) で希釈し、 E t O A c で抽出した。水層を更に E t O A c で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2 8 0 m L) で洗浄し、 (M g S O 4) 乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、褐色残渣を得た。残渣をエーテルで摩碎し、濾過し、固体物をエーテル (2 × 5 0 m L) で洗浄し、フィルター上で乾燥して、生成物を得た。必要に応じて、生成物をシリカでクロマトグラフィーにより精製した (0 ～ 5 0 % M e O H / E t 2 O) 。 10

【表3】

NRR'	生成物	$M_S : [M + H]^+$
$NHMe$	3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボン酸メチルアミド	302
NMe_2	3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボン酸ジメチルアミド	316
$N\boxed{C}$	アゼチジン-1-イル-(3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)-メタノン	328

10

20

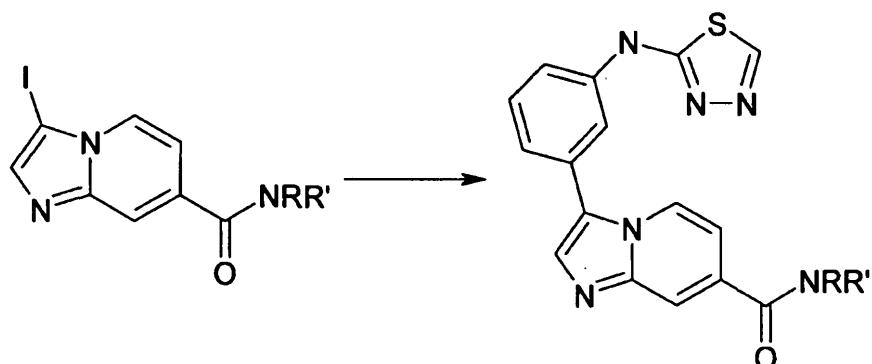
30

【0439】

操作 A 5 b 3 ([1, 3, 4] チアジアゾール 2 イルアミノ) フェニルボロン
 酸ピナコールエステルとの鈴木カップリング

40

【化49】



DME中、7アミド3ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1当量)の溶液に、3([1,3,4]-チアジアゾール-2-イルアミノ)-フェニルボロン酸ピナコールエステル(1.2当量)、1M Na₂CO₃(8当量)[N₂を吹き込んで脱気させる反応]、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.05当量)を加えた。混合液を80で一晩加熱し、次いで水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をEt₂Oで摩碎またはシリカでクロマトグラフィーにより精製した(0~50% MeOH/Et₂O)。

【表4】

20

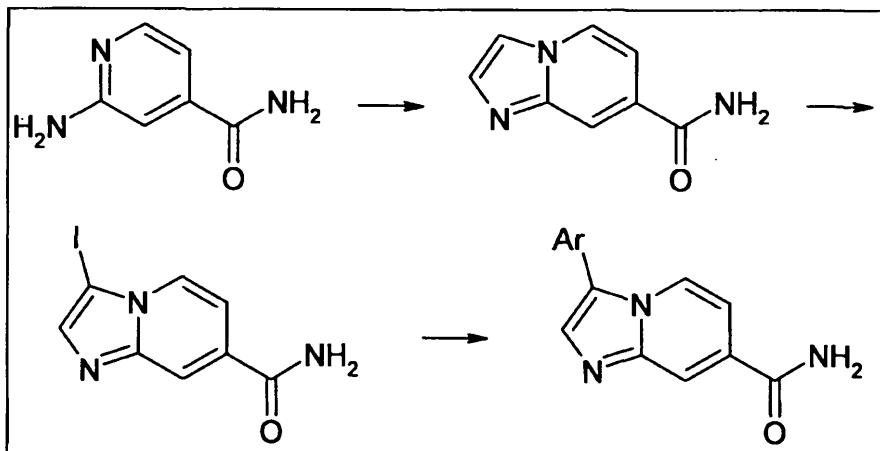
NRR'	生成物
NHMe	3-[3-([1,3,4]-チアジアゾール-2-イルアミノ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸メチルアミド
NMe ₂	3-[3-([1,3,4]-チアジアゾール-2-イルアミノ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸ジメチルアミド
■	アゼチジン-1-イル-{3-[3-([1,3,4]-チアジアゾール-2-イルアミノ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}-メタノン

30

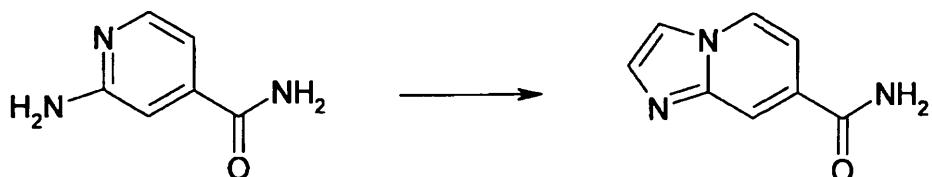
【0440】

一般ルートB

【化 5 0】

操作 B 1 - イミダゾ [1 , 2 a] ピリジン - 7 - カルボン酸アミド

【化 5 1】



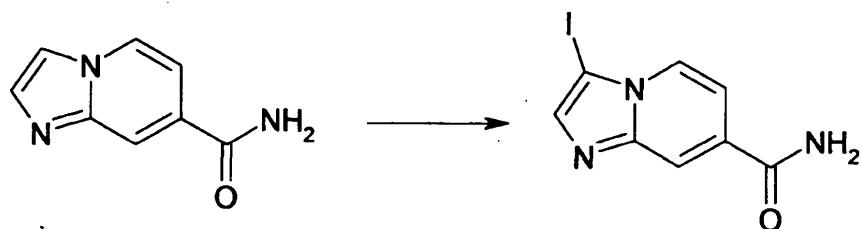
メチル 2 - アミノピリジン - 4 - カルボキシレートの代わりに 2 - アミノイソニコチンアミドを用いて一般ルート A 工程 A 1 により製造した。

1H NMR (400MHz, DMSO-d6): 8.59 (1H,d), 8.16 (1H,s), 8.13 (1H,s), 8.05 (1H,s), 7.71(1H,s), 7.52(1H,s), 7.32(1H,dd). MS: [M+H]⁺ 162.

【0441】

操作 B 2 - 3 - ヨードイミダゾ [1 , 2 a] ピリジン - 7 - カルボン酸アミド

【化 5 2】



メチルイミダゾ [1 , 2 a] ピリジン - 7 - カルボキシレートの代わりにイミダゾ [1 , 2 a] ピリジン - 7 - カルボン酸アミドに置き換えて、一般ルート A 操作 A 4 により製造した。

1H NMR (400MHz,DMSO-d6):8.39(1H,d), 8.25-8.09(3H,m), 7.86(1H,s), 7.56-7.45(1H,dd). MS: [M+H]⁺ 288.

【0442】

操作 B 3 - 鈴木カップリング

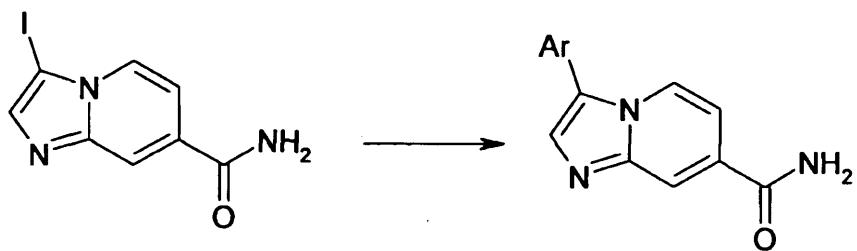
10

20

30

40

【化 5 3】



3 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボン酸アミドは一般ルート A に 10
記載されたようにカップリングされた (工程 A 5)

【 0 4 4 3 】

【表 5 】

ボロネート	生成物
	3-[3-([1, 3, 4]-チアジアゾール-2-イ ルアミノ)-フェニル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリ ジン-7-カルボン酸アミド

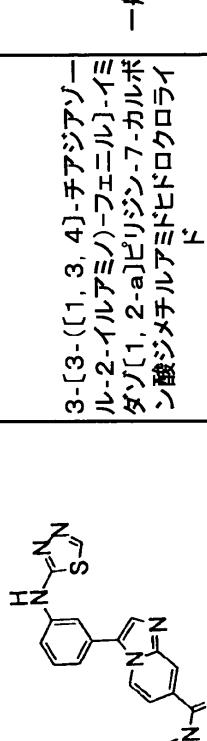
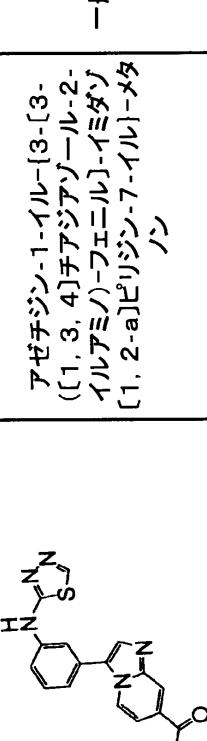
20

【 0 4 4 4 】

実施例 1 ~ 4

上述の方法に従い、以下の表に示された例 1 ~ 4 の化合物を製造した。

【表6】

実施例番号	構造	名称	方法	NMRデータ	MSデータ
1		3-[3-((1,3,4)-チアジアゾール-2-イルアミノ)-フェニル]-1-ミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸ジメチルアミドヒドロクロロライド	一般ルートA	<p>1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.80 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.04 (1H, d), 3.13 (6H, s).</p>	[M+H] ⁺ 365
2		アゼチジン-1-イル-[3-[(1,3,4)-チアジアゾール-2-イルアミノ)-フェニル]-1-ミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-メタジメチルアミド	一般ルートA	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.63 (1H, s), 8.98-8.91 (1H, m), 8.64 (1H, d), 8.04-7.97 (1H, m), 7.97-7.92 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.61-7.50 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.24-7.13 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.10 (2H, d), 3.43 (2H, s), 2.37-2.25 (2H, m).</p>	[M+H] ⁺ 377

10

20

30

40

実施例 番号	構造	名称	方法	NMRデータ	MSデータ
3		3-[3-((1,3,4)-チアジアソール-2-イルアミノ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸アミド	一般ルートB	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.68 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.90 (2H, s), 7.56 (2H, d), 7.51-7.38 (3H, m), 7.17 (1H, d).	[M+H] ⁺ 337
4		3-[3-((1,3,4)-チアジアソール-2-イルアミノ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸メチルアミド	一般ルートA	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.93-8.85 (1H, m), 8.72-8.62 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.03-7.95 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.57-7.51 (1H, m), 7.41 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 3.30 (1H, s), 2.88-2.79 (3H, m).	[M+H] ⁺ 351

生物学的アッセイ

F G F R 3 および P D G F R インビトロキナーゼ阻害活性アッセイ

酵素 (upstate) を $1 \times$ キナーゼアッセイ用緩衝液 (下記の通り) 中 $2 \times$ 最終濃度で調製した。酵素を次いで試験化合物、ビオチニル化 F 1 t 3 基質 (ビオチン-D N E Y F Y V) (Cell Signalling Technology Inc.) および A T P とインキュベートした。反応を室温でプレートシェーカー上 9 0 0 r p m で 3 時間 (F G F R 3) または 2 . 5 時間 (P D G F R ベータ) 進行させてから、 $20 \mu\text{L}$ の 3 5 mM EDTA, pH 8 (F G F R 3) または 5 5 mM EDTA, pH 8 (P D G F R ベータ) で停止させた。次いで $20 \mu\text{L}$ の 5 × 検出ミックス (F G F R 3 の場合は 5 0 mM H E P E S pH 7 . 5, 0 . 1 % B S A、2 nM Eu 抗 p Y (P Y 2 0) (PerkinElmer)、1 5 nM S A X L 6 6 5 (Cisbio) および P D G F R ベータの場合は 5 0 mM H E P E S pH 7 . 5, 0 . 5 M K F、0 . 1 % B S A、1 1 . 3 4 nM Eu 抗 p Y (P T 6 6) (PerkinElmer)、9 4 nM S A X L 6 6 5 (Cisbio)) を各ウェルに加え、プレートを密封し、室温でプレートシェーカー上 9 0 0 r p m で 1 時間インキュベートした。プレートを次いで T R F モードで Packard Fusion プレートリーダーで読み取った。

【0446】

【表7】

酵素	$1 \times$ アッセイバッファー	Flt3 基質濃度	ATP 濃度
FGFR3	A	0.125 μM	8 μM
PDGFR-ベータ	B	0.15 μM	30 μM

キナーゼアッセイ用緩衝液は :

A : 5 0 mM H E P E S pH 7 . 5、6 mM M n C l ₂、1 mM D T T、0 . 1 % Triton X 1 0 0

B : 2 0 mM M O P S pH 7 . 0、1 0 mM M n C l ₂、0 . 0 1 % Triton X 1 0 0、1 mM D T T、0 . 1 mM オルトバナジウム酸ナトリウムであった。

【0447】

本発明の化合物は $10 \mu\text{M}$ 以下の I C ₅₀ 値を有するか、または $10 \mu\text{M}$ の濃度で F G F R 3 活性の少なくとも 5 0 % 阻害を発揮する。本発明の好ましい化合物 (例えば、実施例 1 ~ 4) は F G F R 3 アッセイにおいて $1 \mu\text{M}$ 以下の I C ₅₀ 値を有する。

【0448】

V E G F R 2 インビトロキナーゼ阻害活性アッセイ

5 0 mM H E P E S pH 7 . 5、6 mM M n C l ₂、1 mM D T T、0 . 0 1 % Triton X 1 0 0、5 μM A T P (2 . 8 Ci / mmol) 中、V E G F R 2 酵素 (Upstate から購入) および 2 5 0 μM P o l y (G l u、T y r) 4 : 1 基質 (CisBio) を含有するアッセイ反応を化合物の存在下で始めた。過剰のリン酸を加えることにより、反応を 1 5 分間後に停止させた。ペプチドが結合して未使用 A T P が洗い落とされる Millipore M A P H フィルタープレートに、反応混合液を移した。洗浄後、シンチラントを加え、取り込まれた活性を Packard Topcount でシンチレーション計数により測定した。

【0449】

F G F R 1、F G F R 2、F G F R 4、V E G F R 1、および V E G F R 3 インビトロキナーゼ阻害活性アッセイ

F G F R 1、F G F R 2、F G F R 4、V E G F R 1、および V E G F R 3 に対する阻害活性は Upstate Discovery Ltd. で調べられる。酵素用緩衝液 (2 0 mM M O P S pH 7 . 0、1 mM E D T A、0 . 1 % メルカプトエタノール、0 . 0 1 % Brij 3 5、5 % グリセロール、1 mg / mL B S A) 中 $10 \times$ 最終濃度で酵素を調製した。酵素を次いで表において記載されているような様々な基質および ³P A T P (~ 5 0 0

20

30

40

50

c p m / p m o l) とアッセイ用緩衝液中でインキュベートした。反応を M g / A T P の添加により開始させた。反応を室温で 40 分間進行させてから、5 μL の 3 % リン酸溶液により停止させた。10 μL の反応ミックスを filtermat A または P 30 filtermat に移し、75 mM リン酸で 3 回およびメタノールで 1 回洗浄してから、シンチレーション計数のために乾燥させた。化合物を全キナーゼに対して二重に下記濃度で試験し、コントロールと比較した活性率を計算した。阻害が高い場合に、I C₅₀ を調べた。

【表 8】

酵素	アッセイ バッファー	基質	ATP 濃度 (μM)	
FGFR1	A	250 μM KKKSPGEYVNIEFG	200μM	10
FGFR2	B	0.1 mg/ml ポリ(Glu, Tyr) 4:1	90μM	
FGFR4	C	0.1 mg/ml ポリ(Glu, Tyr) 4:1	155μM	
VEGFR1	A	250 μM KKKSPGEYVNIEFG	200μM	
VEGFR3	A	500μM GGEEEEYFELVKKKK	200μM	20

酵素用緩衝液 A : 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、10 mM 酢酸 Mg

酵素用緩衝液 B : 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、2.5 mM MnCl₂、10 mM 酢酸 Mg

酵素用緩衝液 C : 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、10 mM MnCl₂、10 mM 酢酸 Mg

【0450】

細胞ベース p E R K E L I S A 法

L P 1 または J I M 1 多発性骨髄腫細胞を無血清培地中 200 μL / ウェルにて 1 × 10⁶ 細胞 / mL で 96 ウェルプレートに接種した。H U V E C 細胞を 2.5 × 10⁵ 細胞 / mL で接種し、無血清培地へ移す前に 24 h で回収した。細胞を 30 分間にわたる試験化合物の添加前に 37 °C で 16 h インキュベートした。試験化合物を 0.1 % 最終 D M S O 濃度で投与した。この 30 分間インキュベート後に、F G F 1 / ヘパリン (最終 100 ng / mL で F G F 1 および 100 μg / mL で ヘパリン) 混合物または V E G F 1 6 5 (100 μg / mL) を更に 5 分間かけてウェルの各々に加えた。培地を除去し、50 μL E R K E L I S A 細胞溶解用緩衝液 (p E R K および全 E R K # D Y C 1 9 4 0 E , D Y C 1 0 1 8 E の場合 R and D Systems DuoSet E L I S A) を加えた。E L I S A プレートおよび標準を標準DuoSet プロトコールに従い調製し、各サンプルにおける p E R K 対全 E R K の相対量を標準曲線に従い計算した。

【0451】

特に、本発明の化合物をヒト多発性骨髄腫由来の L P 1 細胞系 (DSMZ no. : ACC 41) に対して試験した。本発明の多くの化合物はこのアッセイで 20 μM 以下の I C₅₀ 値を有することがわかり、一部の化合物 (例えば、実施例 2) は 1 μM 以下の I C₅₀ 値を有する。

【0452】

H U V E C 細胞ベース選択性アッセイ

H U V E C 細胞を 6 ウェルプレートに 1 × 10⁶ 細胞 / ウェルで接種し、24 h で回収した。それらを、最終 0.1 % D M S O 中で 30 分間にわたる試験化合物との処理前に、

10

20

30

40

50

16時間にわたり無血清培地へ移した。化合物インキュベート後にFGF 1 (100ng / mL) およびヘパリン (100 μg / mL) またはVEGF¹⁶⁵ (100 ng / mL) を5分間で加えた。培地を除去し、細胞を氷冷PBSで洗浄し、100 μL TG細胞溶解用緩衝液 (20 mM Tris, 130 nM NaCl, 1% Triton X-100, 10% グリセロール、プロテアーゼ、およびホスファターゼインヒビター, pH 7.5) 中で溶解させた。等量のタンパク質を含有したサンプルを LDSサンプル緩衝液で調製し、ホスホ FGF R3、ホスホ VEGFR2 およびホスホ ERK1/2 を含めた幾つかの下流 VEGFR および FGF R 経路標的に關して SDS PAGE、次いでウエスタンプロットでランさせた。

【0453】

10

高血圧のインビオモデル

幾つかの動物モデルが小分子インヒビターの潜在的高血圧作用を測定するために存在している。それらは二つの主要な種類：間接および直接測定に分類される。最も多い間接法はカフ技術である。このような方法は非侵襲的である利点を有し、そのため大グループの実験動物に適用しうるが、しかしながら該工程は血圧の断続的サンプリングのみを行え、動物をある手法で拘束することを要する。拘束の適用は動物にストレスを加えることがあり、特定薬物作用に起因する血圧の変化が検知されにくいことを意味する。

【0454】

20

直接方法論としては、ラジオテレメトリー技術を利用するもの、または外部設置変換器へ接続された留置カテーテルによるものがある。このような方法はインプラントに伴う初期手術に高レベルの専門的技術を要し、かかる費用は高い。しかしながら、重要な利点は、それらが実験期間中に拘束せず血圧の継続的測定を行えることである。これらの方法は Kurz, et al. (2005), Hypertension, 45, 299-310において概説されている。

【0455】

hERG活性

hERG K⁺イオンチャンネルに対する式(I)の化合物の活性は、M. H. Bridgland-Taylor et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 54 (2006), 189-199の論文に記載されたアッセイを用いて、決定することができる。このIonWorks HT hERGスクリーニングアッセイは、Precision hERG-CHO細胞株を用いてUpstate (Millipore)により商業的に行われる。

30

【0456】

シトクロームP450に対する有効性の決定

シトクロームP450(CYP450)酵素1A2、2C9、2C19、3A4、および2D6に対する式(I)の化合物の有効性は、Invitrogen (Paisley, UK)から入手できるPan Vera Vivid CYP450スクリーニングキットを用いて決定できる。CYP450は、CYP450およびNADPHリダクターゼを含むバキュロソームの形態で供給される。最終反応混合物は以下に示される：

【0457】

1A2

100mM リン酸カリウム, pH8, 1%アセトニトリル, 2 μM 1A2 Blue vivid 基質, 100 μM NADP⁺, 4nM CYP450 1A2, 2.66mM グルコース-6-ホスフェート, 0.32U/ml グルコース-6-ホスフェート ヒドロゲナーゼ

40

【0458】

2C9

50mM リン酸カリウム, pH8, 1%アセトニトリル, 2 μM Green vivid 基質, 100 μM NADP⁺, 8 nM CYP450 2C9, 2.66mM グルコース-6-ホスフェート, 0.32U/ml グルコース-6-ホスフェート ヒドロゲナーゼ

【0459】

2C19

50mM リン酸カリウム, pH8, 1%アセトニトリル, 8 μM Blue vivid 基質, 100 μM NADP⁺, 4nM CYP450 2C19, 2.66mM グルコース-6-ホスフェート, 0.32U/ml グルコース-6-ホスフェート

50

ト ヒ ド ロ ゲ ナ ー ゼ

【 0 4 6 0 】

3A4

100mMリン酸カリウム, pH8, 1 %アセトニトリル, 10 μ M 3A4 Blue vivid基質, 100 μ M NADP⁺, 2.5nM CYP450 3A4, 2.66mMグルコース-6-ホスフェート, 0.32 U/ml グルコース-6-ホスフェート ヒドロゲナーゼ

【 0 4 6 1 】

2D6

100mMリン酸カリウム, pH8, 1%アセトニトリル, 5 μ M 2D6 Blue vivid基質, 100 μ M NADP⁺, 16nM CYP450 2D6, 2.66mMグルコース-6-ホスフェート, 0.32U/ml グルコース-6-ホスフェート ヒドロゲナーゼ

10

【 0 4 6 2 】

蛍光は、Molecular Devices Gemini蛍光プレートリーダーにより、30秒間隔で20分間測定される。励起および蛍光波長は、1A2、2C19、および3A4に対しては、390nmおよび460nmであり、2D6に対しては485nmであり、2C9に対しては485nmおよび530nmである。初期の割合はプログレス曲線により決定される。

【 0 4 6 3 】

試験化合物はメタノールおよびアセトニトリルで調製し、10 μ Mの濃度でCYP450に対して試験が行われる。

【 0 4 6 4 】

20

Ba/F3-TEL-FGFR3とBa/F3(WT)細胞増殖アッセイ

安定的にトランスフェクトされたBa/F3-TEL-FGFR3細胞は、5x10³細胞/ウェルで、RPMI (10%FBSおよび0.25mg/mLG418を含む) 中において、クリアボトムブラック96ウェル組織培養プレートに播種された(1ウェル当たり200 μ l)。親野生型Ba/F3細胞(DSMZ no.: ACC 300)は、2.5x10³細胞/ウェルの密度で、RPMI (10%FBSおよび2ng/mlマウスIL-3(R&D Systems)を含む) 中において、クリアボトムブラック96ウェル組織培養プレートに播種された(1ウェル当たり200 μ l)。プレートは翌日に化合物を加える前に一晩インキュベータ中に置いた。化合物の希釈はDMSOで行い、10mMから始め、希釈して、最終的にはアッセイにおいて、0.1%のDMSO濃度となった。プレートがインキュベータから取り出す前の72時間、化合物は細胞中に残っており、アラマーブルー(Biosource)をそれぞれのウェルに加えた。プレートは、Fusionプレートリーダー(Packard)により、535nm(励起)/590nm(蛍光)において、プレートが読まれる前に、4~6時間インキュベータ中に置かれた。

30

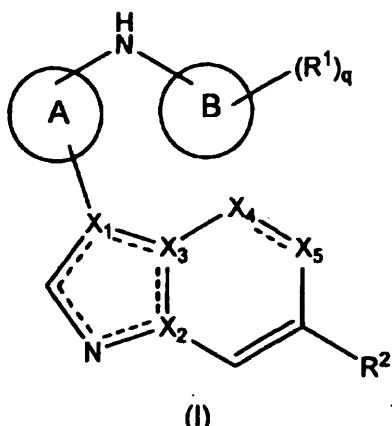
【 0 4 6 5 】

多くの本発明の化合物は、親野生型Ba/F3細胞株に比べ、Ba/F3-TEL-FGFR3細胞株に対しては、例えば5倍以上強い活性が期待され、特に親野生型Ba/F3細胞株に比べ、Ba/F3-TEL-FGFR3細胞株に対しては、10倍以上の活性が期待される。

また、本発明によれば以下の発明が提供される。

(1) 式 (I) の化合物 :

【化54】



10

〔上記式中、

X₁、X₂、およびX₃は、各々独立して炭素または窒素から選択され、但しX₁～X₃の少なくとも一つは窒素を表し、X₁が窒素の場合X₂、X₃、X₄、およびX₅の少なくとも一つが窒素を表し、

X₄は、C R³、窒素、N H、またはC = Oを表し、

X₅は、C R⁶、窒素、N H、またはC = Oを表し、

但しX₁～X₅の3以下は窒素を表し、

-----は、単または二重結合を表すが、但し5員環系内における少なくとも一つの結合は二重結合であり、X₄またはX₅がC = Oを表す場合のみX₄と、X₅との間の結合が单結合を表し、

R³は、水素、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルコキシ、C₃～₆シクロアルキル、C₃～₆シクロアルケニル、シアノ、ハロC₁～₆アルキル、またはハロC₁～₆アルコキシを表し、

Aは、1以上（例えば、1、2、または3）のR^a基によって場合により置換されている場合もある、芳香族、非芳香族炭素環式、またはヘテロ環式基を表し、

Bは、V炭素環式基またはWヘテロ環式基を表し、該炭素環式およびヘテロ環式基は1以上（例えば、1、2、または3）のR^a基により置換される場合もあり、

R⁶は、ハロゲン、水素、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C N、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₈シクロアルケニル、NHSO₂R^w、CH=N OR^w、または3～6单環式ヘテロ環式基であり、該C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルコキシ、ヘテロ環式基は1以上のR^a基により置換される場合もあり、

R^e、R^f、およびR^wは、独立して、水素またはC₁～₆アルキルを表し、

R^aは、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₈シクロアルケニル、OR^x、O(CH₂)_nOR^x、ハロC₁～₆アルキル、ハロC₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルカノール、=O、=

S、ニトロ、Si(R^x)₄、(CH₂)_sCN、S R^x、SO R^x、S O₂ R^x、COR^x、(CR^xR^y)_sCOOR^z、(CH₂)_sCONR^x R^y、(CH₂)_sNR^x R^y、(CH₂)_sNR^x COR^y、(CH₂)_sNR^x SO₂ R^y、(CH₂)_sNH SO₂ R^y、NR^x R^y、OCONR^x R^y、(CH₂)_sNR^x CO₂ R^y、O(CH₂)_sCR^x R^y (CH₂)_t OR^z、または(CH₂)_sSO₂ NR^x R^y基を表し、

R^x、R^y、およびR^zは、独立して、水素、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルカノール、ヒドロキシ、C₁～₆アルコキシ、ハロC₁～₆アルキル、CO (CH₂)_n C₁～₆アルコキシ、C₃～₈シクロアルキル、またはC₃～₈シクロアルケニルを表し、

R²は、CONR⁷ R⁸、COR^x、またはCOOR^z基を表し、

30

40

50

R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₈シクロアルキル、C₃~₈シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式基、または R⁷ および R⁸ はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、該 C₁~₆アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は 1 以上（例えば、1、2、または 3）の R^b 基により置換される場合もあり、

R¹ および R^b は、独立して、R^a 基または Y 炭素環式もしくは Z ヘテロ環式基を表し、ここで該炭素環式およびヘテロ環式基は 1 以上（例えば、1、2、または 3）の R^a 基により置換される場合もあり、

V および W は、独立して、結合または (CR^eR^f)_n 基を表し、

Y および Z は、独立して、結合、CO (CH₂)_s、COO、(CH₂)_n、NR^x (CH₂)_s、(CH₂)_s NR^x、CONR^x、NR^x CO、SO₂ NR^x、NR^x SO₂、NR^x CONR^y、NR^x CSN R^y、O (CH₂)_s、(CH₂)_s O、S、SO、または (CH₂)_s SO₂ を表し、

n は 1 ~ 4 の整数を表し、

s および t は、独立して、0 ~ 4 の整数を表し、

q は 0 ~ 2 の整数を表す】

あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または誘導体。

(2) X₁、X₂、および X₃ は、各々独立して炭素または窒素から選択され、但し X₁ ~ X₃ の少なくとも一つは窒素を表し、X₁ が窒素の場合 X₂、X₃、X₄、および X₅ の少なくとも一つが窒素を表し、

X₄ は、CR³ または窒素を表し、

X₅ は、CH、窒素、または C=O を表し、

但し X₁ ~ X₅ の 3 以下は窒素を表し、

----- は、単または二重結合を表し、

R³ は、水素または =O を表し、

A は、1 以上（例えば、1、2、または 3）の R^a 基によって場合により置換されている場合もある、芳香族、非芳香族炭素環式、またはヘテロ環式基を表し、

B は、芳香族、非芳香族炭素環式、またはヘテロ環式基を表し、

R² は、CONR⁷R⁸、COR^x、または COOR^z 基を表し、

R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₈シクロアルキル、C₃~₈シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式基、または R⁷ および R⁸ はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、ここで該アルキル、アリール、およびヘテロ環式基は 1 以上（例えば、1、2、または 3）の R^b 基により置換される場合もあり、

R^a は、ハロゲン、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₈シクロアルキル、C₃~₈シクロアルケニル、OR^x、O (CH₂)_n OR^x、ハロ C₁~₆アルキル、ハロ C₁~₆アルコキシ、C₁~₆アルカノール、=O、=S、ニトロ、(CH₂)_sCN、SR^x、SOR^x、SO₂R^x、C₁~₆アルキル、OR^x、(CR^xR^y)_sCOOR^z、(CH₂)_sCONR^xR^y、(CH₂)_sNR^xRY、(CH₂)_sNR^xCOR^y、(CH₂)_sNR^xSO₂R^y、OCOCONR^xR^y、(CH₂)_sNR^xCO₂R^y、O (CH₂)_sCR^xR^y (CH₂)_tOR^z、または (CH₂)_sSO₂NR^xRY 基を表し、

R^x、R^y、および R^z は、独立して、水素、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆アルカノール、ヒドロキシ、C₁~₆アルコキシ、ハロ C₁~₆アルキル、CO (CH₂)_n C₁~₆アルコキシ、C₃~₈シクロアルキル、または C₃~₈シクロアルケニルを表し、

R¹ および R^b は、独立して、R^a 基または Y 炭素環式もしくは Z ヘテロ環式基を表し、ここで該炭素環式およびヘテロ環式基は 1 以上（例えば、1、2、または 3）の

10

20

30

40

50

R^a基により置換される場合もあり、

但しR²が水素以外の基を表す場合、X₅はCHまたはC=Oを表し、

YおよびZは、独立して、結合、CO、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂

)₃、O(CH₂)₅、またはNH(CH₂)_nを表し、

mおよびnは、独立して、1~4の整数を表し、

sおよびtは、独立して、0~4の整数を表し、

qは、0~2の整数を表す、

(1)に記載の化合物。

(3)Aが、1以上のR^a基によって場合により置換されたフェニルまたはピリジル基を表す、(1)または(2)に記載の化合物。

10

(4)Aが、1以上のR^a基によって場合により置換されたフェニル基を表す、(1)または(2)に記載の化合物。

(5)Aが非置換フェニルを表す、(4)に記載の化合物。

(6)BがVアリール基を表す、(1)~(5)のいずれかに記載の化合物。

(7)Vが結合またはCH₂を表す、(6)に記載の化合物。

(8)Vが結合を表す、(7)に記載の化合物。

(9)アリールがフェニルを表す、(6)~(8)のいずれかに記載の化合物。

(10)BがWヘテロ環式基を表す、(1)~(5)のいずれかに記載の化合物。

(11)Wが結合を表す、(10)に記載の化合物。

(12)前記ヘテロ環式基が5または6員单環式ヘテロ環式基である、(10)または(11)に記載の化合物。

20

(13)前記ヘテロ環式基が、ピリジル、ピラジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、またはチアジアゾリルである、(12)に記載の化合物。

(14)前記ヘテロ環式基がトリアゾリルまたはチアジアゾリルである、(13)に記載の化合物。

(15)Bがチアジアゾリルを表す、(14)に記載の化合物。

(16)qが0を表す、(1)~(15)のいずれかに記載の化合物。

(17)R²が、-CONR⁷R⁸基を表す、(1)~(16)のいずれかに記載の化合物。

(18)R⁷およびR⁸がともにハロゲンまたはC_{1~6}アルキルを表す、(17)に記載の化合物。

30

(19)R⁷およびR⁸の一方がハロゲンを表し、他方がC_{1~6}アルキル(O R^x基により置換される場合もある)、C_{3~8}シクロアルキル、またはヘテロ環式を表す、(17)に記載の化合物。

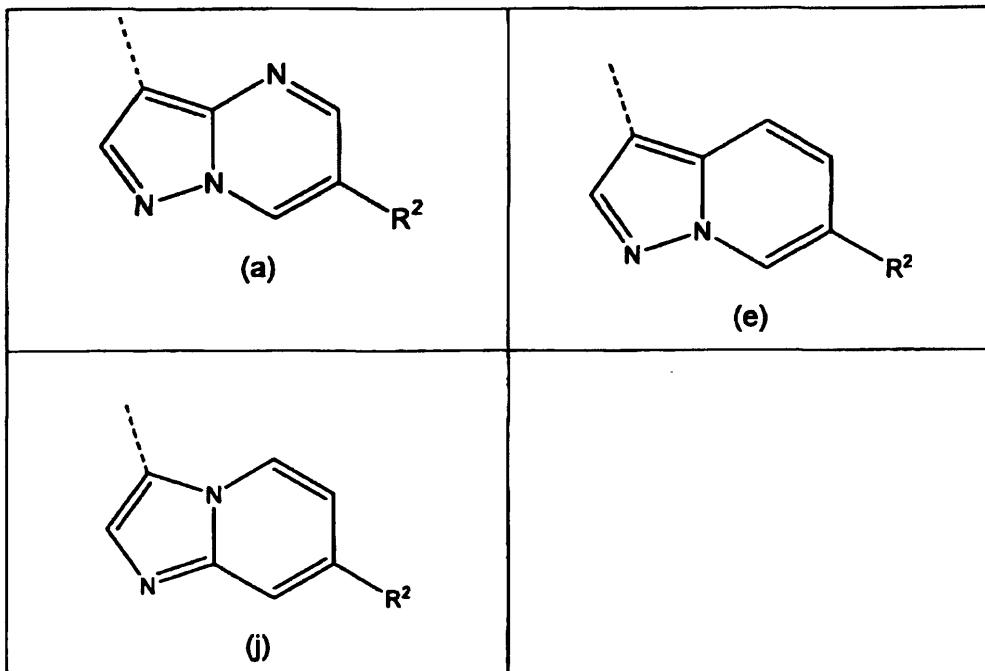
(20)R⁷およびR⁸の一方がハロゲンを表し、他方がC_{1~6}アルキルを表す、(19)に記載の化合物。

(21)R⁷およびR⁸はそれらが結合されている窒素原子と一緒にになって窒素を含むヘテロ環式環を形成し、1以上(例えば、1、2、または3)のR^b基によって場合により置換される場合もある、(17)に記載の化合物。

(22)X_{1~5}が下記環系で定義される通りである、(1)~(21)のいずれかに記載の化合物：

40

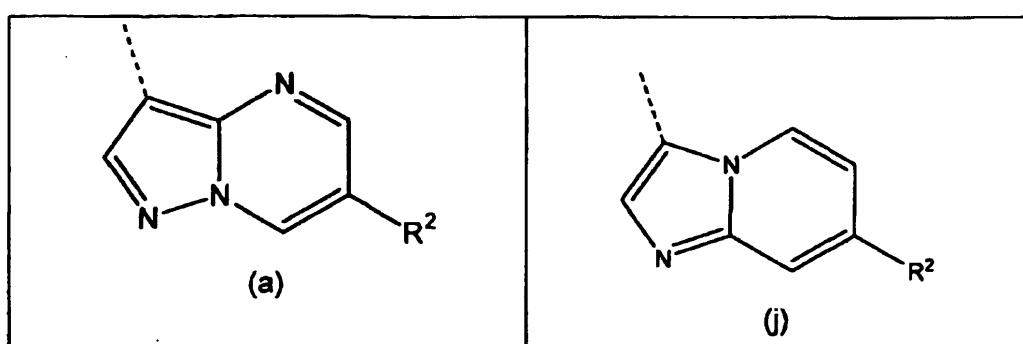
【化55】



20

(23) X₁ ~ X₅ が下記環系で定義される通りである、(22)に記載の化合物：

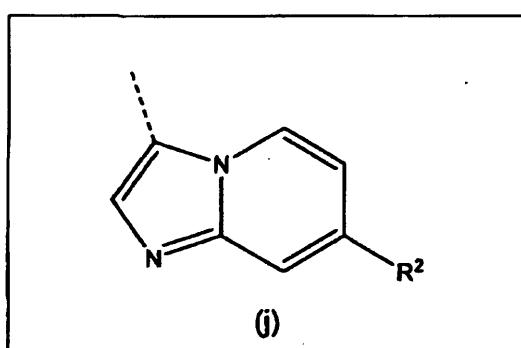
【化56】



30

(24) X₁ ~ X₅ が下記環系で定義される通りである、(23)に記載の化合物：

【化57】



40

(25) YおよびZが、独立して、結合、CO、CH₂、(CH₂)₂、または(CH₂)₃を表す、(1)~(24)のいずれかに記載の化合物。(26) ZがCH₂を表す、(25)に記載の化合物。

(27) 実施例1~4から選択される化合物である、(1)~(26)のいずれかに記載の化合物。

(28) (1)~(27)のいずれかに記載の化合物あるいはその塩、互変異性体、N

50

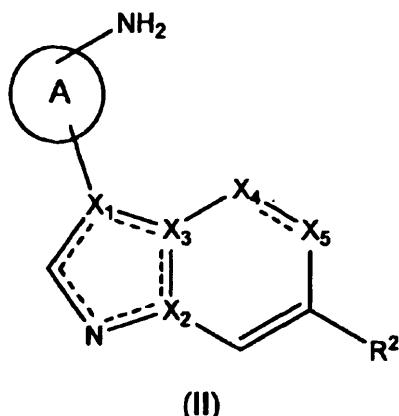
オキシド、または溶媒和物。

(29) (1) ~ (27) のいずれかに記載の化合物あるいはその塩または溶媒和物。

(30) (1) ~ (29) のいずれかに記載の式(I)の化合物の製造方法であって、

(i) 式(II)の化合物：

【化58】



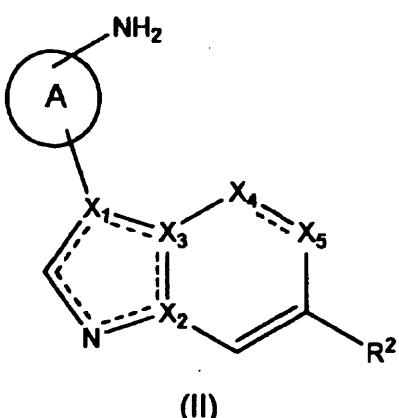
10

またはその保護形態と、適切な置換アルデヒドもしくはケトンとの反応、または

(ii) 式(II)の化合物：

【化59】

20

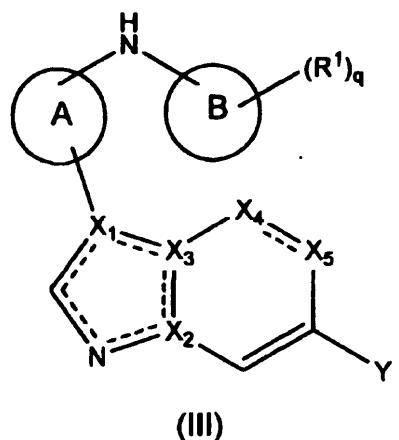


30

またはその保護形態と、ヒドラジン水和物との反応、次いで環化し、

(iii) 式(III)の化合物：

【化60】



40

またはその保護形態との反応、ここでYはアミド（例えば、メチル、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハライド）に変換できる基であり、次いでアミドに変換し、およびその後で存在する保護基を除去し、または

50

X₁ ~ 5、A、B、R¹、およびR²は本願明細書で定義されている通りであり、および場合によりその後で式(I)のある化合物を式(I)の他の化合物へ変換することを含んでなる、方法。

(31)(1)~(29)のいずれかに記載の式(I)の化合物を含んでなる、医薬組成物。

(32)治療に使用のための、(1)~(29)のいずれかに記載の化合物。

(33)FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状の予防または治療に使用のための、(1)~(29)のいずれかに記載の化合物。

(34)癌の予防または治療に使用のための、(1)~(29)のいずれかに記載の化合物。

10

(35)FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状の予防または治療用薬剤の製造のための、(1)~(29)のいずれかに記載の化合物の使用。

(36)本願明細書で記載されているような病状または症状の予防または治療用薬剤の製造のための、(1)~(29)のいずれかに記載の化合物の使用。

(37)癌の予防または治療用薬剤の製造のための、(1)~(29)のいずれかに記載の化合物の使用。

(38)FGFRキナーゼにより媒介される病状または症状の予防または治療方法であって、その必要な対象者へ(1)~(29)のいずれかに記載の式(I)の化合物を投与することを含んでなる、方法。

20

(39)本願明細書で記載されているような病状または症状の予防または治療方法であって、その必要な対象者へ(1)~(29)のいずれかに記載の式(I)の化合物を投与することを含んでなる、方法。

(40)癌の予防または治療方法であって、その必要な対象者へ(1)~(29)のいずれかに記載の式(I)の化合物を投与することを含んでなる、方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 7/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 105
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 35/02
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 7/00
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 3/10
A 61 P 25/08 (2006.01)	A 61 P 37/06
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/00
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 25/08
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 25/28
A 61 P 17/02 (2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 13/12 (2006.01)	A 61 P 9/00
A 61 P 19/02 (2006.01)	A 61 P 17/02
A 61 P 17/06 (2006.01)	A 61 P 13/12
A 61 P 1/00 (2006.01)	A 61 P 29/00 101
A 61 P 11/06 (2006.01)	A 61 P 19/02
A 61 P 11/02 (2006.01)	A 61 P 17/06
A 61 P 11/00 (2006.01)	A 61 P 1/00
A 61 P 9/10 (2006.01)	A 61 P 11/06
A 61 P 25/16 (2006.01)	A 61 P 11/02
A 61 P 21/00 (2006.01)	A 61 P 11/00
A 61 P 27/02 (2006.01)	A 61 P 9/10 101
A 61 P 9/06 (2006.01)	A 61 P 25/16
A 61 P 1/16 (2006.01)	A 61 P 21/00
A 61 P 7/06 (2006.01)	A 61 P 27/02
A 61 P 19/10 (2006.01)	A 61 P 9/06 A 61 P 1/16 A 61 P 7/06 A 61 P 19/10

(31)優先権主張番号 61/061,172

(32)優先日 平成20年6月13日(2008.6.13)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 ゴードン、サクスティ

イギリス国ケンブリッジ、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436、アステックス、セラピューティックス、リミテッド

(72)発明者 バレリオ、ベルディーニ

イギリス国ケンブリッジ、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436、アステックス、セラピューティックス、リミテッド

(72)発明者 クリストファー、ウィリアム、マレー

イギリス国ケンブリッジ、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436、アステックス、セラピューティックス、リミテッド

(72)発明者 シャルロッテ、メアリー、グリフィス ジョーンズ

イギリス国ケンブリッジ、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436、アステックス、セラピュ

ーティックス、リミテッド
(72)発明者 エマ、ビッカース・スタッフエ
イギリス国ケンブリッジ、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436、アステックス、セラピュ
ーティックス、リミテッド
(72)発明者 ギルバート、エバイン、ペゾン
イギリス国ケンブリッジ、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436、アステックス、セラピュ
ーティックス、リミテッド

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2007-502821(JP,A)
特表2002-539126(JP,A)
特表2010-513448(JP,A)
特表2007-513094(JP,A)
特表2005-535597(JP,A)
特表2003-507478(JP,A)
国際公開第2006/025567(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)