



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113490512 A

(43) 申请公布日 2021.10.08

(21) 申请号 202080017172.3

(22) 申请日 2020.02.27

(30) 优先权数据

2019-035668 2019.02.28 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/008063 2020.02.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/175629 JA 2020.09.03

(71) 申请人 富士胶片株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 村尾英俊 小椋隼人 齐藤耕一

萩原真二 山浦刚 中谷俊幸

清井仁 石川裕一

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 王灵菇

(51) Int.Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

权利要求书2页 说明书18页

(54) 发明名称

组合药剂

(57) 摘要

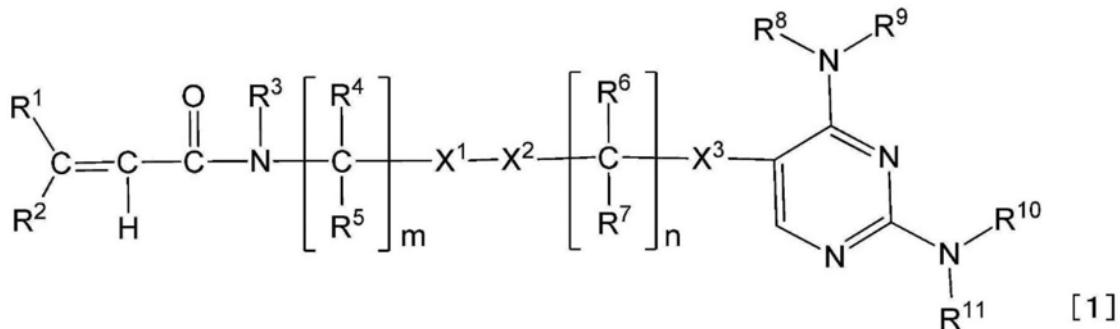
本发明的课题在于提供一种对急性骨髓性白血病等肿瘤表现出实用的治疗效果的组合药剂。根据本发明,提供一种组合药剂,其包含:(S, E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)氨基)-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-4-(二甲氨基)-N-甲基-2-丁烯酰胺等说明书中规定的通式[1]所表示的化合物或其盐;及选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种。

1. 一种组合药剂,其包含:

通式[1]所表示的化合物或其盐;及

选自由BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂组成的组中的至少一种,

[化学式1]



式中,

R^1 表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,

R^2 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,

R^3 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,

m 表示1~3的整数,

m 个 R^4 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,选自 m 个中的1个 R^4 可以与 R^3 一起形成可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基,

m 个 R^5 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,

X^1 表示氧原子、 $N(R^{20})$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{20})$ 或连接键, $N(R^{20})$ 式中, R^{20} 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基, $C(=O)-N(R^{20})$ 式中, R^{20} 具有与上述相同的含义,

X^2 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可以被取代的2价的脂环式烃基或可以被取代的2价的芳香族烃基,

n 表示0~3的整数,

n 个 R^6 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,

n 个 R^7 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,

X^3 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可以被取代的 C_{2-6} 亚烯基、可以被取代的 C_{2-6} 亚炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$,式中, R^{20} 具有与上述相同的含义,

R^8 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,

R^9 表示可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基、可以被取代的 C_{2-6} 炔基或可以被取代的 C_{3-8} 环烷基,

R^8 及 R^9 可以与它们所键合的氮原子一起形成可以被取代的环状氨基,

R^{10} 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,

R^{11} 表示可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基、可以被取代的 C_{2-6} 炔基、可以被取代的 C_{3-8} 环烷基、可以被取代的芳基或可以被取代的杂环基。

2. 根据权利要求1所述的组合药剂,其中,
R¹⁰为氢原子,
X¹为C(=O)-N(R²⁰),式中,R²⁰表示氢原子、可以被取代的C₁₋₆烷基、可以被取代的C₂₋₆烯基或可以被取代的C₂₋₆炔基。
3. 根据权利要求1或2所述的组合药剂,其中,
X³为可以被取代的C₂₋₆亚炔基。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合药剂,其中,
通式[1]所表示的化合物为(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)氨基)-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-4-(二甲氨基)-N-甲基-2-丁烯酰胺。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合药剂,其中,
通式[1]所表示的化合物或其盐的一日给药量为10~450mg。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合药剂,其中,
通式[1]所表示的化合物或其盐和选自由维奈托克或其盐及嘧啶代谢拮抗剂组成的组中的至少一种作为同一组合物或作为分别的组合物而提供。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合药剂,其中,
通式[1]所表示的化合物或其盐为经口服给药,嘧啶代谢拮抗剂为通过输液而静脉给药。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的组合药剂,其中,
作为嘧啶代谢拮抗剂包含选自由氮杂胞苷、地西他滨、瓜地西他滨、阿糖胞苷及吉西他滨组成的组中的化合物或者其盐或其水合物。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合药剂,其中,
作为BCL-2抑制剂包含维奈托克或其盐。
10. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合药剂,其中,
作为嘧啶代谢拮抗剂包含地西他滨或其盐或其水合物,地西他滨或其盐或其水合物的一日给药量为1~80mg/m²。
11. 根据权利要求1至6及权利要求9中任一项所述的组合药剂,其中,
通式[1]所表示的化合物或其盐和BCL-2抑制剂作为同一组合物而提供。
12. 根据权利要求11所述的组合药剂,其中,
相对于组合药剂总量,含有0.3~50质量%的通式[1]所表示的化合物或其盐,且含有40~99.7质量%的BCL-2抑制剂。
13. 根据权利要求11或12所述的组合药剂,其为片剂。
14. 根据权利要求1至13中任一项所述的组合药剂,其用于治疗血液癌。
15. 根据权利要求1至14中任一项所述的组合药剂,其用于治疗急性骨髓性白血病。

组合药剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种有效治疗血液癌的组合药剂。

背景技术

[0002] 已报告有具有优异的Fms样酪氨酸激酶3 (FLT3) 抑制活性并且作为医药品的原料药有效的含氮杂环化合物(专利文献1及专利文献2)。并且,已报告有包含上述含氮杂环化合物的、用于治疗FLT3突变阳性癌的医药组合物(专利文献3)。进而,已报告有含氮杂环化合物的制造方法及其中间体(专利文献4)。以下,有时将专利文献3中记载的通式[1]所表示的化合物或其盐简称为化合物A。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献5中记载有作为FLT3抑制剂的咪唑并噻唑化合物与氮杂胞苷或阿糖胞苷的并用疗法。

[0006] 专利文献1:国际公开第W02013/157540号小册子

[0007] 专利文献2:国际公开第W02015/056683号小册子

[0008] 专利文献3:国际公开第W02016/027904号小册子

[0009] 专利文献4:国际公开第W02017/010535号小册子

[0010] 专利文献5:国际公开第W02010/111172号小册子

发明内容

[0011] 发明要解决的技术课题

[0012] FLT3在造血细胞的增殖和分化中起到重要作用。在正常的骨髓中,FLT3的显现在造血干细胞和先驱细胞等中被认可,但在血液癌中,通过FLT3过度的显现或者FLT3发生突变而经FLT3信号传递途径的活性化,促进癌的恶性增殖。期望针对这种疾病进行新的治疗方法。

[0013] 本发明的课题在于提供一种对急性骨髓性白血病等肿瘤表现出实用的治疗效果的组合药剂。

[0014] 用于解决技术课题的手段

[0015] 本发明人等为了解决上述课题而进行了深入研究的结果,发现通过并用化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种,能够实现有关针对FLT3-ITD突变阳性的白血病细胞株MV-4-11及来自于白血病患者的细胞的增殖抑制活性的协同效果。基于上述见解而完成了本发明。

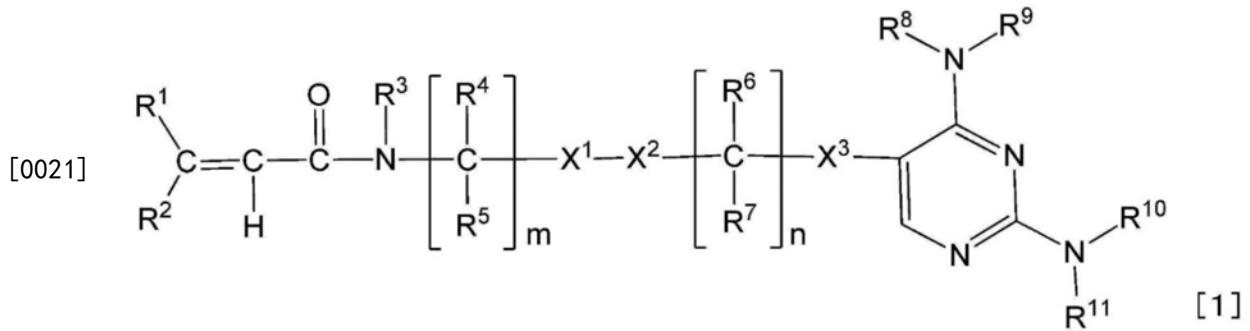
[0016] 即,本发明提供下述内容。

[0017] <1>一种组合药剂,其包含:

[0018] 通式[1]所表示的化合物或其盐;及

[0019] 选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种。

[0020] [化学式1]



[0022] 式中，

[0023] R^1 表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基，

[0024] R^2 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基，

[0025] R^3 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基，

[0026] m 表示1~3的整数，

[0027] m 个 R^4 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基，选自 m 个中的1个 R^4 可以与 R^3 一起形成可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基，

[0028] m 个 R^5 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基，

[0029] X^1 表示氧原子、 $N(R^{20})$ (式中， R^{20} 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基。)、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{20})$ (式中， R^{20} 具有与上述相同的含义。)或连接键，

[0030] X^2 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可以被取代的2价的脂环式烃基或可以被取代的2价的芳香族烃基，

[0031] n 表示0~3的整数，

[0032] n 个 R^6 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基，

[0033] n 个 R^7 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基，

[0034] X^3 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可以被取代的 C_{2-6} 亚烯基、可以被取代的 C_{2-6} 亚炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$ (式中， R^{20} 具有与上述相同的含义。)，

[0035] R^8 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基，

[0036] R^9 表示可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基、可以被取代的 C_{2-6} 炔基或可以被取代的 C_{3-8} 环烷基，

[0037] R^8 及 R^9 可以与它们所键合的氮原子一起形成可以被取代的环状氨基，

[0038] R^{10} 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基，

[0039] R^{11} 表示可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基、可以被取代的 C_{2-6} 炔基、可以被取代的 C_{3-8} 环烷基、可以被取代的芳基或可以被取代的杂环基。

[0040] <2>根据<1>所述的组合药剂，其中， R^{10} 为氢原子，

[0041] X^1 为C(=O)-N(R^{20}) (式中, R^{20} 表示氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基)。

[0042] <3>根据<1>或<2>所述的组合药剂,其中, X^3 为可以被取代的 C_{2-6} 亚炔基。

[0043] <4>根据<1>至<3>中任一项所述的组合药剂,其中,通式[1]所表示的化合物为(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)氨基)-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-4-(二甲氨基)-N-甲基-2-丁烯酰胺。

[0044] <5>根据<1>至<4>中任一项所述的组合药剂,其中,通式[1]所表示的化合物或其盐的一日给药量为10~450mg。

[0045] <6>根据<1>至<5>中任一项所述的组合药剂,其中,通式[1]所表示的化合物或其盐和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种作为同一组合物或作为分别的组合物而提供。

[0046] <7>根据<1>至<6>中任一项所述的组合药剂,其中,通式[1]所表示的化合物或其盐为经口服给药,嘧啶代谢拮抗剂为通过输液而静脉给药或者BCL-2抑制剂为经口服给药。

[0047] <8>根据<1>至<7>中任一项所述的组合药剂,其中,作为嘧啶代谢拮抗剂包含选自包括氮杂胞苷、地西他滨、瓜地西他滨、阿糖胞苷及吉西他滨的组中的化合物或者其盐或其水合物。

[0048] <9>根据<1>至<8>中任一项所述的组合药剂,其中,作为BCL-2抑制剂包含维奈托克或其盐。

[0049] <10>根据<1>至<8>中任一项所述的组合药剂,其中,作为嘧啶代谢拮抗剂包含地西他滨或者其盐或其水合物,地西他滨或者其盐或其水合物的一日给药量为1~80mg/m²。

[0050] <11>根据<1>至<6>及<9>中任一项所述的组合药剂,其中,通式[1]所表示的化合物或其盐和BCL-2抑制剂作为同一组合物而提供。

[0051] <12>根据<11>所述的组合药剂,其中,相对于组合药剂总量,含有0.3~50质量%的通式[1]所表示的化合物或其盐,且含有40~99.7质量%的BCL-2抑制剂。

[0052] <13>根据<11>或<12>所述的组合药剂,其为片剂。

[0053] <14>根据<1>至<13>中任一项所述的组合药剂,其用于治疗血液癌。

[0054] <15>根据<1>至<14>中任一项所述的组合药剂,其用于治疗急性骨髓性白血病。

[0055] (A)一种将化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种用于治疗肿瘤的方法,其包括将化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种给药至需要治疗肿瘤的对象(包括人类在内的哺乳动物)。

[0056] (B)一种治疗肿瘤的方法,其包括将化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种给药至需要治疗肿瘤的对象(包括人类在内的哺乳动物)。

[0057] (C)一种用于制造抗肿瘤剂的、化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种的组合用途。

[0058] (D)一种用于在肿瘤的治疗中使用的、化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种的组合。

[0059] 发明效果

[0060] 化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种的组合,对急性骨髓性白血病等肿瘤发挥治疗效果。

具体实施方式

[0061] 除了特别记载的情况以外,本发明中“~”所表示的范围包含两端的值。

[0062] “对象”是指,需要其预防或者治疗的人类、小鼠、猴子、家畜等哺乳动物,优选为需要其预防或者治疗的人类。

[0063] “预防”是指,抑制发作、降低发作风险或延迟发作等。

[0064] “治疗”是指,对成为对象的疾病或状态进行改善或抑制进行(维持或延迟)等。

[0065] “治疗”是指,对各种疾病的预防或治疗等。

[0066] “肿瘤”是指,良性肿瘤或恶性肿瘤。

[0067] “良性肿瘤”是指,肿瘤细胞及其排列采取接近于其来源的正常细胞的形态,并且不具有浸润性或转移性的肿瘤。

[0068] “恶性肿瘤”是指,肿瘤细胞的形态或其排列与其来源的正常细胞不同,并且表现为浸润性或转移性的肿瘤。

[0069] “每次给药量”是指,对人类每次给药化合物A的量。人类优选为成人。

[0070] 作为卤素原子,可以列举氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0071] 作为 C_{1-6} 烷基,可以列举甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基及己基等直链状或支链状 C_{1-6} 的烷基。

[0072] 作为 C_{1-3} 烷基,可以列举甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0073] 作为 C_{2-6} 烯基,可以列举乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基、戊烯基及己烯基等直链状或支链状的 C_{2-6} 烯基。

[0074] 作为 C_{2-6} 炔基,可以列举乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基等直链状或支链状的 C_{2-6} 炔基。

[0075] 作为 C_{3-8} 环烷基,可以列举环丙基、环丁基、环戊基及环己基等 C_{3-8} 环烷基。

[0076] 作为芳基,可以列举苯基或萘基。

[0077] 作为芳基 C_{1-6} 烷基,可以列举苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基及萘基甲基等芳基 C_{1-6} 烷基。

[0078] 作为 C_{1-6} 烷氧基,可以列举甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环丁氧基、戊氧基及己氧基等直链状、环状或支链状的 C_{1-6} 烷氧基。

[0079] 作为 C_{1-3} 烷氧基,可以列举甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

[0080] 作为 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,可以列举甲氧基甲基及1-乙氧基乙基等 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。

[0081] 作为芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,可以列举苄氧基甲基及苯乙基氧基甲基等芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。

[0082] 作为 C_{2-6} 烷酰基,可以列举乙酰基、丙酰基、戊酰基、异戊酰基及三甲基乙酰基等直链状或支链状的 C_{2-6} 烷酰基。

- [0083] 作为芳酰基,可以列举苯甲酰基或萘甲酰基。
- [0084] 作为杂环式羰基,可以列举菸碱酰基(nicotinoyl)、噻吩甲酰基(thenoyl)、吡咯烷基羰基(Pyrrolidinocarbonylmethyl)或呋喃甲酰基(furoyl)。
- [0085] 作为(α -取代)氨基乙酰基,可以列举从氨基酸(可以列举甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺酸、谷氨酰氨酸、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、羟赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸及羟脯氨酸等氨基酸。)衍生的N末端可以被保护的(α -取代)氨基乙酰基。
- [0086] 作为酰基,可以列举甲酰基、琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基、邻苯二甲酰基、 C_{2-6} 烷酰基、芳酰基、杂环式羰基或(α -取代)氨基乙酰基。
- [0087] 作为酰基 C_{1-6} 烷基,可以列举乙酰基甲基、苯甲酰基甲基及1-苯甲酰基乙基等酰基 C_{1-6} 烷基。
- [0088] 作为酰氧基 C_{1-6} 烷基,可以列举乙酰氧基甲基、丙酰基氧基甲基、三甲基乙酰氧基甲基、苯甲酰氧基甲基及1-(苯甲酰氧基)乙基等酰氧基 C_{1-6} 烷基。
- [0089] 作为 C_{1-6} 烷氧基羰基,可以列举甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基及1,1-二甲基丙氧基羰基等直链状或支链状的 C_{1-6} 烷氧基羰基。
- [0090] 作为芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基,可以列举苄氧基羰基及苯乙氧基羰基等芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基。
- [0091] 作为芳氧基羰基,可以列举苯氧基羰基或萘氧基羰基。
- [0092] 作为 C_{1-6} 烷氨基,可以列举甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、戊氨基及己氨基等直链状或支链状的 C_{1-6} 烷氨基。
- [0093] 作为二(C_{1-6} 烷基)氨基,可以列举二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、二(叔丁基)氨基、二戊氨基、二己氨基、(乙基)(甲基)氨基及(甲基)(丙基)氨基等直链状或支链状的二(C_{1-6} 烷基)氨基。
- [0094] 作为二(C_{1-3} 烷基)氨基,可以列举二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、(乙基)(甲基)氨基及(甲基)(丙基)氨基等直链状或支链状的二(C_{1-3} 烷基)氨基。
- [0095] 作为 C_{1-6} 烷基磺酰基,可以列举甲基磺酰基、乙基磺酰基及丙基磺酰基等 C_{1-6} 烷基磺酰基。
- [0096] 作为芳基磺酰基,可以列举苯磺酰基、对甲苯磺酰基或萘磺酰基。
- [0097] 作为 C_{1-6} 烷基磺酰氧基,可以列举甲基磺酰氧基及乙基磺酰氧基等 C_{1-6} 烷基磺酰氧基。
- [0098] 作为芳基磺酰氧基,可以列举苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基。
- [0099] 作为环状氨基,可以列举氮杂环丁基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、哌啶基、四氢吡啶基、高哌啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、哌嗪基、高哌嗪基、三唑基、四唑基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基及奎宁环基等作为形成上述环的杂原子包含一个以上的氮原子,还可以包含一个以上的氧原子或硫原子的环状氨基。
- [0100] 作为单环的含氮杂环基,可以列举氮杂环丁基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、哌啶基、四氢吡啶基、吡啶基、高哌啶基、八氢吡啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、哌嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、高哌嗪基、三唑基及四唑基等作为形成

上述环的杂原子仅包含氮原子的单环的含氮杂环基。

[0101] 作为单环的含氧杂环基,可以列举四氢呋喃基、呋喃基、四氢吡喃基或吡喃基。

[0102] 作为单环的含硫杂环基,可以列举噻吩基。

[0103] 作为单环的含氮/氧杂环基,可以列举噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、及吗啉基等作为形成上述环的杂原子仅包含氮原子及氧原子的单环的含氮/氧杂环基。

[0104] 作为单环的含氮/硫杂环基,可以列举噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、硫代吗啉基、1-氧化硫代吗啉基及1,1-二氧化硫代吗啉基等作为形成上述环的杂原子仅包含氮原子及硫原子的单环的含氮/硫杂环基。

[0105] 作为单环的杂环基,可以列举单环的含氮杂环基、单环的含氧杂环基、单环的含硫杂环基、单环的含氮/氧杂环基或单环的含氮/硫杂环基。

[0106] 作为二环式含氮杂环基,可以列举吡啶基、吡咯基、异吡啶基、异吡咯基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、吡唑并吡啶基、喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、二氢喹啉基、喹啉基、萘啶基、嘌呤基、蝶啶基及奎宁环基等作为形成上述环的杂原子仅包含氮原子的二环式的含氮杂环基。

[0107] 作为二环式含氧杂环基,可以列举2,3-二氢苯并呋喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、异苯并二氢吡喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,3-苯并二噁烷基及1,4-苯并二噁烷基等作为形成上述环的杂原子仅包含氧原子的二环式的含氧杂环基。

[0108] 作为二环式的含硫杂环基,可以列举2,3-二氢苯并噻吩基及苯并噻吩基等作为形成上述环的杂原子仅包含硫原子的二环式的含硫杂环基。

[0109] 作为二环式的含氮/氧杂环基,可以列举苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并吗啉基、二氢吡喃吡啶基、二氢二噁英并吡啶基及二氢吡啶基噁嗪基等作为形成上述环的杂原子仅包含氮原子及氧原子的二环式的含氮/氧杂环基。

[0110] 作为二环式的含氮/硫杂环基,可以列举苯并噻唑基、苯并异噻唑基及苯并噻二唑基等作为形成上述环的杂原子包含氮原子及硫原子的二环式的含氮/硫杂环基。

[0111] 作为二环式的杂环基,可以列举二环式的含氮杂环基、二环式的含氧杂环基、二环式的含硫杂环基、二环式的含氮/氧杂环基或二环式的含氮/硫杂环基。

[0112] 作为杂环基,可以列举单环的杂环基或二环式的杂环基。

[0113] 作为 C_{1-6} 亚烷基,可以列举亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基及亚己基等直链状或支链状的 C_{1-6} 亚烷基。

[0114] 作为 C_{1-3} 亚烷基,可以列举亚甲基、亚乙基或亚丙基。

[0115] 作为 C_{2-6} 亚烯基,可以列举亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基及亚戊烯基等直链状或支链状的 C_{2-6} 亚烯基。

[0116] 作为 C_{2-6} 亚炔基,可以列举亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基及亚戊炔基等直链状或支链状的 C_{2-6} 亚炔基。

[0117] 作为2价的脂环式烃基,可以列举1,2-亚环丁基、1,3-亚环丁基、1,2-环戊烯基、1,3-环戊烯基、1,2-亚环己基、1,3-亚环己基、1,4-亚环己基、双环(3.2.1)亚辛基、双环(2.2.0)亚己烯及双环(5.2.0)壬烯基等从脂环式烃环去除2个氢原子而形成的基团。

[0118] 作为2价的芳香族烃基,可以列举亚苯基、亚茛基、亚萘基、亚茛基、亚戊二烯基、亚

葱基及亚苈基等从芳香族烃环去除2个氢原子而形成的基团。

[0119] 作为甲硅烷基,可以列举三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基或三丁基甲硅烷基。

[0120] 作为氨基保护基,包含能够用作通常的氨基的保护基的所有基团,例如,可以列举T.W.格林(T.W.Greene)等人、有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第696~926页、2007年、约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons, INC.)中所记载的基团。具体而言,可以列举芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基或甲硅烷基。

[0121] 作为亚氨基保护基,包含能够用作通常的亚氨基的保护基的所有基团,例如,可以列举T.W.格林(T.W.Greene)等人、有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第696~868页、2007年、约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons, INC.)中所记载的基团。具体而言,可以列举芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基或甲硅烷基。

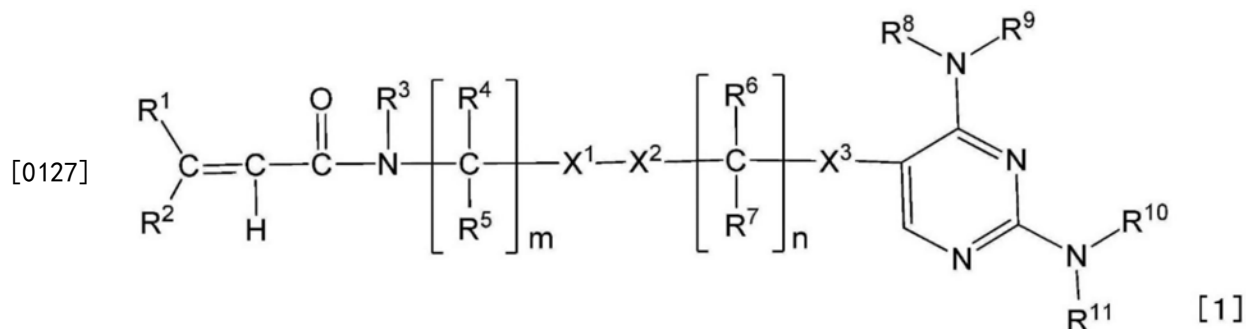
[0122] 作为羟基保护基,包含能够用作通常的羟基的保护基的所有基团,例如,可以列举T.W.格林(T.W.Greene)等人、有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第16~299页、2007年、约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons, INC.)中所记载的基团。具体而言,例如,可以列举 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、甲硅烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。

[0123] 作为羧基保护基,包含能够用作通常的羧基的保护基的所有基团,例如,可以列举T.W.格林(T.W.Greene)等人、有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第533~643页、2007年、约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons, INC.)中所记载的基团。具体而言,可以列举 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、酰基 C_{1-6} 烷基、酰氧基 C_{1-6} 烷基或甲硅烷基。

[0124] <通式[1]的化合物及其盐>

[0125] 本发明中的化合物A为通式[1]所表示的化合物及其盐。

[0126] [化学式2]



[0128] (式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 m 及 n 具有与上述相同的含义。)

[0129] R^1 表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,优选为氢原子。

[0130] 其他取代基为任意的情况下, R^1 的 C_{1-6} 烷基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基及可以被保护的羟基中的一个以上的基团取代。

[0131] R^1 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基优选为 C_{1-3} 烷基。

[0132] R^2 为氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,优选为氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,更优选为可以被取代的 C_{1-6} 烷基。

[0133] 其他取代基为任意的情况下, R^2 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被选自如下中的一个以上的基团取代:可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷基氨基、可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的二(C_{1-6} 烷基)氨基、以及可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的杂环基中的一个以上的基团。

[0134] 取代基组A:卤素原子、氰基、可以被保护的氨基、可以被保护的羟基、可以被选自取代基组B中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷基、可以被选自取代基组B中的一个以上的基团取代的 C_{3-8} 环烷基、可以被选自取代基组B中的一个以上的基团取代的芳基、可以被选自取代基组B中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷氧基、可以被选自取代基组B中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷氨基、可以被选自取代基组B中的一个以上的基团取代的二(C_{1-6} 烷基)氨基、可以被选自取代基组B中的一个以上的基团取代的杂环基、氧代基。

[0135] 取代基组B:卤素原子、氰基、可以被保护的氨基、可以被保护的羟基、可以被卤素原子或羟基取代的 C_{1-6} 烷基、可以被卤素原子或羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂环基、氧代基。

[0136] R^2 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基优选为可以被二(C_{1-6} 烷基)氨基取代的 C_{1-6} 烷基,更优选为可以被二(C_{1-3} 烷基)氨基取代的 C_{1-3} 烷基,进一步优选为二甲氨基甲基。

[0137] R^2 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基优选为 C_{1-3} 烷基,更优选为甲基。

[0138] 关于 R^2 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基中的各自的取代基,优选为可以被选自取代基组A-1中的一个以上的基团取代的二(C_{1-6} 烷基)氨基或可以被选自取代基组A-1中的一个以上的基团取代的杂环基,更优选为可以被选自取代基组A-1中的一个以上的基团取代的二(C_{1-6} 烷基)氨基。

[0139] 其中,可以被选自取代基组A-1中的一个以上的基团取代的二(C_{1-6} 烷基)氨基的二(C_{1-6} 烷基)氨基优选为二(C_{1-3} 烷基)氨基,更优选为二甲氨基。

[0140] 可以被选自取代基组A-1中的一个以上的基团取代的杂环基的杂环基优选为氮杂环丁基、哌嗪基或吗啉基。

[0141] 取代基组A-1:卤素原子、可以被保护的羟基、可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0142] R^3 为氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,优选为氢原子或 C_{1-6} 烷基,更优选为 C_{1-6} 烷基。

[0143] 其他取代基为任意的情况下, R^3 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被卤素原子、氰基、可以被保护的氨基、可以被保护的羟基、可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的芳基及可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的杂环基中的一个以上的基团取代。

[0144] R^3 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基优选为 C_{1-3} 烷基,更优选为甲基。

[0145] m 为1~3的整数,优选为1或2的整数,更优选为1的整数。

[0146] m 个 R^4 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,优选为氢原子。

[0147] 其他取代基为任意的情况下, R^4 的 C_{1-6} 烷基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基及可以被保护的羟基中的一个以上的基团取代。

[0148] 选自 m 个中的一个 R^4 可以与 R^3 一起形成可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基,可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基的 C_{1-6} 亚烷基优选为 C_{1-3} 亚烷基,更优选为亚丙基。可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基的取代基优选为卤素原子、羟基或 C_{1-3} 烷氧基,更优选为氟原子、羟基或甲氧基,进一步优选为氟原子或甲氧基。

[0149] m 个 R^5 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,优选为可以被取代的 C_{1-6} 烷基。

[0150] 其他取代基为任意的情况下, R^5 的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基及可以被保护的羟基中的一个以上的基团取代。

[0151] R^5 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基优选为 C_{1-3} 烷基,更优选为甲基。

[0152] n 为0~3的整数,优选为0或1的整数,更优选为0的整数。

[0153] n 个 R^6 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,优选为氢原子或 C_{1-6} 烷基,更优选为氢原子。

[0154] n 个 R^7 相同或不同且表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基,优选为氢原子或 C_{1-6} 烷基,更优选为氢原子。

[0155] 其他取代基为任意的情况下, R^6 及 R^7 的 C_{1-6} 烷基可以被卤素原子、氰基、可以被保护的氨基或可以被保护的羟基取代。

[0156] R^8 为氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,优选为氢原子。

[0157] 其他取代基为任意的情况下, R^8 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基及可以被保护的羟基中的一个以上的基团取代。

[0158] R^9 为可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基、可以被取代的 C_{2-6} 炔基或可以被取代的 C_{3-8} 环烷基,优选为可以被取代的 C_{1-6} 烷基或可以被取代的 C_{3-8} 环烷基,更优选为可以被取代的 C_{1-6} 烷基。

[0159] 其他取代基为任意的情况下, R^9 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-8} 环烷基可以被选自如下中的一个以上的基团取代:卤素原子、氰基、可以被保护的氨基、可以被保护的羟基及可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0160] R^9 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基优选为不具有取代基的 C_{1-6} 烷基。

[0161] R^9 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基优选为 C_{1-3} 烷基。

[0162] R^9 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基的取代基优选为卤素原子或 C_{1-3} 烷氧基,更优选为甲氧基。

[0163] R^8 及 R^9 可以与它们所键合的氮原子一起形成可以被取代的环状氨基,可以被取代的环状氨基的环状氨基优选为吗啉基。

[0164] 其他取代基为任意的情况下, R^8 及 R^9 与它们所键合的氮原子一起形成的环状氨基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基、可以被保护的羟基及氧代基中的一个以上的基团取代。

[0165] R^{10} 为氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,优选为氢原子。

[0166] 其他取代基为任意的情况下, R^{10} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被选自如下中

的一个以上的基团取代:卤素原子、氰基、可以被保护的氨基、可以被保护的羟基及可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0167] R^{11} 为可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基、可以被取代的 C_{2-6} 炔基、可以被取代的 C_{3-8} 环烷基、可以被取代的芳基或可以被取代的杂环基,优选为可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的芳基或可以被取代的杂环基,更优选为可以被取代的芳基或可以被取代的杂环基,更优选为可以被取代的芳基。

[0168] 其他取代基为任意的情况下, R^{11} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或杂环基可以被选自如下中的一个以上的基团取代:卤素原子、氰基、可以被保护的氨基、可以被保护的羟基及可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0169] R^{11} 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{3-8} 环烷基、可以被取代的芳基或可以被取代的杂环基的各自的取代基优选为可以被选自取代基组A-2中的一个以上的基团取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0170] 取代基组A-2:卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、杂环基。

[0171] R^{11} 的可以被取代的 C_{1-6} 烷基优选为经取代的 C_{1-6} 烷基,更优选为经取代的 C_{1-3} 烷基,进一步优选为经取代的乙基。

[0172] R^{11} 为经取代的 C_{1-6} 烷基的情况下, C_{1-6} 烷基的取代基优选为杂环基,更优选为吡啶基、吡咯烷基或吗啉基。

[0173] R^{11} 的可以被取代的芳基优选为经取代的芳基,更优选为经取代的苯基。

[0174] R^{11} 为经取代的苯基的情况下,苯基的取代基优选为卤素原子、氰基或氨甲酰基,更优选为氟原子或氰基。

[0175] R^{11} 为经取代的苯基的情况下,苯基在邻位不具有取代基,优选在间位或对位具有取代基,更优选为仅在对位具有取代基。

[0176] 间位或对位的优选取代基如上所述。

[0177] R^{11} 的可以被取代的杂环基优选为可以被取代的吡啶基、可以被取代的吡唑基、可以被取代的吡唑并吡啶基或可以被取代的异喹啉基。

[0178] X^1 为氧原子、 $N(R^{20})$ (式中, R^{20} 具有与上述相同的含义。)、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{20})$ (式中, R^{20} 具有与上述相同的含义。)或连接键,优选为 $C(=O)-N(R^{20})$ (式中, R^{20} 具有与上述相同的含义。))。

[0179] R^{20} 为氢原子、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 烯基或可以被取代的 C_{2-6} 炔基,优选为氢原子。

[0180] 其他取代基为任意的情况下, R^{20} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基及可以被保护的羟基中的一个以上的基团取代。

[0181] X^2 为可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可以被取代的2价的脂环式烃基或可以被取代的2价的芳香族烃基,优选为可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基或可以被取代的2价的脂环式烃基。

[0182] 其他取代基为任意的情况下, X^2 的 C_{1-6} 亚烷基、2价的脂环式烃基或2价的芳香族烃基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基及可以被保护的羟基中的一个以上的基团取代。

[0183] X^2 的可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基优选为未经取代的 C_{1-6} 亚烷基。

[0184] X^2 的可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基的 C_{1-6} 亚烷基优选为亚甲基、亚乙基或三亚甲基,更

优选为三亚甲基。

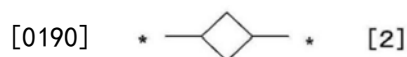
[0185] X^2 的可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基的取代基优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基, 进一步优选为乙基。

[0186] X^2 的可以被取代的 2 价的脂环式烃基优选为未经取代的 2 价的脂环式烃基。

[0187] X^2 的可以被取代的 2 价的脂环式烃基的 2 价的脂环式烃基优选为亚环丁基或亚环己基, 更优选为亚环丁基。

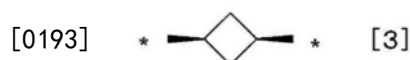
[0188] X^2 为亚环丁基的情况下, 优选为下述式 [2]

[0189] [化学式 3]



[0191] (式中,*表示键合位置。)所表示的亚环丁基, 更优选为下述式 [3]

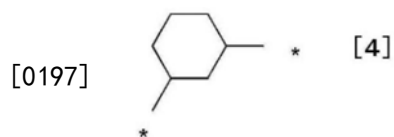
[0192] [化学式 4]



[0194] (式中,*表示键合位置。)所表示的亚环丁基。

[0195] X^2 为亚环己基的情况下, 优选为下述式 [4]

[0196] [化学式 5]

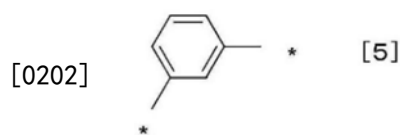


[0198] (式中,*表示键合位置。)所表示的亚环己基。

[0199] X^2 的可以被取代的 2 价的芳香族烃基的 2 价的芳香族烃基优选为亚苯基。

[0200] X^2 为亚苯基的情况下, 优选为下述式 [5]

[0201] [化学式 6]



[0203] (式中,*表示键合位置。)所表示的亚苯基。

[0204] X^2 的可以被取代的 2 价的芳香族烃基的取代基优选为卤素原子或 C_{1-6} 烷基。

[0205] 取代基为卤素原子的情况下, 优选为氯原子。

[0206] 取代基为 C_{1-6} 烷基的情况下, 优选为 C_{1-3} 烷基, 更优选为甲基。

[0207] X^3 为可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可以被取代的 C_{2-6} 亚烯基、可以被取代的 C_{2-6} 亚炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$ (式中, R^{20} 具有与上述相同的含义。), 优选为可以被取代的 C_{2-6} 亚炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$ (式中, R^{20} 具有与上述相同的含义。), 更优选为可以被取代的 C_{2-6} 亚炔基。

[0208] 其他取代基为任意的情况下, X^3 的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基可以被选自卤素原子、氰基、可以被保护的氨基及可以被保护的羟基中的一个以上的基团取代。

[0209] X^3 的可以被取代的 C_{2-6} 亚炔基的 C_{2-6} 亚炔基优选为亚乙炔基。

[0210] 作为通式 [1] 的化合物的盐, 能够列举通常已知的氨基等碱性基、羟基及羧基等酸性基中的盐。

[0211] 作为碱性基中的盐,例如,可以列举:与盐酸、氢溴酸、硝酸及硫酸等矿酸的盐;与甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、天冬氨酸、三氯乙酸及三氟乙酸等有机羧酸的盐;以及与甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、均三甲苯磺酸及萘磺酸等磺酸的盐等。

[0212] 在上述盐中,作为优选的盐,可以列举药理学上可接受的盐。更优选的盐为琥珀酸盐。

[0213] 盐可以为酸酐、水合物或溶剂化物。

[0214] 作为化合物A(通式[1]所表示的化合物),具体而言,可以列举专利文献3的0130段以后的表1-1~表1-4中记载的化合物。

[0215] 特别优选的化合物为(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氟苯基)氨基)-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-4-(二甲氨基)-N-甲基-2-丁烯酰胺(专利文献3的化合物38),在本说明书中,特别地将该化合物称为化合物A1。

[0216] 化合物A1有时称为(S,E)-N-{1-[(5-{2-[(4-氟苯基)氨基]-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基}戊-4-炔-1-基)氨基]-1-氧丙烷-2-基}-4-(二甲氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺。

[0217] 另外,作为化合物A,可以为专利文献1的通式[1]所表示的化合物或盐,能够援用和参考其说明,并且这些内容包含在本申请说明书中。

[0218] 并且,作为化合物A的其他优选的化合物,可以列举以下。

[0219] (S,E)-4-(二甲基氨基)-N-(1-((5-(2-((3-氟苯基)氨基)-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基)戊-4-炔-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-N-甲基丁-2-烯酰胺:(S,E)-4-(dimethylamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorophenyl)amino)-4-(propylamino)pyrimidin-5-yl)pent-4-yn-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-N-methylbut-2-enamide(专利文献3的化合物34)、

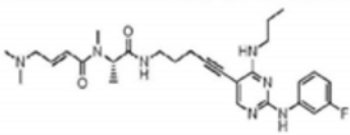
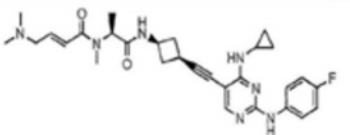
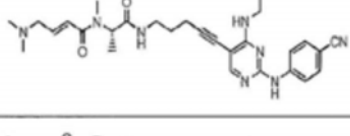
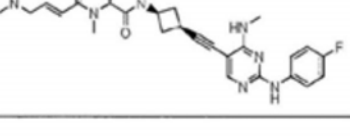
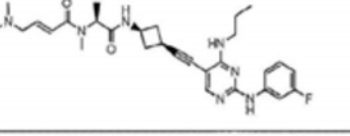
[0220] (E)-4-(二甲氨基)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((3-氟苯基)氨基)-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丁基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-N-甲基丁-2-烯酰胺:(E)-4-(dimethylamino)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((3-fluorophenyl)amino)-4-(propylamino)pyrimidin-5-yl)ethynyl)cyclobutyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-N-methylbut-2-enamide(专利文献3的化合物39)、

[0221] (E)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((4-(环丙基氨基)-2-((4-氟苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丁基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺:(E)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((4-(cyclopropylamino)-2-((4-fluorophenyl)amino)pyrimidin-5-yl)ethynyl)cyclobutyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-4-(dimethylamino)-N-methylbut-2-enamide(专利文献3的化合物40)、

[0222] (E)-4-(二甲基氨基)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((4-氟苯基)氨基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丁基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-N-甲基丁-2-烯酰胺:(E)-4-(dimethylamino)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((4-fluorophenyl)amino)-4-(methylamino)pyrimidin-5-yl)ethynyl)cyclobutyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-N-methylbut-2-enamide(专利文献3的化合物41)。

[0223] 以下,示出优选化合物的结构。

[0224] [化学式7]

	结构		结构
[0225]		40	
		41	
			

[0226] 接着,对化合物A的制造方法进行说明。例如,能够由专利文献4中记载的方法来制造化合物A。并且,能够由专利文献2中记载的方法来制造盐。

[0227] <BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂>

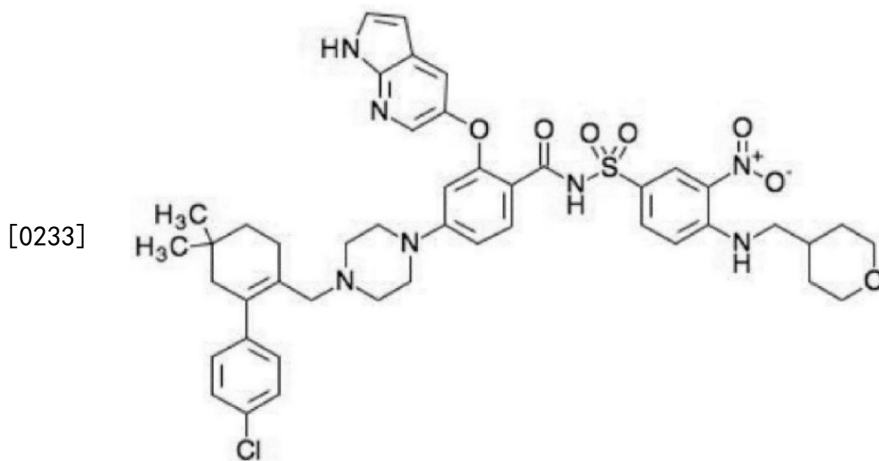
[0228] BCL-2抑制剂为将作为抗细胞凋亡性蛋白质的BCL-2(B细胞淋巴瘤-2)作为目标的药剂。

[0229] 作为BCL-2抑制剂,可以列举维奈托克(venetoclax)、4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-吗啉基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基]苯甲酰氨(周知为ABT-263,记载于PCT公开第W009/155386号中);

[0230] Tetrocarcin A;抗霉素;棉子酚((-)BL-193);Obatoclax;乙基-2-氨基-6-环戊基-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色酮-3-羧酸酯(HA14-1);Oblimersen(G3139、Genasense(注册商标));Bak BH3 Peptide;(-)-棉子酚乙酸(AT-101);4-[4-[(4'-氯[1,1'-联苯]-2-基)甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[[(1R)-3-(二甲氨基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-苯甲酰氨(ABT-737、CAS852808-04-9);及Navitoclax(ABT-263、CAS923564-51-6)等,但并无特别限定。优选BCL-2抑制剂为维奈托克(venetoclax)或其盐。

[0231] 维奈托克(venetoclax)为对于干预许多血液癌的抗细胞凋亡性蛋白质BCL-2具有强烈的亲和性而选择性地键合的选择性BCL-2抑制剂。认为BCL-2蛋白质通过与细胞凋亡促进性蛋白质键合而有助于白血病细胞的生存,但维奈托克通过与BCL-2键合而释放细胞凋亡促进性蛋白质以促进白血病细胞的细胞凋亡。以下,示出维奈托克的结构。

[0232] [化学式8]



[0234] 嘧啶代谢拮抗剂具有与细胞中的复制DNA所需要的基质或酵素类似的结构,被引入到细胞内之后,通过各自的酵素作用而成为活性物质以抑制DNA或者RNA的合成或DNA甲基化。

[0235] 作为嘧啶代谢拮抗剂,能够优选地使用选自包括氮杂胞苷、地西他滨、瓜地西他滨、阿糖胞苷及吉西他滨的组中的化合物或者其盐或其水合物,但并无特别限定。作为上述化合物的盐,作为通式[1]的化合物的盐能够列举上述的盐,优选为药理学上可接受的盐。

[0236] <组合药剂>

[0237] 在本发明的组合药剂中,化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种可以作为同一组合物而提供,或也可以作为分别的组合物而提供。

[0238] 化合物A的一日给药量优选为10~450mg。

[0239] 将化合物A一日给药(BID给药)2次时,优选每次给药量为5~225mg。BID给药时的每次给药量优选为10~150mg,更优选为15~100mg。BID给药时的每次给药量的下限值为5mg,优选为10mg,进一步优选为15mg,特别优选为20mg。BID给药时的每次给药量的上限值为225mg,优选为200mg,进一步优选为150mg,特别优选为130mg。

[0240] 化合物A以一日给药(TID给药)3次时,每次给药量优选为5~150mg。TID给药时的每次给药量优选为10~150mg,更优选为15~100mg。TID给药时的每次给药量的下限值为5mg,优选为10mg,进一步优选为15mg,特别优选为20mg。

[0241] 化合物A优选为经口服给药。

[0242] 作为化合物A的剂型的例子,可以列举口服制剂,例如,可以列举胶囊剂。给药剂型能够分别以本领域技术人员公知的常规制剂方法来制造。

[0243] 使用嘧啶代谢拮抗剂的情况下,作为嘧啶代谢拮抗剂的一日给药量,优选为1~3000mg/m²。

[0244] 嘧啶代谢拮抗剂为地西他滨或者其盐或其水合物的情况下,地西他滨或者其盐或其水合物的一日给药量优选为1~80mg/m²。

[0245] 嘧啶代谢拮抗剂优选为通过输液而静脉给药。

[0246] 作为嘧啶代谢拮抗剂的剂型的例子,可以列举输液用制剂,例如,可以列举液体制剂。给药剂型能够分别以本领域技术人员公知的常规制剂方法来制造。

[0247] 使用BCL-2抑制剂的情况下,化合物A和BCL-2抑制剂能够作为同一组合物而提供。

[0248] 使用BCL-2抑制剂的情况下,作为BCL-2抑制剂的一日给药量优选为20mg~600mg。

[0249] 相对于组合药剂总量,优选含有0.3~50质量%的通式[1]所表示的化合物或其盐,且含有40~99.7质量%(优选为50~99.7质量%,更优选为60~99.7质量%)的BCL-2抑制剂。其中,两者的合计不超过100质量%。

[0250] 作为包含化合物A和BCL-2抑制剂的同一组合物,可以列举口服制剂,例如,可以列举片剂。片剂等给药剂型能够分别以本领域技术人员公知的常规制剂方法来制造。

[0251] 本发明的组合药剂能够有效地用于治疗肿瘤,尤其血液癌(例如,急性骨髓性白血病)。本发明的组合药剂能够用作抗癌剂。

[0252] 本发明提供一种将化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种用于治疗肿瘤的方法,其包括将化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种给药至需要治疗肿瘤的对象(包括人类在内的哺乳动物)。

[0253] 本发明提供一种治疗肿瘤的方法,其包括将化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种给药至需要治疗肿瘤的对象(包括人类在内的哺乳动物)。

[0254] 本发明提供一种用于制造抗肿瘤剂的、化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种的组的用途。

[0255] 本发明提供一种用于在肿瘤的治疗中使用的、化合物A和选自包括BCL-2抑制剂及嘧啶代谢拮抗剂的组中的至少一种的组合。

[0256] 实施例

[0257] 以下,通过实施例对本发明进行进一步详细的说明,但本发明并不限于这些实施例。

[0258] <化合物A1的琥珀酸盐的制备>

[0259] 根据上述专利文献4的实施例中记载的方法合成(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)氨基)-4-(丙基氨基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)-4-(二甲氨基)-N-甲基-2-丁烯酰胺,并且通过上述专利文献2的实施例中记载的方法制成琥珀酸盐并用于以下试验中。

[0260] <基于并用抗癌剂对FLT3-ITD突变阳性的白血病细胞株MV-4-11的增殖抑制活性的评价>

[0261] 作为被验物质,使用了地西他滨(以下,也称为Decitabine或DEC)、维奈托克(以下,也称为Venetoclax或VEN)及化合物A1的琥珀酸盐。

[0262] 使用了将地西他滨(Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.制Cat.#A2232)、维奈托克(LC Laboraories Cat.#V-3579)及化合物A1的琥珀酸盐溶解于二甲基亚砜(DMSO)的物质。

[0263] 将作为人类FLT3-ITD突变阳性的白血病细胞株的MV-4-11细胞在10%血清培养基RPMI-1640中进行了继代培养。在本试验中,在CO₂恒温箱(设定为37℃、5%CO₂,水蒸气饱和)中进行了所有的细胞培养。使用10%血清培养基稀释成1000cells/well/20μL,并播种到384孔(well)板上。

[0264] 将地西他滨、维奈托克及化合物A1的琥珀酸盐溶解到DMSO中,并分别制备了20mmol/L DMSO溶液。用DMSO依次稀释之后,进一步用10%血清培养基稀释,分别制备了浓度为最终处理浓度的10倍的被测物质溶液。将化合物A1溶液的最高浓度设为40nmol/L或20nmol/L,将地西他滨溶液的最高浓度设为60μmol/L,将维奈托克溶液的最高浓度设为1.2

$\mu\text{mol/L}$,以1/2的公比组合使用了9种浓度。

[0265] 向各孔(well)分别添加2.5 μL 化合物A1溶液,进一步向各孔(well)分别添加2.5 μL 地西他滨溶液或维奈托克溶液。除此之外,设置了在播种了细胞的孔(well)中仅添加了未加入药剂的溶剂的组(阳性对照组)以及在仅添加了培养基的孔(well)中仅添加了未加入药剂的溶剂的组(阴性对照组)。

[0266] 在添加药剂之后培养3天,以细胞内的ATP量为指标并使用CellTiter Glo(注册商标) Reagent (PROMEGA Co.制Cat.#G7570)评价了细胞生存率。

[0267] 将阴性对照组的发光信号量设为细胞生存率抑制100%,将阳性对照组的发光信号量设为细胞生存率抑制0%,并求出了抑制率。使用XLFit软件Ver.3(注册商标)(CTC公司制)计算了细胞生存率抑制50%的浓度(IC50值)。通过将抑制率除以100而计算出抑制效果(Fa、受剂量影响的分数(the fraction affected by the dose))。

[0268] 关于本发明的并用效果,在抑制效果的值的基础上使用CalcuSyn(BIOSOFT公司),计算成为并用效果的定量性指标的并用系数(Combination Index:CI),并对其进行了判定。

[0269] 表1中示出,并用化合物A1和地西他滨(固定浓度比1:3000)及并用化合物A1和维奈托克(固定浓度比1:120)时的CI的结果(4次试验的平均)。表中的Fa 0.5附近及Fa 0.75附近表示,对并用了药剂时的细胞生存率分别抑制约50%及约75%的效果。

[0270] [表1]

	Fa 0.5 附近	Fa 0.75 附近
[0271] 地西他滨	+++	+++
维奈托克	++	+++

[0272] 表中,CI的判定基准根据CalcuSyn手册,如下所述。

[0273] +++:小于0.7、较强协同效果

[0274] ++:0.7以上~小于0.85、中等协同效果

[0275] +:0.85以上~小于0.90、较弱协同效果

[0276] \pm :0.90以上~小于1.10、相加效果

[0277] -:1.10以上~小于1.20、较弱拮抗效果

[0278] --:1.20以上~小于1.45、中等拮抗效果

[0279] ---:1.45以上、较强拮抗效果。

[0280] 当并用化合物A1和地西他滨时,在抑制效果0.5附近及0.75附近确认到较强协同效果。

[0281] 当并用化合物A1和维奈托克时,在抑制效果0.5附近确认到中等协同效果,在0.75附近确认到较强协同效果。

[0282] <基于并用现有抗癌剂对来自于白血病患者的细胞的增殖抑制活性的评价>

[0283] 作为被验物质使用地西他滨、维奈托克及化合物A1,并将其分别溶解于DMSO中而使用于本评价中。

[0284] 使用从白血病患者2例(FLT3-ITD突变阳性1例、FLT3-ITD突变阴性1例)的骨髓或

周边血中单独分离的单核细胞,并在MethoCult™H4534 Classic Without EPO (STEMCELL technologies制,Cat.#H4534)中进行了培养。在本试验中,在CO₂恒温箱(设定为37℃、5% CO₂,水蒸气饱和)中进行了所有的细胞培养。使用培养基稀释成5000cells/well/90μL,并播种到96孔(well)板上。

[0285] 将地西他滨、维奈托克及化合物A1溶解到DMSO中,并分别制备了20mmol/L DMSO溶液。用DMSO依次稀释之后,进一步用培养基稀释,分别制备了浓度为最终处理浓度的10倍的被测物质溶液。将化合物A1溶液的最高浓度设为800nmol/L,将地西他滨溶液的最高浓度设为8μmol/L,将维奈托克溶液的最高浓度设为800nmol/L,以1/5的公比组合使用了6种浓度。

[0286] 向各孔(well)分别添加10μL的将化合物A1溶液和地西他滨溶液或维奈托克溶液分别以等量混合的溶液。除此之外,设置了在播种了细胞的孔(well)中仅添加了未加入药剂的溶剂的组(阳性对照组)以及在仅添加了培养基的孔(well)中仅添加了未加入药剂的溶剂的组(阴性对照组)。

[0287] 在添加药剂之后培养7或8天,以细胞内的ATP量为指标并使用CellTiter Glo(注册商标) Reagent (PROMEGA Co.制Cat.#G7570)评价了细胞生存率。

[0288] 将阴性对照组的发光信号量设为细胞生存率抑制100%,将阳性对照组的发光信号量设为细胞生存率抑制0%,并求出了抑制率。使用XLFit软件Ver.3(注册商标)(CTC公司制)计算了细胞生存率抑制50%的浓度(IC50值)。通过将抑制率除以100而计算出抑制效果(Fa、受剂量影响的分数(the fraction affected by the dose))。

[0289] 关于本发明的并用效果,在抑制效果的值的基础上使用CalcuSyn(BIOSOFT公司),计算成为并用效果的定量性指标的并用系数(Combination Index:CI),并对其进行了判定。

[0290] 表2中示出,并用化合物A1和地西他滨(固定浓度比1:10)及并用化合物A1和维奈托克(固定浓度比1:1)时的CI的结果。表中的Fa 0.5附近及Fa 0.75附近表示,对并用了药剂时的细胞生存率分别抑制约50%及约75%的效果。

[0291] [表2]

[0292] ◇来自于FLT3-ITD突变阳性白血病患者的细胞

	Fa 0.5 附近	Fa 0.75 附近
[0293] 地西他滨	+++	+++
维奈托克	+++	+++

[0294] ◇来自于FLT3-ITD突变阴性白血病患者的细胞

	Fa 0.5 附近	Fa 0.75 附近
[0295] 地西他滨	+++	+++
维奈托克	+++	+++

[0296] 表中,CI的判定基准根据CalcuSyn手册,如下所述。

- [0297] +++: 小于0.7、较强协同效果
- [0298] ++: 0.7以上~小于0.85、中等协同效果
- [0299] +: 0.85以上~小于0.90、较弱协同效果
- [0300] ±: 0.90以上~小于1.10、相加效果
- [0301] -: 1.10以上~小于1.20、较弱拮抗效果
- [0302] --: 1.20以上~小于1.45、中等拮抗效果
- [0303] ---: 1.45以上、较强拮抗效果。
- [0304] 在来自于FLT3-ITD突变阳性及阴性白血病患者的细胞中,当并用了化合物A1和地西他滨时,在抑制效果0.5附近及0.75附近确认到较强协同效果。
- [0305] 在来自于相同突变阳性及阴性白血病患者的细胞中,当并用了化合物A1和维奈托克时,在抑制效果0.5附近及0.75附近确认到较强协同效果。
- [0306] 产业上的可利用性
- [0307] 本发明的组合药剂对急性骨髓性白血病等肿瘤显示出治疗效果并且有效。