

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5475778号
(P5475778)

(45) 発行日 平成26年4月16日 (2014. 4. 16)

(24) 登録日 平成26年2月14日 (2014. 2. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

C O 7 D 403/10 C S P

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4985 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4985

請求項の数 26 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-522392 (P2011-522392)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月16日 (2009. 7. 16)
 (65) 公表番号 特表2011-530545 (P2011-530545A)
 (43) 公表日 平成23年12月22日 (2011. 12. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/005172
 (87) 国際公開番号 W02010/017870
 (87) 国際公開日 平成22年2月18日 (2010. 2. 18)
 審査請求日 平成24年7月13日 (2012. 7. 13)
 (31) 優先権主張番号 102008037790.2
 (32) 優先日 平成20年8月14日 (2008. 8. 14)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー ー 6 4 2 9 3 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 2 5 0
 Frankfurter Str. 2 5
 O, D-6 4 2 9 3 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

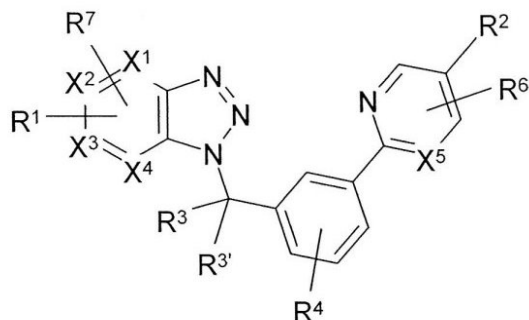
(54) 【発明の名称】 腫瘍の治療のための二環式トリアゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

10

式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 は、各々、互いに独立して C H または N を示し、
 R^1 、 R^2 、 R^7 は、各々、互いに独立して H、Hal、A、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、
 $N=CR^5 N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 $[C(R^5)_2]_n COOR^5$ 、
 $ON(R^5)_2$ 、 $NR^5 COA$ 、 $NR^5 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^5)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、
 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^5)_2]_p O$

20

R^5 、 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N^+ O^- (R^5)_2$ 、
 $O[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $S[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $S[C(R^5)_2]_p$
 Het 、 $NR^5[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $NR^5[C(R^5)_2]_n Het$ 、
 $NHCON(R^5)_2$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_n$
 Het 、 $NHCO[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $NHCO[C(R^5)_2]_n Het$ 、
 $[C(R^5)_2]_n CON(R^5)_2$ 、 $CONR^5[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、
 $CONR^5[C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ 、 $[C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ 、
 $CONR^5[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $CONR^5[C(R^5)_2]_n Het$ 、
 $COHet$ 、 COA 、 $CH=CH-COOR^5$ 、 $CH=CH-N(R^5)_2$ 、
 $CH=CH-CON(R^5)_2$ 、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ -
 Het 、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ - $N(R^5)_2$ 、
 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ - OR^5 、
 $[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $S[C(R^5)_2]_n Ar$ 、
 $NR^5[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $NHCO[C(R^5)_2]_n$
 Ar または $CONR^5[C(R^5)_2]_n Ar$ または $COAr$ を示し、

10

R^3 、 R^3' は、各々、互いに独立してH、Fまたは R^8 を示し、
 R^3 および R^3' は、一緒になってまた2～5個のC原子を有するアルキレン鎖を示し、
 ここで1つまたは2つの隣接していない CH_2 基は、O、NHおよび/または NR^5 によっ
 て置き換えられていてもよく、

20

R^4 、 R^6 は、各々、互いに独立してH、AまたはHalを示し、

R^5 は、Hまたは R^8 を示し、

R^8 は、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

Aは、1～10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1～7
 個のH原子は、OH、F、Clおよび/またはBrによって置き換えられていてもよく、
 かつ/またはここで、1つまたは2つの CH_2 基は、O、 NR^8 、NH、S、SO、 SO_2
 および/または $CH=CH$ 基によって置き換えられていてもよく、
 あるいは、

3～7個のC原子を有し、OHによって単置換されていてもよい環状アルキルを示し、
 Arは、フェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、その各々は、非置換であるか、ま
 たはHal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、
 $NR^5 COA$ 、 $NR^5 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^5)_2$ および/または $S(O)_m$
 Aによって単置換、二置換もしくは三置換されており、

30

Hetは、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式、二環式または三環式
 の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、これは、非置換であるか、またはHal、A
 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5
 COA 、 $NR^5 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^5)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、 $CO-Het^1$ 、 Het^1 、
 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、
 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、
 $NHCOOA$ 、 $NHCON(R^5)_2$ 、 $NHCOO[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、
 $NHCOO[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、
 $NHCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $OCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、
 $OCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $CO-Het^1$ 、
 CHO 、 COA 、 $=S$ 、 $=NH$ 、 $=NA$ および/または $=O$ (カルボニル酸素)によっ
 て単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

40

Het^1 は、1～2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和複素環を示し、こ
 れは、A、 $COOA$ 、OA、OH、Halおよび/または $=O$ (カルボニル酸素)によっ
 て単置換または二置換されていてもよく、

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

mは、0、1または2を示し、

nは、0、1、2、3または4を示し、

50

p は、1、2、3 または 4 を示す、
で表される化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 2】

R^1 が、H、Hal、A、 $S(O)_m A$ 、Ar、Het、 $O[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ または OR^5 を示す、
請求項 1 に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 3】

R^7 が、H または Hal を示す、
請求項 1 または 2 に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

10

【請求項 4】

R^2 が、A、Hal、 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、O - $[C(R^5)_2]_n$ - シクロアルキレン - $[C(R^5)_2]_n$ - $N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ または $CH=CH-COOR^5$ を示す、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

20

【請求項 5】

R^3 、 $R^{3'}$ が、各々、互いに独立して H または R^8 を示す、
請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 6】

R^4 、 R^6 が、H を示す、
請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 7】

R^1 が、H、Hal、A、 OR^5 、 $S(O)_m A$ または
チアゾリル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリルオキシを示し、
ここで複素環がまた、Hal、A および / または $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ によって単置換、二置換または三置換されていてもよく、
あるいは、

30

各々が Hal および / または CN によって単置換、二置換または三置換されている、フェニルまたはフェノキシを示す、

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

40

【請求項 8】

Het が、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であるかまたは Hal、A、 $COOR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ および / または =O (カルボニル酸素) によって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示す、
請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 9】

Het が、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ペラジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキ

50

サジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、イソキサゾリルまたはイミダゾリジニルを示し、ここで当該ラジカルがまた、 Hal 、 A 、 COOR^5 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{OR}^5$ 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$ および / または $=\text{O}$ によって単置換または二置換されていてもよい、

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 10】

Het^1 が、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニルまたはイミダゾリジニルを示し、ここで、当該ラジカルがまた、 COOA 、 $=\text{O}$ および / または A によって単置換または二置換されていてもよい、

10

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 11】

Ar が、非置換であるか、または Hal 、 A および / または CN によって単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示す、

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 12】

A が、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 7 個の H 原子が、 OH 、 F 、 Cl および / または Br によって置き換えられていてもよく、

20

あるいは、

3 ~ 7 個の C 原子を有し、 OH によって単置換されていてもよい環状アルキルを示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 13】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 が、各々、互いに独立して CH または N を示し、 R^1 が、 H 、 Hal 、 A 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 、 Ar 、 Het 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Ar}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}$ または OR^5 を示し、

R^7 が、 H または Hal を示し、

30

R^2 が、 A 、 Hal 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{OR}^5$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{OR}^5$ 、 $\text{O}-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n$ - $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{NR}^5\text{COOA}$ または $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^5$ を示し、

R^3 、 $\text{R}^{3'}$ が、各々、互いに独立して H または R^8 を示し、

R^4 、 R^6 が、 H を示し、

R^5 が、 H または R^8 を示し、

R^8 が、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

A が、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

40

ここで 1 ~ 7 個の H 原子が、 OH 、 F 、 Cl および / または Br によって置き換えられていてもよく、

あるいは、

3 ~ 7 個の C 原子を有し、 OH によって単置換されていてもよい、環状アルキルを示し、 Ar が、非置換であるか、または Hal 、 A および / または CN によって単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示し、

Het が、1 ~ 4 個の N 、 O および / または S 原子を有し、非置換であるか、または Hal 、 A 、 COOR^5 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{OR}^5$ 、 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$ および / または $=\text{O}$ (カルボニル酸素) によって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、

50

H e t ¹ が、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニルまたはイミダゾリジニルを示し、ここで、当該ラジカルがまた、C O O A、= Oおよび/またはAによって単置換または二置換されていてもよく、

H a l が、F、C l、B r またはIを示し、

mが、0、1または2を示し、

nが、0、1、2、3または4を示し、

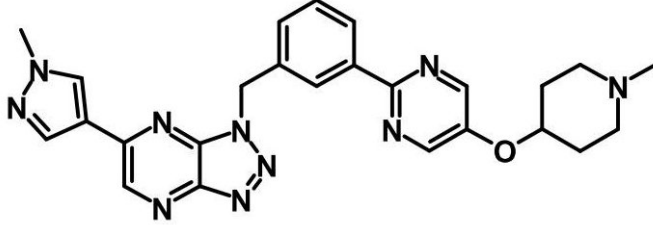
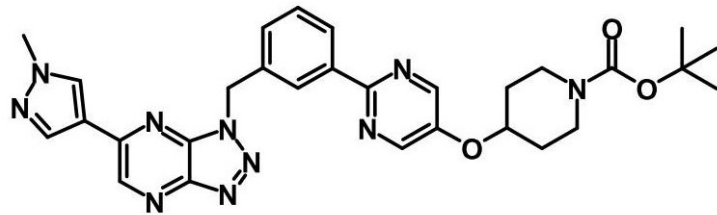
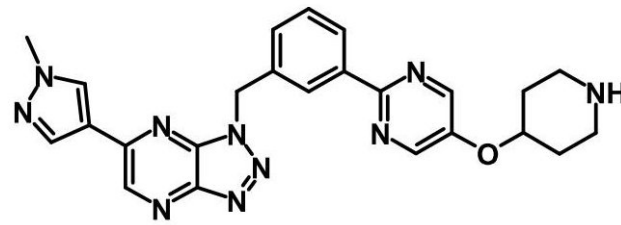
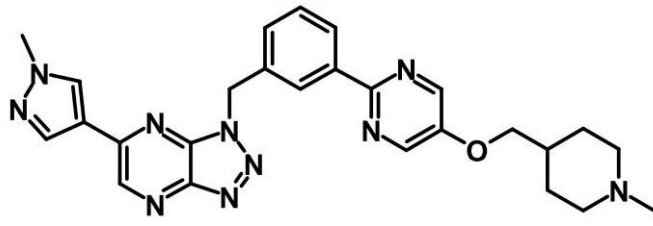
pが、1、2、3または4を示す、

請求項1～6、8、10～12のいずれか一項に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項14】

以下の群

【表 1】

番号	構造および／または名称
"A1"	6-ブロモ-1- {3- [5- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ピリミジン-2-イル] ベンジル} -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン
"A2"	6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1- {3- [5- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ピリミジン-2-イル] ベンジル} -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン
"A3"	1- {3- [5- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ピリミジン-2-イル] ベンジル} -1H-ベンゾトリアゾール
"A4"	
"A5"	
"A6"	
"A7"	

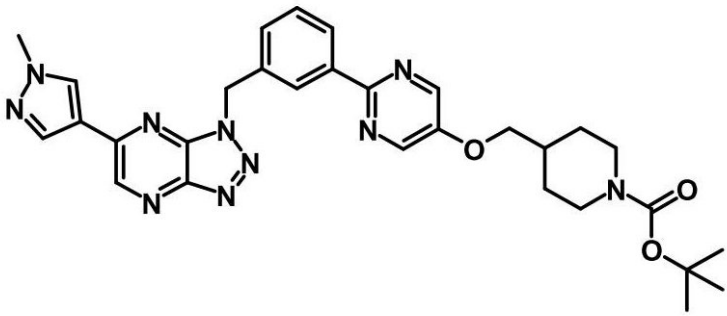
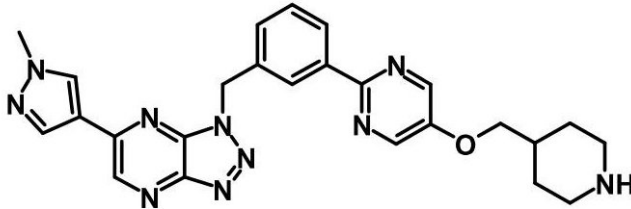
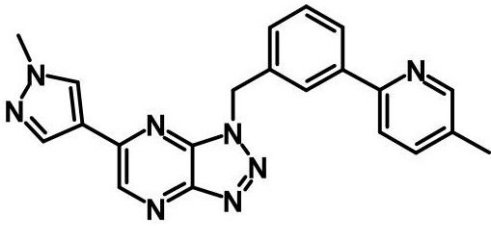
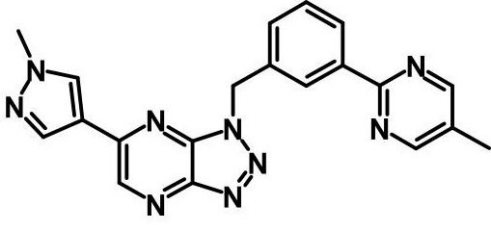
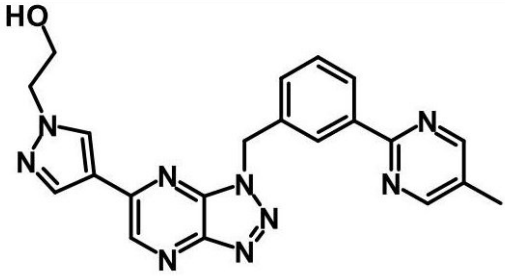
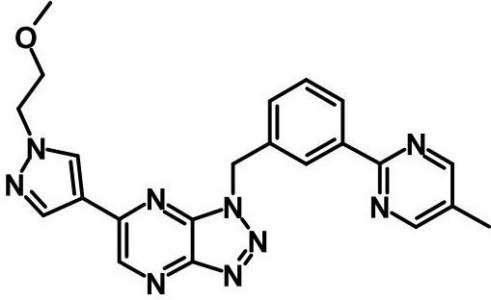
10

20

30

40

【表 2】

"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	

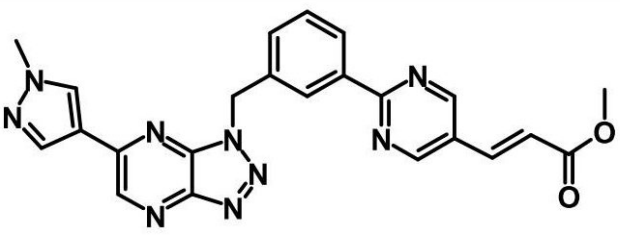
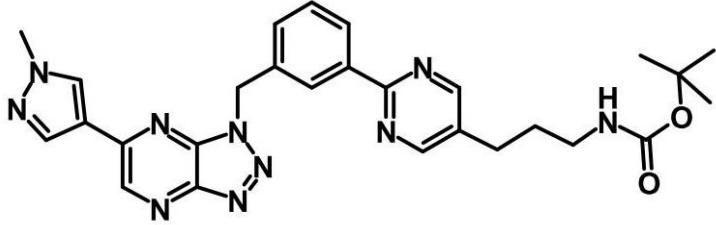
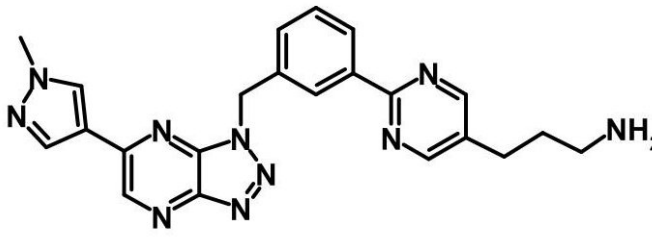
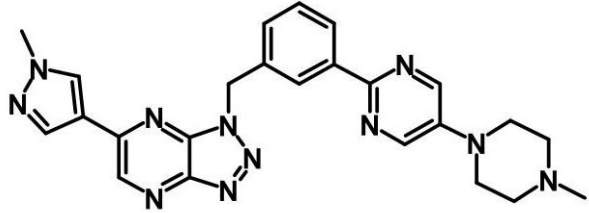
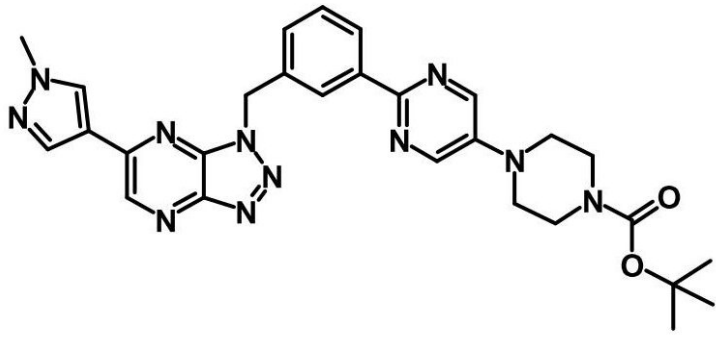
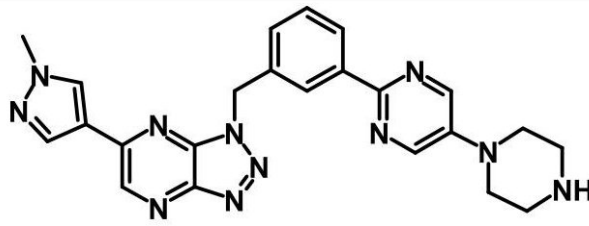
10

20

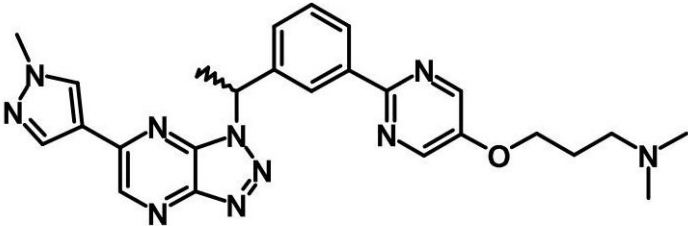
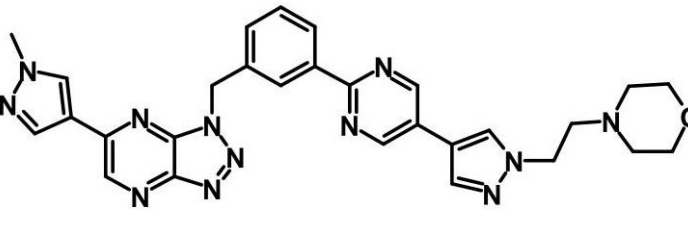
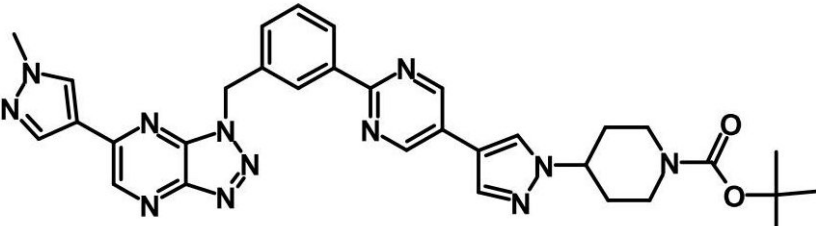
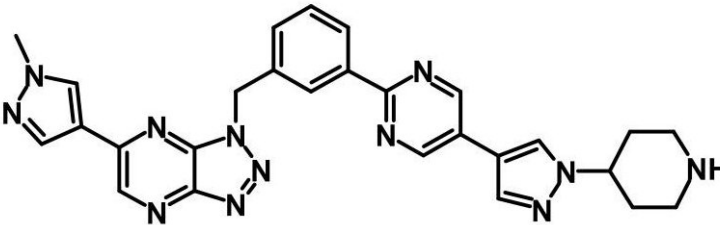
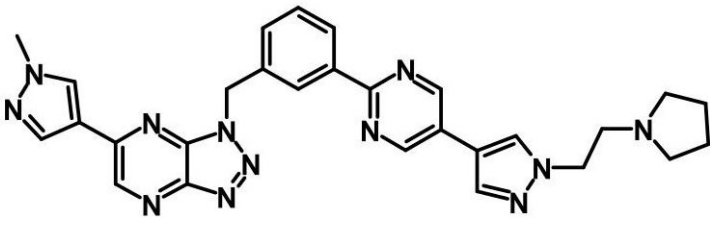
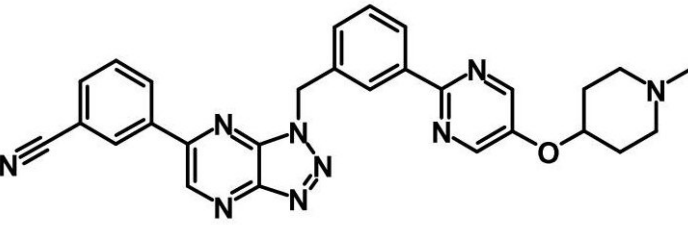
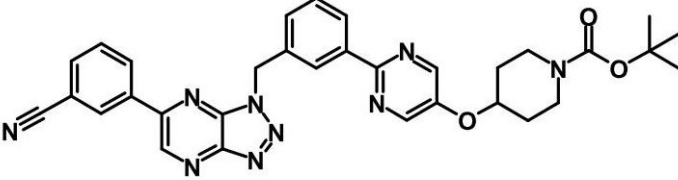
30

40

【表 3】

"A14"		
"A15"		10
"A16"		20
"A17"		
"A18"		30
"A19"		40

【表 4】

"A20"	
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A26"	

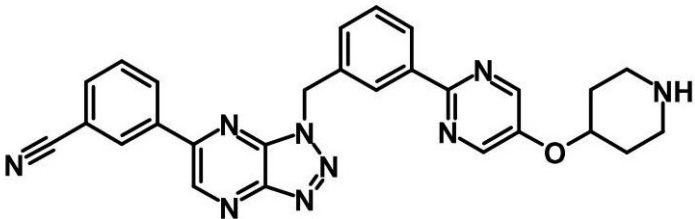
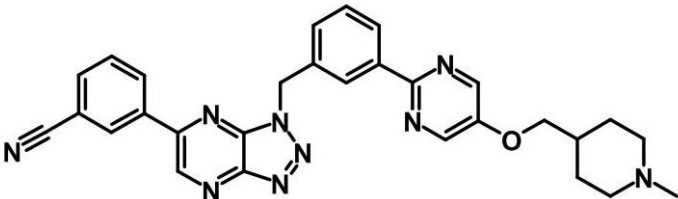
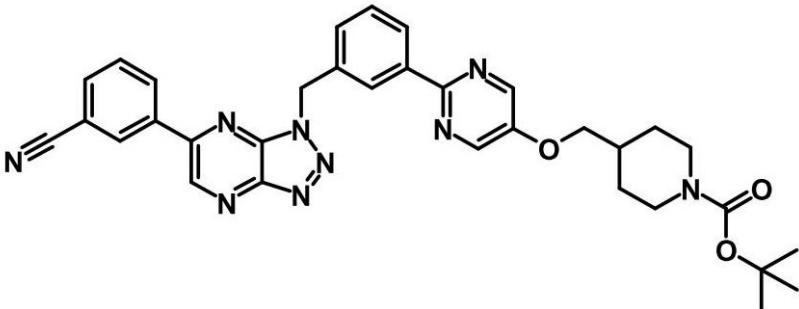
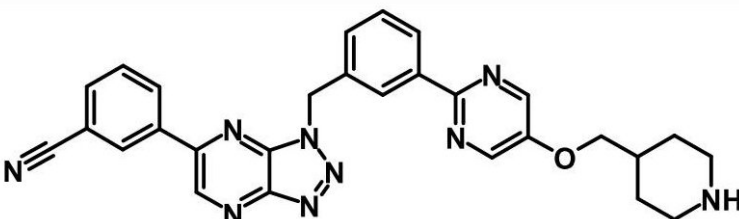
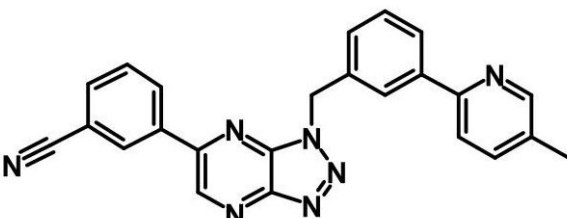
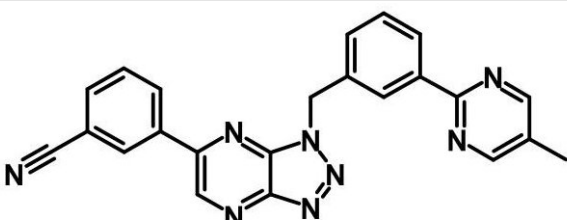
10

20

30

40

【表 5】

"A27"	
"A28"	
"A29"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	

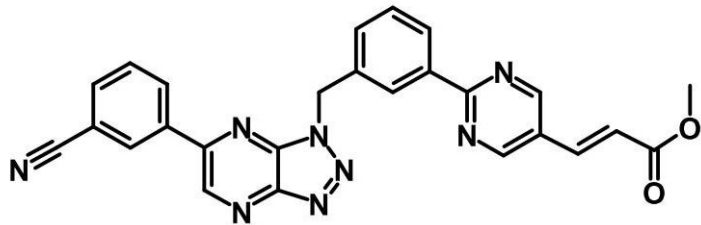
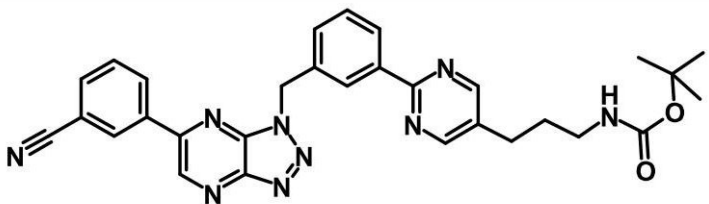
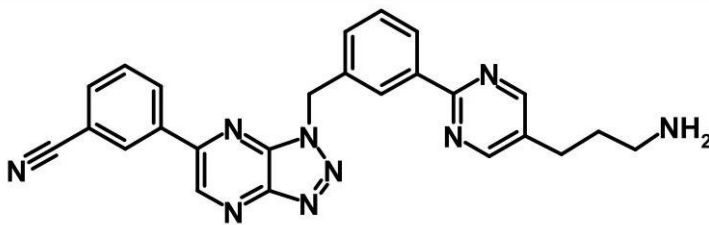
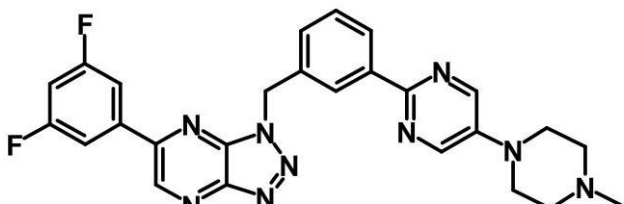
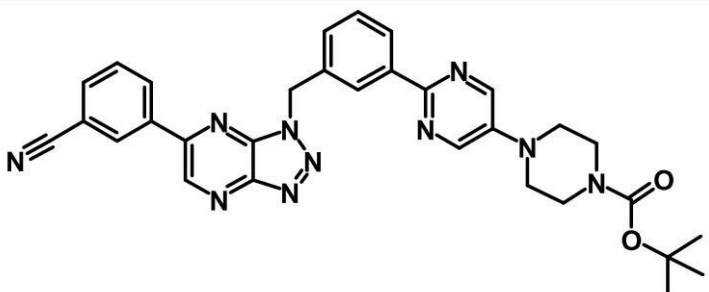
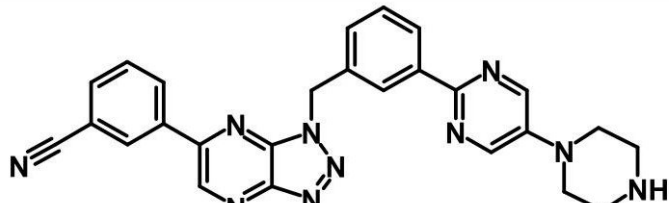
10

20

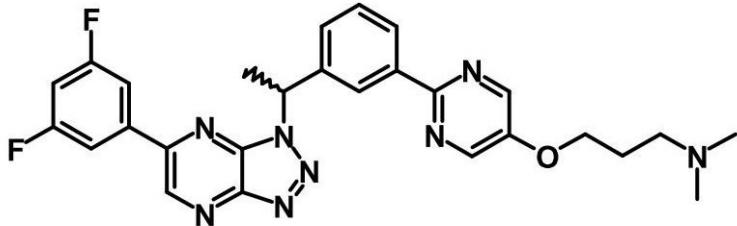
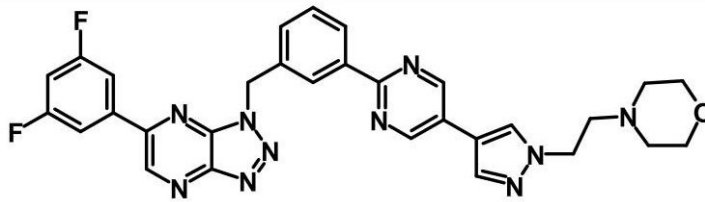
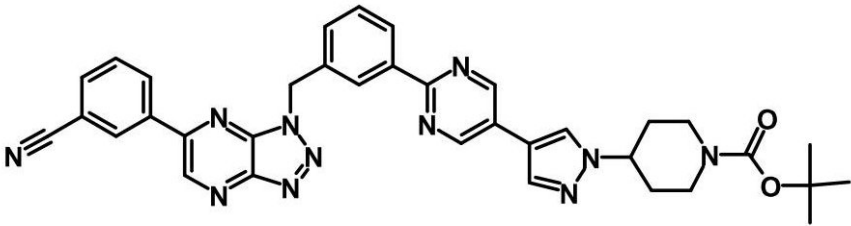
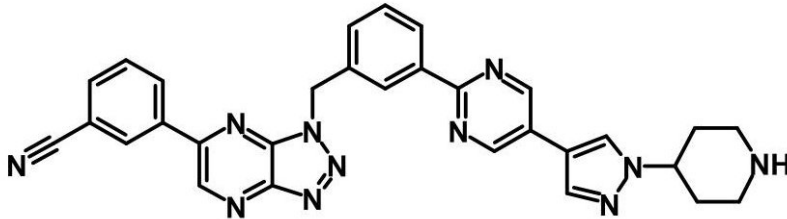
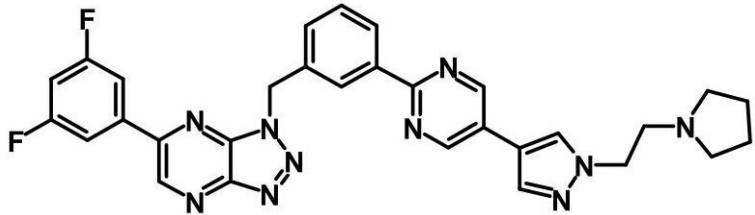
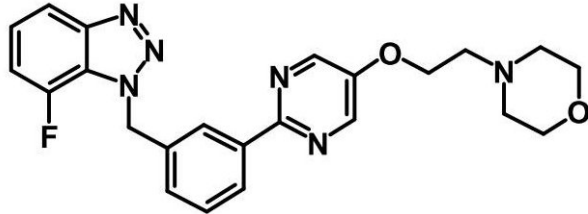
30

40

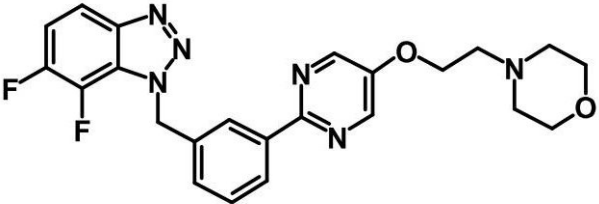
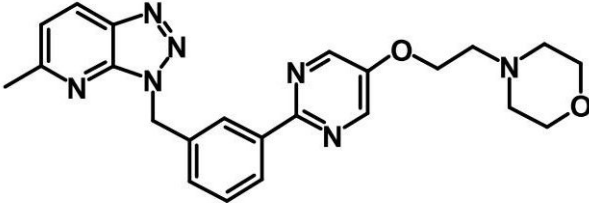
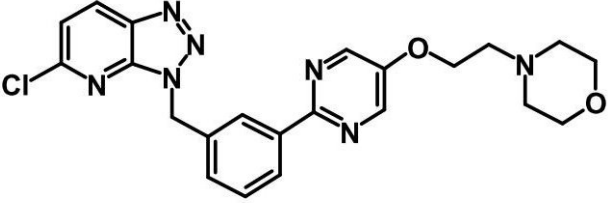
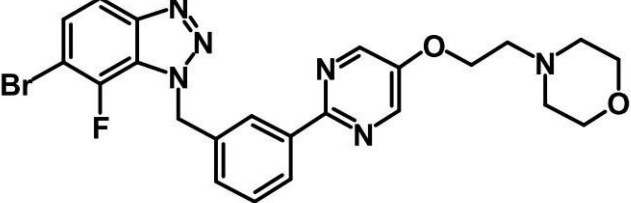
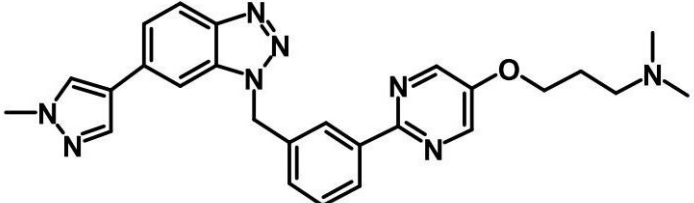
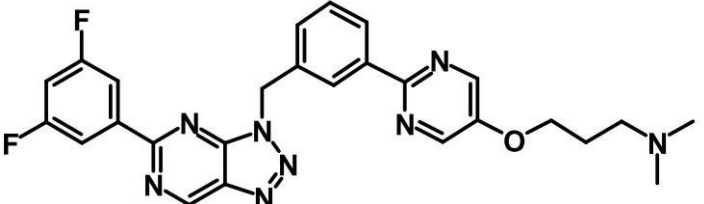
【表 6】

"A33"	
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	
"A38"	

【表 7】

"A39"		
"A40"		10
"A41"		20
"A42"		
"A43"		30
"A44"	3 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } - 3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン	
"A45"		40

【表 8】

"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-{3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル}-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン
"A52"	

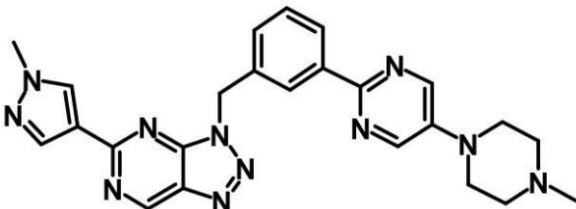
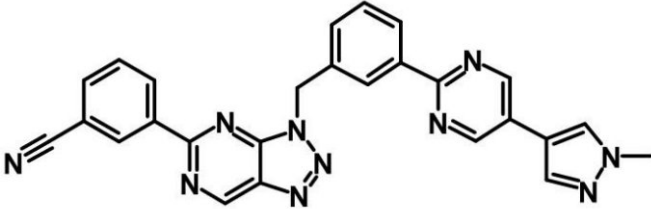
10

20

30

40

【表 9】

"A53"	
"A54"	
"A55"	1 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } - 6 - (プロパン - 1 - スルホニル) - 1 H - ベンゾトリアゾール
"B1"	6 - ブロモ - 1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン
"B2"	1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン
"B3"	3 - { 3 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン - 5 - イル } ベンゾニトリル
"B4"	1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン
"B5"	1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン
"B6"	3 - { 3 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン - 5 - イルオキシ } ベンゾニトリル
"B7"	1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン
"B8"	2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン - 1 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - オール

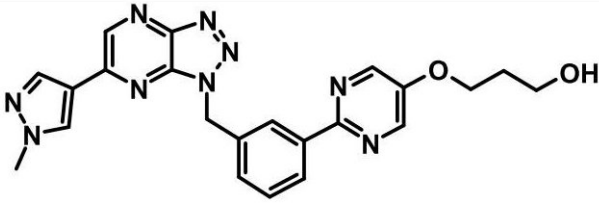
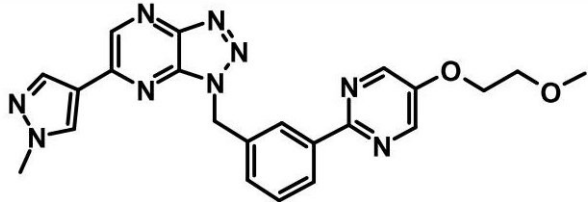
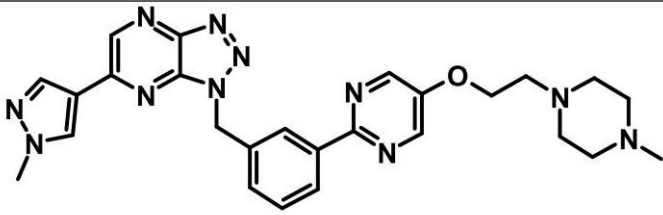
10

20

30

40

【表 10】

"B9"	2- {3- [3- (3-ヒドロキシルピリミジン-2-イル) ベンジル] -3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン-5-イル} ベンゾニトリル
"B10"	2- {3- [6- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン-1-イルメチル] フェニル} ピリミジン-5-オール
"B11"	2- {3- [6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルオキシ) -1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン-1-イルメチル] フェニル} ピリミジン-5-オール
"B12"	3- {3- [3- (5-ヒドロキシピリミジン-2-イル) ベンジル] -3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン-5-イルオキシ} ベンゾニトリル
"B13"	2- {3- [6- (3, 5-ジフルオロフェノキシ) -1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン-1-イルメチル] フェニル} ピリミジン-5-オール
"B14"	ジメチル- [2- (2- {3- [6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピラジン-1-イルメチル] フェニル} ピリミジン-5-イルオキシ) エチル] アミン
"B15"	
"B16"	
"B17"	

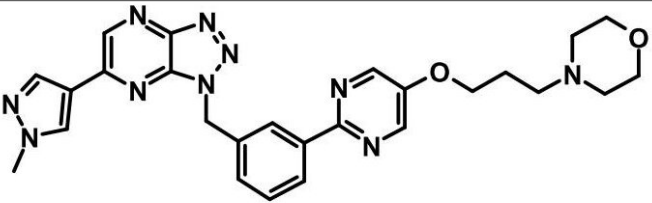
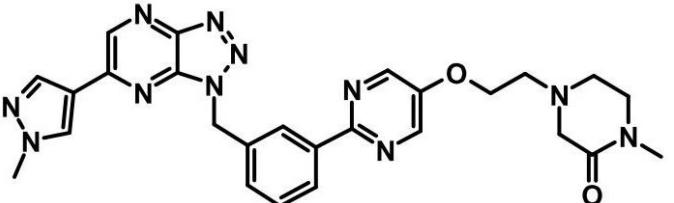
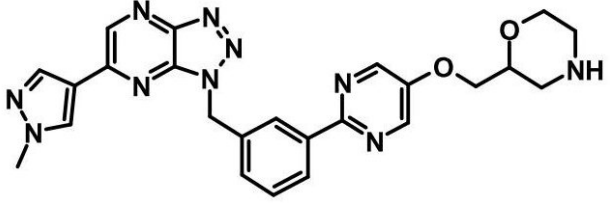
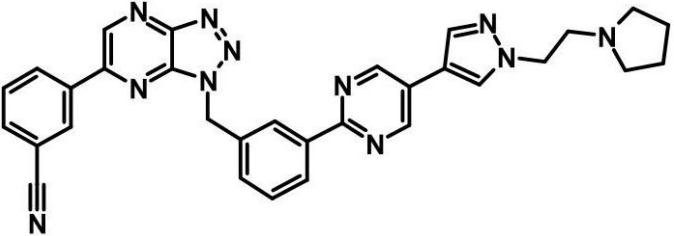
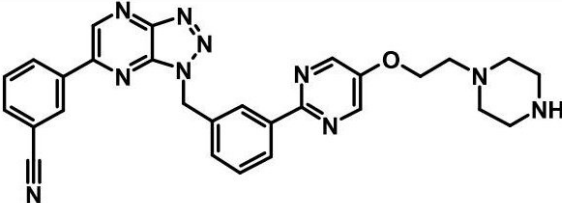
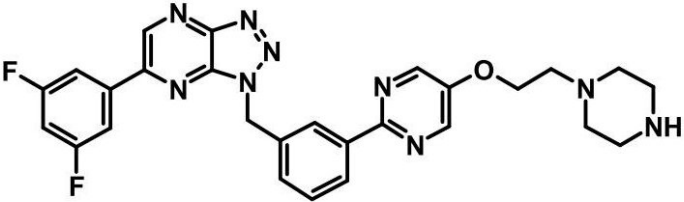
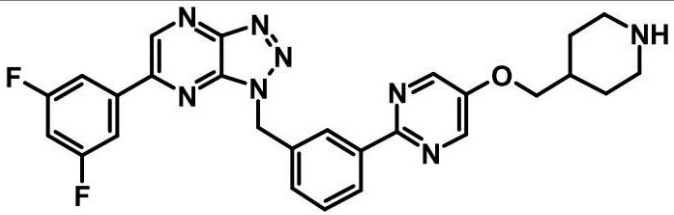
10

20

30

40

【表 1 1】

"B18"	
"B19"	
"B20"	
"B21"	
"B22"	
"B23"	
"B24"	

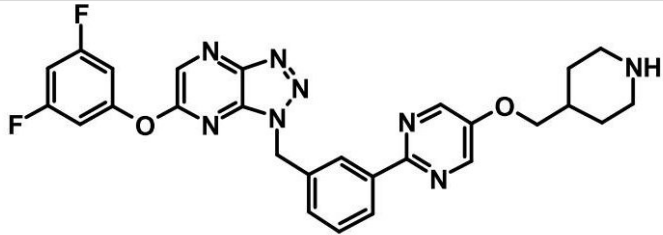
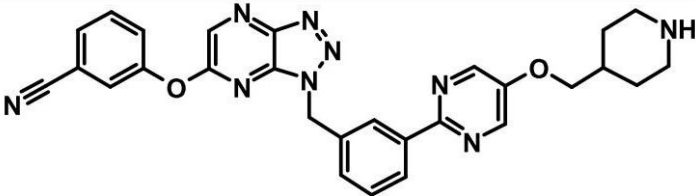
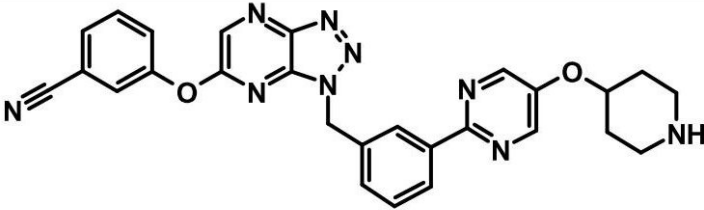
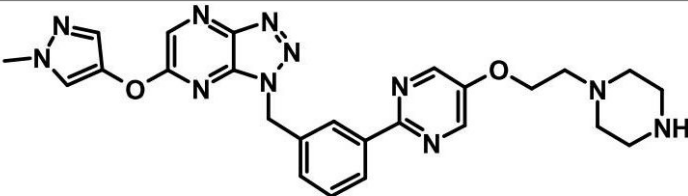
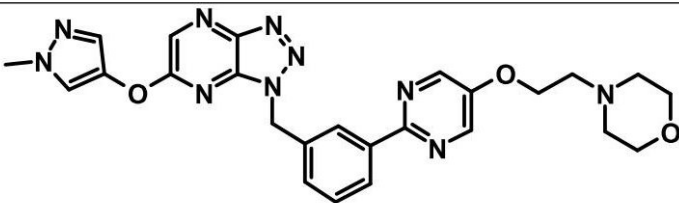
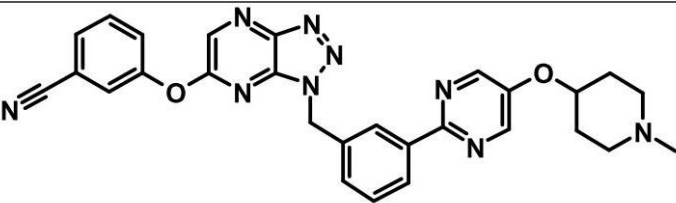
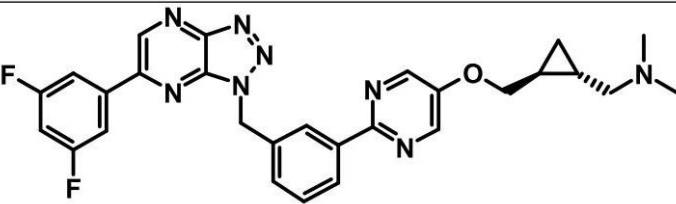
10

20

30

40

【表 1 2】

"B25"	
"B26"	
"B27"	
"B28"	
"B29"	
"B30"	
"B31"	

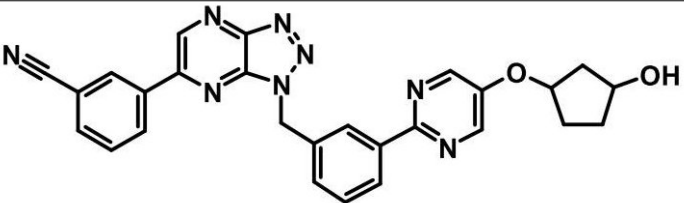
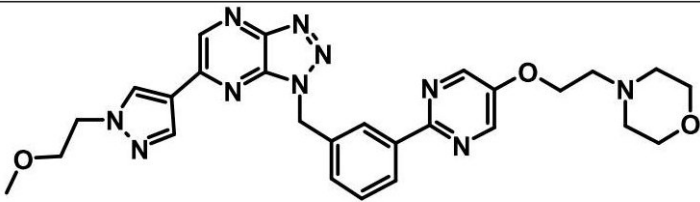
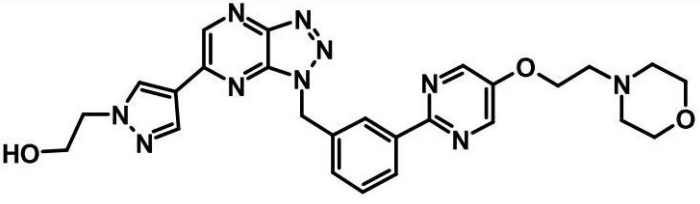
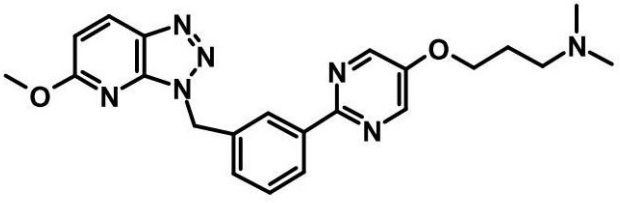
10

20

30

40

【表 1 3】

"B32"		
"B33"		10
"B34"		20
"B35"	5-クロロ-1- { 3- [5- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ピリミジン-2-イル] ベンジル } -1H-ベンゾトリアゾール	
"B36"	(5-ブロモ-2-ニトロフェニル) - { 3- [5- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ピリミジン-2-イル] ベンジル } アミン	
"B37"		30

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、または、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式 I I

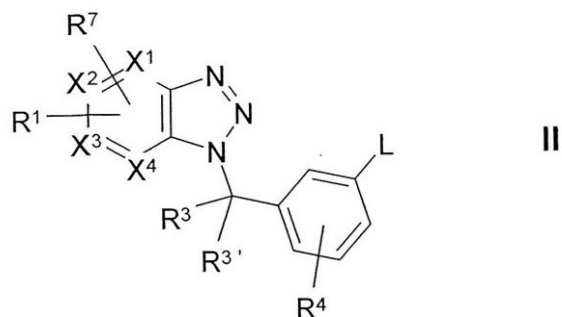
10

20

30

40

【化 2】



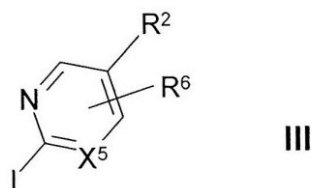
10

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 および R^7 は、請求項1に示した意味を有し、

L は、ボロン酸またはボロン酸エステルラジカルを示す、
で表される化合物を、

式 I I I

【化 3】



20

式中、 X^5 、 R^2 および R^6 は、請求項1に示した意味を有する、
で表される化合物と反応させること、

あるいは、

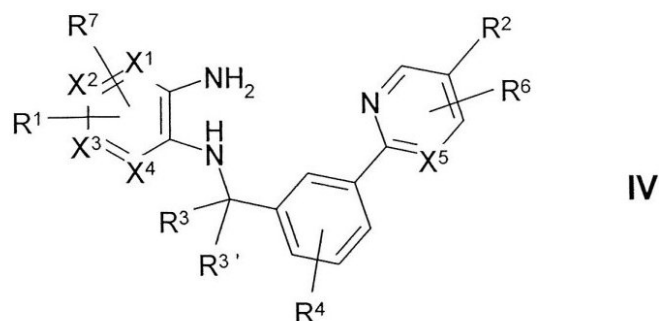
b) ラジカル R^1 、 R^2 および/または R^7 を、請求項1に示した意味を有するラジカル
 $He t$ および/または Ar でハロゲン原子を置き換えることによって、他のラジカル R^1 、 R^2 および/または R^7 により置き換えること、

30

あるいは、

c) 式 I V

【化 4】



40

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^6 および R^7 は、請求項1に示した意味を有する、

で表される化合物を、

$NaNO_2$ と反応させること、

かつ/または

式Iで表される塩基または酸を、その塩の1種に変換することを特徴とする、前記方法。

【請求項 1 6】

50

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 I で表される少なくとも 1 種の化合物、および / または、これらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物、ならびに、任意に賦形剤および / または補助剤を含む、医薬。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、または、これらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の、キナーゼシグナル伝達の阻害、調節および / または調整が作用を奏する疾患の処置のための医薬の製造のための使用。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物による M e t キナーゼの阻害により影響される疾患の処置のための医薬の製造のための、請求項 1 7 に記載の使用。

10

【請求項 1 9】

処置すべき疾患が固形腫瘍である、請求項 1 7 または 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

固形腫瘍が、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、喉頭および / または肺の腫瘍の群に由来する、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

固形腫瘍が、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫および乳癌の群に由来する、請求項 1 9 に記載の使用。

20

【請求項 2 2】

固形腫瘍が、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、結腸癌および乳癌の群に由来する、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 3】

処置すべき疾患が血液および免疫系の腫瘍である、請求項 1 7 または 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 4】

腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および / または慢性リンパ性白血病の群に由来する、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

30

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 I で表される少なくとも 1 種の化合物および / または、これらの薬学的に使用可能な塩もしくは立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物、ならびに少なくとも 1 種の他の医薬活性成分を含む、医薬。

【請求項 2 6】

(a) 請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物および / または、これらの薬学的に使用可能な塩もしくは立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の有効量、

ならびに

(b) さらなる医薬活性成分の有効量の個別のバックからなる、セット (キット) 。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

発明の背景

本発明は、有用な特性を有する新規な化合物、特に医薬を調製するために用いることができるものを見出す目的を有していた。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

本発明は、キナーゼ、特にチロシンキナーゼおよび / またはセリン / スレオニンキナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および / または調整が作用を奏する化合物および化

50

物の使用、さらにこれらの化合物を含む医薬組成物、ならびに当該化合物の、キナーゼにより誘発された疾患の処置のための使用に関する。

特に、本発明は、M e t キナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および/または調整が作用を奏する化合物および化合物の使用に関する。

【 0 0 0 3 】

細胞調節を行う主要な機構の1つは、膜を横切る細胞外シグナルの伝達によるものであり、これは次いで細胞内で生化学的経路を調整する。タンパク質リン酸化は、細胞内シグナルが分子ごとに伝播され、最終的に細胞応答をもたらす1つの経過を表す。これらのシグナル伝達カスケードは、高度に調節され、しばしば重複するが、これは、多種のプロテインキナーゼおよびホスファターゼの存在から明白である。タンパク質のリン酸化は、主にセリン、トレオニンまたはチロシン残基において発生し、したがって、プロテインキナーゼは、リン酸化部位のこれらの特異性によって分類される。即ちセリン/トレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼである。

【 0 0 0 4 】

リン酸化が細胞内でのこのような普遍的なプロセスであるため、また細胞表現型がこれらの経路の活性により大きく影響されるため、多数の疾患状態および/または疾患が、キナーゼカスケードの分子成分における異常な活性化または機能的な変異のいずれかに起因すると、現在考えられている。したがって、これらのタンパク質およびこれらの活性を調整することができる化合物を特徴づけするために、顕著な注意が向けられた(概説については、Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279を参照)。

【 0 0 0 5 】

ヒト発癌におけるレセプターチロシンキナーゼM e t の役割およびH G F (肝細胞増殖因子)依存性M e t 活性化を阻害する可能性は、S. Berthou et al.により、*Oncogene*、第23巻、No. 31, 5387~5393頁(2004)に記載されている。この中に記載されているピロール-インドリン化合物である阻害剤S U 1 1 2 7 4は、癌に対処するのに潜在的に適する。

癌療法のための他のM e t キナーゼ阻害剤は、J.G. Christensen et al.により、*Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55に記載されている。

【 0 0 0 6 】

癌に対処するための他のチロシンキナーゼ阻害剤は、H. Hov et al.により*Clinical Cancer Research*第10巻、6686-6694 (2004)に報告されている。インドール誘導体である化合物P H A - 6 6 5 7 5 2は、H G Fレセプターc - M e tを標的とする。さらに、H G FおよびM e t が癌の種々の形態の悪性のプロセス、例えば多発性骨髄腫に顕著な寄与をなすことが、当該文献中で報告されている。

【 0 0 0 7 】

したがって、チロシンキナーゼおよび/またはセリン/トレオニンキナーゼ、特にM e t キナーゼによるシグナル伝達を阻害、調節および/または調整する小化合物の合成が所望されており、本発明の目的である。

【 0 0 0 8 】

本発明の化合物およびこれらの塩は、極めて有用な薬理学的特性を有し、同時に十分に耐容されることが見出された。

【 0 0 0 9 】

本発明は特に、M e t キナーゼによるシグナル伝達を阻害、調節および/または調整する式Iで表される化合物、これらの化合物を含む組成物、ならびに哺乳動物におけるM e t キナーゼにより誘発された疾患および愁訴、例えば血管形成、癌、腫瘍形成、成長および増殖(propagation)、動脈硬化、眼の疾患、例えば年齢により誘発された黄斑変性症、脈絡膜血管新生および糖尿病性網膜症、炎症性疾患、関節炎、血栓症、線維症、糸球体腎炎、神経変性、乾癬、再狭窄、創傷治癒、移植片拒絶、代謝性疾患および免疫系の疾患、また自己免疫性疾患、肝硬変、糖尿病および血管の疾患、また不安定性および浸透性など

を処置するためのこれらの使用方法に関する。

【0010】

固形腫瘍、特に迅速に成長する腫瘍を、M e tキナーゼ阻害剤で処置することができる。これらの固形腫瘍には、単球性白血病、脳腫瘍、尿生殖器腫瘍、リンパ系腫瘍、胃癌、喉頭癌ならびに肺腺癌および小細胞肺癌を含む肺癌が含まれる。

【0011】

本発明は、調節されていない、または乱れたM e tキナーゼ活性と関連する疾患を防止および/または処置するための、M e tキナーゼを調節、調整または阻害するための方法を対象とする。特に、式Iで表される化合物を、特定の形態の癌を処置するにあたり用いることもできる。式Iで表される化合物をさらに、特定の既存の癌化学療法において相加的、または相乗的な効果を提供するために用いることができ、かつ/または特定の既存の癌化学療法および放射線療法の有効性を回復するために用いることができる。

10

【0012】

式Iで表される化合物をさらに、M e tキナーゼの単離および活性または発現の調査のために用いることができる。さらに、これらは特に、調節されていない、または乱れたM e tキナーゼ活性と関連する疾患についての診断法において用いるのに適する。

【0013】

本発明の化合物が異種移植腫瘍モデルにおいてインビボで抗増殖性作用を有することを、示すことができる。本発明の化合物を、過剰増殖性疾患を有する患者に投与して、例えば腫瘍成長を阻害し、リンパ球増殖性疾患と関連する炎症を低減し、組織修復などによる移植片拒絶または神経学的損傷を阻害する。本発明の化合物は、予防的または治療的目的に適する。本明細書中で用いる用語「処置」は、疾患の防止と既存の状態の処置との両方を指すのに用いられる。増殖の防止は、明白な疾患が発生する前に本発明の化合物を投与することによって達成され、これは例えば腫瘍の成長を防止し、転移性増殖を防止し、心血管手術に関連する再狭窄を軽減するためなどに行う。あるいはまた、患者の臨床的症状を安定化するかまたは改善することによって進行中の疾患を治療するために、当該化合物が用いられる。

20

【0014】

宿主または患者は、任意の哺乳動物種、例えば霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含むげっ歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査のために重要であり、ここでこれらは、ヒト疾患の処置についてのモデルを提供する。

30

【0015】

本発明の化合物での処置に対する特定の細胞の感受性を、インビトロ試験により決定することができる。典型的に、細胞の培養物を、本発明の化合物と、種々の濃度において、活性剤が細胞死を誘発するかまたは遊走を阻害するのを可能にするのに十分な期間、通常約1時間～1週間にわたり、混ぜ合わせる。インビトロ試験を生検試料から培養された細胞を用いて行うことができる。次に、処理の後に残留する生細胞を計数する。

【0016】

用量は、用いる特定の化合物、特定の疾患、患者の状況などに依存して変化する。治療的用量は、典型的には標的組織中の所望されない細胞集団を減少させ、同時に患者の生存能を維持するのに顕著に十分である。処置を一般的に、顕著な減少、例えば細胞負荷の少なくとも約50%の減少が発生するまで継続し、本質的に所望されない細胞が身体中ではや検出されなくなるまで継続してもよい。

40

【0017】

シグナル伝達経路を同定するため、および種々のシグナル伝達経路間の相互作用を検出するために、種々の科学者は、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル（例えばKhawaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93）およびトランスジェニック動物のモデル（例えばWhite et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072）を開発してきた。シグナル伝達カスケードにおけるいくつかの段階の決定のために、相互作用する化合物を用いて、シ

50

グナルを調整させることができる（例えばStephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105）。本発明の化合物をまた、動物および／または細胞培養モデルにおける、または本出願において述べる臨床的疾患におけるキナーゼ依存性シグナル伝達経路を試験するための試薬として、用いることができる。

【0018】

キナーゼ活性の測定は、当業者に十分知られている手法である。基質、例えばヒストン（例えばAlessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, 333～338頁）または塩基性ミエリタンパク質を用いるキナーゼ活性の決定のための一般的な試験系は、文献中に記載されている（例えば、Campos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, 14535頁）。

10

【0019】

キナーゼ阻害剤を同定するために、種々のアッセイ系が利用可能である。シンチレーション近接アッセイ（Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19）およびフラッシュプレート（flashplate）アッセイにおいて、基質としてのタンパク質またはペプチドのATPでの放射活性リン酸化を、測定する。阻害化合物の存在下では、低減された放射活性シグナルが検出可能であるか、またはシグナルは完全に検出不能である。さらに、均一時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（HTR-FRET）および蛍光偏光（FP）技術は、アッセイ法として適する（Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214）。

【0020】

20

他の非放射活性ELISAアッセイ法は、特定のホスホ-抗体（ホスホ-AB）を用いる。ホスホ-ABは、リン酸化された基質にのみ結合する。この結合を、第2のペルオキシダーゼ結合抗ヒツジ抗体を用いて、ケモルミネセンス（chemoluminescence）により検出することができる（Ross et al., 2002, Biochem. J.）。

【0021】

細胞増殖および細胞死（アポトーシス）の調節解除に関連する多くの疾患がある。関連する状態には、以下のものが含まれるが、これらには限定されない。本発明の化合物は、平滑筋細胞および／または炎症細胞の血管の内膜層中への増殖および／または遊走があり、例えば新生内膜閉塞性病変の場合などにおけるように、当該血管を通過する制限された血流をもたらす種々の状態の処置に適する。対象となる閉塞性移植血管疾患には、アテローム硬化症、移植後の冠血管疾患、静脈移植血管狭窄症、吻合部周囲の（peri-anastomatic）補綴再狭窄、血管形成術またはステント留置後の再狭窄などが含まれる。

30

【0022】

従来技術

他のトリアゾロピラジンは、WO 2005/004607、WO 2007/132308およびUS 2007/0265272においてcMetキナーゼ阻害剤として記載されている。

トリアゾロピリダジン誘導体は、WO 2007/064797、WO 2007/075567、WO 2007/138472、WO 2008/008539、WO 2008/051805においてMetキナーゼ阻害剤として記載されている。

【発明の概要】

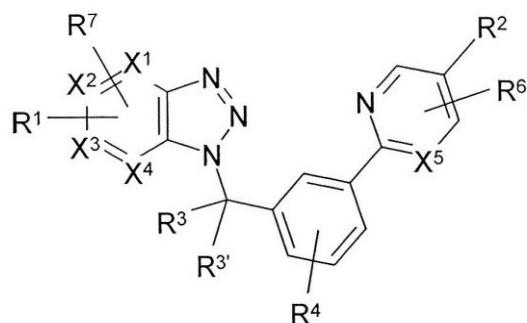
【0023】

40

発明の概要

本発明は、式I

【化 1】



I

10

式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 は、各々、互いに独立して C H または N を示し、
 R^1 、 R^2 、 R^7 は、各々、互いに独立して H、H a l、A、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $N=CR^5 N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 $[C(R^5)_2]_n COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $NR^5 COA$ 、 $NR^5 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^5)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N^+ O^-(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $S[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $S[C(R^5)_2]_p Het$ 、 $NR^5 [C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $NR^5 [C(R^5)_2]_n Het$ 、 $NHCON(R^5)_2$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $NHCO[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $NHCO[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $[C(R^5)_2]_n CON(R^5)_2$ 、 $CONR^5 [C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $CONR^5 [C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ 、 $[C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ 、 $CONR^5 [C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $CONR^5 [C(R^5)_2]_n Het$ 、 $COHet$ 、 COA 、 $CH=CH-COOR^5$ 、 $CH=CH-N(R^5)_2$ 、 $CH=CH-CON(R^5)_2$ 、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ -Het、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ - $N(R^5)_2$ 、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ - OR^5 、 $[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $S[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $NR^5 [C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $NHCO[C(R^5)_2]_n Ar$ または $CONR^5 [C(R^5)_2]_n Ar$ または $COAr$ を示し、

20

30

【0024】

R^3 、 $R^{3'}$ は、各々、互いに独立して H、F または R^8 を示し、
 R^3 および $R^{3'}$ は、一緒になってまた 2 ~ 5 個の C 原子を有するアルキレン鎖を示し、ここで 1 つまたは 2 つの隣接していない C H₂ 基は、O、NH および / または NR^5 によって置き換えられていてもよく、
 R^4 、 R^6 は、各々、互いに独立して H、A または H a l を示し、
 R^5 は、H または R^8 を示し、
 R^8 は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

40

【0025】

A は、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 7 個の H 原子は、OH、F、Cl および / または Br によって置き換えられていてもよく、かつ / またはここで、1 つまたは 2 つの C H₂ 基は、O、 NR^8 、NH、S、SO、SO₂ および / または C H = C H 基によって置き換えられていてもよく、
あるいは、

3 ~ 7 個の C 原子を有し、OH によって単置換されていてもよい環状アルキルを示し、

【0026】

Ar は、フェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、その各々は、非置換であるか、または H a l、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、CON(

50

$R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 NR^5SO_2A 、 $SO_2N(R^5)_2$ および / または $S(O)_m A$ によって単置換、二置換もしくは三置換されており、

【0027】

Het は、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式、二環式または三環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、それは、非置換であるか、またはHal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 SR^5 、 NO_2 、 CN 、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 NR^5SO_2A 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、 $CO-Het^1$ 、 Het^1 、 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $NHCOOA$ 、 $NHCON(R^5)_2$ 、 $NHCOO[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $NHCOO[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $NHCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $OCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $OCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $CO-Het^1$ 、 CHO 、 COA 、 $=S$ 、 $=NH$ 、 $=NA$ および / または $=O$ (カルボニル酸素) によって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

【0028】

Het^1 は、1～2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和複素環を示し、これはA、 $COOA$ 、 OA 、 OH 、Hal および / または $=O$ (カルボニル酸素) によって単置換または二置換されていてもよく、

Hal は、F、Cl、Br または I を示し、

m は、0、1 または 2 を示し、

n は、0、1、2、3 または 4 を示し、

p は、1、2、3 または 4 を示す、

で表される化合物、ならびに、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0029】

式Iで表される化合物はまた、これらの化合物の水和物および溶媒和物、さらに薬学的に使用可能な誘導体を意味するものと解釈される。

本発明はまた、これらの化合物の光学的に活性な形態(立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水和物および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物は、相互の引力のために形成される、化合物上への不活性溶媒分子のアダクション(adduction)を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一もしくは二水和物またはアルコールである。

薬学的に使用可能な誘導体は、例えば、本発明の化合物の塩、およびまたいわゆるプロドラッグ(prodrug)化合物を意味するものと解釈される。

【0030】

プロドラッグ誘導体は、例えばアルキル基もしくはアシル基、糖またはオリゴペプチドにより修飾され、生物体中で迅速に切断されて本発明の有効な化合物を形成する、式Iで表される化合物を意味するものと解釈される。

これらはまた、例えばInt. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)に記載されているように、本発明の化合物の生分解性ポリマー誘導体を含む。

【0031】

「有効量」の表現は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医師により求められているかまたは所望されている生物学的または薬学的応答を生じる、医薬の、または薬学的に活性な成分の量を示す。

さらに、「治療的に有効な量」の表現は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の結果：

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の改善された処置、治癒、防止もしくは解消、またはまた疾患、愁訴もしくは障害の進行の低減を有する量を示す。

10

20

30

40

50

「治療的に有効な量」の用語はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効である量を包含する。

【 0 0 3 2 】

本発明はまた、式 I で表される化合物の混合物、例えば 2 種のジアステレオマーの、例えば 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 または 1 : 1000 の比率での混合物の使用に関する。

これらは、特に好ましくは、立体異性体化合物の混合物である。

【 0 0 3 3 】

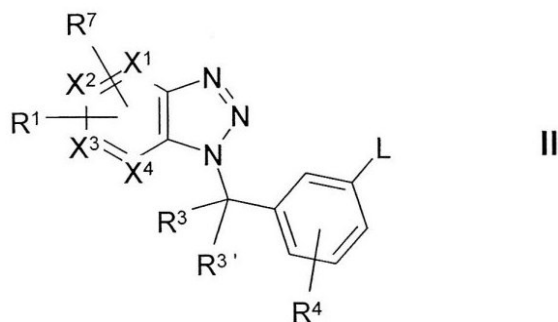
本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの塩、ならびに、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、ならびに、それらの薬学的に使用可能な塩、互

10

変異性体および立体異性体の製造方法であって、

a) 式 I I

【化 2】



20

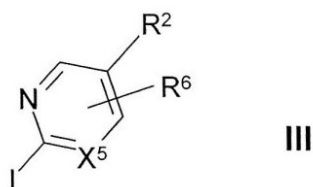
式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 および R^7 は、請求項 1 に示した意味を有し、

L は、ボロン酸またはボロン酸エステルラジカルを示す、
で表される化合物を、

式 I I I

【化 3】

30



式中、 X^5 、 R^2 および R^6 は、請求項 1 に示した意味を有する、
で表される化合物と反応させること、

あるいは、

40

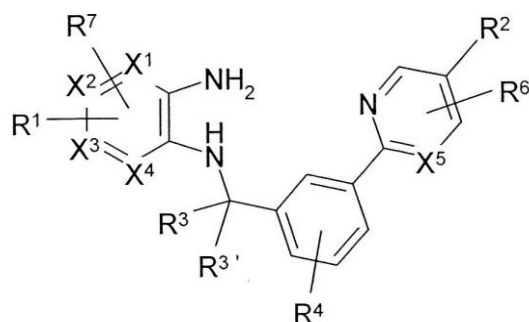
【 0 0 3 4 】

b) ラジカル R^1 、 R^2 および / または R^7 を、請求項 1 に示した意味を有するラジカル H e t および / または A r でハロゲン原子を置き換えることによって、他のラジカル R^1 、 R^2 および / または R^7 により置き換えること、あるいは、

【 0 0 3 5 】

c) 式 I V

【化 4】



IV

10

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^6 および R^7 は、請求項1に示した意味を有する、
で表される化合物を、
 $NaNO_2$ と反応させること、
かつ/または
式Iで表される塩基または酸を、その塩の1種に変換することを特徴とする、前記方法に関する。

【0036】

本明細書中、ラジカル X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^6 および R^7 は、別段の記載がない限り、式Iについて示した意味を有する。

20

1回よりも多く出現するすべてのラジカル、例えば R^5 について、それらの意味は、互いに独立している。

【0037】

Aは、アルキルを示し、非分枝状（直鎖状）または分枝状であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のC原子を有する。Aは、好ましくは、メチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにまたペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを示す。

30

【0038】

Aは、特に好ましくは、1～10個のC原子を有し、ここで1～7個のH原子がOH、F、Clおよび/またはBrによって置き換えられていてもよい、非分枝状または分枝状アルキルを示し、

あるいは、

3～7個のC原子を有し、OHによって単置換されていてもよい環状アルキルを示す。

【0039】

40

Aは、極めて特に好ましくは、1、2、3、4、5または6個のC原子を有するアルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは1,1,1-トリフルオロエチルを示す。

【0040】

環状アルキル（シクロアルキル）は、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。

シクロアルキレンは、好ましくはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレンまたはシクロヘプチレンを示す。

【0041】

50

X^1 、 X^4 は、好ましくはC HまたはNを示す。

X^2 、 X^3 は、好ましくはC Hを示す。

X^5 は、好ましくはN、さらにC Hを示す。

【0042】

R^1 は、好ましくはH、Hal、A、 $S(O)_m A$ 、Ar、Het、 $O[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ または OR^5 を示す。

R^1 は、特に好ましくはH、Hal、A、 OR^5 、 $S(O)_m A$ またはチアゾリル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリルオキシを示し、

ここで、複素環はまた、Hal、Aおよび/または $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ によって単置換、二置換または三置換されていてもよく、

あるいは、

各々がHalおよび/またはCNによって単置換、二置換または三置換されているフェニルまたはフェノキシを示す。

【0043】

R^2 は、好ましくはA、Hal、 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ - $N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ または $CH=CH-COOR^5$ を示す。

R^3 、 R^3' は、好ましくは、各々の場合において互いに独立してHまたは R^8 、特に好ましくはH、メチル、エチルまたはプロピル、極めて特に好ましくはHまたはメチルを示す。

【0044】

R^4 、 R^6 は、好ましくはHを示す。

R^7 は、好ましくはHまたはHalを示す。

R^5 は、好ましくはH、メチル、エチルまたはプロピル、極めて特に好ましくはHまたはメチルを示す。

R^8 は、好ましくは1、2、3、4、5または6個のC原子を有するアルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシルを示す。

【0045】

Arは、例えばフェニル、o-、m-またはp-トリル、o-、m-またはp-エチルフェニル、o-、m-またはp-プロピルフェニル、o-、m-またはp-イソプロピルフェニル、o-、m-またはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-またはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-またはp-ニトロフェニル、o-、m-またはp-アミノフェニル、o-、m-またはp-(N-メチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-アセトアミドフェニル、o-、m-またはp-メトキシフェニル、o-、m-またはp-エトキシフェニル、o-、m-またはp-エトキシカルボニルフェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-(N-エチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-フルオロフェニル、o-、m-またはp-ブロモフェニル、o-、m-またはp-クロロフェニル、o-、m-またはp-(メチルスルホンアミド)フェニル、o-、m-またはp-(メチルスルホニル)フェニル、o-、m-またはp-メチルスルファニルフェニル、o-、m-またはp-シアノフェニル、o-、m-またはp-カルボキシフェニル、o-、m-またはp-メトキシカルボニルフェニル、o-、m-またはp-アミノスルホニルフェニル、

【0046】

さらに好ましくは 2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - もしくは 3, 5 - ジブromoフェニル、2, 4 - もしくは 2, 5 - ジニトロフェニル、2, 5 - もしくは 3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 3 - クロロ -、2 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 5 - クロロ - もしくは 2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノ - もしくは 3 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノフェニル、2, 3 - ジアミノフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - もしくは 3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3, 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニルまたは 2, 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを示す。

【0047】

A r は、特に好ましくは、非置換であるかまたは H a l、A および / または C N によって単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示す。

【0048】

他の置換基とは関係なく、H e t は、例えば、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 -、2 - もしくは 3 - ピロリル、1 -、2 -、4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 -、3 -、4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 -、4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 -、4 - もしくは 5 - イソキサゾリル、2 -、4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 -、4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、2 -、3 - もしくは 4 - ピリジル、2 -、4 -、5 - もしくは 6 - ピリミジニル、さらに好ましくは、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 -、- 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 -、- 3 - もしくは - 5 - イル、1 - もしくは 5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - インドリル、4 - もしくは 5 - イソインドリル、インダゾリル、1 -、2 -、4 - もしくは 5 - ベンズイミダゾリル、1 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンゾピラゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンゾキサゾリル、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンズイソキサゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンゾチアゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンズイソチアゾリル、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンズ - 2, 1, 3 - オキサジアゾリル、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - キノリル、1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - イソキノリル、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - シンノリニル、2 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - キナゾリニル、5 - もしくは 6 - キノキサリニル、2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - 2 H - ベンゾ - 1, 4 - オキサジニル、さらに好ましくは、1, 3 - ベンゾジオキサソール - 5 - イル、1, 4 - ベンゾジオキサソール - 6 - イル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - または - 5 - イル、2, 1, 3 - ベンズオキサジアゾール - 5 - イルまたはジベンゾフラニルを示す。

【0049】

複素環式基はまた、部分的にまたは完全に水素化されていてもよい。

他の置換基とは関係なく、H e t は、したがって、また、例えば、2, 3 - ジヒドロ - 2 -、- 3 -、- 4 - もしくは - 5 - フリル、2, 5 - ジヒドロ - 2 -、- 3 -、- 4 - もしくは - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - フリル、1, 3 - ジオキサ

10

20

30

40

50

ン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - チエニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、
 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、2, 5 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 -
 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、1 - 、2 - もしくは 3 - ピロリジニル、テトラヒ
 ドロ - 1 - 、 - 2 - もしくは - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 -
 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピ
 ラゾリル、1, 4 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリジル、1, 2,
 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - もしくは - 6 - ピリジル
 、1 - 、2 - 、3 - もしくは 4 - ピペリジニル、2 - 、3 - もしくは 4 - モルホリニル、
 テトラヒドロ - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 -
 ジオキサン - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは -
 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - プリミジニル、
 1 - 、2 - もしくは 3 - ピペラジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、
 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは - 8 - キノリル、1, 2, 3, 4 - テ
 トラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは - 8 - イ
 ソキノリル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - もしくは 8 - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベン
 ゴ - 1, 4 - オキサジニル、さらに好ましくは、2, 3 - メチレンジオキシフェニル、3
 , 4 - メチレンジオキシフェニル、2, 3 - エチレンジオキシフェニル、3, 4 - エチレ
 ンジオキシフェニル、3, 4 - (ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2, 3 - ジヒ
 ドロベンゾフラン - 5 - もしくは - 6 - イル、2, 3 - (2 - オキソメチレンジオキシ)
 フェニルまたはまた 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 6 - もしく
 は - 7 - イル、さらに好ましくは、2, 3 - ジヒドロベンゾフランニル、2, 3 - ジヒドロ
 - 2 - オキソフランニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - キナゾリニル、2, 3 -
 ジヒドロベンゾキサゾリル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾキサゾリル、2, 3 -
 ジヒドロベンズイミダゾリル、1, 3 - ジヒドロインドール、2 - オキソ - 1, 3 - ジヒ
 ドロインドールまたは 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンズイミダゾリルを示すことがで
 ける。

10

20

【0050】

Het は、特に好ましくは 1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であ
 るかまたは Hal、A、COOR⁵、O[C(R⁵)₂]_pOR⁵、[C(R⁵)₂]_nHet¹、O[C(R⁵)₂]_nHet¹ および / または = O によって単置換、二置換も
 しくは三置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示す。

30

【0051】

Het は、極めて特に好ましくはピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラ
 ジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、プリミジニル、フリル、チエニル
 、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、イソキサゾリルまたはイ
 ミダゾリジニルを示し、ここで当該ラジカルはまた、Hal、A、COOR⁵、O[C(R⁵)₂]_pOR⁵、[C(R⁵)₂]_nHet¹、O[C(R⁵)₂]_nHet¹ およ
 び / または = O によって単置換または二置換されていてもよい。

【0052】

Het¹ は、好ましくはピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、
 オキサゾリジニルまたはイミダゾリジニルを示し、ここで当該ラジカルはまた、COOA
 、= O および / または A によって単置換または二置換されていてもよい。

40

Hal は、好ましくは、F、Cl または Br、しかしまた I、特に好ましくは F または
 Cl を示す。

【0053】

本発明を通して、1 回よりも多く出現するすべてのラジカルは、同一であっても異なっ
 ていてもよく、即ち互いに独立している。

式 I で表される化合物は、1 つまたは 2 つ以上のキラル中心を有していてもよく、従っ
 て種々の立体異性体形態で存在し得る。式 I は、すべてのこれらの形態を包含する。

【0054】

50

したがって、本発明は特に、少なくとも1つの前述のラジカルが前に示した好ましい意味の1つを有する、式Iで表される化合物に関する。いくつかの好ましい群の化合物を、以下の従属式Ia~Ilにより表すことができ、これは、式Iに適合し、ここで、一層詳細に表していないラジカルは、式Iについて示した意味を有するが、ここで、

【0055】

Iaにおいて、 R^1 は、H、Hal、A、 $S(O)_m A$ 、Ar、Het、 $O[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ または OR^5 を示し；

Ibにおいて、 R^7 は、HまたはHalを示し；

Icにおいて、 R^2 は、A、Hal、 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n$ - $N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ または $CH=CH-COOR^5$ を示し；

Idにおいて、 R^3 、 $R^{3'}$ は、各々、互いに独立してHまたは R^8 を示し；

Ieにおいて、 R^4 、 R^6 は、Hを示し；

【0056】

Ifにおいて、 R^1 は、H、Hal、A、 $S(O)_m A$ またはチアゾリル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニルもしくはピラゾリルオキシを示し、

ここで複素環はまた、Hal、Aおよび/または $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ によって単置換、二置換または三置換されていてもよく、

あるいは、

各々がHalおよび/またはCNによって単置換、二置換または三置換されている、フェニルまたはフェノキシを示し；

【0057】

Igにおいて、Hetは、1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有し、非置換であるかまたはHal、A、 $COOR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ および/または=Oによって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し；

【0058】

Ihにおいて、Hetは、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、イソキサゾリルまたはイミダゾリジニルを示し、ここで当該ラジカルはまた、Hal、A、 $COOR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ および/または=Oによって単置換または二置換されていてもよく；

【0059】

Iiにおいて、 Het^1 は、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニルまたはイミダゾリジニルを示し、ここで、当該ラジカルはまた、 $COOA$ 、=Oおよび/またはAによって単置換または二置換されていてもよく；

【0060】

Ijにおいて、Arは、非置換であるかまたはHal、Aおよび/またはCNによって単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示し；

Ikにおいて、Aは、1~10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

ここで1~7個のH原子は、OH、F、Clおよび/またはBrによって置き換えられていてもよく、

あるいは、

3~7個のC原子を有し、OHによって単置換されていてもよい環状アルキルを示し；

10

20

30

40

50

【0061】

I 1において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 は、各々、互いに独立してCHまたはNを示し、

R^1 は、H、Hal、A、 $S(O)_m A$ 、Ar、Het、 $O[C(R^5)_2]_n Ar$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ または OR^5 を示し、

R^7 は、HまたはHalを示し、

R^2 は、A、Hal、 $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^5)_2]_p N(R^5)_2$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het$ 、 $[C(R^5)_2]_n OR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $O-[C(R^5)_2]_n$ -シクロアルキレン- $[C(R^5)_2]_n-N(R^5)_2$ 、 $[C(R^5)_2]_n NR^5 COOA$ または $CH=CH-COOR^5$ を示し、

10

【0062】

R^3 、 $R^{3'}$ は、各々、互いに独立してHまたは R^8 を示し、

R^4 、 R^6 は、Hを示し、

R^5 は、Hまたは R^8 を示し、

R^8 は、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

【0063】

Aは、1～10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

ここで1～7個のH原子は、OH、F、Clおよび/またはBrによって置き換えられていてもよく、

20

あるいは、

3～7個のC原子を有し、OHによって単置換されていてもよい、環状アルキルを示し、

Arは、非置換であるか、またはHal、Aおよび/またはCNによって単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示し、

【0064】

Hetは、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有し、非置換であるか、またはHal、A、 $COOR^5$ 、 $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ 、 $[C(R^5)_2]_n Het^1$ 、 $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ および/または=Oによって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、

Het^1 は、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニルまたはイミダゾリジニルを示し、ここで、当該ラジカルはまた、 $COOA$ 、=Oおよび/またはAによって単置換または二置換されていてもよく、

30

【0065】

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

mは、0、1または2を示し、

nは、0、1、2、3または4を示し、

pは、1、2、3または4を示す；

ならびに、それらの薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体であり、すべての比率でのそれらの混合物を含む。

【0066】

40

式Iで表される化合物およびまたこれらの製造のための出発物質は、さらに、文献（例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的学術書）に記載されているような自体公知の方法により、正確には前述の反応に適する周知の反応条件の下で、製造される。また、ここで、ここではこれ以上詳細には述べない自体公知の変法を用いることができる。

【0067】

式Iで表される化合物を、好ましくは、式IIで表される化合物を式IIIで表される化合物と反応させることによって得ることができる。

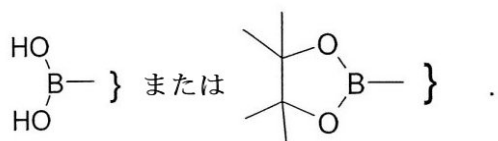
当該反応を、鈴木反応について当業者に知られている条件下で行う。

【0068】

50

式 I I および I I I で表される出発化合物は、一般的に知られている。しかし、それらが新規である場合には、それらを、自体知られている方法によって調製することができる。

式 I I で表される化合物において、L は、好ましくは
【化 5】



10

を示す。

【0069】

当該反応を、鈴木カップリングの標準的な条件下で行う。

用いる条件に依存して、反応時間は数分～14日であり、反応温度は約-30～140、通常0～100、特に約60～約90である。

【0070】

好適な不活性溶媒は、例えば炭化水素類、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレン；塩素化炭化水素類、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサン；グリコールエーテル類、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン類、例えばアセトンもしくはブタノン；アミド類、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル類、例えばアセトニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸類、例えばギ酸もしくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン；エステル類、例えば酢酸エチル、または前述の溶媒の混合物である。

20

特に好ましいのは、エタノール、トルエン、ジメトキシエタンである。

30

【0071】

式 I で表される化合物を、さらに、好ましくは、ラジカル R^1 および/または R^7 を他のラジカル R^1 および/または R^7 によって置き換えることによって得ることができる。好ましくは、ハロゲン原子を、請求項 1 に示した意味を有するラジカル H e t および/または A r によって置き換える。当該反応を、好ましくは鈴木カップリングの条件下で行う。

【0072】

式 I で表される化合物を、さらに、好ましくは、式 I V で表される化合物を好ましくは NaNO_2 と反応させることによって得ることができる。

当該反応を、標準的な条件下で行う。

40

用いる条件に依存して、反応時間は、数分～14日であり、反応温度は、約-30°～140°、通常0°～100°、特に約60°～約90°である。

好適な不活性溶媒は、上述のものである。

【0073】

さらに、遊離のアミノ基を、酸塩化物もしくは無水物を用いる慣用の方法においてアシル化するか、または、有利には不活性溶媒、例えばジクロロメタンもしくはTHF中で、および/または塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジンの存在下で、-60～+30の温度にて、非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することができる。

【0074】

50

式 I で表される化合物をさらに、加溶媒分解、特に加水分解によって、または水素化分解によってこれらをこれらの官能的誘導体から遊離させることにより、得ることができる。

【 0 0 7 5 】

加溶媒分解または水素添加分解に好ましい出発物質は、1 つまたは 2 つ以上の遊離アミノ基および / または水酸基の代わりに対応する保護されたアミノ基および / または水酸基を含む物質、好ましくは N 原子に結合した H 原子の代わりにアミノ保護基を担持している物質、例えば式 I に適合するが、NH₂ 基の代わりに NHR' 基 (式中 R' はアミノ保護基、例えば BOC または CBZ である) を含む物質である。

【 0 0 7 6 】

好ましいのは、さらに、水酸基の H 原子の代わりに水酸保護基を担持している出発物質、例えば式 I に適合するが、ヒドロキシフェニル基の代わりに R"O-フェニル基 (式中 R" は水酸保護基である) を含む物質である。

【 0 0 7 7 】

また、多くの - 同一のまたは異なる - 保護されたアミノ基および / または水酸基が、出発物質の分子中に存在することが可能である。存在する保護基が互いに異なる場合には、多くの場合において、これらを、選択的に切断して除去することができる。

【 0 0 7 8 】

「アミノ保護基」の用語は、一般的用語において知られており、化学反応に対してアミノ基を保護 (遮断) するのに適するが、分子中の他の位置において所望の化学反応が行われた後に容易に除去される基に関する。このような基の代表例は、特に、非置換または置換アシル、アリアル、アラルコキシメチルまたはアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応 (または反応順序) の後に除去されるため、これらのタイプおよび大きさは、さらには重要ではない ; しかし、1 ~ 20 個、特に 1 ~ 8 個の炭素原子を有するものが好ましい。

【 0 0 7 9 】

「アシル基」の用語は、本方法に関連して、最も広い意味で理解されるべきである。これは、脂肪族、芳香脂肪族、芳香族または複素環式カルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基、ならびに特に、アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基および特にアラルコキシカルボニル基を含む。このようなアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニルおよびブチリル ; アラルカノイル、例えばフェニルアセチル ; アロイル、例えばベンゾイルおよびトリル ; アリアルオキシアルカノイル、例えば POA ; アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、BOC および 2 - ヨードエトキシカルボニル ; アラルコキシカルボニル、例えば CBZ (「カルボベンゾキシ」)、4 - メトキシベンジルオキシカルボニルおよび Fmoc ; ならびにアリアルスルホニル、例えば Mtr、Pbf および Pmc である。好ましいアミノ保護基は、BOC および Mtr、さらに CBZ、Fmoc、ベンジルおよびアセチルである。

【 0 0 8 0 】

「水酸保護基」の用語は、同様に一般的な用語において知られており、化学反応に対して水酸基を保護するのに適するが、分子中の他の位置において所望の化学反応が行われた後に容易に除去される基に関する。このような基の代表例は、前述の非置換または置換アリアル、アラルキルまたはアシル基、さらにまたアルキル基である。これらは、所望の化学反応または反応順序の後に再び除去されるため、水酸保護基の性質および大きさは、重要ではない ; 1 ~ 20 個、特に 1 ~ 10 個の炭素原子を有する基が好ましい。水酸保護基の例は、特に、tert - ブトキシカルボニル、ベンジル、p - ニトロベンゾイル、p - トルエンスルホニル、tert - ブチルおよびアセチルであり、ここで、ベンジルおよび tert - ブチルが、特に好ましい。アスパラギン酸およびグルタミン酸中の COOH 基は、好ましくは、これらの tert - ブチルエステル類 (例えば Asp (OBut)) の形態で保護されている。

10

20

30

40

50

【0081】

式Iで表される化合物を、(用いられる保護基に依存して、)例えば強酸を用いて、有利にはTFAまたは過塩素酸を用いて、しかしまた他の強無機酸、例えば塩酸または硫酸、強有機カルボン酸、例えばトリクロロ酢酸またはスルホン酸、例えばベンゼンもしくはp-トルエンスルホン酸を用いて、これらの官能的誘導体から遊離させる。追加の不活性溶媒の存在が可能であるが、常には必要ではない。好適な不活性溶媒は、好ましくは、有機、例えばカルボン酸類、例えば酢酸、エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、アミド類、例えばDMF、ハロゲン化炭化水素類、例えばジクロロメタン、さらにまたアルコール類、例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールおよび水である。前述の溶媒の混合物が、さらに好適である。TFAは、好ましくは、他の溶媒を加えずに過剰に用いられ、過塩素酸は、好ましくは、酢酸と70%過塩素酸との9:1の比率での混合物の形態で用いられる。切断のための反応温度は、有利には、約0~約50、好ましくは15~30(室温)である。

10

【0082】

BOC、OBu^t、Pbf、PmcおよびMtr基を、例えば、好ましくは、ジクロロメタン中のTFAを用いて、またはジオキサン中の約3~5NのHClを用いて、15~30で切断して除去することができ、Fmoc基を、ジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジンをDMFに溶解した約5~50%溶液を用いて、15~30で切断して除去することができる。

20

【0083】

水素添加分解的に除去可能な保護基(例えば、CBZまたはベンジル)を、例えば、触媒(例えば、有利には支持体、例えば炭素上の貴金属触媒、例えばパラジウム)の存在下での水素での処理により、切断して除去することができる。ここで、好適な溶媒は、前に示したものの、特に、例えば、アルコール類、例えばメタノールもしくはエタノール、またはアミド類、例えばDMFである。水素添加分解を、一般的には、約0~100の温度および約1~200バールの圧力において、好ましくは20~30および1~10バールにおいて行う。CBZ基の水素添加分解は、例えば、メタノール中の5~10%のPd/C上で、またはメタノール/DMF中のPd/C上で、ギ酸アンモニウム(水素の代わりに)を用いて、20~30で、良好に成功する。

30

【0084】

薬学的塩および他の形態

本発明の前述の化合物を、これらの最終的な非塩形態で用いることができる。一方、本発明はまた、これらの化合物を、当該分野において知られている手順により、種々の有機および無機酸類および塩基類から誘導し得るこれらの薬学的に許容し得る塩の形態で用いることを包含する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、大部分、慣用的な方法により調製される。式Iで表される化合物がカルボキシル基を含む場合には、この好適な塩の1種を、当該化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることにより、生成することができる。このような塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム；アルカリ金属アルコキシド類、例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；ならびに種々の有機塩基、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチルグルタミンである。

40

【0085】

式Iで表される化合物のアルミニウム塩は、同様に包含される。式Iで表される数種の化合物の場合において、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機および無機酸類、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素、他の鉱酸およびこれらの対応する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキルおよびモノアリアルスルホン酸塩類、例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩、ならびに他の有機酸およびこれらの対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サ

50

リチル酸塩、アスコルビン酸塩などで処理することにより、酸付加塩を生成することができる。

【0086】

したがって、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下のものが含まれる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩（ムチン酸から）、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは、限定を表すものではない。

10

【0087】

さらに、本発明の化合物の塩基性塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガニ(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が含まれるが、これは、限定を表すことを意図しない。前述の塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩、ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩、カルシウムおよびマグネシウムである。

20

【0088】

薬学的に許容し得る有機無毒性塩基から誘導される、式 I で表される化合物の塩には、第一、第二および第三アミン類、また天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン（トロメタミン）の塩が含まれるが、これは、制限を表すことを意図しない。

30

【0089】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物を、剤、例えば(C₁ ~ C₄)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert - ブチル；ジ(C₁ ~ C₄)アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；(C₁₀ ~ C₁₈)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにアリール(C₁ ~ C₄)アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルを用いて四級化することができる。本発明の水溶性および油溶性の化合物を共に、このような塩を用いて調製することができる。

40

【0090】

好ましい前述の薬学的塩には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセ

50

チオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリソ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンが含まれるが、これは、制限を表すことを意図しない。

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

【0091】

式Iで表される塩基性化合物の酸付加塩を、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を生じることにより、調製する。塩形態を塩基と接触させ、慣用的な方法で遊離塩基を単離することにより、遊離塩基を再生することができる。遊離塩基形態は、ある観点において、いくつかの物理的特性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、対応する塩形態と異なる；しかし、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれぞれの遊離塩基形態に相当する。

10

【0092】

述べたように、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属またはアミン類、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミン類を用いて生成する。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミン類は、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

20

【0093】

本発明の酸性化合物の塩基付加塩を、遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を生じることにより、調製する。塩形態を酸と接触させ、慣用的な方法で遊離酸を単離することにより、遊離酸を再生することができる。遊離酸形態は、ある観点において、いくつかの物理的特性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、対応する塩形態と異なる；しかし、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれぞれの遊離酸形態に相当する。

【0094】

本発明の化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を生成することができる1つよりも多い基を含む場合には、本発明はまた、多重塩(multiple salt)を包含する。典型的な多重塩形態には、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウムおよび三塩酸塩が含まれるが、これは、制限を表すことを意図しない。

30

【0095】

上記で述べたことに関して、本文脈における表現「薬学的に許容し得る塩」は、式Iで表される化合物をこの塩の1種の形態で含む活性成分を意味するものと解釈されることが明らかであり、特に、この塩形態が、活性成分に対して、前に用いられていた活性成分の遊離形態または活性成分のすべての他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的特性を付与する場合には、このように解釈されることが明らかである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、活性成分に前には有していなかった所望の薬物動態学的特性を初めて付与することができ、さらに、活性成分の薬力学に対して身体における治療的有効性に関する正の影響を有することができる。

40

【0096】

本発明はさらに、少なくとも1種の式Iで表される化合物および/または、これらの薬学的に使用可能な塩および立体異性体(すべての比率でのこれらの混合物を含む)、ならびに任意に賦形剤および/または補助剤を含む医薬に関する。

【0097】

医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で、投与することができる。このような単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存して、例えば0.5 mg ~ 1 g、好ましくは1 mg ~ 700 mg、特

50

に好ましくは5mg～100mgの本発明の化合物を含んでもよく、または医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で投与してもよい。好ましい投与単位処方物は、前に示したように、毎日の用量もしくは部分的用量を含むもの、または活性成分のこの対応する部分である。さらに、このタイプの医薬処方物を、薬学分野において一般的に知られている方法を用いて製造することができる。

【0098】

医薬処方物を、すべての所望の好適な方法による、例えば経口（口腔内もしくは舌下を含む）、直腸内、鼻腔内、局所的（口腔内、舌下もしくは経皮的を含む）、腔内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む）方法による投与のために適合させることができる。このような処方物を、薬学分野において知られているすべての方法を用いて、例えば活性成分を賦形剤（1種もしくは2種以上）または補助剤（1種もしくは2種以上）と混ぜ合わせることで、製造することができる。

10

【0099】

経口投与のために適合された医薬処方物を、別個の単位、例えばカプセルもしくは錠剤；散剤もしくは顆粒；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液；食用発泡体もしくは発泡体食品；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして、投与することができる。

【0100】

したがって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合において、活性成分要素を、経口的な、無毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと混ぜ合わせることができる。散剤を、化合物を好適な微細な大きさに粉碎し、これを同様にして粉碎した薬学的賦形剤、例えば食用炭水化物、例えばデンプンまたはマンニトールと混合することにより、製造する。風味剤、保存剤、分散剤および色素が、同時に存在してもよい。

20

【0101】

カプセルを、上記のように散剤混合物を調製し、成形したゼラチン殻をこれで充填することにより、製造する。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態での高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールを、充填操作の前に散剤混合物に加えることができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムを、同様に加えて、カプセルを服用した後の医薬の有効性を改善することができる。

30

【0102】

さらに、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料を、同様に混合物中に包含させることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシから製造された甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。これらの投与形態において用いられる潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、限定されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガムなどが含まれる。錠剤を、例えば散剤混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることにより、処方する。

40

【0103】

散剤混合物を、好適な方法で粉碎した化合物を上記のように希釈剤または塩基と、および随意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムと混合することにより、調製する。散剤混合物を、これを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロースの溶液またはポリマー材料で湿潤させ、これをふ

50

るいを通して押圧することにより、顆粒化することができる。顆粒化の代替として、散剤混合物を、打錠機に通し、不均一な形状の塊を得、これを崩壊させて、顆粒を形成することができる。

【0104】

顆粒を、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることにより潤滑化して、錠剤流延型への粘着を防止することができる。次に、潤滑化した混合物を圧縮して、錠剤を得る。本発明の化合物をまた、自由流動の不活性賦形剤と混ぜ合わせ、次に直接圧縮して、顆粒化または乾燥圧縮工程を行わずに錠剤を得ることができる。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層およびろうの光沢層からなる透明な、または不透明な保護層が、存在してもよい。色素を、これらのコーティングに加えて、異なる投与単位間を区

10

【0105】

経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤を、投与単位の形態で調製し、したがって所定量が予め特定された量の化合物を含むようにすることができる。シロップを、化合物を水性溶液に好適な風味剤と共に溶解することにより調製することができ、一方エリキシル剤を、無毒性アルコール性ビヒクルを用いて調製する。懸濁液を、化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることにより、処方することができる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール類およびポリオキシエチレンソルビトールエーテル類、保存剤、風味添加剤、例えばペパーミント油もしくは天然甘味剤もしくはサッカリン、または他の人工甘味料などを、同様に加えることができる。

20

【0106】

経口投与用の投与単位処方物を、所望により、マイクロカプセル中にカプセル封入することができる。処方物をまた、放出が延長されるかまたは遅延されるように、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどの中にコーティングするかまたは包埋することにより、調製することができる。

【0107】

式Iで表される化合物およびそれらの塩をまた、リポソーム送達系、例えば小さい単層の小胞、大きい単層の小胞、および多層の小胞の形態で、投与することができる。リポソームを、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類から生成することができる。

30

【0108】

式Iで表される化合物およびそれらの塩をまた、化合物分子が結合した個別の担体としてモノクローナル抗体を用いて送達することができる。化合物をまた、標的化された医薬担体としての可溶性ポリマーに結合させることができる。このようなポリマーは、パルミトイルラジカルにより置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラタミドフェノール(polyhydroxyethylaspartamidophenol)またはポリエチレンオキシドポリリジンを包含することができる。化合物をさらに、医薬の制御された放出を達成するのに適する生分解性ポリマーの群、例えばポリ乳酸、ポリ-ε-ブチロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロキシピラン類、ポリシアノアクリレート類、およびヒドロゲルの架橋ブロックコポリマーまたは両親媒性のブロックコポリマーに結合することができる。

40

【0109】

経皮的投与用に適合された医薬処方物を、レシipientの表皮との長期間の、密接な接触のための独立した硬膏剤として投与することができる。したがって、例えば、活性成分を、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に一般的に記載されているように、イオン泳動により硬膏剤から送達することができる。

局所的投与用に適合された医薬化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたは油として処方することができる。

【0110】

50

目または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、処方物を、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を施与するための処方物の場合において、活性成分を、パラフィン系または水混和性クリームベースのいずれかと共に用いることができる。あるいはまた、活性成分を処方して、水中油型クリームベースまたは油中水型ベースを有するクリームを得ることができる。

【0111】

目への局所的適用のために適合された医薬処方物には、点眼剤が含まれ、ここで、活性成分を、好適な担体、特に水性溶媒中に溶解するかまたは懸濁させる。

口における局所的適用のために適合された医薬処方物は、薬用キャンデー、トローチおよび洗口剤を包含する。

直腸内投与のために適合された医薬処方物を、坐剤または浣腸剤の形態で投与することができる。

【0112】

担体物質が固体である鼻腔内投与のために適合された医薬処方物は、例えば20～500ミクロンの範囲内の粒子の大きさを有する粗末を含み、これを、嗅ぎタバコを服用する方法で、即ち鼻に近接して保持した散剤を含む容器からの鼻の経路を介しての迅速な吸入により、投与する。担体物質としての液体を有する鼻腔内スプレーまたは点鼻剤としての投与に適する処方物は、水または油に溶解した活性成分溶液を包含する。

【0113】

吸入による投与のために適合された医薬処方物は、微細な粒子状ダストまたはミストを包含し、これは、エアゾール、噴霧器または吸入器を有する種々のタイプの加圧ディスペンサーにより発生し得る。

腔内投与のために適合された医薬処方物を、腔坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレー処方物として投与することができる。

【0114】

非経口投与のために適合された医薬処方物には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、これにより処方物が処置されるべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに水性の、および非水性の無菌懸濁液であって、懸濁媒体および増粘剤を含むことができるもの、が含まれる。処方物を、単一用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアルにおいて投与してもよく、使用の直前に無菌の担体液体、例えば注射用水を添加することしか必要としないようにフリーズドライした(freeze-dried) (凍結乾燥(lyophilised)) 状態において貯蔵してもよい。処方により製造される注射溶液および懸濁液を、無菌の散剤、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0115】

上記で特定の述べた構成成分に加えて、処方物はまた、処方物の特定のタイプに関して当該分野において普通である他の剤を含むことができることは、言うまでもない；したがって、例えば、経口投与に適する処方物は、風味剤を含んでいてもよい。

【0116】

式Iで表される化合物の治療的に有効な量は、例えば、動物の年齢および体重、処置が必要である正確な状態およびその重篤度、処方物の性質および投与の方法を含む多くの要因に依存し、最終的には、処置する医師または獣医師により決定される。しかし、腫瘍性成長、例えば結腸癌または乳癌の処置のための本発明の化合物の有効な量は、一般的に、1日あたり0.1～100mg/レシピエント(哺乳動物)の体重1kgの範囲内、特に典型的には1日あたり1～10mg/体重1kgの範囲内である。したがって、体重が70kgである成体の哺乳動物についての1日あたりの実際の量は、通常70～700mgであり、ここで、この量を、1日あたり単一の用量として、または通常1日あたり一連の部分用量(例えば2回分、3回分、4回分、5回分または6回分)において投与し、したがって合計の日用量が同一であるようにすることができる。塩もしくは溶媒和物の、またはこの生理学的な機能的誘導体の有効量を、本発明の化合物自体の有効量の比として決定

10

20

30

40

50

することができる。同様の用量が、前述の他の状態の処置に適すると、推測することができる。

【 0 1 1 7 】

本発明はさらに、式 I で表される少なくとも 1 種の化合物および / または、その薬学的に使用可能な塩および立体異性体 (すべての比率でのこの混合物を含む) ならびに少なくとも 1 種の他の医薬活性成分を含む医薬に関する。

【 0 1 1 8 】

本発明はまた、

(a) 式 I で表される化合物および / または、その薬学的に使用可能な塩および立体異性体 (すべての比率でのこの混合物を含む) の有効量、

ならびに

(b) さらなる医薬活性成分の有効量の個別のパックからなる、セット (キット) に関する。

【 0 1 1 9 】

このセットは、好適な容器、例えば箱、個別のビン、袋またはアンブルを含む。このセットは、例えば、個別のアンブルを含むことができ、各々は、溶解したかまたは凍結乾燥された形態での、式 I で表される化合物および / または、この薬学的に使用可能な塩および立体異性体 (すべての比率でのこの混合物を含む) の有効量、ならびに、さらなる医薬活性成分の有効量を含む。

【 0 1 2 0 】

使用

本発明の化合物は、哺乳動物のための、特にヒトのための、チロシンキナーゼにより誘発された疾患の処置における医薬活性成分として適する。これらの疾患には、固形腫瘍、眼性血管新生 (糖尿病性網膜症、年齢により誘発された黄斑変性症など) および炎症 (乾癬、関節リウマチなど) の成長を促進する腫瘍細胞、病理学的血管新生 (または血管形成) の増殖が含まれる。

【 0 1 2 1 】

本発明は、式 I で表される化合物および / またはこれらの生理学的に許容し得る塩の、癌の処置または防止のための医薬を調製するための使用を包含する。処置のために好ましい癌腫は、脳腫瘍、尿生殖路癌、リンパ系の癌、胃癌、喉頭癌および肺癌の群に由来する。癌の好ましい形態の他の群は、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫および乳癌である。

【 0 1 2 2 】

また、包含されるのは、本発明の請求項 1 に記載の化合物および / またはこれらの生理学的に許容し得る塩の、血管形成が関与する疾患を処置または防止するための医薬を調製するための使用である。

血管形成が関係するこのような疾患は、眼の疾患、例えば網膜血管化、糖尿病性網膜症、年齢により誘発された黄斑変性症などである。

【 0 1 2 3 】

式 I で表される化合物および / またはこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物を、炎症性疾患を処置または防止するための医薬を調製するために用いることもまた、本発明の範囲内にある。このような炎症性疾患の例には、関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎、遅延型過敏症応答などが含まれる。

【 0 1 2 4 】

また、包含されるのは、式 I で表される化合物および / またはこれらの生理学的に許容し得る塩の、哺乳動物におけるチロシンキナーゼにより誘発された疾患またはチロシンキナーゼにより誘発された状態を処置するかまたは防止するための医薬を調製するための使用であり、ここでこの方法に対して、本発明の化合物の治療的に有効な量を、このような処置を必要とする疾患を有する哺乳動物に投与する。治療的な量は、特定の疾患によって変動し、過度の努力を伴わずに当業者により決定することができる。

【 0 1 2 5 】

本発明はまた、式 I で表される化合物および / またはこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の、網膜血管化を処置または防止するための医薬を調製するための使用を包含する。

眼の疾患、例えば糖尿病性網膜症および年齢により誘発された黄斑変性症を処置または防止するための方法は、同様に本発明の一部である。炎症性疾患、例えば関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎および遅延型過敏症応答の処置または防止、ならびに骨肉腫、骨関節炎およびくる病からの骨の病態の処置または防止のための使用もまた、同様に本発明の範囲内にある。

【 0 1 2 6 】

表現「チロシンキナーゼにより誘発された疾患または状態」は、1 種または 2 種以上のチロシンキナーゼの活性に依存する病理学的状態に言及する。チロシンキナーゼは、直接または間接的に、種々の細胞活動のシグナル伝達経路に関与し、当該細胞活動には、増殖、付着および移動ならびに分化が含まれる。チロシンキナーゼ活性と関連する疾患には、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍、眼の血管新生（糖尿病性網膜症、年齢により誘発された黄斑変性症など）および炎症（乾癬、関節リウマチなど）の成長を促進する病理学的血管新生が含まれる。

【 0 1 2 7 】

式 I で表される化合物を、癌、特に迅速に成長する腫瘍を処置するために、患者に投与することができる。

したがって、本発明は、式 I で表される化合物ならびにこれらの薬学的に使用可能な塩および立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の、キナーゼシグナル伝達の阻害、調節および / または調整が作用を奏する疾患を処置するための医薬を調製するための使用に関する。

【 0 1 2 8 】

好ましいのは、ここでは M e t キナーゼである。

好ましいのは、式 I で表される化合物ならびにこれらの薬学的に使用可能な塩および立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の、請求項 1 に記載の化合物によりチロシンキナーゼを阻害することによって影響される疾患を処置するための医薬を調製するための使用である。

【 0 1 2 9 】

特に好ましいのは、請求項 1 に記載の化合物による M e t キナーゼの阻害によって影響される、疾患を処置するための医薬を調製するための使用である。

特に好ましいのは、疾患が固形腫瘍である疾患を処置するための使用である。

【 0 1 3 0 】

固形腫瘍は、好ましくは肺、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃および / または喉頭の腫瘍の群から選択される。

固形腫瘍はさらに、好ましくは肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、結腸癌および乳癌の群から選択される。

【 0 1 3 1 】

好ましいのは、さらに、血液および免疫系の腫瘍を処置するための、好ましくは急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および / または慢性リンパ性白血病の群から選択される腫瘍を処置するための使用である。

【 0 1 3 2 】

式 I で表される開示した化合物を、抗癌剤を含む他の既知の治療剤と組み合わせて投与することができる。ここで用いる用語「抗癌剤」は、癌を処置する目的で癌を有する患者に投与されるすべての剤に関する。

【 0 1 3 3 】

本明細書中で定義した抗癌処置を、単一の療法として適用してもよいが、またはこれは

10

20

30

40

50

、本発明の化合物に加えて、慣用の手術もしくは放射線療法もしくは化学療法を伴ってもよい。このような化学療法には、１種または２種以上の以下の分類の抗腫瘍剤が含まれる：

【 0 1 3 4 】

(i) 医学的オンコロジーにおいて用いられる、抗増殖剤 / 抗悪性腫瘍剤 / DNA 損傷剤およびこれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばフルオロピリミジン類 (fluoropyrimidines)、例えば 5 - フルオロウラシルおよびテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素およびゲムシタピン）；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン類、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン）；有糸分裂阻害薬（例えばビンカルカロイド類、例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレリン、並びにタキソイド類、例えばタキソールおよびタキソテル）；トポイソメラーゼ阻害薬（例えばエピポドフィロトキシン類 (epipodophyllotoxins)、例えばエトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカンおよびカンプトテシン）並びに細胞分化剤（例えばオールトランスレチノイン酸 (all-trans-retinoic acid)、13 - シス - レチノイン酸およびフェンレチニド (fenretinide)）；

10

【 0 1 3 5 】

(i i) 細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン (droloxifene) およびヨードキシフェン (iodoxyfene)）、エストロゲンレセプター下方調節剤 (downregulator)（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン薬（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRH アнтаゴニストまたは LHRH アゴニスト（例えばゴセレリン、リユープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステロン類（例えば酢酸メゲストロール）、アロマトラーゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾールおよびエキセメスタン）並びに 5 - レダクターゼの阻害剤、例えばフィナスチリド；

20

【 0 1 3 6 】

(i i i) 癌細胞侵入を阻害する剤（例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタット、およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーターレセプター機能の阻害剤）；

30

【 0 1 3 7 】

(i v) 成長因子機能の阻害剤、例えばこのような阻害剤には、成長因子抗体、成長因子レセプター抗体（例えば抗 e r b b 2 抗体トラスツズマブ [Herceptin（登録商標）] および抗 e r b b 1 抗体セツキシマブ [C 2 2 5] ）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン / スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (ゲフィチニブ、A Z D 1 8 3 9)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン (エルロチニブ、O S I - 7 7 4) および 6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (C I 1 0 3 3) ）、例えば血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、および例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤が含まれる；

40

【 0 1 3 8 】

(v) 抗血管新生薬、例えば血管内皮成長因子の効果を阻害するもの（例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ [Avastin（登録商標）]、化合物、例えば公開された国際特許出願 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 および WO 98/13354 に開示されているもの）、並びに他の機構により作動する化合物（例えばリノミド (linomide)、インテグリ

50

ン v 3 機能の阻害剤およびアンジオスタチン) ;

【 0 1 3 9 】

(v i) 血管損傷剤、例えばコンブレタスタチン A 4、並びに国際特許出願 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 および WO 02/08213 に開示されている化合物 ;

【 0 1 4 0 】

(v i i) アンチセンス療法、例えば上に列挙した標的に向けられるもの、例えば I S I S 2 5 0 3、抗 R a s アンチセンス ;

【 0 1 4 1 】

(v i i i) 遺伝子療法方法であって、以下を含むもの、例えば、異常な遺伝子、例えば 10
異常な p 5 3 または異常な B R C A 1 もしくは B R C A 2 の置換のための方法、G D E P T (遺伝子に向けられた酵素プロドラッグ療法) 法、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼを用いるもの、および化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を増大させるための方法、例えば多剤耐性遺伝子療法 ; 並びに

【 0 1 4 2 】

(i x) 免疫療法であって、以下を含むもの、例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を増大させるための ex-vivo および in-vivo 方法、例えばインターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクション、T 細胞アネルギーを低下させるための方法、サイトカインをトランスフェクトした 20
樹状細胞などのトランスフェクトした免疫細胞を用いる方法、サイトカインでトランスフェクトした腫瘍細胞株を用いる方法、および抗イディオタイプ抗体を用いる方法。

【 0 1 4 3 】

以下の表 1 からの医薬を、好ましくは、しかし排他的にではなく、式 I で表される化合物と組み合わせる。

【 0 1 4 4 】

【表 1】

表 1		
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金薬剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタレート テトラプラチン オルミプラチン (Ormiplatin) イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aetema) サトラプラチン (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトトレキセート エダトレキセート	トムデックス (Tomudex) トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン (Irofulven) (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Ethinylcytidine) (Taiho)
トポイソメラーゼ 阻害薬	アムサクリン エビルビシン エトポシド テニポシド または ミトキサントロン イリノテカン (CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンブトエシ ン トポテカン デクスラゾキサン (TopoTarget) ピクサントロン (Novuspharrna) レベッカマイシン類縁体 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	ルビテカン (SuperGen) エキサテカンメシレート (Exatecan mesylate) (Daiichi) キナメド (Quinamed) (ChemGenex) ギマテカン (Gimatecan) (Sigma- Tau) ジフロモテカン (Diflomotec an) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) エルサミトルシン (Elsamitr ucin) (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

10

20

30

【 0 1 4 5 】

【表 2】

抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (アクチノマイシン D) ドキソルビシン (アドリアマイシン) デオキシルビシン パルルビシン ダウノルビシン (ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン (Therarubicin) イダルビシン ルビダゾン (Rubidazon) プリカマイシン ボルフィロマイシン シアノモルホリノドキソルビシン (Cyanomorpholinodoxorubicin) ミトキサントロン (Novantron)	アモナフィド (Amonafide) アゾナフィド (Azonafide) アントラピラゾール (Anthrapyrazole) オキサントラゾール (Oxantrazole) ロソキサントロン (Losoantrone) 硫酸ブレオマイシン (Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシン A ブレオマイシン B マイトマイシン C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
有糸分裂阻害薬	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ピンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン 10 (NCI) リゾキシ (Rhizoxin) (Fujisawa) ミボブリン (Mivobulin) (Warner-Lambert) セマドチン (Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エボシロン B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) クリプトフィシン 52 (Eli Lilly) ビンフルニン (Vinflunine) (Fabre) アウリスタチン (Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タキソブレキシ (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレタスタチン A4 (BMS) イソホモハリコンドリン (Isohomohalichondrin) -B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-パクリタキセル (Enzon) AZ10992 (Asahi) DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) アザエポチロン (Azaepothilon) B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-プロドラッグ (OXiGENE) ドラスタチン-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストロゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン (Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペメトレキセド (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	ノラトレキセド (Nolatrexed) (Eximias) CoFactor (登録商標) (BioKeys)

10

20

30

【表 3】

DNAアンタゴニスト	トラベクテジン (PharmaMar) グルホスファミド (Baxter International) アルプミン+32P (Isotope Solutions) チメクタシン (Thymectacin) (NewBiotics) エドトレオチド (Edotreotid) (Novartis)	マホスファミド (Mafosfamide) (Baxter International) アパジコン (Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) 06-ベンジルグアニン (Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン (Arglabin) (NuOncology Labs) イオナファルニブ (lonafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ (Tipifarnib) (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール (Perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダー (Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダー (Zosuquidar) 三塩酸塩 (Eli Lilly) ビリコダー (Biricodar) ニクエン酸塩 (Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン (Tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ピパロイルオキシメチル (Titan) デブシペプチド (Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ阻害剤 リボスクレオシドレダクターゼ阻害剤	ネオバスタット (Neovastat) (Aeterna Laboratories) マリマスタット (British Biotech) ガリウムマルトレート (Titan) トリアピン (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタビン (Tezacitabine) (Aventis) ディドックス (Didox) (Molecules for Health)
TNF- α アゴニスト/ アンタゴニスト	ビルリジン (Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド (Revimid) (Celgene)
エンドセリン-Aレセプターアンタゴニスト	アトラセンタン (Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸レセプターアゴニスト	フェンレチニド (Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン (Ligand)
免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ (Oncophage) (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロボックス (Synchrovax) ワクチン (CTL Immuno) メラノーマワクチン (CTL Immuno) p21-RAS ワクチン (GemVax)	デキソソーム (Dexosome) 療法 (Anosys) ペントリックス (Pentrix) (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Trogen) 癌ワクチン (InterCell) ノレリン (Norelin) (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 3-アレチン (Alethin) (Dovetail) CLL-テラ (Thera) (Vasogen)

10

20

30

【表 4】

ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオールクロトリ アニセン ジエネストロール(idenestrol) カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジェチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン(Toremofin) デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾン プレドニゾン アミノグルテチミド リユープロリド ゴセレリン リユープロレイン ピカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン(Arzoifen) (Eli Lilly)
光化学性剤	タラポルフィン(Light Sciences) セラルックス(Theralux) (Theratechnologies) モテキサフィン(Motexafin)ーガドリニ ウム(Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド (Bacteriopheophorbid) (Yeda) ルテチウムーテキサフィリン (Texaphyrin) (Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)
チロシンキナーゼ阻 害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ(Canertjnib) (Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) パタラニブ(Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハリド(Kahalide) F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキシジオール(Phenoxodiol)0 トラスツズマブ(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

10

20

30

【 0 1 4 8 】

【表5】

種々の剤	SR-27897 (CCK-A 阻害剤、Sanofi-Synthelabo) トクラデシン(Tocladesine) (サイクリック AMP アゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ(Alvocidib) (CDK 阻害剤、Aventis) CV-247 (COX-2 阻害剤、Ivy Medical) P54 (COX-2 阻害剤、Phytopharm) CapCell (登録商標) (CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic) GCS-I00 (gal3 アンタゴニスト、GlycoGenesys) G17DT 免疫原 (ガストリン阻害剤、Aphton) エファブロキシラル (酸素添加剤、Allos Therapeutics) PI-88 (ヘパラーゼ阻害剤、Progen) テスミリフェン(Tesmilifen) (ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences) ヒスタミン (ヒスタミン H2 レセプターアゴニスト、Maxim) チアゾプリン (IMPDH 阻害剤、Ribapharm) シレンギチド(Cilengitide) (インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR キナーゼ阻害剤、Wyeth) エクシスリンド(Exisulind) (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) AG-2037 (GART 阻害剤、Pfizer) WX-UK1 (プラスミノージェンアクトベーター阻害剤、Wilex) PBI-1402 (PMN 刺激剤、ProMetic LifeSciences) ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤、Millennium) SRL-172 (T 細胞刺激剤、SR Pharma) TLK-286 (グルタチオン-S トランスフェラーゼ阻害剤、Telik) PT-100 (成長因子アゴニスト、Point Therapeutics) ミドスタウリン(Midostaurin) (PKC 阻害剤、Novartis) ブリオスタチン-1 (PKC 刺激剤、GPC Biotech) CDA-II (アポトーシスプロモーター、Everlife) SDX-101 (アポトーシスプロモーター、Salmedix) セフラトニン(Ceflatonin) (アポトーシスプロモーター、ChemGenex)	BCX-1777 (PNP 阻害剤、BioCryst) ランビルナーゼ(Ranpirnase) (リボヌクレアーゼ刺激剤、Alfacell) ガラルビシン(Galarubicin) (RNA 合成阻害剤、Dong-A) チラパザミン (還元剤、SRI International) N-アセチルシステイン (還元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン (NF- κ B 阻害剤、Encore) 3CPA (NF- κ B 阻害剤、Active Biotech) セオカルシトール(Seocalcitol) (ビタミン D レセプターアゴニスト、Leo) 131-I-TM-601 (DNA アンタゴニスト、TransMolecular) エフロールニチン (ODC 阻害剤、ILEX Oncology) ミノドロニック酸(Minodronic acid) (破骨細胞阻害剤、Yamanouchi) インジスラム(p53 刺激剤、Eizai) アプリージン(Aplidin) (PPT 阻害剤、PharmaMar) リツキシマブ(CD20 抗体、Genentech) ゲムツズマブ(CD33 抗体、Wyeth Ayerst) PG2 (造血プロモーター、Pharmagenesis) Immunol (登録商標) (トリクロサン洗口液、Endo) トリアセチルウリジン (ウリジンプロドラッグ、Wellstat) SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScience) TransMID-107 (登録商標) (免疫毒素、KS Biomedix) PCK-3145 (アポトーシスプロモーター、Procyon) ドラニダゾール (アポトーシスプロモーター、Pola) CHS-828 (細胞毒、Leo) トランス-レチノイン酸 (分化剤 (differentiator)、NIH) MX6 (アポトーシスプロモーター、MAXIA) アポミン(Apomine) (アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology) ウロシジン(Urocidin) (アポトーシスプロモーター、Bioniche) Ro-31-7453 (アポトーシスプロモーター、La Roche) ブロスタリシン(Brostallicin) (アポトーシスプロモーター、Pharmacia)
------	--	--

10

20

30

40

【表 6】

アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテバ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金薬剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタレート テトラプラチン オルミプラチン イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aetema) サトラプラチン (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトトレキセート エダトレキセート	トムデックス トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Taiho)
トポイソメラーゼ 阻害薬	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン (CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシ ン トボテカン デクスラゾキサン (TopoTarget) ピクサントロン (Novuspharrna) レベッカマイシン類縁体 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	ルビテカン (SuperGen) エキサテカンメシレート (Daiichi) キナメド (ChemGenex) ギマテカン (Sigma-Tau) ジフロモテカン (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) エルサミトルシン (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

10

20

30

【表 7】

抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (アクチノマイシンD) ドキソルビシン (アドリアマイシン) デオキシルビシン バルルビシン ダウノルビシン (ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン イダルビシン ルビダゾン プリカマイシン ボルフィロマイシン シアノモルホリノドキソルビシン ミトキサントロン(Novantron)	アモナフィド アゾナフィド アントラピラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン 硫酸ブレオマイシン(Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB マイトマイシンC MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
有糸分裂阻害薬	バクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ピンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン10 (NCI) リゾキシ (Fujisawa) ミボブリン(Warner-Lambert) セマドチン(BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エボシロンB(Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) クリプトフィシン52(Eli Lilly) ビンフルニン(Fabre) アウリスタチンPE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タキソブレキシ (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレタスタチンA4(BMS) イソホモハリコンドリン-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-バクリタキセル(Enzon) AZ10992 (Asahi) DN-5109(Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) アザエボチロンB(BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-プロドラッグ(OXiGENE) ドラスタチン-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)

10

20

【 0 1 5 1 】

30

【表 8】

アロマトラーゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストロゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペメトレキセド(Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	ノラトレキセド(Eximias) CoFactor (登録商標) (BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン(PharmaMar) グルホスファミド(Baxter International) アルブミン+32P(Isotope Solutions) チメクタシン(NewBiotics) エドトレオチド(Novartis)	マホスファミド(Baxter International) アパジコン(Spectrum Pharmaceuticals) 06-ベンジルグアニン(Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン(NuOncology Labs) イオナファルニブ(Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ(Johnson & Johnson) ペリリルアルコール(DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール(Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダール三塩酸塩(Eli Lilly) ビリコダールニクエン酸塩(Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ピパロイルオキシメチル(Titan) デプシペプチド(Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ阻害剤	ネオバスタット(Aeterna Laboratories) マリマスタット(British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
リボヌクレオシドレダクターゼ阻害剤	ガリウムマルトレート(Titan) トリアピン(Vion)	テザンタビン(Aventis) ディドックス(Molecules for Health)
TNF- α アゴニスト／アンタゴニスト	ビルリジン(Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド(Celgene)
エンドセリン-Aレセプターアンタゴニスト	アトラセンタン(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸レセプターアゴニスト	フェンレチニド(Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン(Ligand)
免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロバックスワクチン(CTL Immuno) メラノーマワクチン(CTL Immuno) p21-RAS ワクチン(GemVax)	デキソソーム療法(Anosys) ペントリックス(Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV(Progenics) 3-アレチン(Dovetail) CLL-テラ(Vasogen)

10

20

30

【 0 1 5 2 】

【表 9】

ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオールクロトリ アニセン ジェネストロール カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロビオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジェチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾン プレドニゾン アミノグルテチミド リユープロリド ゴセレリン リユープロレイン ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン(Eli Lilly)
光力学性剤	タラポルフィン(Light Sciences) セラルックス(Theratechnologies) モテキサフィン-ガドリニウム (Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド(Yeda) ルテチウム-テキサフィリン (Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)
チロシンキナーゼ阻 害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド(Sugen/Pharmacia) ZD1839(AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ(Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416(Pharmacia) SU6668(Pharmacia) ZD4190(AstraZeneca) ZD6474(AstraZeneca) バタラニブ(Novartis) PKI166(Novartis) GW2016(GlaxoSmithKline) EKB-509(Wyeth) EKB-569(Wyeth)	カハリドF(PharmaMar) CEP-701(Cephalon) CEP-751(Cephalon) MLN518(Millennium) PKC412(Novartis) フェノキソジオールO トラスツズマブ(Genentech) C225(ImClone) rhu-Mab(Genentech) MDX-H210(Medarex) 2C4(Genentech) MDX-447(Medarex) ABX-EGF(Abgenix) IMC-1C11(ImClone)

10

20

【 0 1 5 3 】

30

【表 10】

種々の剤	SR-27897 (CCK-A 阻害剤、Sanofi-Synthelabo) トクラデシン (サイクリック AMP アゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ (CDK 阻害剤、Aventis) CV-247 (COX-2 阻害剤、Ivy Medical) P54 (COX-2 阻害剤、Phytopharm) CapCell (登録商標) (CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3 アンタゴニスト、GlycoGenesys) G17DT 免疫原 (ガストリン阻害剤、Aphton) エファプロキシラル (酸素添加剤、Allios Therapeutics) PI-88 (ヘパラナーゼ阻害剤、Progen) テスミリフェン (ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences) ヒスタミン (ヒスタミンH2レセプターアゴニスト、Maxim) チアゾフリン (IMPDH 阻害剤、Ribapharm) シレンギチド (インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR キナーゼ阻害剤、Wyeth) エクシスリンド (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) AG-2037 (GART 阻害剤、Pfizer) WX-UK1 (プラスミノージェンアクチベーター阻害剤、Willex) PBI-1402 (PMN 刺激剤、ProMetic LifeSciences) ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤、Millennium) SRL-172 (T 細胞刺激剤、SR Pharma) TLK-286 (グルタチオン-S トランスフェラーゼ阻害剤、Telik) PT-100 (成長因子アゴニスト、Point Therapeutics) ミドスタウリン (PKC 阻害剤、Novartis) ブリオスタチン-1 (PKC 刺激剤、GPC Biotech) CDA-II (アポトーシスプロモーター、Everlife) SDX-101 (アポトーシスプロモーター、Salmedix) セフラトニン (アポトーシスプロモーター、ChemGenex)	BCX-1777 (PNP 阻害剤、BioCryst) ランビルナーゼ (リボヌクレアーゼ刺激剤、Alfacell) ガラルビシン (RNA 合成阻害剤、Dong-A) チラパザミン (還元剤、SRI International) N-アセチルシステイン (還元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン (NF- κ B 阻害剤、Encore) 3CPA (NF- κ B 阻害剤、Active Biotech) セオカルシトール (ビタミンDレセプターアゴニスト、Leo) 131-I-TM-601 (DNA アンタゴニスト、TransMolecular) エフロールニチン (ODC 阻害剤、ILEX Oncology) ミノドロニック酸 (破骨細胞阻害剤、Yamanouchi) インジスラム (p53 刺激剤、Eizai) アブリジン (PPT 阻害剤、PharmaMar) リツキシマブ (CD20 抗体、Genentech) ゲムツズマブ (CD33 抗体、Wyeth Ayerst) PG2 (造血プロモーター、Pharmagenesis) Immunol (登録商標) (トリクロサン洗口液、Endo) トリアセチルウリジン (ウリジンプロドラッグ、Wellstat) SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScience) TransMID-107 (登録商標) (免疫毒素、KS Biomedix) PCK-3145 (アポトーシスプロモーター、Procyon) ドラニダゾール (アポトーシスプロモーター、Pola) CHS-828 (細胞毒、Leo) トランスレーチノイン酸 (分化剤、NIH) MX6 (アポトーシスプロモーター、MAXIA) アポミン (アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology) ウロシジン (アポトーシスプロモーター、Bioniche) Ro-31-7453 (アポトーシスプロモーター、La Roche) プロスタリシン (アポトーシスプロモーター、Pharmacia)
------	--	--

10

20

30

【0154】

このタイプの組み合わせ処置を、その処置の個別の成分を、同時に、連続的に、または別個に投薬することにより達成することができる。このタイプの組み合わせ生成物は、本発明の化合物を用いる。

【0155】

アッセイ

例に記載する式 I で表される化合物を、以下に記載するアッセイにより試験し、キナーゼ阻害活性を有することを見出した。他のアッセイは、文献から知られており、当業者が容易に行うことができた (例えば、Dhanabalら、Cancer Res. 59:189-197; Xinら、J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheuら、Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunkら、Dev. Biol. 38:237-248; Gimbroneら、J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosiaら、In Vi

40

50

tro 18:538- 549を参照)。

【 0 1 5 6 】

Me t キナーゼ活性の測定

製造者のデータ (Met、活性、upstate、カタログNo.14-526) に従って、Me t キナーゼを、バキュロウイルス発現ベクター中の「N末端6Hisタグ化」組換えヒトタンパク質として、昆虫細胞 (Sf21; *S. frugiperda*) におけるタンパク質産生およびその後のアフィニティークロマトグラフィー精製のために発現させる。

【 0 1 5 7 】

キナーゼ活性を、種々の入手可能な測定システムを用いて測定することができる。シンチレーション近接法 (Sorgら、J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19)、フラッシュプレート法またはフィルター結合試験においては、基質としてのタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化を、放射性標識したATP ($^3\text{ }^2\text{P}$ -ATP、 $^3\text{ }^3\text{P}$ -ATP) を用いて測定する。阻害化合物が存在する場合には、低下した放射性シグナルを検出することができるかまたは、放射性シグナルを全く検出することができない。さらに、均一時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (HTR-FRET) および蛍光偏光 (FP) 技術を用いて、アッセイ法として用いることができる (Sillsら、J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)。

【 0 1 5 8 】

他の非放射性ELISAアッセイ法は、特異的なホスホ抗体 (ホスホ-AB) を用いる。ホスホ抗体は、リン酸化された基質にのみ結合する。この結合を、第2のペルオキシダーゼ結合抗体を用いて、化学発光により検出することができる (Rossら、2002, Biochem. J.)。

【 0 1 5 9 】

フラッシュプレート法 (Me t キナーゼ) :

用いる試験プレートは、Perkin Elmer製の96ウェルのFlashplate (登録商標) マイクロタイタープレート (カタログNo. SMP200) である。以下に記載するキナーゼ反応の成分を、アッセイプレート中にピペットする。Me t キナーゼおよび基質ポリAla-Glu-Lys-Tyr (pAGLT、6:2:5:1) を、試験物質の存在下および不存在下で、100 μl の合計容積において、放射性標識 $^3\text{ }^3\text{P}$ -ATPと共に、3時間室温にてインキュベートする。反応を、150 μl の60 mMのEDTA溶液を用いて終了させる。室温でさらに30分間インキュベートした後に、上清を、吸引しながら濾別し、ウェルを、各々の回において200 μl の0.9% NaCl溶液で3回洗浄する。結合した放射性の測定を、シンチレーション測定器 (Topcount NXT, Perkin-Elmer) により行う。

【 0 1 6 0 】

用いる最大値 (full value) は、阻害剤を伴わないキナーゼ反応である。これは、ほぼ6000~9000 cpmの範囲内にあるはずである。用いる薬理的なゼロ値は、0.1 mMの最終濃度のスタウロsporinである。阻害値 (IC50) を、RS1_MTSプログラムを用いて決定する。

【 0 1 6 1 】

ウェルあたりのキナーゼ反応条件 :

30 μl のアッセイ緩衝液

10 μl の10%のDMSOを含むアッセイ緩衝液中の試験すべき物質

10 μl のATP (最終濃度1 μM 、0.35 μCi の冷 $^3\text{ }^3\text{P}$ -ATP)

50 μl のアッセイ緩衝液中のMe t キナーゼ / 基質混合物 ; (10 ngの酵素 / ウェル、50 ngのpAGLT / ウェル)

【 0 1 6 2 】

用いる溶液 :

- アッセイ緩衝液 :

50 mMのHEPES

3 mMの塩化マグネシウム

10

20

30

40

50

3 μ M のオルトバナジウム酸ナトリウム
 3 mM の塩化マンガン (II)
 1 mM のジチオトレイトール (DTT)
 pH = 7.5 (水酸化ナトリウムを用いて調整)
 【0163】

- 停止溶液:

60 mM の Titriplex III (EDTA)

- ^{33}P -ATP: Perkin-Elmer;

- Met キナーゼ: Upstate, カタログ No. 14-526, Stock 1 μ g / 10 μ l; 比活性 954 U / mg;

- ポリ-Ala-Glu-Lys-Tyr、6:2:5:1: Sigma カタログ No. P1152

【0164】

インビボ試験

実験手順: 雌の Balb / C マウス (ブリーダー: Charles River Wiga) は、到着時に 5 週齢であった。これらを、7 日間本発明者らの維持条件に順応させた。その後、各々のマウスに、100 μ l の PBS (Ca++ および Mg++ を含まない) 中の 400 万個の TPR-Met / NIH3T3 細胞を、骨盤領域に皮下注射した。5 日後、各々の群の 9 匹のマウスが、110 μ l (範囲: 55 ~ 165) の平均腫瘍容積を有するように動物を 3 つの群に無作為に分けた。100 μ l のビヒクル (0.25% のメチルセルロース / 100 mM の酢酸緩衝液、pH 5.5) を、毎日対照群に投与し、ビヒクル (容積は同様に 100 μ l / 動物であった) に溶解した 200 mg / kg の「A56」または「A91」を、各々の場合において胃管により、毎日処置群に投与した。9 日後、対照は、1530 μ l の平均容積を有しており、実験を終了した。

【0165】

腫瘍容積の測定: 長さ (L) および幅 (B) を、Vernier キャリパーを用いて測定し、腫瘍容積を、式 $L \times B \times B / 2$ から計算した。

維持条件: ケージあたり 4 匹または 5 匹の動物、市販のマウスフード (Sniff) で飼育した。

【0166】

本明細書中、すべての温度を、 $^{\circ}\text{C}$ で示す。以下の例において、「慣用的な精製操作 (work-up)」は、以下のことを意味する: 所要に応じて水を加え、pH を所要に応じて、最終生成物の構成に依存して 2 ~ 10 の値に調節し、混合物を、酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させ、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、および / または結晶化により精製する。シリカゲル上での Rf 値; 溶離剤: 酢酸エチル / メタノール 9:1。

質量分析法 (MS):

EI (電子衝撃イオン化) M^+

FAB (高速原子衝撃) $(\text{M} + \text{H})^+$

ESI (エレクトロスプレーイオン化) $(\text{M} + \text{H})^+$

APCI-MS (大気圧化学的イオン化 - 質量分析法) $(\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0167】

HPLC 法:

方法 A:

流量: 2 ml / 分

99:01 ~ 0:100 の水 + 0.1% (容積) の TFA: アセトニトリル + 0.1% (容積) の TFA

0.0 ~ 0.2 分: 99:01

0.2 ~ 3.8 分: 99:01 0:100

3.8 ~ 4.2 分: 0:100

カラム: Chromolith Performance RP18e; 長さ 100 mm、内径 3 mm、波長: 220 nm

m

保持時間 R_t 、単位分 [min]。

【0168】

方法 B：

勾配：4.2分/流量：2ml/分

99% (A)：1% (B) - 0：100水 + 0.01% (容積) の AS (A)：アセトニトリル + 0.01% (容積) の AS (B)

0.0 ~ 0.2分：99：01

0.2 ~ 3.8分 99：01 ~ 0：100

3.8 ~ 4.2分 0：100

10

【0169】

方法 C：

勾配：4.2分/流量：2ml/分

99% (A)：1% (B) - 0：100水 + 0.05% (容積) の AS (A)：アセトニトリル + 0.04% (容積) の AS (B)

0.0 ~ 0.2分：99：01

0.2 ~ 3.8分 99：01 ~ 0：100

3.8 ~ 4.2分 0：100

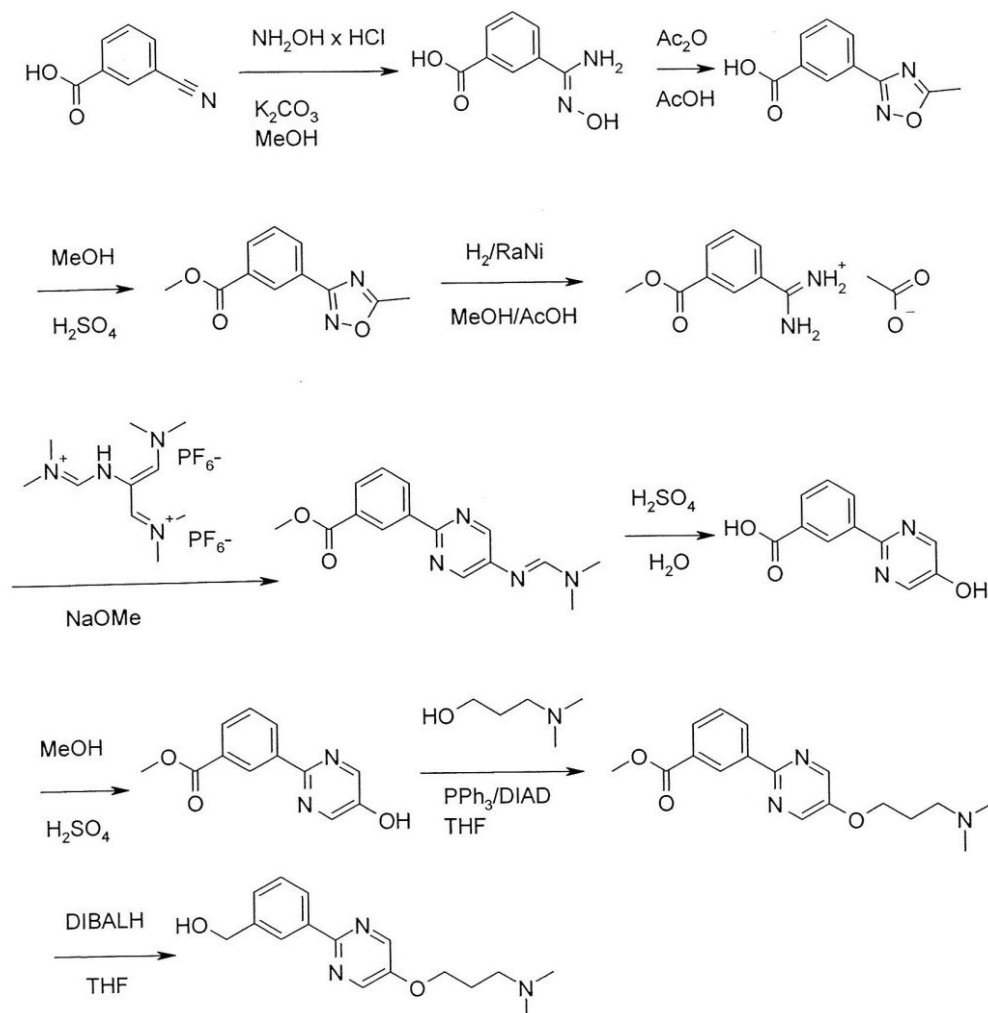
【0170】

例

20

ベンジルアルコールの調製{ 3 - [5 - (3 - ジメチルアミノプロポキシ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } メタノールの調製

【化 6】



10

20

段階 1 :

30

1382 g (10.0 mol) の炭酸カリウムを、500 g (3.40 mol) の 3-シアノ安息香酸を 8 l のメタノールに懸濁させた、30 に保持した懸濁液に、攪拌しながら分割して加える。その後、695 g (10.0 mol) の塩化ヒドロキシカルバムモニウムを、40 ~ 45 の内部温度にて、少量に分割して加える。次に、反応混合物を、沸騰にて 15 時間加熱する。反応混合物を真空において蒸発させ、残留物を水に溶解し、37% の水性塩酸を用いて酸性化する。得られた沈殿物を吸引により濾別し、水で洗浄し、真空において乾燥する：3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)安息香酸、無色結晶として；LCMS 181。

【0171】

段階 2 :

40

614 g (3.41 mol) の 3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)安息香酸、756 ml (8.0 mol) の無水酢酸および 2 l の酢酸の混合物を、118 の温度にて 14 時間加熱する。反応混合物を 6 に冷却し、吸引により濾別する。残留物を、2 l の水中に吸収させ、吸引により濾別し、水で十分に洗浄する。残留物を、エタノール/水から再結晶する：3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸、無色結晶として；m.p. 225 ; LCMS 205。

【0172】

段階 3 :

7.83 ml (147 mmol) の濃硫酸を、30.0 g (147 mmol) の 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸を 150 ml のメタノール

50

ールに懸濁させた懸濁液に加え、混合物を沸騰にて18時間加熱する。反応混合物を氷浴中で冷却し、水を加え、生成物を吸引により濾別し、水で十分に洗浄する：メチル3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート、無色結晶として；LCMS 219。

【0173】

段階4：

150mlの酢酸、150mlの水および50gの水湿潤ラネーニッケルを、327g(1.47mol)のメチル3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアートを31のメタノールに溶解した溶液に加え、混合物を室温および大気圧にて18時間水素化する。触媒を濾別し、濾液を蒸発させる。残留物をtert-ブチルメチルエーテル中に吸収させ、沸騰まで加熱し、吸引により濾別する。残留物を、真空において乾燥する：3-メトキシカルボニルベンズアミジニウムアセテート、無色結晶として；LCMS 179。

【0174】

段階5：

2.21の新たに調製した1.5Mのナトリウムメトキシド溶液を、259g(1.09mol)の3-メトキシカルボニルベンズアミジニウムアセテートおよび528g(1.08mol)の(2-ジメチルアミノ-1-[ジメチルイモニオメチル]ピニルアミノ}メチレン)ジメチルアンモニウムジヘキサフルオロホスファート(C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817の方法によって調製した)を11のメタノールに懸濁させた懸濁液に、攪拌しながら滴加する。次に、反応混合物を、40分にわたり60℃に加熱し、この温度にて30分間保持する。次に、反応混合物を、室温に冷却し、101のジクロロメタンで希釈し、各々の回において51の水で3回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、酢酸エチルから再結晶する：メチル3-[5-(ジメチルアミノメチレンアミノ)ピリミジン-2-イル]ベンゾアート、ベージュ色結晶として；m.p. 140℃；LCMS 285。

【0175】

段階6：

160ml(2.88mol)の濃硫酸を、103.5g(364mmol)のメチル3-[5-(ジメチルアミノメチレンアミノ)ピリミジン-2-イル]ベンゾアートを1.31の水に懸濁させた懸濁液に加え、混合物を沸騰にて4時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、吸引により濾別する。残留物を水で洗浄し、真空において乾燥する：3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)安息香酸、茶色を帯びた結晶として；LCMS 217。

【0176】

段階7：

32.7ml(445mmol)の塩化チオニルを、88.0g(366mmol)の3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)安息香酸を1.41のメタノールに懸濁させた懸濁液に加え、混合物を80℃にて2時間加熱する。次に、20ml(276mmol)の塩化チオニルおよび2時間後に再び10ml(138mmol)の塩化チオニルを加える。各々の追加の後、反応混合物を80℃にて2時間攪拌する。反応混合物を、真空において約300mlの容積に蒸発させる。得られた沈殿物を濾別し、真空において乾燥する：メチル3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ベンゾアート、茶色を帯びた結晶として；LCMS 231。

【0177】

段階8：

6.1g(26.5mmol)のメチル3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ベンゾアート、10.5g(39.8mmol)のトリフェニルホスフィンおよび4.76ml(39.8mmol)の3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノールを200mlのTHFに溶解した、窒素の下に保持した溶液を、氷浴中で冷却し、8.21ml(39

、8 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを、攪拌しながらゆっくりと滴加する。室温にて2時間攪拌した後、反応混合物を、真空において蒸発させる。残留物を、ジクロロメタンと飽和水性硫酸水素カリウム溶液との間で分割する。水相を分離し、飽和水性水酸化ナトリウム溶液を用いて12のpHに調整し、ジクロロメタンで2回抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、ジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー分離する：メチル3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]ベンゾアート、無色結晶として；LCMS 316。

【0178】

段階9：

水素化ジイソブチルアルミニウムをTHFに溶解した1M溶液200mlを、12.6g(40.0 mmol)のメチル3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]ベンゾアートを200mlのTHFに溶解した、窒素の下に保持した溶液に、攪拌しながら滴加する。室温にて1時間攪拌した後、10mlの飽和水性硫酸ナトリウム溶液を滴加する。得られた沈殿物を吸引により濾別し、ジクロロメタンで洗浄する。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、ジエチルエーテルおよび石油エーテルの混合物中に吸収させる。得られた沈殿物を吸引により濾別し、石油エーテルで洗浄し、真空において乾燥する：{3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]フェニル}メタノール、白色結晶として；m.p. 103~104；LCMS 288；Rt. = 1.76分(方法A)。

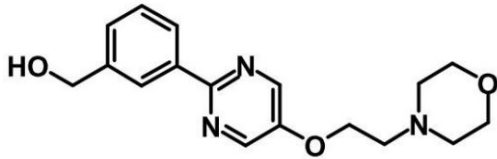
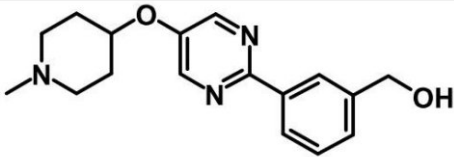
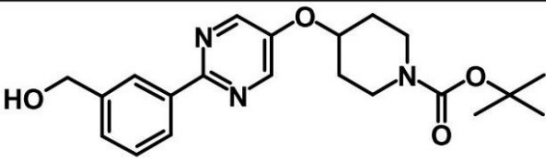
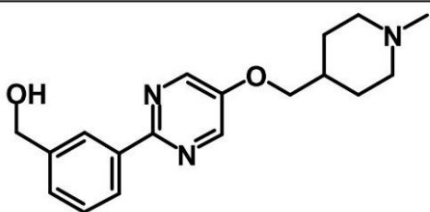
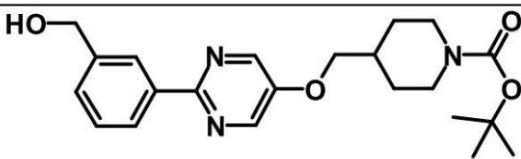
【0179】

以下のものを、同様にして調製することができる：

10

20

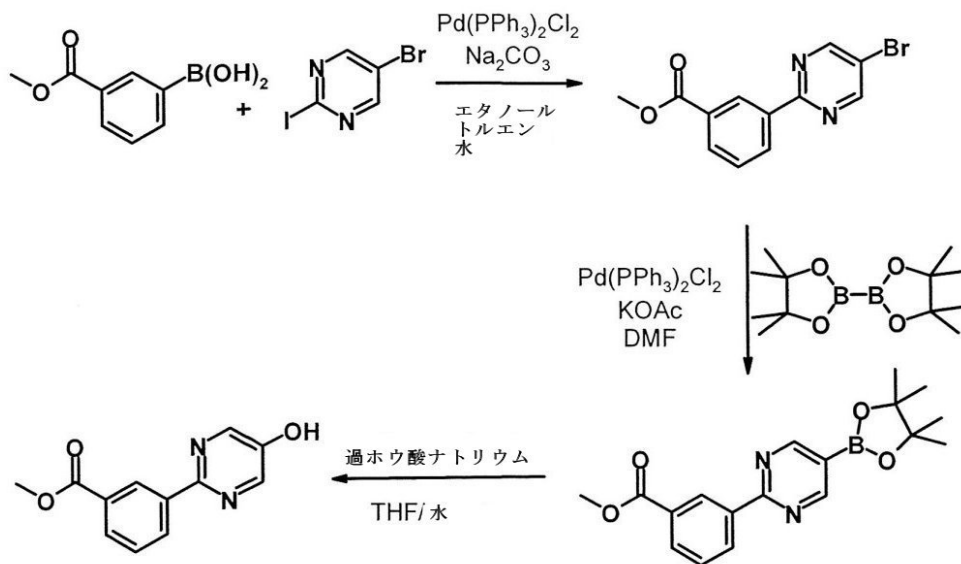
【表 1 1】

化合物番号	名称および／または構造	LCMS [M+H]	Rt. 単位分
		316	1.73 (方法 A)
		300	
		386	
		314	
		400	

【 0 1 8 0 】

メチル 3 - (5 - ヒドロキシ - ピリミジン - 2 - イル) ベンゾアートを調製するための代替の合成経路

【化 7】



10

段階 1 :

10.6 g (100 mmol) の炭酸ナトリウムを 50 ml の水に溶解した溶液を、14.5 g (50.5 mmol) の 5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジン を 50 ml のトルエンに溶解した溶液に加え、混合物を窒素の下で 80 に加温する。351 mg (0.50 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) および 9.18 g (50.0 mmol) の(3 - メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸を 75 ml のエタノールに溶解した溶液を、次に加え、得られた懸濁液を、80 にて 24 時間攪拌する。反応混合物を真空において蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルとの間で分割する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を 100 ml のメタノール中に吸収させ、5.30 g (50 mmol) の炭酸ナトリウムを加える。得られた懸濁液を、還流下で 32 時間加熱する。室温に冷却した後、残留物を吸引により濾別する。残留物をメタノールおよび水で洗浄し、真空において乾燥する：メチル 3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 -

20

30

【0181】

¹H-NMR (d₆-DMSO): [ppm] = 3.91 (s, 3H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 8.96 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.13 (s, 2H).

【0182】

段階 2 :

7.47 g (76.2 mmol) の酢酸カリウムを、7.44 g (25.4 mmol) のメチル 3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンゾアートおよび 7.26 g (27.9 mmol) のビス(ピナコラト)ジボロンを 50 ml の DMF に溶解した溶液に加え、混合物を窒素の下で 80 に加熱する。535 mg (0.76 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) を、次に加え、混合物を 80 にて 18 時間攪拌する。反応混合物を、水とジクロロメタンとの間で分割する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を tert - ブチルメチルエーテルと共に加熱し、放冷し、吸引により濾別し、tert - ブチルメチルエーテルで洗浄し、真空において乾燥する：メチル 3 - [5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル] ベンゾアート、ページユ色結晶として；

40

【0183】

¹H-NMR (d₆-DMSO): [ppm] = 1.35 (s, 12H), 3.92 (s, 3H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (dt, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 9.

50

04 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (s, 2H).

【 0 1 8 4 】

段階 3 :

1.24 g (8.09 mmol) の過ホウ酸ナトリウム四水和物を 13 ml の水に懸濁させた懸濁液を、1.93 g (5.39 mmol) のメチル 3 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ベンゾアートを 13 ml の THF に溶解した溶液に加え、得られた二相の混合物を、室温にて 18 時間撹拌する。反応混合物を濾過し、濾液を真空において蒸発させて、最初の容積の約半分とする。混合物を再び濾過し、濾液を、10 ml の 1 N 塩酸を用いて酸性化する。得られた沈殿物を吸引により濾別し、水で洗浄し、真空において乾燥する：メチル 3 - (5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) ベンゾアート、淡黄色結晶として；LCMS 231；

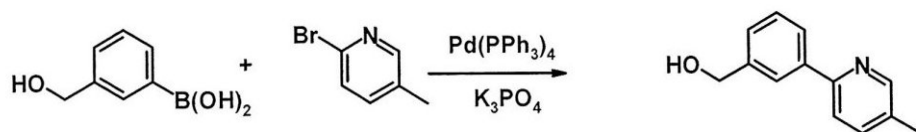
【 0 1 8 5 】

¹H-NMR (d₆-DMSO): [ppm] = 3.91 (s, 3H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.52 (dt, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 10.7 (bs, 1H).

【 0 1 8 6 】

[3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) フェニル] メタノールの調製

【化 8】

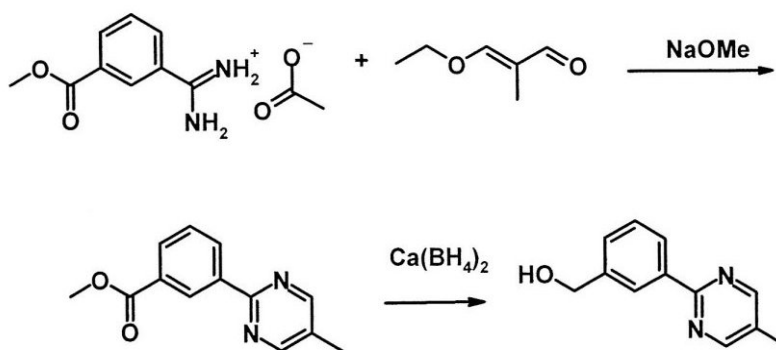


92 mg (0.08 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを、849 mg (4.0 mmol) のリン酸三カリウム、344 mg (2.0 mmol) の 2 - ブロモ - 5 - メチルピリジンおよび 304 mg (2.0 mmol) の 3 - ヒドロキシメチルベンゼンボロン酸を 12 ml のジオキサンおよび 1 ml の水に懸濁させた、窒素の下に保持した懸濁液に加え、混合物を 18 時間撹拌しながら沸騰にて加熱する。反応混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分割する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残留物を、ジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー分離する：[3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) フェニル] メタノール、帯黄色油として；LCMS 200。

【 0 1 8 7 】

[3 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) フェニル] メタノールの調製

【化 9】



段階 1 :

1.31 ml (11.0 mmol) の 3 - エトキシメタクロレインおよび 2.04 ml (11.0 mmol) のナトリウムエトキシドをメタノールに溶解した 30 % 溶液を、2.41 g (10.0 mmol) のメチル 3 - カルバムイミドイルベンゾアートアセテート

を 40 ml のメタノールに懸濁させた懸濁液に加え、得られた溶液を、50 にて 18 時間攪拌する。反応混合物を真空において蒸発させ、水を加える。得られた沈殿物を吸引により濾別し、水で洗浄し、真空において乾燥する：メチル 3 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ベンゾアート、無色結晶として；LCMS 229。

【 0 1 8 8 】

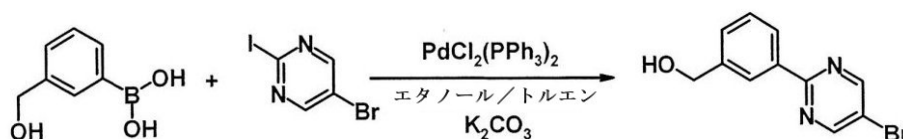
段階 2：

600 mg (5 . 4 1 mmol) の粉末状塩化カルシウムを、400 mg (10 . 6 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを 20 ml の THF に懸濁させた懸濁液に加え、混合物を、室温にて 1 . 5 時間攪拌する。751 mg (3 . 2 9 mmol) のメチル 3 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ベンゾアートを 10 ml の THF に溶解した溶液を、この懸濁液に攪拌しながら滴加し、混合物を、室温にて 18 時間攪拌する。10 ml の 1 N NaOH、水およびジクロロメタンを、反応混合物に加え、それを次に濾過する。濾液の有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、ジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー分離する：[3 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) フェニル] メタノール、無色固体として；LCMS 201。

【 0 1 8 9 】

[3 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) フェニル] メタノールの調製

【 化 1 0 】

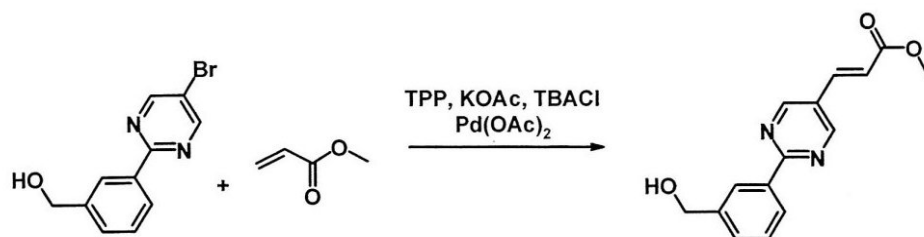


70 . 0 g (6 6 0 mmol) の炭酸ナトリウムを 325 ml の水に溶解した溶液を、95 . 0 g (3 3 2 mmol) の 5 - プロモ - 2 - ヨードピリミジンを 325 ml のトルエンに溶解した、窒素の下に保持した溶液に加え、混合物を、80 に加熱する。2 . 3 g (3 . 3 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を加え、50 . 0 g (3 2 9 mmol) の 3 - (ヒドロキシメチル) ベンゼンボロン酸を 650 ml のエタノールに溶解した溶液を、その後滴加する。反応混合物を、80 にて 18 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、濾過する。1 l の酢酸エチルおよび 1 l の水を、濾液に加える。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、2 - プロパノールから再結晶する：[3 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) フェニル] メタノール、淡黄色結晶として；m . p . 115 ~ 116 ；LCMS 265、267。

【 0 1 9 0 】

メチル (E) - 3 - [2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イル] アクリレートの調製

【 化 1 1 】



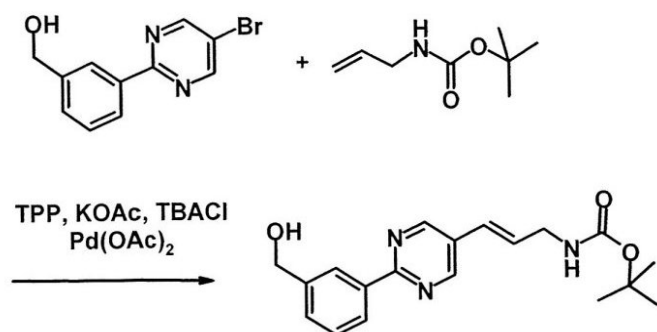
100 mg (0 . 3 8 mmol) の [3 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) フェニル] メタノールおよび 51 μl (0 . 5 6 mmol) のメチルアクリレートを、2 ml の DMF 中に懸濁させ、20 mg (0 . 0 7 5 mmol) のトリフェニルホスフィン、22

2 mg (2.26 mmol) の酢酸カリウムおよび 157 mg (0.57 mmol) の塩化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加える。反応混合物からガスを除去し、これにアルゴンを流し、17 mg (0.075 mmol) の酢酸パラジウム (II) を、アルゴン雰囲気下に加える。混合物を、80 °C にて2時間加熱する。冷却後、水を加え、その間淡灰色の沈殿物が生成する。これを吸引により濾別し、水で洗浄し、真空において乾燥する。生成物を、さらに精製せずにさらに反応させる；収量：111 mg；HPLC：Rt. = 2.42 分 (方法 A)；LC-MS：271 (M+H)。

【0191】

tert-ブチル{(E)-3-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ピリミジン-5-イル]アリル}カルバメートの調製

【化12】



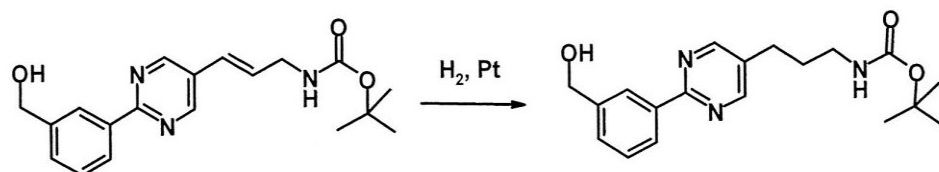
812 mg (3.06 mmol) の [3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル]メタノールおよび 722 mg (4.59 mmol) の tert-ブチル N-アリルカルバメートを、16 ml の DMF 中に懸濁させ、160 mg (0.61 mmol) のトリフェニルホスフィン、1.8 g (4.6 mmol) の酢酸カリウムおよび 1.28 g (4.59 mmol) の塩化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加える。反応混合物からガスを除去し、これにアルゴンを流し、137 mg (0.61 mmol) の酢酸パラジウム (II) を、アルゴン雰囲気下に加える。混合物を、80 °C にて2時間加熱する。冷却後、混合物を、珪藻土を通して吸引により濾別し、濾液を水に加え、2 × 100 ml の酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。生成物を、さらに精製せずにさらに反応させた。

収量：380 mg；HPLC：Rt. = 2.66 分 (方法 A)；LC-MS：342 (M+H)。

【0192】

tert-ブチル{3-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ピリミジン-5-イル]プロピル}カルバメートの調製

【化13】



280 mg (0.82 mmol) の tert-ブチル{(E)-3-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ピリミジン-5-イル]アリル}カルバメートを、10 ml の THF に溶解し、室温にて17時間、300 mg の活性炭 (5%、56%の水を含む) 上の白金と共に水素雰囲気下で振盪する。触媒を吸引により濾別し、濾液を蒸発乾固させる。収量：289 mg；HPLC：Rt. = 2.60 分 (方法 A)、LC-MS：344 (M+H)。

【0193】

{3-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}メ

10

20

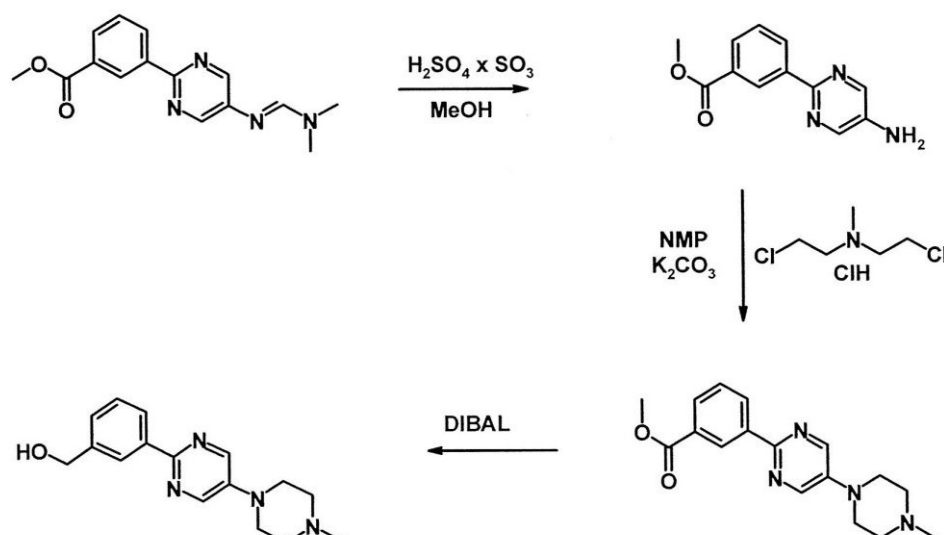
30

40

50

タノールの調製

【化 1 4】



10

段階 1 :

10.2 g (35.9 mmol) のメチル 3 - [5 - (ジメチルアミノメチレンアミノ)ピリミジン - 2 - イル] ベンゾアートを、1 l のメタノールに懸濁させる。5.3 ml (107.3 mmol) の発煙硫酸を、穏やかに冷却しながら (約 5 ~ 10) 滴加する (注、強度の発熱反応)。添加が完了した際に、混合物を、先ず RT にて 30 分間およびその後 88 の油浴温度にて攪拌する。反応を、HPLC によって追跡する。20 時間後、透明であり暗い黄色の溶液を、蒸発乾固させる。残留物を 600 ml の酢酸エチルに溶解し、2 x 150 ml の 1 N NaOH および 2 x 1 N HCl で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。

収量 : 3 g ; HPLC : Rt. = 2.17 分 (方法 A) ; LC-MS : 300 (M + H)

【 0 1 9 4 】

段階 2 :

2.5 g (10.9 mmol) のメチル 3 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イル) ベンゾアートを、10 ml の NMP に溶解し、2.59 g (18.5 mmol) の炭酸カリウムおよび 3.6 g (18.5 mmol) のビス (2 - クロロエチル) エチルアミン塩酸塩を加える。懸濁液を、120 にて 15 時間、アルゴン雰囲気下で攪拌する。その後、混合物を、140 にてさらに 12 時間攪拌する。室温に冷却した後、反応混合物を、150 ml の水中に攪拌しながら加える。得られた沈殿物を、珪藻土を通して吸引により濾別し、廃棄する。濾液を、32% NaOH を用いて pH = 14 に調整する。わずかに濁った溶液を、2 x 200 ml の酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固させ、真空において乾燥する。生成物を、さらに精製せずにさらに反応させる。

収量 : 860 mg ; HPLC : Rt. = 2.11 分 (方法 A) ; LC-MS : 313 (M + H)。

【 0 1 9 5 】

段階 3 :

860 mg (2.75 mmol) のメチル 3 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ベンゾアートを、16 ml の THF に溶解し、13.8 ml (13.8 mmol) の THF 中の 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウムを、室温にて滴加し、反応混合物を、室温にて 1 時間攪拌する。さらに 13.8 ml (13.8 mmol) の THF 中の 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウムを滴加し、反応混合物を、室温にて

50

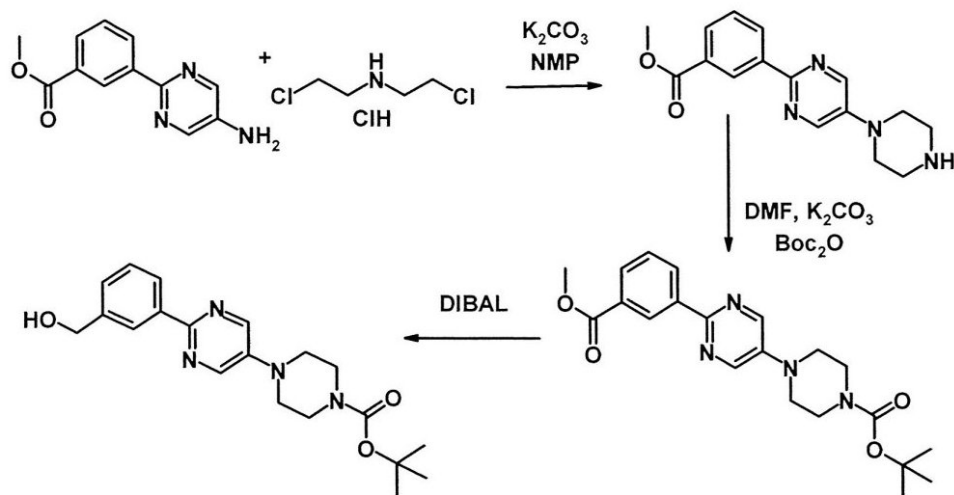
1 時間撹拌する。3 m l の飽和硫酸ナトリウム溶液を、反応混合物に氷冷しながら加える。ジクロロメタンを、ゼラチン状混合物に加え、それを次に 3 0 分間撹拌し、濾過する。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。

収量：3 0 0 m g、黄色固体。生成物を、さらに精製せずにさらに反応させる；H P L C：1 . 6 8 分（方法 A）；L C - M S：2 8 5（M + H）。

【 0 1 9 6 】

t e r t - ブチル 4 - [2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イル]
ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 化 1 5 】



段階 1：

3 . 2 g（1 3 . 9 5 m m o l）のメチル 3 -（5 - アミノピリミジン - 2 - イル）ベンゾアートを 8 0 m l の N M P に溶解し、4 . 7 3 g（2 5 . 9 6 m m o l）の塩化ビス（2 - クロロエチル）アンモニウムおよび 3 . 1 3 g（2 3 . 7 3 m m o l）の炭酸カリウムを加える。懸濁液を、1 3 0 にて 7 日間、アルゴン雰囲気下で撹拌する。反応混合物を濾過し、濾液を、1 l のジエチルエーテルに撹拌しながら加え、その間、残留物が油として沈澱する。有機相を分離し、廃棄する。5 0 0 m l の酢酸エチルおよび 2 0 0 m l の飽和炭酸水素ナトリウム溶液を、残留物に加え、有機相を分離し、水相を 5 0 0 m l の酢酸エチルで再び抽出する。有機相を混ぜ合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、さらに精製操作(work-up)せずにさらに反応させる。

収量：2 . 4 g；H P L C：R t . = 2 . 0 7 分（方法 A）；L C - M S：2 9 9（M + H）。

【 0 1 9 7 】

段階 2：

2 . 4 g（5 . 4 m m o l）のメチル 3 -（5 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - イル）ベンゾアートを、1 5 m l の D M F に溶解し、2 . 9 8 g（2 1 . 6 m m o l）の炭酸カリウムおよび 1 . 5 m l（7 . 0 m m o l）の二炭酸ジ - t e r t - ブチルを加え、混合物を室温にて 3 0 分間撹拌する。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させる。残留物を、2 0 0 m l の酢酸エチルおよび 5 0 m l の飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に吸収させる。有機相を分離し、5 0 m l の 1 N H C l で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。生成物を、さらに精製せずにさらに反応させる。

収量：1 . 1 g；H P L C：3 . 1 8 分（方法 A）；L C - M S：3 9 9（M + H）。

【 0 1 9 8 】

段階 3：

8 6 2 m g（2 . 1 6 m m o l）の t e r t - ブチル 4 - [2 -（3 - メトキシカルボニルフェニル）ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートを、1 5 m l

10

20

30

40

50

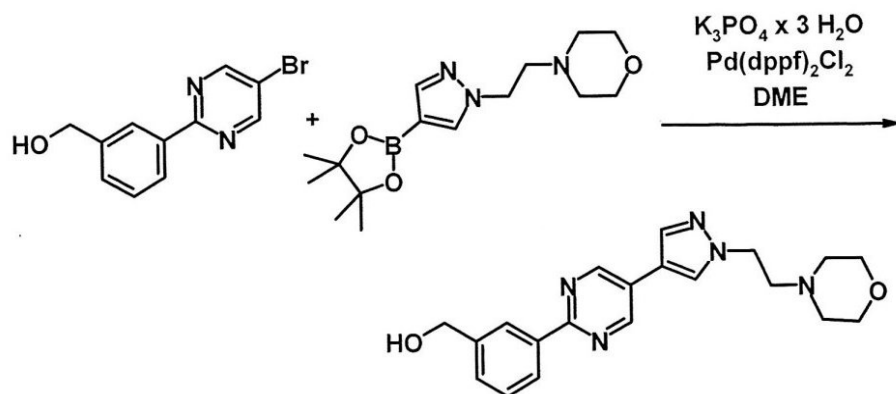
のTHFに溶解し、THF中の1M水素化ジイソブチルアルミニウム10.8ml(10.8mmol)を室温にて加える。反応混合物を、室温にて1時間攪拌する。3mlの飽和硫酸ナトリウム溶液を、反応混合物に氷冷しながら加える。30mlのジクロロメタンおよび5mlのメタノールを、ゼラチン状混合物に加え、それを次に10分間攪拌し、珪藻土を通して吸引により濾別する。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物をジクロロメタンに溶解し、濾過し、濾液を蒸発させる。生成物を、さらに精製せずにさらに反応させる；収量：677mg；HPLC：2.66分(方法A)；LC-MS：371(M+H)。

【0199】

(3-{5-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)メタノールの調製

10

【化16】



20

アルゴン雰囲気下で、2.82g(10mmol)の[3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル]メタノールを、100mlのエチレングリコールジメチルエーテルに溶解し、3.38g(10mmol)の4-{2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]エチル}モルホリンおよび4.25g(20mmol)のリン酸三カリウム三水和物を加える。反応混合物を2回排気し、アルゴンを流す。840mg(1.2mmol)の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を加え、混合物を再び排気し、アルゴンを流す。反応混合物を、80℃にて16時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈し、Celiteを通して濾過する。有機相を分離し、再び水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固させる。残留物を、イソプロパノールから再結晶する；収量：2.74g、LCMS：366(M+H)。

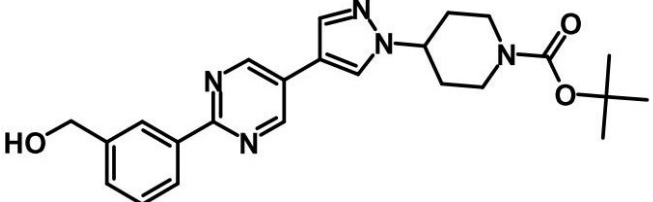
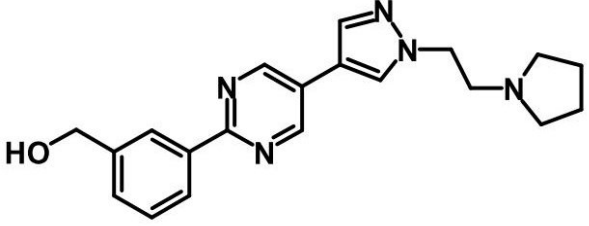
30

【0200】

以下の化合物を、同様にして調製することができる。ある場合において、粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0201】

【表 1 2】

化合物番号	名称および／または構造	LCMS [M+H]	Rt. 単位分
		436	
		350	

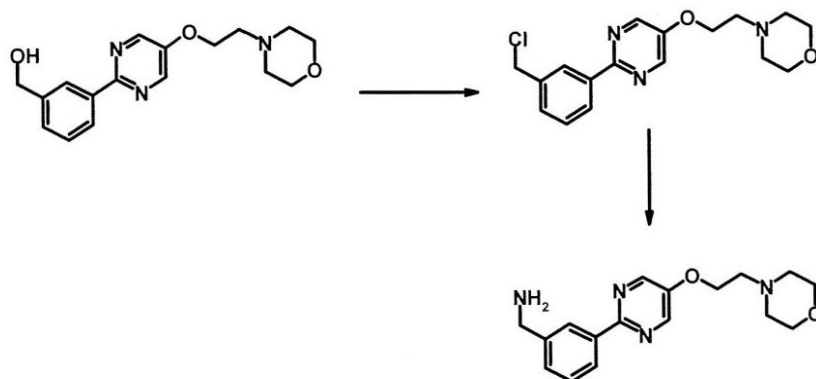
10

【 0 2 0 2 】

ベンジルアルコールからのベンジルアミンの調製

20

【化 1 7】



30

段階 1 :

16.5 ml (227 mmol) の塩化チオニルを、3.66 g (11.6 mmol) の { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } メタノールに加え、混合物を、室温にて 30 分間攪拌する。ジエチルエーテルを、反応混合物に加え、それによって沈殿物が生成する。上清をデカンテーションして除去し、残留物を、50 ml のアセトニトリルと共に攪拌し、生成した結晶を吸引により濾別し、アセトニトリルおよびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。

40

収量 : 4.0 g ; 淡いベージュ色の結晶 ; Rt . 2.24 分 (方法 A) ; LCMS : 334 (M + H) 。

【 0 2 0 3 】

段階 2 :

587 mg (2.70 mmol) のイミノジカルボン酸ジ - tert - ブチルを、10 ml のエチルメチルケトンに溶解し、2.64 g (8.10 mmol) の炭酸セシウムを加え、混合物を、90 分間攪拌する。1.0 g (2.70 mmol) の 4 - { 2 - [2 - (3 - クロロメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イルオキシ] エチル } モルホリンおよび 29 mg (0.22 mmol) のヨウ化リチウムを、その後加える。反応混合物を、室温

50

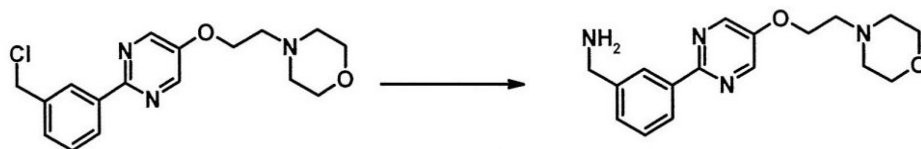
にて16時間および70℃にて6時間撹拌する。反応混合物を濾過し、残留物を酢酸エチルで洗浄し、濾液を蒸発させ、酢酸エチルに溶解する。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。5 ml のジオキサンおよび5 ml のジオキサン中の4 N HCl を、粗生成物に加え、混合物を室温にて撹拌する。沈殿物が生成し、有機相をデカンテーションして除去し、残留物を水に溶解する。水相を酢酸エチルで洗浄し、32%水酸化ナトリウム溶液を用いてpH 12に調整し、酢酸エチルで2回抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。

収量：510 mg；Rt. = 1.52分；LCMS 315 (M+H)。

【0204】

代替の合成経路：

【化18】

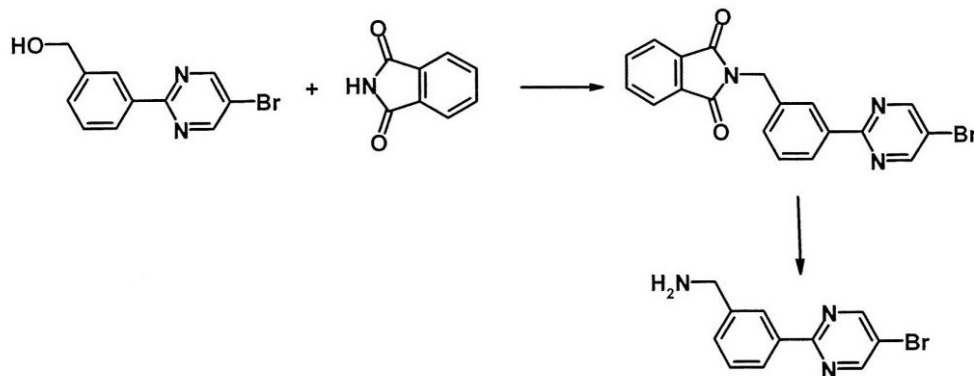


5.20 g (14.0 mmol) の4-{2-[2-(3-クロロメチルフェニル)ピリミジン-5-イルオキシ]エチル}モルホリンを、36 ml の25%アンモニア溶液および36 ml のn-ブタノールに溶解する。反応混合物を、マイクロ波中で120℃にて20分間照射する。有機相を分離し、水相を再びブタノールで抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ブタノールを減圧下で蒸留して除去し、その後生成物を高度の真空において乾燥する。生成物を、さらに精製せずにさらに反応させた；収量：2.26 g。

【0205】

ベンジルアルコールからのベンジルアミン調製のための代替合成

【化19】



段階1：

5.0 g (18.9 mmol) の[3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル]メタノールおよび3.05 g (20.7 mmol) のフタルイミドを、150 ml のTHFに溶解し、6.9 g (20.7 mmol) のポリマー結合トリフェニルホスフィン(3 mol/g)を加え、混合物を、室温にて15分間振盪する。その後、4.78 g (20.7 mmol) のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルを加え、室温にて窒素雰囲気下で18時間振盪する。反応混合物を濾過し、残留物をDMFおよびDMF/メタノールで激しく洗浄し、濾液を蒸発させる。残留物を酢酸エチル中に吸収させ、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させる。残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する；HPLC：Rt. = 3.41分(方法A)、LCMS：394/396 (M+H)。

【0206】

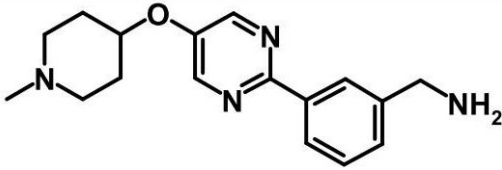
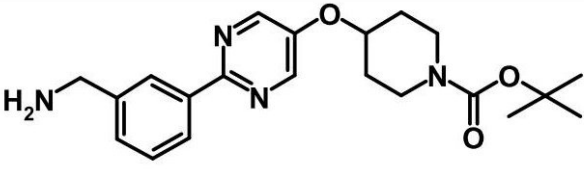
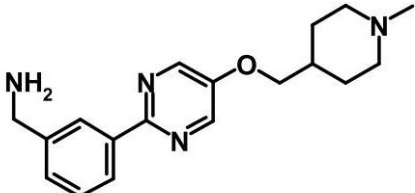
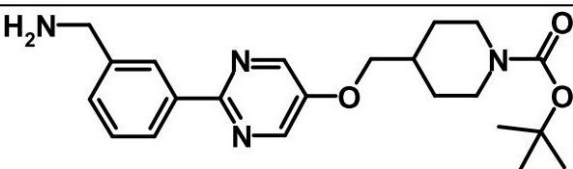
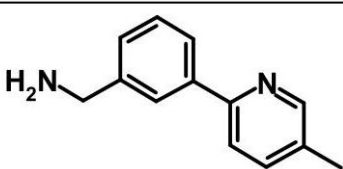
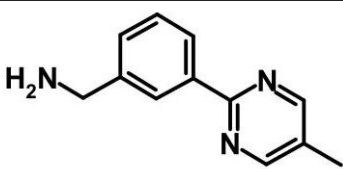
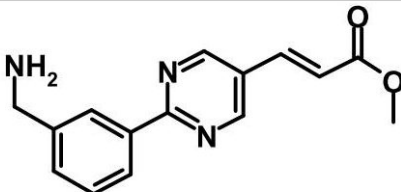
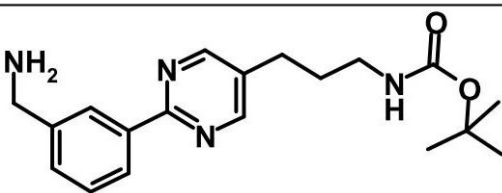
段階 2 :

60 ml のエタノールを、段階 1 からの生成物に加え、5 当量のヒドラジン水和物を加える。反応混合物を、70 °C にて 18 時間攪拌し、蒸発させ、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に吸収させる。有機相を分離し、乾燥し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する；HPLC：R_t = 2.11 分（方法 A）、LCMS：264 / 266（M + H）。

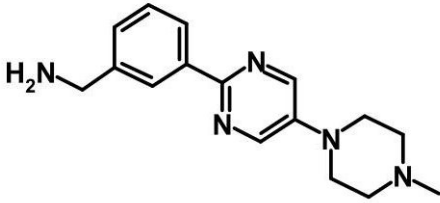
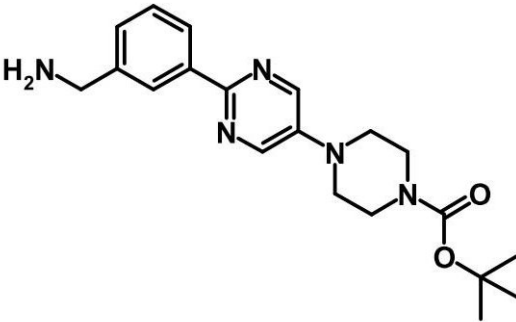
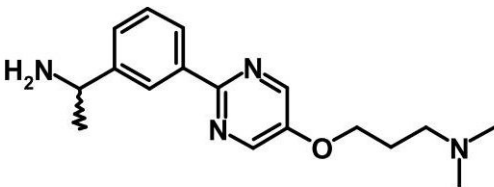
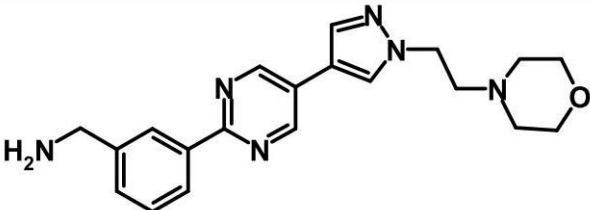
【0207】

以下のベンジルアミンを、記載した手順と同様にして調製する：

【表 13】

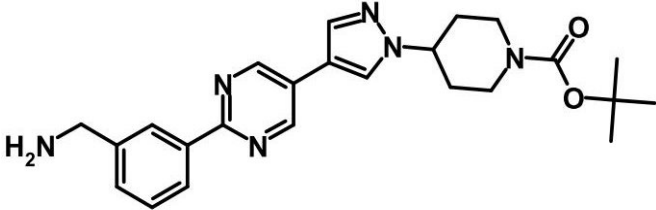
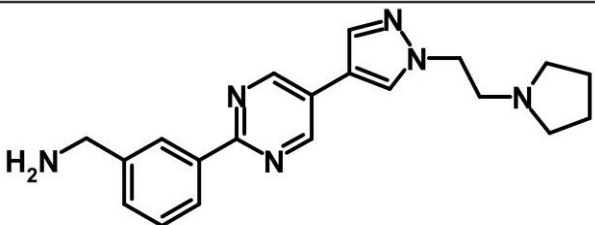
化合物番号	名称および／または構造	LCMS [M+H]	Rt. 単位分
		299	
		385	
		313	
		399	
		199	
		200	
		270	
		343	

【表 1 4】

		284	
		370	
		301	
		365	

【 0 2 0 9 】

【表 1 5】

		435	
		349	

【 0 2 1 0 】

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン
- 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ

10

20

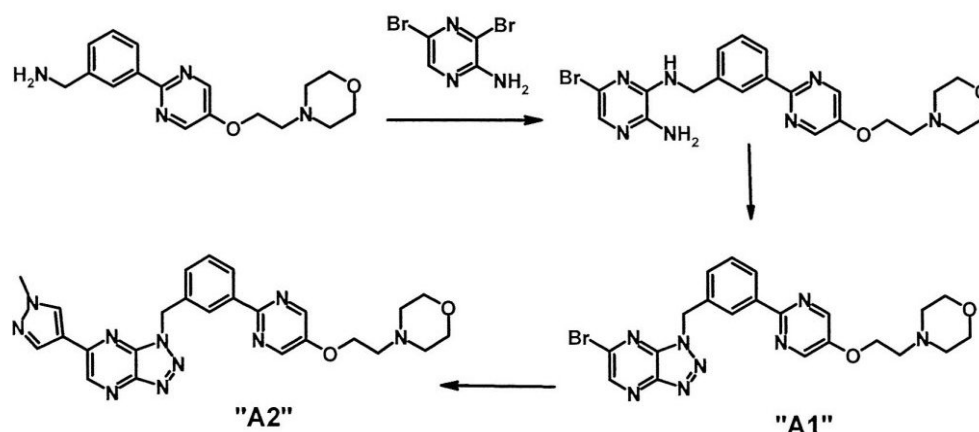
30

40

50

ロ[4, 5 - b]ピラジン(「A2」)の調製

【化20】



10

段階1:

800 μ l のジイソプロピルエチルアミンを、400 mg (1.27 mmol) の 3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジルアミンに加える。319 mg (1.26 mmol) の 2-アミノ-3,5-ジブロモピラジンを、この懸濁液に加え、反応混合物を、130 にて5時間撹拌する。ジクロロメタンおよび水を、茶色の反応溶液に加え、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する。

20

収量: 396 mg の茶色油; Rt. = 2.20 分(方法A)、LC-MS: 487 (M+H)。

【0211】

段階2:

396 mg (0.81 mmol) の 5-ブromo-N*3*-{3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル}ピラジン-2,3-ジアミンを、7 ml の水/酢酸 1:1 に溶解する。562 mg (8.14 mmol) の亜硝酸ナトリウムを 3.5 ml の水に溶解した溶液を、このオレンジ色の溶液にゆっくりと滴加する。この添加の間、温度は 22 から 26 に上昇する。混合物を、室温にて1時間撹拌する。混合物を、その後 65 の内部温度にて4時間撹拌する。

30

【0212】

反応混合物を蒸発させ、残留物を水に溶解し、固体の炭酸水素ナトリウムを用いて中和する。茶色の油が沈殿する。後者を、酢酸エチルおよび少量のメタノールの混合物で抽出する。有機相を乾燥し、蒸発させる。

粗生成物のいくつかを、分取 HPLC によって精製し、残りをさらに精製せずにさらに反応させ、6-ブromo-1-{3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル}-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピラジンを得る; 生成物は、TFA 塩の形態にある;

40

【0213】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.05 (b, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.58 (b, 2H), 3.98 (b, 2H), 3.1-3.8 (b, 8H)。

【0214】

段階3:

アルゴン雰囲気下で、225 mg (0.24 mmol) の 6-ブromo-1-{3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル}-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピラジンを、5 ml のエチレングリコールジメチルエーテルに溶解し、102 mg (0.48 mmol) のリン酸三カリウム三水和物および

50

55 mg (0.26 mmol) の 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを加える。反応混合物を排気し、アルゴンを 2 回流す。14 mg (0.02 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を加え、混合物を再び排気し、アルゴンを流す。反応混合物を、80 にて 16 時間撹拌する。10 ml の水を反応混合物に加え、その間油が沈殿する。これをジクロロメタンで、および約 10 % の MeOH を含むジクロロメタンで抽出し、水相を、32 % NaOH を用いて pH 14 に調整し、ジクロロメタンで再び抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、分取 HPLC によって精製し、42 mg の 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン (「 A2 」) を得る；生成物は、TFA 塩の形態にある；
Rt. = 2.26 (方法 A)、LCMS: 499 (M + H)；

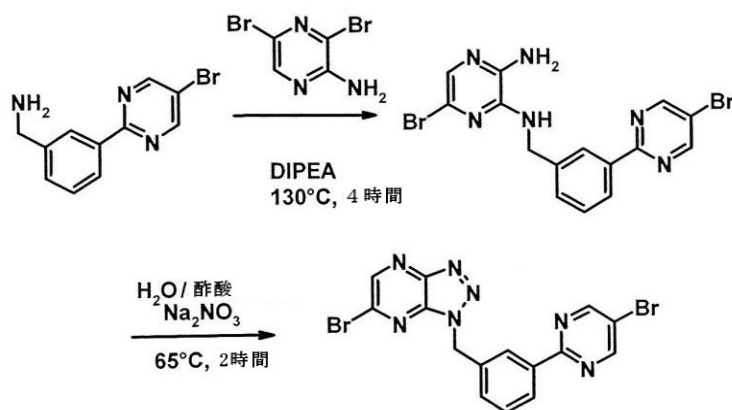
【0215】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.01 (b, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.57 (b, 2H), 3.98 (b, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.1-3.8 (b, 8H).

【0216】

6 - ブロモ - 1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン (「 B1 」) の調製

【化21】



段階 1：

50 ml (294 mmol) の N - エチル - N , N - ジイソプロピルアミンを、17.2 g (55.3 mmol) の 3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジルアミンおよび 14.3 g (55.3 mmol) の 2 - アミノ - 3 , 5 - ジブロモピラジンに加える。反応混合物を、130 にて 4 時間撹拌する。溶液を濾過し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。

収量：24.85 g、HPLC: R_t = 3.14 分 (方法 B)、LC-MS: [M + H]⁺ = 437。

【0217】

段階 2：

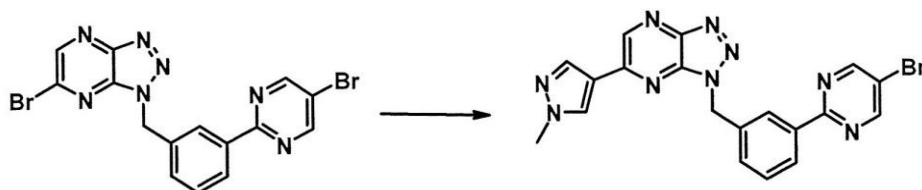
23.9 g (43.7 mmol) の 5 - ブロモ - N ' 3 ' - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] ピラジン - 2 , 3 - ジアミンを、240 ml の水および 240 ml の酢酸 (96 %) に溶解し、240 ml の水に溶解した 30.1 g (437 mmol) の亜硝酸ナトリウムを加える。混合物を、室温にて 1 時間および 65 にて 4 時間撹拌する。反応混合物を冷却し、残留物を吸引により濾別する。残留物をエーテルと共に撹拌し、精製せずにさらに反応させる。

収量：15.5 g、HPLC: R_t = 3.28 分 (方法 C)、LC-MS: [M + H]⁺ = 448。

【 0 2 1 8 】

1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン (「 B
2 」) の調製

【 化 2 2 】



10

2.00 g (3.67 mmol) の 6 - ブロモ - 1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン -
2 - イル) ベンジル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン、840
mg (4.04 mmol) の 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3
, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールおよび 778 mg (7.34 m
mol) の炭酸ナトリウムを、3.7 ml (204 mmol) の水および 15 ml の N ,
N - ジメチルホルムアミドに懸濁させ、ガスを除去し、排気し、窒素を多数回流す。25
7 mg (0.367 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I
) を加え、混合物を再び排気し、窒素を流す。反応混合物を、80 にて 24 時間撹拌す
る。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、蒸発させる。残留物をイソプロパノール 20

HPLC : $R_t = 2.96$ 分 (方法 A)、LC-MS : $[M+H]^+ = 448 / 450$ 、
 $R_t = 2.36$ 分 (方法 C) ;

【 0 2 1 9 】

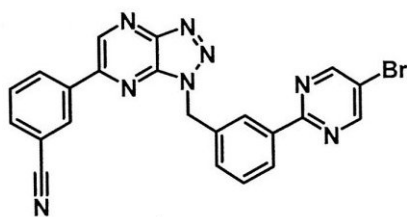
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] 9.19 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.5
2 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.9$, 1H), 7.64 (d, $J=7.7$, 1H), 7.55 (t, $J=7.$
7, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

【 0 2 2 0 】

以下の化合物を、同様にして調製する。

3 - { 3 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 3 H - 1 , 2 , 3 -
トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - イル } ベンゾニトリル (「 B 3 」) 30

【 化 2 3 】

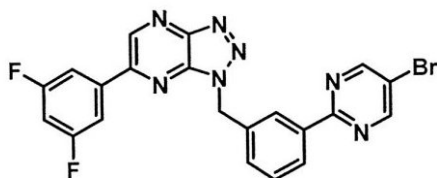


HPLC : $R_t = 3.34$ 分 (方法 A)、LC-MS : $[M+H]^+ = 469 / 471$; 40
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] 9.07 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.3
3 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (m,
1H), 2.54 (s, 2H).

【 0 2 2 1 】

1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (3 , 5 - ジフルオロ
フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン (「 B 4 」)

【化 2 4】



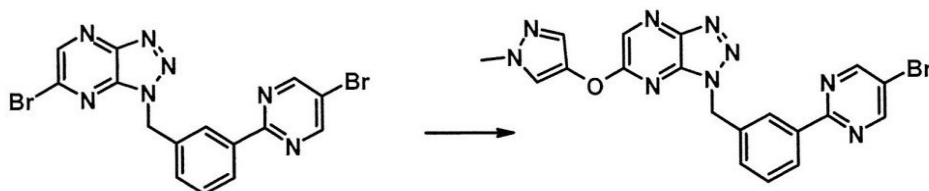
HPLC: $R_t = 3.56$ 分 (方法 A)、LC-MS: $[M+H]^+ = 480 / 482$ 。

【0222】

1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン
(「B5」) の調製

10

【化 2 5】



20

500 mg (0.932 mmol) の 6 - ブロモ - 1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン
- 2 - イル) ベンジル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン、21
3 mg (1.03 mmol) の 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 ,
3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールおよび 396 mg (1.86
mmol) のリン酸三カリウム三水和物を、20 ml のエチレングリコールジメチルエー
テルに懸濁させ、ガスを除去し、排気し、窒素を多数回流す。65.4 mg (0.093
mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (15.2% の P
d) を加え、混合物を再び排気し、窒素を流す。反応混合物を、80 にて 24 時間攪拌
する。反応混合物を濾過し、水を濾液に加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を
硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーター中で減圧下で蒸発させ、シリカゲル
上でカラムクロマトグラフィー的に (column-chromatically) 精製する。

30

収量: 38 mg、HPLC: $R_t = 2.96$ 分 (方法 C)、LC-MS: $[M+H]^+ = 464 / 466$;

【0223】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] 9.06 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.3
2 (d, $J=7.4$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.6$, 1H), 7.54 (t, $J=7.$
6, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

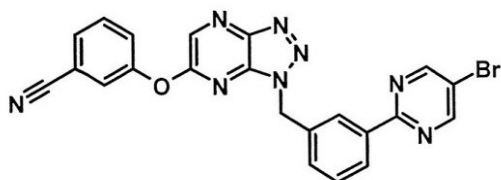
【0224】

以下の化合物を、同様にして調製する:

3 - { 3 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 3 H - 1 , 2 , 3 -
トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - イルオキシ } ベンゾニトリル (「B6」)

40

【化 2 6】



粗生成物を、分取 HPLC によって精製する。

HPLC: $R_t = 3.25$ 分 (方法 A)、LC-MS: $[M+H]^+ = 485 / 487$;

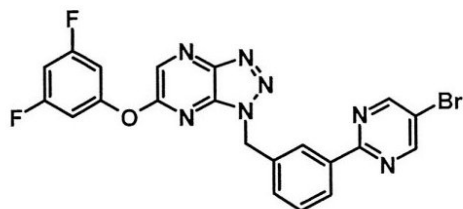
50

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 9.06 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, $J=7.8$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=1.5$, 7.2, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 5.82 (s, 2H).

【0225】

1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン (「 B 7 」)

【化27】



10

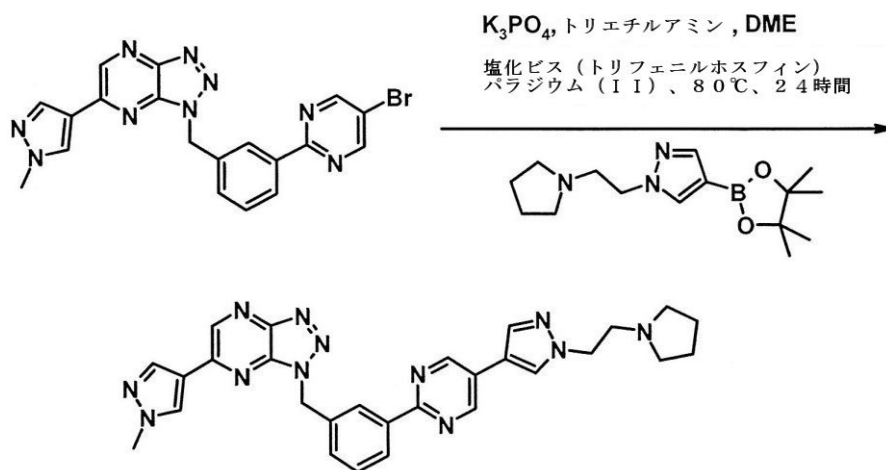
HPLC: $R_t = 3.52$ 分 (方法 A)、LC-MS: $[M+H]^+ = 495 / 497$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 9.06 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.87 (s, 2H).

【0226】

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - { 5 - [1 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } ベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン塩酸塩 (「 A 2 4 」) の調製

20

【化28】



30

50 mg (0.104 mmol) の 1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン、51.5 mg の 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールおよび 44.0 mg (0.207 mmol) のリン酸三カリウム三水和物を、2 ml のエチレングリコールジメチルエーテルに懸濁させ、ガスを除去し、排気し、窒素を多数回流す。7.3 mg (0.010 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (15.2% の Pd) および 1.5 μl のトリエチルアミンを加え、混合物を再び排気し、窒素を流す。反応混合物を、80 にて 24 時間攪拌する。反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水を加える。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。その後、混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸留して除去する。水相をジクロロメタンで再び抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させる。2 種の残留物を、分取 HPLC によって一緒に精製する。残留物をメ

40

50

タノールに溶解し、メタノール性HClを加え、混合物をGenevac中で蒸発させる。生成物は、塩酸塩の形態にある。

HPLC: $R_t = 2.36$ 分 (方法A)、LC-MS: $[M+H]^+ = 533$;

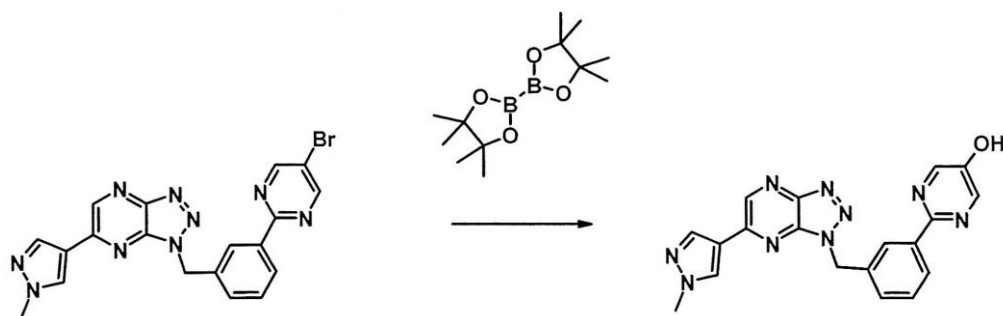
【0227】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] 10.13 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.8$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.8$, 1H), 7.55 (t, $J=7.7$, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.60 (t, $J=6.2$, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (t, $J=6.1$, 2H), 3.52- 1.19 (m, 8H).

【0228】

2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ
ロ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - オール (「 B
8 」) の調製

【化29】



800 mg (1.66 mmol) の 1 - [3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジンを、10 ml の THF および 1 ml の DMF に懸濁させ、515 mg (1.99 mmol) のビス(ピナコラト)ジボロンおよび 488 mg (4.97 mmol) の酢酸カリウムを加える。反応混合物を排気し、アルゴンを多数回流す。16.3 mg (0.023 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を加え、混合物を再び排気し、アルゴンを流す。反応混合物を、80 にて24時間攪拌する。出発物質の反応が完了した際に、255 mg (1.656 mmol) の過ホウ酸ナトリウム三水和物および 2 ml の水を、反応混合物に加え、それを次に室温にて24時間攪拌する。反応混合物を吸引により濾別し、酢酸エチルで洗浄する。濾液を、その後 NaOH 溶液を用いて pH 12 に調整し、酢酸エチルで抽出する。水相を、塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで2回抽出する。混ぜ合わせた有機相を次に硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させる。

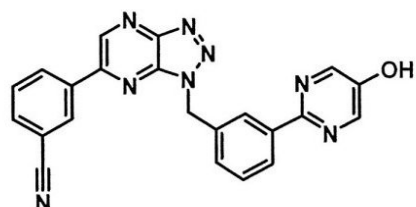
収量: 320 mg、HPLC: $R_t = 2.42$ 分、LC-MS: $[M+H]^+ = 385$ 。

【0229】

以下のものを、同様にして調製する:

2 - { 3 - [3 - (3 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 3 H - 1 , 2
 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - イル } ベンゾニトリル (「 B 9 」)

【化30】



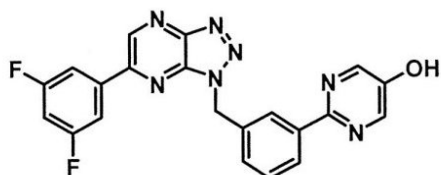
HPLC: $R_t = 2.81$ 分 (方法A)、LC-MS: $[M+H]^+ = 407$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 10.95 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (d, $J=8.1$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.24 (d, $J=7.8$, 1H), 8.09 (d, $J=7.7$, 1H), 7.84 (t, $J=7.9$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$, 1H), 7.49 (t, $J=7.7$, 1H), 6.17 (s, 2H).

【0230】

2 - { 3 - [6 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - オール (「 B 1 0 」)

【化31】



10

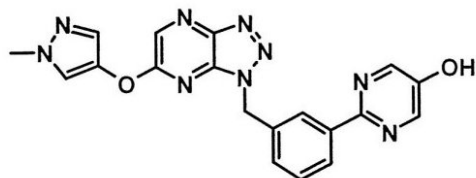
HPLC: $R_t = 2.97$ 分 (方法 A)、LC-MS: $[M+H]^+ = 418$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 10.59 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, $J=7.8$, 1H), 8.11 (d, $J=6.7$, 2H), 7.58 (d, $J=7.7$, 1H), 7.53 (d, $J=9.1$, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.16 (s, 2H).

【0231】

2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - オール (「 B 1 1 」)

【化32】



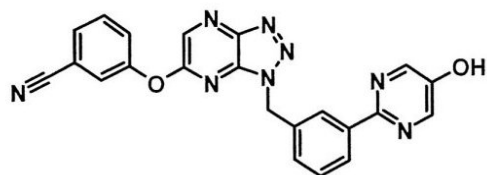
20

LC-MS: $[M+H]^+ = 402$ 。

【0232】

3 - { 3 - [3 - (5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - イルオキシ } ベンゾニトリル (「 B 1 2 」)

【化33】



30

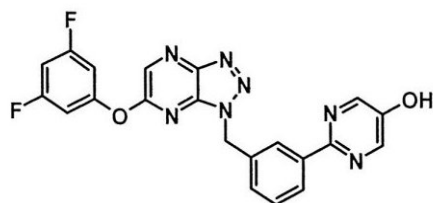
LC-MS: $[M+H]^+ = 423$ 。

【0233】

2 - { 3 - [6 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - オール (「 B 1 3 」)

40

【化 3 4】

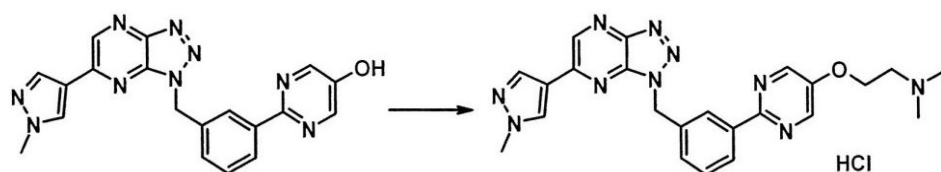


LC-MS: $[M+H]^+ = 434$ 。

【0234】

ジメチル - [2 - (2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - イルオキシ) エチル] アミン塩酸塩 (「 B 1 4 」) の調製

【化 3 5】



77.9 mg (0.234 mmol) のポリマー結合トリフェニルホスフィン、5 ml のテトラヒドロフランおよび 1 ml の N,N-ジメチルホルムアミド中の 60.00 mg (0.156 mmol) の 2 - { 3 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イルメチル] フェニル } ピリミジン - 5 - オールおよび 15.6 μl (0.156 mmol) の 2 - (ジメチルアミノ)エタノールに加える。その後、この反応混合物を排気し、窒素を流し、5 分間振盪する。53.8 mg (0.234 mmol) のジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレートに反応混合物に加え、それを次に再び排気し、窒素を流す。バッチを、RT にて 4 時間振盪する。15.6 μl (0.156 mmol) の 2 - (ジメチルアミノ)エタノール、77.9 mg (0.234 mmol) のポリマー結合トリフェニルホスフィンおよび 53.8 mg (0.234 mmol) のジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレートを、その後再び加え、混合物を 24 時間振盪した。反応混合物を、Celite を通して吸引により濾別し、DMF で洗浄する。濾液を、その後減圧下で蒸発させ、分取 HPLC によって精製する。残留物をメタノールに溶解し、メタノール性 HCl を加え、混合物を Genevac 中で蒸発させる。生成物は、塩酸塩の形態にある。

【0235】

収量: 20 mg、HPLC: $R_t = 2.20$ 分 (方法 A)、LC-MS: $[M+H]^+ = 457$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.8$, 1H), 7.57 (d, $J=7.7$, 1H), 7.52 (t, $J=7.7$, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.60-4.56 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (t, $J=4.7$, 2H), 2.86 (d, $J=4.8$, 6H)。

【0236】

以下の化合物を、同様にして調製する:

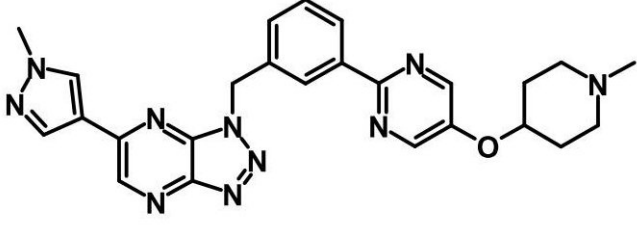

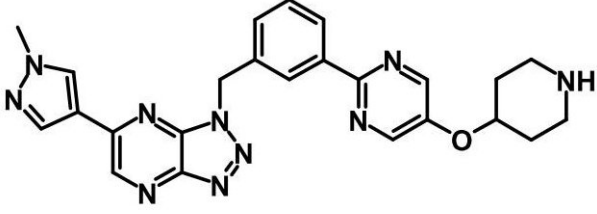
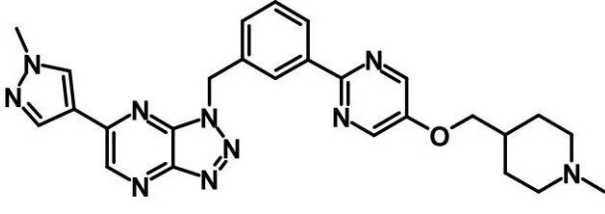
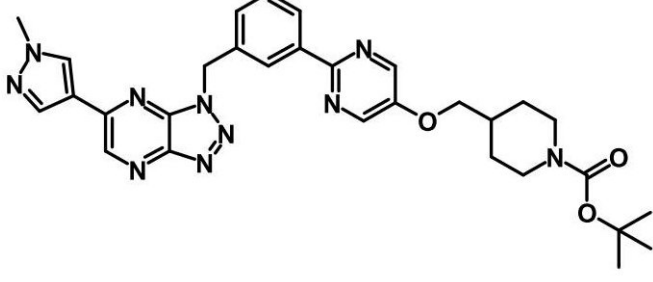
10

20

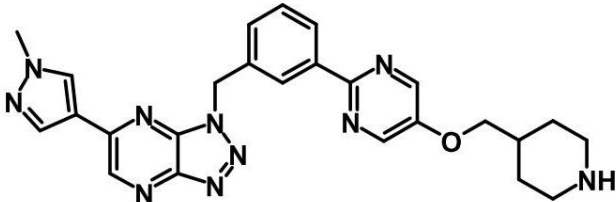
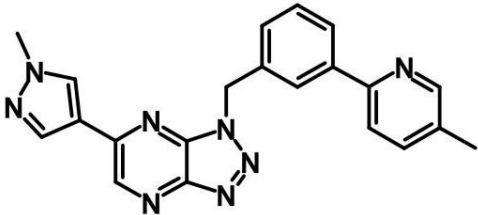
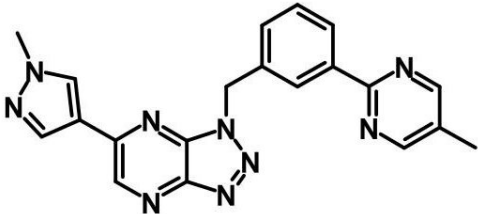
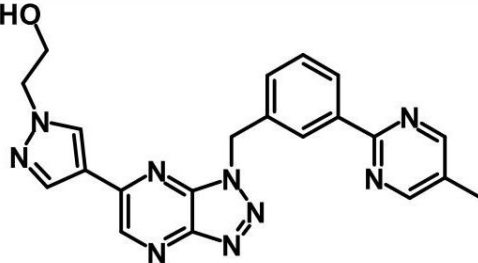
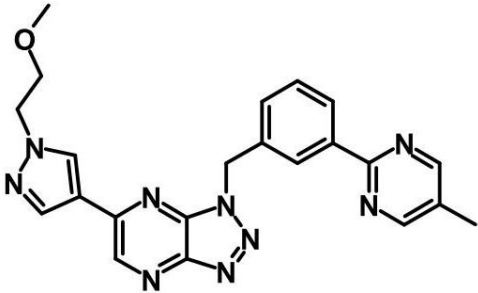
30

40

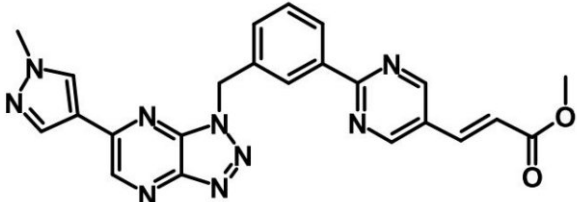
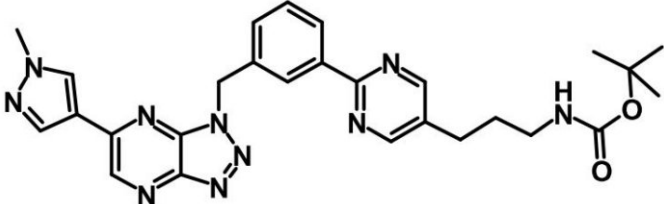
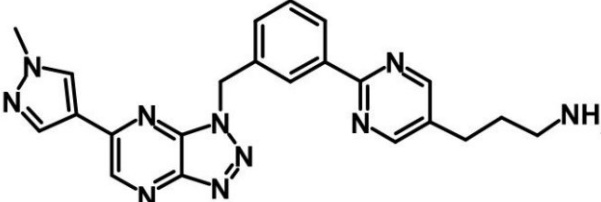
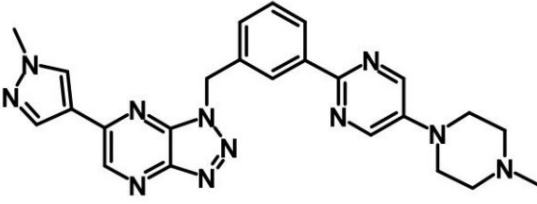
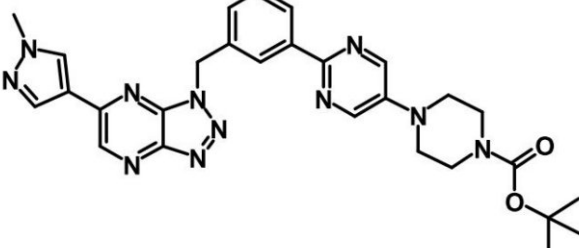
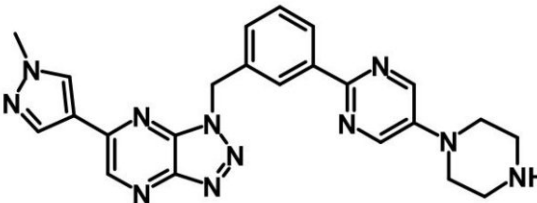
【表 16】

化合物番号	名称および／または構造	LCMS [M+H]	HPLC Rt. 単位分
"A4"		483	
"A5"		569	
"A6"	 塩酸塩	469	2.24 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.8, 1H), 7.57 (d, J=7.6, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.25 (d, J=13.5, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (d, J=12.4, 2H)			
"A7"		497	
"A8"		583	

【表 1 7】

"A9"	 <p>塩酸塩</p>	483	2.31 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.56 (d, J=7.8, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.09 (d, J=6.3, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (dd, J=11.1, 26.7, 2H), 2.89 (t, J=11.8, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.51 (dd, J=12.0, 22.2, 2H)			
"A10"		383	
"A11"		384	
"A12"		414	
"A13"		428	

【表 18】

"A14"		454	
"A15"		527	
"A16"		427	
"A17"		468	
"A18"		554	
"A19"		454	

【 0 2 3 9 】

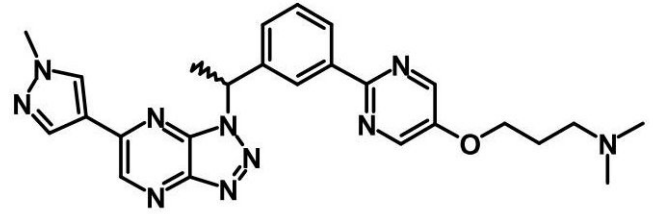
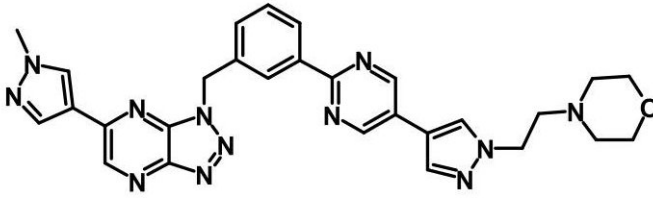
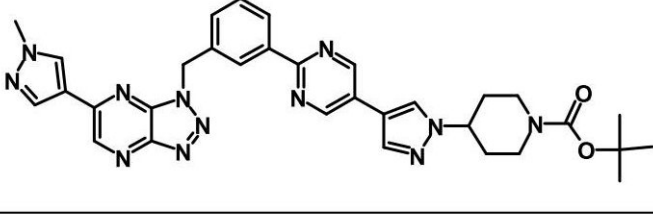
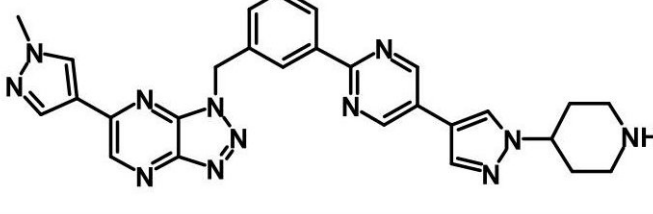
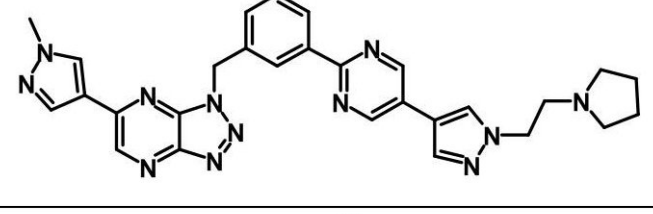
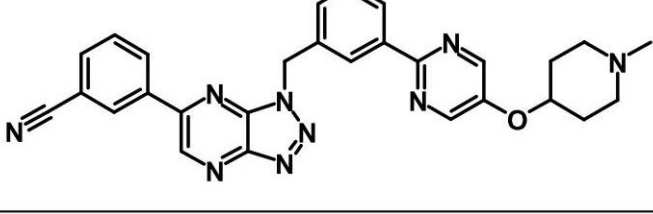
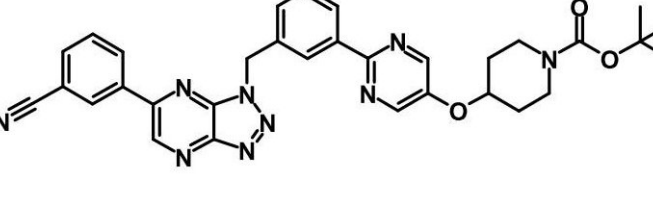
10

20

30

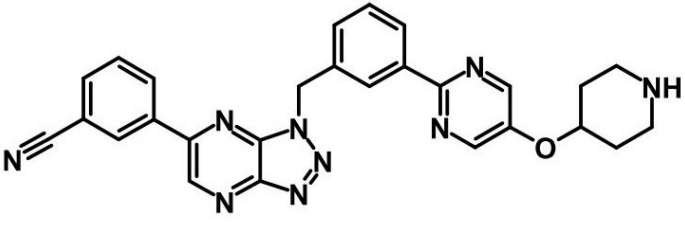
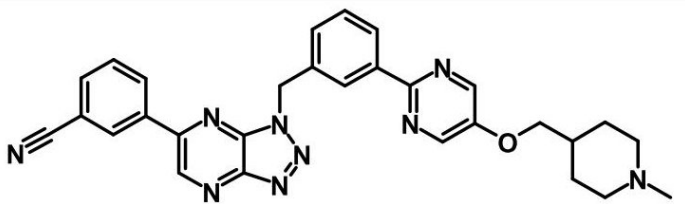
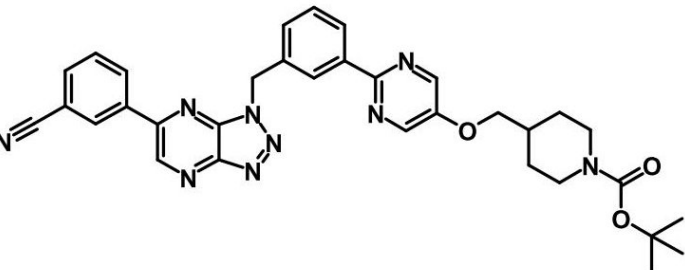
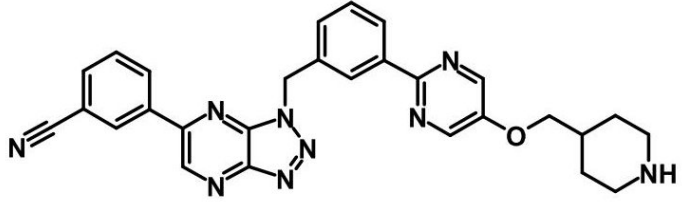
40

【表 19】

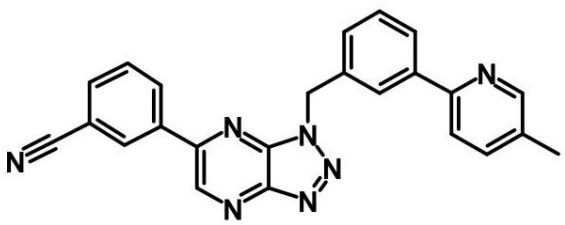
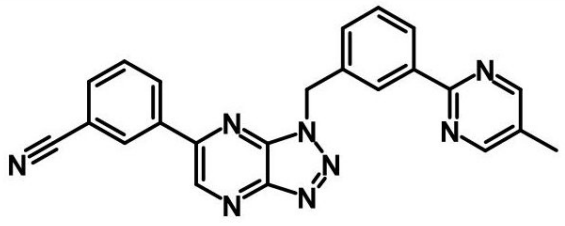
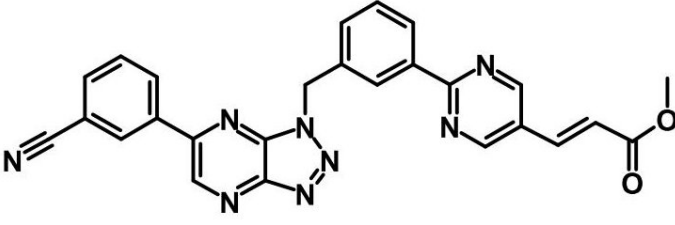
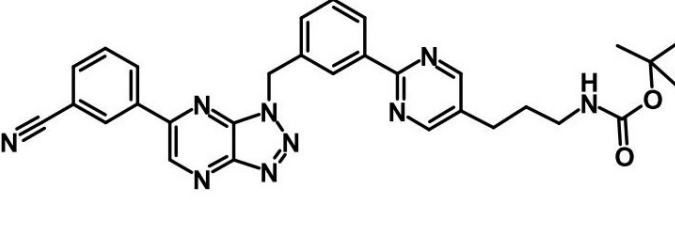
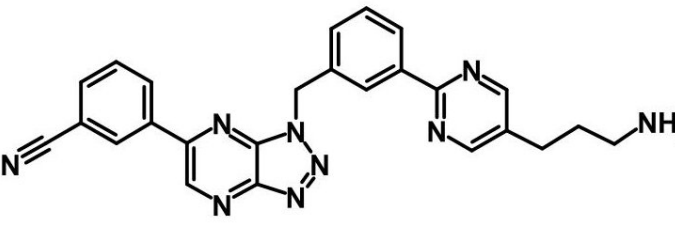
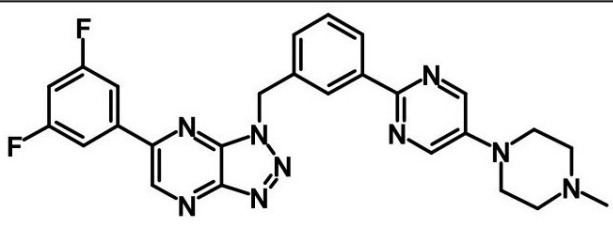
"A20"		485	
"A21"		549	
"A22"		619	
"A23"		519	
"A24"		533	
"A25"		504	
"A26"		590	

【 0 2 4 0 】

【表 20】

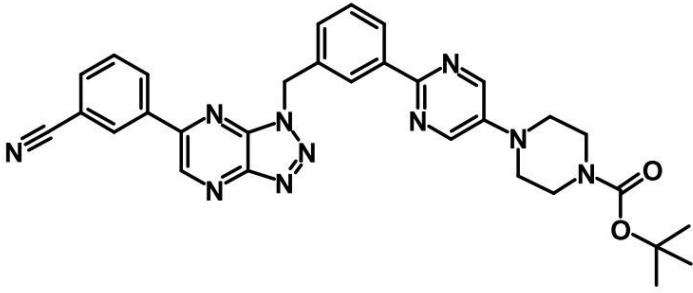
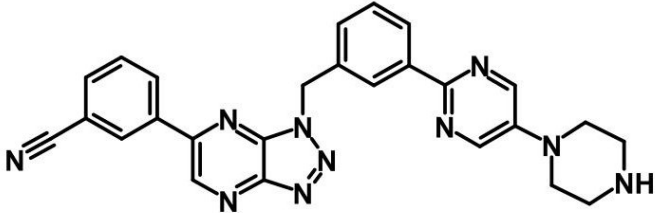
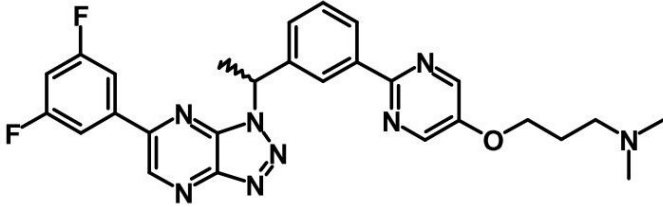
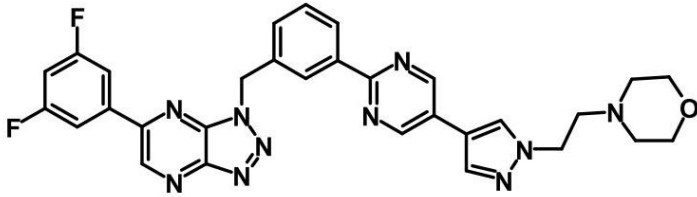
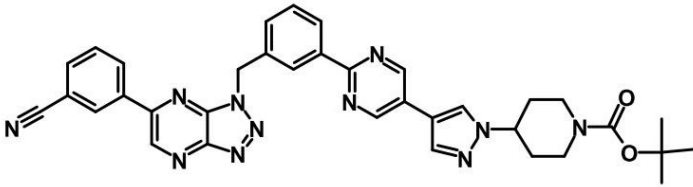
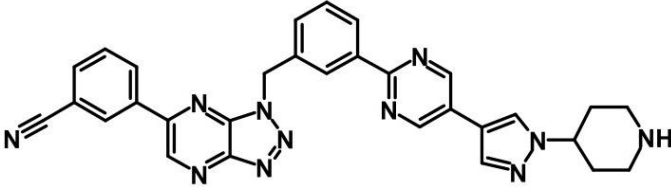
"A27"	 <p>塩酸塩</p>	490	2.51 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76-8.72 (m, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.66 (d, J=8.1, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.8, 1H), 8.06 (d, J=7.7, 1H), 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.62 (d, J=7.6, 1H), 7.53 (t, J=7.7, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)			
"A28"		518	
"A29"		604	
"A30"	 <p>塩酸塩</p>	504	2.57 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 8.78 (m, 2H), 8.66 (d, J=8.1, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.54 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.8, 1H), 8.07 (d, J=7.7, 1H), 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.60 (d, J=7.7, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.3, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.57-1.18 (m, 2H)			

【表 2 1】

"A31"		404	
"A32"		405	
"A33"		475	
"A34"		548	
"A35"		448	
"A36"		500	

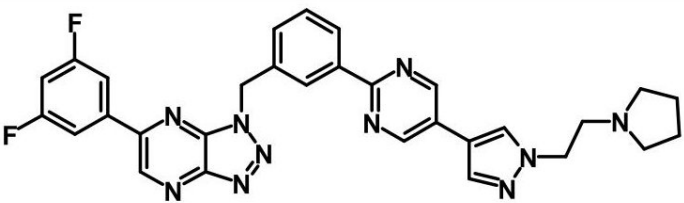
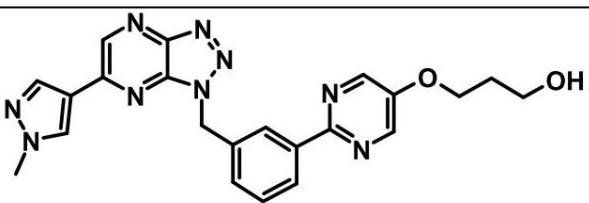
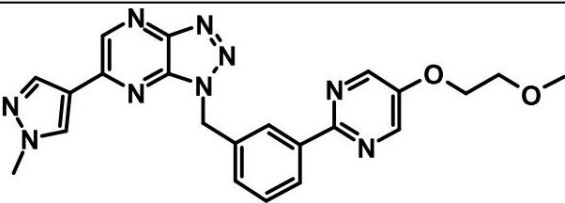
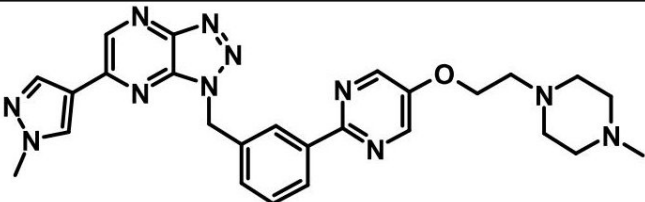
【 0 2 4 2 】

【表 2 2】

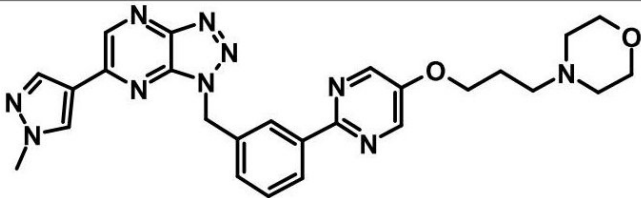
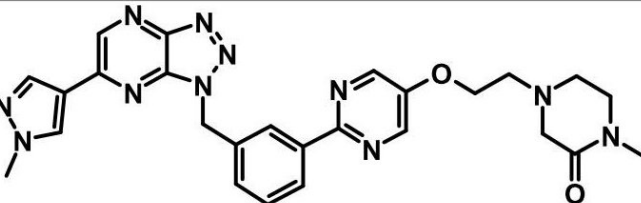
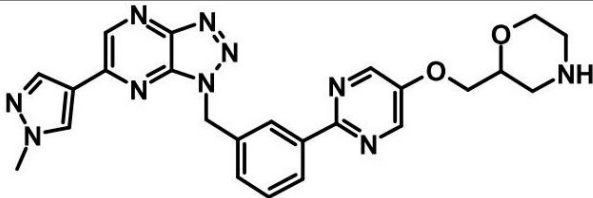
"A37"		575	
"A38"		475	
"A39"		517	
"A40"		549	
"A41"		640	
"A42"		540	

【 0 2 4 3 】

【表 2 3】

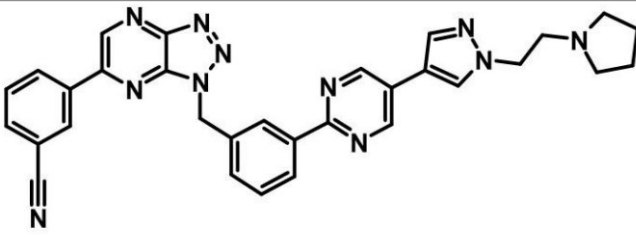
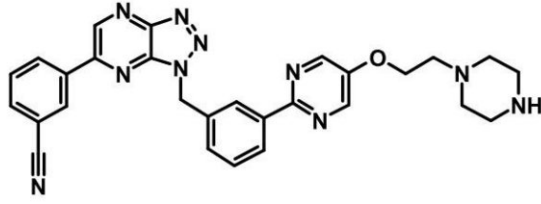
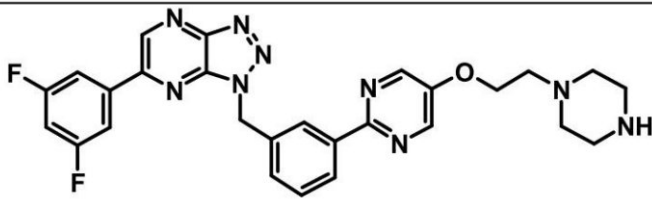
"A43"		565	
"B15"	 塩酸塩	444	2.50 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.63 (s, 4H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.54 (d, J=7.7, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.25 (t, J=6.3, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (t, J=6.2, 2H), 1.91 (p, J=6.3, 2H)			
"B16"	 塩酸塩	444	2.66 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.7, 1H), 7.55 (d, J=7.7, 1H), 7.51 (t, J=7.6, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.32 (dd, J=3.6, 5.3, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.47 (s, 3H)			
"B17"	 塩酸塩	512	2.12 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.8, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.66-3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.42 (m, 8H)			

【表 2 4】

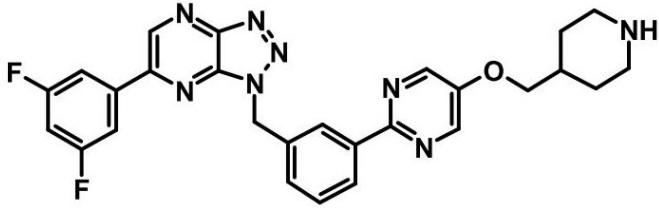
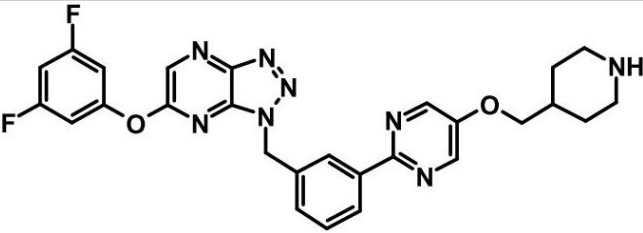
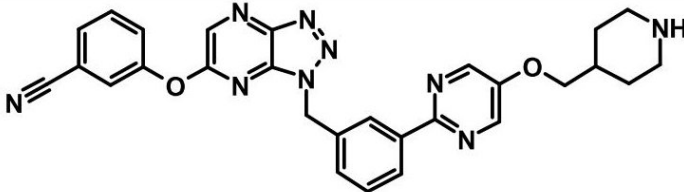
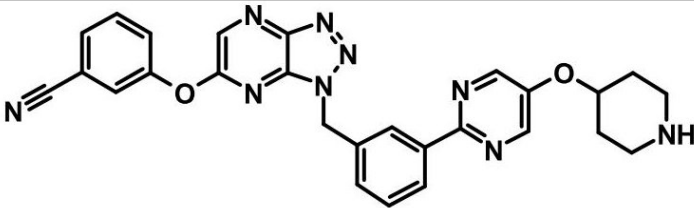
"B18"		513	2.26 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.63 (s, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.54 (d, J=7.6, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.23 (t, J=6.3, 2H), 3.95 (s, 3H); 3.61-3.47 (m, 4H), 2.65- 2.29 (m, 6H), 1.92 (m, 2H)			
"B19"		526	2.16 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6, 1H), 7.54 (d, J=7.7, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.32 (t, J=5.4, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.56-3.29 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.50 (dt, J=1.8, 3.6, 2H)			
"B20"	 塩酸塩	485	2.23 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 9.19, s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.7, 1H), 7.56 (d, J=7.7, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.30 (dd, J=4.5, 10.1, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.41- 2.38 (m, 6H)			

【 0 2 4 5 】

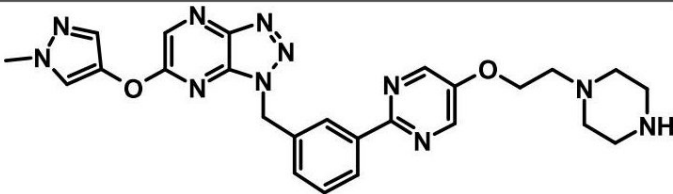
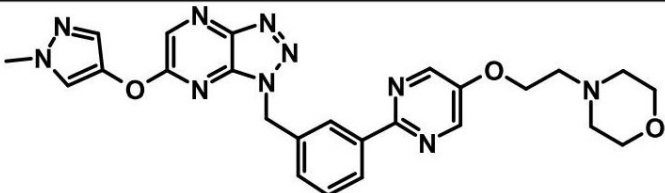
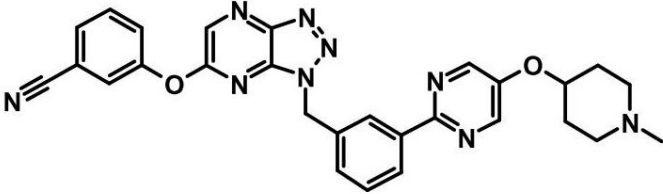
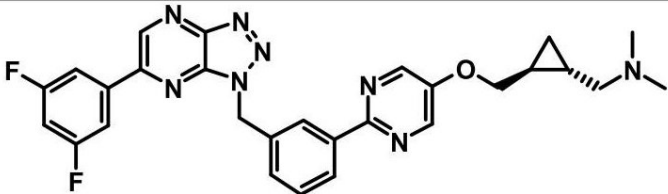
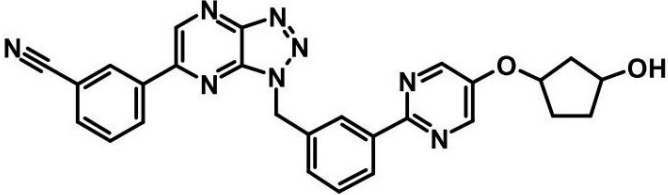
【表 2 5】

"B21"	 <p>塩酸塩</p>	554	2.64 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.59 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.67(d, J=8.1, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.8, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.7, 1H); 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.65 (t, J=8.1, 1H), 7.62 (d, J=4.8, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.58 (t, J=6.1, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)			
"B22"	 <p>塩酸塩</p>	519	2.30 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.58(s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (d, J=10.0, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.9, 1H), 8.07 (d, J=7.8, 1H), 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.61 (d, J=7.7, 1H), 7.52 (t, J=7.7, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.73- 2.54 (m, 4H)			
"B23"	 <p>塩酸塩</p>	530	2.45 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.56 (s, 1H), 9.32 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.9, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.7, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.74 (m, 9H), 3.42 (m, 2H)			

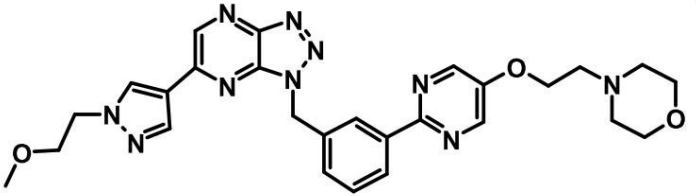
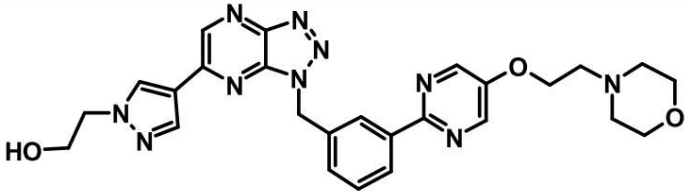
【表 2 6】

"B24"	 <p>塩酸塩</p>	515	2.73 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.56 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.27 (d, J=7.9, 1H), 8.20 (d, J=6.6, 2H), 7.61 (d, J=7.7, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.3, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)			
"B25"	 <p>塩酸塩</p>	531	
"B26"	 <p>塩酸塩</p>	520	
"B27"	 <p>塩酸塩</p>	506	

【表 2 7】

"B28"	 <p>塩酸塩</p>	514	
"B29"	 <p>塩酸塩</p>	515	
"B30"	 <p>塩酸塩</p>	520	
"B31"	 <p>塩酸塩</p>	529	
"B32"		491	

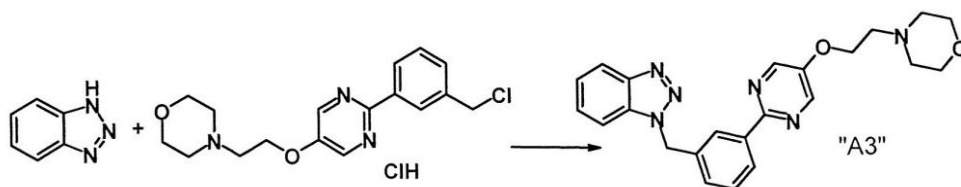
【表 2 8】

"B33"		543	2.08 (方法 C)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 8.67 – 8.61 (m, 3H), 8.46 (b, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.2, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (t, J = 5.6, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 4H)			
"B34"		529	1.94 (方法 C)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 – 8.22 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.98 (t, J = 5.3, 1H), 4.30 (t, J = 5.6, 2H), 4.25 (t, J = 5.4, 2H), 3.79 (q, J = 5.4, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 4H), 2.73 (t, J = 5.6, 2H), 2.40 – 2.50 (m, 4H)			

【 0 2 4 9 】

1 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジ
ル } - 1 H - ベンゾトリアゾール (「 A 3 」) の調製 :

【 化 3 6 】



49 mg (0 . 4 1 m m o l) の 1 H - ベンゾトリアゾール、150 mg (0 . 4 1 m m o l) の 4 - { 2 - [2 - (3 - クロロメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イルオキシ] エチル } モルホリン塩酸塩および136 mg (1 . 6 2 m m o l) の炭酸水素ナトリウムを、4 ml のアセトニトリルに懸濁させ、90 にて18にわたり攪拌する。水を反応混合物に加え、それを次に酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【 0 2 5 0 】

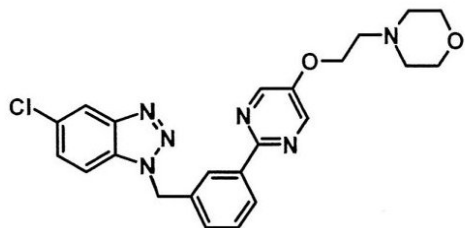
収量 : 14 mg ; R t . = 2 . 2 7 分 ; L C M S : 417 (M + H) ;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.27 (b, 1H), 8.23 (td, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.38-7.56 (m, 4H), 6.09 (s, 2H), 4.29 (2, 1H), 3.57 (t, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.45-2.49 (b, 4H).

【 0 2 5 1 】

5 - クロロ - 1 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } - 1 H - ベンゾトリアゾール (「 B 3 5 」) を、同様にして得る。

【 化 3 7 】



10

【 0 2 5 2 】

HPLC: $R_t = 2.23$ 分 (方法 B)、LC-MS: $[M+H]^+ = 451$;

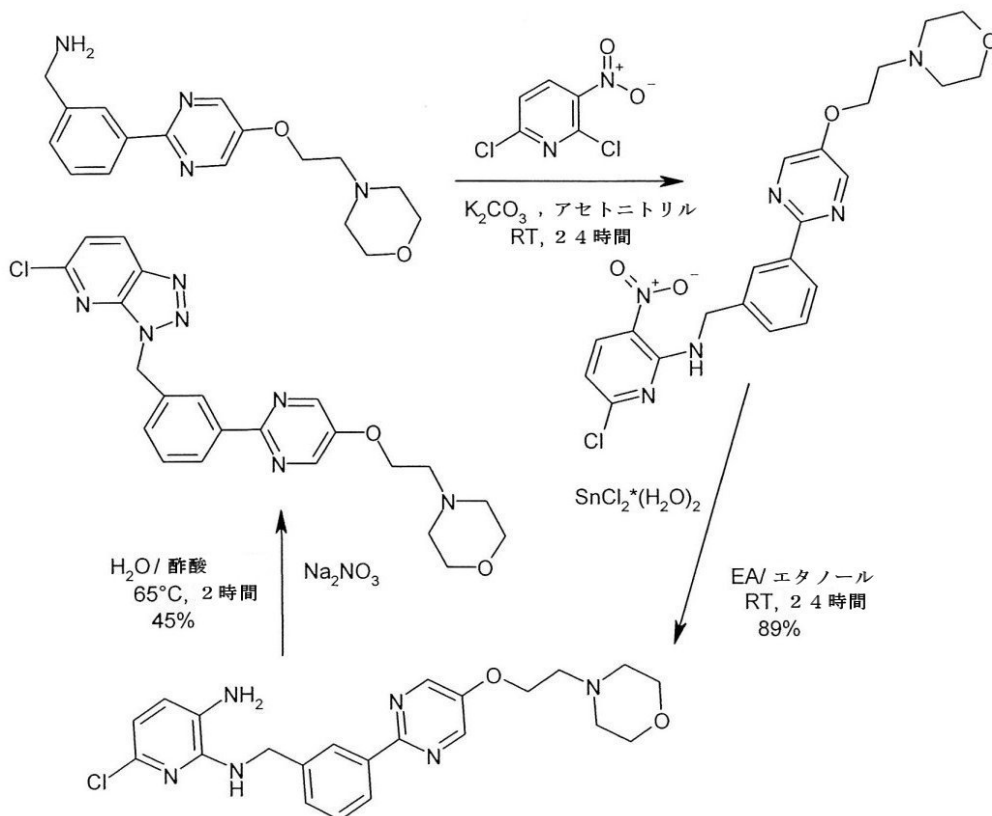
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.29 - 8.21 (m, 3H), 7.94 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8$, 1.8, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 12.7$, 2H), 4.30 (t, $J = 5.6$, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 5.6$, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 4H).

【 0 2 5 3 】

5 - クロロ - 3 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン (「 A 4 8 」) の調製

20

【 化 3 8 】



30

40

段階 1 :

87.8 mg (0.442 mmol) の 2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン、3 ml のアセトニトリルに溶解し、144 mg (0.442 mmol) の炭酸カリウムを加える。その後、混合物を 0 に冷却し、200 mg (0.442 mmol) の 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジルアミンを 3 ml

50

のアセトニトリルに溶解した溶液を、滴加する。反応混合物を、RTにて3.5時間撹拌する。その後、水および酢酸エチルを、反応混合物に加える。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：115 mg、HPLC： $R_t = 2.50$ 分（方法B）、LC-MS： $[M+H]^+ = 471$ 。

【0254】

段階2：

115 mg (0.244 mmol) の (6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) - {3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル} アミンを、7 ml の酢酸エチルおよび3 ml のエタノールに溶解する。275 mg (1.22 mmol) の塩化スズ(II) 二水和物を加え、反応混合物を、55℃にて24時間撹拌する。反応混合物を、32% NaOHを用いてpH7に調整する。得られた沈殿物を、Celiteを通して吸引により濾別し、EAで洗浄する。濾液を抽出する。その後、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させる。

10

収量：95.5 mg、HPLC： $R_t = 2.22$ 分（方法C）、LC-MS： $[M+H]^+ = 441$ 。

【0255】

段階3：

95.5 mg (0.217 mmol) の 6-クロロ-N',2'-{3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル}ピリジン-2,3-ジアミンを、2.4 ml の水および2.4 ml の酢酸に溶解する。149.4 mg (2.166 mmol) の亜硝酸ナトリウムを2.4 ml の水に溶解した溶液を加え、RTにて1時間撹拌する。その後、溶液を、65℃にて4時間撹拌する。反応混合物を、NaOHを用いて中和し、酢酸エチルおよび水を加える。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する。

20

【0256】

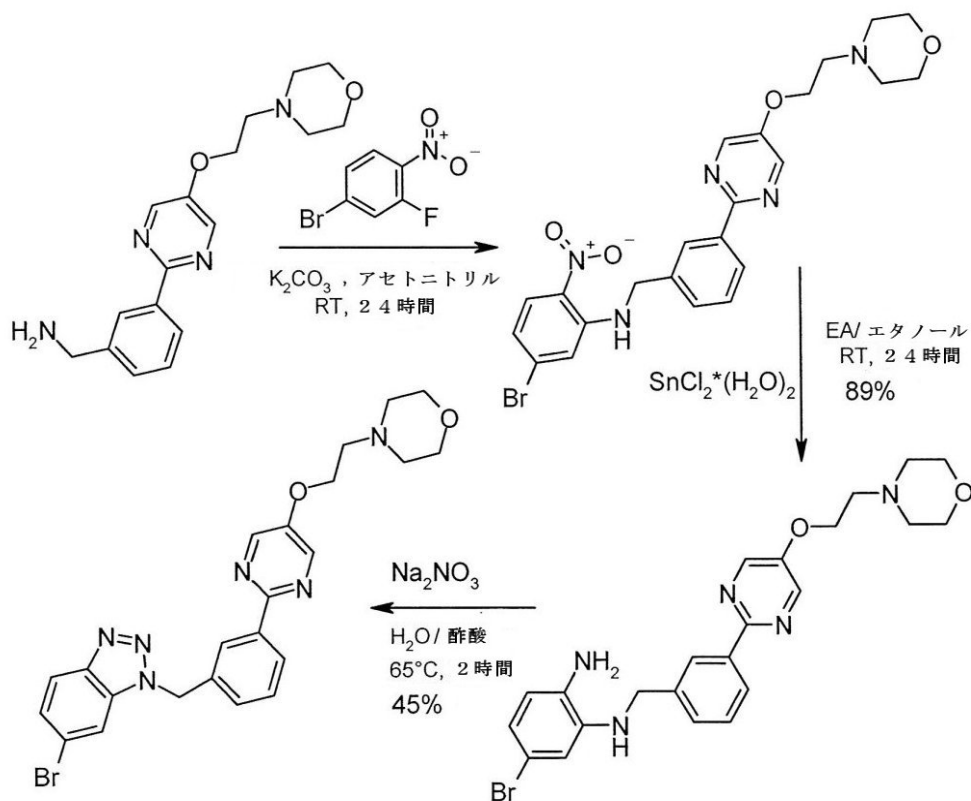
収量：45 mg、HPLC： $R_t = 2.18$ 分（方法C）、LC-MS： $[M+H]^+ = 452$ ； $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] 8.67 (d, $J=8.6$, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.61 (d, $J=8.6$, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$, 1H), 7.45 (d, $J=7.7$, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.30 (t, $J=5.6$, 2H), 3.59-3.54 (m, 4H), 2.73 (t, $J=5.6$, 2H), 2.49 (ddd, $J=3.1, 6.2, 12.6$, 4H)。

30

【0257】

(5-プロモ-2-ニトロフェニル) - {3-[5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル} アミン (「B36」) の調製

【化 3 9】



10

20

段階 1 :

496 mg (0.208 mmol) の 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼンを、10 ml のアセトニトリルに溶解し、0.305 g (0.208 mmol) の炭酸カリウムを加える。その後、混合物を 0 に冷却し、1.00 g (0.208 mmol) の 3 - [5 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジルアミンを 10 ml のアセトニトリルに溶解した溶液を、滴加する。反応混合物を、RT にて 3.5 時間撹拌する。

30

【 0 2 5 8 】

その後、水および酢酸エチルを、反応混合物に加える。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する；収量：1.29 g、HPLC：R_t = 2.61 分（方法 B）、LC-MS：[M + H]⁺ = 514 / 516。

【 0 2 5 9 】

段階 2 :

763 mg (1.35 mmol) の (5 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } アミンを、14 ml の酢酸エチルおよび 6 ml のエタノールに溶解する。1.53 g (6.75 mmol) の塩化スズ (II) 二水和物を加え、反応混合物を、55 にて 24 時間撹拌する。反応混合物を、32% NaOH を用いて pH 7 に調整する。得られた沈殿物を、Celite を通して吸引により濾別し、EA で洗浄する。濾液を抽出する。その後、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させる；

40

収量：617 mg、HPLC：R_t = 2.28 分（方法 C）、LC-MS：[M + H]⁺ = 484 / 486。

【 0 2 6 0 】

段階 3 :

617 mg (1.11 mmol) の 4 - ブロモ - N' - 2' - { 3 - [5 - (2 - モル

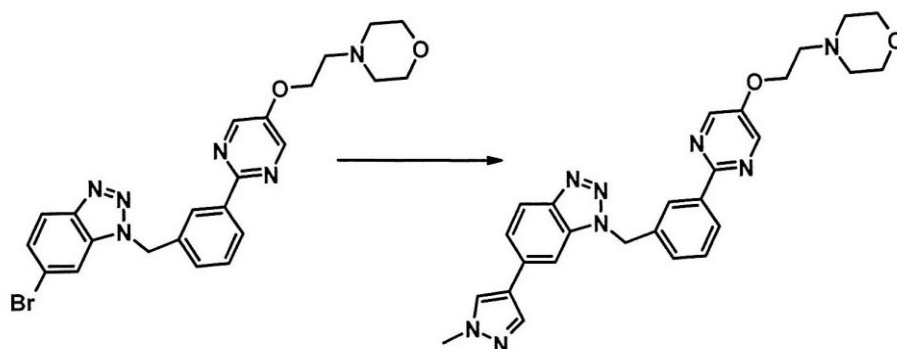
50

ホルリン - 4 - イルエトキシ)ピリミジン - 2 - イル]ベンジル}ベンゼン - 1, 2 - ジアミンを、7.2 mlの水および7.2 mlの酢酸に溶解する。776 mg (11.1 mmol)の亜硝酸ナトリウムを7.2 mlの水に溶解した溶液を加え、RTにて1時間撹拌する。その後、溶液を、65 にて4時間撹拌する。反応混合物を、NaOHを用いて中和し、酢酸エチルおよび水を加える。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する；収量：484 mg、HPLC： $R_t = 2.27$ 分(方法C)、LC-MS：[M+H]⁺ = 495 / 497。

【0261】

6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - {3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)ピリミジン - 2 - イル]ベンジル} - 1H - ベンゾトリアゾール (「A50」)の調製

【化40】



200 mg (0.352 mmol)の6 - ブロモ - 1 - {3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)ピリミジン - 2 - イル]ベンジル} - 1H - ベンゾトリアゾール、80.6 mg (0.387 mmol)の1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールおよび150 mg (0.704 mmol)のリン酸三カリウム三水和物を、6 mlのエチレングリコールジメチルエーテルに懸濁させ、ガスを除去し、排気し、窒素を多数回流す。24.7 mg (0.035 mmol)の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を加え、混合物を再び排気し、窒素を流す。反応混合物を、80 にて24時間撹拌する。水を反応混合物に加え、それを次に、32% NaOHを用いて塩基性とし、DCMで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーター中で減圧下で蒸発させ、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製する；収量：41 mg、HPLC： $R_t = 2.08$ 分(方法C)、LC-MS：[M+H]⁺ = 497；

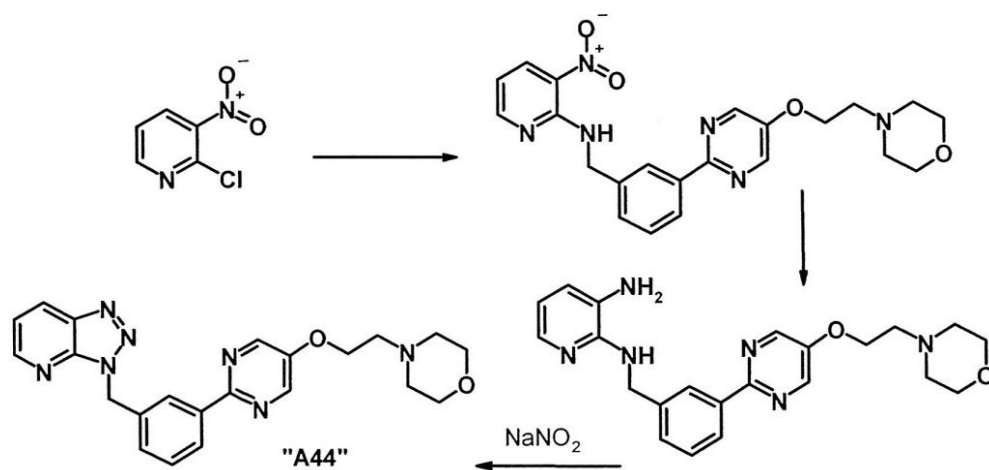
【0262】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.7, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (dd, J=1.4, 8.7, 1H), 7.49 (dd, J=1.7, 4.9, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.29 (t, J=5.6, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 4H), 2.72 (t, J=5.6, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H)。

【0263】

3 - {3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)ピリミジン - 2 - イル]ベンジル} - 3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン (「A44」)の調製：

【化 4 1】

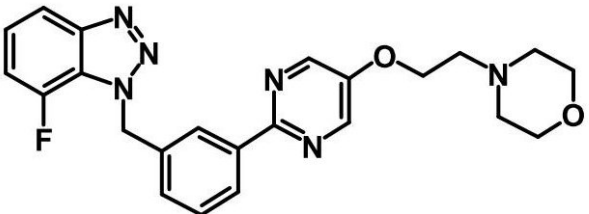
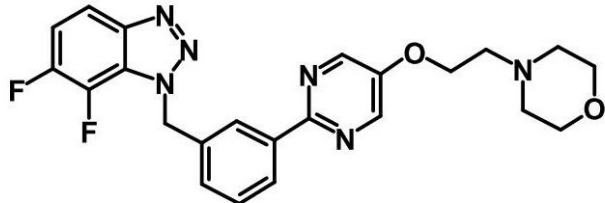
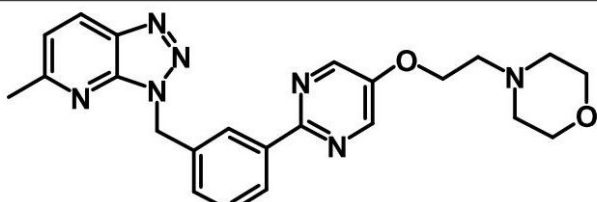
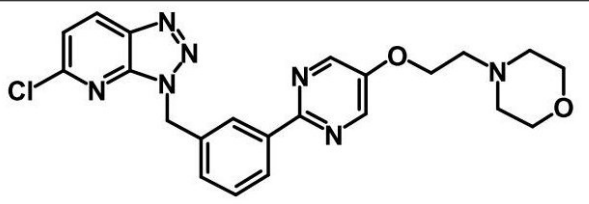
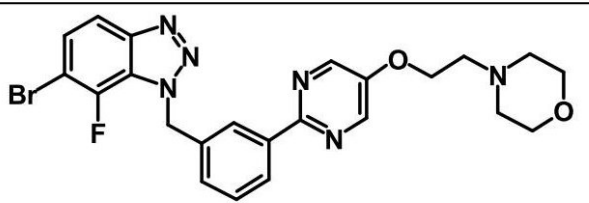
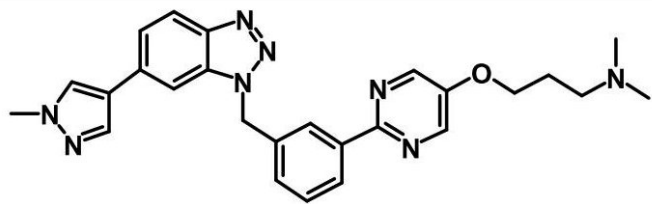


10

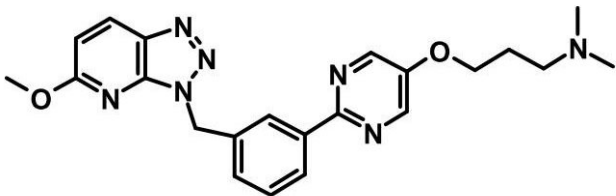
【 0 2 6 4 】

以下の化合物を、同様にして調製する。

【表 2 9】

化合物番号	名称および／または構造	LCMS [M+H]	HPLC Rt. 単位分
"A45"		435	
"A46"		453	2.21 (方法 C)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.25 (d, J=9.2 2H), 7.98 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.5 1H), 6.10 (s, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.72 (t, J=5.6, 2H), 2.50 (m, 4H)			
"A47"		432	
"A48"		452	
"A49"		413/415	
"A50"		469	

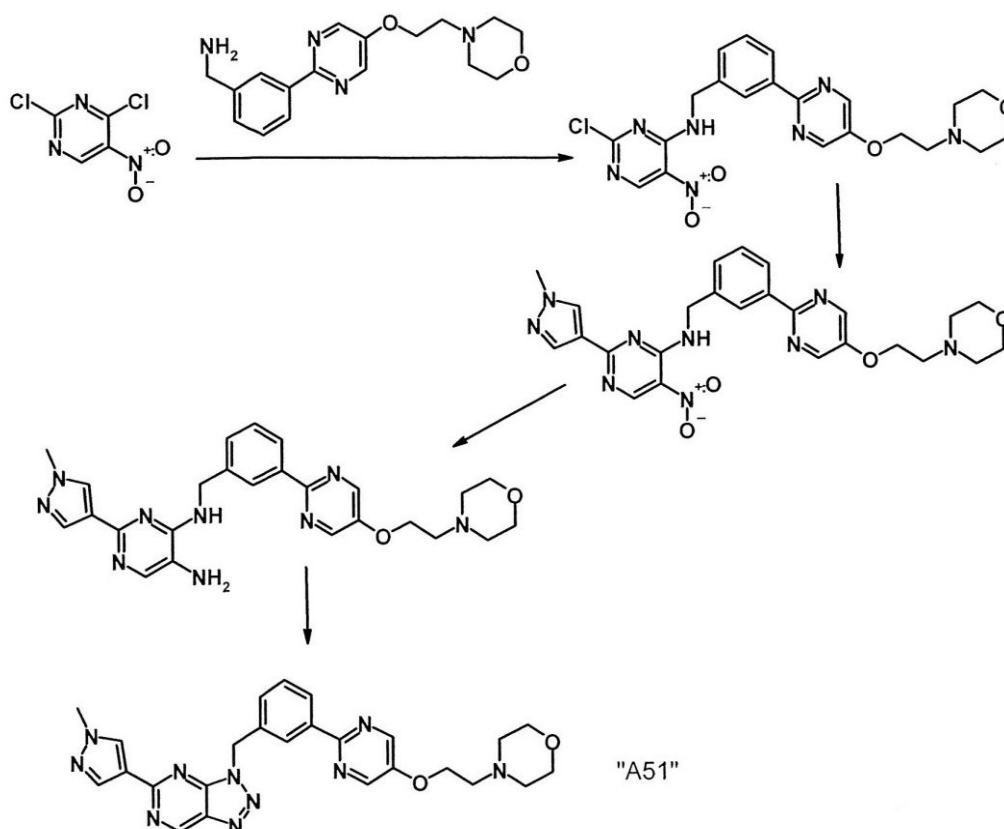
【表 30】

"B37"		420	2.43 (方法 A)
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.45 (s, 1H) 8.64 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.9, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.55 (d, J=7.8, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.93 (d, J=8.9, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.28 (t, J=5.9, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.20-2.15 (m, 2H)			

【0266】

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジル } - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ口 [4 , 5 - d] ピリミジン (「 A 5 1 」) の調製 :

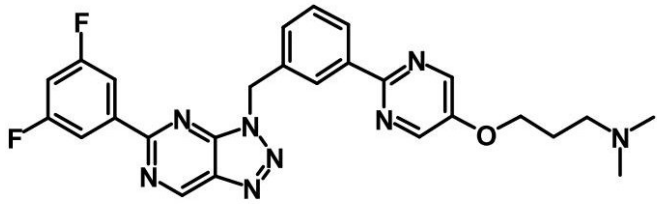
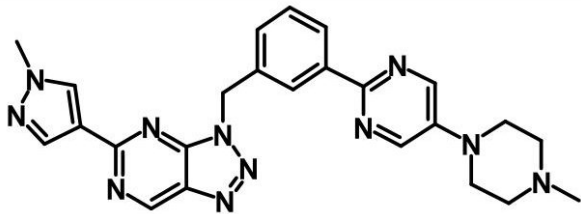
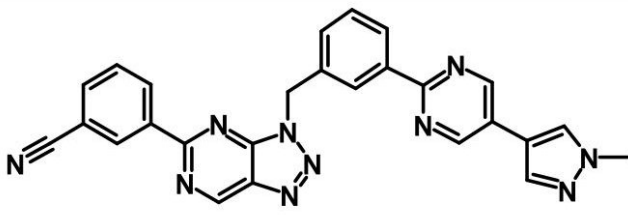
【化 4 2】



【0267】

以下の化合物が、同様にして得られる :

【表 3 1】

化合物番号	名称および／または構造	LCMS [M+H]	Rt. 単位分
"A52"		503	
"A53"		468	
"A54"		471	

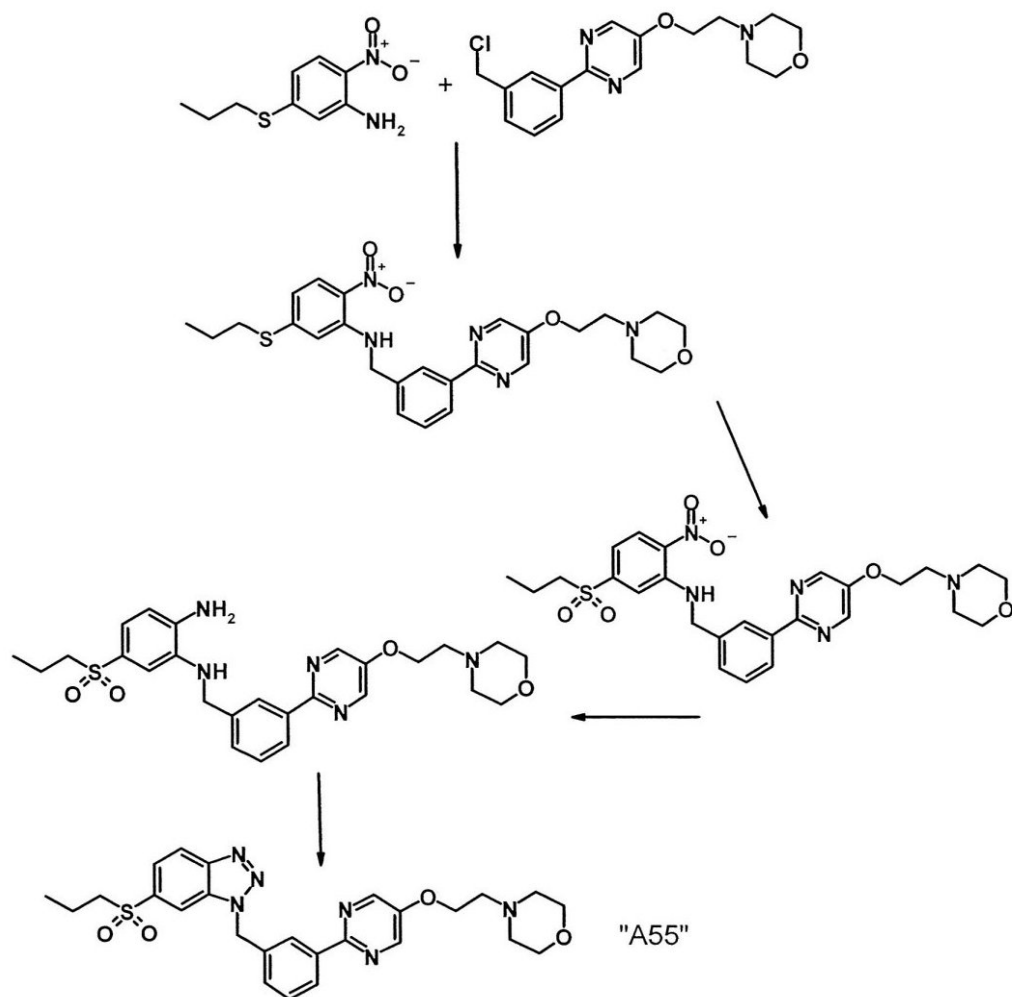
10

20

【 0 2 6 8 】

1 - { 3 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ベンジ
ル } - 6 - (プロパン - 1 - スルホニル) - 1 H - ベンゾトリアゾール (「 A 5 5 」) の
調製 :

【化 4 3】



10

20

【 0 2 6 9 】

薬理学的データ

表 1 Met キナーゼ阻害

30

【表 3 2】

化合物番号	生化学的アッセイ IC50 (酵素)	細胞アッセイ IC50 (細胞)
"A1"		A
"A2"	A	A
"A3"	A	B
"A6"	A	A
"A9"	A	A
"A24"	A	A
"A27"	A	A
"A30"	A	A
"A46"	A	A
"A48"	A	B
"A50"	A	A
"B1"	A	B
"B5"	A	A
"B6"	A	A
"B7"	A	A
"B9"	A	A
"B10"	A	A
"B14"	A	A
"B15"	A	A
"B16"	A	A
"B17"	A	A
"B18"	A	A
"B19"	A	A
"B20"	A	A
"B21"	A	A
"B22"	A	A
"B23"	A	A
"B24"	A	A
"B33"	A	A
"B34"	A	A
"B35"	B	C

10

20

30

40

【表 3 3】

"B36"	A	B
"B37"	A	A

IC₅₀: 1 nM – 0.1 μM = A

0.1 μM - 10 μM = B

> 10 μM = C

10

【 0 2 7 0 】

以下の例は、医薬に関する：

例 A：注射バイアル

1 0 0 g の式 I で表される活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6 . 5 に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々の注射バイアルは、5 m g の活性成分を含む。

【 0 2 7 1 】

例 B：座剤

2 0 g の式 I で表される活性成分の 1 0 0 g の大豆レシチンおよび 1 4 0 0 g のココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注入し、放冷する。各々の座剤は、2 0 m g の活性成分を含む。

20

【 0 2 7 2 】

例 C：溶液

1 g の式 I で表される活性成分、9 . 3 8 g の Na H₂ P O₄ · 2 H₂ O、2 8 . 4 8 g の Na₂ H P O₄ · 1 2 H₂ O および 0 . 1 g の塩化ベンザルコニウムから、9 4 0 m l の 2 回蒸留水中に溶液を調製する。pH を 6 . 8 に調整し、溶液を 1 l にし、放射線により滅菌する。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

【 0 2 7 3 】

例 D：軟膏

5 0 0 m g の式 I で表される活性成分を、9 9 . 5 g のワセリンと、無菌条件下で混合する。

30

【 0 2 7 4 】

例 E：錠剤

1 k g の式 I で表される活性成分、4 k g のラクトース、1 . 2 k g のジャガイモデンプン、0 . 2 k g のタルクおよび 0 . 1 k g のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の方法で圧縮して、錠剤を得、各々の錠剤が 1 0 m g の活性成分を含むようにする。

【 0 2 7 5 】

例 F：糖衣錠

例 E と同様にして、錠剤を圧縮し、次に、慣用の方法で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

40

【 0 2 7 6 】

例 G：カプセル

2 k g の式 I で表される活性成分を、硬質ゼラチンカプセル中に、慣用の方法で導入して、各々のカプセルが 2 0 m g の活性成分を含むようにする。

【 0 2 7 7 】

例 H：アンプル

1 k g の式 I で表される活性成分を 6 0 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々のアンプ

50

ルは、10mgの活性成分を含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 K 45/00	

(74)代理人 100135943

弁理士 三橋 規樹

(72)発明者 スティーバー, フランク

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 1 ハイデルベルク、マックス - レーガー - シュトラーセ 1 6

(72)発明者 シャット, オリバー

ドイツ連邦共和国 6 3 5 1 7 ローデンバッハ、フォルストシュトラーセ 4

(72)発明者 ドルシュ, ディーター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバー - ラムシュタット、ケーニヒスベルガー シュトラーセ
1 7 アー

(72)発明者 ブラウカット, アンドレ

ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリースハイム、ブラーニヒシュトラーセ 9

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 1 3 2 3 0 8 (WO, A 1)

特表2 0 0 7 - 5 1 6 1 8 0 (JP, A)

国際公開第2 0 0 8 / 0 3 3 4 5 5 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 8 / 1 4 8 4 4 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus / REGISTRY (STN)

MARPAT (STN)