

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504665

(P2009-504665A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 113	4C050
<b>C07D 491/147 (2006.01)</b>	C07D 471/04 117Z	4C065
<b>A61K 31/4375 (2006.01)</b>	C07D 491/147 CSP	4C086
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	A61K 31/4375	
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/519	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-526176 (P2008-526176)	(71) 出願人	503261524
(86) (22) 出願日	平成18年8月9日 (2006.8.9)		アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月2日 (2008.4.2)		IRM, LLC
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/031134		英国領バーミューダ、エイチエム11、ハミルトン、トロット・ロード12番、'ハースト・ホーム'
(87) 国際公開番号	W02007/021795		
(87) 国際公開日	平成19年2月22日 (2007.2.22)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	60/708, 227		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成17年8月9日 (2005.8.9)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稜
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤としての化合物および組成物

## (57) 【要約】

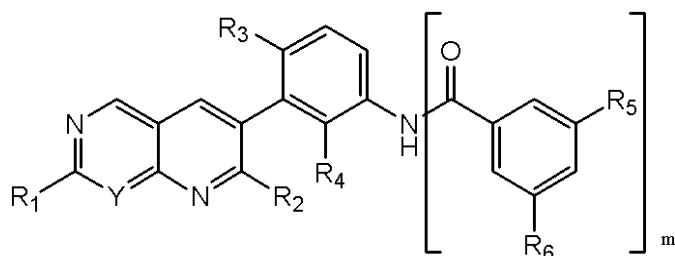
本発明は新規クラスの化合物、このような化合物を含む医薬組成物および異常なまたは無秩序なキナーゼ活性と関連する疾患または障害、特にAb1、Bcr - Ab1、BMX、BTk、CHK2、b - RAF、c - RAF、CSK、c - SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2およびTrkBキナーゼの異常な活性化が関与する疾患または障害を処置または予防するためにこのような化合物を使用する方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



I

〔式中：

m は 0 および 1 から選択され；

Y は N および C から選択され；

R<sub>1</sub> は水素および -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> から選択され、ここで、R<sub>7</sub> は水素および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；R<sub>8</sub> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、-X<sub>1</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-X<sub>1</sub>OR<sub>10</sub>、C<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>0-4</sub> アルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアリール-C<sub>0-4</sub> アルキル、C<sub>3-12</sub> シクロアルキル-C<sub>0-4</sub> アルキルおよび C<sub>3-8</sub> ヘテロシクロアルキル-C<sub>0-4</sub> アルキルから選択され、ここで、X<sub>1</sub> は C<sub>1-4</sub> アルキレンであり；それぞれの R<sub>9</sub> は独立して水素および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；R<sub>10</sub> は C<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-4</sub> アルキルであり；

ここで、R<sub>8</sub> の該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは所望により独立してヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ-置換-C<sub>1-6</sub> アルキル、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-OX<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> および所望により -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> で置換されている C<sub>3-8</sub> ヘテロシクロアルキルから選択される 1 から 3 個のラジカルで置換されており、ここで、X<sub>2</sub> は結合および C<sub>1-4</sub> アルキレンから選択され；そして、それぞれの R<sub>9</sub> は独立して水素および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；

R<sub>2</sub> は NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>9</sub>、NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>11</sub>、NR<sub>9</sub>C(O)X<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> および -NR<sub>9</sub>C(O)X<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>11</sub> から選択され、ここで、X<sub>2</sub> および R<sub>9</sub> は上記定義のとおりであり、そして R<sub>11</sub> は C<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-4</sub> アルキルおよび C<sub>3-12</sub> シクロアルキルから選択され、ここで、R<sub>11</sub> のすべてのアリールまたはシクロアルキルは所望により C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>2-10</sub> アルケニル、C<sub>1-10</sub> アルコキシおよびハロ-置換-C<sub>1-10</sub> アルキルで置換されており；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して水素、ハロおよび C<sub>1-6</sub> アルキルから選択されるか；

または R<sub>2</sub> と R<sub>4</sub> は、R<sub>2</sub> および R<sub>4</sub> が結合している原子と一緒に、-NR<sub>9</sub>-、-O- および -S- から選択されるヘテロ原子または基を含む 5 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、R<sub>9</sub> は水素および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；

R<sub>5</sub> はハロ-置換-C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sub>6</sub> は水素および C<sub>1-10</sub> ヘテロアリールから選択され、

ここで、R<sub>6</sub> のすべてのヘテロアリールは所望により 1 から 3 個の C<sub>1-6</sub> アルキルラジカルにより置換されている]

で示される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および異性体。

## 【請求項 2】

式 I a :

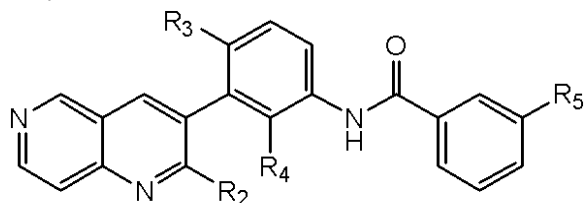
10

20

30

40

## 【化 2】



Ia

〔式中：

10

$R_2$  は  $NR_9C(O)R_9$ 、 $NR_9C(O)R_{11}$ 、 $NR_9C(O)X_2NR_9R_9$  および  $-NR_9C(O)X_2NR_9R_{11}$  から選択され；ここで、 $X_2$  は結合および  $C_{1-4}$  アルキレンから選択され；それぞれの  $R_9$  は独立して水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され； $R_{11}$  は  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $C_{3-12}$  シクロアルキルから選択され、ここで、 $R_{11}$  のすべてのアリールまたはシクロアルキルは所望により  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルで置換されており；

$R_3$  および  $R_4$  は独立して水素、ハロおよび  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R_5$  はハロ - 置換 -  $C_{1-6}$  アルキルである〕

で示される請求項 1 に記載の化合物。

20

## 【請求項 3】

$R_2$  が  $-NHC(O)R_{11}$ 、 $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$  および  $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$  から選択される（ここで、 $R_{11}$  が所望によりトリフルオロメチルで置換されているフェニルである）、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

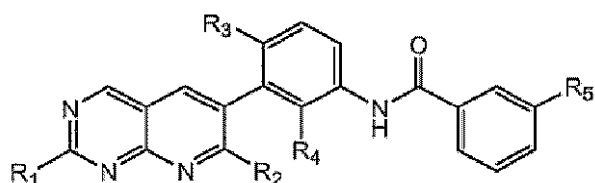
N - [ 3 - ( 2 - ( 3 - トリフルオロメチル ) - ベンゾイルアミノ - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；N - { 2 , 4 - ジクロロ - 3 - [ 2 - ( 3 - フェニル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；N - { 3 - [ 2 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；および N - { 2 , 4 - ジクロロ - 3 - [ 2 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

30

## 【請求項 5】

式 I b :

## 【化 3】



Ib

40

〔式中：

$R_1$  は  $-NR_7R_8$  から選択され、ここで、 $R_7$  は水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され； $R_8$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{0-4}$  アルキルおよび  $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{0-4}$  アルキルから選択され、ここで、 $R_8$  の該アリールまたはヘテロシクロアルキルは所望により  $-OX_2NR_9R_9$  で置換されており、こ

50

で、 $X_2$  は結合および  $C_{1-4}$  アルキレンから選択され；そして、それぞれの  $R_9$  は独立して水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R_2$  は  $-NR_9C(O)X_2NR_9R_9$  であり、ここで、 $X_2$  および  $R_9$  は上記定義のとおりであり；

$R_3$  および  $R_4$  はハロであり；そして

$R_5$  はハロ - 置換 -  $C_{1-6}$  アルキルである]

で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R_1$  がアミノ、エチル - アミノ、モルホリノ - エチルおよびジエチル - アミノ - エトキシ - フェニルから選択され； $R_2$  が  $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$  であり； $R_3$  および  $R_4$  がクロロであり；そして  $R_5$  がトリフルオロメチルである、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

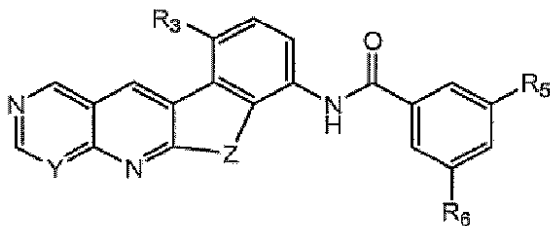
$N - \{3 - [2 - \text{アミノ} - 7 - (3 - \text{tert} - \text{ブチル} - \text{ウレイド}) - \text{ピリド}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 6 - \text{イル}] - 2, 4 - \text{ジクロロ} - \text{フェニル}\} - 3 - \text{トリフルオロメチル} - \text{ベンズアミド}$ ； $N - \{3 - [7 - (3 - \text{tert} - \text{ブチル} - \text{ウレイド}) - 2 - \text{エチルアミノ} - \text{ピリド}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 6 - \text{イル}] - 2, 4 - \text{ジクロロ} - \text{フェニル}\} - 3 - \text{トリフルオロメチル} - \text{ベンズアミド}$ ； $N - \{3 - [7 - (3 - \text{tert} - \text{ブチル} - \text{ウレイド}) - 2 - (2 - \text{モルホリン} - 4 - \text{イル} - \text{エチルアミノ}) - \text{ピリド}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 6 - \text{イル}] - 2, 4 - \text{ジクロロ} - \text{フェニル}\} - 3 - \text{トリフルオロメチル} - \text{ベンズアミド}$ ；および  $N - (3 - \{7 - (3 - \text{tert} - \text{ブチル} - \text{ウレイド}) - 2 - [4 - (2 - \text{ジエチルアミノ} - \text{エトキシ}) - \text{フェニルアミノ}] - \text{ピリド}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 6 - \text{イル}\} - 2, 4 - \text{ジクロロ} - \text{フェニル}) - 3 - \text{トリフルオロメチル} - \text{ベンズアミド}$  から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

20

【請求項 8】

式 Ic：

【化 4】



Ic

30

〔式中：

Y は N および C から選択され；

Z は  $NR_9$ 、O および S から選択され、ここで、 $R_9$  は水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R_3$  はハロであり；

$R_5$  はハロ - 置換 -  $C_{1-6}$  アルキルであり；そして

$R_6$  は水素および  $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択される]

で示される請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

Y が C であり；Z が O および NH から選択され； $R_3$  がクロロであり； $R_5$  がトリフルオロメチルであり、そして  $R_6$  が水素である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤を一緒に含む医薬組成物。

【請求項 11】

50

キナーゼ活性の阻害が疾患の病状および/または総体症状を予防、阻害または改善することができる動物の疾患を処置する方法であって、該動物に治療有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項12】

キナーゼが Abl、Bcr - Abl、BMX、BTK、CHK2、b - RAF、c - RAF、CSK、c - SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2およびTrkBから選択される、請求項11に記載の方法。

10

【請求項13】

Abl、Bcr - Abl、BMX、BTK、CHK2、b - RAF、c - RAF、CSK、c - SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2およびTrkBのキナーゼ活性が疾患の病状および/または総体症状に關与する動物の疾患を処置するための薬剤の製造における請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2005年8月9日出願の米国仮特許出願60/708,227の優先権の利益を主張する。これらの出願の全部の記載は、引用により、それらの全体として、かつすべての目的に関して、本出願に包含される。

【0002】

技術分野

本発明は、新規クラスの化合物、このような化合物を含む医薬組成物および異常なまたは脱制御されたキナーゼ活性と関連する疾患または障害、特にAbl、Bcr - Abl、BMX、BTK、CHK2、b - RAF、c - RAF、CSK、c - SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2およびTrkBキナーゼの異常な活性化が關与する疾患または障害の処置または予防におけるこのような化合物の使用法を提供する。

30

【背景技術】

【0003】

背景技術

タンパク質キナーゼは、広範囲の細胞過程の制御ならびに細胞機能の制御の維持の中心的役割を有する、タンパク質の大きなファミリーを代表する。これらのキナーゼの部分的、非限定的リストは下記を含む：受容体チロシンキナーゼ、例えば、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ(PDGFR)、神経増殖因子受容体、trkB、Met、および繊維芽細胞増殖因子受容体、FGFR3；非受容体チロシンキナーゼ、例えば、Ablおよび融合キナーゼBCR - Abl；ならびにセリン/スレオニンキナーゼ、例えばb - RAF、SGK、MBCR - Abl、Lck、Csk、Fes、Bmxおよびc - src；ならびにセリン/スレオニンキナーゼ例えば、b - RAF、c - RAF、sgk、MAPキナーゼ(例えば、MKK4、MKK6、など)ならびにSAPK2、SAPK2およびSAPK3。異常なキナーゼ活性は良性および悪性増殖性障害ならびに免疫系および神経系の不適切な活性化に由来する疾患を含む、多くの疾患状態で観察されている。

40

【0004】

50

本発明の新規化合物は、1種またはそれ以上のタンパク質キナーゼを阻害し、故に、キナーゼ-関連疾患の処置に有用であると期待される。

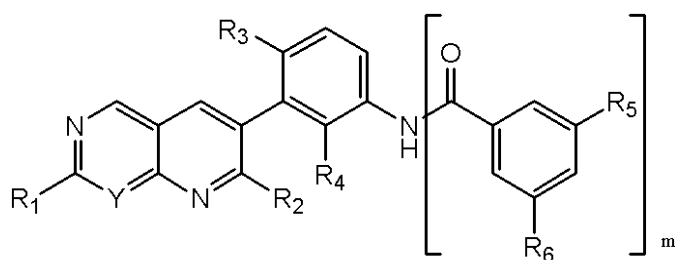
【発明の開示】

【0005】

発明の概要

第1の局面において、本発明は、式I：

【化1】



I

〔式中：

mは0および1から選択され；

YはNおよびCから選択され；

R<sub>1</sub>は水素および-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>から選択され、ここで、R<sub>7</sub>は水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；R<sub>8</sub>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、-X<sub>1</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-X<sub>1</sub>OR<sub>10</sub>、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>0-4</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>ヘテロアリール-C<sub>0-4</sub>アルキル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキルおよびC<sub>3-8</sub>ヘテロシクロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキルから選択され、ここで、X<sub>1</sub>はC<sub>1-4</sub>アルキレンであり；それぞれのR<sub>9</sub>は独立して水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；R<sub>10</sub>はC<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

ここで、R<sub>8</sub>の該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは所望により独立してヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ-置換-C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-OX<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>および所望により-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>で置換されているC<sub>3-8</sub>ヘテロシクロアルキルから選択される1から3個のラジカルで置換されており、ここで、X<sub>2</sub>は結合およびC<sub>1-4</sub>アルキレンから選択され；そして、それぞれのR<sub>9</sub>は独立して水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

R<sub>2</sub>はNR<sub>9</sub>C(O)R<sub>9</sub>、NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>11</sub>、NR<sub>9</sub>C(O)X<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>および-NR<sub>9</sub>C(O)X<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>11</sub>から選択され、ここで、X<sub>2</sub>およびR<sub>9</sub>は上記定義のとおりであり、そしてR<sub>11</sub>はC<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>3-12</sub>シクロアルキルから選択され、ここで、R<sub>11</sub>のすべてのアリールまたはシクロアルキルは所望によりC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルコキシおよびハロ-置換-C<sub>1-10</sub>アルキルで置換されており；

【0006】

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立して水素、ハロおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択されるか；

またはR<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>は、R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している原子と一緒に、-NR<sub>9</sub>-、-O-および-S-から選択されるヘテロ原子または基を含む5員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、R<sub>9</sub>は水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

R<sub>5</sub>はハロ-置換-C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sub>6</sub>は水素およびC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され、

ここで、R<sub>6</sub>のすべてのヘテロアリールは所望により1から3個のC<sub>1-6</sub>アルキルラジカルにより置換されている]

で示される化合物ならびにそれらのN-オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護された誘導体、個々の異性体および異性体の混合物；ならびにこのような化合物の薬学的に許容される塩および溶媒和物（例えば、水和物）を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0007】

第2の局面において、本発明は、式Iの化合物またはそれらのN-オキシド誘導体、個々の異性体および異性体の混合物；またはそれらの薬学的に許容される塩を1種またはそれ以上の適当な賦形剤と一緒に含む医薬組成物を提供する。

## 【0008】

第3の局面において、本発明は、キナーゼ活性、特にAbl、Bcr-Abl、BMX、BTK、CHK2、b-RAF、c-RAF、CSK、c-SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2および/またはTrkB活性の阻害が疾患の病状および/または総体症状を予防、阻止または改善できる動物の疾患の処置法であって、治療有効量の式Iの化合物またはそれらのN-オキシド誘導体、個々の異性体および異性体の混合物またはそれらの薬学的に許容される塩を動物に投与することを含む方法を提供する。

10

## 【0009】

第4の局面において、本発明は、キナーゼ活性、特にAbl、Bcr-Abl、BMX、BTK、CHK2、b-RAF、c-RAF、CSK、c-SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2および/またはTrkB活性が疾患の病状および/または総体症状に関する動物の疾患を処置するための薬剤の製造における式Iの化合物の使用を提供する。

20

## 【0010】

第5の局面において、本発明は、式Iの化合物ならびにそれらのN-オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護された誘導体、個々の異性体および異性体の混合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩の製造法を提供する。

## 【0011】

発明の詳細な説明

## 定義

基および他の基、例えば八口置換アルキルおよびアルコキシの構造成分としての“アルキル”は、直鎖または分岐鎖であり得る。C<sub>1-4</sub>-アルコキシはメトキシ、エトキシなどを含む。八口置換アルキルはトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどを含む。

30

## 【0012】

“アリール”は6から10個の環炭素原子を含む単環式または縮合二環式芳香環集合体を意味する。例えば、アリールはフェニルまたはナフチル、好ましくはフェニルであり得る。“アリーレン”はアリール基から生じる二価のラジカルを意味する。

## 【0013】

“ヘテロアリール”は1個またはそれ以上の環員がヘテロ原子であるときの上記アリールを定義するとおりのものである。例えば、本出願において使用されているC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールはピリジル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサール、イミダゾリル、ベンゾ-イミダゾリル、ピリミジニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チエニルなどを含む。

40

## 【0014】

“シクロアルキル”は示された環原子の数を含む飽和または部分的に不飽和、単環式、縮合二環式または架橋多環式環集合体を意味する。例えば、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。

## 【0015】

“ヘテロシクロアルキル”は本明細書に定義のとおりシクロアルキルであるが、ただし、示された1個またはそれ以上の環炭素は-O-、-N=、-NR-、-C(O)-、

50

- S -、- S ( O ) - または - S ( O )<sub>2</sub> - から選択される部分により置換されており、ここで R は水素、C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキルまたは窒素を保護する基である。例えば、本発明の化合物を記載するために本明細書で使用される C<sub>3</sub> -<sub>8</sub> ヘテロシクロアルキルはモルホリノ、ピロリジニル、ピロリジニル - 2 - オン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニロン (piperidinylone)、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルなどを含む。

【 0 0 1 6 】

“ ハロゲン ” ( またはハロ ) は好ましくはクロロまたはフルオロを示すが、またプロモまたはヨードであり得る。

【 0 0 1 7 】

“ キナーゼパネル ” は A b l ( ヒト )、A b l ( T 3 1 5 I )、J A K 2、J A K 3、A L K、J N K 1<sub>1</sub>、A L K 4、K D R、A u r o r a - A、L c k、B l k、M A P K 1、B m x、M A P K A P - K 2、B R K、M E K 1、C a M K I I ( ラット )、M e t、C D K 1 / サイクリン B、p 7 0 S 6 K、C H K 2、P A K 2、C K 1、P D G F R、C K 2、P D K 1、c - k i t、P i m - 2、c - R A F、P K A ( h )、C S K、P K B、c S r c、P K C、D Y R K 2、P l k 3、E G F R、R O C K - I、F e s、R o n、F G F R 3、R o s、F l t 3、S A P K 2、F m s、S G K、F y n、S I K、G S K 3、S y k、I G F - 1 R、T i e - 2、I K K、T r K B、I R、W N K 3、I R A K 4、Z A P - 7 0、I T K、A M P K ( ラット )、L I M K 1、R s k 2、A x l、L K B 1、S A P K 2、B r S K 2、L y n ( h )、S A P K 3、B T K、M A P K A P - K 3、S A P K 4、C a M K I V、M A R K 1、S n k、C D K 2 / サイクリン A、M I N K、S R P K 1、C D K 3 / サイクリン E、M K K 4 ( m )、T A K 1、C D K 5 / p 2 5、M K K 6 ( h )、T B K 1、C D K 6 / サイクリン D 3、M L C K、T r k A、C D K 7 / サイクリン H / M A T 1、M R C K、T S S K 1、C H K 1、M S K 1、Y e s、C K 1 d、M S T 2、Z I P K、c - K i t ( D 8 1 6 V )、M u S K、D A P K 2、N E K 2、D D R 2、N E K 6、D M P K、P A K 4、D R A K 1、P A R - 1 B、E p h A 1、P D G F R、E p h A 2、P i m - 1、E p h A 5、P K B、E p h B 2、P K C I、E p h B 4、P K C、F G F R 1、P K C、F G F R 2、P K C、F G F R 4、P K D 2、F g r、P K G 1、F l t 1、P R K 2、H c k、P Y K 2、H I P K 2、R e t、I K K、R I P K 2、I R R、R O C K - I I ( ヒト )、J N K 2<sub>2</sub>、R s e、J N K 3、R s k 1 ( h )、P I 3 K、P I 3 K および P I 3 - K を含むキナーゼのリストである。本発明の化合物はキナーゼパネル ( 野生型および / またはその変異 ) に対してスクリーニングされ、該パネルメンバーの少なくとも 1 つの活性を阻害する。

【 0 0 1 8 】

“ B C R - A b l の変異型 ” は野生型配列からの 1 個または複数のアミノ酸変化を意味する。B C R - A B L の変異型は、タンパク質と阻害剤 ( 例えば、G l e e v e c、など ) との重要な接点を乱すこと、しばしば、不活性から活性状態へ、すなわち B C R - A B L と G l e e v e c が結合できない構造への変化を誘導することにより作用する。臨床サンプルの分析から、耐性表現型と関連して見られる変異形のレパートリーは、ゆっくりであるが時間と共に容赦なく増加し続ける。変異は 4 つの主な領域に集中するようである。変異の第 1 の群 ( G 2 5 0 E、Q 2 5 2 R、Y 2 5 3 F / H、E 2 5 5 K / V ) は A T P に対するリン酸結合ループ ( P ループとしても既知 ) を形成するアミノ酸を含む。第 2 の群 ( V 2 8 9 A、F 3 1 1 L、T 3 1 5 I、F 3 1 7 L ) は G l e e v e c 結合部位において見いだすことができ、直接、水素結合またはファンデルワールス相互作用を介して阻害剤と相互作用できる。変異の第 3 の群 ( M 3 5 1 T、E 3 5 5 G ) は触媒ドメインの近くに集中する。変異の第 4 の群 ( H 3 9 6 R / P ) はキナーゼ活性化 / 非活性化を調節する分子スイッチである構造である活性ループに位置する。C M L および A L L 患者で検出される G l e e v e c 耐性と関連のある B C R - A B L 点変異は : M 2 2 4 V、L 2 4 8 V、G 2 5 0 E、G 2 5 0 R、Q 2 5 2 R、Q 2 5 2 H、Y 2 5 3 H、Y 2 5 3 F、E 2

10

20

30

40

50

55K、E255V、D276G、T277A、V289A、F311L、T315I、T315N、F317L、M343T、M315T、E355G、F359V、F359A、V379I、F382L、L387M、L387F、H396P、H396R、A397P、S417Y、E459K、およびF486S（一文字表記により示されるアミノ酸領域は、GenBank配列、受入番号AAB60394に対するものであり、ABL型1a; Martinelli et al., Haematologica/The Hematology Journal, 2005, April; 90-4に対応する）を含む。特に明記しない限り、Bcr-Ab1は本酵素の野生型および変異型を意味する。

【0019】

“処置”、“処置し”および“処置する”は、疾患および/または附随する症状を軽減するまたは無くす方法を意味する。

10

【0020】

好ましい態様の記載

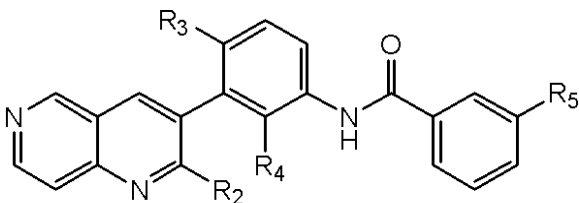
本発明は、キナーゼ関連疾患、特にAb1、Bcr-Ab1、BMX、BTK、CHK2、b-RAF、c-RAF、CSK、c-SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2およびTrkBキナーゼ関連疾患の処置のための化合物、組成物ならびに方法を提供する。例えば、白血病およびBCR-Ab1に関連する他の増殖疾患は野生型およびBcr-Ab1の変異型の阻害を介して処置され得る。

20

【0021】

ある態様において、式Iの化合物は、式Ia:

【化2】



Ia

30

〔式中：

R<sub>2</sub>はNR<sub>9</sub>C(O)R<sub>9</sub>、NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>11</sub>、NR<sub>9</sub>C(O)X<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>および-NR<sub>9</sub>C(O)X<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>11</sub>から選択され；(ここで、X<sub>2</sub>は結合およびC<sub>1-4</sub>アルキレンから選択され；それぞれのR<sub>9</sub>は独立して水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；R<sub>11</sub>はC<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>3-12</sub>シクロアルキルから選択され(ここで、R<sub>11</sub>のすべてのアリールまたはシクロアルキルは所望によりC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルコキシおよびハロ-置換-C<sub>1-10</sub>アルキルで置換されている)；

40

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して水素、ハロおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；そして、R<sub>5</sub>はハロ-置換-C<sub>1-6</sub>アルキルである]

で示される化合物である。

【0022】

他の態様は、R<sub>2</sub>が-NHC(O)R<sub>11</sub>、-NHC(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>および-NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>から選択される(ここで、R<sub>11</sub>が所望によりトリフルオロメチルで置換されているフェニルである)、式Iaの化合物である。

【0023】

好ましい式Iaの化合物は、N-[3-(2-(3-トリフルオロメチル)-ベンゾイルアミノ-[1,6]ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジクロロ-フェニル]-3-

50

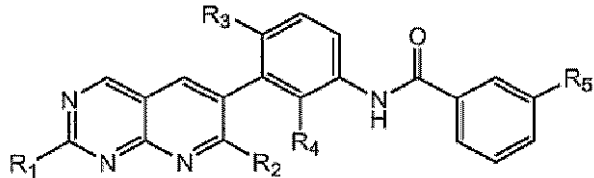
トリフルオロメチル - ベンズアミド ; N - { 2 , 4 - ジクロロ - 3 - [ 2 - ( 3 - フェニル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; N - { 3 - [ 2 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; および N - { 2 , 4 - ジクロロ - 3 - [ 2 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドから選択される。

【 0 0 2 4 】

他の態様は、式 I b :

【 化 3 】

10



Ib

〔 式 中 :

R<sub>1</sub> は - NR<sub>7</sub> R<sub>8</sub> から選択され、ここで、R<sub>7</sub> は水素および C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され ; R<sub>8</sub> は水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール - C<sub>0</sub> - 4 アルキルおよび C<sub>3</sub> - 8 ヘテロシクロアルキル - C<sub>0</sub> - 4 アルキルから選択され、ここで、R<sub>8</sub> の該アリールまたはヘテロシクロアルキルは所望により - OX<sub>2</sub> NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub> で置換されており、ここで、X<sub>2</sub> は結合および C<sub>1</sub> - 4 アルキレンから選択され ; そして、それぞれの R<sub>9</sub> は独立して水素および C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され ;

20

R<sub>2</sub> は - NR<sub>9</sub> C ( O ) X<sub>2</sub> NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub> であり、ここで、X<sub>2</sub> および R<sub>9</sub> は上記定義のとおりであり ;

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はハロであり ; そして

R<sub>5</sub> はハロ - 置換 - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである ]

で示される化合物である。

30

【 0 0 2 5 】

他の態様において、式 I b の化合物は、R<sub>1</sub> がアミノ、エチル - アミノ、モルホリノ - エチルおよびジエチル - アミノ - エトキシ - フェニルから選択され ; R<sub>2</sub> が - NHC ( O ) NHC ( CH<sub>3</sub> )<sub>3</sub> であり ; R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> がクロロであり ; そして R<sub>5</sub> がトリフルオロメチルである化合物である。

【 0 0 2 6 】

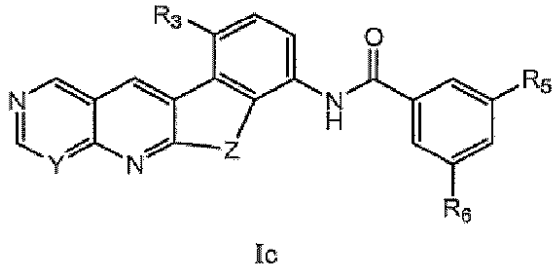
好ましい式 I b の化合物は N - { 3 - [ 2 - アミノ - 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - エチルアミノ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; および N - ( 3 - { 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エトキシ ) - フェニルアミノ ] - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル } - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドから選択される。

40

【 0 0 2 7 】

他の態様は式 I c :

## 【化4】



〔式中：

10

YはNおよびCから選択され；

ZはNR<sub>9</sub>、OおよびSから選択され、ここで、R<sub>9</sub>は水素およびC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルから選択され；R<sub>3</sub>はハロゲンであり；R<sub>5</sub>はハロゲン置換-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり；そしてR<sub>6</sub>は水素およびC<sub>1</sub>-<sub>10</sub>ヘテロアリールから選択される〕

で示される化合物である。

## 【0028】

他の態様は、YがCであり；ZがOおよびNHから選択され；R<sub>3</sub>がクロロであり；R<sub>5</sub>がトリフルオロメチルであり、そしてR<sub>6</sub>が水素である化合物である。

20

## 【0029】

本発明のさらなる好ましい化合物は下記実施例および表1において記載されている。

## 【0030】

薬理学および有用性

本発明の化合物は、キナーゼの活性を調節し、それ自体、キナーゼがその疾患の病状および/または総体症状に關与する疾患または障害の処置に有用である。本明細書に記載の化合物および組成物ならびに本明細書に記載の方法で有用である薬剤により阻害されるキナーゼの例は、限定しないが、Abl、Aurora-A、Bcr-Abl（野生型および変異型）、BMX、BTK、CHK2、b-RAF、c-RAF、CSK、c-SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2およびTrkBを含む。

30

## 【0031】

アベルソチロシンキナーゼ(すなわちAbl、c-Abl)は、細胞サイクルの制御、遺伝毒性ストレスに対する細胞応答、およびインテグリンシグナル伝達を介した細胞環境についての情報伝達に關与する。全体として、Ablタンパク質は、様々な細胞外および細胞内供給源からのシグナルを統合し、細胞サイクルおよびアポトーシスに關する決定に影響を与える、細胞性モジュールとして複雑な役割を果たしているように見える。アベルソチロシンキナーゼは、脱制御されたチロシンキナーゼ活性を伴うキメラ融合体(オンコプロテイン)BCR-Ablまたはv-Ablのようなサブタイプ誘導体を含む。BCR-Ablは、95%の慢性骨髄性(myelogenous)白血病(CML)および10%の急性リンパ性白血病の病因において重要である。STI571(Gleevec)は発癌性BCR-Ablチロシンキナーゼの阻害剤であり、慢性骨髄性(myeloid)白血病(CML)の処置に使用されている。しかしながら、CMLの急性転化期にある患者の幾分かは、BCR-Ablキナーゼの変異により、STI-571に耐性である。22を超える変異が今日までに報告されており、最も一般的なのはG250E、E255V、T315I、F317LおよびM351Tである。

40

## 【0032】

本発明の化合物は、ablキナーゼ、とりわけv-ablキナーゼを阻害する。本発明

50

の化合物はまた野生型 B C R - A b l キナーゼおよび B C R - A b l キナーゼの変異を阻害し、故に、白血病(とりわけアポトーシス作用の機構が見られるとき、とりわけ慢性骨髄性(myeloid)白血病および急性リンパ芽球性白血病)のような B c r - a b l - 陽性癌および腫瘍疾患の処置に適当であり、また、白血病性幹細胞のサブグループにおける効果を示し、ならびにこれらの細胞を、該細胞を摘出した後(例えば、骨髄摘出)インビトロで精製し、それらが癌細胞から浄化された後細胞を再移植する(例えば、精製骨髄細胞の再移植)可能性がある。

【 0 0 3 3 】

R a s - R a f - M E K - E R K シグナル経路は増殖シグナルに対する細胞応答を仲介する。R a s はヒト癌の ~ 1 5 % で癌形に変異される。R a f ファミリーはセリン/スレオニンタンパク質キナーゼに属し、それは3個のメンバー、A - R a f、B - R a f および c - R a f (または R a f - 1) を含む。薬剤標的は R a s の下流のエフェクターとして R a f の関係に集中している。しかしながら、最近のデータは B - R a f は活性化 R a s 対立遺伝子の関与が必要でないある腫瘍の形成において重要な役割を有し得ることを示唆した(Nature 417, 949 - 954 (01 Jul 2002))。特に、B - R a f 変異は悪性黒色腫の多くにおいて検出された。

10

【 0 0 3 4 】

黒色腫に対する医薬的処置はとりわけ後期黒色腫に対してそれらの有効性が制限される。本発明の化合物はまた b - R a f キナーゼと関連する細胞過程を阻害し、ヒト癌、とりわけ黒色腫の処置のための新規治療機会を提供する。

20

【 0 0 3 5 】

本発明の化合物はまた c - R a f キナーゼと関連する細胞過程を阻害する。c - R a f は r a s 腫瘍遺伝子により活性化され、これは多くのヒト癌を変異させる。したがって、c - R a f のキナーゼ活性の阻害は r a s 介在腫瘍増殖を予防するための方法を提供し得る[Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)]。

【 0 0 3 6 】

P D G F (血小板由来増殖因子)は非常に一般的に存在する増殖因子であり、発癌および血管の平滑筋細胞の疾患、例えばアテローム性動脈硬化症および血栓症に見られるように、正常増殖およびまた病的細胞増殖の両方において重要な役割を果たす。本発明の化合物は、P D G F 受容体(P D G F R)活性を阻害でき、したがって、神経膠腫、肉腫、前立腺腫瘍、および結腸、乳房および卵巣の腫瘍のような腫瘍疾患の処置に適当である。

30

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物は、例えば小細胞肺癌における腫瘍阻害物質としてだけでなく、またアテローム性動脈硬化症、血栓症、乾癬、強皮症および線維症のような非悪性増殖性障害にも、ならびに幹細胞を、例えば、5 - フルオロウラシルのような化学療法剤の血液毒性作用と戦うために保護するために、および喘息において使用できる。本発明の化合物は、とりわけ P D G F 受容体キナーゼの阻害に応答する疾患の処置に有用である。

【 0 0 3 8 】

本発明の化合物は、移植、例えば、異種移植に起因する障害、とりわけ閉塞性細気管支炎(O B)、すなわち異種肺移植の慢性拒絶のような、とりわけ組織拒絶反応の処置に有効である。O B のない患者と比較して、O B を有する者は、しばしば気管支肺胞洗浄液中の P D G F 濃度の上昇を示す。

40

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物はまた再狭窄およびアテローム性動脈硬化症のような、血管平滑筋細胞移動および増殖(P D G F および P D G F - R がしばしば役割を果たす場所である)が関連する疾患に有用である。血管平滑筋細胞インビトロおよびインビボにおけるこれらの効果および増殖または移動に対するそれらの結果は、本発明の化合物の投与により、またインビボでの血管内膜の機械的損傷後の肥厚に対する影響の試験により証明し得る。

【 0 0 4 0 】

ニューロトロフィン受容体の t r k ファミリー(t r k A、t r k B、t r k C)は神

50

経および非神経組織の生存、成長および分化を促進する。T r k Bタンパク質は小腸および大腸の神経内分泌型細胞、膵臓の細胞、リンパ節および脾臓の単球およびマクロファージ、ならびに表皮の顆粒層において発現される (Shibayama and Koizumi, 1996)。T r k Bタンパク質の発現はW i l m s腫瘍および神経芽腫の好ましくない進行と関連している。さらにT k r Bは癌前立腺細胞では発現されるが正常細胞では発現されない。t r k受容体のシグナル経路下流はS h c、活性化R a s、E R K - 1およびE R K - 2遺伝子、ならびにP L C - 変換経路を介するM A P Kの活性化のカスケードを含む (Sugimoto et al., 2001)。

#### 【0041】

キナーゼ、c - S r cは多数の受容体の発癌シグナルを伝達する。例えば、腫瘍におけるE G F RまたはH E R 2 / n e uの過剰発現は、悪性細胞に対して特徴的であるが正常細胞には存在しないc - s r cの構成的活性化をもたらす。他方、c - s r cの不完全発現マウスは大理石骨病表現型を発現し、破骨細胞機能におけるc - s r cの重要な関与および関連疾患への関与している可能性を指示する。

#### 【0042】

T e cファミリーキナーゼ、B m x、非受容体タンパク質 - チロシンキナーゼは乳房上皮癌細胞の増殖を制御する。

#### 【0043】

繊維芽細胞増殖因子受容体3は骨増殖の負の調節効果および軟骨細胞増殖の阻害に働くことを示した。繊維芽細胞増殖因子受容体3の様々な変異体、および1つの変異、T D I I F G F R 3によりもたらされる形成異常は、転写因子S t a t 1を活性化する構成的チロシンキナーゼ活性を有し、細胞周期阻害剤の発現、増殖停止および異常な骨の発達をもたらす (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292)。F G F R 3はまたしばしば多発性骨髄腫型癌において発現される。F G F R 3活性の阻害剤は限定はしないが、リウマチ性関節炎 (R A)、コラーゲンI I関節炎、多発性硬化症 (M S)、全身性エリテマトーデス (S L E)、乾癬、若年型糖尿病、シューグレン病、甲状腺疾患、サルコイドーシス、自己免疫性ブドウ膜炎、炎症性腸疾患 (クローンおよび潰瘍性大腸炎)、セリアック病および重症筋無力症を含むT細胞介在炎症性または自己免疫性疾患の処置において有用である。

#### 【0044】

血清およびグルココルチコイド調節キナーゼ (S G K)の活性は摂動イオンチャネル活性、特にナトリウムおよび/またはカリウムチャネルの活性に相関性があり、本発明の化合物は高血圧を処理するために有用であり得る。

#### 【0045】

Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078およびP. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834は腫瘍増殖および血管形成の阻害またアデノウイルス感染または乳房腫瘍および黒色腫異種移植モデルにおけるT i e 2 (T e k)の細胞外ドメインの感染中の肺転移の減少を示した。T i e 2阻害剤は新血管形成が不適当に起こる状況 (すなわち、糖尿病網膜症、慢性炎症、乾癬、カポジ肉腫、黄斑変性症による慢性新血管形成、リウマチ性関節炎、小児血管腫および癌)において使用され得る。

#### 【0046】

L c kはT細胞シグナル伝達の役割を果たす。L c k遺伝子を欠いているマウスは胸腺細胞の発達に対して乏しい能力を有する。T細胞シグナル伝達の正の活性剤としてL c kの機能はL c k阻害剤が自己免疫疾患、例えば、リウマチ性関節炎を処置するために有用であり得ることを示唆する。

#### 【0047】

他のM A P Kと同様にJ N Kは癌、トロンピン誘導血小板凝集、免疫不全疾患、自己免疫性疾患、細胞死、アレルギー、骨粗鬆症および心臓疾患に対する細胞応答を介する役割を有することに関与している。J N K経路の活性化と関連している治療対象は慢性骨髄性白血病 (C M L)、リウマチ性関節炎、喘息、骨関節症、虚血、癌および神経変性疾患

10

20

30

40

50

を含む。肝臓疾患または肝虚血の発症と関係がある J N K 活性化に重要である結果として、本発明の化合物はまた様々な肝臓疾患の処置に有用であり得る。心臓血管疾患、例えば、心筋梗塞またはうっ血性心不全における J N K の役割がまた J N K が様々な型の心臓ストレスに対する肥大応答を介在することを示したとして報告されている。J N K カスケードはまた I L - 2 プロモーターの活性化を含む T 細胞活性化において役割を果たすことを立証されている。したがって、J N K の阻害剤は変化する異常な免疫応答において治療価値を有し得る。様々な癌の J N K 活性化に対する役割がまた確立されており、癌における J N K 阻害剤の利用可能性を示唆する。例えば、構造的に活性化 J N K は H T L V - 1 介在腫瘍形成と関連している [Oncogene 13:135-42 (1996)]。J N K はカポジ肉腫 (K S ) において役割を果たし得る。K S 増殖に關与する他のサイトカイン、例えば、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F )、I L - 6 および T N F の他の増殖効果はまた J N K により介在され得る。加えて、p 2 1 0 B C R - A B L 形質転換細胞における c - j u n 遺伝子の調節は J N K の活性に対応し、慢性骨髄性白血病 (C M L ) に対する処置における J N K 阻害剤の役割を示唆する [Blood 92:2450-60 (1998)]。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 4 8 】

ある異常増殖状態は r a f 発現と関連していると考えられ、したがって r a f 発現の阻害に反応することが考えられる。異常な高レベルの r a f タンパク質の発現はまた形質転換および異常細胞増殖と関連する。これらの異常増殖状態はまた r a f 発現の阻害に反応することが考えられる。60%のすべての肺癌腫細胞系が通常高レベルの c - r a f の m R N A およびタンパク質を発現することが報告されているため、例えば、c - r a f タンパク質の発現は異常細胞増殖における役割を果たしていることが考えられる。異常増殖状態のさらなる例は過増殖性疾患、例えば、癌、腫瘍、過形成、肺線維症、血管形成、乾癬、アテローム性動脈硬化症および血管の平滑筋細胞増殖、例えば、狭窄または血管形成術後の再狭窄である。r a f を一部に含む細胞性シグナル伝達経路はまた T 細胞増殖 ( T 細胞活性化および増殖 )、例えば、組織移植拒絶反応、内毒素性ショック、および糸球体腎炎により特徴づけられる炎症疾患と関連していた。

#### 【 0 0 4 9 】

ストレス活性化タンパク質キナーゼ ( S A P K ) は c - j u n 転写因子の活性化および c - j u n により調節される遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路における最後から 2 番目の段階を表すタンパク質キナーゼのファミリーである。特に、c - j u n は遺伝毒性障害により損傷を受けた D N A の修復と関連するタンパク質をコードする遺伝子の転写と関連している。したがって、細胞における S A P K 活性を阻害する薬剤は D N A 修復を防止し、D N A 損傷を誘導するかもしくは D N A 合成を阻害し、細胞のアポトーシスを誘導する、または細胞増殖を阻害する薬剤に細胞を感受性にする。

#### 【 0 0 5 0 】

マイトージェン - 活性タンパク質キナーゼ ( M A P K ) は転写因子、翻訳因子および様々な細胞外シグナルに反応する他の標的分子を活性化する保存されたシグナル伝達経路のメンバーである。M A P K はマイトージェン - 活性化タンパク質キナーゼキナーゼ ( M K K ) による配列 T h r - X - T y r を有する二重リン酸化モチーフでのリン酸化により活性化される。高等真核生物において、M A P K シグナル伝達の生理学的役割は細胞的事象、例えば、増殖、腫瘍形成、発生および分化と相関があった。したがって、これらの経路を介して (特に M K K 4 および M K K 6 を介して) シグナル伝達を調節する能力は M A P K シグナル伝達と関連するヒトの疾患、例えば、炎症性疾患、自己免疫性疾患および癌に対する処置および予防治療の発達をもたらすことができた。

#### 【 0 0 5 1 】

ヒトリボソーム S 6 タンパク質キナーゼのファミリーは少なくとも 8 個のメンバー ( R S K 1、R S K 2、R S K 3、R S K 4、M S K 1、M S K 2、p 7 0 S 6 K および p 7 0 S 6 K b ) からなる。リボソームタンパク質 S 6 タンパク質キナーゼは重要な多面的な機能を果たし、それらの中でタンパク質生合成中の m R N A 翻訳の調節の重要な役割である (Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999

; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999;151(1-2):65-77)。p 7 0 S 6  
 による S 6 リボソームタンパク質のリン酸化はまた細胞運動 (Immunol. Cell Biol. 2000  
 August;78(4):447-51) および細胞増殖 (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000;6  
 5:101-27) の調節と関連しており、故に腫瘍転移、免疫反応および組織修復ならびに他の  
 疾患状態において重要であり得る。

【 0 0 5 2 】

S A P K (“ j u n N 末端キナーゼ” または “ J N K ” と呼ばれる) は c - j u n 転  
 写因子の活性化および c - j u n により調節される遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達  
 経路における最後から 2 番目の段階を示すタンパク質キナーゼのファミリーである。特に  
 、 c - j u n は遺伝毒性障害により損傷を受けた D N A の修復と関連するタンパク質をコ  
 ードする遺伝子の転写と関連している。細胞における S A P K 活性を阻害する薬剤は D N  
 A 修復を防止し、D N A 損傷を誘導することにより機能するそれらの癌治療モダリティに  
 対して細胞を感受性にする。

10

【 0 0 5 3 】

B T K は自己免疫性および / または炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス ( S  
 L E )、リウマチ性関節炎、多発性脈管炎 ( multiple vasculitis )、特発性血小板減少  
 性紫斑病 ( I T P )、重症筋無力症および喘息において役割を果たす。B 細胞活性化にお  
 ける B T K の役割のため、B T K の阻害剤は B 細胞介在病原性活性、例えば、自己抗体生  
 産の阻害剤として有用であり、B 細胞リンパ腫および白血病の処置のために有用である。

20

【 0 0 5 4 】

C H K 2 はセリン / スレオニンタンパク質キナーゼのチェックポイントキナーゼファミ  
 リーのメンバーであり、D N A 損傷、例えば、環境変異原および内在性反応酸素種により  
 引き起こされる損傷の監視のために使用されるメカニズムに関連している。結果として、  
 それは腫瘍抑制遺伝子と関連し、癌治療の標的である。

【 0 0 5 5 】

C S K は癌細胞、特に大腸癌の転移能に影響する。

F e s は様々なサイトカインシグナル伝達経路、ならびに骨髄細胞の分化に関連してい  
 る非受容体タンパク質チロシンキナーゼである。F e s はまた顆粒球分化機構の重要な要  
 素である。

30

【 0 0 5 6 】

F l t 3 受容体チロシンキナーゼ活性は白血病および骨髄異形成症候群と関連している  
 。約 2 5 % の A M L において、白血病細胞は細胞表面に構造的に活性型の自己リン酸化 ( p )  
 F L T 3 チロシンキナーゼを発現する。p - F L T 3 の活性は白血病細胞において増  
 殖および生存に利点を与える。白血病細胞が p - F L T 3 キナーゼ活性を表す急性白血病  
 を有する患者は全体的に乏しい臨床結果を有する。p - F L T 3 キナーゼ活性の阻害は白  
 血病細胞のアポトーシス ( プログラム細胞死 ) を誘導する。

【 0 0 5 7 】

I K K および I K K ( 1 & 2 ) の阻害剤はリウマチ性関節炎、移植拒絶反応、炎症  
 性腸疾患、骨関節症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、乾癬、多発性  
 硬化症、卒中、全身性エリテマトーデス、アルツハイマー病、脳虚血、外傷性脳損傷、パ  
 ーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、くも膜下出血または脳および中枢神経系における炎  
 症性メディエーターの過剰産生と関連する他の疾患または障害を含む疾患に対する治療剤  
 である。

40

【 0 0 5 8 】

M e t は主要なヒト癌の大部分の型と関連し、発現はしばしば悪い予後と転移に相関が  
 ある。M e t の阻害剤は癌、例えば、肺癌、N S C L C ( 非小細胞肺癌 )、骨癌、膀胱癌、  
 皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、  
 腸癌、乳癌、婦人科腫瘍 ( 例えば、子宮肉腫、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の  
 癌腫、膣の癌腫または陰門の癌腫 )、ホジキン病、食道癌、小腸の癌、内分泌腺系の癌 ( 例  
 えば、甲状腺、副甲状腺または副腎の癌 )、軟組織の肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌

50

、慢性または急性白血病、子供の固体腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管癌（例えば、腎臓細胞癌腫、腎盂の癌腫）、小児悪性腫瘍、中枢神経系の腫瘍（例えば、原発性 CNS リンパ腫、脊髄軸の腫瘍、脳幹神経膠腫または下垂体腺腫）、血液の癌、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病など、パレット食道炎（前癌症候群）、新生皮膚病、乾癬、菌状息肉腫および前立腺肥大症、糖尿病関連疾患、例えば、糖尿病網膜症、網膜虚血および網膜新血管形成、肝硬変症、心血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、免疫疾患、例えば、自己免疫疾患および腎臓疾患を含む疾患に対する治療となる。好ましくは、疾患は癌、例えば、急性骨髄性白血病および結腸直腸癌である。

【0059】

N i m a 関連キナーゼ 2 ( N e k 2 ) は中心体に限局される有糸分裂の開始で最大活性を有する細胞周期調節タンパク質キナーゼである。機能的な研究は中心体分離および紡錘系形成の調節に N e k 2 が関係するとした。N e k 2 タンパク質は頸部、卵巣、前立腺、および特に乳房の腫瘍を含むヒト腫瘍の範囲由来の細胞系では 2 から 5 倍高い。

10

【0060】

p 7 0 S 6 K 介在疾患または状態は限定すべきではないが増殖性疾患、例えば、癌および結節硬化症を含む。

【0061】

前記によって、本発明は、さらに、処置を必要とする対象における、上記のいずれかの疾患または障害を処置する方法であり、該対象に治療的有効量(下記“投与および医薬組成物”参照)の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。上記の全ての使用に関して、必要な投与量は投与形態、処置すべき特定の状態および所望の効果に依存して変化する。

20

【0062】

投与および医薬組成物

一般に、本発明の化合物は単独でまたは 1 種もしくはそれ以上の治療剤との組合せのいずれかで当分野で既知の通常のおよび許容される形式のいずれかを介して、治療有効量を投与される。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康度、使用される化合物の有効性および他の要素に依存して広く変化し得る。一般に、満足な結果は体重あたり約 0 . 0 3 から 2 . 5 m g / k g の 1 日投与量で全身に得られることが示される。大型哺乳動物、例えばヒトにおいて指示される 1 日投与量は、例えば 1 日に 4 回までの分割用量でまたは遅延形で都合良く投与される約 0 . 5 m g から約 1 0 0 m g の範囲である。経口投与のための適当な単位用量形は約 1 から 5 0 m g の活性成分を含む。

30

【0063】

本発明の化合物は任意の慣用の経路、特に経腸的に、例えば経口的に、例えば錠剤形もしくはカプセル形で、または非経腸的に、例えば注射溶液形もしくは懸濁液形で、局所的に、例えばローション形、ゲル形、軟膏形もしくはクリーム形で、または経鼻形もしくは坐薬形で医薬組成物として投与できる。少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と一緒に遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物を含む医薬組成物を、混合、造粒または被覆方法による慣用の方法で製造できる。例えば、経口組成物は、活性成分と a ) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび / またはグリシン ; b ) 滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および / またはポリエチレングリコール ; 錠剤のためにまた c ) 結合剤、例えば、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび / またはポリビニルピロリドン ; 所望により d ) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩または起沸性混合物 ; および / または e ) 吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と一緒に含む錠剤またはゼラチンカプセルであり得る。注射組成物は、等張水溶液または懸濁液であり得、そして座薬は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造し得る。該組成物は滅菌し得る / またはアジュバント、例えば保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節する

40

50

ための塩および/またはバッファーを含む。加えて、それらはまた、治療に有効な他の物質を含み得る。適当な経皮投与用製剤は有効量の本発明の化合物を担体と含む。担体は宿主の皮膚を介する輸送を助けるために、薬理的に許容される吸収性溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは裏当て部分、化合物と所望により担体を含む貯蔵部、所望により長時間にわたって制御されたおよびあらかじめ決められた速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御バリア、および皮膚にデバイスを固定するための手段を含む、バンデージ形である。マトリックス経皮製剤もまた使用され得る。例えば、皮膚および眼への、適当な局所投与用製剤は、当分野で既知の好ましくは水溶液、軟膏、クリームまたはゲルである。このような製剤は、可溶化剤、安定化剤、等張増加剤、バッファーおよび保存剤を含み得る。

10

**【0064】**

本発明の化合物は、治療有効量の1種またはそれ以上の治療剤との組合せ(薬学的組合せ剤)で投与され得る。例えばシクロスポリン、ラパマイシン、もしくはアスコマイシン、またはそれらの免疫抑制剤類似体、例えばシクロスポリンA(CsA)、シクロスポリンG、FK-506、ラパマイシン、もしくは同等な化合物、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、プレキナール、レフルノミド、ミゾルピン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、15-デオキシスバガリン、免疫抑制性抗体、とりわけ白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えばMHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD45、CD58もしくはそれらのリガンド、または他の免疫調節化合物、例えばCTLA41gと一緒に使用されるとき、例えば、相乗効果が、他の免疫調節剤もしくは抗炎症剤と生じ得る。本発明の化合物が他の治療と一緒に投与されるとき、共投与される化合物の用量は、もちろん使用される共薬剤の型、使用される特定の薬剤、処置される状態などに依存して変化する。

20

**【0065】**

本発明はまた、a)遊離形または薬学的に許容される塩形の本明細書に記載のとおりの本発明の化合物である第1の薬剤、およびb)少なくとも1つの共薬剤を含む薬学的組合せ剤、例えばキットを提供する。該キットはその投与のための指示書を含み得る。

**【0066】**

本明細書で利用される“共投与”または“組合せ投与”などの用語は、個々の患者に選択された治療剤を投与することを含むことを意味し、そして必ずしも薬剤が同じ投与経路によりまたは同時に投与されない処置レジメンを含むことを意図する。

30

**【0067】**

本明細書で使用される“薬学的組合せ剤”なる用語は、1種を超える活性成分の混合または組合せから生じる生産物を意味し、そして活性成分の固定された組合せ剤および固定されていない組合せ剤の両方を含む。“固定された組合せ剤”なる用語は、複数の活性成分、例えば式Iの化合物、および共薬剤両方が、単一の物または投与形で同時に患者に投与されることを意味する。“固定されていない組合せ剤”なる用語は、複数の活性成分、例えば式Iの化合物、および共薬剤両方が、同時に、共にまたは特定の時間制限なしに連続してのいずれかで、別々の物として投与することを意味し、このような投与は、治療有効量の2つの化合物を患者の体内に提供する。後者は、カクテル治療、例えば3つまたはそれ以上の活性成分の投与にも適用する。

40

**【0068】****本発明の化合物の製造方法**

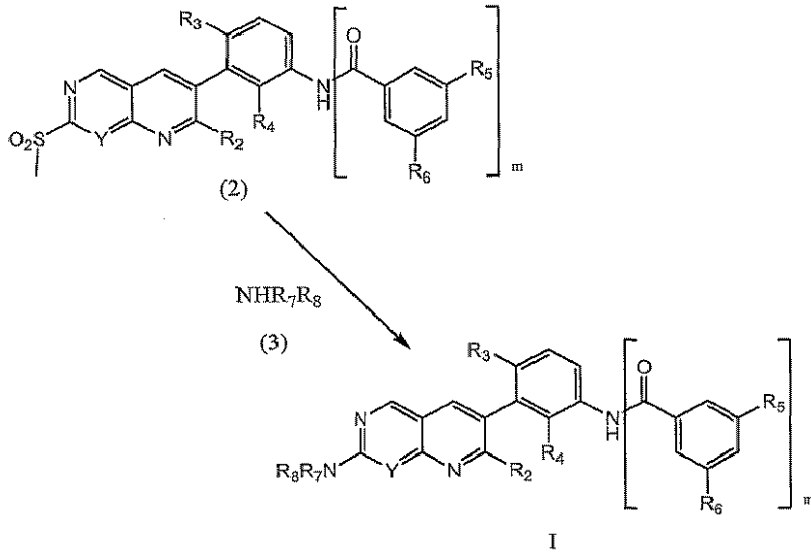
本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を含む。記載されている反応において、反応性官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基を、これらが最終産物において望ましいとき、これらの望ましくない反応の参加を避けるために保護することが必要であり得る。慣用の保護基は、標準的技法にしたがって使用し得る、例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991参照。

**【0069】**

50

$R_1$  が  $-NR_7R_8$  である式 I の化合物は下記反応スキーム I のとおりに行うことにより製造できる：

【化 5】



10

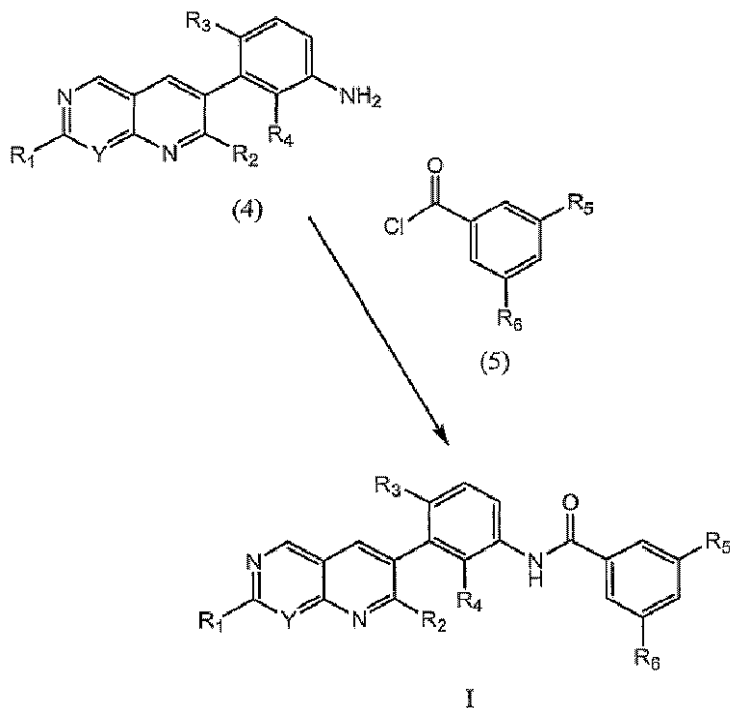
式中、 $m$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は発明の概要で定義のとおりである。式 I の化合物は式 2 および式 3 の化合物を反応させることにより合成できる。該反応は約 110 から約 150 の温度範囲で行い、約 1 時間以内に完全に終了し得る。

20

【0070】

$m$  が 1 である式 I の化合物は下記反応スキーム II a のとおりに行うことにより製造できる：

【化 6】



30

40

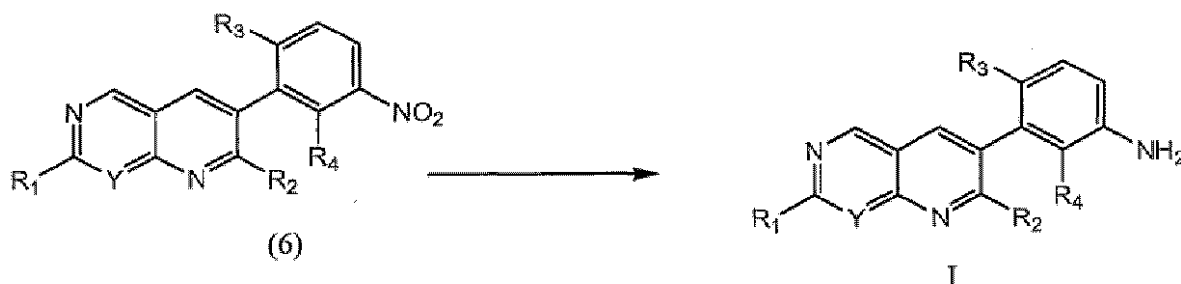
式中、 $m$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は発明の概要で定義のとおりである。式 I の化合物は式 4 および式 5 の化合物を適当な溶媒（例えば、ジクロロメタンなど）の存在下で反応させることにより合成できる。該反応は約 10 から約 50 の温度範囲で行い、約 2 4 時間以内に完全に終了し得る。

【0071】

50

mが0である式Iの化合物は下記反応スキームIIbのとおりに行うことにより製造できる：

【化7】



式中、m、Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は発明の概要で定義のとおりである。式Iの化合物は式6の化合物を適当な溶媒（例えば、ジクロロメタンなど）および適当な試薬（例えば、SnCl<sub>2</sub>/HClなど）の存在下で反応させることにより合成できる。該反応は約0 から約120 の温度範囲で行い、約24時間以内に完全に終了し得る。

【0072】

式Iの化合物の合成の詳細な例は下記実施例で見いだすことができる。

【0073】

#### 本発明の化合物のさらなる製造方法

本発明の化合物を、遊離塩基形の化合物を薬学的に許容される無機酸または有機酸と反応させることにより薬学的に許容される酸付加塩として製造できる。あるいは、本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を、遊離塩基形の化合物を薬学的に許容される無機塩基または有機塩基と反応させることにより製造できる。

【0074】

あるいは、塩形の本発明の化合物を出発物質または中間体の塩を使用して製造できる。

【0075】

遊離酸形または遊離塩基形の本発明の化合物を、対応する塩基付加塩形または酸付加塩形、各々から製造できる。例えば酸付加塩形の本発明の化合物は、適当な塩基（例えば水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）と処理することにより対応する遊離塩基に変換できる。塩基付加塩形の本発明の化合物は、適当な酸（例えば塩酸など）と処理することにより対応する遊離酸に変換できる。

【0076】

非酸化形の本発明の化合物を、適当な不活性有機溶媒（例えばアセトニトリル、エタノール、ジオキサン溶液など）中で、0から80 で還元剤（例えば硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化物など）と処理することにより本発明の化合物のN-オキシドから製造できる。

【0077】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体を当業者に既知の方法で製造できる（例えばさらなる詳細のためにSaulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985参照のこと）。例えば、適当なプロドラッグを本発明の非誘導化合物を適当なカルバミル化剤（例えば、1,1-アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネートなど）と反応させることにより製造できる。

【0078】

本発明の化合物の保護された誘導体を当業者に既知の方法で製造できる。保護基の創造およびその除去に適用できる技術の詳細な説明はT. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999において見ることができる。

【0079】

本発明の化合物を、本発明の工程中に溶媒和物（例えば水和物）として都合良く製造ま

10

20

30

40

50

たは形成できる。本発明の化合物の水和物を、有機溶媒、例えばジオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールを使用し、水性/有機溶媒混合物から再結晶することにより都合良く製造できる。

【0080】

本発明の化合物を、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させ、一組のジアステレオマー化合物を形成し、該ジアステレオマーを分離し、そして光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、それらの個々の立体異性体として製造できる。エナンチオマーの分離は本発明の化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を使用して行い得るが、分離できる複合体が好ましい（例えば、結晶のジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは異なる物理的性質（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、そしてこれらの相違を利用して容易に分離できる。ジアステレオマーをクロマトグラフィー、または好ましくは溶解度の差異に基づく分割/分離技術により分割できる。次いで光学的に純粋なエナンチオマーを、ラセミ化をもたらしないう実用的手段により分割剤と一緒に回収する。ラセミ混合物から化合物の立体異性体の分離に適用できる技術のより詳細な説明はJean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981において見ることができる。

10

【0081】

手短かに言えば、式 I の化合物を下記の工程を含む方法により製造できる：

- (a) 反応スキーム I、II a および II b の工程；ならびに
- (b) 所望により本発明の化合物の薬学的に許容される塩への変換；
- (c) 所望により塩形の本発明の化合物の非塩形への変換；
- (d) 所望により非酸化形の本発明の化合物の薬学的に許容される N - オキシドへの変換；
- (e) 所望により N - オキシド形の本発明の化合物の非酸化形への変換；
- (f) 所望により異性体の混合物からの本発明の化合物の個々の異性体への分離；
- (g) 所望により本発明の非誘導化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ誘導体への変換；および
- (h) 所望により本発明の化合物のプロドラッグ誘導体のその非誘導形への変換。

20

【0082】

出発物質の製造において特に記載のない限り、化合物は既知であるか、または当分野で既知の方法に準じてもしくは下記の実施例に記載のとおり製造できる。

30

【0083】

当業者は、上記変換は本発明の化合物の製造法の代表例のみであり、そして他の既知の方法を同様に使用できることを理解できよう。

【実施例】

【0084】

実施例

本発明は、本発明による式 I の化合物の製造を説明する下記実施例により限定されることなくさらに例示される。

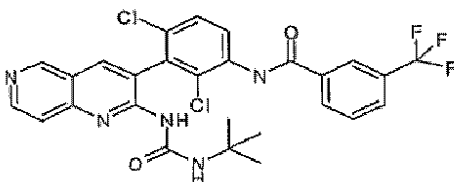
40

【0085】

実施例 1

N - { 3 - [ 2 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【化 8】

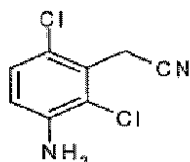


50

## 【 0 0 8 6 】

工程 A : 3 - アミノ - ( 2 , 6 - ジクロロ - フェニル ) - アセトニトリルの製造

## 【 化 9 】



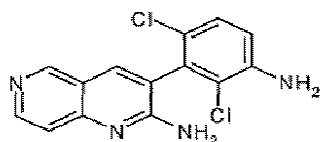
EtOH ( 1 0 0 m L ) 中の 2 , 6 - ジクロロ - ニトロ - アセトニトリル ( 2 . 0 . 0 g 、 8 . 6 6 m m o l ) の懸濁溶液に HCl ( 濃、 2 0 m L ) 中の Sn ( I I ) Cl<sub>2</sub> ( 5 . 7 5 g 、 3 0 . 3 0 m m o l ) の溶液を 7 5 で加える。3 0 分 7 5 で攪拌後、混合物を EtOAc で希釈し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH 8 に中和する。有機層を飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc / ヘキサンで結晶化により精製し、表題中間体を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) 7.14 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.19 (s, brod., 2H), 3.97 (s, 2H); MS m/z 202.10 (M+1)。

10

## 【 0 0 8 7 】

工程 B : 3 - ( 3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - フェニル ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 2 - イルアミンの製造

## 【 化 1 0 】



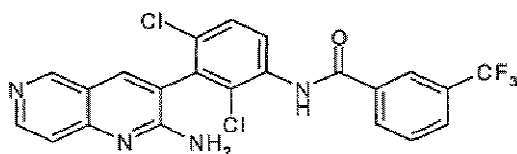
ナトリウム ( 2 5 6 m g 、 1 5 . 4 6 m m o l ) を 2 - エトキシ - エタノール ( 2 5 m L ) に 0 で加え、混合物を室温で透明な溶液になるまで攪拌する。3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - フェニル ) - アセトニトリル ( 3 . 1 6 g 、 1 5 . 7 2 m m o l ) および 4 - アミノ - ピリジン - 3 - カルバルデヒド ( 1 . 6 0 g 、 1 3 . 1 0 m m o l ) を上記溶液に加え、1 4 0 に 4 時間加熱する。反応混合物を EtOAc ( 1 5 0 m l ) で希釈し、飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> および塩水で洗浄する。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 0 0 % ) から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( 2 N NH<sub>3</sub> ) ( 9 3 / 7 % ) 勾配で溶離するフラッシュシリカゲルカラム精製で表題中間体を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO) 8.91 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.61 (s, brod., 2H), 5.67 (s, 2H)。

30

## 【 0 0 8 8 】

工程 C : N - [ 3 - ( 2 - アミノ - キノリン - 3 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造

## 【 化 1 1 】



ジクロロメタン ( 4 0 0 . 0 m L ) 中の 3 - ( 3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - フェニル ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 2 - イルアミン ( 2 . 0 g 、 6 . 5 5 4 m m o l ) の溶液に塩化 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイル ( 4 . 7 8 g 、 2 2 . 9 4 m m o l ) を加える。混合物を 2 4 時間室温で攪拌後、それを EtOAc で希釈し、飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、塩水および水で洗浄する。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、これを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 0 0 % ) から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( NH<sub>3</sub>、 2 N ) ( 9 5 / 5 ) 勾配

40

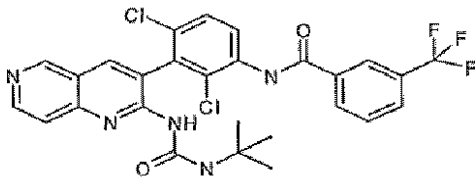
50

で溶離するフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、生成物を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) 8.97 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (d, 3H), 5.25 (s, 2H); MS m/z 478.10 (M+1)。

【0089】

工程D：N - { 3 - [ 2 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造

【化12】



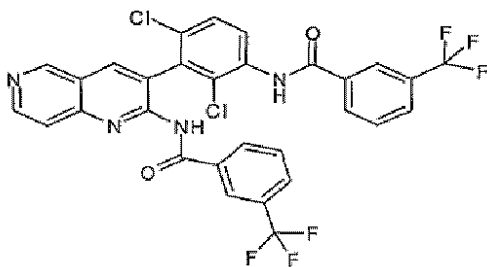
DMF (4.0 mL) 中の N - [ 3 - ( 2 - アミノ - キノリン - 3 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (100.0 mg、0.210 mmol) の溶液に NaH (60%、10.9 mg、0.273 mmol) を室温で加える。混合物を30分室温で攪拌後、tert - ブチルイソシアネート (24.9 mg、0.252 mmol) を加え、混合物を6時間攪拌する。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、塩水および水で洗浄する。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、これを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%) から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (NH<sub>3</sub>、2N) (95/5) 勾配で溶離するフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、最終生成物を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) 9.97 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.67 (d, 1H); MS m/z 577.70 (M+1)。

【0090】

実施例2

N - [ 3 - ( 2 - ベンゾイルアミノ - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【化13】



工程Cの N - [ 3 - ( 2 - アミノ - キノリン - 3 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造と同じ方法を使用する。所望の生成物を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (m, 2H); MS m/z 650.10 (M+1)。

【0091】

実施例3

N - { 2 , 4 - ジクロロ - 3 - [ 2 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

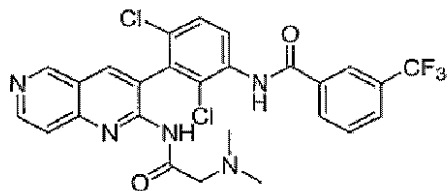
10

20

30

40

## 【化 1 4】



工程 C の N - [ 3 - ( 2 - アミノ - キノリン - 3 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造と同じ方法を使用する。所望の生成物を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CD<sub>3</sub>OD) 9.18 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 3.13 (bs, 2H), 2.15 (s, 6H) ; M S m / z 562 . 10 ( M + 1 ) 。

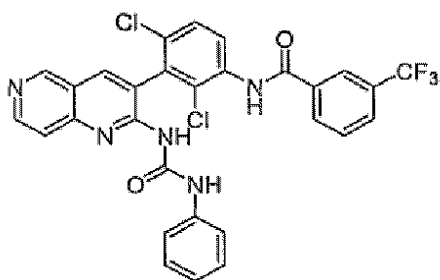
10

## 【 0 0 9 2 】

## 実施例 4

N - { 2 , 4 - ジクロロ - 3 - [ 2 - ( 3 - フェニル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【化 1 5】



20

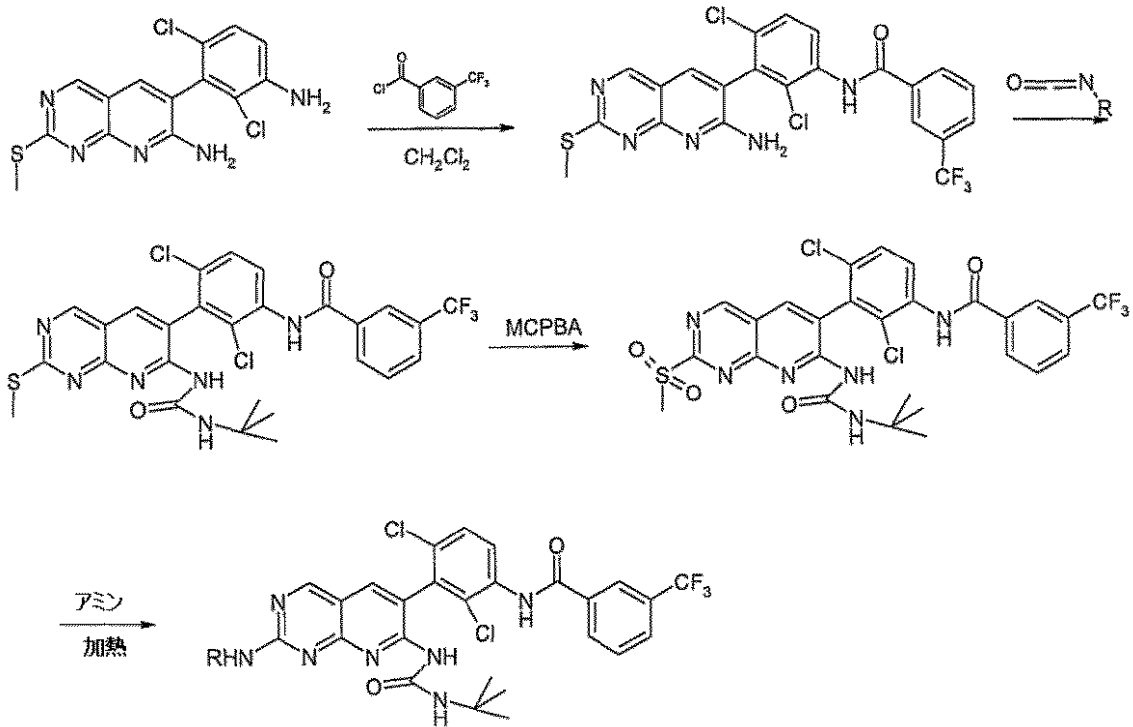
工程 D の N - { 3 - [ 2 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造と同じ方法を使用する。所望の生成物を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CD<sub>3</sub>OD) 9.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27-8.10 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78 -7.75 (m, 2H), 7.69 (dd, 2H), 7.42-7.37 (m, 3H) ; M S m / z 596 . 10 ( M + 1 ) 。

30

## 【 0 0 9 3 】

## スキーム 2

## 【化16】

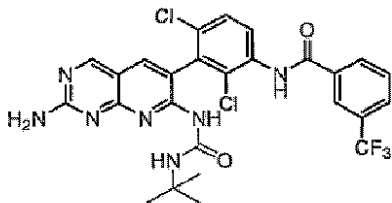


## 【0094】

## 実施例5

N - { 3 - [ 2 - アミノ - 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

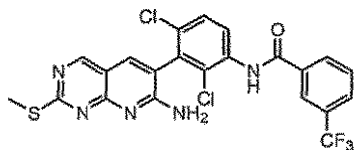
## 【化17】



## 【0095】

工程A : N - [ 3 - ( 7 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造

## 【化18】



ジクロロメタン ( 60 ml ) 中の 6 - ( 3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - フェニル ) - 2 - メチルスルファニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イルアミン ( 600 mg、1.7 mmol ) の溶液に 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライド ( 1.76 g、8.5 mmol ) を 0 で氷浴上でゆっくり加える。次に反応物を室温に上げ、室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を 10 % の NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗浄する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させる。粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( 7 N の NH<sub>3</sub> ) ( v

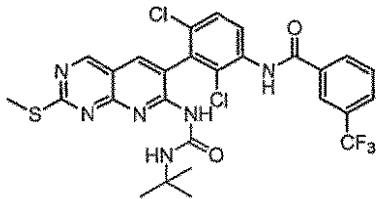
50

/v : 98 / 2) で溶離するフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を明黄色固体として得る。

【0096】

工程B : N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - メチルスルファニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造

【化19】



10

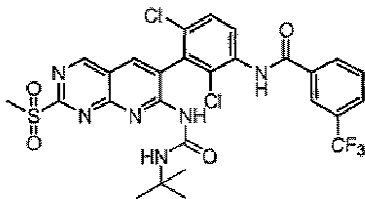
乾燥DMF ( 10 ml ) 中の N - [ 3 - ( 7 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 700 mg、1.34 mmol ) の溶液に 0 で NaH ( 60% の油懸濁液、64 mg、1.6 mmol ) をゆっくり加える。反応混合物を室温で 30 分攪拌し、次にこの反応混合物に t - ブチル - イソシアネート ( 0.19 ml、1.6 mmol ) を加える。反応物を室温で 5 時間攪拌する。反応混合物を 100 ml の水に希釈し、80 ml の酢酸エチルで 3 回抽出する。有機相を合わせ、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を明黄色固体として得る。

20

【0097】

工程C : N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - メタンスルホニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造

【化20】



30

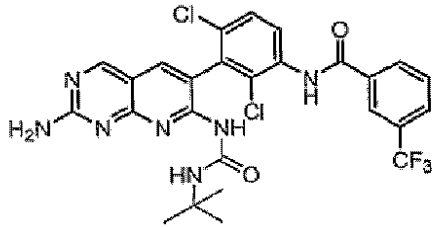
100 ml のジクロロメタン中の N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - メチルスルファニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 700 mg、1.12 mmol ) の溶液に 3 - クロロペルオキシ安息香酸 ( 77%、3.1 g、3.4 mmol ) を加える。反応物を室温で 3 時間攪拌する。反応混合物を 100 ml の 10% の NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗浄する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させる。粗生成物をヘキサン中の 30% の酢酸エチルで溶離するフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物 ( 622 mg、84% の収率 ) を黄色固体として得る。

40

【0098】

工程D : N - { 3 - [ 2 - アミノ - 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドの製造

## 【化 2 1】



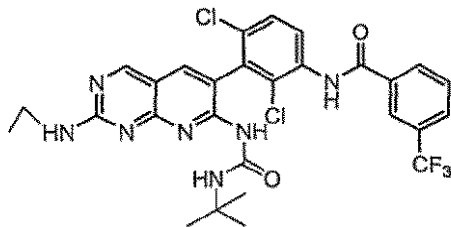
メタノール (5 ml) 中の N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 -  
 -メタンシルホニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ  
 - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 80 mg、0 . 12 mmol )  
 の溶液にアンモニウム (メタノール溶液、20 ml、0 . 14 mmol) および DIEA  
 ( 41  $\mu$  l、0 . 24 mmol ) を加える。反応物を 80 で 4 時間攪拌する。メタノール  
 を回転蒸発により除去し、粗生成物を RP - HPLC により精製し、表題化合物を白色  
 固体として得る:  $^1\text{H NMR}$  400 MHz (DMSO) 10.46(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.27(s, 1H),  
 8.23(d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.00(s, 1H), 7.96(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.76(m, 3H), 7.6  
 8(d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.48(s, 2H), 1.32(s, 9H); MS m/z 592.2 (M + 1  
 )。

## 【 0 0 9 9 】

実施例 6

N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - エチルアミノ - ピリド [ 2 , 3 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロ  
メチル - ベンズアミド

## 【化 2 2】



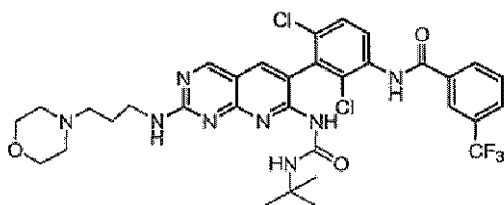
この化合物は上記の 1 つと同じ方法を使用して製造される (ただし、工程 D においてエ  
 チルアミンをアンモニウムの代わりに使用する)。表題化合物を白色固体として得る:  $^1\text{H}$   
 $\text{NMR}$  400 MHz (DMSO) 10.48(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.22(d, 2H, J = 8  
 .0 Hz), 8.00(s, 1H), 7.94(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.76(m, 3H), 7.68(d, 1H, J = 8.8 H  
 z), 3.84(s, 1H), 3.36(m, 2H), 1.31(s, 9H), 1.14(t, 2H, J = 6.8 Hz); MS m/z  
 620.2 (M + 1)。

## 【 0 1 0 0 】

実施例 7

N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - ( 3 - モルホリン - 4 - イ  
ル - プロピルアミノ ) - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロ  
ロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【化 2 3】



この化合物は上記の 1 つと同じ方法を使用して製造される (ただし、工程 D において 3 50

- モルホリン - 4 - イル - プロピルアミンをアンモニウム(M + 1)の代わりに使用する)。表題化合物を白色固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO) 10.59(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.37(d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.11(s, 1H), 8.09(d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.96(m, 1H), 7.87(t, 3H, J = 8.0 Hz), 7.77(m, 2H), 3.93(m, 2H), 3.70(m, 4H), 3.53(m, 4H), 3.26(m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.46(s, 9H); M S m / z 719.2 (M + 1)。

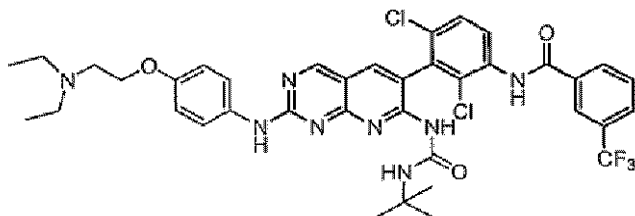
【0101】

実施例 8

N - ( 3 - { 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エトキシ ) - フェニルアミノ ] - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル } - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

10

【化24】



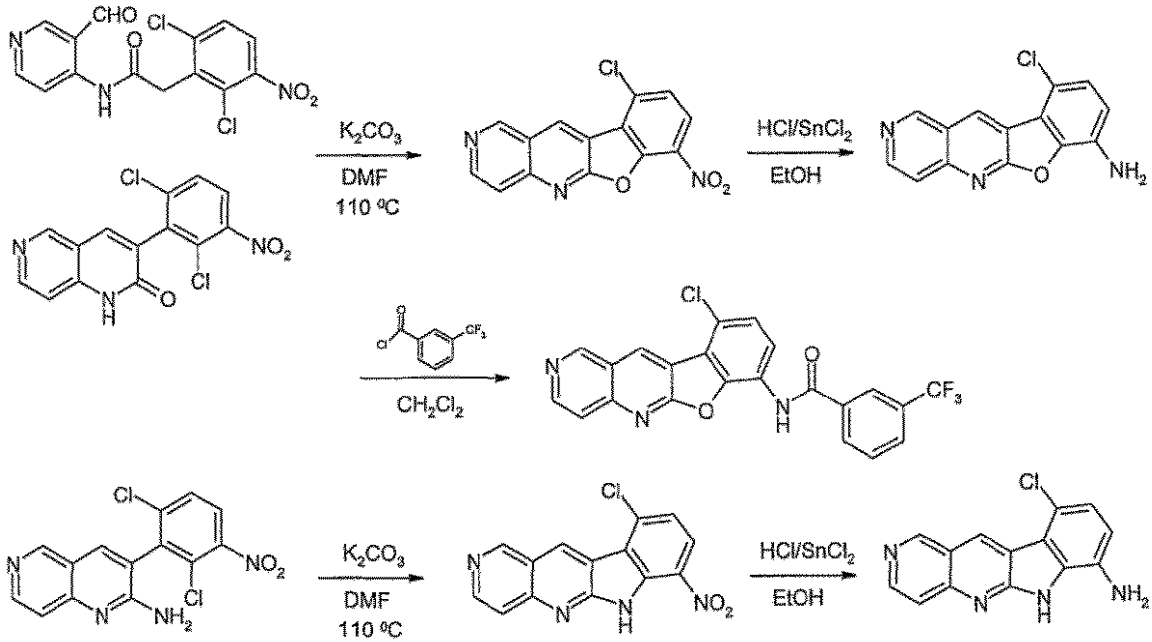
この化合物は上記の1つと同じ方法を使用して製造される(ただし、工程Dにおいて下記製造法を使用する)。DMF (2 ml) 中の N - { 3 - [ 7 - ( 3 - tert - ブチル - ウレイド ) - 2 - メタンスルホニル - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 , 4 - ジクロロ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 50 mg、0.08 mmol ) の溶液に p - トルエンスルホン酸 ( 15 mg、0.08 mmol ) および 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エトキシ ) - フェニルアミン ( 21 mg、0.1 mmol ) を加える。反応物を 80 で 4 時間攪拌する。粗生成物を RP - HPLC により精製し、表題化合物を黄色固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO) 10.46(s, 1H), 10.09(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.24(d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.05(m, 2H), 7.95(m, 3H), 7.76(m, 3H), 7.67(d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.24(t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.45 (m, 2H), 3.15(m, 4H), 1.39(s, 9H), 1.18(t, 6H, J = 7.2Hz); M S m / z 783.3 (M + 1)。

20

30

【0102】

## 【化25】



10

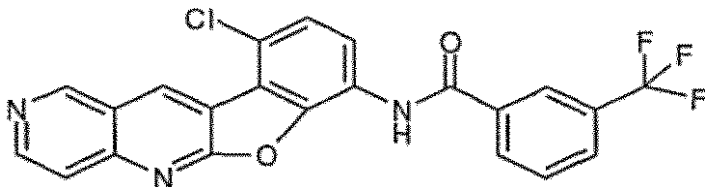
20

## 【0103】

## 実施例9

N - ( 4 - クロロ - 1 1 - オキサ - 7 , 1 0 - ジアザ - ベンゾ [ b ] フルオレン - 1 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【化26】

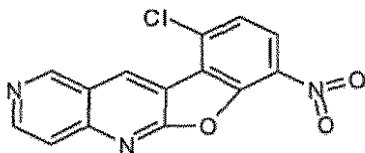


30

## 【0104】

工程A：フッ化4-クロロ-1-ニトロ-11-オキサ-7,10-ジアザ-ベンゾ[b]の製造

## 【化27】



40

DMF ( 9 . 0 m L ) 中の 2 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - フェニル ) - N - ( 3 - ホルミル - ピリジン - 4 - イル ) - アセトアミド ( 0 . 4 0 g , 1 . 1 3 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 3 9 0 m g , 2 . 8 3 m m o l ) の溶液を 1 7 分 1 1 0 で加熱する。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和  $K_2CO_3$  および水で洗浄する。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 0 0 % ) から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( 9 9 / 1 % ) 勾配で溶離するフラッシュシリカゲルカラムで精製し、表題中間体を固体として得る：<sup>1</sup>H NMR 400 MHz ( DMSO ) 9 . 8 1 ( s , 1 H ) , 9 . 7 3 ( s , 1 H ) , 8 . 9 4 ( d , 1 H ) , 8 . 5 6 ( d , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , 1 H ) . MS m / z 3 0 0 . 1 5 ( M + 1 ) 。

50

## 【0105】

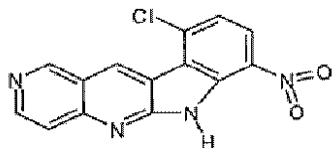
工程A' : フッ化4-クロロ-11-オキサ-7,10-ジアザ-ベンゾ[b]を製造するための別の反応

工程Aにおいて、2-(2,6-ジクロロ-3-ニトロ-フェニル)-N-(3-ホルミル-ピリジン-4-イル)-アセトアミドの代わりに3-(2-クロロ-5-ニトロ-フェニル)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンであることを除いては工程Aにしたがって、同じ化合物を固体として製造する。

## 【0106】

工程A'' : 10-クロロ-7-ニトロ-6H-インドロ[2,3-b][1,6]ナフチリジンの製造

## 【化28】

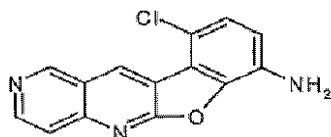


工程Aにおいて、2-(2,6-ジクロロ-3-ニトロ-フェニル)-N-(3-ホルミル-ピリジン-4-イル)-アセトアミドの代わりに3-(2-クロロ-5-ニトロ-フェニル)-[1,6]ナフチリジン-2-イルアミンであることを除いては工程Aにしたがって、表題化合物を固体として製造する：MS  $m/z$  299.20 (M+1)。

## 【0107】

工程B : 4-クロロ-11-オキサ-7,10-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-1-イルアミンの製造

## 【化29】

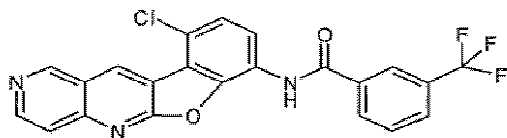


EtOH (4.0 mL) 中のフッ化4-クロロ-11-オキサ-7,10-ジアザ-ベンゾ[b] (300 mg、1.0 mmol) の懸濁液にHCl (濃、4.0 mL) 中のSn(II)Cl<sub>2</sub> (759 mg、4.0 mmol) の溶液を75 で加える。1時間75 で攪拌後、混合物をEtOAcで希釈し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でpH8に中和する。有機層を飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得る。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%) からCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2NH<sub>3</sub>) (98/2%) 勾配で溶離するフラッシュシリカゲルカラムで精製し、表題中間体を固体として得る：MS  $m/z$  202.10 (M+1)。

## 【0108】

工程C : N-(4-クロロ-11-オキサ-7,10-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドの製造

## 【化30】



ジクロロメタン (2.0 mL) 中の4-クロロ-11-オキサ-7,10-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-1-イルアミン (35 mg、0.13 mmol) の溶液に塩化3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル (54.2 mg、0.26 mmol) を加える。混合物を24時間室温で攪拌後、それをEtOAcで希釈し、飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、塩水および水で洗浄する。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

(100%) から  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  (98/2) 勾配で溶離するフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、生成物を固体として得る： $^1\text{H NMR}$  400 MHz (DMSO) 10.85 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.48 (d, 1H); MS  $m/z$  442.85 ( $M+1$ )。

#### 【0109】

##### アッセイ

本発明の化合物を、親32D細胞と比較してBCR - Abl (32D - p210) を発現する32D細胞の細胞増殖を選択的に阻害する能力についてアッセイする。これらのBCR - Abl形質転換細胞の増殖を選択的に阻害する化合物は野生型または変異形のBCR - Ablのいずれかを発現するBa/F3細胞における抗増殖性活性に対して試験する。加えて、化合物をFGFR3、b - RAF、Abl、BMX、BTK、CHK2、c - RAF、CSK、c - SRC、Fes、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2およびTrkBキナーゼを阻害する能力についてアッセイする。

10

#### 【0110】

##### 細胞性BCR - Abl依存性増殖の阻害 (ハイスルーブット法)

使用するマウス細胞系は、BCR - Abl cDNAで形質転換した32D造血前駆細胞系(32D - p210)である。これらの細胞を、ペニシリン50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ストレプトマイシン50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ およびL - グルタミン200 mMを添加したRPMI/10%胎児ウシ血清(RPMI/FCS)に維持する。形質転換されていない32D細胞を、IL3の源として15%のWEHI馴化培地を添加して同様に維持する。

20

#### 【0111】

50  $\mu\text{l}$ の32Dまたは32D - p210細胞懸濁液を5000細胞/ウェルの密度でGreiner 384ウェルマイクロプレート(black)に播種する。50  $\mu\text{l}$ の試験化合物(DMSO貯蔵溶液中で1 mM)をそれぞれのウェルに加える(STI571を陽性対照として包含する)。細胞を72時間、37、5%  $\text{CO}_2$ でインキュベートする。10  $\mu\text{l}$ の60%Alamar Blue溶液(Tek diagnostics)をそれぞれのウェルに加え、細胞をさらに24時間インキュベートする。蛍光強度(530 nmで励起、580 nmで放射)でAcquest<sup>TM</sup>システム(Molecular Devices)を使用して定量する。

30

#### 【0112】

##### 細胞性BCR - Abl依存性増殖の阻害

32D - p210細胞を96ウェルTCプレートに15,000細胞/ウェルの密度で播種する。50  $\mu\text{L}$ の試験化合物の2倍連続希釈( $C_{max}$ は40  $\mu\text{M}$ )をそれぞれのウェルに添加する(STI571を陽性対照として包含する)。細胞を48時間、37、5%  $\text{CO}_2$ でインキュベート後、15  $\mu\text{L}$ のMTT(Promega)をそれぞれのウェルに添加し、細胞をさらに5時間インキュベートする。570 nmの光学密度を分光測光により定量し、 $\text{IC}_{50}$ 値、50%阻害に必要な化合物の濃度を用量応答曲線から決定する。

40

#### 【0113】

##### 細胞サイクル分布に対する効果

32Dおよび32D - p210細胞を6ウェルTCプレートに、5 mlの培地中 $2.5 \times 10^6$ 細胞/ウェルで播種し、1または10  $\mu\text{M}$ の試験化合物を添加する(STI571を対照として包含する)。細胞を次いで24時間または48時間、37、5%  $\text{CO}_2$ でインキュベートする。2 mlの細胞懸濁液をPBSで洗浄し、70%EtOHに1時間固定し、PBS/EDTA/RNase Aで30分処置する。ヨウ化プロピジウム(Cf = 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )を添加し、蛍光強度をFACS caliber<sup>TM</sup>システム(BD Biosciences)でのフローサイトメトリーにより定量する。本発明の試験化

50

合物は、32D-p210細胞に対してアポトーシス作用を証明するが、32D親細胞ではアポトーシスを誘発しない。

#### 【0114】

細胞性BCR-Ab1自己リン酸化に対する効果

BCR-Ab1自己リン酸化を、c-ab1特異的捕捉抗体および抗ホスホチロシン抗体を使用した、捕捉Elisaで定量する。32D-p210細胞を96ウェルTCプレートに、50 $\mu$ Lの培地中 $2 \times 10^5$ 細胞/ウェルで播種する。50 $\mu$ Lの試験化合物の2倍連続希釈( $C_{max}$ は10 $\mu$ M)をそれぞれのウェルに添加する(STI571を陽性対照として包含する)。細胞を、90分、37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>でインキュベートする。次いで、細胞を1時間、氷上でプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含む150 $\mu$ Lの融解緩衝液(50mMのTris HCl、pH7.4、150mMのNaCl、5mMのEDTA、1mMのEGTAおよび1%NP-40)で処理する。50 $\mu$ Lの細胞融解物を、予め抗ab1特異的抗体でコーティングし、ブロックした96ウェルoptiplateに添加する。プレートを、4時間、4 $^{\circ}$ Cでインキュベートする。TBS-Tween 20緩衝液で洗浄後、50 $\mu$ Lのアルカリホスファターゼ結合抗ホスホチロシン抗体を添加し、プレートをさらに一晩4 $^{\circ}$ Cでインキュベートする。TBS-Tween 20緩衝液で洗浄後、90 $\mu$ Lの発光基質を添加し、発光をAcquest<sup>TM</sup>システム(Molecular Devices)を使用して定量する。BCR-Ab1発現細胞の増殖を阻害する本発明の試験化合物は、細胞性BCR-Ab1自己リン酸化を用量依存的方法で阻害する。

10

20

#### 【0115】

Bcr-ab1の変異型を発現する細胞の増殖に対する効果

本発明の化合物を、BCR-Ab1の野生型または、STI571に対する耐性を付与するか感受性を低下させる変異型(G250E、E255V、T315I、F317L、M351T)のいずれかを発現するBa/F3細胞に対するこれらの抗増殖効果を試験する。変異体BCR-Ab1発現細胞および非形質転換細胞に対するこれらの化合物の抗増殖性効果を、上記のとおり(IL3欠如培地中で)10、3.3、1.1および0.37 $\mu$ Mで試験した。非形質転換細胞に対して毒性がない化合物のIC<sub>50</sub>値を、上記のとおりに得た用量応答曲線から決定した。

30

#### 【0116】

FGFR3(酵素アッセイ)

精製FGFR3(Ups tate)でキナーゼ活性アッセイをキナーゼバッファー(30mMのTris-HCl pH7.5、15mMのMgCl<sub>2</sub>、4.5mMのMnCl<sub>2</sub>、15 $\mu$ MのNa<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>および50 $\mu$ g/mLのBSA)中の0.25 $\mu$ g/mLの酵素、および基質(5 $\mu$ g/mLのピオチン-ポリ-EY(Glu、Tyr)(CIS-US, Inc.))および3 $\mu$ MのATP)を含む最終容量10 $\mu$ Lで行う。2つの溶液を作る:5 $\mu$ Lの第1の溶液はキナーゼバッファー中にFGFR3酵素を含み、まず384フォーマットProxiPlate(登録商標)(Perkin-Elmer)に分配し、次いでDMSO中に溶解させた50nLの化合物を加え、次いで5 $\mu$ Lの第2の溶液はキナーゼバッファー中に基質(ポリ-EY)およびATPを含み、それぞれのウェルに加えた。室温で1時間インキュベートして反応させ、30mMのTris-HCl pH7.5、0.5MのKF、50mMのEDTA、0.2mg/mLのBSA、15 $\mu$ g/mLのストレプトアビジン-XL665(CIS-US, Inc.)および150ng/mLのクリプタート結合抗ホスホチロシン抗体(CIS-US, Inc.)を含む10 $\mu$ LのHTRF検出混合物の添加により停止する。ストレプトアビジン-ピオチン相互作用をするため室温で1時間インキュベーション後、時間分解蛍光シグナルはAnalyst GT(Molecular Devices Corp.)で読む。IC<sub>50</sub>値は12個の濃度(50 $\mu$ Mから0.28nMの1:3希釈)でそれぞれの化合物の阻害%の線形回帰分析により計算する。このアッセイにおいて、本発明の化合物は10nMから2 $\mu$ Mの範囲のIC<sub>50</sub>を有する。

40

50

## 【0117】

## FGFR3 (細胞アッセイ)

本発明の化合物をFGFR3細胞キナーゼ活性に依存している形質転換Ba/F3-TEL-FGFR3細胞増殖を阻害する能力に対して試験する。Ba/F3-TEL-FGFR3を培養培地として10%の胎児ウシ血清を補ったRPMI 1640を含む懸濁液中に800,000細胞/mLまで培養する。細胞を50 $\mu$ Lの培養培地中に5000細胞/ウェルで384ウェル形式のプレート中に分配する。本発明の化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶解し、希釈する。一般的に10mMから0.05 $\mu$ Mの範囲の濃度勾配を作るため、1:3連続希釈で12点をDMSO中に作る。細胞を50nLの希釈化合物と加え、48時間、細胞培養インキュベーター中でインキュベーションする。増殖している細胞により作られる還元環境をモニタリングするために使用できるAlamarBlue(登録商標)(TREK Diagnostic Systems)を最終濃度10%で細胞に加える。37で細胞培養インキュベーター内でさらに4時間インキュベーション後、還元AlamarBlue(登録商標)(530nmで励起、580nmで放射)からの蛍光シグナルをAnalyst GT(Molecular Devices Corp.)で定量化する。IC<sub>50</sub>値は12個の濃度でそれぞれの化合物の阻害%の線形回帰分析により計算する。

10

## 【0118】

## FLT3およびPDGFR (細胞アッセイ)

FLT3およびPDGFRの細胞活性における本発明の化合物の効果を、Ba/F3-TEL-FGFR3を使用する代わりに、Ba/F3-FLT3-ITDおよびBa/F3-Tel-PDGFRを使用することを除いて上記FGFR3細胞活性と同一の方法を使用して実施する。

20

## 【0119】

## b-Raf-酵素アッセイ

本発明の化合物を、それらのb-Rafの活性を阻害する能力について試験する。アッセイを、黒色壁かつ透明底の384ウェルMaxiSorpプレート(NUNC)で行う。基質、IBをDPBS(1:750)で希釈し、15 $\mu$ Lをそれぞれのウェルに添加する。プレートを4で一晩インキュベートし、EMBLAプレート洗浄機を使用して、3回TBST(25mMのTris、pH8.0、150mMのNaClおよび0.05%Tween-20)で洗浄する。プレートをSuperblock(15 $\mu$ L/ウェル)で3時間、室温でブロックし、TBSTで3回洗浄し、軽く叩いて乾燥させる。20 $\mu$ MのATP(10 $\mu$ L)含有アッセイ緩衝液、続いて100nLまたは500nLの化合物をそれぞれのウェルに添加する。b-Rafをアッセイ緩衝液で希釈し(25 $\mu$ L中に1 $\mu$ L)、10 $\mu$ Lの希釈したb-Rafをそれぞれのウェルに添加する(0.4 $\mu$ g/ウェル)。プレートを室温で2.5時間インキュベートする。キナーゼ反応を、プレートを6回TBSTで洗浄することにより停止させる。Phosph-IB(Ser32/36)抗体をSuperblock中で希釈し(1:10,000)、15 $\mu$ Lをそれぞれのウェルに添加する。プレートを4で一晩インキュベートし、TBSTで6回洗浄する。AP結合ヤギ抗マウスIgGをSuperblockで希釈し(1:1,500)、15 $\mu$ Lをそれぞれのウェルに添加する。プレートを室温で1時間インキュベートし、TBSTで6回洗浄する。15 $\mu$ Lの蛍光Attophos AP基質(Promega)をそれぞれのウェルに添加し、プレートを室温で15分インキュベートする。プレートをAcquestまたはAnalyst GTで、Fluorescence Intensity Program(励起455nm、放射580nm)を使用して読み取る。

30

40

## 【0120】

## b-Raf-細胞アッセイ

本発明の化合物をA375細胞でMEKのリン酸化を阻害する能力に対して試験する。A375細胞系(ATCC)はヒト黒色腫患者由来であり、b-Raf遺伝子にV599E変異を有する。リン酸化MEKのレベルがb-Raf変異のため上昇する。サブコンフルエントからコンフルエントA375細胞を化合物と2時間37で無血清培地中でイン

50

キュベーションする。次いで細胞を冷PBSで1回洗浄し、1%のTriton X100を含む溶解バッファーで溶解する。遠心分離後、上清をSDS-PAGEに付し、次いでニトロセルロース膜に移す。次いで膜を抗-リン酸-MEK抗体 (ser 217/221) (細胞シグナル) でウエスタンブロッティングに付す。リン酸化MEKの量はニトロセルロース膜のリン酸-MEKバンドの密度によりモニタリングする。

#### 【0121】

Upstate Kinase Profiler<sup>TM</sup> - 放射酵素的フィルター結合アッセイ

本発明の化合物を、一連のキナーゼの個々のメンバーを阻害する能力についてアッセイする。化合物を、10 μMの最終濃度でデュプリケートで、この一般的プロトコールに従い試験する。キナーゼ緩衝液組成物および基質は一連の“Upstate Kinase Profiler<sup>TM</sup>”を含んでいる異なるキナーゼに対して変化することを留意する。キナーゼ緩衝液 (2.5 μL、10x - 必要であればMnCl<sub>2</sub>含有)、キナーゼ緩衝液中の活性キナーゼ (0.001 - 0.01単位; 2.5 μL)、特異的またはポリ (Glu4-Tyr) ペプチド (5 - 500 μMまたは、0.1 mg/ml) およびキナーゼ緩衝液 (50 μM; 5 μL) を、氷上でエッペンドルフで混合する。Mg/ATPミックス (10 μL; 67.5 (または33.75) mMのMgCl<sub>2</sub>、450 (または225) μMのATPおよび1 μCi/μl [<sup>32</sup>P]-ATP (3000 Ci/mmol) を添加し、反応物を約30 で約10分インキュベートする。反応混合物を2 cm x 2 cmのP81 (ホスホセルロース、正に荷電したペプチド基質のため) またはWhatman No. 1 (ポリ (Glu4-Tyr) ペプチド基質のため) 試験紙升目にスポット (20 μL) する。アッセイ升目を4回、それぞれ5分、0.75%リン酸で、そして1回アセトンで5分洗浄する。アッセイ升目をシンチレーションバイアルに移し、5 mlシンチレーションカクテルを添加し、ペプチド基質への<sup>32</sup>P取り込み (cpm) をBeckmanシンチレーションカウンターで計数する。それぞれの反応について阻害パーセントを計算する。

#### 【0122】

遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物は、例えば、本出願に記載のインビトロ試験法により示される通り、価値のある薬理学的特性を示す。例えば、式Iの化合物は、好ましくは野生型BCR-Ab1ならびにG250E、E255V、T315I、F317LおよびM351T BCR-Ab1変異体に対して $1 \times 10^{-10}$  から $1 \times 10^{-5}$  Mの範囲、好ましくは500 nM、250 nM、100 nMおよび50 nM未満のIC<sub>50</sub>を示す。10 μMの濃度で式Iの化合物は、好ましくはAb1、BMX、BTK、CHK2、b-RAF、c-RAF、CSK、c-SRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK、IKK、JNK2、Lck、Met、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、p70S6K、PDGFR、PKA、PKB、PKD2、Rsk1、SAPK2、SAPK2、SAPK3、SGK、Tie2および/またはTrkBキナーゼに対して50%以上、好ましくは約70%以上の阻害%を示す。

#### 【0123】

ここに記載の例および態様は、説明の目的のためのみであり、それに照らした様々な修飾または変化が当業者には示唆され、それらは本発明の精神および範囲の範囲内および添付の特許請求の範囲内に包含されることは理解されるべきである。本明細書で引用する全ての刊行物、特許および特許出願は全ての目的のために引用して本明細書に包含する。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/031134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/495 A61K31/53 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/039718 A2 (AMGEN INC., USA) 13 April 2006 (2006-04-13) examples 198,199	1
A	US 2003/171584 A1 (CHEN JIAN JEFFREY [US] ET AL) 11 September 2003 (2003-09-11) the whole document	1-13
A	HAMBY J M ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR A NOVEL SERIES OF PYRIDOÄZ,3-DÜPYRIMIDINE TYROSINE KINASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 15, 1997, pages 2296-2303, XP002164503 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-13
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  21 February 2007		Date of mailing of the international search report  01/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Zellner, Armin

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/031134
---

D(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/135824 A (IRM LLC [US]; SCRIPPS RESEARCH INST [US]; CHEN SHUIBING [US]; DING SHE) 21 December 2006 (2006-12-21) the whole document	1-13
Y	WO 96/15128 A2 (WARNER LAMBERT CO [US]) 23 May 1996 (1996-05-23) the whole document	1-13
Y	CONNOLLY C J C ET AL: "Discovery and structure-activity studies of a novel series of pyrido[2,3-d]pyrimidine tyrosine kinase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 18, 23 September 1997 (1997-09-23), pages 2415-2420, XP004136455 ISSN: 0960-894X table 1; compound 31	1-13
Y	WO 2005/011597 A2 (IRM LLC [BM]; SIM TAEBO [US]; LEE HYUN SOO [US]; REN PINGDA [US]; DING) 10 February 2005 (2005-02-10) the whole document	1-13
Y	WO 2005/034869 A2 (IRM LLC [US]; DING QIANG [US]; XIE YONGPING [US]; GRAY NATHANAEL SCHIA) 21 April 2005 (2005-04-21) the whole document	1-13
Y	WO 01/55147 A (WARNER LAMBERT CO [US]; BOOTH RICHARD JOHN [US]; DOBRUSIN ELLEN MYRA []) 2 August 2001 (2001-08-02) the whole document	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/031134**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 11 and 12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/031134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006039718	A2	13-04-2006	NONE
US 2003171584	A1	11-09-2003	US 2004116698 A1 17-06-2004
WO 2006135824	A	21-12-2006	NONE
WO 9615128	A2	23-05-1996	AT 190978 T 15-04-2000 AU 711426 B2 14-10-1999 AU 4107896 A 06-06-1996 BG 63162 B1 31-05-2001 BG 101326 A 30-04-1998 CN 1169726 A 07-01-1998 CZ 9701390 A3 18-02-1998 DE 69515898 D1 27-04-2000 DE 69515898 T2 17-08-2000 DK 790997 T3 21-08-2000 EP 0790997 A2 27-08-1997 ES 2146782 T3 16-08-2000 FI 971953 A 12-05-1997 GR 3033439 T3 29-09-2000 HU 76853 A2 29-12-1997 IL 115970 A 20-06-1999 JP 10509452 T 14-09-1998 MD 970187 A 28-02-1999 NO 972198 A 13-05-1997 NZ 296456 A 29-09-1999 PL 320169 A1 15-09-1997 PT 790997 T 30-06-2000 RU 2191188 C2 20-10-2002 SK 60997 A3 06-05-1998 TJ 342 B 06-10-2002 US 5952342 A 14-09-1999
WO 2005011597	A2	10-02-2005	AU 2004260689 A1 10-02-2005 BR PI0413005 A 26-09-2006 CA 2533774 A1 10-02-2005 CN 1860118 A 08-11-2006 EP 1651648 A2 03-05-2006 MX PA06001098 A 24-04-2006
WO 2005034869	A2	21-04-2005	AU 2004279427 A1 21-04-2005 BR PI0415210 A 05-12-2006 CA 2542105 A1 21-04-2005 CN 1863774 A 15-11-2006 EP 1673343 A2 28-06-2006 MX PA06003996 A 05-07-2006
WO 0155147	A	02-08-2001	AR 030044 A1 13-08-2003 AU 2542501 A 07-08-2001 BG 106850 A 28-02-2003 BR 0107751 A 12-11-2002 CA 2397961 A1 02-08-2001 CN 1395578 A 05-02-2003 CZ 20022475 A3 12-03-2003 EE 200200405 A 15-12-2003 EP 1254137 A1 06-11-2002 HU 0204141 A2 28-04-2003 IS 6443 A 25-06-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/031134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0155147	A	JP 2003523357 T	05-08-2003
		MA 26868 A1	20-12-2004
		MX PA02007221 A	29-11-2002
		NO 20023527 A	10-09-2002
		OA 12161 A	08-05-2006
		PL 356802 A1	12-07-2004
		SK 10632002 A3	03-06-2003
		ZA 200205879 A	29-09-2003

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 1/16	
	A 6 1 P 9/04	

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

- (72)発明者 ヨンピン・シェ  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州サンディエゴ、ブリッケラ・ストリート 1 2 5 9 6 番
- (72)発明者 チャン・グオバオ  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ピア・ニープ 1 2 7 3 6 番
- (72)発明者 ワン・シン  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州サンディエゴ、ナンバー 4、アベニダ・ベヌスト 1 6 1 5 2 番
- (72)発明者 ナサニエル・エス・グレイ  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 0 マサチューセッツ州ボストン、グリーンビュー・アベニュー 2 6 番
- (72)発明者 イ・リユー  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、パーロース・ランディング・コーブ 4 8 4 1 番

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB07 CC16 DD02 EE02 FF01 GG02 GG04 HH01  
4C065 AA04 BB09 BB11 CC01 DD02 DD03 EE02 HH05 JJ07 KK01  
LL01 LL07 LL09 PP03 PP16  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA45

ZA54 ZA59 ZA68 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB13  
ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC06 ZC20 ZC35