(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2009-518358
(P2009-518358A)
(43)公表日　平成21年5月7日(2009.5.7)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506		4C063
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00		4C086
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	
A61P 35/02	(2006.01)	A61P 35/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 22 頁）

(21)出願番号　特願2008-543819 (P2008-543819)
(86)(22)出願日　平成18年12月5日 (2006.12.5)
(85)翻訳文提出日　平成20年8月1日 (2008.8.1)
(86)国際出願番号　PCT/EP2006/069335
(87)国際公開番号　WO2007/065898
(87)国際公開日　平成19年6月14日 (2007.6.14)
(31)優先権主張番号　60/742,781
(32)優先日　平成17年12月6日 (2005.12.6)
(33)優先権主張国　米国 (US)

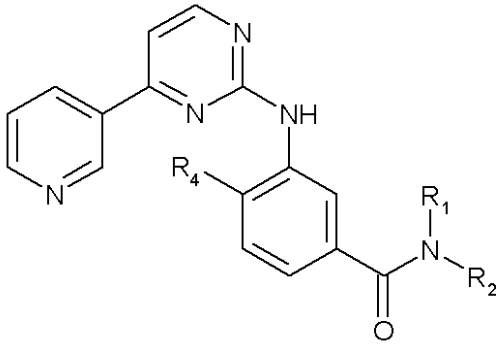
(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(72)発明者　ポール・ダブリュー・マンリー
スイス、ツェーハー－４１４４アルレスハイム、ブルクヴェーク１２番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】神経線維腫症の処置のためのピリミジルアミノベンズアミド誘導体

(57)【要約】
本発明は、非癌性、良性脳腫瘍の処置用、とりわけＮＦの治癒的および／または予防的処置用薬剤の製造のためのピリミジルアミノベンズアミド誘導体、および非癌性、良性脳腫瘍の処置方法、とりわけＮＦの治癒的および／または予防的処置の方法に関する。

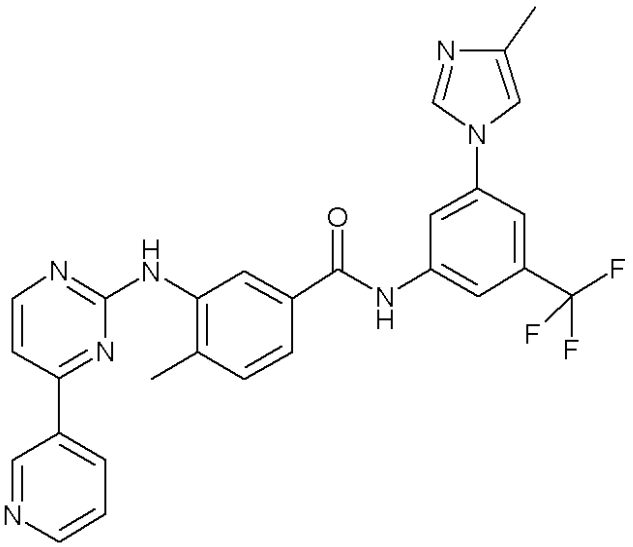
【特許請求の範囲】
【請求項１】
非癌性、良性脳腫瘍の処置または予防方法であって、式(Ｉ)：
【化１】



(I)

〔式中、
R_1は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、アシルオキシ－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、またはフェニル－低級アルキルであり；
R_2は、水素、低級アルキル(所望により１個以上の同一または異なるR_3で置換されていてよい)、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または０個、１個、２個もしくは３個の環窒素原子および０個もしくは１個の酸素原子および０個もしくは１個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基(これらの基はいずれの場合も非置換であるか一もしくは多置換されている)であり；そして
R_3は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイル、アミノ、モノ－またはジ－置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または０個、１個、２個もしくは３個の環窒素原子および０個もしくは１個の酸素原子および０個もしくは１個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基であるか(これらの基はいずれの場合も非置換であるか一もしくは多置換されている)であるか；または
R_1およびR_2は、一緒になって４個、５個または６個の炭素原子のアルキレン(所望により低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノ－またはジ－置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルで一または二置換されている)；４個または５個の炭素原子のベンズアルキレン；１個の酸素および３個または４個の炭素原子のオキサアルキレン；または１個の窒素および３個または４個の炭素原子のアザアルキレン(ここで、窒素は非置換であるか、または低級アルキル、フェニル－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、カルバモイル－低級アルキル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイル－低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルにより置換されている)であり；
R_4は、水素、低級アルキルまたはハロゲンである。〕
のピリミジルアミノベンズアミド誘導体、およびそのような化合物のＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項２】
非癌性、良性脳腫瘍が神経線維腫症１型または２型から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
式(Ｉ)の化合物が、式(II)：

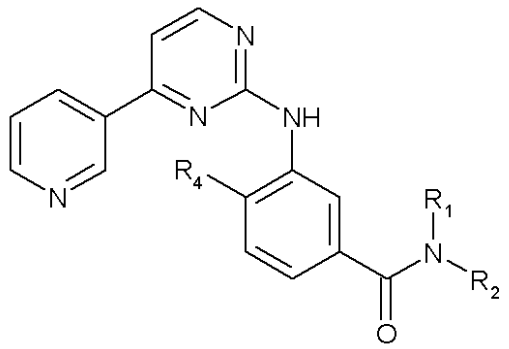
【化２】



(II)

の４－メチル－３－[[４－(３－ピリジニル)－２－ピリミジニル]アミノ]－Ｎ－[５－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾル－１－イル)－３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；および
それらのＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の方法。

【請求項４】
式(Ｉ)：
【化３】



(I)

〔式中、
R_1は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、アシルオキシ－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキルまたはフェニル－低級アルキルであり；
R_2は、水素、低級アルキル(所望により１個以上の同一または異なるR_3で置換されていてよい)、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または０個、１個、２個もしくは３個の環窒素原子および０個もしくは１個の酸素原子および０個もしくは１個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基(これらの基はいずれの場合も非置換であるか一もしくは多置換されている)であり；そして
R_3は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイル、アミノ、モノ－またはジ－置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または０個、１個、２個もしくは３個の環窒素原子および０個もしくは１個の酸素原子および０個もしくは１個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基(これらの基はいずれの場合も非置換であるか一もしくは多置換されている)であるか、または
R_1およびR_2は、一緒になって４個、５個または６個の炭素原子のアルキレン(所望により低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アル

コキシ、アミノ、モノ－またはジ－置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルで一または二置換されている)；４個または５個の炭素原子のベンズアルキレン；１個の酸素および３個または４個の炭素原子のオキサアルキレン；または１個の窒素および３個または４個の炭素原子のアザアルキレン(ここで、窒素は非置換であるか、または低級アルキル、フェニル－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、カルバモイル－低級アルキル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイル－低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルにより置換されている)であり；

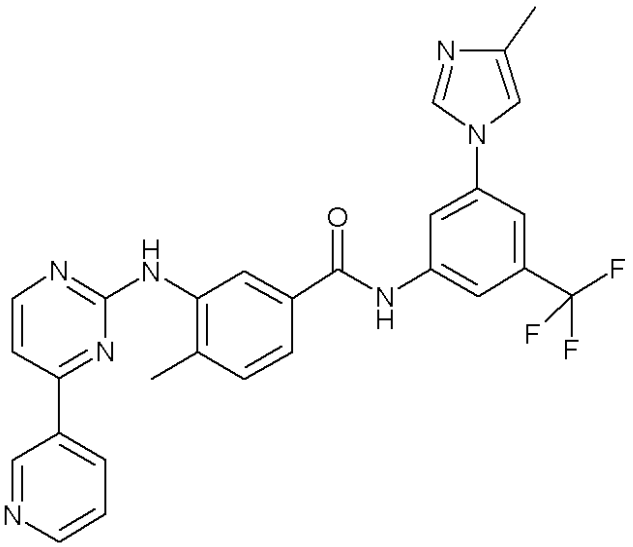
R_4は、水素、低級アルキルまたはハロゲンである。〕

の化合物から選択されるピリミジルアミノベンズアミド誘導体およびそのような化合物のＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩の、非癌性、良性脳腫瘍処置用医薬組成物の製造における使用。

【請求項５】

式(II)：

【化４】



(II)

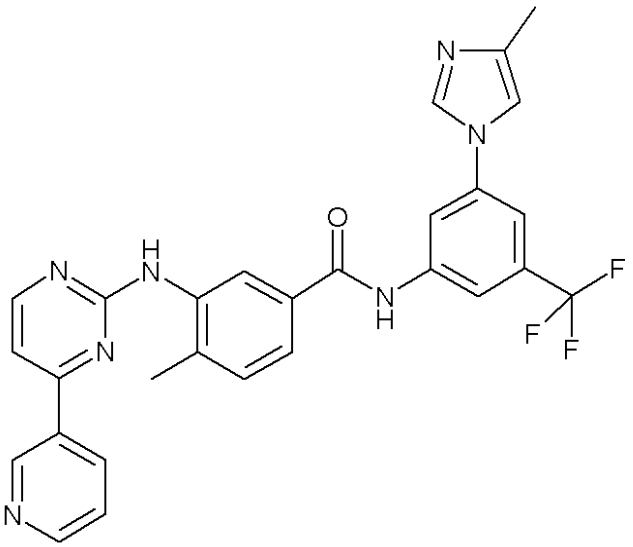
の化合物；または

それらのＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩の、非癌性、良性脳腫瘍処置用医薬組成物の製造における使用。

【請求項６】

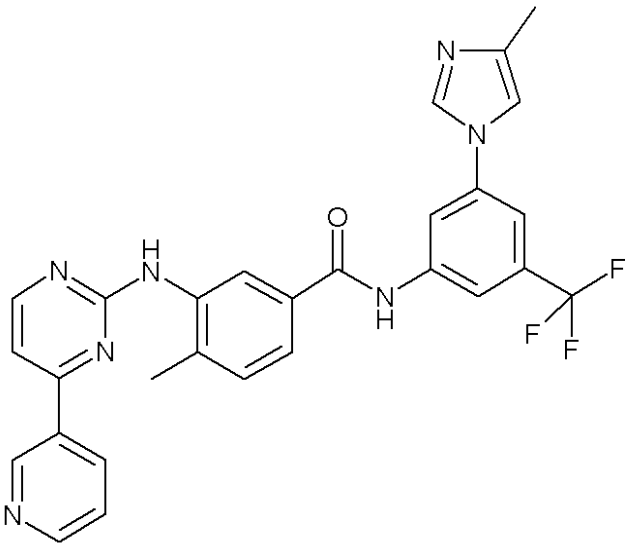
非癌性、良性脳腫瘍を有するヒトを含む哺乳動物の処置方法であって、有効量の式(II)：

【化５】



(II)

の化合物；または
それらのＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項７】
式(II)：
【化６】



(II)

の化合物；またはそれらのＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩を含む、非癌性、良性脳腫瘍処置用医薬製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の要約
本発明は、非癌性、良性脳腫瘍の処置、とりわけ髄膜腫、シュワン腫、頭蓋咽頭腫、類皮、類表皮、血管芽腫、脈絡叢乳頭腫および松果体領域腫瘍；とりわけ神経線維腫症１型および２型と関連する腫瘍、および頭蓋底に沿って起こる腫瘍の治癒的および／または予防的処置のための、および処置用薬剤の製造のためのピリミジルアミノベンズアミド誘導体に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景

神経線維腫症(ＮＦ)は、骨、軟組織、皮膚および神経系に影響する遺伝的障害である。それは神経線維腫症１型(ＮＦ１)および神経線維腫症２型(ＮＦ２)に分類され、各々新生児の約１／３,０００および１／５０,０００に起こる。本障害は、染色体１７に位置する遺伝子の変異に由来するＮＦ１のおよび染色体２２上のＮＦ２の遺伝定期欠損の結果として起こる。

【０００３】

フォンレックリングハウゼン病としても知られるＮＦ１は、米国の生存新生児の約１／４,０００に見られる遺伝的疾患である。ＮＦ１は、カフェオレ斑(皮膚脱色)、皮膚神経線維腫および虹彩小結節(Lisch nodule)の３つにより特徴付けられる。本障害の他の特性は、骨格異形成、血管異形成、学習障害、発作および神経堤起源の他の腫瘍、例えば褐色細胞腫を含み得る。加えて、ＮＦ１患者の約１０－１５％が低グレード星状細胞腫を、およびそれより一般的ではないが、上衣腫(ependymoas)または髄膜腫を有する。

【０００４】

ＮＦ２は、両側性前庭シュワン腫と関連する耳鳴り、難聴および平衡感覚異常の症状により特徴付けられる。他の発見は、他の頭蓋および末梢神経のシュワン腫、髄膜腫および若年性後嚢下白内障(contaract)を含む。

【０００５】

ＮＦの両方の型は、神経線維腫と呼ばれる良性腫瘍の増殖により特徴付けられる。これらの腫瘍は神経細胞がある体内の全ての場所で増殖できる。これは、皮膚表面直下の神経、ならびに体内の深いところ、脊髄および／または脳の神経を含む。神経線維腫は通常末梢神経線維に起因する。

【０００６】

ＮＦ１おいて、神経線維腫は上で皮膚または眼への神経上で最も一般的に増殖する。眼への神経上で増殖する腫瘍は視神経膠腫と呼ばれ、それが大きく増殖したならば失明を含む視野の問題を引き起こし得る。

【０００７】

処置しないならば、神経損傷は、長骨の奇形、脊柱の湾曲、低身長および成長ホルモン不全のような、その神経により刺激される領域の機能の喪失に至る重篤な神経障害をもたらし得る。視神経上の腫瘍は失明を、胃腸管の腫瘍は出血または閉塞を、脳の腫瘍は学習困難(言語問題)、行動問題(学習障害または精神遅延)、難聴、増加した癲癇のリスクの原因となり得る。

【０００８】

現在ＮＦのために利用可能な唯一の処置は手術である。

ＮＦ１遺伝子は、Ｒａｓ　ＧＴＰａｓｅ活性化タンパク質の一部としての機能が仮説立てられている腫瘍サプレッサーであるニューロフィブロミンをコードする。ＲａｓはＰＤＧＦＲおよびＫｉｔ受容体シグナル伝達の下流要素であり、それはＮＦ１陽性細胞で上方制御されていることが判明している。

【０００９】

ＰＤＧＦＲおよびＫｉｔ受容体シグナル伝達両方の阻害剤として、ＡＭＮ１０７はＮＦの処置に有益である可能性を有する。

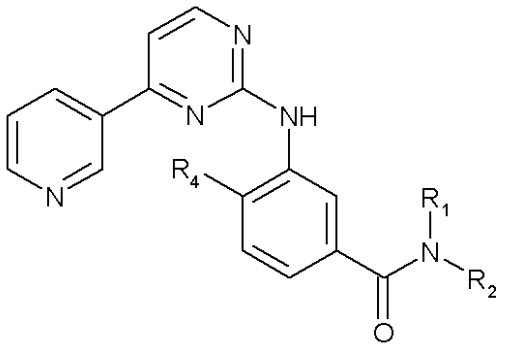
【発明の開示】

【００１０】

発明の要約

本発明は、式(Ｉ)：

【化１】



(I)

〔式中、
R_1は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、アシルオキシ－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキルまたはフェニル－低級アルキルであり；
R_2は、水素、低級アルキル(所望により１個以上の同一または異なるR_3で置換されていてよい)、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または０個、１個、２個もしくは３個の環窒素原子および０個もしくは１個の酸素原子および０個もしくは１個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基(これらの基はいずれの場合も非置換であるか一もしくは多置換されている)であり；そして
R_3は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイル、アミノ、モノ－またはジ－置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または０個、１個、２個もしくは３個の環窒素原子および０個もしくは１個の酸素原子および０個もしくは１個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基(これらの基はいずれの場合も非置換であるか一もしくは多置換されている)であるか、または
R_1およびR_2は、一緒になって４個、５個または６個の炭素原子のアルキレン(所望により低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノ－またはジ－置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルで一または二置換されている)；４個または５個の炭素原子のベンズアルキレン；１個の酸素および３個または４個の炭素原子のオキサアルキレン；または１個の窒素および３個または４個の炭素原子のアザアルキレン(ここで、窒素は非置換であるか、または低級アルキル、フェニル－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、カルバモイル－低級アルキル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイル－低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルにより置換されている)であり；
R_4は、水素、低級アルキルまたはハロゲンである。〕
のピリミジルアミノベンズアミド化合物(以後：“ピリミジルアミノベンズアミド誘導体”)；およびそのような化合物のＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩の、ＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲαまたはＴＥＬ－ＰＤＧＦＲβ誘発骨髄増殖性疾患の処置のための、とりわけイマチニブに耐性の骨髄単球性白血病、好酸球増加症候群、慢性好酸球性白血病および好酸球増加症候群またはイマチニブに耐性の骨髄単球性白血病の治癒的および／または予防的処置のための医薬組成物の製造における使用に関する。

【００１１】

本発明は、さらに、ＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲαまたはＴＥＬ－ＰＤＧＦＲβにより誘発される骨髄増殖性疾患の予防または処置、とりわけイマチニブに耐性の骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群および好酸球増加症候群の治癒的および／または予防的処置のための、式(Ｉ)の化合物の使用に関する。

【００１２】

前記および後記で使用する一般的用語は、特記しない限り、好ましくは本明細書の文脈内で以下の意味を有する：

接頭語“低級”は、最大７個までの(７個を含む)炭素原子、とりわけ最大４個までの(４個を含む)炭素原子を有するラジカルを意味し、当該ラジカルは直鎖でも、一箇所または複数箇所分枝で分枝していてもよい。

【００１３】

化合物、塩などについて複数形を使用するとき、これはまた単独の化合物、塩なども意味するととるべきである。

全ての不斉炭素原子は(Ｒ)－、(Ｓ)－または(Ｒ,Ｓ)－配置、好ましくは(Ｒ)－または(Ｓ)－配置で存在できる。故に、本化合物は異性体混合物として、または純粋な異性体として、好ましくはエナンチオマー純粋なジアステレオマーとして存在できる。

本発明はまた式(Ｉ)の化合物の可能性のある互変異性体にも関する。

【００１４】

低級アルキルは、好ましくは１個から(１個を含む)から７個(７個を含む)、好ましくは１個から(１個を含む)から４個(４個を含む)のアルキルであり、直鎖または分枝鎖である；好ましくは、低級アルキルはブチル、例えばｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、プロピル、例えばｎ－プロピルまたはイソプロピル、エチルまたはメチルである。好ましくは低級アルキルはメチル、プロピルまたはｔｅｒｔ－ブチルである。

低級アシルは好ましくはホルミルまたは低級アルキルカルボニル、特に、アセチルである。

【００１５】

アリール基は、芳香族性ラジカルであり、それは本分子に該ラジカルの芳香環炭素原子に位置する結合を介して結合している。好ましい態様において、アリールは、６－１４個の炭素原子を有する芳香族性ラジカル、とりわけフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルまたはフェナントレニルであり、非置換であるか、または、とりわけアミノ、モノ－またはジ－置換アミノ、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、フェニル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、ベンゾイル、カルバモイル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、フェニルチオ、フェニル－低級アルキルチオ、低級アルキルフェニルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニル－低級アルキルスルフィニル、低級アルキルフェニルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル－低級アルキルスルホニル、低級アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン－低級アルキルメルカプト、ハロゲン－低級アルキルスルホニル、例えばとりわけトリフルオロメタンスルホニル、ジヒドロキシボラ(－Ｂ(ＯＨ)$_2$)、ヘテロシクリル、単または二環式ヘテロアリール基および、該環の隣接するＣ原子に結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシから成る群から選択される１個以上、好ましくは３個まで、とりわけ１個または２個の置換基で置換されている。アリールは、より好ましくはフェニル、ナフチルまたはテトラヒドロナフチルであり、これらはいずれも非置換であるか、ハロゲン、とりわけフッ素、塩素または臭素；ヒドロキシ；低級アルキル、例えば、メチル、ハロゲン－低級アルキル、例えば、トリフルオロメチル、またはフェニルでエーテル化されたヒドロキシ；２個の隣接するＣ原子に結合している低級アルキレンジオキシ、例えば、メチレンジオキシ、低級アルキル、例えば、メチルまたはプロピル；ハロゲン－低級アルキル、例えば、トリフルオロメチル；ヒドロキシ－低級アルキル、例えば、ヒドロキシメチルまたは２－ヒドロキシ－２－プロピル；低級アルコキシ－低級アルキル；例えば、メトキシメチルまたは２－メトキシエチル；低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、例えば、メトキシカルボニルメチル；低級アルキニル、例えば１－プロピニル；エステル化カルボキシ、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル、ｎ－プロポキシカルボニルまたはイソプロ

ポキシカルボニル；Ｎ－モノ－置換カルバモイル、特に、低級アルキル、例えば、メチル、ｎ－プロピルまたはイソプロピルで一置換されているカルバモイル；アミノ；低級アルキルアミノ、例えば、メチルアミノ；ジ－低級アルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノまたはジエチルアミノ；低級アルキレン－アミノ、例えば、ピロリジノまたはピペリジノ；低級オキサアルキレン－アミノ、例えば、モルホリノ、低級アザアルキレン－アミノ、例えば、ピペラジノ、アシルアミノ、例えば、アセチルアミノまたはベンゾイルアミノ；低級アルキルスルホニル、例えば、メチルスルホニル；スルファモイル；またはフェニルスルホニルを含む群から選択される１個から２個の置換基で独立して置換される。

【００１６】

シクロアルキル基は、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルであり、および非置換であるか、またはアリールについて上記の群から選択される１個以上、とくに１個または２個の置換基、最も好ましくは低級アルキル、例えばメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ、またはヒドロキシで、およびさらにオキソで置換されていてよく、またはベンズシクロペンチルまたはベンズシクロヘキシルにおけるようにベンゾ環に縮合していてよい。

【００１７】

置換アルキルは、上で定義のアルキル、とりわけ低級アルキル、好ましくはメチルであり；ここで、主としてハロゲン、とりわけフッ素、アミノ、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、およびフェニル－低級アルコキシカルボニルから成る群から選択される１個以上、とりわけ３個までの置換基が存在してよい。トリフルオロメチルがとりわけ好ましい。

【００１８】

モノ－またはジ－置換アミノは、とりわけ低級アルキル、例えばメチル；ヒドロキシ－低級アルキル、例えば２－ヒドロキシエチル；低級アルコキシ低級アルキル、例えばメトキシエチル；フェニル－低級アルキル、例えばベンジルまたは２－フェニルエチル；低級アルカノイル、例えばアセチル；ベンゾイル；置換ベンゾイル(ここで、フェニルラジカルは、とりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから選択される１個以上、好ましくは１個または２個の置換基で置換されている)；およびフェニル－低級アルコキシカルボニル(ここで、フェニルラジカルは非置換であるか、またはとりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、およびカルバモイルから選択される１個以上、好ましくは１個または２個の置換基で置換されている)から互いに独立して選択される１個または２個のラジカルで置換されているアミノであり；そして好ましくはＮ－低級アルキルアミノ、例えばＮ－メチルアミノ、ヒドロキシ－低級アルキルアミノ、例えば２－ヒドロキシエチルアミノまたは２－ヒドロキシプロピル、低級アルコキシ低級アルキル、例えばメトキシエチル、フェニル－低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、Ｎ－フェニル－低級アルキル－Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ、またはベンゾイルアミノおよびフェニル－低級アルコキシカルボニルアミノ(いずれの場合もフェニルラジカルは非置換であるか、またはとりわけニトロまたはアミノ、またはハロゲン、アミノ、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、カルバモイルまたはアミノカルボニルアミノで置換されている)から選択される置換基である。ジ－置換アミノはまた低級アルキレン－アミノ、例えば、ピロリジノ、２－オキソピロリジノまたはピペリジノ；低級オキサアルキレン－アミノ、例えば、モルホリノ、または低級アザアルキレン－アミノ、例えば、ピペラジノまたはＮ－置換ピペラジノ、例えばＮ－メチルピペラジノまたはＮ－メトキシカルボニルピペラジノでもある。

【００１９】
ハロゲンは、とりわけフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、とりわけフッ素、塩素または臭素である。
【００２０】
エーテル化ヒドロキシは、とりわけC_{8}－C_{20}アルキルオキシ、例えばｎ－デシルオキシ、低級アルコキシ(好ましい)、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、またはｔｅｒｔ－ブチルオキシ、フェニル－低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ、フェニルオキシ、ハロゲン－低級アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、２,２,２－トリフルオロエトキシまたは１,１,２,２－テトラフルオロエトキシであるか、または１個または２個の窒素原子を含む単または二環式ヘテロアリールで置換されている低級アルコキシ、好ましくはイミダゾリル、例えば１Ｈ－イミダゾル－１－イル、ピロリル、ベンゾイミダゾリル、例えば１－ベンゾイミダゾリル、ピリジル、とりわけ２－、３－または４－ピリジル、ピリミジニル、とりわけ２－ピリミジニル、ピラジニル、イソキノリニル、とりわけ３－イソキノリニル、キノリニル、インドリルまたはチアゾリルで置換されている低級アルコキシである。
【００２１】
エステル化ヒドロキシは、とりわけ低級アルカノイルオキシ；ベンゾイルオキシ；低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ；またはフェニル－低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキシカルボニルオキシである。
【００２２】
エステル化カルボキシは、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル、フェニル－低級アルコキシカルボニルまたはフェニルオキシカルボニルである。
アルカノイルは、主にアルキルカルボニル、とりわけ低級アルカノイル、例えば、アセチルである。
【００２３】
Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－置換カルバモイルは、とりわけ低級アルキル、フェニル－低級アルキルおよびヒドロキシ－低級アルキル、または低級アルキレン、オキサ－低級アルキレンまたはアザ－低級アルキレン(末端所望により窒素原子を置換されている)から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されている。
【００２４】
０個、１個、２個もしくは３個の環窒素原子および０個もしくは１個の酸素原子および０個もしくは１個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基(これらの基はいずれの場合も非置換であるか一もしくは多置換されている)は、該ヘテロアリールラジカルを式(Ｉ)の分子の残りに結合する環が不飽和であるヘテロ環式部分を意味し、そして、好ましくは、結合している環だけでなく、所望により任意の縮合している環において、少なくとも１個の炭素原子が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されている環であり；ここで、結合している環は、好ましくは５から１２環原子、より好ましくは５または６環原子を有し；そして非置換であるか、または上記でアリールについて定義の群から選択される１個以上、とりわけ１個または２個の置換基で、最も好ましくは低級アルキル、例えばメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ、またはヒドロキシで置換されている。好ましくは、本単または二環式ヘテロアリール基は、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、４Ｈ－キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キノリニル、プテリジニル、インドリジニル、３Ｈ－インドリル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニル、ベンゾ[ｄ]ピラゾリル、チエニルおよびフラニルから選択される。より好ましくは、本単または二環式ヘテロアリール基は、ピロリル；イ

ミダゾリル、例えば１Ｈ－イミダゾル－１－イル；ベンゾイミダゾリル、例えば１－ベンゾイミダゾリル；インダゾリル、とりわけ５－インダゾリル；ピリジル、とりわけ２－、３－または４－ピリジル；ピリミジニル、とりわけ２－ピリミジニル；ピラジニル；イソキノリニル、とりわけ３－イソキノリニル；キノリニル、とりわけ４－または８－キノリニル；インドリル、とりわけ３－インドリル；チアゾリル；ベンゾ[ｄ]ピラゾリル；チエニル；およびフラニルから成る群から選択される。本発明の一つの好ましい態様において、本ピリジルラジカルは、窒素原子に対してオルト位でヒドロキシにより置換されており、故に、ピリジン－(１Ｈ)２－オンである対応する互変異性体の形で少なくとも一部存在する。他の好ましい態様において、ピリミジニルラジカルは、２位および４位の両方をヒドロキシで置換されており、数個の互変異性体形で、例えば、ピリミジン－(１Ｈ,３Ｈ)２,４－ジオンとして存在する。

【００２５】

ヘテロシクリルは、とりわけ窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される１個または２個のヘテロ原子を有する５、６または７員ヘテロ環系であり、それは不飽和であるかまたは完全にもしくは一部飽和であってよく、非置換であるか、またはとりわけ低級アルキル、例えばメチル；フェニル－低級アルキル、例えばベンジル、オキソまたはヘテロアリール、例えば２－ピペラジニルで置換されている；ヘテロシクリルは、とりわけ２－または３－ピロリジニル、２－オキソ－５－ピロリジニル、ピペリジニル、Ｎ－ベンジル－４－ピペリジニル、Ｎ－低級アルキル－４－ピペリジニル、Ｎ－低級アルキル－ピペラジニル、モルホリニル、例えば、２－または３－モルホリニル、２－オキソ－１Ｈ－アゼピン－３－イル、２－テトラヒドロフラニルまたは２－メチル－１,３－ジオキソラン－２－イルである。

【００２６】

塩は、とりわけ式(Ｉ)の化合物の薬学的に許容される塩である。

このような塩は、例えば、塩基性窒素原子を有する式(Ｉ)の化合物から、好ましくは有機または無機酸と酸付加塩として形成され、とりわけ薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、４－アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、ケイ皮酸、メタン－またはエタン－スルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン－１,２－ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、１,５－ナフタレン－ジスルホン酸、２－、３－または４－メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、Ｎ－シクロヘキシルスルファミン酸、Ｎ－メチル－、Ｎ－エチル－またはＮ－プロピル－スルファミン酸；または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。

【００２７】

負に荷電したラジカル、例えばカルボキシまたはスルホの存在下で、塩はまた塩基、例えば、金属またはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩；またはアンモニアまたは適当な有機アミン、例えば３級モノアミン、例えば、トリエチルアミンまたはトリ(２－ヒドロキシエチル)アミン；またはヘテロ環式塩基、例えば、Ｎ－エチル－ピペリジンまたはＮ,Ｎ'－ジメチルピペラジンとのアンモニウム塩として形成できる。

塩基性基および酸基が同じ分子に存在するとき、式(Ｉ)の化合物はまた分子内塩を形成できる。

【００２８】

単離および精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えば、ピクリン酸塩または過塩素

酸塩を使用することも可能である。治療的使用のために薬学的に許容される塩または遊離化合物のみを用い(適用可能であるならば医薬製剤の形で)、故に、それらが好ましい。

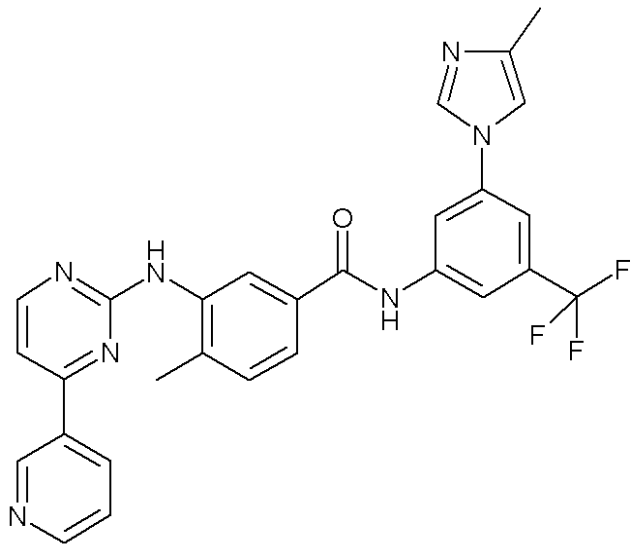
【００２９】

遊離形の新規化合物と、中間体として、例えば新規化合物の精製または同定に使用できる塩を含む塩の形の新規化合物の間の密接な関係の観点から、前記および後記で遊離化合物に関する全ての現熏は、適当であり好都合である限り、対応する塩もまた言及すると理解すべきである。

【００３０】

式(Ｉ)の範囲内の化合物およびそれらの製造方法は、２００４年１月１５日に公開のＷＯ０４／００５２８１に開示されており、これは引用により本明細書に包含させる。好ましい化合物は、式(II)：

【化２】



(II)

の４－メチル－３－[[４－(３－ピリジニル)－２－ピリミジニル]アミノ]－Ｎ－[５－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾル－１－イル)－３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドおよびそれらのＮ－オキシドおよび薬理学的に許容される塩である。

【００３１】

特にピリミジルアミノベンズアミド誘導体化合物について特許出願または科学文献が引用されている各々の場合、最終生成物、医薬製剤および特許請求の範囲の対象をここにこれらの刊行物を引用することにより本明細書に引用する。

【００３２】

コード番号、一般名または商品名により同定している活性剤の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版から、データベース、例えば、Patents International、例えば、IMS World Publicationsから取り得る。それらの対応する内容は引用により本明細書に包含させる。

【００３３】

ピリミジルアミノベンズアミド誘導体が治療的特性を有し、それによりそれが特に非癌性、良性脳腫瘍、とりわけ神経線維腫症の処置剤として有用となることを、本発明により驚くべきことに発見した。

【００３４】

故に、本発明は、非癌性、良性脳腫瘍、とりわけ神経線維腫症処置用薬剤の製造のためのピリミジルアミノベンズアミド誘導体の使用に関する。

本発明は、より特に非癌性、良性脳腫瘍、とりわけ神経線維腫症の処置用薬剤の製造のためのピリミジルアミノベンズアミド誘導体の使用に関する。

【００３５】

他の態様において、本発明は非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦの処置方法であって、

そのような処置を必要とする哺乳動物に治療的有効量のピリミジルアミノベンズアミド誘導体、またはそれらの薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【００３６】

好ましくは本発明は、非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦを有する哺乳動物、とりわけヒトの処置方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に、阻止量の４－メチル－３－[[４－(３－ピリジニル)－２－ピリミジニル]アミノ]－Ｎ－[５－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾル－１－イル)－３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物(II))またはそれら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。

好ましくは、本方法を、ＮＦ１またはＮＦ２の処置に使用する。

【００３７】

他の態様において、本発明は、非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦの処置に使用するための医薬組成物の製造のための、ピリミジルアミノベンズアミド誘導体の使用に関する。

【００３８】

本明細書中、用語“処置”は、該疾患を発症する危険があるまたは該疾患を発症していることが疑われる、または病気の患者の処置を含む、予防的もしくは防止的処置、ならびに治癒的もしくは疾患抑制的処置の両方を含む。本用語は、該疾患の進行遅延のための処置を含む。

【００３９】

ここで使用する用語“治癒的”は、非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦに関与する発症中の事象の処置における効果を意味する。

用語“予防的”は、非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦに関与する疾患の発症または再発の予防を意味する。

【００４０】

ここで使用する用語“進行遅延”は、処置すべき疾患の前段階または初期にある患者への活性化合物の投与を意味し、ここで、該患者は、例えば、対応する疾患の前形態であることが診断されているか、または、該患者は、例えば医学的処置または事故に起因する状態にあって対応する疾患を発症しそうな状態にある。

【００４１】

この予測的内範囲の特性は、ピリミジルアミノベンズアミド誘導体の使用が、非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦの処置用薬剤の製造において特に興味深いことを意味する。

【００４２】

ピリミジルアミノベンズアミド誘導体が非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦの処置に良好な治療域および他の利点を有して特に適当であることを証明するために、臨床試験を当業者に既知の方法で実施できる。

【００４３】

非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦの阻止のために用いるべきピリミジルアミノベンズアミド誘導体の厳密な用量は、宿主、処置すべき状態の性質および重症度、投与方式を含む数個の因子に依存する。式(Ｉ)の化合物は、経口、非経腸、例えば、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内、または直腸、または経腸を含む任意の経路で投与できる。好ましくは、式(Ｉ)の化合物を経口で、好ましくは１－３００mg／kg体重の１日量で、または、ほとんどの大型哺乳動物について、５０－５０００mg、好ましくは５００－３０００mgの１日量で投与する。好ましい経口１日量は１－７５mg／kg体重であるか、または、ほとんどの大型哺乳類について１０－２０００mgの１日量であり、１回投与でまたは１日２回投与のような複数回投与に分けて投与する。

【００４４】

通常、最初に少量を投与し、用量を処置下の宿主について最適用量が決定されるまで徐々に増加させる。投与量の上限は、副作用により課せられ、処置している宿主について試験により決定できる。

【００４５】

式(Ｉ)の化合物を１個以上の薬学的に許容される担体と、および、所望により、１個以上の他の慣用のアジュバントと組み合わせてよく、経腸的に、例えば、経口で、錠剤、カプセル剤、カプレットなどの形で、などまたは非経腸的に、例えば、腹腔内または静脈内に、滅菌注射可能溶液または懸濁液の形で投与する。経腸および非経腸組成物は慣用の手段で製造できる。

【００４６】

ピリミジルアミノベンズアミド誘導体は、単独で、またはこれらの病因に使用するための少なくとも１種の薬学的活性化合物と組み合わせて使用できる。これらの活性化合物は、同じ医薬製剤内に組み合わせてよく、または、組合せパートナーを独立して投与でき、または異なった量の組合せパートナーと異なって固定された組合せの使用により、すなわち、同時にまたは異なる時点で投与できる点で、組合せ製剤“複数パーツのキット”の形である。次いで、本複数パーツのキットのパーツを、例えば、同時にまたは時間的にずらして、すなわち、異なる時点で、そして複数パーツのキットの任意のパーツと等しいまたは異なる間隔で投与できる。ピリミジルアミノベンズアミド誘導体との組合せ使用できる、記載すべき化合物の非限定的例は、例えばシトシンアラビノシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ＶＰ－１６またはイマチニブなどである。さらに、ピリミジルアミノベンズアミド誘導体は、他のシグナル伝達阻害剤または他の癌遺伝子標的剤と、顕著な相乗性がもたらされることを期待して組み合わせられる。

【００４７】

本発明は、さらに、前記の疾患および状態の処置のための、前記のピリミジルアミノベンズアミド誘導体とイマチニブの組合せに関する。このような組合せの投与は同時に、すなわち、固定された組合せ医薬組成物または製剤の形で、または連続的にもしくは時間的にずれて行ってよい。前記の投与形のピリミジルアミノベンズアミド誘導体および米国でGLEEVEC(登録商標)／欧州でGLIVEC(登録商標)であるその市販された形のイマチニブのこれらの投与形態で認識される用量での投与が、現在好ましい。

【００４８】

上記の組合せでの非癌性、良性脳腫瘍、とりわけＮＦの処置は、疾患の重症度または段階、ならびに患者の全体的状態などに依存して、いわゆる第一選択処置、すなわち、以前に化学療法を受けていない新たに診断された疾患処置であってよく、または、いわゆる第二選択処置、すなわち、イマチニブまたはピリミジルアミノベンズアミド誘導体で先に処置された後の処置であってよい。

【００４９】

実施例Ｉ

ｃ－ＫｉｔおよびＰＤＧＦ－Ｒチロシンキナーゼ活性の阻害剤としての式(Ｉ)の化合物の効果を以下の通り証明できる：

ＢａＦ３－Ｔｅｌ－ＰＤＧＦＲｂｅｔａおよびＢａＦ３－ＫｉｔＤ８１６Ｖは、各々Ｔｅｌ融合活性化ＰＤＧＦβ－Ｒ野生型(Golub T.R. et al., Cell 77(2):307-316, 1994)またはＤ８１６Ｖ変異活性化ｃ－ｋｉｔで安定にトランスダクションすることによりＩＬ－３非依存性を付与されたＢａＦ３マウスｐｒｏＢ細胞リンパ腫細胞誘導体である[ＢａＦ３細胞株はGerman Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ), Braunschweig, Germanyから入手可能である]。細胞を、２％Ｌ－グルタミン(Animed # 5-10K50-H)および１０％ウシ胎児血清(FCS, Animed # 2-01F16-I)を補ったＲＰＭＩ－１６４０(Animed # 1-14F01-I)で培養する。野生型のトランスフェクトしていないＢａＦ３細胞を、上記培地＋１０Ｕ／ml　ＩＬ－３(マウスインターロイキン－３、Roche # 1380745)に維持する。

【００５０】

細胞を、3×10^5細胞／mlの最終密度まで新鮮培地で希釈し、５０μlアリコートを９６ウェルプレートに播種する(1.5×10^4細胞／ウェル)。５０μl　２×化合物溶液を添加する。内部対照として、キナーゼ阻害剤ＰＫＣ４１２を慣習的に使用する。ＤＭＳＯ(０.１％最終濃度)で処置した対照細胞を増殖対照として使用する(１００％増殖と設定

)。加えて、プレートブランク値を、１００μｌの培地のみを含み、細胞を含まないウェルにおいて慣習的に決定する。ＩＣ$_{50}$決定を、１０μＭで開始する試験化合物の８個の３倍連続希釈を基に指定行う。細胞を４８時間、３７℃および５％ＣＯ$_2$でインキュベーション後、阻害剤の細胞生存能に対する効果を、レサズリンナトリウム塩色素還元アッセイ(AlamarBlueアッセイとして商業的に既知)により、基本的に先に記載の通り(O'Brien J. et al., Eur. J. Biochem. 267:5421-5426, 2000)アッセイする。１０μｌ／ウェルのAlamarBlueを添加し、プレートを６時間、３７℃および５％ＣＯ$_2$でインキュベートする。その後、蛍光を、以下の設定のGemini　９６ウェルプレートリーダー(Molecular Devices)を使用して測定する：励起５４４nmおよび放出５９０nm。

獲得した生データをエクセルファイル形式にエクスポートする。データ分析のために、プレートブランク値を全データ点から引く。次いで、AlamarBlue読み出しによる化合物の抗増殖性効果を、１００％と設定した対照細胞の値のパーセンテージとして計算した。ＩＣ$_{50}$値を、XLfitソフトウェアプログラムを使用して決定する。式Ｉの化合物は、ｃ－ＫｉｔおよびＰＤＧＦβ－Ｒについて０.０００３から２０μＭ、とりわけ０.００１から０.１μＭの範囲のＩＣ$_{50}$を示す。

【００５１】

実施例２

ａａ　５４４－９７６をコードするヒトＫＩＴ遺伝子を、バキュロウウイルスドナーベクターｐＦＢ－ＧＳＴ－０１にクローン化した。このコード配列を、制限エンドヌクレアーゼＢａｍ　Ｈ１およびＥｃｏＲ１を使用して切断し、Ｂａｃ－ｔｏ－Ｂａｃドナーベクターｐ ＦＢ－ＧＥＸ－Ｐ１に適合性の末端でライゲートした。その後、所望の変異をＫＩＴ遺伝子にもたらした(Dr. M Heinrichによる)。変異コード配列を産生するために使用した元のプラスミド内のフレームシフトのために、変異プラスミドを、各変異体について制限酵素ＢａｍＨ１－ＥｃｏＲ１を使用して切断し、Ｂａｃ－ｔｏ－ＢａｃドナーベクターｐＦＢ－ＧＳＴ－０１に挿入した。自動化配列決定は、各変異プラスミドについて存在すべき正しい配列を確認した。

【００５２】

バクミドＤＮＡを、材料および方法において記載したｐＦＢ－Ｇ０１－ＫＩＴ変異プラスミドクローンで変異させたＤＨ１０Ｂａｃ細胞の各々の１０コロニーから産生し、Ｓｆ９細胞にこれらをトランスフェクトした。トランスフェクトした細胞をペレット化し、上清培地に存在する、得られた組み換えバキュロウイルスを増幅した。ウェスタンブロット法を融解した細胞ペレットに適用し、抗ＫＩＴおよび抗ＧＳＴ抗体を使用した免疫検出(immonudetection)のために、ウイルスクローンによるＧＳＴ－ｃ－ＫＩＴ融合タンパク質の発現を確認した。

【表１】

キット変異	化合物II IC_{50}(μM)(平均)
Ｄ８１６Ｆ	＞１０
Ｄ８１６Ｈ	＞１０
Ｄ８１６Ｎ	＜１０
Ｄ８１６Ｙ	＞１０
Ｄ８１６Ｖ	＞１０
Ｋ６４２Ｅ	＜１０
Ｙ８２３Ｄ	＜１
Ｄｅｌ　５５０－５５８	＜２
Ｄｅｌ　５５７－５６１	＜２
Ｎ８２２Ｋ	＜１０
Ｖ６５４Ａ	＞１０
Ｎ８２２Ｈ	＜１０
Ｄｅｌ　５５０－５５８　＋　Ｖ６５４Ａ	＜１０
Ｄｅｌ　５５７－５６１　＋　Ｖ６５４Ａ	＞１０

【００５３】

ウイルス含有培地をトランスフェクトした細胞培養から回収し、その力価を増加させるための感染に使用した。２ラウンドの感染後に得たウイルス含有培地を、大規模タンパク質発現のために使用した。大規模タンパク質発現のために、１００cm^2円型組織プレートに、５×１０^{7}細胞／プレートで播種し、１mLのウイルス含有培地(約５ＭＯＩ)で感染させた。３日後、細胞をプレートから剥がし、５００rpmで５分遠心分離した。１０－２０個の１００cm^2プレートから得た細胞ペレットを５０mLの氷冷溶解緩衝液(２５mM　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７.５、２mM　ＥＤＴＡ、１％ＮＰ－４０、１mM　ＤＴＴ、１mM　ＰＭＳＦ)に再懸濁した。細胞を氷上で１５分撹拌し、次いで５０００rpmで２０分遠心分離した。

【００５４】

遠心した細胞融解物を２mL　グルタチオン－セファロースカラム(Pharmacia)に載せ、３回、１０mLの２５mM　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７.５、２mM　ＥＤＴＡ、１mM　ＤＴＴ、２００mM　ＮａＣｌで洗浄した。次いで、ＧＳＴ標識タンパク質を、２５mM　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７.５、１０mM　還元－グルタチオン、１００mM　ＮａＣｌ、１mM　ＤＴＴ、１０％グリセロールの１０適用(各１mL)により溶出し、－７０℃で貯蔵した。

【００５５】

種々のＫｉｔ変異体２００－５００ngのタンパク質キナーゼ活性を、阻害剤の存在下または非存在下、２０mM　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７.６、３mM　$MnCl_2$、３mM　$MgCl_2$、１mM　ＤＴＴ、１０μM　Na_3VO_4、３μg／mL　ポリ(Ｇｌｕ,Ｔｙｒ)　４：１、１％ＤＭＳＯ、１.５μM　ＡＴＰ(γ－[^{33}Ｐ]－ＡＴＰ　０.１μCi)中でアッセイした。アッセイ(３０μL)を、９６ウェルプレートで、環境温度で３０分行い、反応を２０μLの１２５mM　ＥＤＴＡの添加により停止させた。その後、３０μの反応培地を、予め５分メタノールで浸したImmobilon-PVDF膜(Millipore, Bedford, MA, USA)に移し、水で濯ぎ、次いで５分、０.５％H_3PO_4で浸し、真空源と接続していない真空装置にマウントした。全サンプルをスポットした後、真空を接続し、各ウェルを２００μＬ　０.５％H_3PO_4で濯いだ。膜を除き、１.０％H_3PO_4で４回シェカー上で、１回エタノールで洗浄した。膜を、室温で乾燥し、Packard TopCount　９６ウェルフレームにマウ

ントし、そして１０μL／ウェルのMicroscint(Packard)を添加後に計測した。IC_{50}値を、４濃度(通常０.０１、０.１、１および１０μM)でのデュプリケートの阻害パーセンテージの直線回帰分析により計算した。１単位のタンパク質キナーゼ活性は、[γ^{33}Ｐ]ＡＴＰから、ＲＴで、基質タンパク質／分／mgのタンパク質に移される１nmoleの^{33}Ｐと定義した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 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)
A61K

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/049032 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BUCHDUNGER ELISABETH [DE]) 2 June 2005 (2005-06-02) abstract Table for Compound A on page 5 page 2, paragraph 1 - paragraph 2	1-7
Y	WO 2004/005281 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application the whole document page 2, line 1 - line 9	1-7

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 March 2007	05/04/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Giacobbe, Simone

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069335

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BADACHE A ET AL: "Expression of Kit in neurofibromin-deficient human Schwann cells: role in Schwann cell hyperplasia associated with type 1 neurofibromatosis." ONCOGENE 13 AUG 1998, vol. 17, no. 6, 13 August 1998 (1998-08-13), pages 795-800, XP002424905 ISSN: 0950-9232 page 797, column 2, line 1 - line 6 page 799, column 2, last paragraph	1-7
X	WEISBERG E ET AL: "Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl" CANCER CELL, XX, US, vol. 7, no. 2, February 2005 (2005-02), pages 129-141, XP002396353 ISSN: 1535-6108	7
A	the whole document table 1	1-7
P,X	WO 2006/079539 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MANLEY PAUL W [CH]; MARTI) 3 August 2006 (2006-08-03)	7
P,Y	the whole document page 10, line 15	1-6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/069335

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-3 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/EP2006/069335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005049032 A	02-06-2005	AU 2004290902 A1	02-06-2005
		BR PI0416680 A	13-02-2007
		CA 2546189 A1	02-06-2005
		CN 1882344 A	20-12-2006
		EP 1686997 A1	09-08-2006
		KR 20060101761 A	26-09-2006
		MX PA06005598 A	11-08-2006
WO 2004005281 A1	15-01-2004	CA 2491632 A1	15-01-2004
		EP 1532138 A1	25-05-2005
		JP 2005533827 T	10-11-2005
		KR 20060126847 A	08-12-2006
		MX PA05000328 A	31-03-2005
		NZ 537396 A	30-11-2006
WO 2006079539 A	03-08-2006	NONE	

フロントページの続き

(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,GT,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,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

Ｆターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC29 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 BC42 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC02