

(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2009-500347

(P2009-500347A)

(43) 公表日 平成21年1月8日 (2009. 1. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 217/02</b> (2006. 01)	C O 7 D 217/02	4 C O 2 3
<b>C O 7 D 409/12</b> (2006. 01)	C O 7 D 409/12 C S P	4 C O 3 4
<b>C O 7 D 333/38</b> (2006. 01)	C O 7 D 333/38 Z N A	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 401/10</b> (2006. 01)	C O 7 D 401/10	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 31/4725</b> (2006. 01)	A 6 1 K 31/4725	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-519634 (P2008-519634)  
 (86) (22) 出願日 平成18年6月29日 (2006. 6. 29)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月21日 (2008. 2. 21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/025699  
 (87) 国際公開番号 W02007/005668  
 (87) 国際公開日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)  
 (31) 優先権主張番号 60/696, 389  
 (32) 優先日 平成17年6月30日 (2005. 6. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

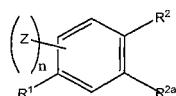
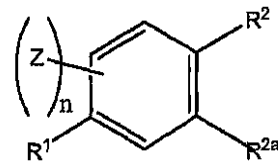
(71) 出願人 500049716  
 アムジェン・インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・913  
 20-1789、サウザンド・オークス、  
 ワン・アムジェン・センター・ドライブ (番地なし)  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100140523  
 弁理士 渡邊 千尋  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢敦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビスアリアルキナーゼ阻害剤及びこれらの炎症、血管新生及び癌の治療における使用

## (57) 【要約】

選択された化合物は、HGF 介在疾患などの疾病の予防及び治療のために有効である。本発明は、癌などを含む疾病及びその他の悪性疾患又は症状の予防又は治療のための、新規化合物、類縁体、プロドラッグ及び医薬として許容されるこれらの塩、医薬組成物及び方法が含まれる。本発明は、このような化合物を作製する方法及びこのような方法において有用な中間体にも関する。

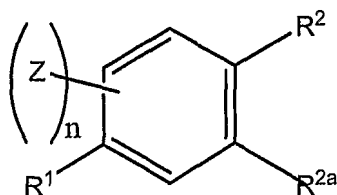


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式 I の化合物

## 【化 1】



10

## 1

その鏡像異性体、ジアステレオマー、塩及び溶媒和物。

[ j は、1 から 6 であり；

n 及び m は、各々独立に、0 から 3 までであり；

p は、各出現時に、独立に、0 から 6 であり；

q は、0 から 4 であり；

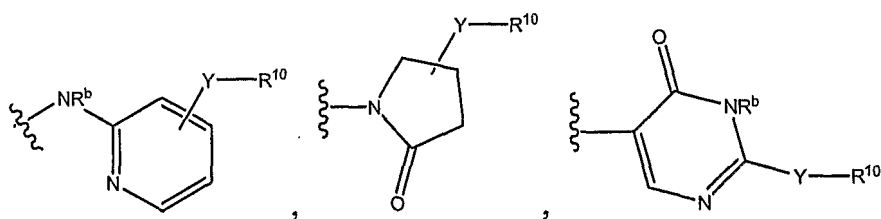
t は、0、1 又は 2 であり；

20

R<sup>1</sup> は、アリール環系又は 5 員から 14 員の含窒素ヘテロアリール又はヘテロシクリル環系であり（これらの何れもが、1 から 4 個の Z 基で場合によって独立に置換され得る。）；

R<sup>2</sup> は、

## 【化 2】

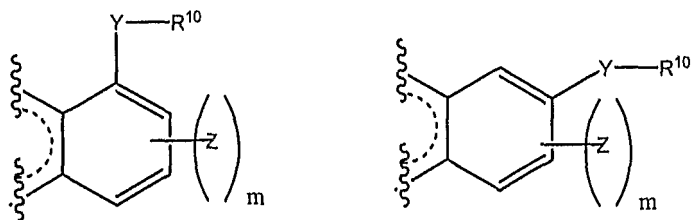


30

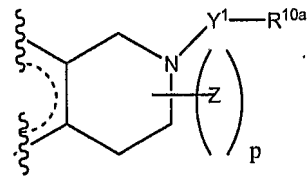
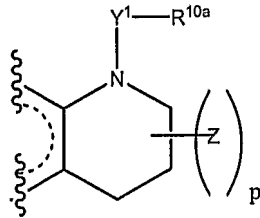
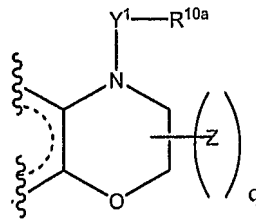
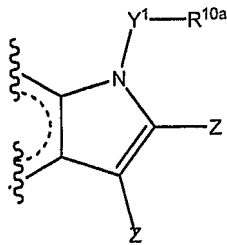
- NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup> 又は - Y - R<sup>10</sup> であり；R<sup>2a</sup> は、水素又は Z であり；あるいは、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>2a</sup> は、これらが各々結合している各フェニル環炭素原子と一緒に結合して、以下の環系：

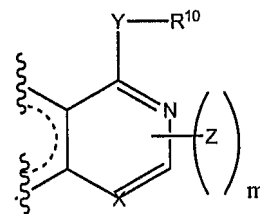
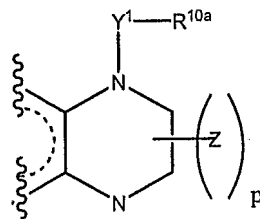
## 【化 3】



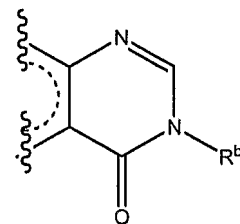
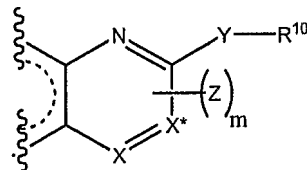
40



10



20



30

の 1 つを形成し；

X は、C 又は N であり；

X \* は C 又は N であり（但し、X が N である場合には、X \* は N である。）；

Y は、 $-NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)O(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=S)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=S)NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bSO_2(CR^3R^4)_p$ 、 $-OC(=O)(CR^3R^4)_p$ 、 $-O(CR^3R^4)_p$ 、 $-(CR^3R^4)_p$ 、 $-S(=O)_t$ 、 $-(CR^3R^4)_p$ 、 $-S(=O)_2NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-S(=O)_t(CR^3R^4)_p$ 、 $-C(=O)(CR^3R^4)_p$ 、 $-C(=O)O(CR^3R^4)_p$ 、 $-C(=NR^a)NH(CR^3R^4)_p$ 、 $-C(=S)NH(CR^3R^4)_p$  及び  $-C(=O)NH(CR^3R^4)_p$  から選択され、Y は何れの方

40

向でもよく；  
Y<sup>1</sup> は、 $-NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)O(CR^3R^4)_j$ 、 $-NR^bC(=S)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=NR^a)(CR^3R^4)_p$ 、

50

-  $\text{NR}^b \text{SO}_2 - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$ 、 $- (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p - \text{S} (= \text{O})_t$ 、 $- (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p - \text{S} (= \text{O})_2 \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$ 、 $- \text{S} (= \text{O})_t (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$ 、 $- \text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$ 、 $- \text{C} (= \text{NR}^a) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$ 、 $- \text{C} (= \text{S}) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 及び  $- \text{C} (= \text{O}) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - から選択され、Yは何れの方角でもよく；

$\text{R}^a$  及び  $\text{R}^b$  は、各々独立に、H、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、 $\text{R}^5 \text{R}^5 \text{N} - (\text{C} = \text{O}) -$  及び  $\text{R}^5 - (\text{C} = \text{O}) -$  から選択され； $\text{R}^a$  及び  $\text{R}^b$  の各々は、場合によって置換されており；

$\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  は、各々独立に、H、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 $\text{R}^6$  及び ( $\text{R}^6$  で置換されている) アルキルから選択され；

$\text{R}^5$  は、出現ごとに、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルケニル及びアルキニルから独立に選択され；

$\text{R}^6$  は、シアノ、 $-\text{OR}^9$ 、 $\text{SR}^9$ 、ハロ、 $-\text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{R}^9$ 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C} (= \text{O}) \text{OR}^9$ 、 $\text{NR}^5 \text{C} (= \text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C} (= \text{O}) \text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^9 \text{R}^5$  及び  $-\text{NR}^9 \text{R}^5$  から選択され；

$\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{7a}$  及び  $\text{R}^8$  は、独立に、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルケニル及びアルキニルであり；又は

$\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に、5員から10員の複素環又はヘテロアリール環を形成し（これらの各々は、1から4個のZ基で、場合によって置換され得る。）；

$\text{R}^9$  は、出現ごとに、独立に、

i) Hであり、又は

ii) アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール又はヘテロアリールであり（これらの何れもが、1個又はそれ以上のZ基で場合によって置換され得る。）

$\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{10a}$  は、独立に、

i) Hであり、又は

ii) アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり（これらの何れもが、1個又はそれ以上のZ基で場合によって置換され得る。）；

Zは、出現ごとに、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{7a} - (\text{アルキル}) - \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^{7a} - (\text{アルキル}) - \text{OR}^9$ 、 $-\text{N} (\text{C} = \text{O}) - \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^7 \text{R}^8$  から独立に選択される。]

## 【請求項2】

Yが、

-  $\text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -、  
 -  $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -、  
 -  $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -、  
 -  $(\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -、  
 -  $\text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -、  
 -  $\text{C} (= \text{O}) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -、  
 -  $\text{C} (= \text{O}) - \text{O} - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 又は、  
 -  $\text{NR}^b \text{C} (= \text{S}) - \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -

10

20

30

40

50

である、請求項 1 に記載の化合物。

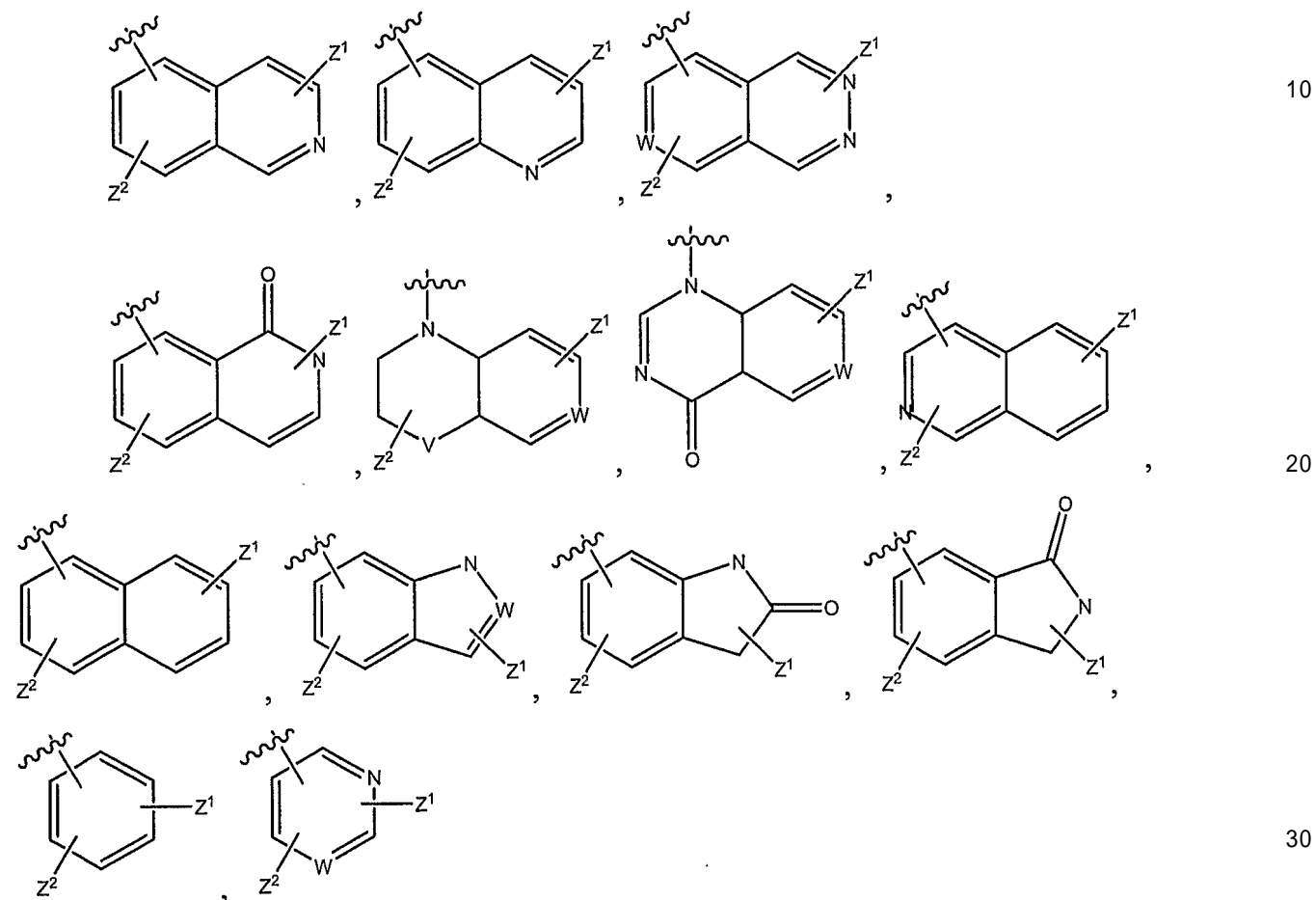
【請求項 3】

$R^{10}$  がフェニル、チアゾリル又はチエニルであり、これらの何れもが、1 つ又はそれ以上の Z 基で場合によって置換され得る、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  が、

【化 4】



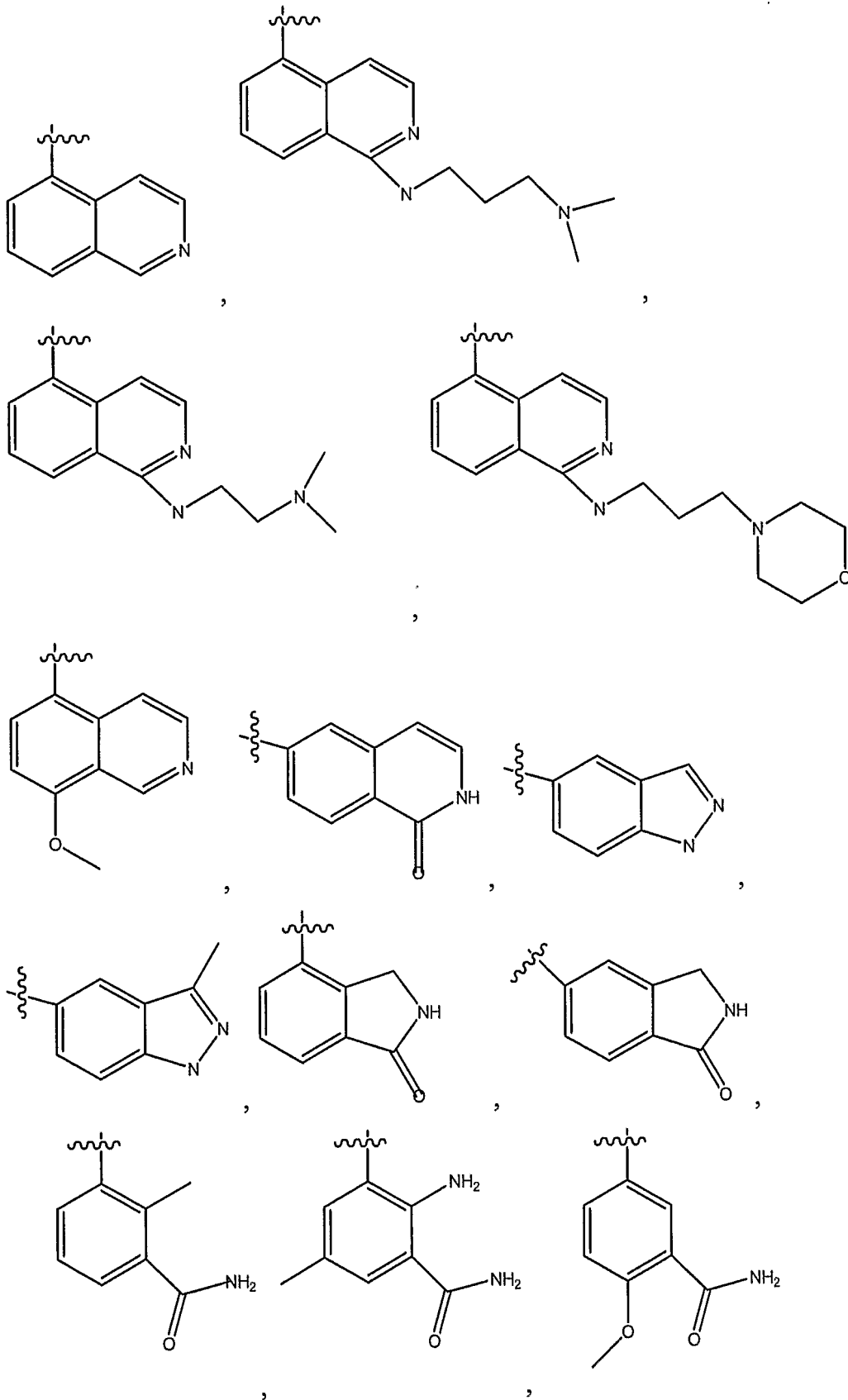
( W は C 又は N であり、及び  
V は C、O 又は N である。 )

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^1$  が、

## 【化 5】

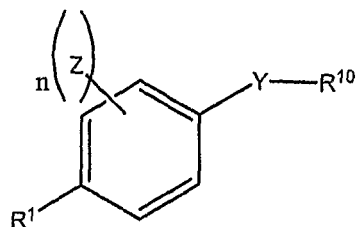


である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

構造式 I I :

【化 6】



## II

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

Y が、

- $\text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $(\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) - \text{O} - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、又は
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{S}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -

20

である、請求項 6 に記載の化合物。

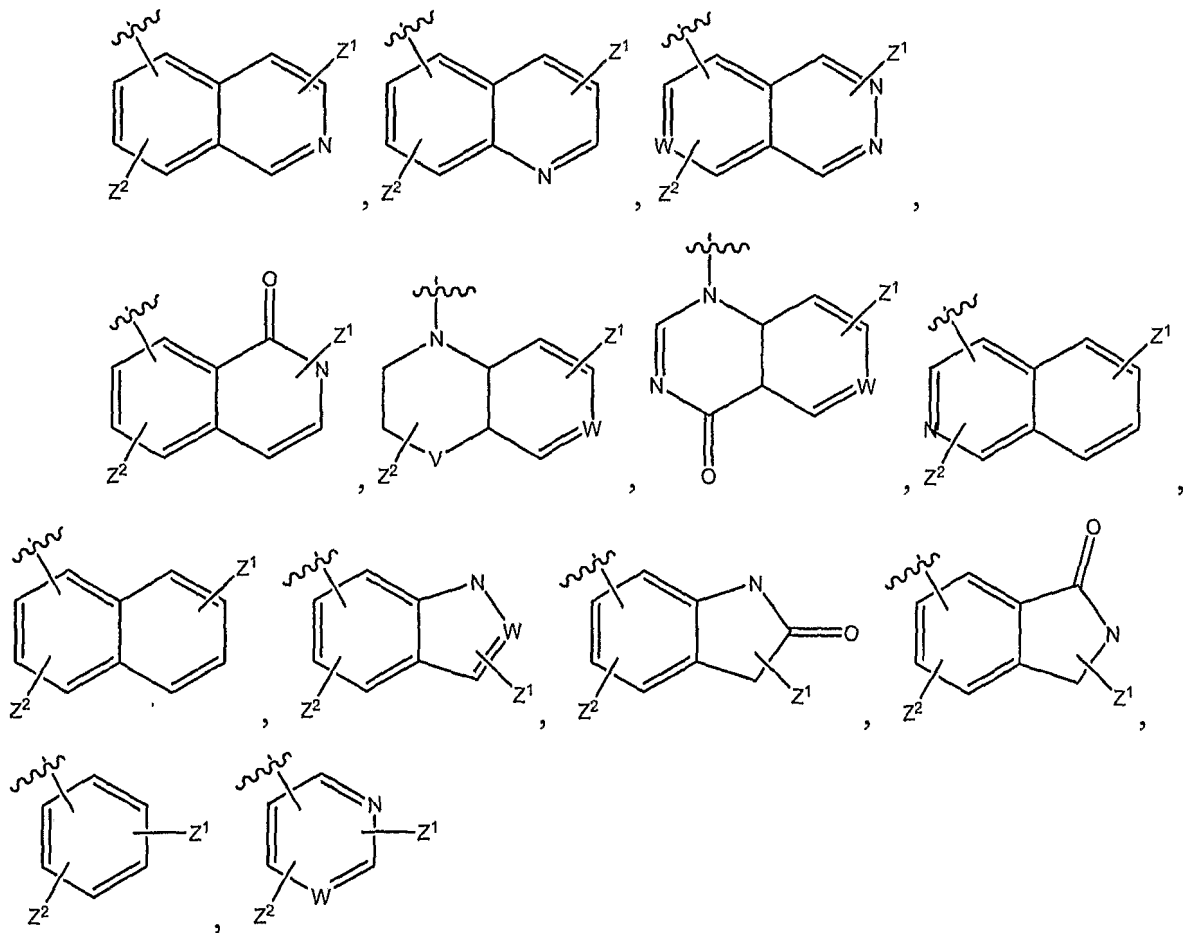
【請求項 8】

$\text{R}^{10}$  がフェニル、チアゾリル又はチエニルであり、これらの何れもが、1つ又はそれ以上の Z 基で場合によって置換され得る、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

$\text{R}^1$  が

## 【化 7】



10

20

( WはC又はNであり、及び  
VはC、O又はNである。 )  
である請求項 6 に記載の化合物。

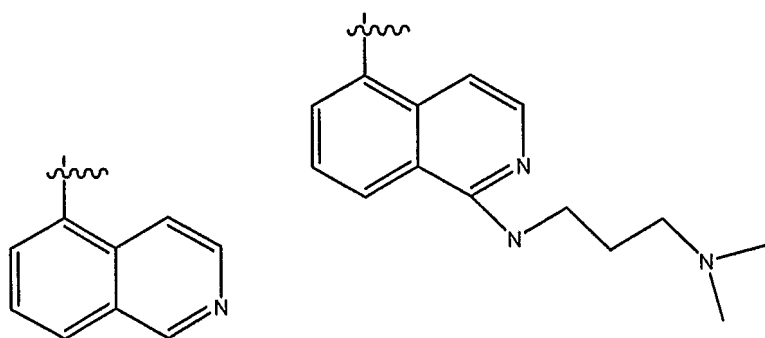
## 【請求項 10】

R<sup>1</sup> が、

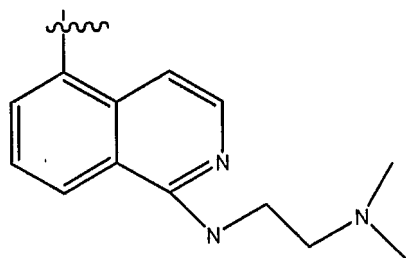
30



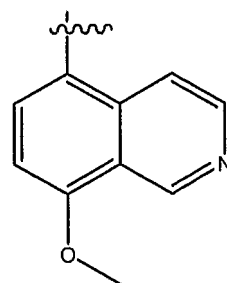
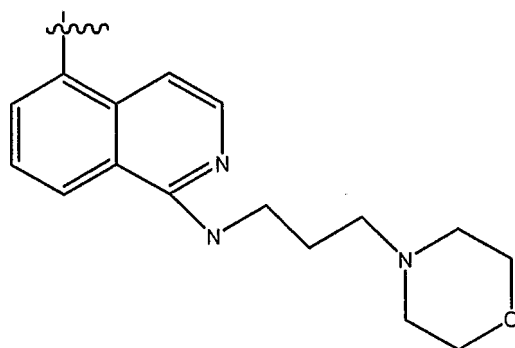
【化 8】



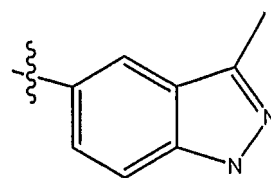
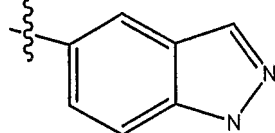
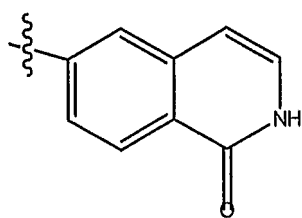
10

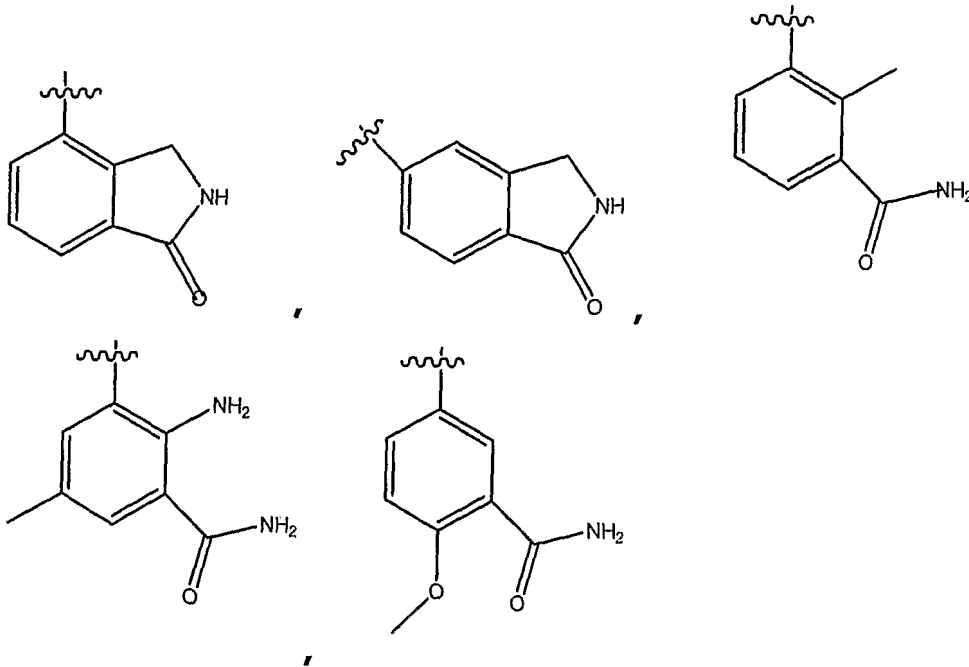


20



30





10

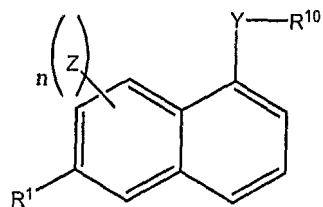
である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

20

式 III :

【化 9】



III

30

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が、

- $\text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $(\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) - \text{O} - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、又は
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{S}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  -

40

である請求項 11 に記載の化合物。

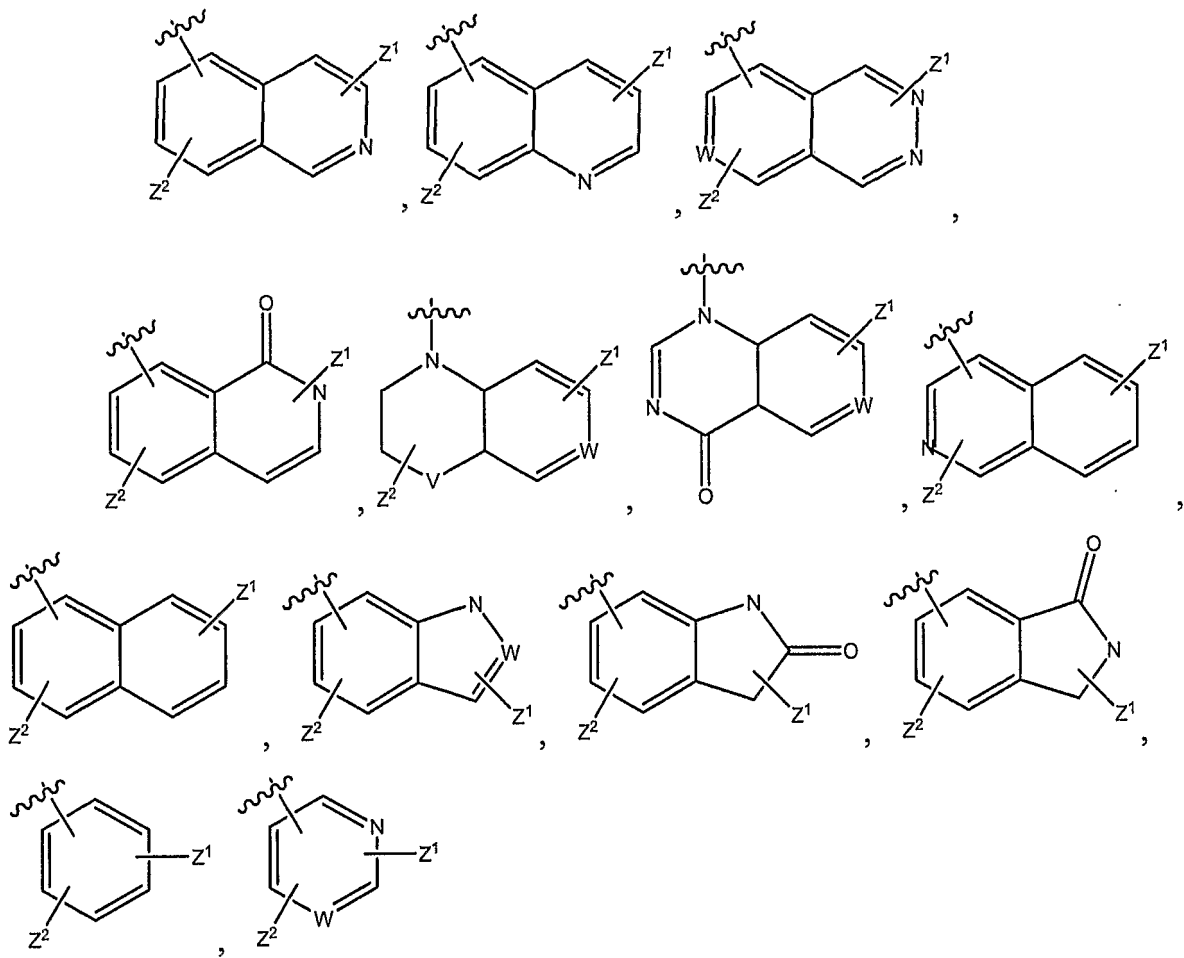
【請求項 13】

$\text{R}^{10}$  がフェニル、チアゾリル又はチエニルであり、これらの何れもが、1つ又はそれ以上の Z 基で場合によって置換され得る、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

$\text{R}^1$  が、

## 【化 1 0】



10

20

( WはC又はNであり、及び  
VはC、O又はNである。 )

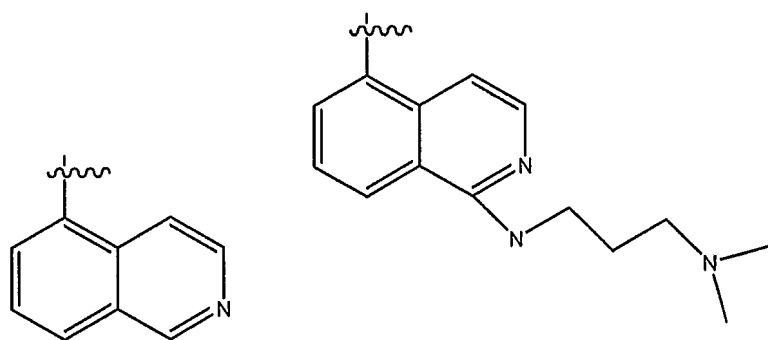
である、請求項 1 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

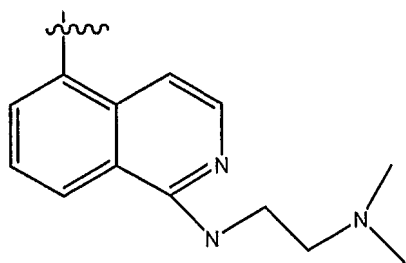
R<sup>1</sup> が、

30

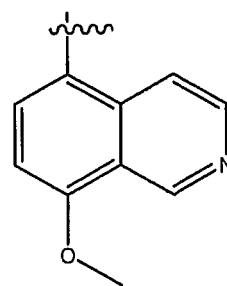
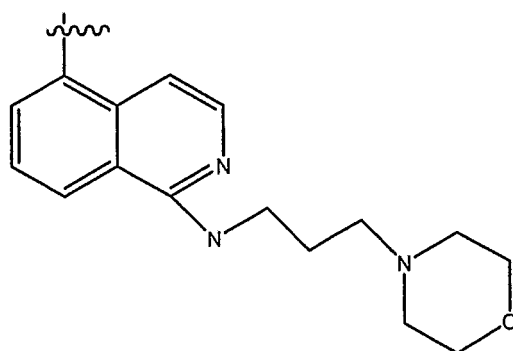
【化 1 1】



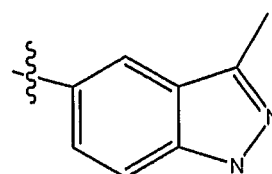
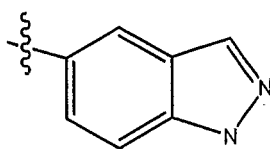
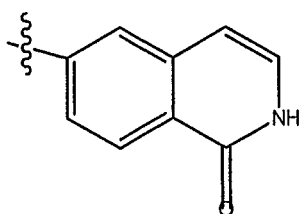
10



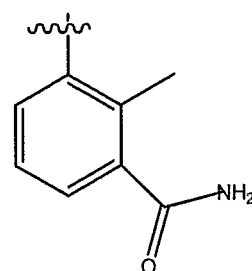
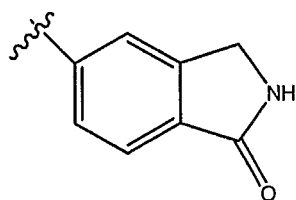
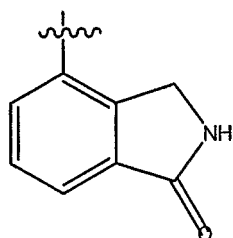
20



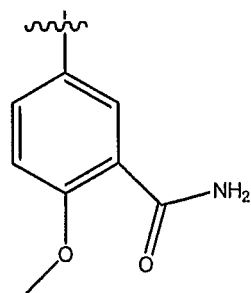
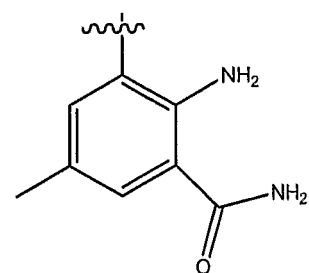
10



20



30



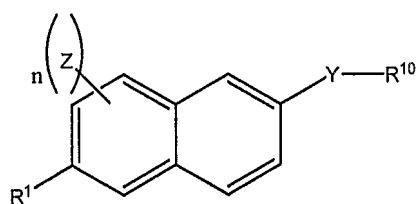
40

である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 16】

式 IV :

【化 12】



IV.

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

Y が、

50

- $\text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$ 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$ 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$ 、
- $(\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$ 、
- $\text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$ 、
- $\text{C} (= \text{O}) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$ 、
- $\text{C} (= \text{O}) - \text{O} - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$ 、又は
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{S}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p -$

である請求項 16 に記載の化合物。

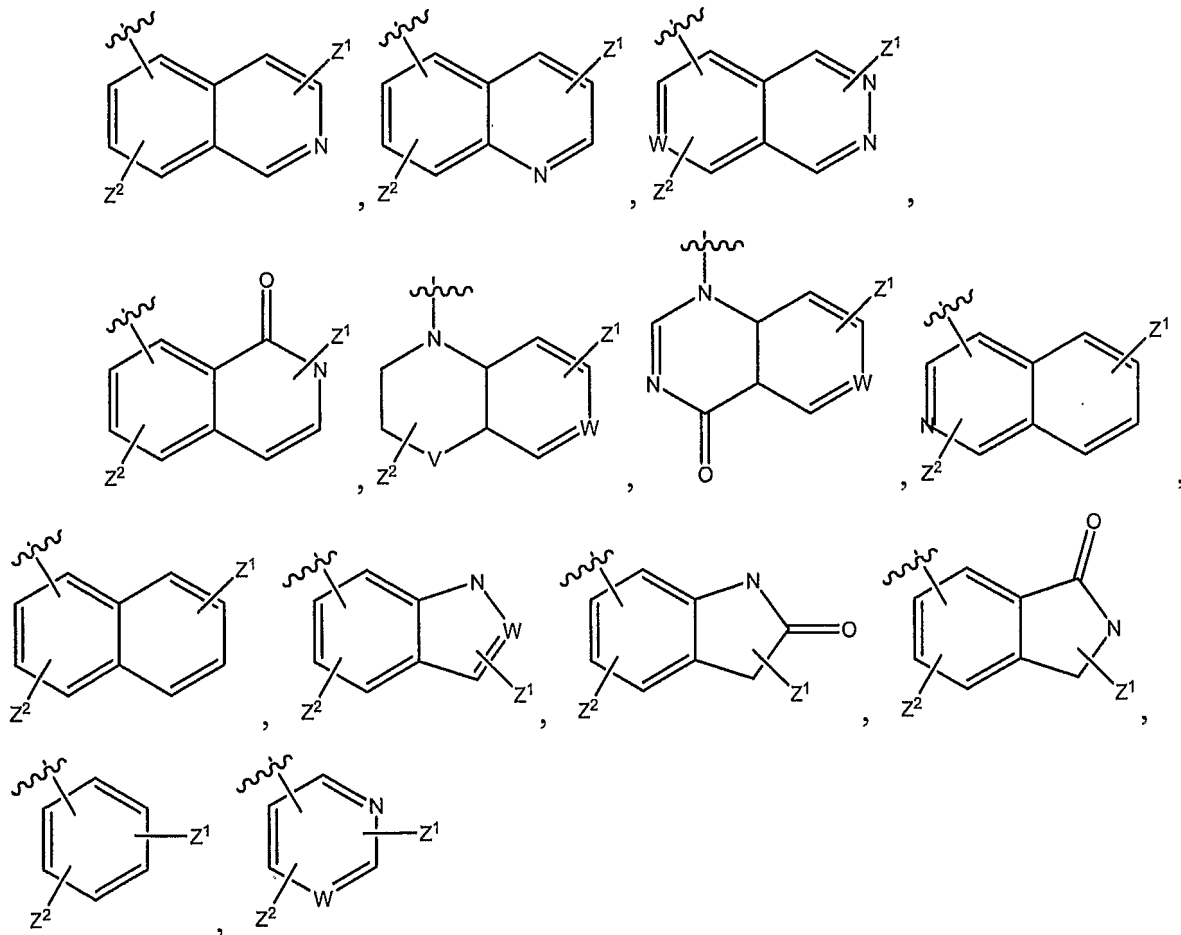
【請求項 18】

$\text{R}^{10}$  が、フェニル、チアゾリル又はチエニルであり、これらの何れもが、1つ又はそれ以上の Z 基で場合によって置換され得る、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

$\text{R}^1$  が、

【化 13】



(WはC又はNであり；及び  
VはC、O又はNである。)

である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 20】

$\text{R}^1$  が、

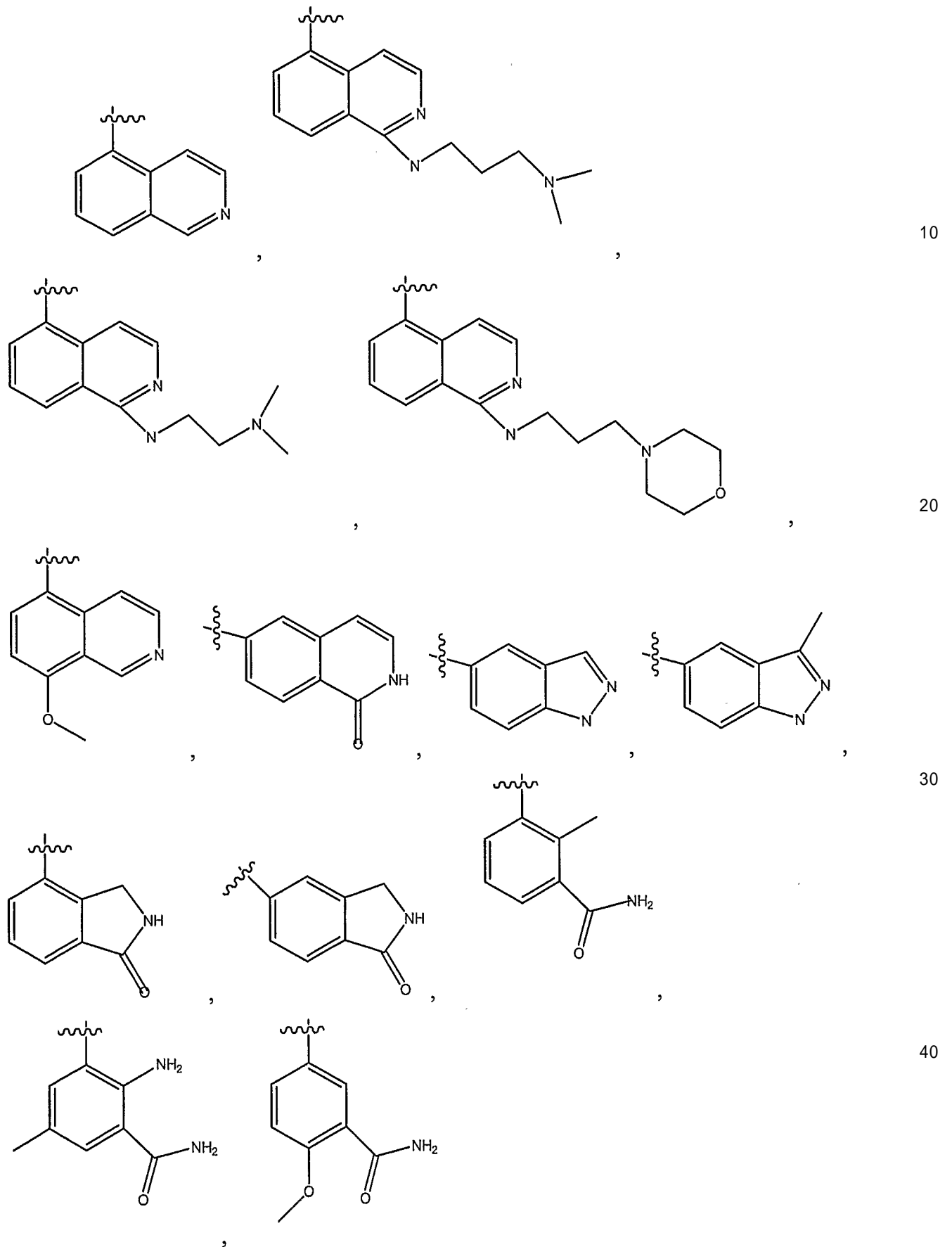
10

20

30

40

## 【化 1 4】



である、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

医薬として許容される担体及び請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、患者の癌を治療する方法。

## 【請求項 2 3】

抗生物質型の薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型の薬剤及び分類不能な薬剤から選択される化合物との組み合わせを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、患者の血管新生を治療する方法。

## 【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳動物中の増殖関連疾患を治療する方法。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、患者の腫瘍中の血流を低下させる方法。

## 【請求項 2 7】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、患者の腫瘍サイズを低下させる方法。

## 【請求項 2 8】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、患者の糖尿病性網膜症を治療する方法。

## 【請求項 2 9】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の炎症を治療する方法。

## 【請求項 3 0】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の T 細胞活性化を阻害する方法。

## 【請求項 3 1】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎又は骨関節炎を治療する方法。

## 【請求項 3 2】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において臓器移植拒絶、急性移植拒絶若しくは異種移植拒絶若しくは同種移植拒絶を治療し、又は哺乳動物に移植寛容を誘導する方法。

## 【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の虚血傷害若しくは再灌流傷害、心筋梗塞又は卒中を治療する方法。

## 【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の、多発性硬化症、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、狼瘡、接触過敏症、遅延型過敏症及びグルテン過敏性腸疾患を含む。）、1 型糖尿病、乾癬、接触性皮膚炎、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、自己免疫性甲状腺機能亢進症、アジソン病、自己免疫性多腺性疾患、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギランバレー症候群、糸球体腎炎、血清病、じんましん、アレルギー性疾患、喘息、枯草熱、アレルギー性鼻炎、強皮症（scleractielma）、菌状息肉腫、皮膚筋炎、円形脱毛症、慢性光線過敏性皮膚炎、湿疹、ベーチェット病、掌蹠膿疱症、壊疽性膿皮症、セザリー症候群、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症（systemic sclerosis）、モルヘア又はアトピー性皮膚炎を治療する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

20

30

40

50



## 【0001】

本発明は、薬剤の分野であり、具体的には、炎症、血管新生及び癌を治療するための化合物、組成物、使用及び方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

タンパク質キナーゼは、タンパク質の巨大なファミリーであり、多様な細胞過程の制御において中心的な役割を果たし、細胞機能に対する制御を維持する。このようなキナーゼの一部のリストには、*abl*、*Akt*、*bcr-abl*、*Blk*、*Brk*、*Btk*、*c-kit*、*c-Met*、*c-src*、*c-fms*、*CDK1*、*CDK2*、*CDK3*、*CDK4*、*CDK5*、*CDK6*、*CDK7*、*CDK8*、*CDK9*、*CDK10*、*cRaf1*、*CSF1R*、*CSK*、*EGFR*、*ErbB2*、*ErbB3*、*ErbB4*、*Erk*、*Fak*、*fes*、*FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FGFR5*、*Fgr*、*flt-1*、*Fps*、*Frk*、*Fyn*、*Hck*、*IGF-1R*、*INS-R*、*Jak*、*KDR*、*Lck*、*Lyn*、*MEK*、*p38*、*PDGFR*、*PIK*、*PKC*、*PK2*、*ros*、*tie*、*tie2*、*TRK*、*Yes*及び*Zap70*が含まれる。このようなキナーゼの阻害は、重要な治療剤となっている。

10

## 【0003】

ある種の疾患は、調節解除された血管新生、例えば、網膜症（糖尿病性網膜症を含む。）、加齢性黄斑変性症などの眼の新血管新生、乾癬、血管芽腫、血管腫、動脈硬化症、リウマチ様又はリウマチ性炎症性疾患、特に関節炎（関節リウマチを含む。）又は慢性喘息などの他の慢性炎症性疾患などの炎症性疾患、動脈性又は移植後アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症並びに、新生物疾患、例えば、いわゆる固形腫瘍及び液体腫瘍（*liquid tumor*）（白血病など）を伴うことが知られている。

20

## 【0004】

血管内皮増殖因子（*VEGF*；当初、“血管透過性因子”、*VPF*と名付けられた。）として知られている血管新生因子が、その細胞受容体とともに、胚の発育及び正常な成長時に、並びに多数の病的異常及び疾病において、血管系及びその成分の増殖及び分化を制御するネットワークの中心に位置している（*G. Breier et al., Trends in Cell Biology, 6:454-456 (1996)* 参照）。

30

## 【0005】

*VEGF*は、「血小板由来増殖因子」（*PDGF*）と関連する、二量体の、ジスルフィド結合された46kDa糖タンパク質であり、正常な細胞株及び腫瘍細胞株によって産生され、内皮細胞特異的分裂促進因子であり、インビボ試験系（例えば、ウサギ角膜）で血管新生活性を示し、内皮細胞及び単球に対して化学走性であり、並びに毛細血管の形成中に細胞外マトリックスのタンパク質分解に関与している内皮細胞中でプラスミノーゲン活性化因子を誘導する。同等の生物学的活性を示すが、それらを分泌する細胞の種類及びヘパリン結合能が異なる、*VEGF*の多数のイソフォームが知られている。さらに、「胎盤増殖因子」（*PIGF*）及び*VEGF-C*などの*VEGF*ファミリーの他のメンバーが存在する。

40

## 【0006】

*VEGF*受容体（*VEGFR*）は、膜貫通受容体チロシンキナーゼである。*VEGF*受容体は、7つのイムノグロブリン様ドメインを有する細胞外ドメイン及び細胞内チロシンキナーゼドメインによって特徴付けられる。*VEGF*受容体の様々な種類、例えば、*VEGFR-1*（*flt-1*としても知られる。）、*VEGFR-2*（*KDR*としても知られる。）及び*VEGFR-3*が知られている。

## 【0007】

多数のヒト腫瘍、特に膠細胞腫及び癌腫が、*VEGF*及びその受容体の高いレベルを発現している。これによって、腫瘍細胞によって放出された*VEGF*は、傍分泌様式で、及び改善された血液供給を通じて、毛細血管の増殖及び腫瘍内皮の増殖を刺激し、腫瘍増殖を加速させるという仮説が導かれた。増加された*VEGF*発現は、膠細胞腫を有する患者

50

中の脳浮腫の発生を説明することが可能である。インビボでの腫瘍血管新生因子としての VEGF の役割の直接的な証拠は、VEGF 発現又は VEGF 活性が阻害される研究において示されている。これは、抗 VEGF 抗体、シグナル伝達を阻害するドミナントネガティブ VEGFR - 2 変異体及びアンチセンス - VEGFRNA 技術を用いて達成された。全てのアプローチは、阻害された腫瘍血管新生の結果として、インビボでの腫瘍細胞株又は他の腫瘍細胞株の減少をもたらした。

#### 【0008】

血管新生は、約 1 から 2 mm の直径（この限度までは、酸素及び栄養素が、拡散によって、腫瘍細胞へ供給され得る。）を超えて増殖する腫瘍にとって絶対に必須であると認められる。従って、その起源及びその原因に関わらず、全ての腫瘍は、一定のサイズに達した後、その増殖のために血管新生に依存する。

10

#### 【0009】

1) 無血管性の休止腫瘍中に血管（特に毛細血管）が増殖するのを阻害し、その結果、細胞死と細胞増殖の間で達成されるバランスのために、正味の腫瘍増殖が存在しなくなる；2) 腫瘍への血流及び腫瘍からの血流が存在しないために、腫瘍細胞の移動を阻止する；及び3) 内皮細胞増殖を阻害し、これにより、本来血管に並んでいる内皮細胞によって、周囲組織に対して及ぼされる傍分泌増殖刺激効果を避けるという3つの主な機序が、腫瘍に対する血管新生阻害剤の活性において重要な役割を果たしている。「R. Connell and J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11:77-114 (2001)」を参照。

20

#### 【0010】

VEGF は、血管の透過性亢進及び浮腫の形成に寄与することが知られている唯一の血管新生増殖因子であるという点で他に類を見ない。実際、多くの他の増殖因子の発現又は投与に伴う血管透過性亢進及び浮腫は、VEGF 産生を介して媒介されるように見受けられる。

#### 【0011】

炎症性サイトカインは、VEGF 産生を刺激する。低酸素は、多数の組織で VEGF の顕著な上方制御をもたらして、梗塞、閉塞、虚血、貧血又は循環障害を伴う状況をもたらす。通例えば、VEGF / VPF によって媒介される応答を誘発する。血管透過性亢進、随伴する浮腫、変化された経内皮交換及びしばしば血管外漏出を伴う巨大分子血管外遊走は、過剰なマトリックス沈着、異常な間質の増殖、繊維症などをもち得る。従って、VEGF によって媒介される透過性亢進は、これらの病因的特徴を有する疾患に著しく寄与し得る。このため、血管新生の制御物質は、重要な治療剤となっている。

30

#### 【0012】

肝細胞増殖因子受容体（「c-Met」）は、様々な悪性腫瘍中で過剰発現されていることが示された独特な受容体チロシンキナーゼである。c-Met は、典型的には、その原型形態において、190 kDa のヘテロ二量体（ジスルフィド結合された 50 kDa 鎖及び 145 kDa 鎖）膜貫通チロシンキナーゼタンパク質を含む（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:6379-6383 (1987)）。c-Met は、主に、上皮細胞中で発現され、c-Met の刺激は、散乱、血管新生、増殖及び転移をもたらす。（Cytokine and Growth Factor Reviews, 13:41-59 (2002) 参照）。

40

#### 【0013】

c-Met に対するリガンドは、肝細胞増殖因子（散乱因子、HGF 及び SF としても知られる。）である。HGF は、中胚葉起源の細胞によって分泌されるヘテロ二量体タンパク質である（Nature, 327:239-242 (1987)；J. Cell Biol., 111:2097-2108 (1990)）。

#### 【0014】

c-Met との相互作用を通じて、HGF に対して、様々な生物学的活性が記載されている（Hepatocyte Growth Factor - Scatter Fac

50

tor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag - Basel, 67-79 (1993)). HGF/SFの生物学的効果は、部分的に、標的細胞に依存し得る。HGFは、有糸分裂誘発、細胞移動の刺激及びマトリックス浸潤の促進など、上皮細胞中で多様な生物学的活性を誘導する (Biochem. Biophys. Res. Comm., 122:1450-1459 (1984); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:415-419 (1991))。HGFは、癌腫細胞の移動性及び浸潤性を刺激し、前者は、転移に必要とされる細胞の遊走に関与していると推定されている。HGFは、「散乱因子」(上皮及び血管内皮細胞の解離を促進する活性)として作用することも可能である (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol., 111:2097-2108 (1990); EMBO J., 10:2867-2878 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:649-653 (1993))。従って、HGFは、腫瘍の浸潤において重要であると考えられている (Hepatocyte Growth Factor - Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag - Basel, 131-165 (1993))。

#### 【0015】

HGF及びc-Metは、様々な固形腫瘍中に、異常に高いレベルで発現されている。他の多くに加えて、肝臓、乳房、膵臓、肺、腎臓、膀胱、卵巣、脳、前立腺、胆嚢及び骨髄腫中に、HGF及び/又はc-Metの高いレベルが観察されている。転移におけるHGF/c-Metの役割は、HGF/c-Metで形質転換された細胞株を用いて、マウス中で調べられている (J. Mol. Med., 74:505-513 (1996))。c-Met発癌遺伝子の過剰発現は、濾胞上皮に由来する甲状腺腫瘍の発病及び進行においても役割を果たしていると示唆されている (Oncogene, 7:2549-2553 (1992))。HGFは、モルホゲン (Development, 110:1271-1284 (1990); Cell, 66:697-711 (1991))及び強力な血管新生因子 (J. Cell Biol., 119:629-641 (1992))である。

#### 【0016】

血管新生の阻害と腫瘍進行の抑制又は回復の間の関連についての最近の研究は、癌の治療、特に、単一の阻害剤の効果に比較した複数の血管新生阻害剤の使用において大きな有望性を示している (Nature, 390:404-407 (1997))。血管新生は、HGF並びに血管内皮増殖因子 (VEGF)及び塩基性繊維芽細胞増殖因子 (bFGF)によって刺激され得る。

#### 【0017】

血管新生 (既存の脈管構造からの新しい血管の出芽プロセス)及び動脈新生 (小血管の、より大きな導血管への再構築)は何れも、成体組織における血管増殖の生理的に重要な側面である。血管増殖のこれらの過程は、組織修復、創傷治癒、組織虚血からの回復及び月経周期などの有益な過程にとって必要である。血管増殖のこれらの過程は、新生物の増殖、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、黄斑変性のある種の形態及びある種の炎症性病変など、病的症状の発達にも必要とされる。これらの文脈における血管増殖の阻害も、前臨床動物モデルにおける有益な効果を示す。例えば、血管内皮増殖因子又はその受容体を遮断することによる血管新生の阻害は、腫瘍増殖の阻害及び網膜症をもたらした。また、関節リウマチ中の病的なパニヌス組織の発達は血管新生を伴い、血管新生の阻害剤によって遮断され得る。

#### 【0018】

血管増殖を刺激する能力は、心筋梗塞、冠動脈疾患、末梢血管疾患及び卒中など、虚血によって誘発される病変の治療に対する有用性を秘めている。虚血組織中での新しい血管

の出芽及び／又は小血管の拡張は、虚血組織の死を抑制し、組織修復を誘導する。ある種の疾患は、調節解除された血管新生、例えば、網膜症（糖尿病性網膜症を含む。）、加齢性黄斑変性症などの眼の新血管新生、乾癬、血管芽腫、血管腫、動脈硬化症、リウマチ様又はリウマチ性炎症性疾患、特に関節炎（関節リウマチを含む。）又は慢性喘息などの他の慢性炎症性疾患などの炎症性疾患、動脈性又は移植後アテローム動脈硬化症、子宮内膜症並びに、新生物疾患、例えば、いわゆる固形腫瘍及び液体腫瘍（liquid tumor）（白血病など）を伴うことが知られている。マラリア及び関連のウイルス疾患の治療も、HGF及びcMetによって媒介され得る。

#### 【0019】

HGF及びc-Metの上昇したレベルは、高血圧、心筋梗塞及び関節リウマチなど、非腫瘍状態においても観察されている。肝不全を有する患者の血漿中（Gohda et al., supra）及び実験的に誘導された肝障害を有する動物の血漿中（Hepatol., 13:734-750（1991））又は血清中（J. Biochem., 109:8-13（1991））のHGFレベルの増加が観察されている。HGFは、メラニン形成細胞、腎臓尿細管細胞、ケラチン生成細胞、ある種の内皮細胞及び上皮起源の細胞など、ある種の細胞種に対する分裂促進因子であることも示されている（Biochem. Biophys. Res. Commun., 176:45-51（1991）；Biochem. Biophys. Res. Commun., 174:831-838（1991）；Biochem., 30:9768-9780（1991）；Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:415-419（1991））。HGF及びc-Met癌原遺伝子は、中枢神経系傷害に対する小膠細胞反応において役割を果たしていると推測されている（Oncogene, 8:219-222（1993））。

#### 【0020】

このような疾病又は病的状態を増強又は促進する上でのHGF及び／又はc-Metの役割に照らして、HGF及びその受容体の生物学的効果の1つ又はそれ以上を実質的に低下又は阻害する手段を有することが有用である。従って、HGFの効果を低下させる化合物は、有用な化合物である。

#### 【0021】

T細胞は、免疫応答の制御において中心的な役割を果たしており、病原体に対する免疫を確立する上で重要である。さらに、T細胞は、関節リウマチ、炎症性腸疾患、I型糖尿病、多発性硬化症、シェーグレン病、重症筋無力症、乾癬及び狼瘡など、炎症性自己免疫疾患の間にしばしば活性化される。T細胞の活性化は、移植拒絶、アレルギー性反応及び喘息の重要な成分でもある。

#### 【0022】

T細胞は、細胞表面上に発現されているT細胞受容体（TCR）を通じて、特異的な抗原によって活性化される。この活性化は、細胞内で発現される酵素によって媒介される一連の細胞内シグナル伝達カスケードの引き金を引く（Kane, LP et al. Current Opinion in Immunol. 2000, 12, 242）。これらのカスケードは、インターロイキン-2（IL-2）のようなサイトカインの産生をもたらす遺伝子制御現象を引き起こす。IL-2は、T細胞の活性化における重要なサイトカインであり、特異的な免疫応答の増殖及び増幅をもたらす。

#### 【0023】

シグナル伝達において重要であることが示されている酵素の1つのクラスは、キナーゼ酵素である。チロシンキナーゼのSrcファミリーのメンバーには、例えば、Lck、Fyn（B）、Fyn（T）、Lyn、Src、Yes、Hck、Fgr及びBlk（Bohlen, JB, and Brugge, JS Annu. Rev. Immunol. 1997, 15, 371）が含まれている。遺伝子破壊研究は、キナーゼのsrcファミリーの幾つかのメンバーの阻害が、治療的な有益性をもたらすことを示唆している。Src（-/-）マウスは、骨の再構築における異常又は骨粗鬆症を有し（Sor

10

20

30

40

50

iano, P. Cell 1991, 64, 693)、このキナーゼの阻害は、骨粗鬆症などの骨吸収の疾病において有用であり得ることを示唆している。Lck(-/-)は、T細胞の成熟及び活性化の欠損を有しており(Anderston, S J et al. Adv. Immunol. 1994, 56, 151)、このキナーゼの阻害は、T細胞によって媒介される炎症の疾病において有用であり得ることを示唆している。さらに、ヒト患者は、Lckキナーゼ活性を示す変異を有することが明らかとなっている(Goldman, F D et al. J. Clin. Invest. 1998, 102, 421)。これらの患者は、重症複合免疫不全(SCID)に罹患している。

#### 【0024】

本発明に開示されている化合物が、単一の生物過程に対する効果によってのみ薬理的活性を有することを示唆することを望むものではないが、例えば、Lckキナーゼの阻害によって、本発明に開示されている化合物は、T細胞の活性化をもたらす初期のシグナル伝達工程に参与している複数のタンパク質チロシンキナーゼの1つ又はそれ以上の阻害を通じて、T細胞の活性化を調節すると考えられる。

#### 【0025】

Srcファミリーキナーゼは、他の免疫細胞受容体の下流のシグナル伝達にとっても重要である。LckのようなFynは、T細胞中でのTCRシグナル伝達に参与している(Appleby, M W et al. Cell 1992, 70, 751)。Hck及びFgrは、Fc受容体シグナル伝達に参与しており、好中球の活性化をもたらす(Vicentini, L. et al. J. Immunol. 2002, 168, 6446)。Lyn及びSrcも、Fc受容体シグナル伝達に参与しており、ヒスタミン及び他のアレルギー媒介物質の放出をもたらす(Turner, H. and Kinet, J - P Nature 1999, 402, B24)。これらの知見は、Srcファミリーキナーゼ阻害剤は、アレルギー疾患及び喘息を治療する上で有用であり得る。

#### 【0026】

PCT公報WO03/000660は、置換されたフェニル化合物を記載している。US Patent No. 6,143,764には、置換されたキノリンが記載されている。WO02/32872は、置換されたキノリンを記載している。WO00/47212は、置換されたキノゾリン誘導体を記載している。

#### 【0027】

本発明の化合物は、癌及び炎症の治療については記載されていない。

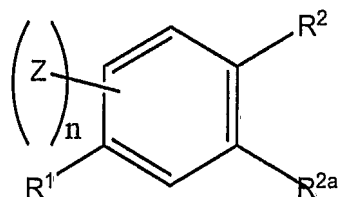
#### 【発明の開示】

#### 【0028】

癌及び血管新生を治療する上で有用な化合物のクラスは、以下の式Iの化合物(その鏡像異性体、ジアステレオマー、塩、溶媒和物及びN-オキシドを含む。)

#### 【0029】

#### 【化15】



[j は、1 から 6 であり；

n 及び m は、各々独立に、0 から 3 までであり；

p は、各出現時に、独立に、0 から 6 であり；

q は、0 から 4 であり；

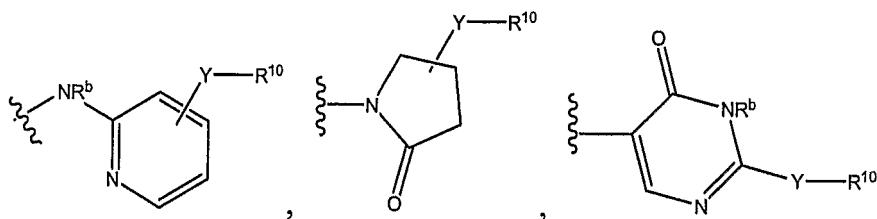
t は、0、1 又は 2 であり；

$R^1$  は、アリール環系又は 5 員から 14 員の含窒素ヘテロアリール又はヘテロシクリル環系であり（これらの何れもが、1 から 4 個の Z 基で場合によって独立に置換され得る。）；

$R^2$  は、

【 0 0 3 0 】

【 化 1 6 】



10

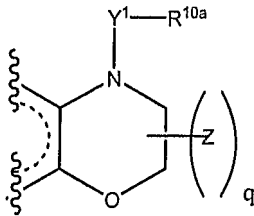
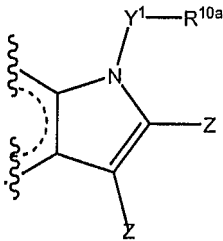
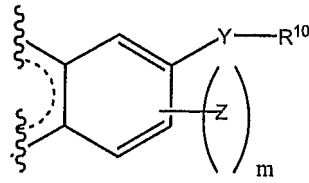
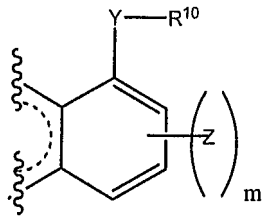
-  $NR^aR^b$  又は -  $Y-R^{10}$  であり；

$R^{2a}$  は、水素又は Z であり；あるいは、

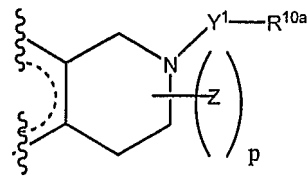
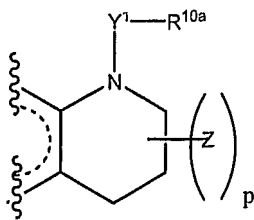
$R^2$  及び  $R^{2a}$  は、これらが各々結合している各フェニル環炭素原子と一緒に結合して、以下の環系：

【 0 0 3 1 】

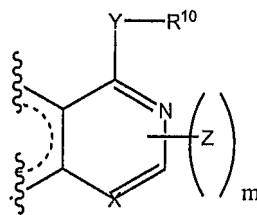
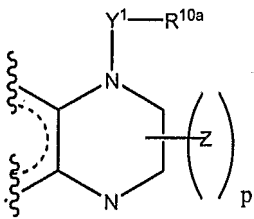
## 【化 17】



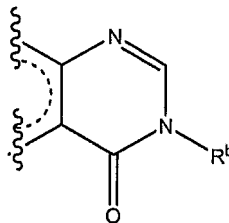
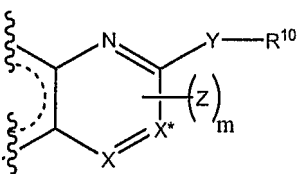
10



20



30



40

の 1 つを形成し；

X は、C 又は N であり；

X\* は C 又は N であり（但し、X が N である場合には、X\* は N である。）；

Y は、 $-NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_pO$ 、 $-NR^bC(=O)O(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=S)(CR^3R^4)_p$ 、 $-O-NR^bC(=S)-NR^b(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=S)-NR^b-C(=O)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bC(=NR^a)(CR^3R^4)_p$ 、 $-NR^bSO_2-(CR^3R^4)_p$ 、 $-OC(=O)$

50

( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- O ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> - S (=O)<sub>t</sub>、- ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- S (=O)<sub>2</sub> NR<sup>b</sup> ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- S (=O)<sub>t</sub> ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- C (=O) ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- C (=O) - O - ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- C (=NR<sup>a</sup>) NH ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- C (=S) NH ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> - 及び - C (=O) NH ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> - から選択され、Yは何れの方でもよく；

Y<sup>1</sup> は、- NR<sup>b</sup> ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- NR<sup>b</sup> C (=O) ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- NR<sup>b</sup> C (=O) NR<sup>b</sup> ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- NR<sup>b</sup> C (=O) O ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>j</sub> -、- NR<sup>b</sup> C (=S) ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- NR<sup>b</sup> C (=NR<sup>a</sup>) ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- NR<sup>b</sup> SO<sub>2</sub> - ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub>、- ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> - S (=O)<sub>t</sub>、- ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- S (=O)<sub>2</sub> NR<sup>b</sup> ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- S (=O)<sub>t</sub> ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- C (=O) ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- C (=NR<sup>a</sup>) NH ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> -、- C (=S) NH ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> - 及び - C (=O) NH ( $\text{CR}^3\text{R}^4$ )<sub>p</sub> - から選択され、Yは何れの方でもよく；

R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、各々独立に、H、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、R<sup>5</sup> R<sup>5</sup> N - (C=O) - 及び R<sup>5</sup> - (C=O) - から選択され；R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> の各々は、場合によって置換されており；

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、各々独立に、H、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、R<sup>6</sup> 及び (R<sup>6</sup> で置換されている) アルキルから選択され；

R<sup>5</sup> は、出現ごとに、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルケニル及びアルキニルから独立に選択され；

R<sup>6</sup> は、シアノ、- OR<sup>9</sup>、SR<sup>9</sup>、ハロ、- SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup>、- C (=O) R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub> NR<sup>9</sup> R<sup>5</sup>、- NR<sup>5</sup> C (=O) OR<sup>9</sup>、NR<sup>5</sup> C (=O) NR<sup>5</sup> R<sup>9</sup>、- NR<sup>5</sup> C (=O) R<sup>9</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>9</sup>、- C (=O) NR<sup>9</sup> R<sup>5</sup> 及び - NR<sup>9</sup> R<sup>5</sup> から選択され；

R<sup>7</sup>、R<sup>7a</sup> 及び R<sup>8</sup> は、独立に、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルケニル及びアルキニルであり；又は

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒に、5員から10員の複素環又はヘテロアリール環を形成し(これらの各々は、1から4個のZ基で、場合によって置換され得る。)；

R<sup>9</sup> は、出現ごとに、独立に、

i) Hであり、又は

ii) アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール又はヘテロアリールであり(これらの何れもが、1個又はそれ以上のZ基で場合によって置換され得る。)；

R<sup>10</sup> 及び R<sup>10a</sup> は、独立に、

i) Hであり、又は

ii) アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり(これらの何れもが、1個又はそれ以上のZ基で場合によって置換され得る。)；

Zは、出現ごとに、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ、- OR<sup>9</sup>、- NR<sup>7a</sup> - (アルキル) - NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup>、- NR<sup>7a</sup> - (アルキル) - OR<sup>9</sup>、- N (C=O) - NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup>、- C (=O) NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup> から独立に選択される。]

によって定義される。

【0032】

10

20

30

40

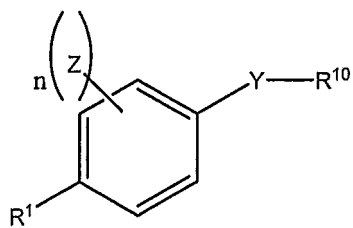
50



式 I の好ましい化合物には、以下の式 I I、I I I 及び I V

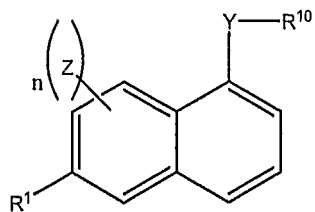
【 0 0 3 3 】

【 化 1 8 】



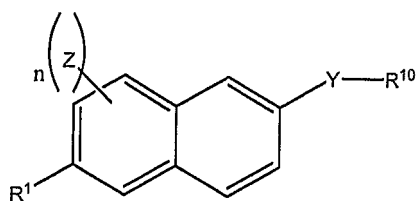
II

10



III

20



IV.

の化合物が含まれる。

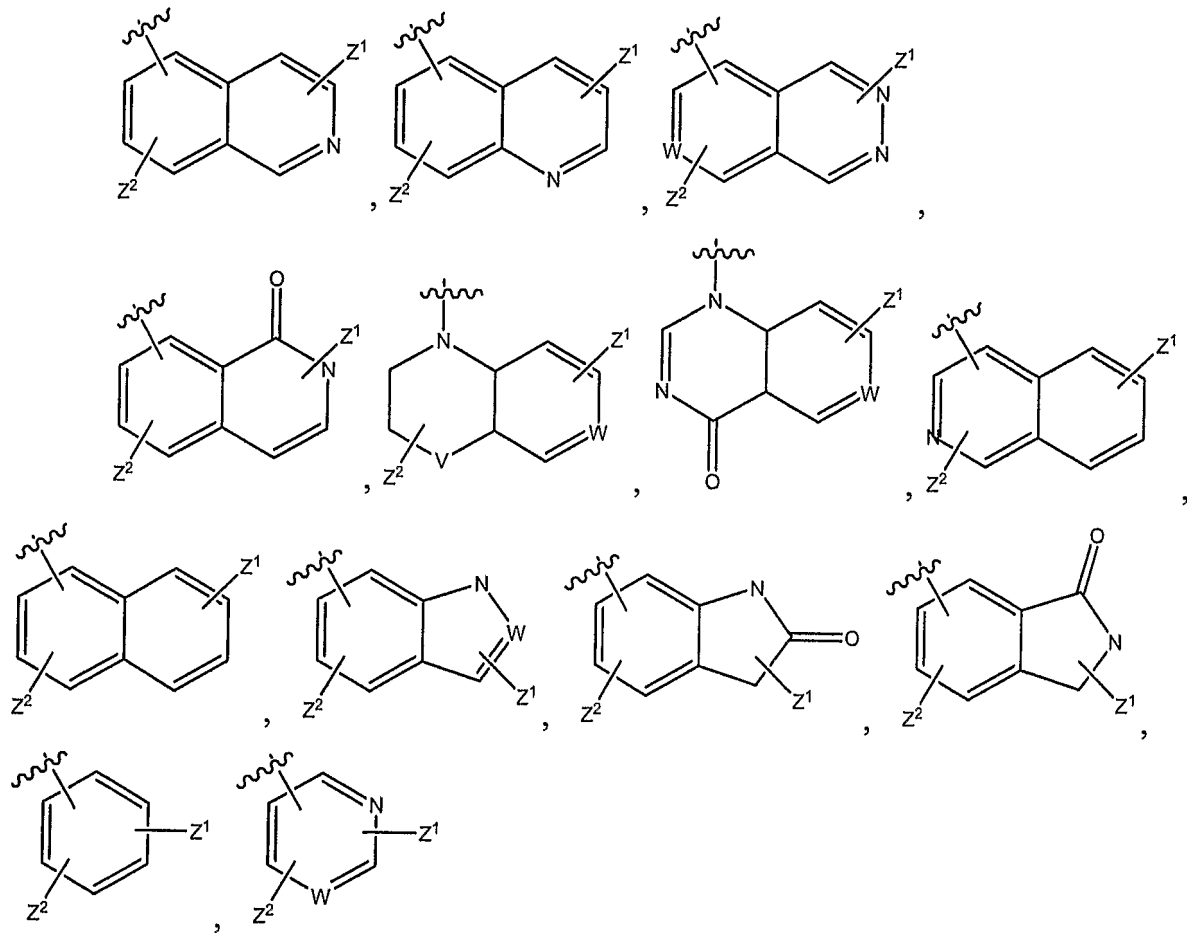
【 0 0 3 4 】

式 I、I I、I I I 及び I V の化合物についての好ましい R<sup>1</sup> 基には、以下のものが含まれる（場合によって使用される Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> とともに示されている。）。

30

【 0 0 3 5 】

## 【化 19】



( Wは、C又はNであり；及び  
Vは、C、O又はNである。 )

## 【 0 0 3 6 】

より好ましい R<sup>1</sup> 基には、

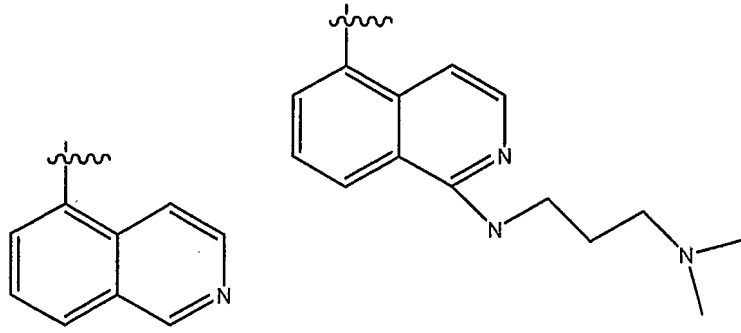
## 【 0 0 3 7 】

10

20

30

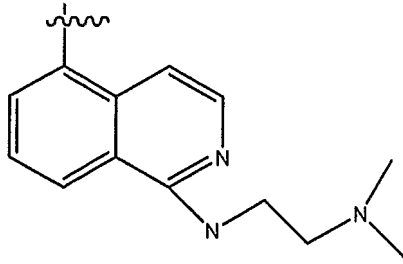
【化 20】



,

,

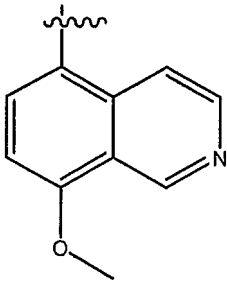
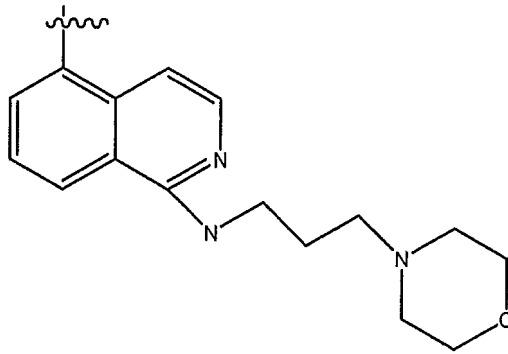
10



,

,

20



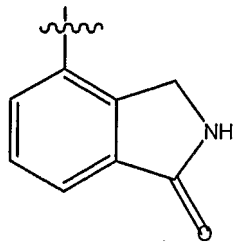
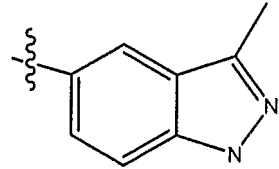
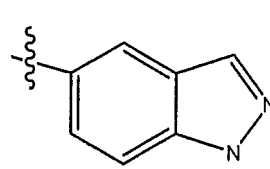
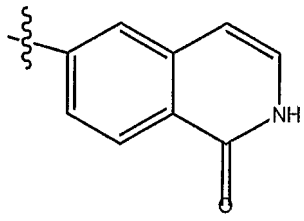
,

,

,

,

30

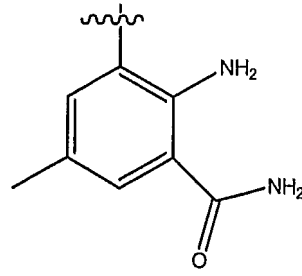
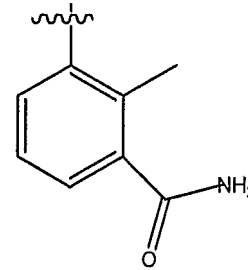
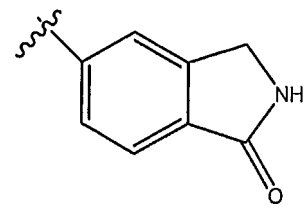


,

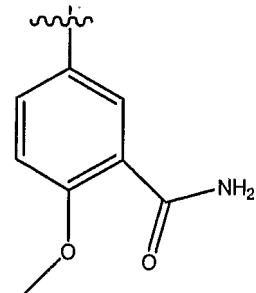
,

,

40



,



が含まれる。

【0038】

式 I、II、III 及び IV の化合物についての好ましい Y 基には、以下のものが含ま

50

れる。

- $\text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $(\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) \text{NH} (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{C} (= \text{O}) - \text{O} - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 、
- $\text{NR}^b \text{C} (= \text{O}) \text{NR}^b (\text{CR}^3 \text{R}^4)_p$  - 。

【0039】

10

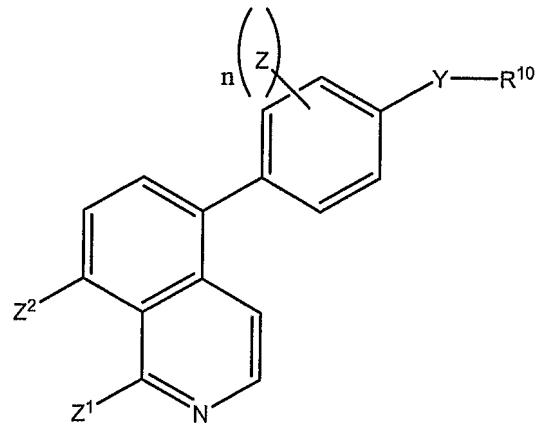
式 I、II、III 及び IV の化合物についての好ましい  $\text{R}^{10}$  基には、フェニル、チアゾリル及びチエニルが含まれ、これらの何れもが、1つ又はそれ以上の Z 基で場合によって置換され得る。

【0040】

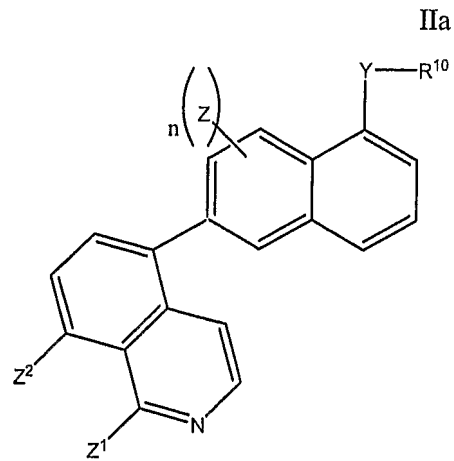
式 II、III 及び IV の好ましい化合物には、以下の式 II a、III a 及び IV a の化合物が含まれる。

【0041】

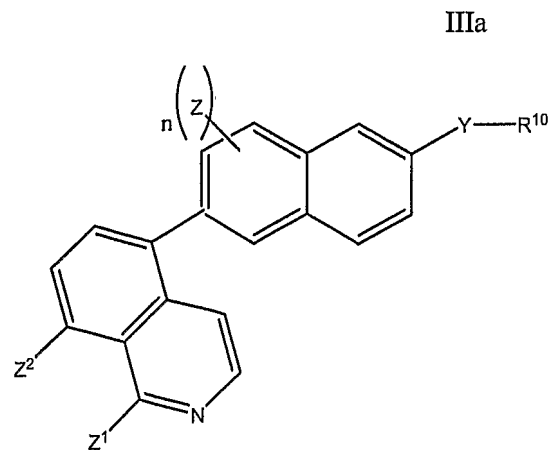
## 【化 2 1】



10



20



30

IVa.

40

## 【 0 0 4 2 】

式 I - V I I の化合物の薬理学的特性は構造的変化とともに変動するが、一般に、式 I - V I I の化合物によって有される活性は、インビボで示され得る。本発明の化合物の薬理学的特性は、多数の薬理学的インビトロアッセイによって確認され得る。以下の例示されている薬理学的アッセイは、本発明の化合物及びそれらの塩を用いて実施された。本発明の化合物は、 $10\ \mu\text{M}$ 未満の用量で、L c k キナーゼの阻害を示した。本発明の化合物は、 $10\ \mu\text{M}$ 未満の用量で、c M e t キナーゼの阻害を示した。本発明の化合物は、 $10\ \mu\text{M}$ 未満の用量で、V E G F R キナーゼの阻害も示した。

## 【 0 0 4 3 】

50

### 適応症

本発明の化合物は、血管新生関連疾患の予防又は治療に有用である（但し、これらに限定されない。）。本発明の化合物は、VEGFR/KDR、c-kit、abl及び/又はc-Met阻害活性などのキナーゼ阻害活性を有する。本発明の化合物は、抗新生物剤として治療において、又はVEGF及び/又はHGFの有害な効果を最小限に抑えるために有用である。本発明の化合物は、lck及びsrc活性も阻害する。

#### 【0044】

本発明の化合物は、膀胱、乳房、大腸、腎臓、肝臓、肺（小細胞肺癌を含む。）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺及び皮膚（扁平上皮細胞癌を含む。）、の癌などの癌腫；（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びパーケットリンパ腫などの）リンパ球系列の造血系腫瘍；（急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨芽球性白血病などの）骨髄系列の造血系腫瘍；（繊維肉腫及び前骨芽球性肉腫及びその他の肉腫（例えば、軟組織及び骨）などの）間葉由来の腫瘍；（星細胞腫、神経芽細胞腫、膠細胞腫及びシュワン細胞腫などの）中枢及び末梢神経系の腫瘍；並びに（悪性黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫（keratoctanthoma）、甲状腺濾胞癌及びカボジ肉腫などの）他の腫瘍を含む（但し、これらに限定されない。）癌及び転移を含む新生物の治療に有用である。

10

#### 【0045】

好ましくは、これらの化合物は、肺癌、大腸癌及び乳癌から選択される新生物の治療に有用である。

20

#### 【0046】

これらの化合物は、角膜移植片拒絶、眼の新血管新生、腎臓の新血管新生（傷害又は感染後の新血管新生を含む。）、糖尿病腎症、水晶体後繊維増殖症及び新生血管性緑内障；網膜虚血；硝子体出血などの眼症状；胃潰瘍などの潰瘍性疾患；血管腫（小児血管腫を含む。）、鼻咽頭の血管繊維腫及び骨の無腐性壊死など、病的であるが、非悪性の症状；並びに子宮内膜症などの雌性生殖系の疾患の治療にも有用である。これらの化合物は、浮腫の治療及び血管の透過性亢進の症状に対しても有用である。

#### 【0047】

本発明の化合物は、増殖性疾患の治療において有用である。これらの化合物は、様々な炎症性リウマチ疾患、特に関節リウマチ、若年性関節炎又は乾癬性関節症などの慢性多発性関節炎など、特に運動器官に発現する炎症性リウマチ様又はリウマチ性疾患；腫瘍随伴症候群又は腫瘍によって誘発される炎症性疾患、濁った滲出液、膠原繊維症（全身性紅斑性狼瘡、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性強皮症又は混合性膠原繊維症など）；感染後関節炎（身体の罹患部分に又は罹患部分中に、生きた病原性生物が全く認められない。）、血清反応陰性脊椎関節炎（強直性脊椎炎など）；血管炎、サルコイドーシス又は関節症；又はこれらの何れかのさらなる組み合わせの治療に使用することが可能である。炎症関連疾患の例は、滑液炎症、例えば、滑膜炎（滑膜炎の具体的な形態の何れをも含む。）、特に、嚢状滑膜炎及び化膿性滑膜炎（結晶によって誘導されたものを除く。）である。このような滑液炎症は、例えば、疾病、例えば、関節炎、例えば、骨関節炎、関節リウマチ又は変形性関節症の結果として起こり得、又はこれらを伴い得る。本発明は、さらに、腱付着部及び腱鞘の領域中の関節又は運動器官の炎症、例えば、炎症性疾患又は症状の全身的治療に適用することができる。このような炎症は、例えば、特に、腱付着部障害（insertion endopathy）、筋筋膜痛症候群及び腱筋症などの具体的な症状など、疾病の結果として生じ若しくは疾病を伴い、又はさらに（発明のさらに広い意味において）外科的介入を伴い得る。本発明は、さらに、とりわけ、皮膚筋炎及び筋炎を含む結合組織の炎症（例えば、炎症性疾患又は症状）の治療に適用することができる。

30

40

#### 【0048】

これらの化合物は、関節炎、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血管腫、心筋血管新生、冠状動脈及び脳の側枝（cerebral collateral）、虚血肢血管新生、

50

創傷治癒、消化性潰瘍、ヘリコバクター関連疾患、骨折、猫引っかき病、ルペオーシス、血管新生緑内障及び網膜症（糖尿病性網膜症又は黄斑変性を伴うものなど）などの病状に対する活性因子として使用することが可能である。さらに、以下の疾病は、増殖及び／又は転移のために血管細胞の増殖を必要とするので、これらの化合物の幾つかは、固形腫瘍、悪性腹水症、造血系の癌及び過剰増殖性疾患（甲状腺過形成、（特に、バセドウ病など）及び嚢胞（多嚢胞性卵巣症候群（スタイン・レーベンタール症候群）の特徴である卵巣支質の過剰血管分布など））に対する活性因子として使用することが可能である。

【0049】

さらにこれらの化合物の幾つかは、火傷、慢性肺疾患、卒中、ポリープ、アナフィラキシー、慢性及びアレルギー性炎症、卵巣過剰刺激症候群、脳腫瘍関連脳浮腫、高地病、外傷又は低酸素によって誘導された脳又は肺浮腫、眼及び黄斑浮腫、腹水症ならびに血管透過性亢進、浸出、滲出、タンパク質血管外遊走又は浮腫が疾病の徴候であるその他の疾病に対する活性因子として使用することが可能である。これらの化合物は、タンパク質の血管外遊走が、フィブリン及び細胞外マトリックスの沈着を引き起こし、間質の増殖を促進する疾患（例えば、繊維症、肝硬変及び手根管症候群）を治療する上でも有用である。

10

【0050】

本発明の化合物は、細菌性、真菌性、モーレン潰瘍及び潰瘍性大腸炎などの潰瘍の治療においても有用である。

【0051】

本発明の化合物は、外傷、放射線照射、卒中、子宮内膜症、卵巣過剰刺激症候群、全身性狼瘡、サルコイドーシス、滑膜炎、クローン病、鎌形赤血球貧血症、ライム病、類天疱瘡、パージェット病、過粘稠度症候群、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息及び炎症性リウマチ様又はリウマチ性疾患後の、単純ヘルペス、带状疱疹、AIDS、カポジ肉腫、原虫感染症及びトキソプラズマ症などのウイルス感染症において、望ましくない血管新生、浮腫又は間質の沈着が生じる症状の治療においても有用である。これらの化合物は、皮下細胞の減少及び肥満の治療に対しても有用である。

20

【0052】

本発明の化合物は、網膜症及び黄斑変性に加えて、眼浮腫及び黄斑浮腫、眼新生血管疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー後合併症、緑内障、結膜炎、スタルガルト病及びイールズ病などの眼症状の治療においても有用である。

30

【0053】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、動脈硬化、血管閉塞及び頸動脈閉塞疾患などの心血管症状の治療においても有用である。

【0054】

本発明の化合物は、固形腫瘍、肉腫（特に、ユーイング肉腫及び骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、白血病及びリンパ腫などの造血器悪性腫瘍、腫瘍によって誘導された胸膜又は心膜滲出及び悪性腹水液などの癌関連適応症の治療においても有用である。

【0055】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症及び微小血管障害などの糖尿病症状の治療においても有用である。

40

【0056】

従って、本発明は、上記実施形態の何れか1つに従って、化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の炎症を治療する方法に関する。

【0057】

本発明は、上記実施形態の何れか1つに従って、化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中のT細胞活性化を阻害する方法に関する。

【0058】

本発明は、上記実施形態の何れか1つに従って、化合物の治療的有効量を哺乳動物に投

50

与することを含む、哺乳動物中の関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎又は骨関節炎を治療する方法に関する。

【 0 0 5 9 】

本発明は、上記実施形態の何れか 1 つに従って、化合物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において臓器移植拒絶、急性移植拒絶若しくは異種移植拒絶若しくは同種移植拒絶を治療し、又は哺乳動物に移植寛容を誘導する方法に関する。

【 0 0 6 0 】

本発明は、上記実施形態の何れか 1 つに従って、化合物の治療的有效量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の虚血性若しくは再灌流傷害、心筋梗塞又は卒中を治療する方法に関する。

10

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、他のタンパク質キナーゼ、例えば、*t i e - 2*、*l c k*、*s r c*、*f g f*、*c - M e t*、*r o n*及び*r e t*の阻害剤としても作用し、従って、他のタンパク質キナーゼと関連する疾病の治療においても有用であり得る。本発明の化合物は、*c - k i t*、*a b l*及び*V E G F R*を含む上記チロシンキナーゼの変異体の阻害剤としても作用し得る。

【 0 0 6 2 】

ヒトの治療に有用である他、これらの化合物は、哺乳動物、げっ歯類など、ペット、外来動物及び家畜の獣医的治療に対しても有用である。より好ましい動物には、ウマ、イヌ及びネコが含まれる。

20

【 0 0 6 3 】

本明細書において、本発明の化合物には、医薬として許容されるその誘導体が含まれる。

【 0 0 6 4 】

「*s a l t s*」など、化合物に対して複数形が使用されている場合には、これは、単一の化合物（「*s a l t*」など）も意味するものとする。

【 0 0 6 5 】

定義

「血管新生」とは、組織灌流に有益である、既存の血管床の何らかの変化又は新しい脈管構造の形成として定義される。これには、組織の血液灌流を改善するための、既存の血管からの内皮細胞の出芽による新規血管の形成又はサイズ、成熟度、方向若しくは流動特性を変化させるための既存の血管の再構築が含まれる。

30

【 0 0 6 6 】

本明細書において使用される「*H G F*」とは、肝細胞増殖因子 / 散乱因子を表す。これには、精製された肝細胞増殖因子 / 散乱因子、肝細胞増殖因子 / 散乱因子の断片、肝細胞増殖因子 / 散乱因子の化学的に合成された断片、肝細胞増殖因子 / 散乱因子の誘導体又は変異された様式、並びに肝細胞増殖因子 / 散乱因子及び別のタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。本明細書において使用される「*H G F*」には、ヒト以外の種から単離された肝細胞増殖因子 / 散乱因子も含まれる。

40

【 0 0 6 7 】

本明細書において使用される「*c - M e t*」とは、*H G F*に対する受容体を表す。これには、精製された受容体、受容体の断片、受容体の化学的に合成された断片、受容体の誘導体又は変異された様式並びに受容体及び別のタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。本明細書において使用される「*c - M e t*」には、ヒト以外の種から単離された*H G F*受容体も含まれる。

【 0 0 6 8 】

本明細書において使用される「*H G F*」とは、肝細胞増殖因子 / 散乱因子を表す。これには、精製された肝細胞増殖因子 / 散乱因子、肝細胞増殖因子 / 散乱因子の断片、肝細胞増殖因子 / 散乱因子の化学的に合成された断片、肝細胞増殖因子 / 散乱因子の誘導体又は変異された様式、並びに肝細胞増殖因子 / 散乱因子及び別のタンパク質を含む融合タンバ

50



ク質が含まれる。本明細書において使用される「HGF」には、ヒト以外の種から単離された肝細胞増殖因子／散乱因子も含まれる。

【0069】

本明細書において使用される「c-Met」とは、HGFに対する受容体を表す。これには、精製された受容体、受容体の断片、受容体の化学的に合成された断片、受容体の誘導体又は変異された様式並びに受容体及び別のタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。本明細書において使用される「c-Met」には、ヒト以外の種から単離されたHGF受容体も含まれる。

【0070】

本明細書において使用される「肝細胞増殖因子」及び「HGF」という用語は、典型的には、6つのドメイン（フィンガー、クリングル1、クリングル2、クリングル3、クリングル4及びセリンプロテアーゼドメイン）を有する構造を有する増殖因子を表す。HGFの断片はより少ないドメインを有するHGFを構成し、HGFのバリエーションは、HGFのドメインの幾つかを反復して有し得るが、HGF受容体を結合する各能力を保持していれば、何れも含まれる。「肝細胞増殖因子」及び「HGF」という用語には、ヒト由来の肝細胞増殖因子（「huHGF」）及び何れかの非ヒト哺乳動物種、及び特にラットHGFが含まれる。本明細書において使用される用語には、天然源から精製された、化学的に合成された又は組み換え的に産生された、成熟したプレ、プレプロ及びプロ形態が含まれる。ヒトHGFは、Miyazawara（1989）、上記又はNakamura（1989）、上記によって公開されたcDNA配列によってコードされる。Miyazawara及びNakamuraによって報告された配列は、14個のアミノ酸が異なる。この差の理由は完全には明確でなく、多型又はクローニングの人為的影響が可能性として考えられる。両配列は、前記用語によって具体的に包含される。天然の対立遺伝子変異が存在し、各個体のアミノ酸配列の1つ又はそれ以上のアミノ酸の差によって示されるように、個体の間に発生し得ることが理解される。「肝細胞増殖因子」及び「HGF」という用語は、具体的には、Sekira上記によって開示された5huHGFが含まれる。

10

20

【0071】

本明細書において使用される場合、「HGF受容体」及び「c-Met」という用語は、HGFに対する細胞受容体を表し、典型的には、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメイン並びにHGFを結合する能力を保持したこれらのバリエーション及び断片が含まれる。「HGF受容体」及び「c-Met」という用語には、p190METとして様々に知られた遺伝子によってコードされる完全長の固有アミノ酸配列を含むポリペプチド分子が含まれる。本定義は、具体的には、HGF受容体の可溶性形態及び天然源から得られる、インビトロで合成的に作製された、又は組換えDNA技術の方法など遺伝的操作によって得られる、HGF受容体を包含する。HGF受容体バリエーション又は断片は、好ましくは、「Rodrigues et al., Mol. Cell. Biol., 11: 2962-2970 (1991); Park et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 84: 6379-6383 (1987); 又はPonzetto et al., Oncogene, 6: 553-559 (1991)」に公開されたヒトc-Metアミノ酸配列の何れかのドメインと少なくとも約65%の配列同一性、より好ましくは少なくとも75%配列同一性を有する。

30

40

【0072】

本明細書において使用される「アゴニスト」及び「アゴニストの」という用語は、直接又は間接に、HGF生物活性又はHGF受容体活性化を実質的に誘導し、促進し又は増強することができる分子を表し、又は記載する。

【0073】

本明細書において使用される「癌」及び「癌性」という用語は、制御されない細胞増殖によって典型的に特徴付けられる、哺乳動物中の生理的状态を表し、又は記載する。癌の例には、癌腫、リンパ腫、肉腫、芽細胞腫及び白血病が含まれるが、これらに限定されない。このような癌のさらに具体的な例には、扁平上皮細胞癌、肺癌、膵臓癌、子宮頸癌、

50

膀胱癌、肝臓癌、乳癌、大腸癌並びに頭部及び頸部癌が含まれる。本明細書において使用される「癌」という用語は、疾病の何れか1つの具体的な形態に限定されるものではないが、本発明の方法は、哺乳動物中のHGFの増加したレベル又はc - M e t の発現を伴うことが見出される癌に対して特に有効であると考えられる。

【0074】

本明細書において使用される「治療する」、「治療」及び「療法」という用語は、治療的療法、予防的療法及び抑制的療法を表す。

【0075】

本明細書において使用される「哺乳動物」という用語は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ及びネコなど、哺乳動物として分類される全ての哺乳動物を表す。本発明の好ましい実施形態において、哺乳動物はヒトである。

10

【0076】

c - M e t 及びHGFの上昇したレベルが、高血圧、動脈硬化、心筋梗塞及び関節リウマチにおいて観察されることに鑑みれば、核酸リガンドは、これらの疾病に対する有用な治療剤として役立つ。

【0077】

「治療」という用語には、治療的な治療及び予防的な治療（疾患の発生を全く予防するか、又は個体中の疾患の前臨床的に明白な段階の発生を遅延させること）が含まれる。

【0078】

「医薬として許容される誘導体」とは、患者に投与したときに、本発明の化合物又は血管新生を阻害する能力を特徴とする、その代謝物又は残留物を（直接又は間接に）提供することができる、本発明の化合物のあらゆる塩、エステル又はあらゆる他の化合物を表す。

20

【0079】

「治療的に有効」という用語は、別の療法に通例付随する有害な副作用を回避しながら、疾患の重度及び各薬剤単独の治療にわたる罹患率の頻度の改善という最終目標を達成する各薬剤の量を表すものとする。例えば、効果的な新生物治療剤は、患者の生存性を延長させ、新生物を伴う迅速に増殖する細胞増殖を阻害し、又は新生物の退化をもたらす。

【0080】

「H」という用語は、単一の水素原子を表す。この基は、例えば、酸素原子に結合されて、水酸基を形成し得る。

30

【0081】

単独で、又は「ハロアルキル」及び「アルキルアミノ」のような他の用語内で「アルキル」という用語が使用される場合、「アルキル」という用語は、1から約12個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の基を含む。より好ましいアルキル基は、1から約6個の炭素原子を有する「低級アルキル」基である。このような基の例には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル及びtert - ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが含まれる。さらに好ましいのは、1又は2個の炭素原子を有する低級アルキル基である。「アルキレニル」という用語には、メチレニル及びエチレニルなどの二価の架橋アルキル基が含まれる。「R<sup>2</sup>で置換された低級アルキル」という用語には、アセタール部分は含まれない。

40

【0082】

「アルケニル」という用語には、2から約12個の炭素原子の少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖又は分岐の基が含まれる。より好ましいアルケニル基は、2から約6個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。最も好ましい低級アルケニル基は、2から約4個の炭素原子を有する基である。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニル及び4 - メチルブテニルが含まれる。「アルケニル」及び「低級アルケニル」という用語には、「シス」及び「トランス」配向性、あるいは「E」又は「Z」配向性を有する基が含まれる。

【0083】

50

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有し、及び 2 から約 12 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の基を表す。より好ましいアルキニル基は、2 から約 6 個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。最も好ましいのは、2 から約 4 個の炭素原子を有する低級アルキニル基である。このような基の例には、プロバルギル、ブチニルなどが含まれる。

【0084】

「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

【0085】

「ハロアルキル」という用語には、アルキル炭素原子の何れかの 1 つ又はそれ以上が上に定義されたハロで置換されている基が含まれる。具体的に含まれるのは、モノハロアルキル、ジハロアルキル及びポリハロアルキル基（ペルハロアルキルを含む。）である。一例として、モノハロアルキル基は、基の中に、ヨウ素、臭素、塩素又はフッ素原子の何れかを有し得る。ジハロ及びポリハロアルキル基は、同じハロ原子の 2 つ若しくはそれ以上又は異なるハロ基の組み合わせを有し得る。「低級ハロアルキル」には、1 から 6 個の炭素原子を有する基が含まれる。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが含まれる。「ペルフルオロアルキル」は、全ての水素原子がフッ素原子で置換されたアルキル基を意味する。例には、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが含まれる。

【0086】

「ヒドロキシアルキル」という用語には、何れの 1 つも 1 つ又はそれ以上のヒドロキシル基で置換され得る 1 から約 10 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル基が含まれる。より好ましいヒドロキシアルキル基は、1 から 6 個の炭素原子及び 1 又はそれ以上のヒドロキシル基を有する「低級ヒドロキシアルキル」基である。このような基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル及びヒドロキシヘキシルが含まれる。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級ヒドロキシアルキル基である。

【0087】

「アルコキシ」という用語には、それぞれ、1 から約 10 個の炭素原子のアルキル部分を有する直鎖又は分岐のオキシ含有基が含まれる。より好ましいアルキル基は、1 から約 6 個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及び tert - ブトキシが含まれる。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アルコキシ基である。アルコキシ基は、フルオロ、クロロ又はブロモなどの 1 つ又はそれ以上のハロ原子でさらに置換されて、「ハロアルコキシ」基を与え得る。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級ハロアルコキシ基である。このような基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ及びフルオロプロポキシが含まれる。

【0088】

「アリール」という用語は、単独で、又は組み合わせて、1 又は 2 個の環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、このような環は、縮合様式で一緒に結合され得る。「アリール」という用語には、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル及びインダニルなどの芳香族基が含まれる。より好ましいアリールは、フェニルである。前記「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルコキシ及び低級アルキルアミノなどの 1 から 3 個の置換基を有し得る。- O - CH<sub>2</sub> - O - で置換されたフェニルは、アリールベンゾジオキソリル置換基を形成する。

【0089】

「ヘテロシクリル」という用語には、飽和、部分飽和及び不飽和の複素原子含有環基が含まれ、複素原子は、窒素、硫黄及び酸素から選択され得る。「ヘテロシクリル」という用語には、 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 又は $-S-S-$ 部分を含有する環は含まれない。前記「ヘテロシクリル」基は、ヒドロキシル、 $Boc$ 、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ及び低級アルキルアミノなどの1から3個の置換基を有し得る。

#### 【0090】

飽和複素環基の例には、1から4個の窒素原子を含有する3員から6員の飽和複素単環式基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル〕；1から2個の酸素原子及び1から3個の窒素原子を含有する3員から6員の飽和複素単環式基〔例えば、モルホリニル〕；1から2個の硫黄原子及び1から3個の窒素原子を含有する3員から6員の飽和複素単環式基〔例えば、チアゾリジニル〕が含まれる。部分飽和のヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルが含まれる。

10

#### 【0091】

不飽和複素環基（「ヘテロアリール」基とも称される。）の例には、1から4個の窒素原子を含有する5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル〔例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル〕；酸素原子を含有する5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリルなど；硫黄原子を含有する5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、2-チエニル、3-チエニルなど；1から2個の酸素原子及び1から3個の窒素原子を含有する5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル〔例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル〕；1から2個の硫黄原子及び1から3個の窒素原子を含有する5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル〔例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル〕が含まれる。

20

#### 【0092】

ヘテロシクリルという用語には、複素環基がアリール基と融合/縮合されている基：1から5個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル〔例えば、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル〕；1から2個の酸素原子及び1から3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基〔例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル〕；1から2個の硫黄原子及び1から3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基〔例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル〕；並びに1から2個の酸素又は硫黄原子を含有する飽和、部分飽和及び不飽和の縮合複素環基「例えば、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ〔1,4〕ジオキシニル及びジヒドロベンゾフリル」も含まれる。好ましい複素環基には、5から10員の縮合又は非縮合基が含まれる。ヘテロアリール基のより好ましい例には、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フリル及びピラジニルが含まれる。他の好ましいヘテロアリール基は、チエニル、フリル、ピロリル、インダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピペリジニル及びピラジニルから選択される、硫黄、窒素及び酸素から選択される1又は2個の複素原子を含有する5員又は6員のヘテロアリールである。

30

40

#### 【0093】

非含窒素ヘテロシクリルの具体例には、ピラニル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどが含まれる。

#### 【0094】

50

部分飽和及び飽和ヘテロシクリルの具体例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1, 4 ] ジオキサイル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2 - ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - 3 - アザ - フルオレニル、5, 6, 7 - トリヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール [ 3, 4 - a ] イソキノリル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジニル、ベンゾ [ 1, 4 ] ジオキサニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1' - ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 6 - イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルなどが含まれる。

10

## 【0095】

「スルホニル」という用語は、単独で使用される場合であれ、又はアルキルスルホニルなど、他の用語に連結されて使用される場合であれ、それぞれ、二価の基 -  $\text{SO}_2$  - を表す。

## 【0096】

「スルファミル」、「アミノスルホニル」及び「スルホンアミジル」という用語は、アミン基で置換されたスルホニル基を表し、スルホンアミド ( -  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  ) を形成する。

## 【0097】

「アルキルアミノスルホニル」という用語には、スルファミル基が、1又は2個のアルキル基で独立に置換された「N - アルキルアミノスルホニル」が含まれる。より好ましいアルキルアミノスルホニル基は、1から約6個の炭素原子を有する「低級アルキルアミノスルホニル」基である。さらに好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミノスルホニル基である。このような低級アルキルアミノスルホニル基の例には、N - メチルアミノスルホニル及びN - エチルアミノスルホニルが含まれる。

20

## 【0098】

「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語は、単独で使用される場合であれ、「カルボキシアルキル」などの他の用語とともに使用される場合であれ、-  $\text{CO}_2\text{H}$  - を表す。

30

## 【0099】

「カルボニル」という用語は、単独で使用される場合であれ、「アミノカルボニル」などの他の用語とともに使用される場合であれ、- (  $\text{C}=\text{O}$  ) - を表す。

## 【0100】

「アミノカルボニル」という用語は、式 -  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  のアミド基を表す。

## 【0101】

「N - アルキルアミノカルボニル」及び「N, N - ジアルキルアミノカルボニル」という用語は、それぞれ、1又は2個のアルキル基で独立に置換されたアミノカルボニル基を表す。より好ましいのは、アミノカルボニル基に結合された上記低級アルキル基を有する「低級アルキルアミノカルボニル」である。

40

## 【0102】

「N - アリールアミノカルボニル」及び「N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル」という用語は、それぞれ、1つのアリール基、又は1つのアルキル及び1つのアリール基で置換されたアミノカルボニル基を表す。

## 【0103】

「ヘテロシクリルアルキレニル」及び「ヘテロシクリルアルキル」という用語には、複素環で置換されたアルキル基が含まれる。より好ましいヘテロシクリルアルキル基は、1から約6個の炭素原子のアルキル部分及び5員又は6員のヘテロアリール基を有する「5員又は6員のヘテロアリールアルキル」基である。さらに好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールアルキレニル基である。例には、ピリ

50

ジルメチル及びチエニルメチルなどの基が含まれる。

【 0 1 0 4 】

「アラルキル」という用語には、アリアル置換されたアルキル基が含まれる。好ましいアラルキル基は、1 から約 6 個の炭素原子を有するアルキル基に結合されたアリアル基を有する「低級アラルキル」基である。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有するアルキル部分に結合された「フェニルアルキレニル」である。このような基の例には、ベンジル、ジフェニルメチル及びフェニルエチルが含まれる。前記アラルキル中のアリアルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル及びハロアルコキシでさらに置換され得る。

【 0 1 0 5 】

「アルキルチオ」という用語には、二価の硫黄原子に結合された、1 から 10 個の炭素原子の直鎖又は分岐アルキル基を含有する基が含まれる。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アルキルチオ基である。「アルキルチオ」の例は、メチルチオ ( $\text{CH}_3\text{S}-$ ) である。

【 0 1 0 6 】

「ハロアルキルチオ」という用語には、二価の硫黄原子に結合された、1 から 10 個の炭素原子の、ハロアルキル基を含有する基が含まれる。さらに好ましいのは、1 又は 3 個の炭素原子を有する低級ハロアルキルチオ基である。「ハロアルキルチオ」の例は、トリフルオロメチルチオである。

【 0 1 0 7 】

「アルキルアミノ」という用語には、アミノ基が、それぞれ、1 個のアルキル基で、及び 2 個のアルキル基で独立に置換された「N - アルキルアミノ」及び「N, N - ジアルキルアミノ」基が含まれる。より好ましいアルキルアミノ基は、窒素原子に結合された、1 から約 6 個の炭素原子を有する 1 つ又は 2 つのアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アルキルアミノ基である。適切なアルキルアミノ基は、N - メチルチオ、N - エチルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノなどのモノ又はジアルキルアミノであり得る。

【 0 1 0 8 】

「アリアルアミノ」という用語は、N - フェニルアミノなど、1 つ又は 2 つのアリアル基で置換された、アミノ基を表す。アリアルアミノ基は、該基のアリアル環部分上でさらに置換され得る。

【 0 1 0 9 】

「ヘテロアリアルアミノ」という用語は、N - チエニルアミノなど、1 つ又は 2 つのヘテロアリアル基で置換されたアミノ基を表す。「ヘテロアリアルアミノ」基は、該基のヘテロアリアル環部分上でさらに置換され得る。

【 0 1 1 0 】

「アラルキルアミノ」という用語は、1 つ又は 2 つのアラルキル基で置換されたアミノ基を表す。より好ましいのは、N - ベンジルアミノなどのフェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_3$  - アルキルアミノ基である。アラルキルアミノ基は、アリアル環部分上でさらに置換され得る。

【 0 1 1 1 】

「N - アルキル - N - アリアルアミノ」及び「N - アラルキル - N - アルキルアミノ」という用語は、それぞれ、アミノ基について、1 個のアラルキル及び 1 個のアルキル基で又は 1 個のアリアル及び 1 個のアルキル基で独立に置換されたアミノ基を表す。

【 0 1 1 2 】

「アミノアルキル」という用語には、何れの 1 つも、1 つ又はそれ以上のアミノ基で置換され得る 1 から約 10 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル基が含まれる。より好ましいアミノアルキル基は、1 から約 6 個の炭素原子及び 1 又はそれ以上のアミノ基を有する「低級アミノアルキル」基である。このような基の例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル及びアミノヘキシルが含まれる。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アミノアルキル基である。

## 【 0 1 1 3 】

「アルキルアミノアルキル」という用語には、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基が含まれる。より好ましいアルキルアミノアルキル基は、1 から約 6 個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルキル基である。適切なアルキルアミノアルキル基は、N - メチルアミノメチル、N , N - ジメチル - アミノエチル、N , N - ジエチルアミノメチルのように、モノ又はジアルキル置換され得る。

## 【 0 1 1 4 】

「アルキルアミノアルコキシ」という用語には、アルキルアミノ基で置換されたアルコキシ基が含まれる。より好ましいアルキルアミノアルコキシ基は、1 から約 6 個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシ」基である。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシ基である。適切なアルキルアミノアルコキシ基は、N - メチルアミノエトキシ、N , N - ジメチルアミノエトキシ、N , N - ジエチルアミノエトキシのように、モノ又はジアルキル置換され得る。

10

## 【 0 1 1 5 】

「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」という用語には、アルキルアミノアルコキシ基で置換されたアルコキシ基が含まれる。より好ましいアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、1 から約 6 個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ」基である。さらに好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ基である。適切なアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、N - メチルアミノメトキシエトキシ、N - メチルアミノエトキシエトキシ、N , N - ジメチルアミノエトキシエトキシ、N , N - ジエチルアミノメトキシメトキシなどのように、モノ又はジアルキル置換され得る。

20

## 【 0 1 1 6 】

「カルボキシアルキル」という用語には、何れの 1 つも 1 つ又はそれ以上のカルボキシ基で置換され得る 1 から約 1 0 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル基が含まれる。より好ましいカルボキシアルキル基は、1 から約 6 個の炭素原子及び 1 個のカルボキシ基を有する「低級カルボキシアルキル」基である。このような基の例には、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどが含まれる。さらに好ましいのは、1 から 3 個の  $\text{CH}_2$  基を有する低級カルボキシアルキル基である。

30

## 【 0 1 1 7 】

「ハロスルホニル」という用語には、ハロゲン基で置換されたスルホニル基が含まれる。このようなハロスルホニル基の例には、クロロスルホニル及びフルオロスルホニルが含まれる。

## 【 0 1 1 8 】

「アリールチオ」という用語には、二価の硫黄原子に結合された、6 から 1 0 個の炭素原子のアリール基が含まれる。「アリールチオ」の例は、フェニルチオである。

## 【 0 1 1 9 】

「アラルキルチオ」という用語には、二価の硫黄原子に結合された、上記アラルキル基が含まれる。より好ましいのは、フェニル -  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_3$  - アルキルチオ基である。「アラルキルチオ」の例は、ベンジルチオである。

40

## 【 0 1 2 0 】

「アリールオキシ」という用語には、酸素原子に結合された、場合によって置換された上で定義したアリール基が含まれる。このような基の例には、フェノキシが含まれる。

## 【 0 1 2 1 】

「アラルコキシ」という用語には、酸素原子を通じて他の基に結合された、オキシ含有アラルキル基が含まれる。より好ましいアラルコキシ基は、上記低級アルコキシ基に結合された、場合によって置換されたフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。

50

## 【 0 1 2 2 】

「ヘテロアリーールオキシ」という用語には、酸素原子に結合された、場合によって置換された上で定義したヘテロアリーール基が含まれる。

【0123】

「ヘテロアリーールアルコキシ」という用語には、酸素原子を通じて他の基に結合された、オキシ含有ヘテロアリーールアルキル基が含まれる。より好ましいヘテロアリーールアルコキシ基は、上記低級アルコキシ基に結合された、場合によって置換されたヘテロアリーール基を有する「低級ヘテロアリーールアルコキシ」基である。

【0124】

「シクロアルキル」という用語には、飽和炭素環基が含まれる。好ましいシクロアルキル基には、 $C_3 - C_6$  環が含まれる。より好ましい化合物には、シクロペンチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルが含まれる。

【0125】

「シクロアルキルアルキル」という用語には、シクロアルキル置換されたアルキル基が含まれる。好ましいシクロアルキルアルキル基は、1から6個の炭素原子を有するアルキル基に結合されたシクロアルキル基を有する「低級シクロアルキルアルキル」基である。さらに好ましいのは、1から3個の炭素原子を有するアルキル部分に結合された「5から6員のシクロアルキルアルキル」である。このような基の例には、シクロヘキシルメチルが含まれる。前記基中のシクロアルキルは、ハロ、アルキル、アルコキシ及びヒドロキシでさらに置換され得る。

【0126】

「シクロアルケニル」という用語には、「シクロアルキルジエニル」化合物など、1つ又はそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素環基が含まれる。好ましいシクロアルケニル基には、 $C_3 - C_6$  環が含まれる。より好ましい化合物には、例えば、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプタジエニルが含まれる。

【0127】

「含む」という用語は、非限定的であることを意味し、表記成分を含むが、他の要素を除外するものではない。

【0128】

「式 I - IV」という用語は、全ての亜式を含む。

【0129】

本発明の化合物は、L c k、K D R V E G F 及び / 又は c - M e t 阻害活性などのキナーゼ阻害活性が付与されている。

【0130】

本発明は、血管新生によって媒介される疾病状態（上に記載されているものなど）を急性又は慢性的に治療するための医薬の製造における、本発明の化合物又は医薬として許容されるその塩の使用も含む。本発明の化合物は、抗癌薬の製造において有用である。本発明の化合物は、L c k、K D R、V E G F 及び / 又は c - M e t の阻害を通じて、疾患を低減又は予防するための医薬の製造においても有用である。

【0131】

本発明は、少なくとも1つの医薬として許容される担体、佐剤又は希釈剤とともに、式 I から V I I の化合物の治療的有効量を含む医薬組成物を含む。

【0132】

本発明は、血管新生関連疾患を有し、又はこのような疾患に対して感受性がある対象を、式 I から V I I の化合物の治療的有効量で治療することを含む、前記対象における血管新生関連疾患を治療する方法も含む。

【0133】

組み合わせ

本発明の化合物は、単一の活性な薬剤として投与することが可能であるが、1つ若しくはそれ以上の本発明の化合物又はその他の因子と組み合わせ使用することも可能である。組み合わせとして投与される場合、治療剤は、同時に、若しくは異なる時点で順次に投

10

20

30

40

50



与される別個の組成物として調合することが可能であり、又は治療剤は、単一の組成物として与えることが可能である。

【0134】

本発明の化合物及び別の薬剤の使用を定義する上での「同時療法」（又は「併用療法」という用語は、薬物の組み合わせの有益な効果を与える治療計画において、順次に各薬剤を投与することを含むものとし、及びこれらの活性剤の固定された比を有する単一のカプセル中又は各薬剤に対する複数の別個のカプセル中のように、実質的に同時にこれらの薬剤を同時投与することを含むものとする。

【0135】

具体的には、本発明の化合物の投与は、例えば、放射線療法とともに、又は細胞抑制剤若しくは細胞毒性剤とともに、新生物の予防又は治療において、当業者に公知のさらなる療法と組み合わせられ得る。

【0136】

固定された用量として調合される場合には、このような組み合わせ産物は、受け入れられた投薬量範囲内で本発明の化合物を使用する。式Iの化合物は、組み合わせ製剤が不適切である場合には、公知の抗癌剤又は細胞毒性剤とともに、順次に投与され得る。本発明は、投与の順序において限定されるものではなく、本発明の化合物は、公知の抗癌剤又は細胞毒性剤の投与前、投与と同時に又は投与後の何れにおいても投与され得る。

【0137】

現在、原発性腫瘍の標準的な治療は、外科的切除後の放射線照射又は静脈投与化学療法の何れかからなる。典型的な化学療法は、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、CDK阻害剤、又は微小管毒の何れかからなる。使用される化学療法用量は、最大許容薬量をちょうど下回り、従って用量を制限する毒性には典型的には、悪心、嘔吐、下痢、脱毛、好中球減少症等が含まれる。

【0138】

商業用途、臨床評価及び臨床前開発において利用可能な幾多の抗悪性腫瘍薬が存在し、組み合わせ薬物化学療法による腫瘍の治療のために選択される。このような抗悪性腫瘍薬は、幾つもの主要カテゴリー、すなわち抗生物質型薬物、アルキル化剤、代謝拮抗薬、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬物及び種々の薬物のカテゴリーに分類される。

【0139】

本発明の化合物との組み合わせで使用され得る抗悪性腫瘍薬の第一ファミリーは、代謝拮抗薬型/チミジル酸シンターゼ阻害剤抗悪性腫瘍薬からなる。適切な代謝拮抗抗悪性腫瘍薬は、5-FU-フィブリノーゲン、アカンチホール酸 (acanthiolic acid)、アミノチアジアゾール、ブレキナー (brequinar) ナトリウム、カルモフル、Ciba-Geigy CGP-30694、シクロペンチルシトシン、リン酸ステアリン酸シタラビン、シタラビン抱合体、Lilly DATHF、Merrell Dow DDFC、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス、Yoshitomi DMDC、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、ファザラビン、フロクルリジン、リン酸フルダラビン、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、Daiichi Seiyaku FO-152、イソプロピルピロリジン、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム、メトトレキサート、Wellcome MZPES、ノルスベルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトトレキサート、チロシンキナーゼ阻害剤、Taiho UFT及びウリシチンからなる群から選択され得るが、これらに限定されるわけではない。

【0140】

10

20

30

40

50

本発明の化合物との組み合わせで使用され得る抗悪性腫瘍薬の第二のファミリーは、アルキル化型抗悪性腫瘍薬からなる。適切なアルキル化型抗悪性腫瘍薬は、Shionogi 254-S、アルドホスファミドアナログ、アルトレタミン、アナキシロン、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベストラブシル、ブドチタン、Wakunaga CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、Chinoïn-139、Chinoïn-153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、シプラタート、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP (Myr) 2、ジフェニルスピロムスチン、二白金細胞分裂阻害剤、Erbajスタマイシン誘導体、Chugai DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE-24517、エストラムスチンリン酸ナトリウム、フォテムスチン、Unimed G-6-M、Chinoïn GYKI-17230、ヘブスルファム、イフォスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マフォスファミド、ミトラクトール、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、ブレドニムスチン、Proter PTT-119、ラニムスチン、セムスチン、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、スピロムスチン、Tanabe Seiyaku TA-077、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチン及びトリメラモールからなる群から選択され得るが、これらに限定されるわけではない。

10

20

#### 【0141】

本発明の化合物との組み合わせで使用され得る抗悪性腫瘍薬の第三のファミリーは、抗生物質型抗悪性腫瘍薬からなる。適切な抗生物質型抗悪性腫瘍薬は、Taiho 4181-A、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アクチノブラノン、Erbamont ADR-456、エアロプリシニン誘導体、Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Soda アニソマイシン、アントラシクリン、アジノマイシン-A、ビスカベリン、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸ブレオマイシン、プリオスタチン-1、Taiho C-1027、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko DC92-B、ジトリサルピシンB、Shionogi DOB-41、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン-フィブリノーゲン、エルサマイシン-A、エビルピシン、エルブスタチン、エソルピシン、エスペラマイシン-A1、エスペラマイシン-Alb、Erbamont FCE-21954、Fujisawa FK-973、ホストリエシン、Fujisawa FR-900482、グリドバクチン、グレガチン-A、グリーンカマイシン、ヘルビマイシン、イダルピシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロジン、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KT-6149、American Cyanamid L-D49194、Meiji Seika ME2303、メノガリル、ミトマイシン、ミトキサントロン、SmithKline M-TAG、ネオエナクチン、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI International NSC-357704、オキサリジン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルピシン、ポロトラマイシン、ピリンダナイシン

30

40

50

A、Tobishi RA-I、ラパマイシン、リゾキシシ、ロドルピシン、シバノマイシン、シウエンマイシン、Sumitomo SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、ソランギシン-A、スパルソマイシン、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、ステフィマイシンB、Taiho 4181-2、タリソマイシン、Takeda TAN-868A、テルペンテシン、トラジン、トリクロザリンA、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024及びゾルピシンからなる群から選択され得るが、これらに限定されるわけではない。

10

#### 【0142】

本発明の化合物との組み合わせにおいて使用され得る抗悪性腫瘍薬の第四のファミリーは、チューブリン相互作用剤、トポイソメラーゼII阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤及び - カロテン、 - ジフルオロメチル - アルギニン、アシトレチン、Biotec AD-5、Kyorin AHC-52、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アンサクリン、Angiostat、アンキノマイシン、抗ネオブラストンA10、抗ネオブラストンA2、抗ネオブラストンA3、抗ネオブラストンA5、抗ネオブラストンAS2-1、Henkel APD、グリシンアフィジコリン、アスパラギナーゼ、Avarol、バックリン、バトラサイクリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、Ipsen-Beaufour BIM-23015、ピサントレン、Bristol-Myers BMY-40481、Vestiarホウ素-10、プロモホスファミド、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセミド、塩酸カルメチゾール、Ajinomoto CDAF、クロルスルファキノキサロン、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、クランフェヌル、クラビリデノン、ICN化合物1259、ICN化合物4711、コントラカン、Yakult Honsha CPT-11、クリスナトール、クラデルム、サイトカラシンB、シタラビン、サイトサイチン、Merz D-609、DABISマレイン酸塩、デカルバジン、ダテリブチニウム、ジデムニン-B、ジヘマトボルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、Toyo Pharmar DM-341、Toyo Pharmar DM-75、Daiichi Seiyaku DN-9693、ドセタキセルエリブラビン、酢酸エリブチニウム、Tsumura EPMTc、エボチロン、エルゴタミン、エトボシド、エトレチナート、フェンレチニド、Fujisawa FR-57704、硝酸ガリウム、ゲンクワダフニン、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、グリフォランNMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、Green Cross HO-221、ホモハーリングトニン、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF-187、イルモフォジン、イソグルタミン、イソトレチノイン、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuak K-76COONa、Kureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-623、ロイコレグリン、ロニダミン、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI(US)MAP、マリシン、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、メルバロン、メロシアニン誘導体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Genetics MGI-136、ミナクチピン、ミトナフィド、ミトキドンモピダモール、モトレチニド、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸、Nisshin Flour Milling N-021、N-アシル化デヒドリアラニン、ナファザトロム、Taisho NCU-190、ノコダゾール誘導体、Normosang、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクレオチド、

20

30

40

50

Ono ONO - 112、オキザノシン、Akzo Org - 10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリブチン、Warner - Lambert PD - 111707、Warner - Lambert PD - 115934、Warner - Lambert PD - 131141、Pierre Fabre PE - 1001、ICRTペブチドD、ピロキサントロン、ポリヘマトボルフィリン、ポリブレン酸、Efamolボルフィリン、プロビマン、プロカルバジン、プログルミド、InvitronプロテアーゼネクシンI、Tobishi RA - 700、ラゾキサン、Sapporo Breweries RBS、レストリクチン - P、レテリブチン、レチノイン酸、Rhone - Poulenc RP - 49532、Rhone - Poulenc RP - 56976、SmithKline SK&F - 104864、Sumitomo SM - 108、Kuraray SMANCS、SeaPharm SP - 10094、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Unimed、SS Pharmaceutical SS - 554、ストリボルジノン、Stypoldione、Suntory SUN0237、Suntory SUN2071、スーパーオキシドジスムターゼ、Toyama T - 506、Toyama T - 680、タキソール、Teijin TEI - 0303、テニボシド、タリブラスチン、Eastman Kodak TJB - 29、トコトリエノール、トボテカン、Topostin、Teijin TT - 82、Kyowa Hakko UCN - 01、Kyowa Hakko UCN - 1028、ウクライン、Eastman Kodak USB - 006、硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビンストラミド、ビノレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、ウィザノリド及びYamanouchi YM - 534からなる群から選択される（これらに限定されるわけではない。）ホルモン剤、を含む抗悪性腫瘍薬の種々のファミリーからなる。

#### 【0143】

あるいは、本化合物は、アセマンナン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレンツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチン、ARGLABIN、亜ヒ酸、BAM002 (Novelos)、ベキサロテン、ピカルタミド、プロクスリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクホスファート、DA3030 (Dong - A)、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼップ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、トレチノイン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロールニチン、エミテフル、エピルピシン、エポエチンベータ、リン酸エトボシド、エクセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチン、フィナステリド、リン酸フルダラビン、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガマイシン、ジメラシル/オテラシル/テガフルの組み合わせ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタブラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルピシン、（イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンアルファ - 2、インターフェロンアルファ - 2a、インターフェロンアルファ - 2b、インターフェロンアルファ - N1、インターフェロンアルファ - n3、インターフェロンアルファコン - 1、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ - 1a、インターフェロンベータ - 1b、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ - 1a、インターフェロンガンマ - 1b、インターロイキン - 1ベータ、イオベンゲアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC9018 (Yakult)、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球アルファインターフェロン、ロイプロレリン、レバミソール+フルオロウラシル、リアロゾール、ロバブラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロブラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、不適正二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサ

ントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規の赤血球新生刺激タンパク質、NSC 631570 オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペガスパルガーゼ、ペギンテルフェロンアルファ-2b、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ビシバニル、ピラルピシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ-2a、ボルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、レニウム Re 186 エチドロロン酸塩、RII レチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム (153 Sm) レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、塩化ストロンチウム-89、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、タリドミド、サイマルファシン、甲状腺刺激ホルモンアルファ、トボテカン、トレミフェン、ヨウ化トシツモマブ131、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキサート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、天然、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫溶解液ワクチン、バルルピシン、ベルテボルフィン、ビノレルピン、VIRULIZIN、ジノスタチンスチマラマー、又はゾレドロロン酸などの他の抗悪性腫瘍薬；アバレリクス；AE941 (Aeterna)、アムバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2 (Genta)、APC8015 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタビン、デキサミノグルテチミド、ジアジクオン、EL532 (Elan)、EM800 (Endorecherche)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01 (Amgen)、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン17免疫原、HLA-B7遺伝子療法 (Vical)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、二塩酸ヒスタミン、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM862 (Cytran)、インターロイキン-2、イプロキシフェン、LDI200 (Milkhaus)、レリジスチム、リンツズマブ、CA125MAb (Biomira)、癌モノクローナル抗体 (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2及びFcモノクローナル抗体 (Medarex)、イディオタイプの105AD7モノクローナル抗体 (CRC Technology)、イディオタイプのCEAモノクローナル抗体 (Trilex)、LYM-1-ヨウ素131モノクローナル抗体 (Techniclone)、多形上皮ムチン-イットリウム90モノクローナル抗体 (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、MX6 (Galderma)、ネララビン、ノラトレキセド、P30タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ボルフィロマイシン、プリノマスタット、RL0903 (Shire)、ルビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸、SRL172 (SR Pharma)、SU5416 (SUGEN)、TA077 (Tanabe)、テトラチオモリブデン酸塩、タリブラスチン、トロンボボエチン、スズエチルエチオブルプリン、チラパザミン、癌ワクチン (Biomira)、黒色腫ワクチン (New York University)、黒色腫ワクチン (Sloan Kettering Institute)、黒色腫癌溶解液ワクチン (New York Medical College)、ウイルス性黒色腫細胞溶解液ワクチン (Royal Newcastle Hospital)、又はパルスボダールとの同時療法においても使用され得る。

#### 【0144】

あるいは、本化合物は、p38阻害剤及びCDK阻害剤を含む他のキナーゼ阻害剤、TNF阻害剤、メタロマトリクスプロテアーゼ阻害剤 (MMP)、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、及びエトリコキシブを含むCOX-2阻害剤、NSAID、SOD擬態又は  $v_3$  阻害剤、及び抗炎症剤などの他の薬物との同時療法においても使用され得る。

#### 【0145】

本発明は、式IないしIVの化合物の調製のための工程を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 6 】

医薬として許容されるその塩も、式 I ないし V の化合物のファミリーに包含される。

「医薬として許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するために及び遊離酸又は遊離塩基の付加塩を形成するために一般的に使用される塩を包含する。前記塩が医薬として許容されるのであれば、前記塩の性質は決定的なものではない。式 I ないし V の化合物の適切な医薬として許容される酸付加塩は、無機酸から又は有機酸から調製され得る。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は、有機酸の脂肪酸、環状脂肪酸、芳香酸、アリアル脂肪酸、複素環式酸、カルボン酸及びスルホン酸のクラスより選択され得、その例は、ギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4 - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸、ニコチン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パルモン酸（palmoic）、ペクチン酸、過硫酸、2 - フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルゲン酸、 - ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸及びガラクトン酸より選択され得る。式 I ないし V の化合物の適切な医薬として許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から調製される塩などの金属塩、又は第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミン、カフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N - エチルピペリジン、アイスチジン、グルカミン、イソプロピルアミン、リジン、モルフォリン、N - エチルモルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの環状アミンを含む置換アミンを含む有機塩基から調製される塩が含まれる。これらの塩は全て、例えば適切な酸又は塩基を式 I ないし V の化合物と反応させることによって、本発明の対応する化合物から従来の手法によって調製され得る。塩基の群及び酸の群が同一分子中に存在するとき、式 I ないし V の化合物は、内部塩も形成し得る。

10

20

30

## 【 0 1 4 7 】

一般的な合成方法

スキーム 1 から 16 の次の方法に従って、本発明の化合物を合成することが可能であり、更に記載がない限り、置換基は上記の式 I から V に定義されているとおりである。

## 【 0 1 4 8 】

本明細書において、次の略語を使用する：

AcOH	- 酢酸	
BINAP	- 2, 2' - ビス（ジフェニルホスフィノ） - 1, 1' - ビナフチル	40
BBr <sub>3</sub>	- 三臭化ホウ素	
BH <sub>3</sub> - THF	- ボラン - テトラヒドロフラン錯体	
BOC	- t - ブトキシカルボニル	
BSA	- ウシ血清アルブミン	
n - BuLi	- n - ブチルリチウム	
CO	- 一酸化炭素	
C <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 又は (COCl) <sub>2</sub>	- 塩化オキサリル	
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- 炭酸セシウム	
CHCl <sub>3</sub>	- クロロホルム	
Et <sub>2</sub> O	- ジエチルエーテル	50

DCM、CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 塩化メチレン	
DIBAL	- ジイソブチルアルミニウムヒドリド	
DEA、DIPA、ヒューニッヒ塩基	- ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	- ジメチルホルムアミド	
dppa	- ジフェニルホスホリルアジド	
DPPP	- 1, 3 - ジフェニルホスフィノプロパン	
DMAp	- 4 - ジメチルアミノピリジン	
EtOAc、EA	- 酢酸エチル	
EtOH	- エタノール	
Et <sub>2</sub> O	- ジエチルエーテル	10
EDC、EDCI	- 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド	
ヒドロクロリド		
EtNH <sub>2</sub>	- エチルアミン	
FBS	- ウシ胎児血清	
g	- グラム	
h	- 時間	
HCl	- 塩酸	
HOAt	- 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
HOBT	- 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドラート	
H <sub>2</sub>	- 水素	20
H <sub>2</sub> O	- 水	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	- 過酸化水素	
HATU	- O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) N, N, N', N	
' , テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート		
KOH	- 水酸化カリウム	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- 炭酸カリウム	
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	- リン酸カリウム	
KMnO <sub>4</sub>	- 過マンガン酸カリウム	
LAH	- リチウムアルミニウムヒドリド	
LiHMDS	- リチウムビス(トリメチルシリル) - アミド	30
LiOH	- 水酸化リチウム	
MgSO <sub>4</sub>	- 硫酸マグネシウム	
MCPBA	- メタクロロ過安息香酸	
MeOH、CH <sub>3</sub> OH	- メタノール	
MeNH <sub>2</sub>	- メチルアミン	
NH <sub>4</sub> Cl	- 塩化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> OH	- 水酸化アンモニウム	
NMP	- N - メチルピロリジノン	
NaHCO <sub>3</sub>	- 重炭酸ナトリウム	
NaN <sub>3</sub>	- アジ化ナトリウム	40
Na <sub>2</sub> SO	- 硫酸ナトリウム	
NaOH	- 水酸化ナトリウム	
NaH	- 水素化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	- 硫酸ナトリウム	
NaOt - Bu	- ナトリウムtert - ブトキシド	
NaHB(OAc) <sub>3</sub>	- トリアセトキシホウ水素化ナトリウム	
N <sub>2</sub>	- 窒素	
O / N	- 一晚	
POCl <sub>3</sub>	- オキシ塩化リン	
Pd / C	- パラジウム担持炭素	50

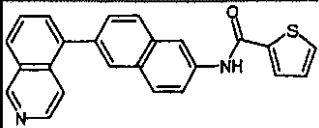
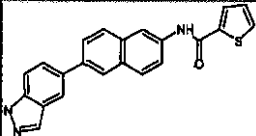
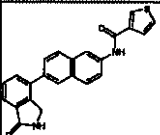
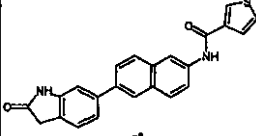
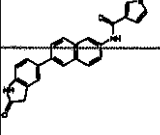
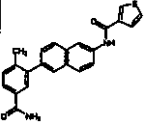
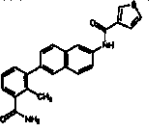
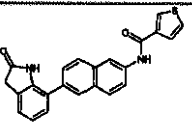
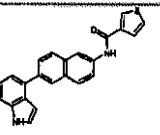
$Pd_2(dba)_3$	- ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
$Pd(OAC)_2$	- 酢酸パラジウム(II)
$P(t-bu)_3$	- トリ(tert-ブチル)ホスフィン
PBS	- リン酸塩緩衝生理食塩水
PyBop	- ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリピロリジノ-
ホスホニウムヘキサフルオロホスファート	
RT	- 室温
$SOCl_2$	- 塩化チオニル
TBTU	- O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-
テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸	
TBAI	- ヨウ化テトラブチルアンモニウム
TFA	- トリフルオロ酢酸
THF	- テトラヒドロフラン
TEA、 $Et_3N$	- トリエチルアミン

【実施例】

【0149】



【表 1】

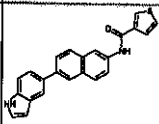
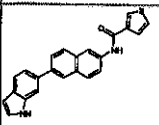
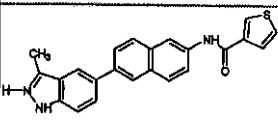
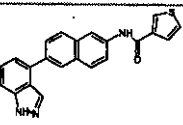
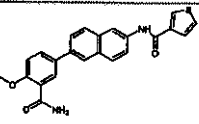
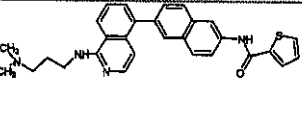
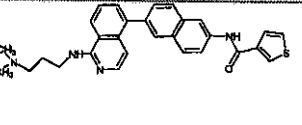
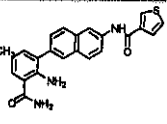
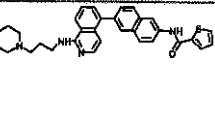
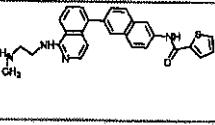
実施例	構造	MW	質量 (M+1)
1		380	381
2		369	370
3		384	385
4		384	385
5		384	385
6		386	387
7		386	387
8		384	385
9		368	369

10

20

30

40

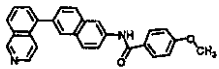
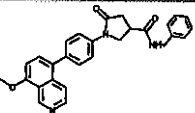
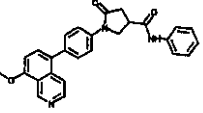
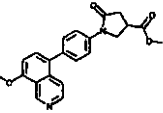
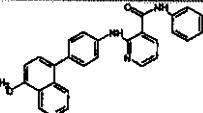
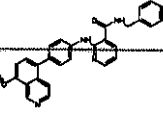
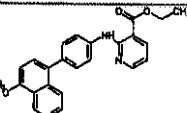
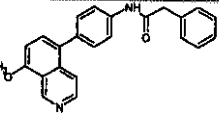
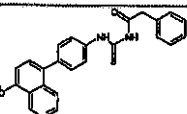
実施例	構造	MW	質量 (M+1)
10		368	369
11		368	369
12		383	384
13		369	370
14		402	403
15		481	482
16		481	482
17		401	402
18		523	524
19		467	468

10

20

30

40

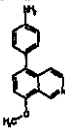
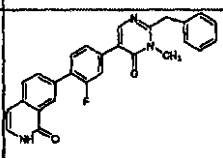
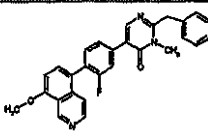
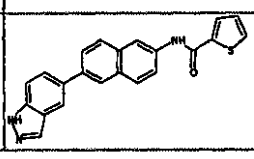
実施例	構造	MW	質量 (M+1)
20		404	405
21		451	452
22		437	438
23		376	377
24		447	448
25		461	462
26		399	400
27		368	369
28		428	429

10

20

30

40

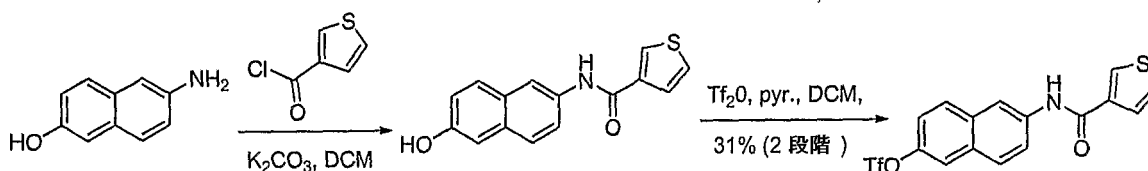
実施例	構造	MW	質量 (M+1)
29		250	251
30		437	438
31		451	452
32		369	370

10

20

【 0 1 5 0 】

【 化 2 2 】



30

【 0 1 5 1 】

6 - (チオフェン - 4 - カルボキサミド) ナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホナート

6 - アミノナフタレン - 2 - オールの塩酸塩 (3.93 g、20.1 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (9.45 g、68.5 mmol) を  $CH_2Cl_2$  (38 ml) 中で懸濁し、3 - チオフェンカルボニルクロリド (4.3 g、29.3 mmol) を添加した。反応物を室温で17.5時間攪拌し、次いで、水 (50 ml) で急冷して、ろ過した。固体を  $CH_2Cl_2$  で洗浄し、その後、溶媒を真空除去して、中間体のナフチルアルコールを得た。

【 0 1 5 2 】

この物質を  $CH_2Cl_2$  (100 ml) 中で懸濁し、ピリジン (7.0 ml、86.5 mmol) を添加した。反応物を氷水浴中で冷却し、次いで、 $Tf_2O$  (5.0 ml、29.7 mmol) をシリンジを通して約1分間にわたり添加した。反応物を0で25分間攪拌し、次いで、更に  $Tf_2O$  (0.8 ml、5 mmol) を添加した。反応物を更に20分間攪拌し、次いで飽和  $NaHCO_3$  (150 ml) で急冷した。反応物を1時間攪拌し、層を分離して、水相を  $EtOAc$  (3 × 80 ml) で抽出した。有機抽出物を混合し、塩水 (50 ml) で洗浄して、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。この時点で、 $CH_2Cl_2$  (10 ml)、ピリジン (6.0 ml) 及び  $Tf_2O$  (5.6 ml) を使用して反応を繰り返し行い、続いて、上記の過程及び後処理を行った。取得した粗製物質をシリカゲル上で精製し (3 : 1 - > 2 : 1 - > 1 : 1 ヘキサン /  $EtOAc$ )、表題化合物 (2.52 g、2段階にわたり31%) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$

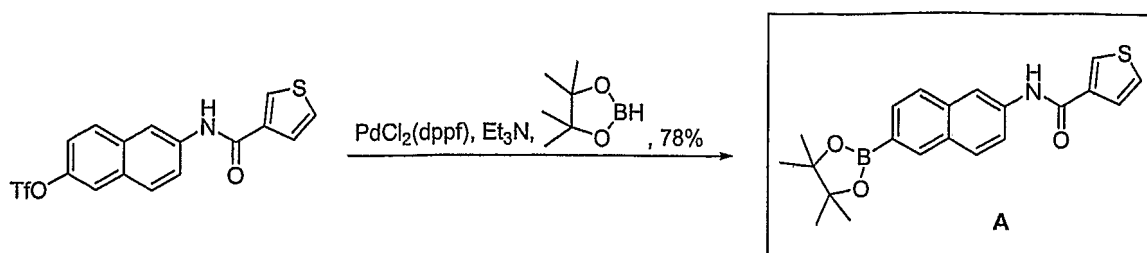
40

50

: 402.0 (M + H)。C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> に対し算出した正確な質量: 401。

【0153】

【化23】



10

【0154】

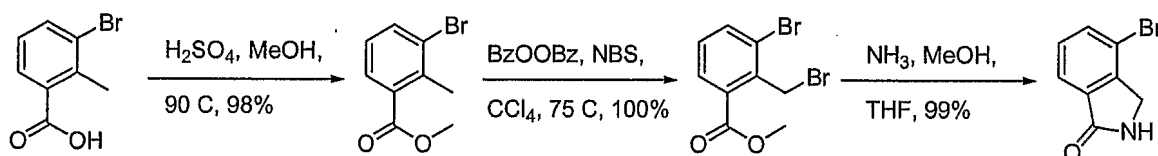
N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(A)

出発トリフラート(454.8mg、1.13mmol)を1,4-ジオキサン(7.0ml)及びEt<sub>3</sub>N(0.48ml、3.4mmol)中で溶解し、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(100.2mg、0.123mmol)を添加した。アルゴンを15分間気泡として通し、次いで、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン溶液(2.4ml、THF中の1.0M)をシリンジを通して添加し、気体の発生を生じた。反応物を室温で20分間攪拌し、その後、前もって加熱した油浴(79℃)中に入れ、アルゴン下において一晚攪拌した。次いで、反応物を室温に冷まし、水(15ml)で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×15ml)で抽出した。有機抽出物を水(2×20ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、シリカゲル上で精製し(4:1->3:1ヘキサン/EtOAc)、表題化合物(335.4mg、78%収率)を得た。

20

【0155】

【化24】



30

【0156】

プロモイソインドリン-1-オン

3-プロモ-2-メチル安息香酸(6.13g、28.5mmol)をMeOH(52ml)中で懸濁し、濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(10.0ml)をシリンジを通して室温で4分間にわたり添加した。反応物を90℃に加熱し、4時間攪拌して、氷水浴中で冷却し、続いて、飽和NaHCO<sub>3</sub>(250ml)で急冷した。反応物をEtOAc(3×50ml)で抽出し、有機層を混合し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、メチル3-プロモ-2-メチルベンゾアート(6.43g、98%)を得た。

40

【0157】

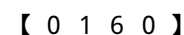
メチル3-プロモ-2-メチルベンゾアート(7.45g、32.5mmol)をCCl<sub>4</sub>(94ml)中で溶解し、N-プロモスクシンイミド(6.67g、37.5mmol)及び過酸化ベンゾイル(0.38g、1.6mmol)を添加した。反応物を75~85℃に加熱し、3時間45分間攪拌し、室温に冷まして、ろ過した。ろ液を濃縮し、SiO<sub>2</sub>上で精製し(Biotage機器、0%->20%EtOAc/ヘキサン)、メチル3-プロモ-2-(プロモメチル)ベンゾアート(10.07g、100%)を得た。

【0158】

50

【化 2 5】

10



20

30

【化 2 6】



【 0 1 6 2 】

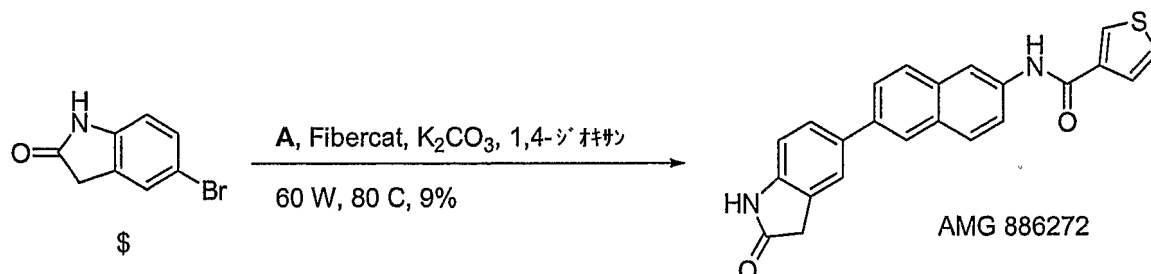
50

及び  $K_2CO_3$  (水中で 2 M、0.25 ml、0.5 mmol) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン (1.1 ml) を添加した。反応管を密閉し、60 ワットで 80 におけるマイクロウェーブ中 (CEM マイクロウェーブ) で 10 分間、次いで 20 分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水 (5 ml) で希釈して、ジクロロメタン (3 × 10 ml) 及び EtOAc (6 × 10 ml) で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、HPLC 上で精製して (0.1% TFA を伴う 10% → 95% MeCN / 水)、表題化合物 (7.1 mg、16%) を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 385 (M+H)。C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S に対し算出した正確な質量 : 384。

【0163】

10

【化27】



【0164】

20

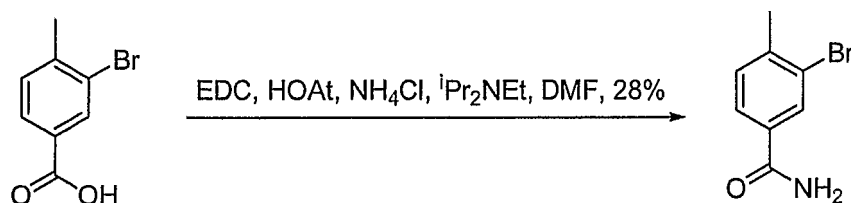
N - (6 - (2 - オキシインドリン - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド

5 - プロモインドリン - 2 - オン (23.6 mg、0.111 mmol)、N - (6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド (75.0 mg、0.198 mmol)、Fibrecat パラジウム触媒 (Johnson - Matthey、36.3 mg) 及び  $K_2CO_3$  (水中で 2 M、0.25 ml、0.5 mmol) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン (1.1 ml) を添加した。反応管を密閉し、60 ワットで 80 におけるマイクロウェーブ中 (CEM マイクロウェーブ) で 10 分間、次いで 20 分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水 (5 ml) で希釈して、ジクロロメタン (3 × 10 ml) 及び EtOAc (6 × 10 ml) で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、HPLC 上で二回精製して (0.1% TFA を伴う 10% → 95% MeCN / 水)、表題化合物 (3.8 mg、9%) を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 385 (M+H)。C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S に対し算出した正確な質量 : 384。

30

【0165】

【化28】



40

【0166】

3 - プロモ - 4 - メチルベンズアミド

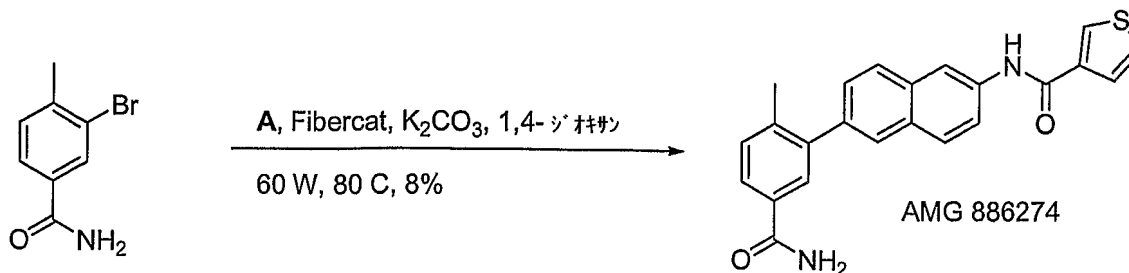
3 - プロモ - 4 - メチル安息香酸 (3.12 g、14.5 mmol) を DMF (26 ml) 中で溶解し、EDC (3.51 g、18.3 mmol)、HOAt (2.79 g、20.5 mmol)、塩化アンモニウム (3.05 g、57.0 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (7.5 ml、43.1 mmol) を添加した。反応物を室温で週末に

50

かけて攪拌し、次いで、水(100ml)中に注いで、追加の水で希釈した。生じた沈殿物をろ過し、水で洗浄して、EtOAc中で溶液として収集し、濃縮して、表題化合物(858.7mg、28%)として得た。MS(ESI陽イオン) $m/z$ : 214(M+H)。C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNOに対し算出した正確な質量: 213。

【0167】

【化29】



10

【0168】

N-(6-(5-(カルバモイル-2-メチルフェニル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

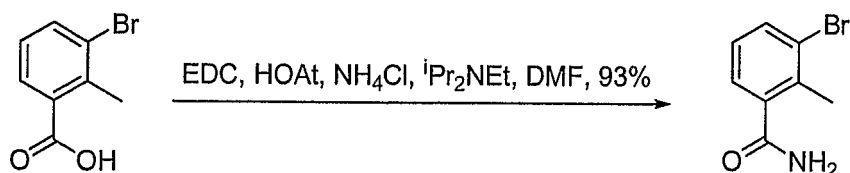
3-プロモ-4-メチルベンズアミド(22.7mg、0.106mmol)、N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(62.5mg、0.165mmol)、Fibrecatパラジウム触媒(Johnson-Matthey、35.1mg)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水中で2M、0.24ml、0.48mmol)をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン(1.1ml)を添加した。反応管を密閉し、60ワットで80におけるマイクロウェーブ中(CEMマイクロウェーブ)で、10分間、次いで20分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水(5ml)で希釈して、ジクロロメタン(3×10ml)で抽出し、1,4-ジオキサン(10ml)で希釈し、EtOAc(3×10ml)で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、HPLC上で精製し(0.1%TFAを伴う10%→95%MeCN/水)、表題化合物(3.2mg、8%)を得た。MS(ESI陽イオン) $m/z$ : 387(M+H)。C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sに対し算出した正確な質量: 386。

20

30

【0169】

【化30】



【0170】

3-プロモ-2-メチルベンズアミド

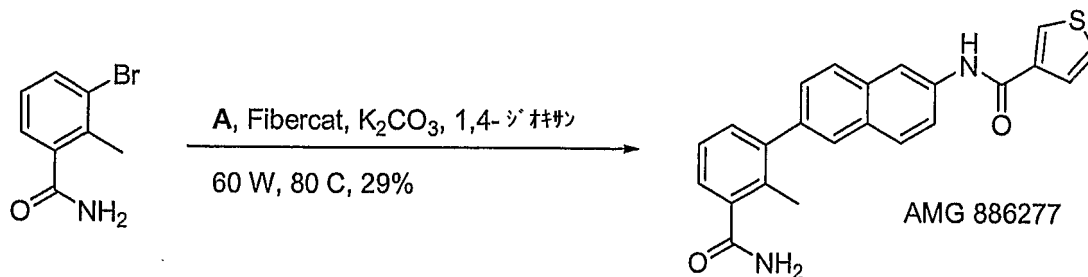
3-プロモ-2-メチル安息香酸(5.00g、23.3mmol)をDMF(41.6ml)中で溶解し、EDC(5.46g、28.5mmol)、HOAt(3.97g、29.2mmol)、塩化アンモニウム(4.90g、90.9mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(12.5ml、71.8mmol)を添加した。反応物を室温で週末にかけて攪拌し、次いで、水(100ml)中に注いだ。生じた沈殿物をろ過し、水で洗浄して、収集し、真空乾燥させて、表題化合物(4.63g、93%)を得た。MS(ESI陽イオン) $m/z$ : 214(M+H)。C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNOに対し算出した正確な質量: 213。

40

【0171】



## 【化 3 1】



## 【0 1 7 2】

10

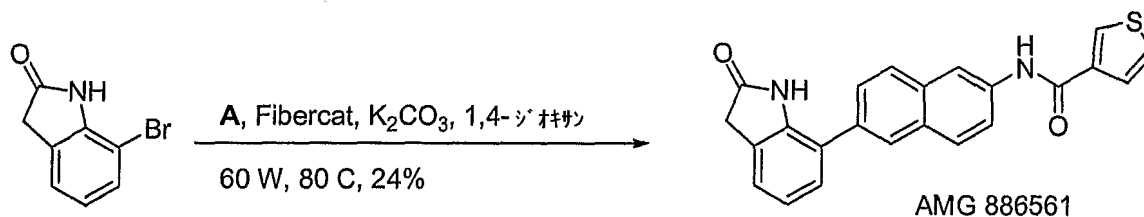
N - ( 6 - ( 3 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド

3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミド ( 12 . 5 mg 、 0 . 0584 mmol ) 、 N - ( 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 45 . 8 mg 、 0 . 121 mmol ) 、 Fibrecat パラジウム触媒 ( Johnson - Matthey 、 31 . 9 mg ) 及び  $K_2CO_3$  ( 水中で 2 M 、 0 . 15 ml 、 0 . 30 mmol ) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン ( 0 . 7 ml ) を添加した。反応管を密閉し、60 ワットで 80 におけるマイクロウェーブ中 ( CEM マイクロウェーブ ) で 10 分間加熱し、次いで室温に冷ました。反応物を水 ( 5 ml ) で希釈し、ジクロロメタン ( 3 × 10 ml ) 及び EtOAc ( 10 ml ) で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、HPLC 上で精製し ( 0 . 1 % TFA を伴う 10 % - > 95 % MeCN / 水 ) 、表題化合物 ( 6 . 6 mg 、 29 % ) を得た。MS ( ESI 陽イオン )  $m/z$  : 387 ( M + H ) 。  $C_{23}H_{18}N_2O_2S$  に対し算出した正確な質量 : 386 .

20

## 【0 1 7 3】

## 【化 3 2】



30

## 【0 1 7 4】

N - ( 6 - ( 2 - オキシインドリン - 7 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド

7 - プロモインドリン - 2 - オン ( 25 . 4 mg 、 0 . 120 mmol ) 、 N - ( 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 89 . 5 mg 、 0 . 236 mmol ) 、 Fibrecat パラジウム触媒 ( Johnson - Matthey 、 35 . 4 mg ) 及び  $K_2CO_3$  ( 水中で 2 M 、 0 . 34 ml 、 0 . 68 mmol ) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン ( 1 . 2 ml ) を添加した。反応管を密閉し、60 ワットで 80 におけるマイクロウェーブ中 ( CEM マイクロウェーブ ) で、まずは 10 分間、次いで 20 分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水 ( 5 ml ) で希釈して、EtOAc ( 20 ml 、 5 ml 、 2 × 10 ml ) で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、HPLC 上で精製した ( 0 . 1 % TFA を伴う 10 % - > 95 % MeCN / 水 ) 。生成物を伴う画分をシリカゲル上で精製し ( 3 : 2 ヘキサン / EtOAc - > EtOAc - > 4 : 1 EtOAc / MeOH ) 、表題化合物 ( 11 . 2 mg 、 24 % ) を得た。MS ( ESI 陽イオン )  $m/z$  : 385 ( M + H ) 。 C

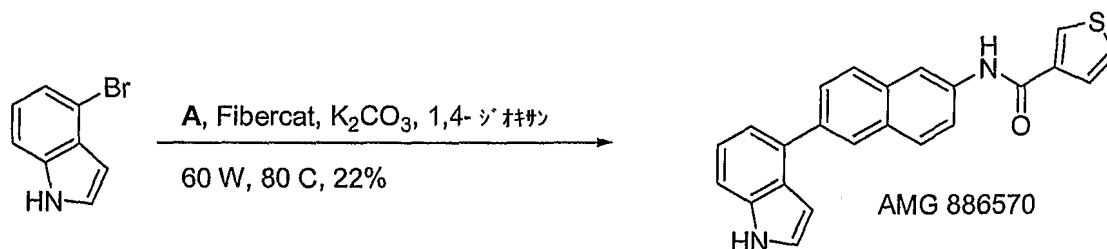
40

50

$C_{23}H_{16}N_2O_2S$  に対し算出した正確な質量：384。

【0175】

【化33】



10

【0176】

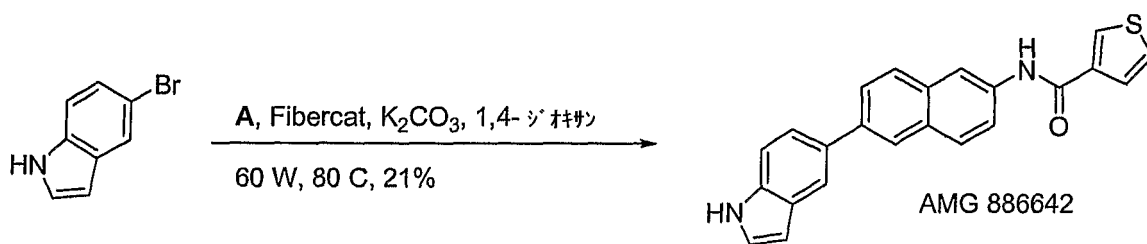
N-(6-(1H-インドール-4-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

4-プロモ-1H-インドール(31.0 mg、0.158 mmol)、N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(114.5 mg、0.302 mmol)、Fibrecatパラジウム触媒(Johnson-Matthey、34.5 mg)及び $K_2CO_3$ (水中で2 M、0.45 ml、0.90 mmol)をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン(1.5 ml)を添加した。反応管を密閉し、60ワットで80 におけるマイクロウェーブ中(CEMマイクロウェーブ)で、まずは10分間、次いで20分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水(5 ml)で希釈して、EtOAc(10 ml、2×5 ml)で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、HPLC上で精製した(0.1% TFAを伴う10% - > 95% MeCN / 水)。生成物を伴う画分をシリカゲル上で精製し(3:1 - > 1:1ヘキサン / EtOAc)、表題化合物(12.8 mg、22%)を得た。MS(ESI陽イオン)m/z: 369 (M+H)。  $C_{23}H_{16}N_2OS$  に対し算出した正確な質量：368。

20

【0177】

【化34】



30

【0178】

N-(6-(1H-インドール-5-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

5-プロモ-1H-インドール(31.4 mg、0.160 mmol)、N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(114 mg、0.301 mmol)、Fibrecatパラジウム触媒(Johnson-Matthey、31 mg)及び $K_2CO_3$ (水中で2 M、0.45 ml、0.90 mmol)をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン(1.5 ml)を添加した。反応管を密閉し、60ワットで80 におけるマイクロウェーブ中(CEMマイクロウェーブ)で20分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水(5 ml)で希釈して、EtOAc(3×10 ml)で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、シリカゲル上で精製し(5:1 - > 4:1 - > 2:1ヘキサン / EtOAc)、粗生成物を得た。次いで、この粗製物質をHPLCで二回精製し(0.1% TFAを伴う10% - > 95% M

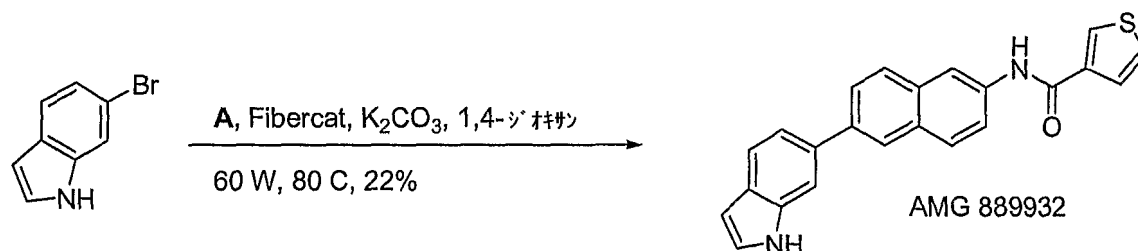
40

50

e C N / 水)、表題化合物 ( 1 2 . 2 m g、2 1 %) を得た。M S ( E S I 陽イオン) m / z : 3 6 9 ( M + H )。C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O S に対し算出した正確な質量 : 3 6 8。

【 0 1 7 9 】

【 化 3 5 】



10

【 0 1 8 0 】

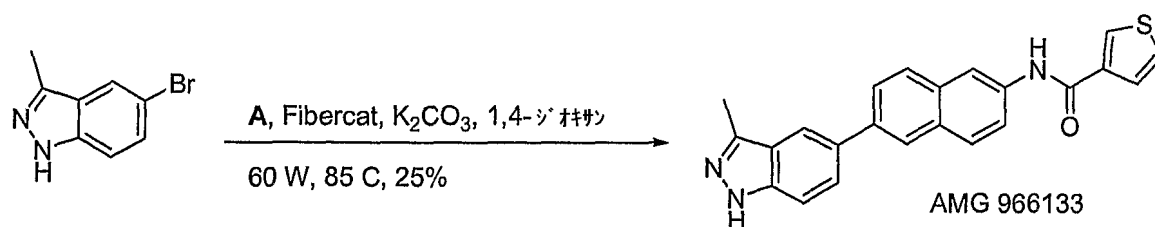
N - ( 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド

6 - プロモ - 1 H - インドール ( 2 8 . 8 m g、0 . 1 4 7 m m o l )、N - ( 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 1 0 9 . 2 m g、0 . 2 8 8 m m o l )、F i b r e c a t パラジウム触媒 ( J o h n s o n - M a t t h e y、5 5 . 5 m g ) 及び K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 水中で 2 M、0 . 5 0 m l、1 . 0 m m o l ) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 5 m l ) を添加した。反応管を密閉し、6 0 ワットで 8 0 におけるマイクロウェーブ中 ( C E M マイクロウェーブ ) で 2 0 分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水 ( 5 m l ) で希釈して、E t O A c ( 1 0 m l、2 × 5 m l ) で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、H P L C ( 0 . 1 % T F A を伴う 1 0 % - > 9 5 % M e C N / 水 )、シリカゲル ( 4 : 1 - > 3 : 1 - > 2 : 1 - > 1 : 1 ヘキサン / E t O A c ) で精製し、粗生成物を得た。次いで、この粗製物質を H P L C ( 上記条件と同様 ) で再度精製し、表題化合物 ( 1 1 . 9 m g、2 2 %) を得た。M S ( E S I 陽イオン) m / z : 3 6 9 ( M + H )。C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O S に対し算出した正確な質量 : 3 6 8。

20

【 0 1 8 1 】

【 化 3 6 】



30

【 0 1 8 2 】

N - ( 6 - ( 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド

5 - プロモ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール ( 3 0 . 7 m g、0 . 1 4 5 m m o l )、N - ( 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 1 1 0 . 3 m g、0 . 2 9 1 m m o l )、F i b r e c a t パラジウム触媒 ( J o h n s o n - M a t t h e y、5 9 . 3 m g ) 及び K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 水中で 2 M、0 . 5 0 m l、1 . 0 m m o l ) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 6 m l ) を添加した。反応管を密閉し、6 0 ワットで 8 5 におけるマイクロウェーブ中 ( C E M マイクロウェーブ ) で 2 0 分間加熱した。その後、反応物を室温に冷まし、水 ( 5 m l ) で希釈して、E t O A c ( 3 × 1 0 m l ) で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、

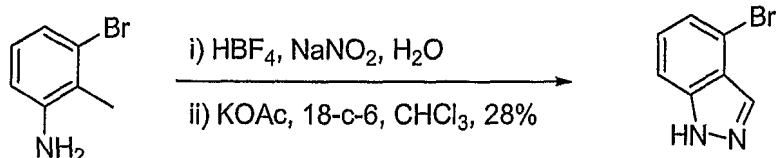
40

50

ろ過し、濃縮して、シリカゲル ( B i o t a g e 機器、13% E t O A c / ヘキサン - > 100% E t O A c ) で精製した。次いで、この粗製物質を H P L C ( 0 . 1 % T F A を伴う 10% - > 95% M e C N / 水 ) で精製し、表題化合物 ( 14 . 0 m g 、 25% ) を得た。M S ( E S I 陽イオン ) m / z : 384 ( M + H ) 。 C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O S に対し算出した正確な質量 : 383。

【 0 1 8 3 】

【 化 3 7 】



10

【 0 1 8 4 】

4 - プロモ - 1 H - インダゾール

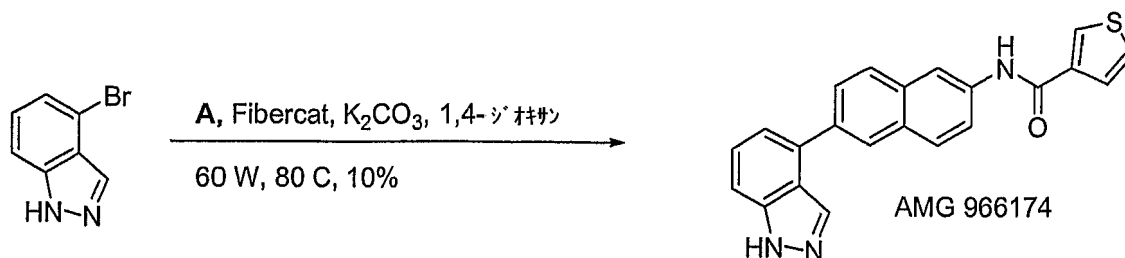
氷水浴中で冷却した C o r n i n g の円錐形反応容器中の水 ( 6 m l ) へ、3 - プロモ - 2 - メチルアニリン ( 1 . 70 m l 、 13 . 8 m m o l ) を添加し、H B F <sub>4</sub> ( 6 . 5 m l 、 49 . 7 m m o l ) を加えた。次いで、氷水浴中で冷却した水 ( 2 m l ) 中の N a N O <sub>2</sub> ( 0 . 99 g 、 14 . 3 m m o l ) をシリンジを通して添加し、濃厚な懸濁液を 45 分間にわたり室温に温めながら攪拌した。その後、この懸濁液を氷水浴中で再冷却し、ブフナー漏斗を通してろ過した。固体を 5% H B F <sub>4</sub> 水溶液 ( 100 m l ) で洗浄し、ろ液を再度ろ過し、両ろ過からの固体を前もって冷却した ( 0 ) M e O H ( 4 × 25 m l ) 及び前もって冷却した ( 0 ) ジエチルエーテル ( 2 × 25 m l ) で洗浄した。次いで、固体をブフナー漏斗上で 30 分間乾燥させ、その後、クロロホルム ( 100 m l ) 中で懸濁した K O A c ( 2 . 90 g 、 29 . 5 m m o l ) 及び 18 - c - 6 ( 203 m g 、 0 . 768 m m o l ) を含有するフラスコへ加えた。反応物を室温で 2 時間 20 分攪拌し、その後ろ過して、固体をクロロホルムで洗浄した。ろ液を水 ( 50 m l ) 及び塩水 ( 50 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、水 ( 150 m l ) で希釈した。懸濁液をろ過し、固体をヘキサンで洗浄して、収集し、真空下に一晚置き、表題化合物 ( 773 . 6 m g 、 28% ) を得た。M S ( E S I 陽イオン ) m / z : 197 ( M + H ) 。 C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> B r N <sub>2</sub> に対し算出した正確な質量 : 196。

20

30

【 0 1 8 5 】

【 化 3 8 】



40

【 0 1 8 6 】

N - ( 6 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド

4 - プロモ - 1 H - インダゾール ( 37 . 9 m g 、 0 . 192 m m o l ) 、 N - ( 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 145 . 7 m g 、 0 . 384 m m o l ) 、 F i b r e c a t パラジウム触媒 ( J o h n s o n - M a t t h e y , 64 . 7 m g ) 及び K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 水中で 2 M 、 0 . 75 m l 、 1 . 5 m m o l ) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1 , 4 - ジオキサン ( 2 . 3 m l ) を添加した。反応管を密閉し、6

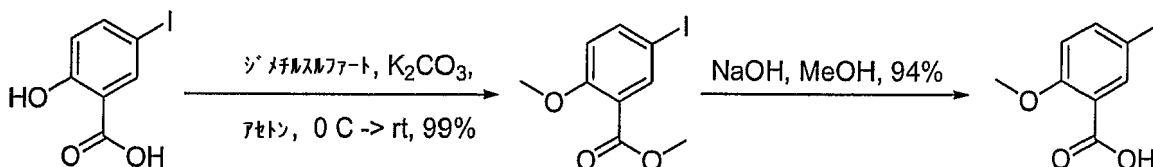
50

0ワットで85 におけるマイクロウェーブ中（CEMマイクロウェーブ）で20分間加熱した。反応物を室温に冷まし、水（5ml）で希釈して、EtOAc（3×10ml）で抽出した。有機抽出物を混合し、水（3×5ml）で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、シリカゲルで精製した（Biota g e 機器、13% - > 75% EtOAc / ヘキサン）。次いで、この粗製物質をHPLCで精製し（0.1% TFAを伴う10% - > 95% MeCN / 水）、表題化合物（7.4mg、10%）を得た。MS（ESI陽イオン）m/z：370（M+H）。C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>に対し算出した正確な質量：369。

【0187】

【化39】

10



【0188】

5 - ヨード - 2 - メトキシ安息香酸

5 - ヨード - 2 - ヒドロキシ安息香酸（2.81g、10.6mmol）をアセトン（50ml）中で懸濁し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（6.77g、49.0mmol）を添加した。反応物を氷水浴中で冷却し、ジメチルスルファート（2.4ml、25mmol）をシリンジを通して添加した。反応物を室温に温め、次いで加熱還流し、一晚攪拌した。14.75時間後、反応物を室温に冷まし、水（150ml）で希釈して、30分間攪拌した。次いで、この反応物をEtOAc（3×50ml）で抽出し、有機抽出物を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、シリカゲルで精製し（Biota g e 機器、5% EtOAc / ヘキサン - > 100% EtOAc）、メチル - ヨード - 2 - メトキシベンゾアート（3.08g、99%）を得た。

20

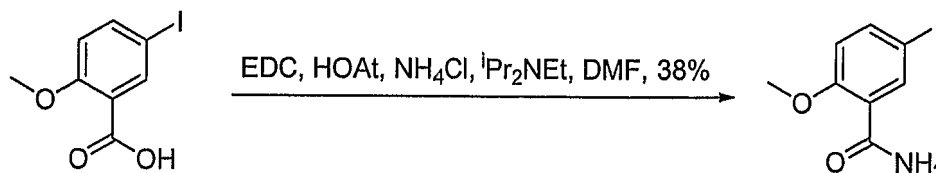
【0189】

この物質をMeOH（25ml）中で溶解し、1N NaOH（15ml、15mmol）を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、その時、追加のMeOH（8ml）及び1N NaOH（8ml、8mmol）を添加した。反応物を60 に加熱し、2.25時間攪拌して、次いで室温に冷ました。生じた懸濁液をろ過し、固体を収集して、真空乾燥させ、表題化合物（2.75g、94%）を得た。MS（ESI陽イオン）m/z：279（M+H）。C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>3</sub>に対し算出した正確な質量：278。

30

【0190】

【化40】



40

【0191】

5 - ヨード - 2 - メトキシベンズアミド

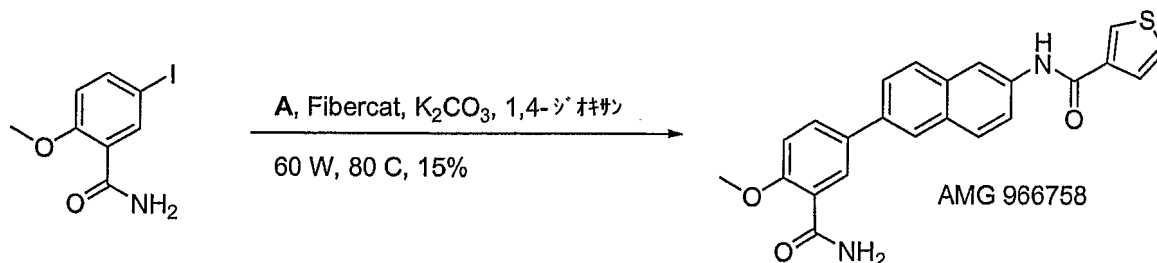
5 - ヨード - 2 - メトキシ安息香酸（1.01g、3.63mmol）をDMF（8.0ml）中で溶解し、EDC（0.86g、4.5mmol）、HOAt（0.59g、4.3mmol）、塩化アンモニウム（0.79g、14.8mmol）及び<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt（2.0ml、11.5mmol）を添加した。窒素下において、反応物を室温で一晩攪拌し、水（40ml）中へ注ぎ、沈殿物の形成をもたらした。懸濁液をろ過し、固体

50

を収集した。ろ液をEtOAc (3 × 25 ml) で抽出し、有機抽出物を混合して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ過した固体と混合し、濃縮した。粗製物をDMF (約10 ml) 中で溶解し、水 (60 ml) 中へ注いだ。次いで、この粗製物を氷水浴中で冷却し、ろ過して、固体を収集し、真空乾燥させ、表題化合物 (0.38 g、38%) を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 278 (M + H)。C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INO<sub>2</sub> に対し算出した正確な質量 : 277。

【0192】

【化41】



10

【0193】

N - (6 - (3 - カルバモイル - 4 - メトキシフェニル) ナフタレン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド

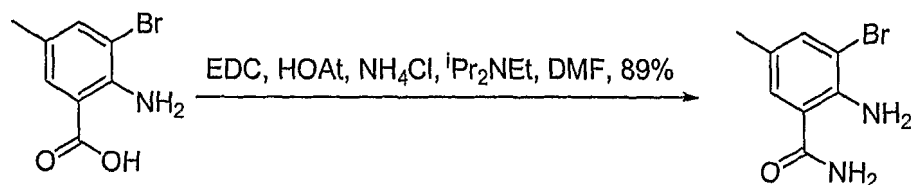
5 - ヨード - 2 - メトキシベンズアミド (47.9 mg、0.173 mmol)、N - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド (140.4 mg、0.370 mmol)、Fibrecat パラジウム触媒 (Johnson - Matthey、70.1 mg) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (水中で 2 M、0.65 ml、1.3 mmol) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1, 4 - ジオキサン (1.8 ml) を添加した。反応管を密閉し、60 ワットで 85 におけるマイクロウェーブ中 (CEM マイクロウェーブ) で 20 分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷まし、水 (5 ml) で希釈して、EtOAc (4 × 10 ml) で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、シリカゲル (Biotage 機器、13% - > 100% EtOAc / ヘキサン) を通して精製した。その後、この粗製物質を HPLC (0.1% TFA を伴う 10% - > 95% MeCN / 水) で精製し、表題化合物 (10.6 mg、15%) を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 403 (M + H)。C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S に対し算出した正確な質量 : 402。

20

30

【0194】

【化42】



40

【0195】

2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - メチルベンズアミド

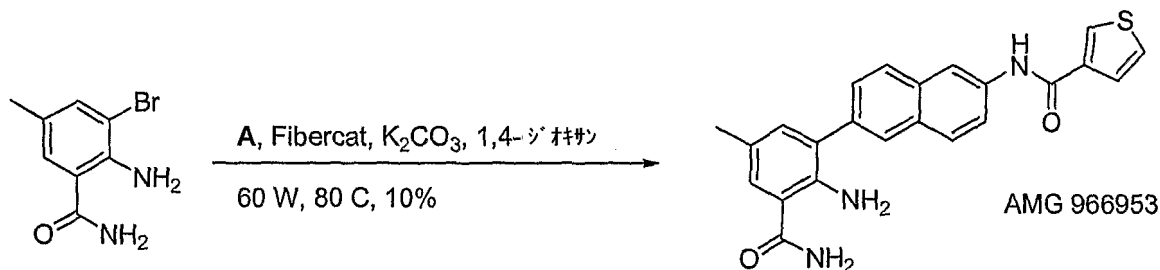
2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - メチル安息香酸 (2.06 g、8.95 mmol) を DMF (19 ml) 中で溶解し、EDC (2.10 g、11.0 mmol)、HOAt (1.56 g、11.5 mmol)、塩化アンモニウム (2.03 g、38.0 mmol) 及び iPr<sub>2</sub>NEt (6.5 ml、37.3 mmol) を添加した。窒素下において、反応物を室温で 21.5 時間攪拌し、次いで水 (50 ml) 中に注ぎ、沈殿物の形成をもたらした。懸濁液をろ過し、固体を水で洗浄して、真空乾燥させ、表題化合物 (1.83 g、89%) を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 229 (M + H)。C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>

50

O に対し算出した正確な質量：228。

【0196】

【化43】



10

【0197】

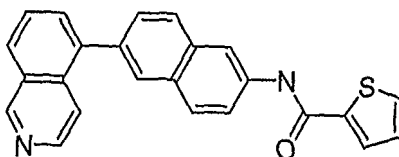
N-(6-(2-アミノ-3-カルバモイル-5-メチルフェニル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

2-アミノ-3-ブロモ-5-メチルベンズアミド(31.8 mg、0.139 mmol)、N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(122 mg、0.370 mmol)、Fibrecatパラジウム触媒(Johnson-Matthey、68.2 mg)及び $K_2CO_3$ (水中で2 M、0.51 ml、1.0 mmol)をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4-ジオキサン(1.5 ml)を添加した。反応管を密閉し、60ワットで80におけるマイクロウェーブ中(CEMマイクロウェーブ)で20分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷まし、水(5 ml)で希釈して、EtOAc(4×10 ml)で抽出した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、シリカゲルで精製して(Biotage機器、13%→50%→100% EtOAc/ヘキサン)、表題化合物(5.6 mg、10%)を得た。MS(E SI陽イオン)m/z: 402 (M+H)。C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sに対し算出した正確な質量：401。

20

【0198】

【化44】



30

【0199】

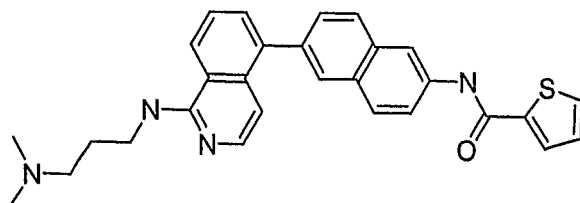
N-(6-(イソキノリン-5-イル)ナフタレン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

1,4-ジオキサン(3 ml)中の6-(チオフェン-2-カルボキサミド)ナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホナート(0.100 g、0.2 mmol)を含むマイクロウェーブバイアルへ、イソキノリン-5-イルボロン酸(0.129 g、0.8 mmol)、Fibrecat触媒(0.005 g、5重量%)及び炭酸カリウム(2 M、0.50 ml、1 mmol)を添加した。バイアルの蓋を閉め、CEMマイクロウェーブ中へ、power-maxで50ワットの電力を供給しながら80で10分間入れた。混合物をDCM(2 ml)及び水(2 ml)で希釈した。水層をDCM(3×10 ml)で抽出した。混合した有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。粗製物を逆相HPLCから精製した。こうして、黄色の非晶質固体の表題生成物(0.078 g、0.2 mmol)を得た。MS(E SI陽イオン)m/z: 381 (M+H)。

40

【0200】

## 【化 4 5】



## 【0201】

N - ( 6 - ( 1 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピルアミノ ) イソキノリン - 5 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

10

## 【0202】

段階 1 : 1 - クロロ - 5 - ニトロイソキノリン

1 - クロロイソキノリン ( 6 . 5 0 g 、 3 9 . 8 m m o l ) を入れた 5 0 0 m l の 3 首丸底フラスコへ、 $H_2SO_4$  ( 1 0 . 5 9 m l 、 1 9 8 . 8 m m o l ) を添加し、不活性雰囲気下において攪拌しながら、混合物を 6 0 に加熱した。5 分後、硝酸カリウム ( 2 . 0 1 g 、 1 9 . 9 m m o l ) を添加し、混合物を更に 5 分間攪拌した。熱源を取り除き、混合物を 5 分間攪拌した後、氷浴中で 0 に冷却した。2 0 分間にわたり、発煙硝酸 ( 8 . 4 1 m l 、 1 9 8 . 8 m m o l ) を混合物中へ添加漏斗により滴下し、その間、反応混合物を氷浴中で冷却し続けた。添加後、混合物を室温に一晩かけてゆっくりと温めた。次いで、水を混合物 ( 2 0 0 m l ) に添加し、更に 3 0 分間攪拌した。固体をろ過により収集した。減圧オープン中で 6 時間乾燥させた後、淡黄色の粉末の表題化合物 ( 8 . 2 g 、 3 9 . 3 m m o l ) を回収した。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 2 0 9 (  $M + H$  )。  $C_9H_5N_2O_2Cl$  に対し算出した正確な質量 : 2 0 8 . 5。

20

## 【0203】

段階 2 : 1 - クロロイソキノリン - 5 - アミン

不活性ガスの流れの下で、1 - クロロ - 5 - ニトロイソキノリン ( 段階 1 、 8 . 2 0 0 g 、 3 9 . 3 m m o l ) を入れた 1 0 0 0 m l の 3 首丸底フラスコへ、鉄粉 ( 1 1 . 8 0 g 、 2 1 1 . 2 m m o l ) を添加した。3 : 1 の  $EtOH/H_2O$  の混合物 ( 2 4 0 m l ) 及び  $NH_4Cl$  ( 1 . 1 9 g 、 2 2 . 4 m m o l ) を添加した。不活性雰囲気下において 1 時間攪拌しながら、混合物を 8 0 に加熱した。油浴を取り除き、混合物を室温に冷ました。粗製物質をセライトのプラグを通してろ過し、ろ液を真空濃縮した。DCM/ヘキサンから再結晶化し、固体をヘキサン (  $3 \times 1 0 0 m l$  ) で更に洗浄することにより、茶色の結晶固体の表題化合物 ( 7 . 0 1 5 g 、 3 9 . 3 m m o l ) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 1 7 9 (  $M + H$  )。  $C_9H_7N_2Cl$  に対し算出した正確な質量 : 1 7 8 . 5。

30

## 【0204】

段階 3 : 5 - ブロモ - 1 - クロロイソキノリン

氷浴内において - 5 0 に冷却した  $H_2O$  ( 3 3 m l ) 及び 4 0 %  $HBr$  ( 1 4 m l ) 中の 1 - クロロイソキノリン - 5 - アミン ( 段階 2 、 5 . 8 g 、 3 2 . 5 m m o l ) を入れた 5 0 0 m l の丸底フラスコへ、新たに調製した (  $H_2O$  8 m l 中の硝酸ナトリウム ( 2 . 4 7 g 、 3 5 . 7 m m o l ) ) 溶液を 1 5 分間にわたり滴下した。添加後、更に 2 0 分間攪拌しながら、混合物を 2 で維持した。次いで、尿素 ( 0 . 1 9 2 g 、 3 . 2 m m o l ) を添加し、反応混合物中における過剰の硝酸を分解した。更に 5 分間の攪拌後、ジアゾニウム塩の混合物を滴下漏斗中へ移した。加熱した ( 7 0 ) 4 0 %  $HBr$  ( 3 0 m l ) 中の臭化銅 ( I ) ( 4 . 6 6 g 、 3 2 . 5 m m o l ) の溶液中へ、ジアゾニウム塩を滴下した。添加後、混合物を 8 0 に 1 . 5 時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷ました。反応混合物中で形成した固体をろ過により収集した。次いで、熱  $EtOAc$  及びヘキサンから再結晶化し、乾燥させた後、茶色の結晶固体の表題化合物 ( 4 . 5 7 6 g 、 1 8 . 9 m m o l ) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 2 4 3 (  $M + H$  )。  $C_9H_5$

40

50



N B r C l に対し算出した正確な質量：242.5。

【0205】

段階4：5 - ブロモ - N - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ) イソキノリン - 1 - アミン

ピリジン ( 3 m L ) 中で溶解した 5 - ブロモ - 1 - クロロイソキノリン ( 段階3、0.300 g、1.2 m m o l ) を入れたマイクロウェーブバイアルへ、ジメチルアミノプロピル - アミン ( 0.16 m L、1.3 m m o l ) を添加した。CEMマイクロウェーブ中へ、power - maxで80ワットの電力を供給しながら100 で8分間混合物を入れた。混合物をDCM及び水で希釈し、DCM ( 3 × 10 m L ) で抽出した。次いで、乾燥させた有機物 ( 硫酸ナトリウム上で ) をろ過し、真空濃縮した。その後、MeOH / DCM中のアミノ - プロピルシリカゲルクロマトグラフィーにより、この有機物を精製した。こうして、黄褐色の油状物の表題生成物 ( 0.085 g、0.3 m m o l ) を得た。MS (ESI陽イオン) m / z : 309 ; 310 ( M + H ) 。C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>Brに対し算出した正確な質量：308。

10

【0206】

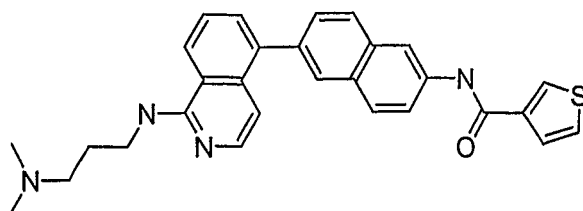
段階5：N - ( 6 - ( 1 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピルアミノ ) イソキノリン - 5 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

1, 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中の 5 - ブロモ - N - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 段階4、0.055 g、0.2 m m o l ) を入れたマイクロウェーブバイアルへ、2 M炭酸カリウム ( 0.5 m L、1 m m o l ) とともに、N - ( 6 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 0.076 mg、0.2 m m o l )、Fibre cat触媒 ( 0.005 g、5重量%) を添加した。CEMマイクロウェーブ中へ、power - maxで60ワットの電力を供給しながら80 で10分間混合物を入れた。次いで、混合物をDCM及びH<sub>2</sub>Oで希釈し、DCM ( 3 × 10 m L ) で抽出した。その後、乾燥させた有機物 ( 硫酸ナトリウム上で ) をろ過し、真空濃縮した。粗製物を逆相HPLC上で精製した。こうして、乾燥後、淡黄色の非晶性固体の表題化合物 ( 0.026 g、0.03 m m o l ) を得た。MS (ESI陽イオン) m / z : 481 ( M + H ) 。C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sに対し算出した正確な質量：480。

20

【0207】

【化46】



30

【0208】

N - ( 6 - ( 1 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピルアミノ ) イソキノリン - 5 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド

40

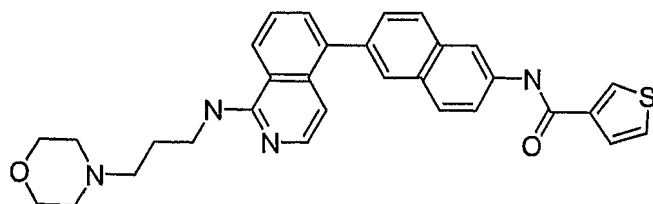
1, 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中の 5 - ブロモ - N - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 段階5、0.055 g、0.2 m m o l ) を入れたマイクロウェーブバイアルへ、2 M炭酸カリウム ( 0.5 m L、1 m m o l ) とともに、N - ( 6 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 0.100 mg、0.3 m m o l )、Fibre cat触媒 ( 0.005 g、5重量%) を添加した。CEMマイクロウェーブ中へ、power - maxで60ワットの電力を供給しながら80 で10分間反応混合物を入れた。混合物をDCM及びH<sub>2</sub>Oで希釈し、DCM ( 3 × 10 m L ) で抽出した。次いで、乾燥させた有機物 ( 硫酸ナトリウム上で ) をろ過し、真空濃縮した。粗製物を逆相HPLC上で精製した。こうして、乾燥後、灰白色の非晶性固体の表題化合物 (

50

0.023 g、0.08 mmol)を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 481 ( $M+H$ )。C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS に対し算出した正確な質量: 480。

【0209】

【化47】



10

N-(6-((1-(3-morpholinopropyl)isoquinolin-5-yl)naphthalen-2-yl)thiophen-2-carboxamide) 5-bromo-N-(3-morpholinopropyl)isoquinolin-1-amine

5-bromo-N-(3-(dimethylamino)propyl)isoquinolin-1-amine に対する同様の実験方法に従った。乾燥後、黄褐色の非晶性固体の表題生成物 (0.119 g、0.3 mmol) を回収した。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 351; 352 ( $M+H$ )。C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OBr に対し算出した正確な質量: 350。

【0210】

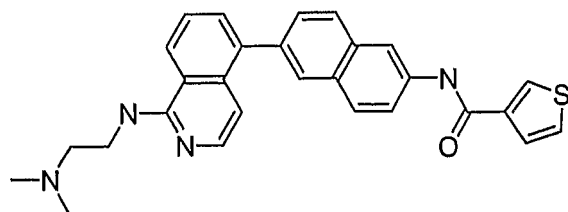
N-(6-((1-(3-morpholinopropyl)isoquinolin-5-yl)naphthalen-2-yl)thiophen-2-carboxamide)

20

段階5の実験方法に正確に従う。乾燥後、濁った白色の油状物の表題生成物 (0.037 g、0.07 mmol) を回収した。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 523 ( $M+H$ )。C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S に対し算出した正確な質量: 522。

【0211】

【化48】



30

【0212】

N-(6-((1-(2-dimethylamino)ethylamino)isoquinolin-5-yl)naphthalen-2-yl)thiophen-2-carboxamide 5-bromo-N-(2-(dimethylamino)ethyl)isoquinolin-1-amine

段階4の実験方法に正確に従い、乾燥後、黄褐色の非晶性固体の表題生成物 (0.102 g、0.4 mmol) を回収した。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 295; 296 ( $M+H$ )。C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OBr に対し算出した正確な質量: 294。

【0213】

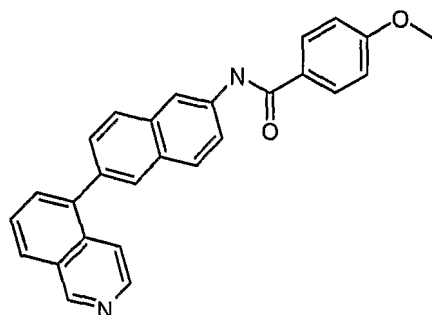
40

N-(6-((1-(2-dimethylamino)ethylamino)isoquinolin-5-yl)naphthalen-2-yl)thiophen-2-carboxamide

段階5の実験方法に正確に従い、乾燥後、黄褐色の油状物の表題生成物 (0.034 g、0.07 mmol) を回収した。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 467 ( $M+H$ )。C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS に対し算出した正確な質量: 466。

【0214】

## 【化 4 9】



10

## 【0215】

N - ( 6 - ( イソキノリン - 5 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシベンズアミド

## 【0216】

( 1 ) N - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシベンズアミド

DCM ( 10 mL ) 中の 6 - アミノナフタレン - 2 - オール ( 0 . 600 g、3 . 8 mmol ) を入れた 100 mL の丸底フラスコへ、 $K_2CO_3$  ( 1 . 57 g、11 . 4 mmol ) とともに p - アニソイルクロリド ( 0 . 972 g、5 . 7 mmol ) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、DCM 及び  $H_2$  で希釈して、DCM ( 3 × 10 mL ) で抽出し、硫酸ナトリウム上で有機物を乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、粗生成物を得た。DCM / ヘキサンから粗製物を再結晶化し、乾燥後、黄褐色の非晶性固体 ( 0 . 300 g、1 . 0 mmol ) を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 294 (M + H)。 $C_{18}H_{15}NO_3$  に対し算出した正確な質量 : 293。

20

## 【0217】

( 2 ) 6 - ( 4 - メトキシベンズアミド ) ナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホナート

DCM ( 10 mL ) 中の N - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシベンズアミド ( 0 . 300 g、1 . 0 mmol ) を入れた 100 mL の丸底フラスコへ、ピリジン ( 0 . 16 mL、2 . 0 mmol ) を添加した。次いで、不活性雰囲気下で攪拌しながら、氷浴内で 0 に冷却した。無水トリフルオロ酢酸 ( 0 . 25 mL、1 . 5 mmol ) を混合物へ滴下した。その後、生じた混合物を 0 で 4 時間攪拌した。 $H_2O$  を混合物中へ添加し、次いで、DCM ( 3 × 10 mL ) で抽出した。乾燥させた有機物 ( 硫酸ナトリウム上で ) をろ過し、真空濃縮した。この生成物を更に精製することなく次の段階の合成へと持ち込み、分解を防いだ。乾燥後、黄褐色の油状物を回収した ( 0 . 100 g、0 . 2 mmol )。MS (ESI 陽イオン) m/z : 426 (M + H)。 $C_{19}H_{14}F_3NO_5S$  に対し算出した正確な質量 : 425。

30

## 【0218】

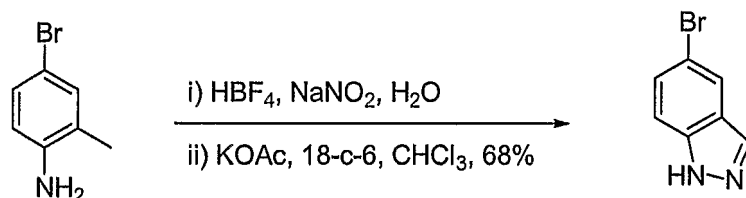
( 3 ) 1 , 4 - ジオキサン ( 3 mL ) 中の 6 - ( 4 - メトキシベンズアミド ) ナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホナート ( 0 . 100 g、0 . 2 mmol ) を入れたマイクロウェーブバイアルへ、イソキノリン - 5 - イルボロン酸 ( 0 . 129 g、0 . 8 mmol )、Fibre cat 触媒 ( 0 . 005 g、5 重量 % )、2 M 炭酸カリウム ( 0 . 50 mL、1 mmol ) を添加した。バイアルの蓋を閉め、CEM マイクロウェーブ中へ、power - max を通して 50 ワットの電力を供給しながら 80 で 10 分間入れた。希釈した混合物を [ DCM ( 2 mL ) 及び水 ( 2 mL ) ] を DCM ( 3 × 10 mL ) で抽出した。乾燥させた有機物 ( 硫酸ナトリウム上で ) をろ過し、真空濃縮した。粗製物を逆相 HPLC から精製した。こうして、黄褐色の非晶質固体の表題生成物 ( 0 . 0023 g、0 . 006 mmol ) を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 405 (M + H)。 $C_{27}H_{20}N_2O_2$  に対し算出した正確な質量 : 404。

40

## 【0219】

50

## 【化50】



## 【0220】

## 5 - プロモ - 1 H - インダゾール

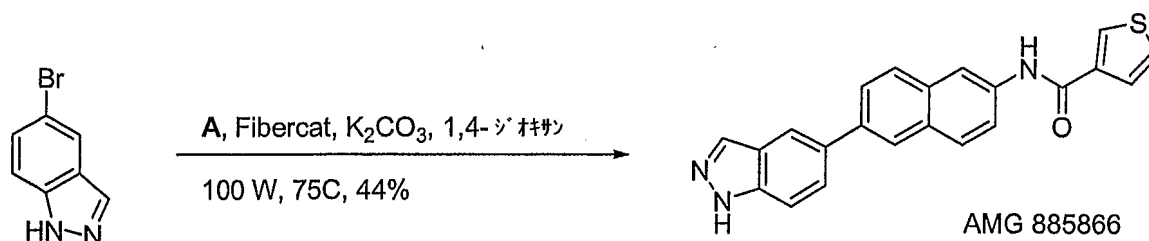
10

氷水浴内で冷却したナグラー反応容器中の水 (12.3 ml) 及び  $\text{HBF}_4$  (水中で 48 重量%、12.3 ml、67 mmol) の混合物へ、4 - プロモ - 2 - メチルアニリン (5.0 g、27 mmol) を添加した。次いで、反応温度を約 10 に維持しながら、水 (3.8 ml) 中の  $\text{NaNO}_2$  (1.85 g、27 mmol) を添加した。15 分後、氷水浴中で再冷却し、プフナー漏斗を通してろ過した。固体を冷 5%  $\text{HBF}_4$  水溶液、冷  $\text{MeOH}$  (20 ml) 及びジエチルエーテル (3 × 10 ml) で洗浄した。固体をプフナー漏斗上で 1 時間乾燥させ、次いで、クロロホルム (250 ml) 中で懸濁した  $\text{KOAc}$  (5.3 g、54 mmol、一晚真空乾燥) 及び 18 - c - 6 (0.35 g、1.3 mmol) を入れたフラスコに添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、ろ過して、固体をクロロホルムで洗浄した。ろ液を水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、水 (250 ml) で希釈した。懸濁液をろ過し、固体をヘキサン (50 ml) 及びジエチルエーテル (50 ml) で洗浄し、収集して、真空乾燥させ、表題化合物 (3.6 g、68%) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 197 ( $M + H$ )。  $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2$  に対し算出した正確な質量: 196。

20

## 【0221】

## 【化51】



30

## 【0222】

## N - (6 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド

40

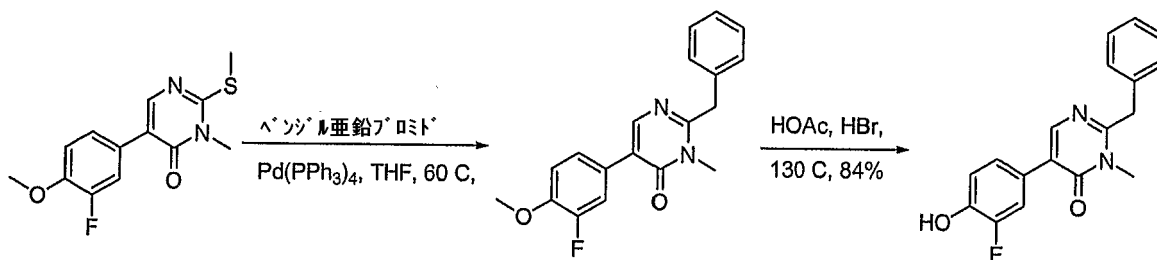
5 - プロモ - 1 H - インダゾール (21 mg、0.087 mmol)、N - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.13 mmol)、Fibrecat パラジウム触媒 (Johnson - Matthey、2.5 mg) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (水中で 2 M、0.25 ml、0.5 mmol) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1, 4 - ジオキサン (2 ml) を添加した。反応管を密閉し、50 ワットで 80 におけるマイクロウェーブ中 (CEM マイクロウェーブ) で 10 分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷まし、2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.25 ml) とともに、Fibrecat パラジウム触媒 (8 mg) を更に添加した。反応物を 100、75 ワットで 10 分間マイクロウェーブ中で加熱し、その後、室温に再度冷ました。続いて、反応物を水及び塩化メチレンで希釈し、有機層を分離して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、塩化メチレンで処理し、沈殿物を得た。この懸濁液をろ過し、固体を収集して、表題化合物 (14 mg、44%) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 370 ( $M + H$ )。

50

C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S に対し算出した正確な質量：369。

【0223】

【化52】



10

【0224】

2 - ベンジル - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - メチルピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン

5 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 10.0 g、36 mmol ) 及び Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 4.5 g、3.9 mmol ) を THF 中で溶解し、ベンジル亜鉛ブロミド ( THF 中 0.5 M、100 ml、49 mmol ) を添加した。反応物を前もって加熱した油浴 ( 60 ) 中で加熱し、2 時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷まし、飽和塩化アンモニウム ( 100 ml ) で急冷し、クロロホルム及び水で希釈した。有機層を分離し、塩水で洗浄して、セライトのパッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、クロロホルム中で溶解して、飽和 EDTA で洗浄した。クロロホルム層を再度分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲルの短プラグを通してろ過し、濃縮して、中間生成物 17 g を得た。

20

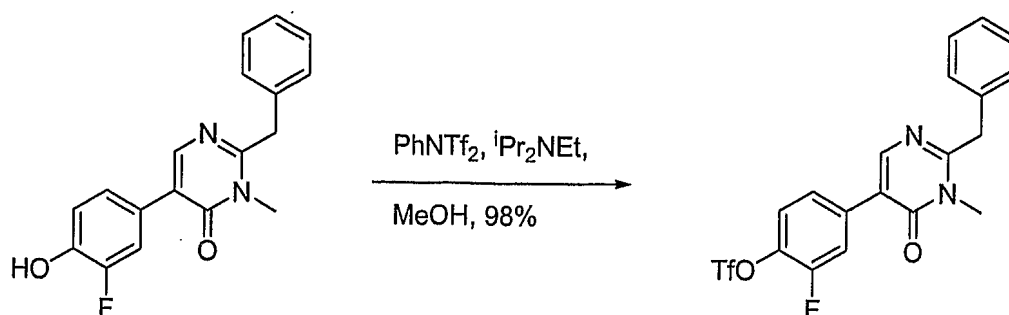
【0225】

この粗製物質 8.5 g を氷 HOAc ( 54 ml ) 及び HBr 水溶液 ( 40%、270 ml ) で処理し、130 で 1.5 時間攪拌した。反応物を熱いうちにすぐにセライトを通してろ過し、ろ液を室温に冷まして、次いで氷水浴中で冷却した。沈殿物をろ過により収集した。この過程を最初の反応から後の物質において繰り返し、収集した全沈殿物は、表題化合物 9.32 g ( 84% ) であった。MS (ESI 陽イオン) m/z : 311 (M + H)。C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に対し算出した正確な質量：310。

30

【0226】

【化53】



40

【0227】

4 - ( 2 - ベンジル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル ) - 2 - フルオロフェニルトリフルオロメタンスルホナート

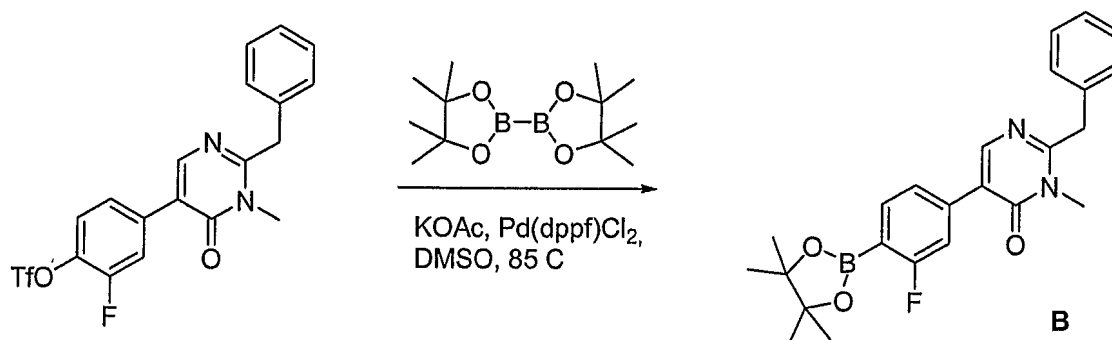
2 - ベンジル - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - メチルピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 100 mg、0.323 mmol ) 及び iPr<sub>2</sub>NEt ( 0.053 ml、0.30 mmol ) を MeOH ( 1.5 ml ) 中で懸濁し、PhNTf<sub>2</sub> ( 173 mg、0.484 mmol ) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。MeOH ( 3 ml ) 中の 2 - ベンジル - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェ

50

ニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン (300 mg) 及び  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.15 ml) 並びに  $\text{PhNTf}_2$  (245 mg) を使用し、同様の反応を行った。1 時間後、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.1 ml) 及び  $\text{PhNTf}_2$  (100 mg) を添加した。攪拌を更に 1 時間続行し、この反応物も濃縮した。両反応物を混合し、ISCO 精製システム (40 g カラム、0 - > 5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) を使用して精製し、表題化合物 (0.53 g、98%) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 443 ( $M+H$ )。  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  に対し算出した正確な質量: 442。

【0228】

【化54】



10

20

【0229】

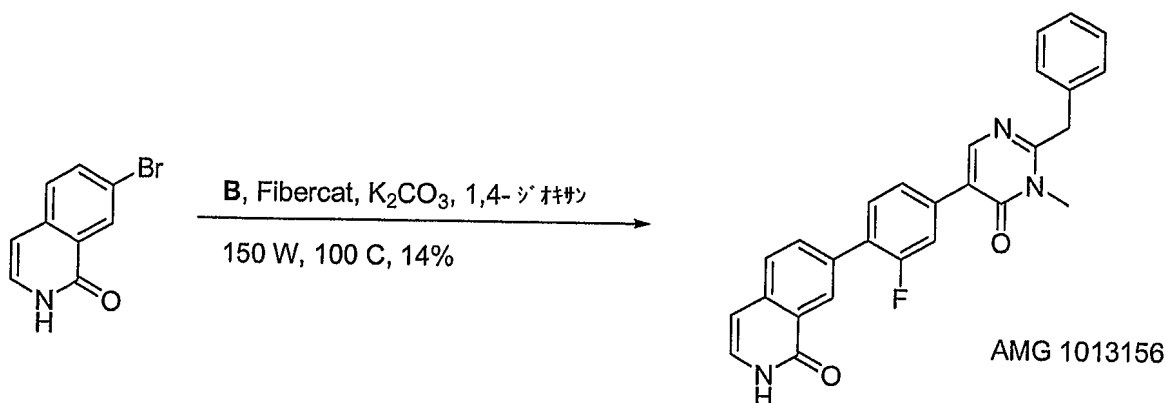
2 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン (B)

4 - (2 - ベンジル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニルトリフルオロメタンスルホナート (330 mg、0.78 mmol)、ビスピナコラートボラン (218 mg、0.86 mmol)、KOAc (230 mg、2.3 mmol) 及び  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (32 mg、0.039 mmol) を DMSO 中で混合し、85 に加熱した。反応物を攪拌し、次いで、室温に冷まして、塩化メチレンで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通してろ過し、濃縮して、粗製のボロン酸エステルをいくつかの対応するボロン酸とともに得た。この混合物を後のスズキカップリングに対し使用した。

30

【0230】

【化55】



40

【0231】

7 - (4 - (2 - ベンジル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) イソキノリン - 1 (2H) - オン

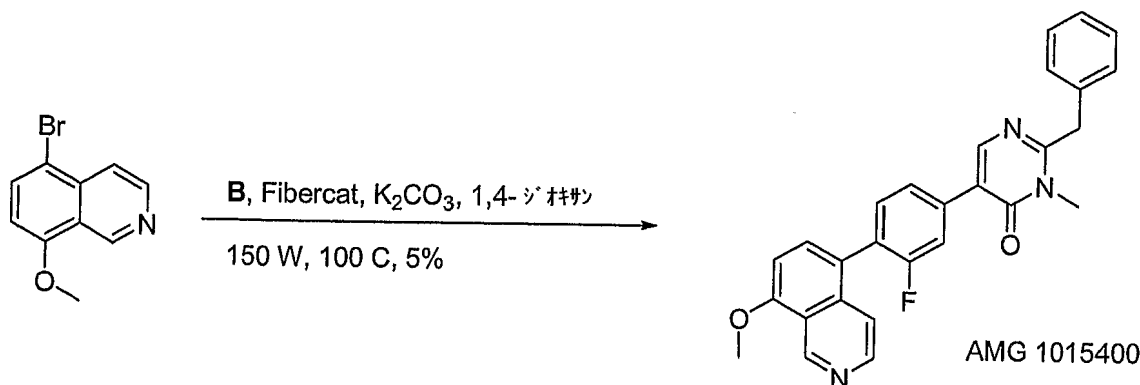
7 - プロモイソキノリン - 1 (2H) - オン (20 mg、0.089 mmol)、N - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナ

50

フタレン - 2 - イル)チオフェン - 3 - カルボキサミド (50 mg)、Fibrecat  
パラジウム触媒 (Johnson - Matthey、8 mg) 及び  $K_2CO_3$  (水中で 2  
M、0.25 ml、0.5 mmol) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4 -  
ジオキサン (2 ml) を添加した。反応管を密閉し、150 ワットで 100 におけるマ  
イクロウェーブ中 (CEM マイクロウェーブ) で 10 分間加熱した。反応物を室温に冷ま  
し、水及びジクロロメタンで希釈した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥さ  
せ、ろ過し、濃縮して、ISCO 精製システム (40 g カラム、0 - > 5% MeOH /  $CH_2Cl_2$ )  
を使用して精製し、表題化合物 (5.5 mg、14%) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 438 (M + H)。 $C_{27}H_{20}FN_3O_2$  に対し算出した正確な  
質量: 437。

【0232】

【化56】



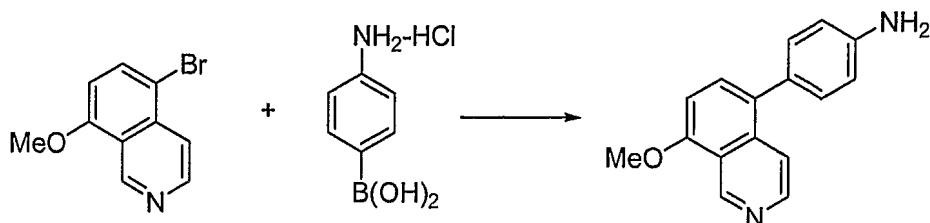
【0233】

2 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル)フェ  
ニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン

5 - ブロモ - 8 - メトキシイソキノリン (56 mg、0.235 mmol)、N - (6 -  
(4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ナフタ  
レン - 2 - イル)チオフェン - 3 - カルボキサミド (~100 mg)、Fibrecat  
パラジウム触媒 (Johnson - Matthey、10 mg) 及び  $K_2CO_3$  (水中で 2  
M、0.25 ml、0.5 mmol) をマイクロウェーブ反応容器中で混合し、1,4 -  
ジオキサン (2 ml) を添加した。反応管を密閉し、150 ワットで 100 におけるマ  
イクロウェーブ中 (CEM マイクロウェーブ) で 10 分間加熱した。反応物を室温に冷  
まし、水及びジクロロメタンで希釈した。有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥  
させ、ろ過し、濃縮して、ISCO 精製システム (40 g カラム、0 - > 5% MeOH /  
 $CH_2Cl_2$ ) を使用して二回精製し、Varian 分取 HPLC (70 分間にわたり、  
0.1% TFA を伴う 1% - 95% MeCN / 水) を使用して一回精製し、対応するフェ  
ノールを約 2 mg 混入した表題化合物 (5 mg、5%) を得た。MS (ESI 陽イオン)  
 $m/z$ : 452 (M + H)。 $C_{28}H_{22}FN_3O_2$  に対し算出した正確な質量: 451。

【0234】

【化57】



【0235】

10

20

30

40

50

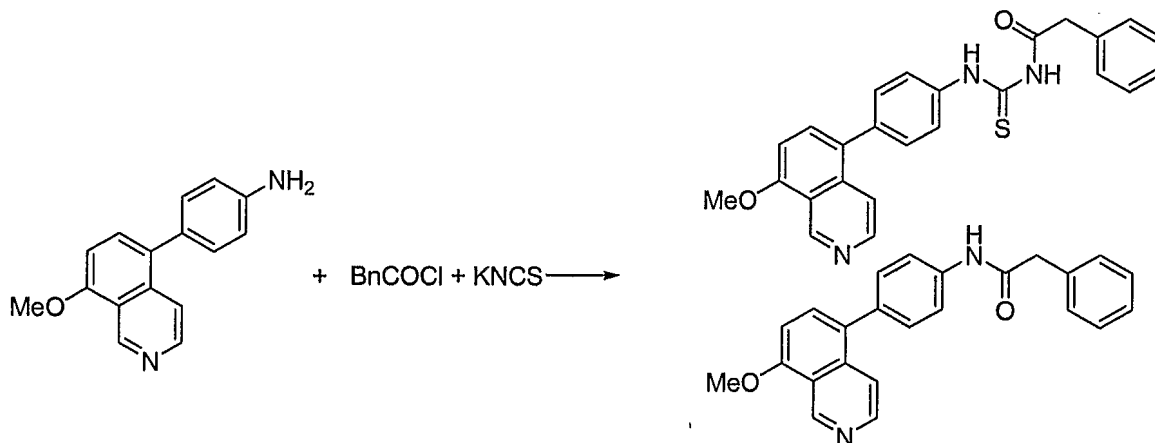
## 4 - ( 5 - メトキシナフタレン - 1 - イル ) ベンゼンアミン

ジオキサン ( 3 m L ) - H<sub>2</sub>O ( 3 m L ) 中の 1 - ブロモ - 5 - メトキシナフタレン ( 3 2 0 m g 、 1 . 3 m m o l ) 及び 4 - アミノフェニルボロン酸 ( H C l 塩、 3 2 0 m g 、 1 . 8 5 m m o l ) の混合物へ、 P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) - ジクロロメタン ( 5 3 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l ) 及び N a<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 5 3 0 m g 、 4 . 2 m m o l ) を添加した。混合物を 1 0 0 に 1 2 時間加熱し、室温に冷ました。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、ジクロロメタン中の 5 % ( M e O H 中の 2 N N H<sub>3</sub> ) を用いたシリカ上で精製し、生成物を黄褐色の固体 ( 3 0 0 m g 、 8 9 % ) として得た。M S ( E S I 陽イオン ) m / z : 2 5 1 ( M + H ) 。

【 0 2 3 6 】

10

【 化 5 8 】



20

【 0 2 3 7 】

1 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - フェニルアセチル ) チオ尿素 ;

N - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 2 - フェニルアセトアミド

M e O H ( 5 m L ) 中の 4 - ( 5 - メトキシナフタレン - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 1 4 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l ) 及び 2 - フェニルアセチルクロリド並びにイソチオシアナートカリウムを M e C N 中で 8 0 にて縮合することにより調製した 2 - フェニルエタノイルイソチオシアナート ( 3 2 0 m g 、 1 . 9 8 m m o l ) の溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を N a H C O<sub>3</sub> ( 水性、 1 0 m L ) で急冷し、ジクロロメタン 3 × 5 m L で抽出した。混合した有機相を N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、ジクロロメタン中の 3 % M e O H を用いたシリカ上で精製し、 1 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - フェニルアセチル ) チオ尿素を黄色の固体 ( 2 5 m g 、 1 1 % ) として得た。M S ( E S I 陽イオン ) m / z : 4 2 8 ( M + H ) 。

30

【 0 2 3 8 】

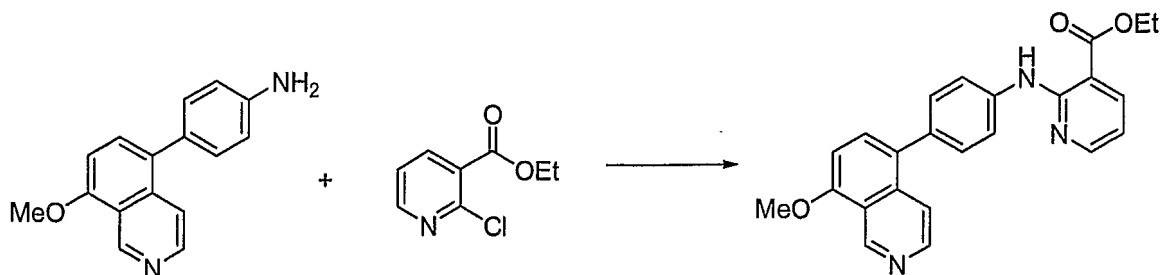
N - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 2 - フェニルアセトアミドを上記の反応から黄色の固体 ( 1 2 2 m g 、 5 9 % ) として単離した。M S ( E S I 陽イオン ) m / z : 3 6 9 ( M + H ) 。

40

【 0 2 3 9 】



## 【化 5 9】



## 【 0 2 4 0 】

10

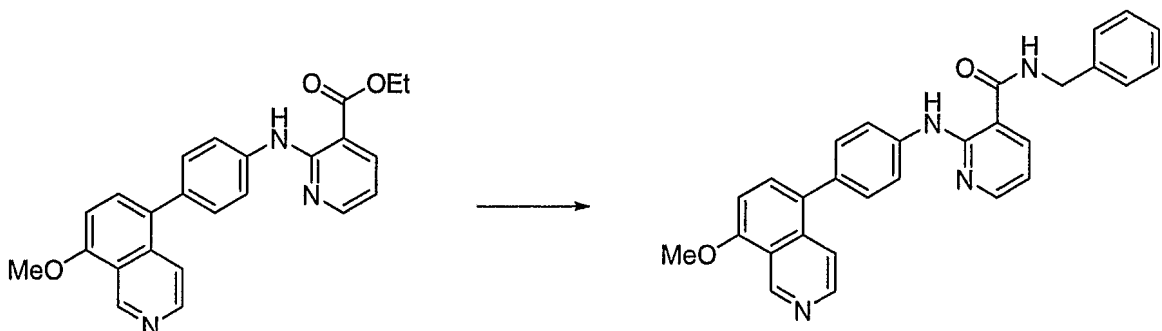
メチル 2 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニルアミノ ) ニコチナート

窒素下において、PhMe ( 3 mL ) 中の 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) ベンゼンアミン ( 690 mg、2.7 mmol )、2 - クロロニコチナート ( 750 mg、4.0 mmol )、Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 30 mg、0.13 mmol )、BINAP ( 107 mg、0.17 mmol ) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 750 mg、5.4 mmol ) の混合物を 110 に 16 時間加熱した。混合物を室温に冷まし、水 ( 10 mL ) で希釈した。スラリーをろ過し、水 ( 3 × 5 mL )、次いで 1 : 1 ヘキサン - EtOAc ( 20 mL ) で洗浄した。生じた固体をエーテル ( 2 × 5 mL )、MeOH ( 5 mL ) 及び EtOAc ( 5 mL ) で更に粉砕し、生成物を黄色の固体 ( 450 mg、41% ) として生成した。MS ( ESI 陽イオン ) m/z : 400 ( M + H )。

20

## 【 0 2 4 1 】

## 【化 6 0】



30

## 【 0 2 4 2 】

N - ベンジル - 2 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニルアミノ ) ニコチンアミド

段階 1 : MeOH ( 5 mL ) 及びジオキサン ( 2 mL ) 中のエチル 2 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニルアミノ ) ニコチナート ( 430 mg、1.08 mmol ) の懸濁液を NaOH ( 1 N、2 mL ) で処理し、混合物を 60 に 2 時間加熱した。混合物を室温に冷まし、セライトのパッドを通してろ過した。ろ液を黄色の固体に濃縮し、この固体を HCl ( 0.2 N ) で pH ~ 7 に中和した。スラリーをろ過し、空気乾燥させ、酸を茶色の固体 ( 430 mg ) として得た。酸を DMF ( 2 mL ) 中のカルボニルジイミダゾール ( 400 mg、2.4 mmol ) と混合した。混合物を 80 に 5 時間加熱し、室温に冷ました。こうして調製したアシルイミダゾールを二等量に分けた。

40

## 【 0 2 4 3 】

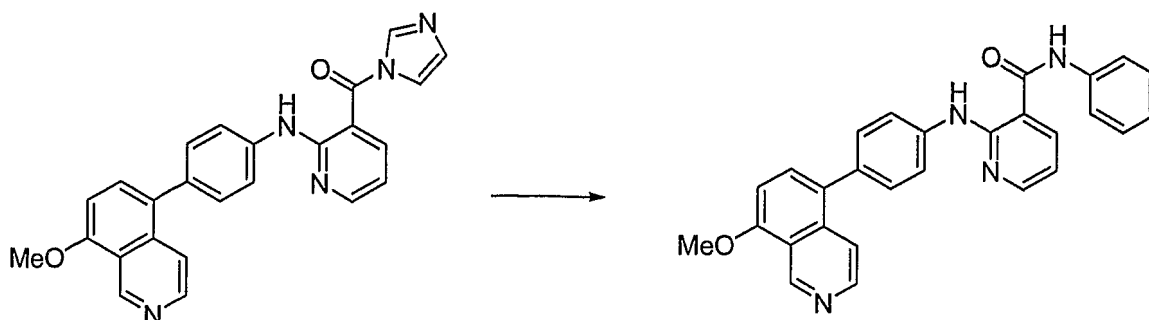
段階 2 : 段階 1 からの酸溶液の一つをベンジルアミン ( 0.5 mL ) で処理した。混合物を室温で 2 日間攪拌し、EtOAc ( 20 mL ) で希釈した。混合物を NaOH ( 1 N、5 mL )、H<sub>2</sub>O ( 5 mL )、塩水 ( 5 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を蒸発し、ジクロロメタン中の 2% ( MeOH 中の 2 N NH<sub>3</sub> ) を用いたシリカ、続いて、ジクロロメタン中の 5% ( MeOH 中の 2 N NH<sub>3</sub> ) を使用する分取 TLC により、生じた固体を精製し、生成物 ( 57 mg、9% ) を得た。MS ( ESI 陽イオン )

50

)  $m/z$  : 461 ( $M+H$ )。

【0244】

【化61】



10

【0245】

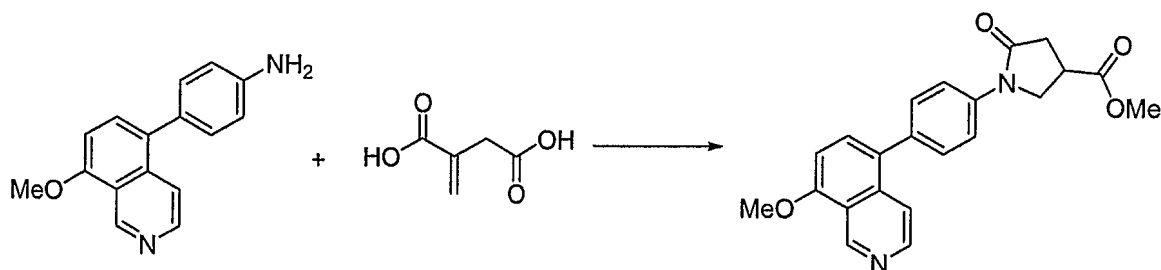
2 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニルアミノ ) - N - フェニルニコチンアミド

アニリン ( 0 . 5 m L ) を用いたすぐ前の反応における段階 2 と同様の反応により、所望の生成物 ( 19 m g 、 3 % ) を得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 447 ( $M+H$ )。

【0246】

【化62】

20



【0247】

メチル 1 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - オキサピロリジン - 3 - カルボキシレート

ジクロロメタン ( 5 m L ) 中の 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) ベンゼンアミン ( 600 m g 、 2 . 4 m m o l ) 及び 2 - メチレンコハク酸 ( 320 m g 、 2 . 4 m m o l ) の混合物を徐々に 100 へと加熱し、一晚続行した。溶解物を室温に冷まし、MeOH - ジクロロメタン ( 1 : 1 、 5 m L ) 中で溶解した。SOCl<sub>2</sub> ( 2 m L ) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン ( 40 m L ) で希釈し、混合物を H<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。EtOAc 中の 1 % ( MeOH 中の 2 N NH<sub>3</sub> ) を用いたシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を白い固体 ( 220 m g 、 24 % ) として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 377 ( $M+H$ )。

30

40

【0248】

## 【化 6 3】



10

## 【 0 2 4 9 】

1 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - オキソ - N - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド

段階 1 : 1 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

ジオキサン ( 2 mL ) 中のメチル 1 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 220 mg、0.58 mmol ) の混合物を NaOH ( 1 N、1 mL ) で処理した。混合物を 80 に 17 時間加熱し、溶媒を蒸発乾固した。MS (ESI 陽イオン) m/z : 363 (M + H)。酸を DMF ( 2 mL ) 中で溶解し、HBTU ( 450 mg、1.25 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 1 mL ) で処理した。溶液を二等量に分け、直接的に使用した。

20

## 【 0 2 5 0 】

段階 2 : 酸溶液をアニリン ( 0.2 mL ) で処理し、反応物を一晩放置した。混合物を NaHCO<sub>3</sub> ( 半飽和、10 mL ) で希釈し、ジクロロメタン ( 3 × 6 mL ) で抽出した。混合した有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。EtOAc 中の 0 - 5 % MeOH を用いたシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を油状物 ( 140 mg ) として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 438 (M + H)。

## 【 0 2 5 1 】

## 【化 6 4】



30

## 【 0 2 5 2 】

N - ベンジル - 1 - ( 4 - ( 8 - メトキシイソキノリン - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド

同様に、上記の段階 2 からの二つ目の酸をベンジルアミン ( 0.2 mL ) で処理し、同様の後処理後、生成物を白い固体 ( 90 mg、70 % ) として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 352 (M + H)。

40

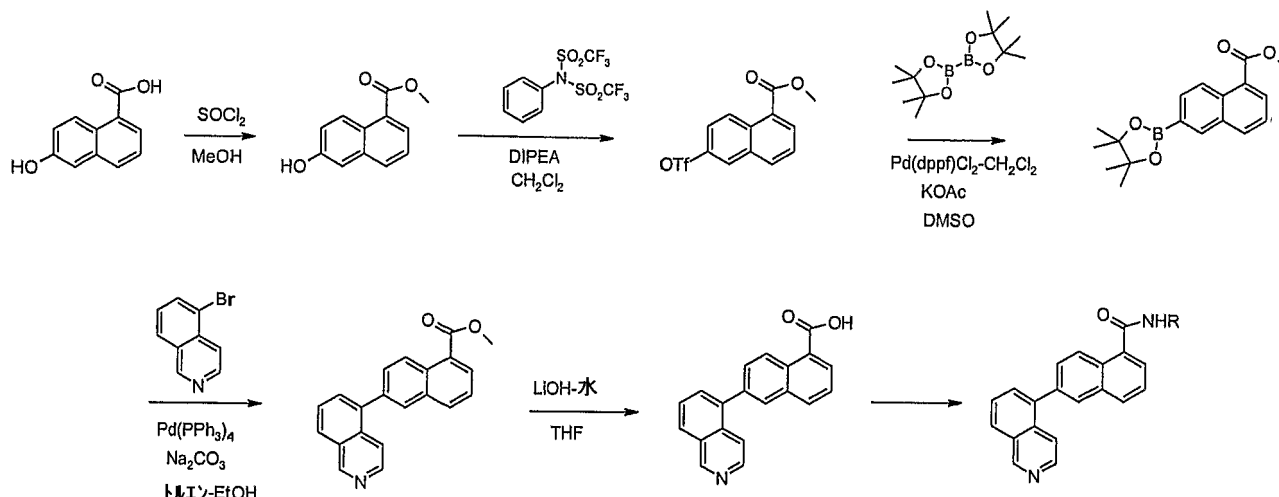
## 【 0 2 5 3 】

( 実施例 33 ~ 39 )

次の一般的方法を使用し、実施例化合物 33 ~ 39 を合成した。

## 【 0 2 5 4 】

## 【化 6 5】



10

## 【0255】

メチル 6 - ヒドロキシ - 1 - ナフトアート

0 にて、MeOH 200 mL 中の 6 - ヒドロキシ - 1 - ナフトエ酸 (6.9 g、37 mmol) の溶液へ、塩化チオニル (3.26 mL) を 5 分間にわたり滴下した。生じた混合物を室温で一晩攪拌し、別の塩化チオニル 2.5 mL を添加して、混合物を室温で攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物を真空乾燥させ、表題化合物 7.49 g を茶色の固体として得た。

20

## 【0256】

メチル 6 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 - ナフトアート

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 mL 中のメチル 6 - ヒドロキシ - 1 - ナフトアート (2.94 g、14.5 mmol) の 0 の溶液へ、ジイソプロピルエチルアミン (6.34 mL、36.37 mmol)、続いて N - フェニルトリフルオロメタン - スルホンイミド (10.39 g、29.09 mmol) を添加した。生じた混合物を室温に温め、一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン - > 4 : 5 : 1 ヘキサン : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - > 4 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ヘキサン)、表題化合物 4.7 g を白い固体として得た。

30

## 【0257】

メチル 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ナフトアート

メチル 6 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 - ナフトアート (2.58 g、7.7 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (2.1 g、8.12 mmol)、酢酸カリウム (2.27 g、23 mmol) を DMSO (36 mL) 中に入れ、次いで、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mg、0.23 mmol) を添加した。混合物を 80 で一晩攪拌し、次いで、室温に冷ました。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、ろ過し、蒸発した。残留物をクロマトグラフィーにより精製し (3 : 1 ヘキサン - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - > 4 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - ヘキサン - > 1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン)、表題化合物 2.2 g を得た。

40

## 【0258】

メチル 6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトアート

メチル 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ナフトアート (2.2 g、7.0 mmol)、5 - プロモイソキノリン (1.33 g、6.3 mmol)、炭酸ナトリウムの 2 M 溶液 (9.6 mL) 及びパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.37 g、0.32 mmol) を、トルエン - EtOH (105 mL - 21 mL) 中、80 で一晩加熱した。溶媒を蒸発し、混合物を酢酸

50

エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、蒸発した。残留物をクロマトグラフィーにより精製し（酢酸エチル - ヘキサン 10 : 90 - > 20 : 80 - > 30 : 70 - > 40 : 60 - > 60 - 40）、表題化合物 1.4 g を灰白色の固体として得た。

【0259】

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトエ酸

THF (445 mL) 中のメチル 6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトアート (1.4 g、4.4 mmol) の溶液へ、1N LiOH (89 mL) を添加し、生じた混合物を室温で攪拌した。混合物を少量の水性容積に濃縮し、濃 HCl を用いて pH 5 に酸性化した。固体をろ過により単離し、少量の水で洗浄して、真空下で一晩乾燥させ、表題化合物 1.65 g を得た。

10

【0260】

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトイルクロリド

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトエ酸 (0.123 g、0.4 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) 中で懸濁し、塩化オキサリル (0.036 mL、0.4 mmol) を添加し、続いて DMF を一滴添加えた。生じた混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発して、固体を得た。個体を真空乾燥させた。

【0261】

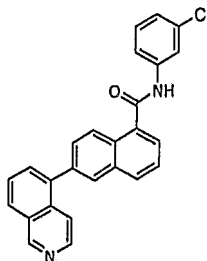
調製 1

N - (4 - クロロフェニル) - 6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトアミド

20

【0262】

【化 66】



30

【0263】

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトイルクロリド (0.85 g、0.27 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 中で懸濁し、トリエチルアミン (0.057 mL、0.4 mmol) を添加し、続いて 4 - クロロアニリン (33 mg、0.26 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、DMF 0.1 mL を添加して、混合物を更に 72 時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を添加し、混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機相を乾燥させ、ろ過し、蒸発した。残留物を分取プレートにより精製し（酢酸エチル）、白い固体を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 409 (M + H)。C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O に対し算出した正確な質量 : 408。

【0264】

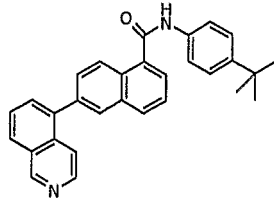
40

(実施例 33)

N - (4 - tert - ブチルフェニル) - 6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトアミド

【0265】

## 【化 6 7】



## 【0266】

N - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル ) - 6 - ( イソキノリン - 5 - イル ) - 1 - ナフトアミドを調製 1 と同様に調製し、表題化合物を固体として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 431.2 (M + H)。C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O に対し算出した正確な質量 : 430。

10

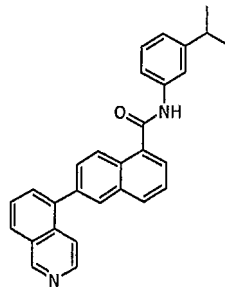
## 【0267】

( 実施例 3 4 )

N - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 6 - ( イソキノリン - 5 - イル ) - 1 - ナフトアミド

## 【0268】

## 【化 6 8】



20

## 【0269】

N - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 6 - ( イソキノリン - 5 - イル ) - 1 - ナフトアミドを調製 1 と同様に調製し、表題化合物を固体として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 417 (M + H)。C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O に対し算出した正確な質量 : 416。

30

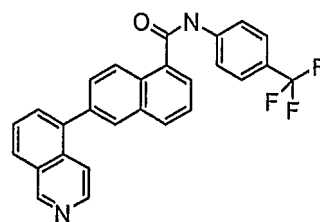
## 【0270】

( 実施例 3 5 )

6 - ( イソキノリン - 5 - イル ) - N - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ナフトアミド

## 【0271】

## 【化 6 9】



40

## 【0272】

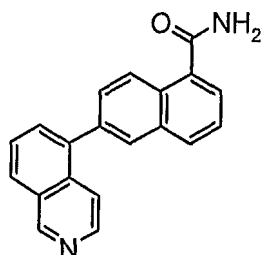
6 - ( イソキノリン - 5 - イル ) - N - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ナフトアミドを調製 1 と同様に調製し、表題化合物を固体として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$  : 443 (M + H)。C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O に対し算出した正確な質量 : 442。

## 【0273】

( 実施例 3 6 )

50

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトアミド  
 【0274】  
 【化70】



10

【0275】

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトエ酸 (0.86 mg、0.29 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中で懸濁し、塩化オキサリル (0.038 mL、0.4 mmol) を添加し、続いて DMF を一滴加えた。混合物を室温で 3 時攪拌し、溶媒を蒸発して、残留物を真空乾燥させた。

【0276】

粗製の酸クロリドをジオキサン中の  $\text{NH}_3$  溶液内で溶解し、室温で攪拌した。溶媒を蒸発し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液を添加して、混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、次いで酢酸エチルで抽出した。残留物を分取プレートにより精製し (5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、表題化合物を固体として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 299 (M + H)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  に対し算出した正確な質量: 298。

20

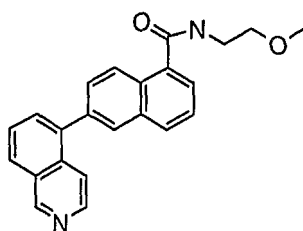
【0277】

(実施例 37)

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - N - (メトキシメチル) - 1 - ナフトアミド:

【0278】

【化71】



30

【0279】

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - N - (メトキシメチル) - 1 - ナフトアミドを調製 V と同様に調製し、表題化合物を固体として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 357 (M + H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  に対し算出した正確な質量: 356。

【0280】

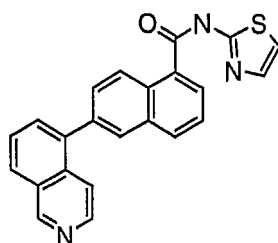
(実施例 38)

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) - 1 - ナフトアミド

40

【0281】

【化72】



50

## 【0282】

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ナフトエ酸 (55 mg、0.18 mmol)、2 - アミノチアゾール (24 mg、0.23 mmol)、DIPEA (0.048 mL、0.27 mmol) 及び HATU (0.1 g、0.27 mmol) を  $\text{CHCl}_3$  (1 mL) 中で室温にて一晩攪拌した。形成した固体をろ過し、 $\text{CHCl}_3$ 、MeOHですすぎ、真空乾燥させ、表題化合物を固体として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 382 ( $M+H$ )。  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$  に対し算出した正確な質量: 381。

## 【0283】

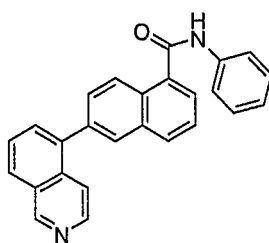
(実施例 39)

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - N - フェニル - 1 - ナフトアミド

10

## 【0284】

## 【化 73】



20

## 【0285】

6 - (イソキノリン - 5 - イル) - N - フェニル - 1 - ナフトアミドを調製 V I I と同様に調製し、表題化合物を灰白色の固体として得た。MS (ESI 陽イオン)  $m/z$ : 375 ( $M+H$ )。  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  に対し算出した正確な質量: 374。

## 【0286】

生物学的検査

Lck、VEGFR 及び / 又は HGF 関連活性の阻害薬としての本発明の化合物の有効性を次のとおり示す。

## 【0287】

c - Met 受容体アッセイ

30

c - Met キナーゼドメインのクローニング、発現及び精製

順方向プライマー 5' - AT T G A C G G A T C C A T G C T A A A T C C A G A G C T G G T C C A G G C A - 3' (配列番号 1) 及び逆方向プライマー 5' - A C A A C A G A A T T C A A T A C G G A G C G A C A C A T T T T T A C G T T - 3' (配列番号 2) を使用して、c - Met の残基 1058 ないし 1365 (c - Met キナーゼドメイン) をカバーする PCR 産物を、ヒト肝臓 Quick Clone (商標) cDNA (Invitrogen) から生成する。標準的な分子生物学的技術を使用して、(多重クローニング部位のすぐ上流の S. ジャポニカム (japonicum) グルタチオン S - トランスフェラーゼに関する遺伝子を内部に有する) 改変された pFastBac1 発現ベクターへ前記 PCR 産物をクローニングする。BacToBac (商標) システム (Invitrogen) を使用して、GST - cMet キナーゼドメイン融合 (GST - Met) 遺伝子を、完全長バキュロウイルス DNA へ導入する。27 で、High5 細胞を組換えバキュロウイルスで 72 時間感染させる。感染した細胞を遠心分離により回収し、ペレットを - 80 で保存する。緩衝液 A (50 mM HEPES、pH 8.0、0.25 M NaCl、10 mM 2 - メルカプトエタノール、10% (w/v) グリセロール、0.5% (v/v) プロテアーゼ阻害薬カクテル (Sigma P8340)) 中でペレットを再懸濁し、4 で均一になるまで攪拌し、10,000 psi での顕微溶液化 (Microfluidics) により、細胞を粉砕する。得られた溶解液を 50,000 × g、4 で 90 分間遠心分離し、バッチ法によって、上清をグルタチオンセファロース (商標) 4B (Amersham) 10 mL へ吸着させる。スラリーを 4 で一晩穏やかに振

40

50



動させる。グルタチオン樹脂を遠心分離により回収し、バッチ法によって40 mL 緩衝液で3回洗浄する。樹脂を緩衝液B (0.1 M NaCl、より少量のプロテアーゼ阻害薬に調整した緩衝液A) で3回洗浄する。25 mM還元型グルタチオンを含有する緩衝液Bでタンパク質を溶出する。溶出した画分をSDS-PAGEにより分析し、10 mL未滿に濃縮する(約10 mg/総タンパク質mL)。緩衝液C (25 mMトリス、pH 7.5、0.1 M NaCl、10 mM 2-メルカプトエタノール、10%グリセロール) 中のSuperdex (商標) 200 (Amersham) サイズ排除クロマトグラフィーによって、濃縮したタンパク質を分離する。画分をSDS-PAGEにより分析し、適切な画分をプールし、約1 mg/mLに濃縮する。タンパク質を一定分量に分注し、-80で保存する。

10

## 【0288】

バキュロウイルス細胞からのヒトGST-cMETの代替的な精製

溶解緩衝液 (50 mM HEPES、pH 8.0、0.25 M NaCl、5 mMメルカプトエタノール、10%グリセロール+Complete Protease Inhibitors (Roche (10019600番))、50 mL緩衝液あたり1錠剤) の5x (容積/重量) 中にバキュロウイルス細胞を破碎する。Beckman超遠心Ti45ローター中で、100,000xg (29,300 rpm) で、溶解した細胞懸濁液を1時間遠心分離する。Amersham Biosciences製グルタチオンセファロース4B (27-4574-01番) 10 mLとともに上清を温置する。冷温室(約8) の中で温置を一晚実施する。樹脂及び上清を適切な大きさの使い捨てカラム中に注入し、流出する上清を回収する。溶解緩衝液10カラム容積(100 mL) で樹脂を洗浄する。溶解緩衝液中の10 mMグルタチオン (Sigma G-4251番) 45 mLでGST-cMETを溶出する。溶出物を15 mL画分として回収する。溶出画分の一定量をSDS-PAGE (12%トリスグリシンゲル、Invitrogen、EC6005BOX番) で泳動する。ゲルを0.25%クーマシーブルー染色で染色する。GST-cMETを有する画分をVivaspin 20 mL濃縮装置 (VS2002番; 分子量10,000カットオフ) で2.0 mL未滿の最終容積に濃縮する。25 mMトリス、pH 7.5、100 mM NaCl、10 mMメルカプトエタノール、10%グリセロールで平衡化したSuperdex 75 16/60カラム (Amersham Biosciences 17-1068-01番) へ、濃縮したGST-cMET溶液を適用する。上述の緩衝液の均一濃度の使用でGST-cMETを溶出し、溶出物を1.0 mL画分中に回収する。有意なOD<sub>280</sub>読み取りを有する画分を、別の12%トリスグリシンゲルで泳動する。GST-cMETを有するピークチューブをプールし、ブランク緩衝液として上に列挙されるカラム緩衝液でOD<sub>280</sub>を読み取る。

20

30

## 【0289】

タンパク質を室温で3時間、次のものとともに温置することによって、精製されたGST-cMETのリン酸化を実施する。

## 【0290】

最終濃度

- |  |                   |
|--|-------------------|
| a) 100 mM ATP (Sigma A7699番)               | 25 mM             |
| b) 1.0 M MgCl <sub>2</sub> (Sigma M-0250番) | 100 mM            |
| c) 200 mM オルトパナジン酸ナトリウム (Sigma S-6508番)    | 15 mM             |
| d) 1.0 M トリス-HCl、pH 7.00 (自家製)             | 50 mM             |
| e) H <sub>2</sub> O f) GST-cMET            | 0.2 ないし 0.5 mg/mL |

40

## 【0291】

温置の後、Vivaspin 20 mL濃縮装置中で溶液を2.00 mL未滿の容積に濃縮する。再平衡化の後、上で使用された同一のSuperdex 75 16/60カラムへ溶液を適用する。GST-cMETを上述のとおり溶出する。クロマトグラム上の溶出された第一ピークに対応する溶出画分を上述のとおり、12%トリスグリシンゲルで泳動し、GST-cMETを有する画分を同定する。画分をプールし、ブランクとして使用

50

されるカラム緩衝液でOD<sub>280</sub>を読み取る。

【0292】

キナーゼ反応緩衝液を次のとおり調製する。

【0293】

【表2】

1 L当り			
60 mM HEPES pH 7.4	1 M 原液	16.7 X	60 mL
50 mM NaCl	5 M 原液	100 X	10 mL
20 mM MgCl <sub>2</sub>	1 M 原液	50 X	20 mL
5 mM MnCl <sub>2</sub>	1 M 原液	200 X	5 mL

10

【0294】

アッセイを実施するとき、次のものを新たに添加する。

【0295】

【表3】

2 mM DTT	1 M 原液	500 X
0.05 % BSA	5 % 原液	100 X
0.1 mM Na <sub>3</sub> VO <sub>4</sub>	0.1 M 原液	1000 X

20

【0296】

HTRF緩衝液は、次のものを含有する。

【0297】

50 mM トリス - HCl (pH 7.5)、100 mM NaCl、0.1 % BSA、0.05 % Tween 20、5 mM EDTA

SA-APC (PJ25S Phycolink Streptavidin-All  
ophycocyanin Conjugate, Prozyme Inc.) 及び Eu-PT66 (Eu-W1024 標識した抗ホスホチロシン抗体PT66、AD0069  
、ロット168465、Perkin-Elmer Inc.) を新たに添加し、次最終濃度に到達する。

30

【0298】

終濃度 0.1 nM Eu-PT66

終濃度 11 nM SA-APC

【0299】

方法：

1. キナーゼ緩衝液中でGST-cMet (P) 酵素を次のとおり希釈する。8 nM GST-cMet (P) 作業溶液を調製する (7.32 μM を 8 nM に、915 倍濃度、10 μL を 9.15 mL に)。96 ウェル透明プレート [Costar 3365 番] において、11 個の列中に 100 μL を添加し、1つの列中に 100 μL のキナーゼ反応緩衝液のみを添加する。

40

【0300】

2. アッセイプレート調製：

Biomek FX を使用して、10 μL の 8 nM GST-cMet (P) 酵素、48.4 μL のキナーゼ反応緩衝液、1.6 μL (DMSO 中の) 化合物 (10 mM、1 mM 及び 0.1 mM での出発濃度、10 個の検査地点に到達するための連続希釈 1:3) を 96 ウェルコスター透明プレート [Costar 3365 番] 中に転移し、幾度も混合する。次に、前記プレートを室温で 30 分間温置する。

【0301】

50

3. キナーゼ反応緩衝液中でガストリン及びATP作業溶液を次のとおり調製する。4  $\mu\text{M}$  ガストリン及び16  $\mu\text{M}$  ATP作業溶液を調製する。

【0302】

【表4】

		10 mL当り
ガストリン 4 $\mu\text{M}$ 原液	(500 $\mu\text{M}$ を 4 $\mu\text{M}$ に、125倍)	80 $\mu\text{L}$
ATP 16 $\mu\text{M}$ 原液	(1000 $\mu\text{M}$ を 16 $\mu\text{M}$ に、62.5倍)	160 $\mu\text{L}$

【0303】

10

Biomek FXを使用して、20  $\mu\text{L}$  ATP及びガストリン作業溶液を前記アッセイプレートへ添加して反応を開始させ、前記プレートを室温で1時間温置する。

【0304】

4. 黒プレート [Costar 3356番] 中の80  $\mu\text{L}$  のHTRF緩衝液中に5  $\mu\text{L}$  反応生成物を1時間の温置終了時に転移させ、30分間の温置の後、Discoverで読み取る。

【0305】

アッセイ条件の要約：

$K_M$  ATP\* - 6  $\mu\text{M}$

[ATP] - 4  $\mu\text{M}$

20

$K_M$  ガストリン / p (EY) - 3.8  $\mu\text{M}$

[ガストリン] - 1  $\mu\text{M}$

[酵素] - 1 nM

HTRF /  $^{33}\text{P}$  標識及びHTRF法によって、多様な酵素に関する $K_M$  ATP、 $K_M$  ガストリンを測定した。

【0306】

c-Met細胞ベースの自己リン酸化アッセイ

ヒトPC3細胞及びマウスCT26細胞は、ATCCから得られ、利用可能である。RPMI 1640、ペニシリン/ストレプトマイシン/グルタミン (1倍濃度) 及び5% FBSを含有する増殖培地中で細胞を培養した。ウェルあたり培地中の $2 \times 10^4$  個の細胞を96ウェルプレート中に播種し、37℃で一晩温置した。増殖培地を基本培地 (DMEM低グルコース+0.1% BSA、ウェルあたり120  $\mu\text{L}$ ) と37℃で16時間置換することによって、細胞を血清飢餓状態にした。100% DMSO中の化合物 (1 mM及び0.2 mMの何れか) を96ウェルプレート上で3333倍連続希釈 (1:3) し、DMSOで第1列から第11列まで1:3に希釈した (第6列及び第12列は、化合物を受容しない)。96ウェルプレート中で、化合物試料 (ウェルあたり2.4  $\mu\text{L}$ ) を基本培地 (240  $\mu\text{L}$ ) で希釈した。基本培地 (GIBCO、DMEM 11885-076) で1回洗浄した後、化合物溶液を添加した (100  $\mu\text{L}$ )。細胞を37℃で1時間温置した。CHO-HGFの (2 mg/mL) 溶液 (7.5  $\mu\text{L}$ ) を30 mL基本培地で希釈し、500 ng/mL最終濃度を提供した。このHGF含有培地 (120  $\mu\text{L}$ ) を96ウェルプレートへ転移させた。化合物 (1.2  $\mu\text{L}$ ) をHGF含有培地へ添加し、十分に混合した。培地/HGF/化合物の混合物 (100  $\mu\text{L}$ ) を細胞へ添加した (HGF終濃度 - 250 ng/mL) 後、37℃で10分間温置した。1%トリトンX-100、50 mMトリリス pH 8.0、100 mM NaCl、プロテアーゼ阻害薬 (Sigma、P-8340番) 200  $\mu\text{L}$ 、Rocheプロテアーゼ阻害薬 (Complete、1-697-498番) 2錠剤、ホスファターゼ阻害薬 II (Sigma、P-5726番) 200  $\mu\text{L}$ 、及び (900  $\mu\text{L}$  PBS、100  $\mu\text{L}$  の300 mM NaVO<sub>3</sub>、6  $\mu\text{L}$  のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ストック) を含有し、室温で15分間攪拌した) バナジン酸ナトリウム溶液 (90  $\mu\text{L}$ ) を含有する細胞溶解緩衝液 (20 mL) を調製した。氷冷1倍濃度PBS (GIBCO、14190-136番) で細胞を1回洗浄した後、溶解緩衝液 (60  $\mu\text{L}$ ) を

30

40

50

添加し、細胞を氷上で20分間温置した。

#### 【0307】

I G E Nアッセイを次のとおり実施した。室温で30分間回転させることによって、 $100\mu\text{g}/\text{mL} + 360\mu\text{L}$  ビーズ (I G E N 10029番 +  $5.4\mu\text{L}$  緩衝液 - P B S / 1 % B S A / 0.1 % T w e e n 20) で、ビオチン化抗ヒトH G F R ( $240\mu\text{L}$  抗ヒト - H G F R (R & Dシステム、B A F 527又はB A F 328)) とともにD y n a b e a d s M - 280ストレプトアビジンビーズをプレ温置した。抗体ビーズ ( $25\mu\text{L}$ ) を96ウェルプレートへ転移させた。細胞溶解溶液 ( $25\mu\text{L}$ ) を転移させ添加し、プレートを室温で1時間振盪した。抗ホスホチロシン4 G 1 0 (U p s t a t e 05 - 321) ( $19.7\mu\text{L}$  抗体 +  $6\text{mL}$   $1\times$  P B S) ( $12.5\mu\text{L}$ ) を各ウェルへ添加した後、室温で1時間温置した。抗マウスI g G O R I - T a g (O R I G E N 110087番) ( $24\mu\text{L}$  抗体 +  $6\text{mL}$  緩衝液) ( $12.5\mu\text{L}$ ) を各ウェルへ添加した後、室温で30分間温置した。 $1\times$  P B S ( $175\mu\text{L}$ ) を各ウェルへ添加し、電気化学発光をI G E N M 8により読み取った。X L F i t中の4 - パラメータ適合式を使用して、生データを分析した。次に、G r a f i tソフトウェアを使用して、 $IC_{50}$  値を測定する。実施例3ないし4、9、25ないし27、37ないし38、41、85、91ないし93、87ないし88、90、107ないし108、111、114ないし115及び133は、 $IC_{50}$  値が $1.0\mu\text{M}$ 未満のP C 3細胞の活性を呈した。実施例1、3ないし4、9、25ないし27、38、40、46、50ないし51、53ないし54、64、66、70、73、76、85、88ないし91、92ないし93、87ないし90、104ないし105、107及び109ないし111は、 $IC_{50}$  値が $1.0\mu\text{M}$ 未満であるC T 26細胞の活性を呈した。

10

20

#### 【0308】

##### H U V E C 増殖アッセイ

ヒト臍帯静脈上皮細胞を、ドナーのプールから回収した凍結保存細胞として、C l o n e t i c s , I n c . から購入する。これらの細胞を継代1回目において解凍し、継代2又は3回目までE B M - 2完全培地中で増量する。前記細胞をトリプシン処理し、D M E M + 10 % F B S + 抗生物質中で洗浄し、 $1000\text{rpm}$ で10分間スピンする。細胞の遠心分離前に、細胞計数のため、少量を回収する。遠心分離後、培地を廃棄し、D M E M + 10 % F B S + 抗生物質の適切な容積中に細胞を再懸濁して $3\times 10^5$  個 /  $\text{mL}$  の濃度に到達させる。別の細胞計数を実施して、細胞濃度を確認にする。細胞をD M E M + 10 % F B S + 抗生物質中に $3\times 10^4$  個 /  $\text{mL}$  に希釈し、細胞 $100\mu\text{L}$  を96ウェルプレートへ添加する。37 で22時間、細胞を温置する。

30

#### 【0309】

温置期間の完了前に、化合物の希釈物を調製する。所望の最終濃度よりも400倍高い濃度で、5地点の5倍連続希釈をD M S O中で調製する。合計 $1\text{mL}$  のD M E M + 10 % F B S + 抗生物質 ( $400$  倍希釈) 中で、各化合物の希釈物 $2.5\mu\text{L}$  をさらに希釈する。 $0.25\%$  D M S Oを含有する培地も $0\mu\text{M}$  化合物試料に関して調製する。22時間の時点で、培地を細胞から除去し、各化合物の希釈物 $100\mu\text{L}$  を添加する。37 で2ないし3時間、細胞を温置する。

40

#### 【0310】

化合物のプレ温置期間の間、成長因子を適切な濃度に希釈する。次の濃度すなわち50、10、2、0.4、0.08、及び $0\text{ng}/\text{mL}$  のV E G F又はb F G Fの何れかを含有するD M E M + 10 % F B S + 抗生物質の溶液を調製する。各 $10\mu\text{L}$  を細胞へ添加する ( $110\mu\text{L}$  最終容積) ため、化合物処理された細胞に関し、それぞれ $50\text{ng}/\text{mL}$  又は $20\text{ng}/\text{mL}$  最終濃度に対して $550\text{ng}/\text{mL}$  のV E G F溶液又は $220\text{ng}/\text{mL}$  のb F G F溶液を調製する。化合物を添加した後の適切な時間に、成長因子を添加する。プレートの1セットへV E G Fを添加する一方、プレートの別のセットへb F G Fを添加する。成長因子対照曲線に関し、プレート1及び2のウェルB 4ないしG 6の培地を、変動する濃度 ( $50$  ないし $0\text{ng}/\text{mL}$ ) のV E G F又はb F G Fを含有する培地と置

50

換する。細胞を37℃でさらに72時間温置する。

【0311】

72時間の温置期間の完了時に、培地を除去し、細胞をPBSで2回洗浄する。PBSによる2回目の洗浄後、プレートを穏やかに叩いて過剰のPBSを除去し、-70℃で少なくとも30分間、細胞を放置する。細胞を解凍し、製造者の勧告に従って、CyQuant 蛍光染色 (Molecular Probes C-7026) を使用して分析する。485nm/530nm (励起/発光) で、Victor/Wallac 1420 ワークステーション上でプレートを読み取る。XLFit 中の4-パラメータ適合式を使用して、生データを回収及び分析する。次に、IC<sub>50</sub> 値を測定する。

【0312】

実施例114ないし117及び120ないし121は、500nMを下回るレベルで、VEGFにより刺激されるHUVEC増殖を阻害する。

【0313】

ラット角膜血管新生マイクロポケットモデル

生存中の局面：

体重約250gの雌スプライングドリーラットを5つの処理群のうちの1つへ無作為に割り当てた。媒体又は化合物による前処理を、手術の24時間前に経口投与し、さらに7日間、1日1回続行した。手術の当日、(2.5L/分酸素+5%イソフルオランを送達する)イソフルオランガスチャンバー中で、ラットを一時的に麻酔した。次に、動物の口内にオソスコプ (othoscope) を配置し、声帯を可視化した。声帯間に先の丸いワイヤを進行させ、気管内テフロン (登録商標) チューブ (Small Parts Inc. TFE 標準 Wall R-SWTT-18) の配置のための誘導体として使用した。容積により調節される換気装置 (Harvard Apparatus, Inc. 683モデル) を気管内チューブに接続し、酸素と3%イソフルオランとの混合物を送達した。深麻酔を達成させるに際し、頬髭を短く切断し、眼の周り及び眼をBetadine 石鹸で穏やかに洗浄し、滅菌塩類溶液ですすいだ。プロバラカインHCl点眼局所麻酔溶液 (0.5%) (Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL) 1ないし2滴で角膜を灌注した。次に、ラットを手術用顕微鏡下に配置し、角膜表面に焦点を合わせた。ダイヤモンド刃のナイフを使用して、角膜の正中線上に垂直方向の切開部を作製した。細鋏を使用して、角膜実質の結合組織層を分離することによってポケットを作製し、眼の角膜縁に向けてトンネルを作製した。ポケットの尖部と角膜縁との間の距離は、約1.5mmであった。ポケットが作製された後、浸漬しておいたニトロセルロース平板フィルター (Gelman Sciences, Ann Arbor MI.) をポケットの縁の下に挿入した。この外科的手法を両眼に実施した。rHu-bFGFに浸漬した平板を右眼に配置し、rHu-VEGFに浸漬した平板を左眼に配置した。媒体に浸漬した平板を両眼に配置した。角膜縁血管から望ましい距離にある位置へ平板を押し込んだ。点眼抗生物質軟膏を眼に適用して、乾燥及び感染を予防した。7日後、CO<sub>2</sub> 窒息によりラットを安楽死させ、眼球除去した。眼の網膜半球に窓をつけ、固定を容易にし、眼をホルマリン中に一晚配置した。

【0314】

死後の局面：

固定の24時間後、細鉗子及び剃刀刃を使用して、関心対象の角膜領域を眼から摘出した。網膜半球を整え、レンズを抽出及び廃棄した。角膜ドームを二分し、余剰な角膜を切除した。次に、虹彩、結膜及び結合した角膜縁腺を注意深く裂いた。最終的な切断をして、平板、角膜縁、及び血管新生の全領域を含有する3×3mmの正方形を作製した。

【0315】

全体画像の記録：

Nikon SMZ-U 立体顕微鏡 (A.G. Heinz, Irvine CA) 上に装着した Sony Catseye DKC5000 カメラ (A.G. Heinz) を使用して、角膜標本をデジタル写真撮影した。

10

20

30

40

50

蒸留水中に角膜を水浸し、約 5 . 0 直径の拡大率での透視を介して写真撮影した。

【 0 3 1 6 】

画像分析：

整形後の全マウント角膜から回収したデジタル顕微鏡写真を使用して、数値的な終了点を得て、Metamorph画像分析システム(Universal Imaging Corporation, West Chester PA)上での画像分析のために使用した。3つの測定結果、すなわち、角膜縁からの平板配置距離、平板配置距離の中間点で2 . 0 mmの垂直線と交差する血管数、及び閾値によって決定される拡散の%血管面積を得た。

【 0 3 1 7 】

一般的な製剤：

PBS媒体中の0 . 1 % BSA : BSA 0 . 0 2 5 gを1倍濃度の滅菌済みリン酸緩衝塩類溶液25 . 0 mLへ添加し、完全に溶解するまで穏やかに振盪し、0 . 2  $\mu$ Mでろ過した。個々の1 . 0 mL試料を25個の単回使用バイアル中に分注し、使用時まで-20で保存した。rHu-bFGF平板に関して、この0 . 1 % BSA溶液のバイアルを室温で解凍させた。解凍したら、DTTの100 mMストック溶液10  $\mu$ Lを1 mL BSAバイアルへ添加して、0 . 1 % BSA中の1 mM DTT最終濃度とした。

【 0 3 1 8 】

rHu-VEGF希釈：

平板インプラント手術前に、上述の0 . 1 % BSA媒体23 . 8  $\mu$ Lを、凍結乾燥した10  $\mu$ gのrHu-VEGFバイアルへ添加し、10  $\mu$ M最終濃度を生じた。

【 0 3 1 9 】

rHu-bFGF : 180 ng /  $\mu$ Lのストック濃度 : R & D rHu-bFGF : 上述の適切な媒体139  $\mu$ Lを25  $\mu$ gバイアルの凍結乾燥バイアルへ添加した。[180 ng /  $\mu$ L]ストックバイアルの13 . 3  $\mu$ L及び媒体26 . 6  $\mu$ Lを添加して、3 . 75  $\mu$ M濃度最終濃度を生じた。

【 0 3 2 0 】

ニトロセルロース平板調製：

20ゲージの針の先を正方形に切断し、エメリー紙で面取りし、穿孔を作製した。次に、この先を使用して、ニトロセルロースフィルター紙シート(Gelman Sciences)から直径約0 . 5 mmの平板を切断した。次に、調製された平板をPBS媒体中の0 . 1 % BSA、10  $\mu$ MのrHu-VEGF(R & D Systems, Minneapolis, MN)、又は3 . 75  $\mu$ MのrHu-bFGF(R & D Systems, Minneapolis, MN)の何れかの溶液を含有するエッペンドルフ微量遠心管中に配置し、使用前45ないし60分間浸漬させた。各にトロセルロースフィルター平板は、溶液約0 . 1  $\mu$ Lを吸収する。

【 0 3 2 1 】

ラットマイクロポケットアッセイにおいて、本発明の化合物は、50 mg / kg / 日未満の用量で血管新生を阻害する。

【 0 3 2 2 】

腫瘍モデル

A431細胞(ATCC)を培養中に増量し、回収し、5ないし8週齢の雌ヌードマウス(CD1 nu / nu, Charles River Labs)(n = 5ないし15)へ皮下注射する。経管栄養(10ないし200 mpk / 用量)による化合物のその後の投与は、腫瘍細胞負荷後第0日から第29日までの何れかで開始し、実験期間中1日に1回又は2回の何れかを一般的に続行する。腫瘍成長の進行後に3次元ノギス測定を実施し、時間の関数として記録する。分散の反復した測定結果の分析(RMANOVA)後の多重比較のためのhoc後シェッフェ法によって初期的な統計分析を実施する。媒体単独(Ora-Plus, pH 2 . 0)は、陰性対照である。本発明の化合物は、150 mpk未満の用量で活性がある。

10

20

30

40

50

## 【0323】

ヒトグリオーマ腫瘍細胞（U87MG細胞、ATCC）を培養中に増量し、回収し、5ないし8週齢の雌ヌードマウス（CD1 nu/nu、Charles River Labs）（ $n = 10$ ）へ皮下注射する。口腔経管栄養又はIP（10ないし100mpk/用量）による化合物のその後の投与は、腫瘍細胞負荷後第0日から第29日までの何れかで開始し、一般的に、実験期間中1日に1回又は2回の何れかを続行する。腫瘍成長の進行後に3次元ノギス測定を実施し、時間の関数として記録する。まず、分散分析の反復測定によって、統計解析を行い、続いて、多重比較のために、後知恵シェッフエ検定を行う。本発明の化合物は、100mpk未満の用量で活性がある。

## 【0324】

10

LCK - 均一時間分解蛍光（HTRF）キナーゼアッセイ：

LCK HTRFアッセイは、ビオチン化ペプチドガストリンをリン酸化するATPの存在下でLCKにより開始する。反応物を90分間温置する。アッセイを消光するために、酵素を希釈してEDTAの存在により金属をキレート化することによって、ともに反応を停止させる検出試薬を添加する。検出試薬を添加した後、アッセイを30分間温置し、検出試薬を平衡化させる。

## 【0325】

LCK HTRFアッセイは、40 $\mu$ Lの最終容積に関して、100% DMSO中の化合物10 $\mu$ L、ATP及びビオチン化ガストリン15 $\mu$ L、及びLCK KD GST（225 - 509）15 $\mu$ Lを含む。ガストリン最終濃度は、1.2 $\mu$ Mである。ATP最終濃度は、0.5 $\mu$ M（見かけの $K_m = 0.6 \pm 0.1 \mu$ M）であり、LCK最終濃度は、250pMである。緩衝液条件は、次のとおりである。すなわち、50mM HEPES pH7.5、50mM NaCl、20mM MgCl、5mM MnCl、2mM DTT、0.05% BSAである。

20

## 【0326】

本アッセイを検出試薬160 $\mu$ Lで消光及び停止させる。検出試薬は、次のとおりである。すなわち、50mMトリス、pH7.5、100mM NaCl、3mM EDTA、0.05% BSA、0.1% Tween 20で調製された緩衝液である。読み取り前に、この緩衝液へ、0.0004mg/mLのアッセイ中最終濃度のストレプトアビジンアロフィコシアニン（SA-APC）、及び0.025nM最終濃度のユーロピラート化した（europilated）抗ホスホチロシン抗体（Eu抗PY）を添加する。

30

## 【0327】

アッセイプレートでDiscovery又はRuby Starの何れかで読み取る。Eu抗PYを320nmで励起し、615nmで発光して、SA-APCを励起させ、SA-APCが順に655nmで発光する。615nmでの遊離Eu抗PYに対する（ペプチドのリン酸化のためEu抗PYに近接することによって励起される）655nmでのSA-APCの比は、基質リン酸化を付与する。

## 【0328】

混合したヒトリンパ球の反応（huMLR）：

本アッセイの目的は、同種間のT細胞刺激のインビトロモデルにおけるT細胞活性化阻害薬の有効性を検査することである。96ウェル丸底組織培養プレート中の可能性のある阻害薬化合物の希釈物の存在下又は不在下で、同種間刺激剤としての、マイトマイシンC処理されたBリンパ芽球様細胞（JY細胞系； $1 \times 10^5$ 個/ウェル）とともに、ヒト末梢血リンパ球（hPBL； $2 \times 10^5$ 個/ウェル）を温置する。これらの培養物を5% CO<sub>2</sub>中、37℃で合計6日間温置する。培養の開始後第5日と第6日との間の一晚での<sup>3</sup>H-チミジン取り込みによって、hPBLの増殖反応を測定する。細胞をガラスファイバーフィルター上へ回収し、DNA中への<sup>3</sup>H-チミジン取り込みを液体シンチレーションカウンタにより分析する。実施例289、314、325、342、467、541、583、589、611、657、732、及び816は、例えば、IC<sub>50</sub>が100nM未満でT細胞活性化を阻害する。

40

50

## 【0329】

ジャーカット (Jurkat) 増殖 / 生存アッセイ

本アッセイの目的は、ジャーカットヒトT細胞系に及ぼす化合物の一般的な抗増殖 / 細胞毒性効果を検査することである。化合物希釈物とともに又はそれなしでジャーカット細胞 ( $1 \times 10^5$  個 / ウェル) を96ウェル平底組織培養プレート中に播種し、37、5% CO<sub>2</sub> 中で72時間培養する。10  $\mu$ L / ウェルのWST-1染色剤を添加することによって、生存可能な細胞数を培養の最後の4時間測定する。WST-1染色剤転換は、テトラゾリウム染色剤の還元のために、活発なミトコンドリア電子輸送に依存する。450ないし600nmでのODにより、染色剤転換を読み取る。

## 【0330】

抗CD3 / CD28誘発性T細胞IL-2分泌及び増殖アッセイ：

本アッセイの目的は、ヒトT細胞におけるT細胞受容体 (TCR ; CD3) 及びCD28シグナル伝達経路阻害薬の有効性を検査することである。ヒト末梢血リンパ球 (hPBL) からT細胞を精製し、96ウェル組織培養プレート ( $1 \times 10^5$  個のT細胞 / ウェル) 中で化合物とともに又は化合物なしで予め温置した後、抗CD3抗体及び抗CD28抗体の組み合わせにより刺激する。細胞を37、5% CO<sub>2</sub> 中で約20時間培養した後、上清中に分泌したIL-2をサイトカインELISA (Pierce / Endogen) により定量化する。次に、ウェル中に残存する細胞を3H-チミジンで一晩パルスして、T細胞増殖反応を評価する。細胞をガラスファイバーフィルター上へ回収し、DNA中への<sup>3</sup>H-チミジン取り込みを液体シンチレーションカウンタにより分析する。比較目的のため、ホルボールミリスチン酸 (PMA) 及びカルシウムイオノフォアを組み合わせで使用して、精製されたT細胞からのIL-2の分泌を誘導できる。抗CD3抗体及び抗CD28抗体に関して、上述のとおりこの反応の阻害に関して可能性のある阻害薬化合物を検査できる。

## 【0331】

次の特許及び特許出願すなわち米国特許第6,258,812号、米国特許出願第2003/0105091号、国際公開第01/37820号、米国特許第6,235,764号、国際公開第01/32651号、米国特許第6,630,500号、米国特許第6,515,004号、米国特許第6,713,485号、米国特許第5,521,184号、米国特許第5,770,599号、米国特許第5,747,498号、国際公開第02/68406号、国際公開第02/66470号、国際公開第02/55501号、国際公開第04/05279号、国際公開第04/07481号、国際公開第04/07458号、国際公開第04/09784号、国際公開第02/59110号、国際公開99/45009号、国際公開第00/59509号、国際公開第99/61422号、米国特許第5,990,141号、国際公開第00/12089号及び国際公開第00/02871号に記載の他の化合物が、組み合わせ療法において使用できる。

## 【0332】

幾つかの実施形態において、組み合わせは、少なくとも1つの抗血管新生薬との組み合わせにある本発明の組成物を含む。薬剤は、インビトロで合成的に調製される化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種、並びにそれらの組み合わせ及び抱合体を包含するが、これらに限定されるわけではない。薬剤は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリックな修飾薬、毒素であり得るか、又はより一般的には、その標的を阻害又は刺激するよう作用し得 (例えば、受容体又は酵素の活性化又は阻害)、それにより細胞死を促進するか又は細胞増殖を停止する。

## 【0333】

典型的な抗腫瘍薬には、乳癌又は癌の他の形態を治療するのに使用され得るHERCEPTIN (商標) (トラスツズマブ)、及びRITUXAN (商標) (リツキシマブ)、ZEVALIN (商標) (イブリツモマブチウキセタン)、及び非ホジキンリンパ腫及び癌の他の形態を治療するのに使用され得るLYMPHO-CIDE (商標) (エブラツズマブ)、慢性骨髄性白血病及び胃腸間質性腫瘍を治療するのに使用され得るGLEEVEC



(商標)、及び非ホジキンリンパ腫の治療に使用され得る B E X X A R (商標) (ヨウ素 1 3 1 トシツモマブ) が含まれる。

#### 【0334】

典型的な抗血管新生薬には、E R B I T U X (商標) (I M C - C 2 2 5)、K D R (キナーゼドメイン受容体) 阻害薬 (例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体及び抗原結合領域)、A V A S T I N (商標) 又は V E G F - T R A P (商標) などの抗 V E G F 薬 (例えば、V E G F に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域、又は可溶性 V E G F 受容体又はそのリガンド結合領域)、及び抗 V E G F 受容体薬 (例えば、V E G F 受容体へ特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、A B X - E G F (パニツムマブ)、I R E S S A (商標) (ゲフィチニブ)、T A R C E V A (商標) (エルロチニブ) などの E G F R 阻害薬 (例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、抗 A n g 1 薬及び抗 A n g 2 薬 (例えば、A n g 1 及び A n g 2 又はそれらの受容体、例えば T i e 2 / T e k に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、及び抗 T i e 2 キナーゼ阻害薬 (例えば、T i e 2 キナーゼに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域) が含まれる。本発明の医薬組成物には、肝細胞増殖因子 (散乱係数としても公知の H G F) のアンタゴニストなどの成長因子に特異的に結合し、前記成長因子の活性を阻害する 1 つ又はそれ以上の薬物 (例えば、抗体、抗原結合領域、又は可溶性受容体)、及び H G F の受容体「c - m e t」に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域も含まれ得る。

10

#### 【0335】

他の抗血管新生薬には、C a m p a t h、I L - 8、B - F G F、T e k アンタゴニスト (C e r e t t i e t a l . , 米国公報第 2 0 0 3 / 0 1 6 2 7 1 2 号、米国特許第 6 , 4 1 3 , 9 3 2 号)、抗 T W E A K 薬 (例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域、又は可溶性 T W E A K 受容体アンタゴニスト; W i l e y、米国特許第 6 , 7 2 7 , 2 2 5 号参照)、インテグリンのリガンドに対するインテグリンの結合と拮抗する A D A M ディスインテグリンドメイン (F a n s l o w e t a l . , 米国公報第 2 0 0 2 / 0 0 4 2 3 6 8 号)、特異的に結合する抗 e p h 受容体及び / 又は抗エフリン抗体又は抗原結合領域 (米国特許第 5 , 9 8 1 , 2 4 5 号、第 5 , 7 2 8 , 8 1 3 号、第 5 , 9 6 9 , 1 1 0 号、第 6 , 5 9 6 , 8 5 2 号、第 6 , 2 3 2 , 4 4 7 号、第 6 , 0 5 7 , 1 2 4 号及びそれらの特許ファミリーメンバー)、抗 P D G F - B B アンタゴニスト (例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域) 及び P D G F - B B リガンドに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域、P D G F R キナーゼ阻害薬 (例えば、P D G F R キナーゼに特異的に結合する小唄い又は抗原結合領域) が含まれる。

20

30

#### 【0336】

更なる抗血管新生薬 / 抗腫瘍薬には、S D - 7 7 8 4 (P f i z e r、USA)、シレンギチド (M e r c k K G a A、Germany、E P O 7 7 0 6 2 2)、ペガブタニブナトリウム (G i l e a d S c i e n c e s、USA)、アルファスタチン (B i o A c t a、UK)、M - P G A (C e l g e n e、USA、米国特許第 5 7 1 2 2 9 1 号)、イロマスタット (A r r i v a、USA、米国特許第 5 8 9 2 1 1 2 号)、エマキサニブ (P f i z e r、USA、米国特許第 5 7 9 2 7 8 3 号)、バタラニブ (N o v a r t i s、Switzerland)、2 - メトキシエストラジオール (E n t r e M e d、USA)、T L C E L L - 1 2 (E l a n、I r e l a n d)、酢酸アネコルタブ (A l c o n、USA)、アルファ - D 1 4 8 モノクローナル抗体 (A m g e n、USA)、C E P - 7 0 5 5 (C e p h a l o n、USA)、抗 V n モノクローナル抗体 (C r u c e l l、N e t h e r l a n d s)、D A C : 抗血管新生薬 (C o n j u C h e m、Canada)、アンジオシジン (I n K i n e P h a r m a c e u t i c a l、USA)、K M - 2 5 5 0 (協和発酵、日本)、S U - 0 8 7 9 (P f i z e r、USA)、C G P - 7 9 7 8 7 (N o v a r t i s、Switzerland、欧州第 9 7 0 0 7 0 号)、A R G E N T 技術 (A r i a d、USA)、Y I G S R - S t e a l t h (J o h n s o n & J o h n s o n、USA)、フィブリノーゲン E 断片 (B i o A c t a、UK)、血管新生阻害薬 (T r i g e n、UK)、T B C - 1 6 3 5 (E n c y s i v e P

40

50

h a r m a c e u t i c a l s , U S A ) 、 S C - 2 3 6 ( P f i z e r , U S A ) 、 A  
 B T - 5 6 7 ( A b b o t t , U S A ) 、 メ タ ス タ チ ン ( E n t r e M e d , U S A ) 、  
 血 管 新 生 阻 害 薬 ( T r i p e p , S w e d e n ) 、 マ ス ピ ン ( そ う せ い , 日 本 ) 、 2 - メ  
 ト キ シ エ ス ト ラ ジ オ ー ル ( O n c o l o g y S c i e n c e s C o r p o r a t i o n , U S A ) 、 E R - 6 8 2 0 3 - 0 0 ( I V A X , U S A ) 、 ベ ネ フ ィ ン ( L a n e  
 L a b s , U S A ) 、 T z - 9 3 ( ツ ム ラ , 日 本 ) 、 T A N - 1 1 2 0 ( 武 田 薬 品 工 業 、  
 日 本 ) 、 F R - 1 1 1 1 4 2 ( 藤 沢 薬 品 工 業 、 日 本 、 日 本 国 第 0 2 2 3 3 6 1 0 号 ) 、 血  
 小 板 因 子 4 ( R e p l i G e n , U S A 、 欧 州 第 4 0 7 1 2 2 号 ) 、 血 管 内 皮 増 殖 因 子 ア  
 ン タ ゴ ニ ス ト ( B o r e a n , D e n m a r k ) 、 癌 療 法 ( U n i v e r s i t y o f  
 S o u t h C a r o l i n a , U S A ) 、 ペ バ シ ズ マ プ ( p I N N ) ( G e n e n t e c h , U S A ) 、 血 管 新 生 阻 害 薬 ( S U G E N , U S A ) 、 X L 7 8 4 ( E x e l i x i s , U S A ) 、 X L 6 4 7 ( E x e l i x i s , U S A ) 、 アルファ5ベータ3インテ  
 グリンモノクローナル抗体、第二世代 ( A p p l i e d M o l e c u l a r E v o l u t i o n , U S A 及 び M e d I m m u n e , U S A ) 、 網 膜 症 遺 伝 子 療 法 ( O x f o r d B i o M e d i c a , U K ) 、 塩 酸 エ ン ザ ス タ ウ リ ン ( U S A N ) ( L i l l y , U S A ) 、 C E P 7 0 5 5 ( C e p h a l o n , U S A 及 び S a n o f i - S y n t h e l a b o , F r a n c e ) 、 B C 1 ( G e n o a I n s t i t u t e o f C a n c e r R e s e a r c h , I t a l y ) 、 血 管 新 生 阻 害 薬 ( A l c h e m i a , A u s t r a l i a ) 、 V E G F ア ン タ ゴ ニ ス ト ( R e g e n e r o n , U S A ) 、 r B P I 2 1 及 び B P I 由 来 抗 血 管 新 生 薬 ( X O M A , U S A ) 、 P I 8 8 ( P r o g e n , A u s t r a l i a ) 、 シ レ ン ギ チ ド ( p I N N ) ( M e r c k K G a A , G e r m a n ; M u n i c h T e c h n i c a l U n i v e r s i t y , G e r m a n y ; S c r i p p s C l i n i c a n d R e s e a r c h F o u n d a t i o n , U S A ) 、 セ ツ キ シ マ プ ( I N N ) ( A v e n t i s , F r a n c e ) 、 A V E 8 0 6 2 ( 味 の 素 , 日 本 ) 、 A S 1 4 0 4 ( C a n c e r R e s e a r c h L a b o r a t o r y , N e w Z e a l a n d ) 、 S G 2 9 2 ( T e l i o s , U S A ) 、 エ ン ド ス タ チ ン ( B o s t o n C h i l d r e n s H o s p i t a l , U S A ) 、 A T N 1 6 1 ( A t t e n u o n , U S A ) 、 A N G I O S T A T I N ( B o s t o n C h i l d r e n s H o s p i t a l , U S A ) 、 2 - メ ト キ シ エ ス ト ラ ジ オ ー ル ( B o s t o n C h i l d r e n s H o s p i t a l , U S A ) 、 Z D 6 4 7 4 ( A s t r a Z e n e c a , U K ) 、 Z D 6 1 2 6 ( A n g i o g e n e P h a r m a c e u t i c a l s , U K ) 、 P P I 2 4 5 8 ( P r a e c i s , U S A ) 、 A Z D 9 9 3 5 ( A s t r a Z e n e c a , U K ) 、 A Z D 2 1 7 1 ( A s t r a Z e n e c a , U K ) 、 バ タ ラ ニ ブ ( p I N N ) ( N o v a r t i s , S w i t z e r l a n d 及 び S c h e r i n g A G , G e r m a n y ) 、 組 織 因 子 経 路 阻 害 薬 ( E n t r e M e d , U S A ) 、 ペ ガ プ タ ニ ブ ( P i n n ) ( G i l e a d S c i e n c e s , U S A ) 、 キ サ ン ト リ ゾ ー ル ( Y o n s e i U n i v e r s i t y , S o u t h K o r e a ) 、 遺 伝 子 ベ ー ス の V E G F - 2 ワ ク チ ン ( S c r i p p s C l i n i c a n d R e s e a r c h F o u n d a t i o n , U S A ) 、 S P V 5 . 2 ( S u p r a t e k , C a n a d a ) 、 S D X 1 0 3 ( U n i v e r s i t y o f C a l i f o r n i a a t S a n D i e g o , U S A ) 、 P X 4 7 8 ( P r o I X , U S A ) 、 M E T A S T A T I N ( E n t r e M e d , U S A ) 、 ト ロ ボ ニ ン I ( H a r v a r d U n i v e r s i t y , U S A ) 、 S U 6 6 6 8 ( S U G E N , U S A ) 、 O X I 4 5 0 3 ( O X i G E N E , U S A ) 、 o - グ ア ニ ジ ン ( D i m e n s i o n a l P h a r m a c e u t i c a l s , U S A ) 、 モ ツ ボ ラ ミ ン C ( B r i t i s h C o l u m b i a U n i v e r s i t y , C a n a d a ) 、 C D P 7 9 1 ( C e l l t e c h G r o u p , U K ) 、 ア チ プ リ モ ド ( p I N N ) ( G l a x o S m i t h K l i n e , U K ) 、 E 7 8 2 0 ( エ ー ザ イ , 日 本 ) 、 C Y C 3 8 1 ( H a r v a r d U n i v e r s i t y , U S A ) 、 A E 9 4 1 ( A e t e r n a , C a n a d a ) 、 血 管 新 生 ワ ク チ ン ( E n t r e M e d , U S A ) 、 ウ ロ キ ナ ー ゼ プ ラ ス ミ ノ ー ゲ ン 活 性 化 因 子 阻 害 薬 ( D e n d r e o n , U S A ) 、 オ グ ル フ ア ニ ド ( p I N N ) ( M e l m o t t e ,

USA)、HIF-1アルファ阻害薬(Xenova、UK)、CEP5214(Cephalon、USA)、BAY RES2622(Bayer、Germany)、アンジオシジン(InKine、USA)、A6(Angstrom、USA)、KR31372(Korea Research Institute of Chemical Technology、South Korea)、GW2286(GlaxoSmithKline、UK)、EHT0101(ExonHit、France)、CP868596(Pfizer、USA)、CP564959(OSI、USA)、CP547632(Pfizer、USA)、786034(GlaxoSmithKline、UK)、KRN633(キリンビール、日本)、眼内2-メトキシエストラジオール薬物送達システム(EntreMed、USA)、アンジオネクス(Maastricht University、Netherlands、及びMinnesota University、USA)、ABT510(Abbott、USA)、AAL993(Novartis、Switzerland)、VEGI(ProteomTech、USA)、腫瘍壊死因子アルファ阻害薬(National Institute on Aging、USA)、SU11248(Pfizer、USA及びSUGEN、USA)、ABT518(Abbott、USA)、YH16(Yantai Rongchang、China)、S-3APG(Boston Childrens Hospital、USA及びEntreMed、USA)、KDRモノクローナル抗体(ImClone Systems、USA)、アルファ5ベータ1モノクローナル抗体(Protein Design、USA)、KDRキナーゼ阻害薬(Celltech Group、UK及びJohnson&Johnson、USA)、GFB116(South Florida University、USA及びYale University、USA)、CS706(三共、日本)、コンプレタスタチンA4プロドラッグ(Arizona State University、USA)、コンドロイチナーゼAC(IBEX、Canada)、BAY RES2690(Bayer、Germany)、AGM1470(Harvard University、USA、武田薬品工業、日本、及びTAP、USA)、AG13925(Agouron、USA)、テトラチオモリブデン酸塩(University of Michigan、USA)、GCS100(Wayne State University、USA)、CV247(Ivy Medical、UK)、CKD732(Chong Kun Dang、South Korea)、血管内皮増殖因子モノクローナル抗体(Xenova、UK)、イルソグラジン(INN)(日本新薬、日本)、RG13577(Aventis、France)、WX360(Wilex、Germany)、スクアラミン(pINN)(Genaera、USA)、RPI4610(Sirna、USA)、癌療法(Marinova、Australia)、ヘパラナーゼ阻害薬(Insight、Israel)、KL3106(Kolon、South Korea)、ホノキオール(Emory University、USA)、ZK CDK(Schering AG、Germany)、ZKアンジオ(Schering AG、Germany)、ZK229561(Novartis、Switzerland、及びSchering AG、Germany)、XMP300(XOMA、USA)、VGA1102(Taiisho、Japan)、VEGF受容体修飾因子(Pharmacopeia、USA)、VE-カドヘリン-2アンタゴニスト(ImClone Systems、USA)、パソスタチン(National Institutes of Health、USA)、Flk-1ワクチン(ImClone Systems、USA)、TZ93(ツムラ、日本)、TumStatin(Beth Israel Hospital、USA)、切断型可溶性FLT1(血管内皮増殖因子受容体1)(Merck&Co、USA)、Tie-2リガンド(Regeneron、USA)、及びトロンボスポンジン1阻害薬(Allegheny Health, Education and Research Foundation、USA)が含まれる。

【0337】

## 製剤化

(本明細書で「担体」材料として集合的に呼ばれる) 1つ又はそれ以上の非毒性の医薬として許容される担体及び/又は希釈剤及び/又はアジュバント、及び、所望の場合、他の活性成分とともに式ⅠないしⅤⅠⅠの活性化合物を含む医薬組成物のクラスも本発明内に包含される。本発明の活性化合物は、全ての適切な経路によって、好ましくはこのような経路に適合した医薬組成物の形態で、及び企図される治療に効果的な用量で投与される。本発明の化合物及び組成物は、例えば、経口的に、粘膜に、局所的に、直腸に、吸入スプレーによるなど肺に、又は血管内、静脈内、腹腔内、皮下的、筋肉内、胸骨内を含む非経口的に、及び注入技術によって、医薬として許容される従来の担体、アジュバント及び媒体を含有する単位剤形において投与され得る。

10

## 【0338】

本発明の医薬として活性な化合物は、薬学の従来の方法に従って加工し、ヒト及び他の哺乳類を含む患者への投与のための薬物を製造できる。

## 【0339】

経口投与に関して、医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル、懸濁液又は液体の形態にあり得る。医薬組成物は、好ましくは活性成分の特定の量を含む用量単位の形態で製造される。このような用量単位の例は、錠剤又はカプセルである。例えば、これらは、約1ないし2000mg、好ましくは約1ないし500mgの活性成分の量を含むし得る。ヒト又は他の哺乳類のための適切な1日用量は、患者の状態及び他の因子に依存して広範囲に変動し得るが、この場合も、ルーチンの方法を使用して決定できる。

20

## 【0340】

投与される化合物の量及び、本発明の化合物及び/又は組成物によって疾病状態を治療するための投与計画は、対象の年齢、体重、性別及び医学的状态、疾病の種類、疾病の重度、投与の経路及び頻度、及び採用される特定の化合物を含む多様な因子に依存する。従って、投与計画は広範囲に変動し得るが、標準的な方法を使用して定型的に決定できる。約0.01ないし100mg/kg、又は約0.01mg/kgと約20mg/kgとの間の、又は約0.01mg/体重kgと約10mg/体重kgの間の1日用量が適切であり得る。1日用量は、1日に1ないし4用量の投与で投与され得る。

## 【0341】

治療目的のため、本発明の活性化合物は、通常、投与の企図される経路に適した1つ又は以上のアジュバントと組み合わせられる。経口投与される場合、化合物は、乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム塩及びカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、及び/又はポリビニルアルコールと混合された後、簡便な投与のために錠剤化され得るか又は被包され得る。このようなカプセル又は錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中への活性化合物の分散において提供され得るように、徐放性製剤を含有し得る。

30

## 【0342】

乾癬及び他の皮膚の状態の場合、本発明の化合物の局所製剤を、患部へ1日2ないし4回適用することが好ましい場合があり得る。

40

## 【0343】

局所投与に適した製剤には、皮膚を通じての貫通に適した液体又は半液体製剤(例えば、リニメント剤、ローション、軟膏、クリーム、又はペースト)及び眼、耳、又は鼻への投与に適した液滴が含まれる。本化合物の活性成分の適切な局所用量は、1日1ないし4回、好ましくは1ないし2回投与される0.1mgないし150mgである。局所投与のため、活性成分は、製剤の0.001%ないし10%w/w、例えば1重量ないし2重量%を含み得るが、製剤の10%w/wと同量を含んでもよいが、好ましくは5%w/w以下、より好ましくは0.1%ないし1%を含み得る。

## 【0344】

50

軟膏中に製剤化される場合、活性成分は、パラフィン軟膏ベース又は水混和性軟膏ベースの何れかとともに使用され得る。あるいは、活性成分は、水中油クリームベースのクリーム中に製剤化され得る。所望であれば、クリームベースの水相には、例えば、プロピレングリコール、ブタン - 1, 3 - ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール及びそれらの混合物などの多価アルコールの少なくとも 30 % w / w が含まれ得る。局所製剤には望ましくは、皮膚又は他の患部を通じて活性成分の吸収又は貫通を亢進させる化合物が含まれ得る。このような皮膚貫通亢進剤の例には、DMSO 及び関連類縁体が含まれる。

#### 【0345】

本発明の化合物は、経皮装置によっても投与できる。好ましくは、経皮投与は、貯蔵器及び多孔性膜の種類又は固体マトリクス種類の何れかのパッチを使用して達成される。いずれの場合も、活性薬物が貯蔵器又はマイクロカプセルから膜を通じて、レシビエントの皮膚又は粘膜と接触している活性薬物透過性接着剤へと送達される。活性薬物が皮膚を通じて吸収される場合、活性薬物の調節された所定の流量がレシビエントに投与される。マイクロカプセルの場合、被包薬は、膜としても機能し得る。

#### 【0346】

本発明の乳剤の油相は、公知の様式で公知の成分から構成され得る。前記相は単に乳化剤を含み得るが、少なくとも 1 つの乳化剤と脂肪若しくは油との又は脂肪及び油の両者との混合物を含み得る。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤とともに包含される。また、前記乳化剤は、油及び脂肪の両者を包含することが好ましい。全体として、安定化剤を有するか又は有さない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを作製し、前記ワックスは油及び脂肪とともに、クリーム製剤の油性の分散相を形成するいわゆる乳化軟膏ベースを作製する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤及び乳剤安定化剤には、単独の、又はワックス若しくは本分野で周知の他の材料を加えた、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルが含まれる。

#### 【0347】

医薬乳剤製剤中に使用され得る多くの油中での活性化合物の溶解度は非常に低いので、製剤に適した油又は脂肪の選択は、望ましい化粧品特性を達成することに基づいている。従って、チューブ又は他の容器からの漏出を回避するために、クリームは、好ましくは、適切な稠度を有する、脂肪分の少ない、非染色性の洗い流し可能な製品とすべきである。ジソアジピン酸塩、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸 2 - エチルヘキシルなどの直鎖又は分岐鎖の一塩基性又は二塩基性アルキルエステルが使用され得る。これらは、必要とされる特性に依存して、単独で又は組み合わせで使用され得る。あるいは、白色軟質パラフィン及び / 又は流動パラフィン又は他の鉱油などの高融点脂質が使用できる。

#### 【0348】

眼への局所投与に適した製剤には、活性成分が適切な担体、特に前記活性成分のための水性溶媒中に溶解又は懸濁される点眼薬も含まれる。活性成分は好ましくは、0.5 ないし 20 %、有利には 0.5 ないし 10 %、特に約 1.5 % w / w の濃度でこのような製剤中に存在する。

#### 【0349】

非経口投与のための製剤は、水性又は非水性等張性滅菌注射溶液又は懸濁液の形態にあり得る。これらの溶液又は懸濁液は、経口投与のための製剤中で使用に関して列挙される担体若しくは希釈剤の 1 つ若しくは以上を使用して、又は他の適切な分散剤若しくは湿潤剤及び懸濁剤を使用することによって、滅菌粉末又は顆粒から調製され得る。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム、及び / 又は多様な緩衝液中に溶解され得る。他のアジュバント及び投与方法は、薬学の分

10

20

30

40

50

野で十分かつ広範に公知である。活性成分は、塩類溶液、デキストロース、又は水を含む適切な担体、又はシクロデキストリン（すなわち、カプチゾル（C a p t i s o l））、共溶媒可溶化剤（すなわち、プロピレングリコール）又はミセル可溶化剤（すなわち、T w e e n 8 0）を有する組成物として注射によっても投与され得る。

【0350】

注射可能な滅菌製剤は、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の注射可能な滅菌溶液又は懸濁液でもあり得る。使用され得る許容される媒体及び溶媒には、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁培地として慣習的に採用される。この目的のため、全ての無刺激性固定油を使用し得、これには合成モノグリセリド又はジグリセリドが含まれる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸によって、注射可能物の調製における使用が提供される。

10

【0351】

肺への投与に関し、医薬組成物は、エアロゾルの形態で又は乾燥粉末エアロゾルを包含する吸入剤とともに投与され得る。

【0352】

薬物の直腸投与のための坐薬は、通常温度では固体であるが、直腸温では液体であり、それゆえ直腸中で融解し、前記薬物を放出するココアバター及びポリエチレングリコールなどの適切な非刺激性賦形剤と、前記薬物を混合することによって調製できる。

【0353】

医薬組成物は、滅菌などの慣習的な薬学的操作へ供され得るか及び／又は保存料、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液等の慣習的なアジュバントを含有し得る。錠剤及びビルはさらに、腸溶コーティングとともに調製できる。このような組成物は、湿潤剤、甘味料、香料及び芳香剤などのアジュバントも含み得る。

20

【0354】

前述は、本発明を単に説明するためのものであり、開示される化合物に本発明を限定することを意図するものではない。当業者に自明な改変及び変更は、上記請求項に定義される本発明の範囲及び性質内に含まれるものとする。

【0355】

前記記述から、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に確認することができ、本発明の精神及び範囲から逸脱せずに、前記特徴を多様な用途及び条件へ適合させるように、本発明の多様な改変及び変更を行うことができる。

30

【0356】

本発明の化合物が、本発明に従って投与されるとき、許容されない毒物学的効果は予期されない。

【0357】

記載される全ての参考文献、特許、出願及び刊行物は、本明細書に記載されるとおり、その全体において参照により本明細書に組み入れられる。

【配列表】

2009500347000001.app

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/025699

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07D409/12	C07D333/38	C07D401/10
C07D215/04	C07D417/12	A61K31/381
A61K31/4035	A61P35/00	
C07D401/12	C07D215/20	A61K31/4725
A61K31/416		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. JIA ET AL.: "1-(2-Naphthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylamides as potent factor Xa inhibitors. part 2: A survey of P4 motifs" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, no. 5, 2004, pages 1221-1227, XP002408687 page 1225; examples scheme, 1-3	1
X	FISCHER-DURAND: "Synthesis of 4-benzidinyI butyric acid: a key intermediate for antibodies production against benzidin" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 28, no. 6, 1998, pages 963-970, XP001248211 page 965; example 5	1
-/-		
<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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  24 November 2006		Date of mailing of the international search report  29/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ 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		Authorized officer  Fazzi, Raffaella

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/025699

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TEN HAVE R ET AL: "Novel Synthesis of 4(5)-Monosubstituted Imidazoles via Cycloaddition of Tosylmethyl Isocyanide to Aldimines" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 33, 18 August 1997 (1997-08-18), pages 11355-11368, XP004106007 ISSN: 0040-4020 page 11357; examples 9a,9d	1
X	MÜLLER-WESTERHOFF ET AL.: "The synthesis of dithiolene dyes with strong near-IR absorption" TETRAHEDRON, vol. 47, no. 6, 1991, pages 909-932, XP002408688 pages 927,929; example 60a	1
X	HIROMI OKUSHIMA ET AL: "A NOVEL CLASS OF CARDIOTONICS SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 4-(SUBSTITUTED-AMINO)PHENYLPYRIDAZINONES AND RELATED DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 30, no. 7, 1987, pages 1157-1161, XP002927599 ISSN: 0022-2623 examples 8,9,14; table I	1
X	TAKAHASHI ET AL.: "An Efficient Synthesis of 3-Substituted Pyrazoles by Reaction of gamma,gamma-Diethoxy-alpha-Dimethylaminonitriles (Masked beta-Oxoaldehyde Equivalents) with Hydrazine Dihydrochloride" SYNTHESIS, vol. 6/7, 1985, pages 690-691, XP002408689 page 690; examples 3a,3d	1
X	AHLBRECHT ET AL.: "Diels-Alder-Reaktionen mit 1,4-Dimethyl-2,3-dimethylenhexahydropyrazin; ein einfacher Weg zu Octahydro- und Tetrahydrochinoxalinen" SYNTHESIS, vol. 3, 1983, pages 231-234, XP002408690 page 232; example 9a	1
	-/--	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/025699

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MILTON J. KORNET ET AL.: "Synthesis of alpha-Methylenebutyrolactams as Potential Antitumor Agents" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 68, no. 3, 1979, pages 350-353, XP002408691 examples IV, If, Ih, Ii	1
X	SHEINKMAN ET AL.: "Reactions of cyclic ammonium cations.VII. Quinolination of 1-alkyl-2,3-dihydroindoles and 1-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines" CHEM. HETEROCYCL. COMPD. (ENGL. TRANSL.), vol. 6, 1970, pages 1413-1419, XP001248209 page 1417	1
X	SU 253 805 A (DONETS UNIVERSITY) 1969 examples 7,8	1
X	& DATABASE BEILSTEIN abstract	1
X	BONNIER ET AL.: "Reactivit� du 2-methyl naphthal�ne vis-�-vis des radicaux libres ph�nyle" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 7, 1967, pages 627-630, XP002408692 example 6; table 1	1
X	NASAROW ET AL.: "Synthesis of steroid compounds and related substances. Communication 37. Synthesis of steroid analogs not containing a B ring" IZV. AKAD. NAUK SSSR SER. KHIM. (ENGL. TRANSL.), 1956, pages 567-572, XP001248212 page 567 - page 568; examples II,XVII	1
X	HEY AND LAWTON: "Synthesis of 2-Phenylnaphthalenes" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1940, pages 374-383, XP001248210 page 376; examples XIX,XX	1
X	AVOGADRO ET AL.: "Ricerche sulle diossime" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, vol. 53, no. 1, 1923, pages 698-707, XP009075281 page 703	1
Y	EP 1 411 046 A1 (KIRIN BREWERY [JP]) 21 April 2004 (2004-04-21) cited in the application examples	1-34
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/025699

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 415 987 A1 (EISAI CO LTD [JP]) 6 May 2004 (2004-05-06) cited in the application examples	1-34
Y	WO 00/47212 A (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ZENECA PHARMA SA [FR]; HENNEQUIN LAURENT FRAN) 17 August 2000 (2000-08-17) cited in the application examples	1-34
Y	EP 0 860 433 A1 (KIRIN BREWERY [JP]) 26 August 1998 (1998-08-26) cited in the application examples	1-34

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/025699

**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 22-34 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/US2006/025699

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
SU 253805	A	NONE	
EP 1411046	A1	21-04-2004	CA 2454538 A1 03-01-2003 CN 1553899 A 08-12-2004 WO 03000660 A1 03-01-2003 US 2004242603 A1 02-12-2004
EP 1415987	A1	06-05-2004	AU 9598601 A 29-04-2002 CA 2426461 A1 25-04-2002 CN 1478078 A 25-02-2004 HU 0302603 A2 28-11-2003 WO 0232872 A1 25-04-2002 JP 3712393 B2 02-11-2005 KR 20050108426 A 16-11-2005 MX PA03003362 A 01-08-2003 NO 20031731 A 19-06-2003 NZ 525324 A 24-03-2005 US 2006160832 A1 20-07-2006 US 2004053908 A1 18-03-2004
WO 0047212	A	17-08-2000	AT 298237 T 15-07-2005 AU 763618 B2 31-07-2003 AU 2447500 A 29-08-2000 BR 0008128 A 13-02-2002 CA 2362715 A1 17-08-2000 CN 1346271 A 24-04-2002 CN 1597667 A 23-03-2005 CZ 20012889 A3 14-11-2001 DE 60020941 D1 28-07-2005 DE 60020941 T2 11-05-2006 EE 200100409 A 16-12-2002 ES 2242596 T3 16-11-2005 HK 1041212 A1 02-12-2005 HU 0104964 A2 29-04-2002 ID 30552 A 20-12-2001 IS 6022 A 24-07-2001 JP 2002536414 T 29-10-2002 JP 2006273860 A 12-10-2006 MX PA01008182 A 20-08-2003 NO 20013882 A 09-10-2001 NZ 513204 A 30-04-2004 NZ 530832 A 27-05-2005 PL 350565 A1 16-12-2002 PT 1154774 T 31-10-2005 SK 11402001 A3 07-01-2002 TR 200102314 T2 21-01-2002 TR 200500745 T2 23-05-2005 UA 73932 C2 15-01-2002 US 2006004017 A1 05-01-2006 US 7074800 B1 11-07-2006 ZA 200106340 A 01-11-2002
EP 0860433	A1	26-08-1998	AU 7340096 A 29-05-1997 DE 69622183 D1 08-08-2002 WO 9717329 A1 15-05-1997 TW 483891 B 21-04-2002 US 6143764 A 07-11-2000

## 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 K	31/416	(2006.01)	A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)	A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 K	31/404	(2006.01)	A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/472	(2006.01)	A 6 1 K	31/472	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
			A 6 1 P	17/00	

(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

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 キム, テ - ソン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ドーバー・アベニュー・1 5 8 0

(72)発明者 アルマンジュ, ジヤン - クリストフ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 8 1 0、アンドーバー、ウィリアム・ストリート・5 7

(72)発明者 ブツカー, シヨン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、マカフィー・コート・7 1

(72)発明者 ダンジエロ, ノエル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ウオーウィック・アベニ

ユー・658

(72)発明者 ドミングス, セリア

アメリカ合衆国、カリフォルニア・90046、ロス・アンジェルズ、アレンウッド・ロード・8606

(72)発明者 フェローズ, イングリッド・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・93720、フレズノ、イースト・スターリング・ヒル・ウェイ・1608

(72)発明者 リウ, ロンピン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オークス、ラツシング・クリーク・ブレイス・753

(72)発明者 タスカー, アンドリユー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・93065、シミ・バレー、グラニット・ヒルズ・ストリート・561

(72)発明者 ベロン, ステイブン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02139、ウエルズリー、グリーンローン・アベニュー・14

(72)発明者 ハーベイ, テイモシー・エス

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オークス、グローブ・アベニュー・3000

(72)発明者 リー, マシユー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91302、カラバサス、パーク・マヨルカ・4416

(72)発明者 ジエルマン, ジュリー

カナダ国、ケベック・ジエ・1・アシュ・5・エム・9、ドウセ・7385

(72)発明者 バテル, ビノット・エフ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01720、アクトン、モツシー・レイン・3

(72)発明者 キム, ジョセフ・エル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01778、ウエイランド、グリーン・ウェイ・20

F ターム(参考) 4C023 HA04

4C034 AA10

4C063 AA01 BB06 CC15 CC29 CC92 DD03 DD06 DD07 DD12 DD15

DD22 EE01

4C084 AA02 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA361 ZA551 ZA591 ZA681 ZA891

ZA921 ZA961 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZC061 ZC351

4C086 AA01 AA03 BC10 BC13 BC30 BC37 BC42 BC74 GA04 GA06

GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA36 ZA55 ZA59 ZA68

ZA89 ZA92 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC06 ZC35