

(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2009-518340

(P2009-518340A)

(43) 公表日 平成21年5月7日(2009.5.7)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	106A	4C065
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04	CSP	4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/437		
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/5377		
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 43/00	111	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く

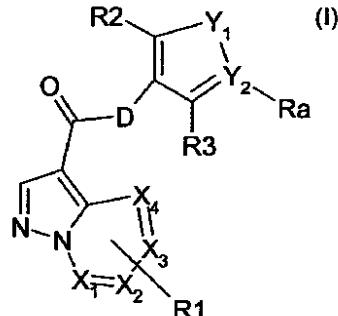
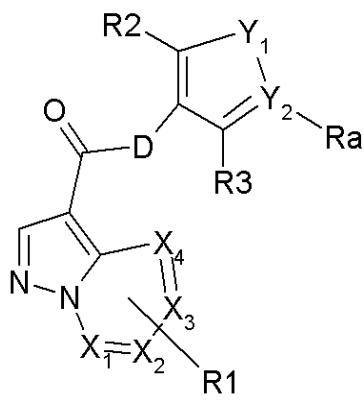
(21) 出願番号	特願2008-543727 (P2008-543727)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成18年12月6日 (2006.12.6)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月5日 (2008.8.5)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/011722	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 國際公開番号	W02007/065664	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(87) 國際公開日	平成19年6月14日 (2007.6.14)	(72) 発明者	パトリシア・イムバッハ スイス、ツェーハー-4303カイザーア ウグスト、マッテンヴェーク7番 最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	0525065.9		
(32) 優先日	平成17年12月8日 (2005.12.8)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0600931.0		
(32) 優先日	平成18年1月17日 (2006.1.17)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

(54) 【発明の名称】 E p h B および V E G F R 2 キナーゼ阻害剤としてのピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸

## (57) 【要約】

本発明は、遊離形または塩形の式

## 【化1】



〔式中、全ての可変基は明細書で定義の通りである。〕

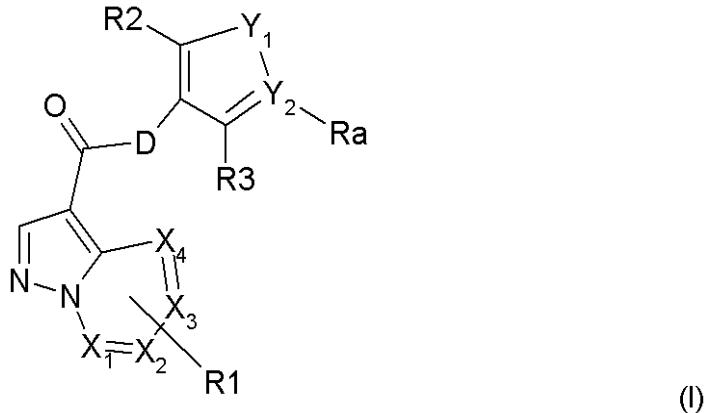
新規ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボン酸化物、それらの製造方法、医薬としてのそれらの使用、およびそれらを含む医薬に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

遊離形、または塩形の式

## 【化 1】



〔式中、

R 1 は、水素、ハロ、スルファモイル、N - C<sub>1 - 4</sub> アルキルスルファモイル、N,N - ジ - C<sub>1 - 4</sub> アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであり；

R 2 および R 3 の各々は、互いに独立して、水素、ハロ、C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1 - 4</sub> - アルコキシまたはシアノであり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> は、CH であるか、またはそれらの 2 個までが N であってよく；

D は N(R<sub>6</sub>)(好ましい)、O または S であり、

ここで、R<sub>6</sub> は水素、アシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Y<sub>1</sub> は O、S、NH、CH<sub>2</sub>、N = CH、CH = N または CH = CH であり；

Y<sub>2</sub> は C または、Ra が存在しないならば、N であって(も)よく；

Ra は

- Y<sub>2</sub> が N であり、そして R<sub>1</sub> が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるならば、存在せず、または、

- Y<sub>2</sub> が C であるならば、水素であり、R<sub>1</sub> が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるか、

- または、Y<sub>2</sub> が C であり、そして R<sub>1</sub> が水素、ハロ、C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、スルファモイル、N - C<sub>1 - 4</sub> アルキルスルファモイル、N,N - ジ - C<sub>1 - 4</sub> アルキルスルファモイル、または置換されていないアリールであるならば、式

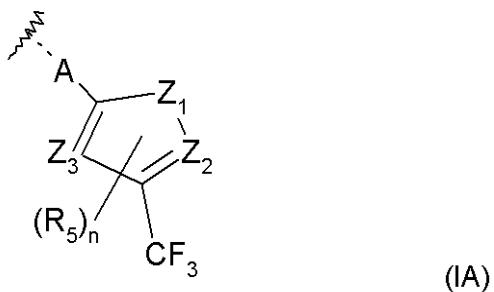
10

20

30

40

## 【化2】



10

の部分であり、

ここで、点線は式Iの分子の残りに結合している結合を意味し(これは波線で示されている)、

AはC(=O)-N(R4)またはN(R4)-C(=O)であり、

ここで、R4は水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z<sub>1</sub>はO、S、NH、CH<sub>2</sub>、CH=N、N=CHまたはCH=CHであり、

Z<sub>2</sub>は窒素またはCHであり、

Z<sub>3</sub>はCHまたはNであり、

存在する存在する各R<sub>5</sub>は、互いに独立して、置換基であり、そして

nは0、1または2である。】

20

の化合物。

## 【請求項2】

R1が水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-アルキル〔これは、置換されていないか、または下記の通りの置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル、下記の通りの置換されていないもしくは置換されたシクロアルキル、下記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアリール、とりわけフェニルまたはナフチル；C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ；アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ-置換されたカルバモイル(ここで、該置換基はC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルおよびヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-フェニルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-ナフチルチオ、ハロゲン-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルメルカプト、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルフィニル、フェニル-またはナフチル-スルフィニル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-フェニルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-ナフチルスルフィニル、スルホ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカンスルホニル、フェニル-またはナフチル-スルホニル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニル、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、アミノ、N-モノ-またはN,N-ジ-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-アミノから選択されている)から成る群から独立して選択される1個以上、好ましくは3個までの、置換基で置換されており；ここで、置換されたアルキルの置換基としてまたは置換基の一部として上記したフェノキシまたはナフトキシにおける各フェニルまたはナフチルもまた、それ自体、置換されていないまたはハロ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、アミノ、N-モノ-またはN,N-

30

40

40

50

-ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルおよび/またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-アミノ、ニトロ、カルボキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニルカルバモイル、シアノおよび/またはスルファモイルから独立して選択される1個以上、例えば3個までの、好ましくは1個または2個の、置換基で置換されている]；

20個を超えない炭素原子、とりわけ16個を超えない炭素原子の不飽和炭素環系であって、単環、二環または三環である置換されていないもしくは置換されたアリール〔これは、置換されていないか、または、置換されたアリールの場合、フェニル、ナフチル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、例えはトリフルオロメチル；フェノキシ-またはナフチルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-カルボニルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、シアノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ-、ジ-またはトリ-置換アミノ(ここで、アミノ置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカンスルホニル、フェニル、ナフチル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルおよびナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルから独立して選択される)；シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ置換カルバモイル(ここで、該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルおよびヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルから選択される)；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-フェニルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-ナフチルチオ、ハロゲン-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルメルカプト、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルフィニル、フェニル-またはナフチル-スルフィニル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-フェニルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル-ナフチルスルフィニル、スルホ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカンスルホニル、フェニル-またはナフチル-スルホニル、フェニル-またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルスルホニル、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、ピロリジノ、ペリジノ、アミノまたはN-モノ-もしくはN,N-ジ-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルで置換されたペリジノ、フェニルおよび/またはフェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-アミノ、置換されていないまたは環炭素原子を介して結合しているN-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル置換されたペリジニル、ペラジノ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルペラジノ、モルホリノまたはチオモルホリノから成る群から独立して選択される1個以上、好ましくは3個までの、例えば1個または2個の置換基で置換されており；ここで、置換されたアリールの置換基として、または置換基の一部として上記のフェニルまたはナフチルは、それ自体置換されていないか、またはハロ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、アミノ、N-モノ-またはN,N-ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルおよび/またはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)アミノ、ニトロ、カルボキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、カルバモイル、シアノおよび/またはスルファモイルから独立して選択される1個以上、例えは3個までの、好ましくは1個または2個の、置換基で置換されている〕；

10

20

30

40

50

置換されていないもしくは置換されたシクロアルキル〔ここで、シクロアルキルは、3～16個、より好ましくは3～9個の環炭素原子の飽和单環または二環式炭化水素基であり、置換されたアリールについて記載のものから独立して選択される1個以上、好ましくは1個から3個の、置換基で置換されているか、置換されていない〕；

または置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル〔ここで、ヘテロシクリルは、不飽和、飽和または部分的に飽和であり、そして单環式または二環式または三環式環であるヘテロ環式ラジカルであり；そして3～24個、より好ましくは4～16個、最も好ましくは4～10個の環原子を有し；ここで、1個以上、好ましくは1～4個、とりわけ1個または2個の炭素環原子が、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されており、結合している環は、好ましくは4～12個、とりわけ5～7個の環原子を有し；該ヘテロ環式ラジカルは、置換されていないか、または上記“置換されたアリール”の下に定義の置換基から成る群から独立して選択される1個以上、とりわけ1～3個の、置換基で置換されており；ここで、ヘテロシクリルは、とりわけオキシラニル、アジリニル、アジリジニル、1,2-オキサチオラニル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、(S-オキソまたはS,S-ジオキソ)-チオモルホリニル、インドーリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、ベータ-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニルおよびクロマニルから成る群から選択されるヘテロシクリルラジカルであり、これらのラジカルの各々は、置換されていないか、または置換されたアリールの置換基として記載の置換基の1個から3個で、好ましくは低級アルキル、とりわけメチルまたはtert-ブチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、およびハロ、とりわけプロモまたはクロロから成る群から選択される1～2個のラジカルで置換されている〕；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>の各々が、互いに独立して、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシまたはシアノであり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>が、好ましくはCH、またはそれらの2個までがNであってよく；

DがN(R<sub>6</sub>)(好ましい)、OまたはSであり、

ここで、R<sub>6</sub>が水素、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、ベンゾイル、ナフトイル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、ナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、フェニルスルホニルまたは低級アルカンスルホニル、または上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアルキルであり；

Y<sub>1</sub>がO、S、NH、CH<sub>2</sub>、N=CH、CH=Nまたは好ましくはCH=CHであり；

Y<sub>2</sub>が、好ましくはCまたは、Raが存在しないならば、Nであってよく；

Raが

- Y<sub>2</sub>がNであり、そしてR<sub>1</sub>がC<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-アルキル、上記で定義の通りの置換されたアルキル、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアリール、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないまたは上記で定義の通りの置換されたヘテロシクリルであるとき、存在しないか、または、

10

20

30

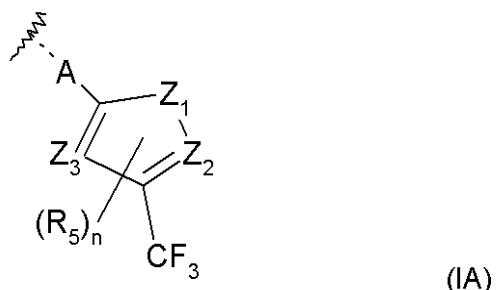
40

50

-  $Y_2$  が C であるならば、水素であり、R 1 が  $C_5 - C_{20}$  - アルキル、上記で定義の通りの置換されたアルキル、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアリール、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるか、

- または、 $Y_2$  が C であり、そして R 1 が水素、ハロまたは  $C_1 - C_4$  - アルキルであるならば、式

【化 3】



10

の部分であり、

ここで、点線が式 I の分子の残りに結合している結合を意味し、

A が  $C(=O) - N(R_4)$  または  $N(R_4) - C(=O)$  であり、

ここで、R 4 が、水素または上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

20

$Z_1$  が O、S、NH、 $CH_2$ 、 $CH = N$ 、 $N = CH$  または好ましくは  $CH = CH$  であり

、  
 $Z_2$  が窒素または好ましくは  $CH$  であり、

$Z_3$  が  $CH$  または N であり、

存在する各  $R_5$  が、互いに独立して、 $C_1 - C_7$  - アルキル、ハロ、ハロ -  $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_1 - C_7$  - アルカノイル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - 置換されたアミノから成る群から選択される置換基であり、ここで、該アミノ置換基は、 $C_1 - C_7$  - アルキルおよび  $C_1 - C_7$  - アルカノイル、シアノ、カルボキシ、 $C_1 - C_7$  - アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノ - または  $N, N$  - ジ - ( $C_1 - C_7$  - アルキル) - 置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、低級アルキルチオ、スルホ、 $C_1 - C_7$  - アルカンスルホニルおよびスルホニアミドから独立して選択され；そして

30

n が 0、1 または 2 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

R 1 が水素、ハロまたは  $C_1 - C_4$  - アルキルであり；

R 2 および R 3 の各々が、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_4$  - アルキル、ハロまたはシアノであり；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  および  $X_4$  の各々が  $CH$  であり；

40

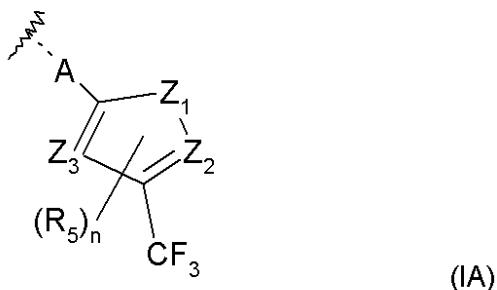
D が  $N(R_6)$  であり、ここで、R 6 が水素、 $C_1 - C_7$  - アルカノイル、 $C_1 - C_7$  - アルキルまたはフェニル -  $C_1 - C_7$  - アルキルであり；

$Y_1$  が  $CH = CH$  であり；

$Y_2$  が C であり；

R a が式

## 【化4】



10

の部分であり、

ここで、点線が式Iの分子の残りに結合している結合を意味し、

AがC(=O)-N(R4)またはN(R4)-C(=O)であり、

ここで、R4が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルであり、

Z<sub>1</sub>がCH=CHであり、

Z<sub>2</sub>がNまたはCHであり、

Z<sub>3</sub>がCHであり、

存在する各R<sub>5</sub>は、互いに独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシ、アミノ、モノ-またはジ-置換されたアミノから成る群から選択される置換基であり、ここで、該アミノ置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルカノイル、シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、カルバモイルおよびN-モノ-またはN,N-ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキル)-置換されたカルバモイルから独立して選択され、そしてnが0、1または2である。

20

請求項1に記載の式Iの化合物。

## 【請求項4】

いずれの場合も遊離形または塩形の、

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-アミド、

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド、

6-ジメチルスルファモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド、

6-ジメチルスルファモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[5-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド、

6-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド、

6-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-アミド、

6-(4-メトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸o-トリルアミド、

4-[4-(3-o-トリルカルバモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、

6-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸o-トリルアミド、

6-(3-メトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸o-トリルアミド、

6-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸o-トリルアミドおよび

30

40

50

50

6 - (3,4 -ジメトキシ -フェニル) -ピラゾロ[1,5 -a]ピリジン -3 -カルボン酸 o -トリルアミド

から成る群から選択される、請求項1に記載の式Iの化合物。

**【請求項5】**

遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項1に記載の式Iの化合物、および薬学的に許容される担体を含む、医薬製剤。

**【請求項6】**

動物またはヒトの診断または処置に使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項1に記載の式Iの化合物。

**【請求項7】**

タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患の処置に使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項1に記載の式Iの化合物。

**【請求項8】**

タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患の処置における、またはタンパク質キナーゼ調節に応答する疾患の処置に有用な医薬製剤の製造のための、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項1に記載の式Iの化合物の使用。

**【請求項9】**

タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患が、c -src キナーゼ、VEGF -受容体キナーゼ(例えばKDRおよびFlt-1)、RET -受容体キナーゼおよび/またはエフリン受容体キナーゼ、例えばEphB2 キナーゼ、EphB4 キナーゼまたは関連キナーゼから成る群から選択される1種以上のタンパク質チロシンキナーゼの阻害に応答する疾患から成る群から選択される1種以上の疾患である、請求項8に記載の使用。

**【請求項10】**

処置する疾患が、増殖性疾患、例えば白血病、とりわけ慢性骨髓性白血病(CML)またはALL、過形成、線維症、例えば肝臓の硬変、血管形成、乾癬、アテローム性動脈硬化症、とりわけ動脈または移植後アテローム性動脈硬化症、血管の平滑筋増殖、例えば狭窄または血管形成術後の再狭窄、腫瘍または癌疾患、とりわけ良性またはとりわけ悪性腫瘍または癌疾患、より好ましくは固形腫瘍、例えば脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺、頸、膣、子宮内膜、甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、多発性骨髓腫または消化器癌、結腸直腸腺腫、黒色腫、または頭頸部の腫瘍、例えば頭頸部の扁平上皮癌腫、メサンギウム細胞増殖性疾患、悪性胸膜中皮腫、リンパ腫、多発性骨髓腫、とりわけ上皮性特性の新生物、例えば乳癌腫の場合における；上皮過増殖(癌以外)、とりわけ乾癬；前立腺過形成；カポジ肉腫、血栓症、強皮症；免疫系の疾患；少なくとも1種のタンパク質(好ましくはチロシン)キナーゼ、とりわけ好ましいとして記載のタンパク質チロシンキナーゼから選択されるキナーゼによるシグナル伝達が関与する中枢または末梢神経系の疾患、網膜症、例えば糖尿病性網膜症、血管新生線内障または黄斑変性、肥満、血管細胞芽腫、血管腫、糖尿病性腎症；悪性腎硬化症；炎症性疾患、例えばリウマチまたはリウマチ性炎症性疾患、とりわけ関節炎、例えばリウマチ性関節炎、他の慢性炎症性障害、例えば慢性喘息、子宮内膜症、クローン病；ホジキン病；糸球体腎炎；炎症性腸疾患；血栓性微小血管症候群；移植拒絶反応、糸球体症；神経組織の傷害；再狭窄、例えば、ステント誘発再狭窄；および、神経再生(ニューロン再生；ニューロリジェネレーション)、例えばアクソン再生の刺激または促進、または神経変性(ニューロン変性；ニューロデジネレーション)の阻止または回復が望まれる、タンパク質キナーゼ、例えばEph受容体キナーゼ調節に応答する状態、疾患または障害、例えば脊髄傷害、低酸素状態、外傷性脳傷害、梗塞、卒中、多発性硬化症または他の神経変性状態、疾患または障害から選択される、請求項8または9に記載の使用。

**【請求項11】**

タンパク質キナーゼ調節、とりわけ阻害に応答する疾患、とりわけ請求項10に挙げた1種以上の疾患の処置方法であって、有効量の遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項1に記載の式Iの化合物を、そのような処置を必要とする動物またはヒトに投与する

10

20

30

40

50

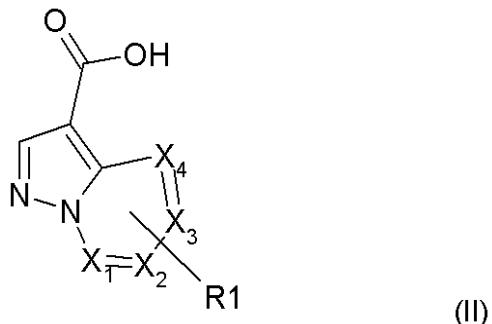
ことを含む、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を遊離形または塩形で製造する方法であって、

a ) 式

【化 5】

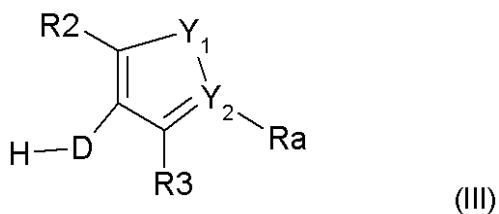


10

[式中、R 1、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> は、式 I の化合物について定義の通りである。]

の炭酸、またはその反応性誘導体と、式

【化 6】



20

[式中、R 2、R 3、D、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> および R a は、式 I の化合物について定義の通りである。]

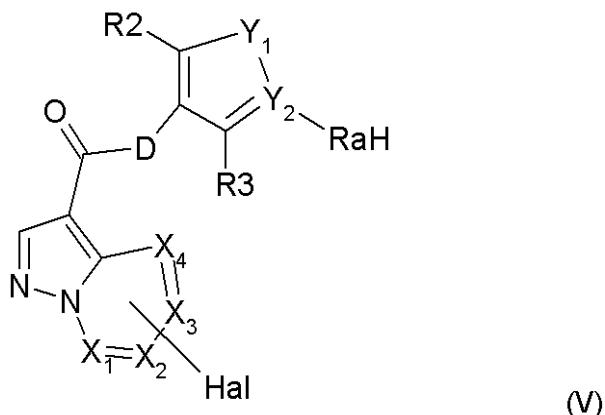
の化合物を縮合するか、

b ) R 1 が置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルである式 I の化合物の合成のために、式 R 1 - B (A)<sub>2</sub> (IV)

30

[式中、R 1 は置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール(好ましい)、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル(各々 C 原子を介して結合)であり、そして A はヒドロキシまたは低級アルコキシであるか、または B (A)<sub>2</sub> は 9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナニルまたは - B (C H C H<sub>3</sub> C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> である]のボロン酸を、式

## 【化7】



10

20

30

40

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、DおよびR<sub>a</sub>は、式Iの化合物について定義の通りであり、そしてHalはハロ、とりわけクロロ、ヨードまたは好ましくはブロモ、または(過フッ素化C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-スルホニルオキシである]

の化合物と反応させ；

そして、望むならば、式Iの化合物を異なる式Iの化合物に変換し、得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物または異なる塩に変換し、得られる遊離の式Iの化合物をその塩に変換し、および/または得られる式Iの化合物の異性体混合物を個々の異性体に分割することを含む、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸化合物、タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患の処置のためのまたは該疾患の処置に有用な医薬製剤の製造におけるそれらの使用、該化合物および薬学的に許容される担体を含む、とりわけ該疾患に対して有効な、医薬製剤、とりわけ該疾患に対する動物またはヒトの処置において使用するための該化合物、該化合物を動物またはヒトに投与することを含む、動物またはヒトの処置方法、および該化合物の製造方法であって、ここで、いずれの場合も、化合物が記載されているとき、それらはそのままでおよび/または(好ましくは薬学的に許容される)塩の形で存在できる。

## 【背景技術】

## 【0002】

“タンパク質キナーゼ”なる用語により、酵素活性を有するタンパク質のクラスが定義され、ここで、受容体型キナーゼおよび非受容体型キナーゼ、ならびにチロシンおよびセリン/スレオニンキナーゼを区別できる。その局在化を考慮して、核、細胞質および膜関連キナーゼを区別できる。多くの膜関連チロシンキナーゼが、同時に増殖因子の受容体である。

## 【0003】

その触媒活性を考慮して、タンパク質キナーゼ(PK)は、細胞性タンパク質における特異的セリン、スレオニンまたはチロシン残基のリン酸化を触媒する酵素である。基質タンパク質のこの翻訳後修飾は、通常、細胞増殖、活性化および/または分化の制御における工程を示す、分子スイッチとして働く。異常なまたは過剰のもしくはより一般的に不適切なPK活性が、良性および悪性増殖性障害を含むいくつかの疾患状態で観察されている。多くの場合、PK阻害剤を使用して、インビトロおよび多くの場合インビボで、例えば増殖性障害を処置することが可能である。

## 【0004】

過去数年間にわたり、EPH受容体チロシンキナーゼおよびそれらのリガンド、エフリ

50

ンの基本的役割が理解されてきている。数種の異なる E p h 受容体の目録が作られ、それらのリガンドに対する親和性に基づいて E p h A または E p h B サブクラスに分類されている。少なくとも 8 種のエフリンが同定され、それらは、グリセロホスファチジルイノシトール (G P I) 結合 (エフリン A) または膜貫通 (エフリン B) タイプのいずれかの膜タンパク質である。E p h 受容体とそれらのリガンド間のシグナル伝達は、直接細胞 - 細胞接触している部位に限定しているように見える。接触の結果は、細胞間の相互の両方向性事象の誘導である。特定位置でのエフリンおよびそれらの受容体の発現は、組織パターニングおよび空間的に非常に限定された細胞座の統合に影響すると考えられる。包含される具体的影響は、細胞移動、接着および体節形成の修飾である。

## 【0005】

E p h B 4 (別名 H T K ) およびそのリガンド、エフリン B 2 (H T K L ) は、血管ネットワークの確立および決定に重要な役割を有する。血管上皮で、E p h B 4 は特異的に発現されるが、一方、血管発生初期段階では、エフリン B 2 が動脈内皮細胞に特異的にそして相互に発現される。機能不全遺伝子は、マウスにおいて胚致死に至り、そして、胚はエフリン B 2 および E p h B 4 いずれの欠損の場合でも毛細管接続形成における同一の欠損を示す。両方とも胚発生中の造血および血管発生の最初の場所で発現される。適切な造血、内皮、血管芽細胞および原始的中胚葉発生の必須の役割が確立されている。E p h B 4 欠損は、胚性幹細胞の中胚葉分化結果における変更をもたらす。乳腺組織における E p h B 4 の異所性発現は、障害された構造、異常な組織機能および悪性への傾向をもたらす(例えば N. Munarini et al., J. Cell. Sci. 115, 25-37(2002) 参照)。これらおよび他のデータから、不適切な E p h B 4 発現が悪性物の形成に関与し得ると結論付けることができ、故に、E p h B 4 の阻害が悪性物、例えば癌などに立ち向かうツールであると期待できる。

10

20

30

40

50

## 【0006】

細胞で見られるチロシンキナーゼ c - S r c の構成的に発現されたウイルス形態 c - S r c (レトロウイルスであるラウス (Rous) 肉腫ウイルスから) は、形質転換細胞に基づいて、S r c タンパク質チロシンキナーゼの不適切な発現がどのように悪性物に至り得るかの例である。S r c タンパク質チロシンキナーゼ阻害は、形質転換腫瘍細胞、例えば結合組織腫瘍の脱制御された増殖の阻害をもたらし得る。それ故に、また、ここで、c - S r c またはその修飾もしくは変異形の阻害が、増殖性疾患の処置において有益な効果を示すことが期待される。

## 【0007】

V E G F R (血管内皮細胞増殖因子受容体) は、血管形成の開始の制御に関与することが知られている。とりわけ固形腫瘍が良好な血液供給に依存するため、V E G F R および故に血管形成の阻害が、このような腫瘍の処置における臨床試験下にあり、将来有望な結果を示している。V E G F はまた白血病およびリンパ腫においても大きな役割を有し、悪性疾患進行と非常に相関して、種々の固形悪性腫瘍において高度に発現されている。V E G F R - 2 (K D R ) 発現を伴う腫瘍疾患の例は、肺癌腫、乳房癌腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌腫、膵臓癌、悪性胸膜中皮腫および黒色腫である。その血管新生活性に加えて、V E G F R のリガンドである V E G F は、腫瘍細胞における直接生存促進性 (pro-survival) 効果により腫瘍増殖を促進できる。例えば、下記のような種々の他の疾患が、脱制御された血管形成と関連する。

## 【0008】

a b 1 癌原遺伝子の癌遺伝子への変換が、慢性骨髓性白血病 (C M L ) 患者において観察されている。染色体転座が染色体 22 上の b c r 遺伝子と染色体 9 からの a b 1 遺伝子を結合し、それによりフィラデルフィア染色体を形成する。得られた融合タンパク質は、A b 1 チロシンタンパク質キナーゼのカルボキシ末端に結合した B c r タンパク質のアミノ末端を有する。その結果、A b 1 キナーゼドメインが不適切に活性となり、骨髄中の造血細胞クローンの過剰な増殖を駆動する。この融合タンパク質の阻害剤である Gleevec<sup>T M</sup> または Glivec (登録商標) (Novartis の登録商標) の薬理活性によるこのチロシンキナーゼの

阻害は、CMLに対する非常に活性な処置であることが示されている。故に、Ab1チロシンキナーゼの不適切な発現の阻害が悪性物、とりわけ白血病を治癒できるとの一般的な概念を確認できる。

#### 【0009】

しかしながら、現在までタンパク質キナーゼの阻害剤として使用されている多くの化合物は特異性を欠き、とりわけ1種以上のタンパク質キナーゼタイプに対する不利な阻害特性が原因であり得る望まない副作用を示し、広すぎる特異性のために効果を欠き、ある種の疾患に対してしか効果を示さず、投与の間に耐性および／または同等な望まない特性を示し得る。

#### 【0010】

これが本発明の課題に至る：とりわけ、多数のタンパク質キナーゼ阻害剤および多くの増殖性および他のタンパク質キナーゼ関連疾患の観点から、ならびにある種の治療剤に対する耐性の発現の観点から、タンパク質キナーゼ阻害剤として、故に、これらのタンパク質チロシンキナーゼ、例えばセリン／スレオニンおよび／または好ましくはPTK(タンパク質チロシンキナーゼ)関連疾患の処置に有用である新規クラスの化合物を提供する必要性が続いている。必要とされるのは、とりわけ有利な特性、例えば限られた群のまたはさらに単一のタンパク質キナーゼに対する高親和性および／または選択性、他のクラスの化合物に対する耐性が発現しているところでの活性、ある種のキナーゼのグループに対する有用な親和性特性などを有する、薬学的に有利なタンパク質キナーゼ、とりわけPTK阻害性化合物である。他の点で、記載のまたは他の課題を扱うことができる新規クラスのタンパク質キナーゼ阻害剤の必要性が続いている。20

#### 【0011】

ある種の4-置換されたヒドラゾノピラゾロピリミジンの、例えば糖尿病およびTIE-2キナーゼ関連疾患の処置におけるGSK3キナーゼ阻害剤としての使用が記載されている(WO04/009602、WO04/009596またはWO04/009597を参照)。他方で、ある種のアシル-またはアシルアミノ-置換されたアリールアミノ-ピラゾロピリミジンがp38阻害剤として記載されている(WO03/099280参照)  
。

#### 【発明の開示】

#### 【0012】

#### 発明の一般的な記載

多くのタンパク質キナーゼが、栄養性因子(trophic factor)が仲介するシグナル伝達、および、タンパク質キナーゼの活性が関与する疾患の顕在化に関与し得ることが驚くべきことに本発明により判明し、例えば増殖性(例えば腫瘍)増殖において、とりわけ、タンパク質チロシンキナーゼキナーゼの代表例として、srcキナーゼファミリーからのとりわけc-srcキナーゼ、VEGF-受容体キナーゼ(例えばKDRおよびFlt-1)、RET-受容体キナーゼおよび／またはエフリン受容体キナーゼ、例えばEphB2キナーゼ、EphB4キナーゼまたは関連キナーゼ、さらにab1キナーゼ、とりわけv-ab1またはc-ab1キナーゼ、braf(V599E)、EGF受容体キナーゼまたはEGFファミリーの他のキナーゼ、例えばHER-1またはc-erbB2キナーゼ(HER-2)、Flt-3、ICK、fyn、c-erbB3キナーゼ、c-erbB4キナーゼ；PDGF-受容体チロシンタンパク質キナーゼファミリーのメンバー、例えばPDGF-受容体キナーゼ、CSF-1受容体キナーゼ、Kit-受容体キナーゼ(c-Kit)、FGF-受容体キナーゼ、例えばFGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Raf、カゼインキナーゼ(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、Ax1、CDK1、CDK4、CDK5、Met、FAK、Pyk2、Syk、Tie-2、インスリン受容体キナーゼ(Ins-R)、インシュリン様増殖因子(IGF-1キナーゼ)の受容体キナーゼ、および／またはさらにセリン／スレオニンキナーゼ、例えばタンパク質キナーゼC(PKC-C)、PK-B、EK-Bまたはcdcキナーゼ、例えばCDK1、ならびにこれらの1種以上のそれらの変

異した(例えば構成的に活性化された)形態(例えばB c r - A b 1、R E T / M E N 2 A、R E T / M E N 2 B、R E T / P T C 1 - 9 またはb - r a f(V 5 9 9 E))が、本発明のピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸化合物により阻害できる。すべてのこれらおよび他のタンパク質キナーゼは、ヒト細胞を含む哺乳動物細胞における増殖制御および形質転換に役割を有する。とりわけ、細胞性E p h 4 B キナーゼに対する非常な有効性を見ることができる。

## 【0013】

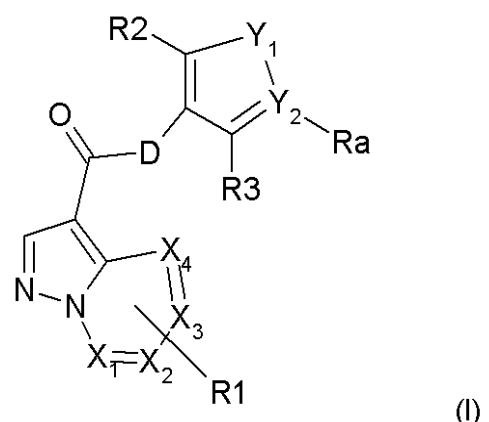
これらの活性の観点から、本発明の化合物は、タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患、例えばこれらのタイプのキナーゼ、とりわけ記載のおよび特には好ましいとして記載のキナーゼのとりわけ異なる(例えば未制御の、脱制御されたまたは構造的など)または過剰な活性と関連する疾患の処置に使用できる。  
10

## 【0014】

発明の詳細な記載

本発明は、第一の態様において、遊離形、または塩形の式

## 【化1】



[式中、

R 1 は、水素、ハロ、スルファモイル、N - C<sub>1 - 4</sub>アルキルスルファモイル、N,N - ディ - C<sub>1 - 4</sub>アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであり；  
30

R 2 および R 3 の各々は、互いに独立して、水素、ハロ、C<sub>1 - 4</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1 - 4</sub>-アルコキシまたはシアノであり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> は、C H であるか、またはそれらの 2 個までが N であってよ  
く；

D は N(R<sub>6</sub>)(好ましい)、O または S であり、

ここで、R<sub>6</sub> は水素、アシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Y<sub>1</sub> は O、S、NH、C H<sub>2</sub>、N = C H、C H = N または C H = C H であり；  
40

Y<sub>2</sub> は C または、Ra が存在しないならば、N であって(も)よく；

## 【0015】

R a は

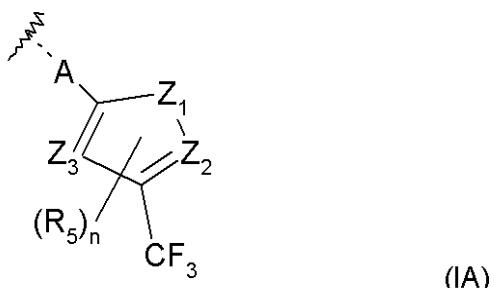
- Y<sub>2</sub> が N であり、そして R 1 が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるならば、存在せず、または、

- Y<sub>2</sub> が C であるならば、水素であり、R 1 が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換され  
50

たヘテロシクリルであるか、

- または、 $Y_2$  が C であり、そして R 1 が水素、ハロ、C<sub>1-4</sub>-アルキル、スルファモイル、N-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル、N,N-ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル、または置換されていないアリールであるならば、式 I A

【化 2】



10

の部分であり、

ここで、点線は式 I の分子の残りに結合している結合を意味し(これは波線で示されている)、

A は C (= O) - N (R 4 ) または N (R 4 ) - C (= O) であり、

ここで、R 4 は水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z<sub>1</sub> は O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CH=N、N=CH または CH=CH であり、

20

Z<sub>2</sub> は窒素または CH であり、

Z<sub>3</sub> は CH または N であり、

存在する各 R<sub>5</sub> は、互いに独立して、置換基であり、そして

n は 0、1 または 2 である。】

の化合物に関する。

【0016】

本発明は、さらなる態様において、

R 1 が水素、ハロ、スルファモイル、N-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル、N,N-ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、または置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであり；

30

R 2 および R 3 の各々が、互いに独立して、水素または C<sub>1-4</sub>-アルキルであり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> が、CH であり；

D が N(R 6)(好ましい)、O または S であり、

ここで、R 6 が水素、アシリルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Y<sub>1</sub> が O、S、NH、CH<sub>2</sub>、N=CH、CH=N または CH=CH であり；

Y<sub>2</sub> が C であり；

R a が

- R 1 が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるならば、水素であるか、

40

- または、R 1 が水素、ハロ、C<sub>1-4</sub>-アルキル、スルファモイル、N-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル、N,N-ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたアリールであるとき、式 I A の部分であり、

A が C (= O) - N (R 4 ) または N (R 4 ) - C (= O) であり、

ここで、R 4 が水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z<sub>1</sub> が O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CH=N、N=CH または CH=CH であり、

Z<sub>2</sub> が窒素または CH であり、

50

$Z_3$  が  $C H$  または  $N$  であり、  
存在する各  $R_5$  が、互いに独立して、置換基であり、そして  
 $n$  が 0、1 または 2 である、  
遊離形または塩形の式 I の化合物に関する。

## 【0017】

本発明は、さらなる態様において、  
 $R_1$  が水素、 $N, N$ -ジ- $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたアリールであり；

$R_2$  および  $R_3$  の各々が、互いに独立して、水素または  $C_{1-4}$ -アルキルであり、  
 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  および  $X_4$  が、 $C H$  であるか、またはそれらの 2 個までが  $N$  であってよ  
く；

$D$  が  $N(R_6)$ (好ましい)、 $O$  または  $S$  であり、

ここで、 $R_6$  が水素、アシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

$Y_1$  が  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $CH_2$ 、 $N = CH$ 、 $CH = N$  または  $CH = CH$  であり；

$Y_2$  が  $C$  であり；

$R_a$  が

-  $R_1$  が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるならば、水素であるか、

- または、 $R_1$  が水素、 $N, N$ -ジ- $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル、または置換されていないもしくは置換されたアリールであるならば、式 IA の部分であり、

$A$  が  $C(=O) - N(R_4)$  または  $N(R_4) - C(=O)$  であり、

ここで、 $R_4$  が水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

$Z_1$  が  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $CH_2$ 、 $CH = N$ 、 $N = CH$  または  $CH = CH$  であり、

$Z_2$  が窒素または  $C H$  であり、

$Z_3$  が  $C H$  または  $N$  であり、

存在する各  $R_5$  が、互いに独立して、置換基であり、そして

$n$  が 0、1 または 2 である、

遊離形または塩形の式 I の化合物に関する。

## 【0018】

本発明は、さらなる態様において、

$R_1$  が水素、 $N, N$ -ジ- $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたフェニルであり；

$R_2$  および  $R_3$  の各々が、互いに独立して、水素または  $C_{1-4}$ -アルキルであり、  
 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  および  $X_4$  が、 $C H$  であるか、またはそれらの 2 個までが  $N$  であってよ  
く；

$D$  が、 $N(R_6)$ (好ましい)、 $O$  または  $S$  であり、

ここで、 $R_6$  が水素、アシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

$Y_1$  が  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $CH_2$ 、 $N = CH$ 、 $CH = N$  または  $CH = CH$  であり；

$Y_2$  が  $C$  であり；

$R_a$  が

-  $R_1$  が置換されていないもしくは置換されたフェニルであるならば、水素であるか、

-  $R_1$  が水素、 $N, N$ -ジ- $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル、または置換されていないフェニルであるならば、式 IA の部分であり、

$A$  が  $C(=O) - N(R_4)$  または  $N(R_4) - C(=O)$  であり、

ここで、 $R_4$  が水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

$Z_1$  が  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $CH_2$ 、 $CH = N$ 、 $N = CH$  または  $CH = CH$  であり、

10

20

30

40

40

50

$Z_2$  が窒素またはCHであり、  
 $Z_3$  がCHまたはNであり、  
存在する各 $R_5$  が、互いに独立して、置換基であり、そして  
nが0、1または2である。

遊離形または塩形の式Iの化合物に関する。

#### 【0019】

本発明は、さらなる態様において、  
R1が水素、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたフェニルであり；

R2およびR3の各々が、互いに独立して、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルであり、  
X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>が、CHであり；

DがNHであり、

Y<sub>1</sub>がCH=CHであり；

Y<sub>2</sub>がCであり；

Raが

- R1が置換されたフェニルであるならば、水素であるか、

- または、R1が水素、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルスルファモイル、または置換されていないフェニルであるならば、式IAの部分であり、

AがC(=O)-N(R4)またはN(R4)-C(=O)であり、

ここで、R4が水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z<sub>1</sub>がO、S、NH、CH<sub>2</sub>、CH=N、N=CHまたはCH=CHであり、

Z<sub>2</sub>が窒素またはCHであり、

Z<sub>3</sub>がCHまたはNであり、

存在する各R<sub>5</sub>が、互いに独立して、置換基であり、そして

nが0、1または2である。

遊離形または塩形の式Iの化合物に関する。

#### 【0020】

本発明は、さらなる態様において、

R1が、水素、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたフェニルであり、

R2およびR3の各々が、互いに独立して、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルであり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>がCHであり；

DがNHであり、

Y<sub>1</sub>がCH=CHであり；

Y<sub>2</sub>がCであり；

Raが

- R1が置換されたフェニルであるならば、水素であるか、

- または、R1が水素、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルスルファモイル、または置換されていないフェニルであるならば、式IAの部分であり、

AがC(=O)-NHまたはNH-C(=O)であり、

Z<sub>1</sub>がCH=CHであり、

Z<sub>2</sub>がCHであり、

Z<sub>3</sub>がCHであり、

存在する各R<sub>5</sub>が、互いに独立して、置換基であり、そして

nが0、1または2である。

遊離形または塩形の式Iの化合物に関する。

#### 【0021】

本発明は、さらなる態様において、

R1が水素、または置換されたフェニルであり、

R2およびR3の各々が、互いに独立して、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルであり、

10

20

30

40

50

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ および $X_4$ がCHであり；

DがNHであり、

$Y_1$ がCH=CHであり；

$Y_2$ がCであり；

Raが

- R1が置換されたフェニルであるならば、水素であるか、

- または、R1が水素、または置換されていないフェニルであるならば、式IAの部分であり、

AがC(=O)-NHまたはNH-C(=O)であり、

$Z_1$ がCH=CHであり、

$Z_2$ がCHであり、

$Z_3$ がCHであり、

存在する各 $R_5$ が、互いに独立して、置換基であり、そして

nが0、1または2である、

遊離形または塩形の式Iの化合物に関する。

#### 【0022】

本発明は、とりわけ動物または好ましくはヒトにおける、タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患、とりわけ“発明の一般的な記載”の下に記載の1種以上のタンパク質チロシンキナーゼ(PTK)の阻害に応答する疾患、よりとりわけsrcキナーゼ、とりわけc-srcキナーゼ、VEGFR受容体キナーゼ(例えばKDRおよびFlt-1)RET受容体キナーゼまたはエフリン受容体キナーゼ、例えばEphB2キナーゼ、EphB4キナーゼまたは関連キナーゼのファミリーから選択される1種以上のPTK、またはそれらの変異した(例えば構成的に活性なまたは他の方法で部分的にまたは完全に制御された)形態の阻害に応答する疾患の処置のための、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

#### 【0023】

本発明また式Iの化合物、またはその(好ましくは薬学的に許容される)塩の、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む、該疾患の処置に有用な医薬製剤、とりわけ該疾患に対して有効な、医薬製剤、とりわけ、前段落に記載の疾患に対して動物または処置に使用するための、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、動物またはヒト、とりわけ処置を必要とする患者に、該疾患の処置に有効な量で投与することを含む動物またはヒトの処置方法、および式Iの化合物、またはその(好ましくは薬学的に許容される)塩の製造法に関する。

#### 【0024】

式Iにおいて、以下の意味が独立して、集合的にまたは任意の組合せもしくは下位の組み合わせで好ましい：

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

用語“低級”または“ $C_1$ - $C_7$ -”は、最大7個まで(7個を含む)、とりわけ最大4個まで(4個を含む)の炭素原子の部分を定義し、該部分は、(一箇所以上)分枝しているか、直鎖である。低級または $C_1$ - $C_7$ -アルキルは、例えば、n-ペンチル、n-ヘキシルまたはn-ヘプチルまたは好ましくは $C_1$ - $C_4$ -アルキル、とりわけメチル、エチル、n-プロピル、sec-プロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルである。低級アルケニルまたは低級アルキニルの場合、低級は好ましくは“ $C_2$ - $C_7$ ”-、より好ましくは“ $C_2$ - $C_4$ ”-を意味する。

#### 【0025】

ハロまたはハロゲンは、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、最も好ましくはフルオロ、クロロまたはブロモである。

#### 【0026】

10

20

30

40

50

置換されていないもしくは置換されたアルキルは、好ましくは、C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> - アルキル、より好ましくは低級アルキル、例えばメチル、エチルまたはプロピルであって、それは、直鎖でも一箇所以上(炭素原子数により許容される限り)分枝してもよく、置換されていないか、もしくは下記の通りの置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル、とりわけピロリジノ、ピペリジノ、アミノまたはN-モノ-もしくはN,N-ジ-[低級アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-低級アルキル)-アミノで置換されたピペリジノ、置換されていないまたは環炭素原子を介して結合しているN-低級アルキル置換されたピペリジニル、例えば1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル、ピペラジノ、低級アルキルピペラジノ、例えば4-(メチル、エチルまたはイソプロピル)-ピペラジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ；下記の通りの置換されていないもしくは置換されたシクロアルキル、下記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアリール、とりわけフェニルまたはナフチル；低級アルケニル、低級アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、(低級アルコキシ)-低級アルコキシ-低級アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル-低級アルコキシ、例えはベンジルオキシ；アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、例えはメトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニルまたはtert-ブтокシカルボニル；フェニル-またはナフチル-低級アルコキシカルボニル、例えはベンジルオキシカルボニル；低級アルカノイル、例えはアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ置換カルバモイル、例えはN-モノ-またはN,N-ジ-置換されたカルバモイル(ここで、置換基は低級アルキルおよびヒドロキシ-低級アルキルから選択される)；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル-低級アルキルチオ、低級アルキル-フェニルチオ、低級アルキル-ナフチルチオ、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、低級アルキルスルフィニル、フェニル-またはナフチル-スルフィニル、フェニル-またはナフチル-低級アルキルスルフィニル、低級アルキル-フェニルスルフィニル、低級アルキル-ナフチルスルフィニル、スルホ、低級アルカンスルホニル、フェニル-またはナフチル-スルホニル、フェニル-またはナフチル-低級アルキルスルホニル、低級アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、例えはトリフルオロメタンスルホニル；スルホニアミド、ベンゾスルホニアミド、アミノ、N-モノ-またはN,N-ジ-[低級アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-低級アルキル)-アミノ、例えはN,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、3-[N-(N,N-ジメチルアミノ)-プロピルアミノ、2-[N-(N,N-ジメチルアミノ)-エチルアミノまたはN-(N,N-ジメチルアミノ)-メチルアミノから成る群から独立して選択される1個以上、好ましくは3個までの置換基で置換されており；ここで、置換されたアリールの置換基として、または置換基の一部として上記の各フェニルまたはナフチル(またフェノキシまたはナフトキシ)は、それ自体置換されていないか、または、ハロ、とりわけフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、ハロ-低級アルキル、例えはトリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、N-モノ-またはN,N-ジ-(低級アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-低級アルキルおよび/またはナフチル-低級アルキル)-アミノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルカルバモイル、シアノおよび/またはスルファモイルから独立して選択される1個以上、例えは3個までの、好ましくは1個または2個の、置換基で置換されている。式IにおけるR1としてとりわけ好ましいのは、低級アルキル、アミノ-低級アルキル、例えは3-アミノプロピル、2-アミノエチルまたは2-アミノメチル、N-モノ-またはN,N-ジ-(低級アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-低級アルキル)-アミノ-低級アルキル、例えは3-(N,N-ジメチルアミノ)-プロピル、3-(N,N-ジエチルアミノ)-プロピル、2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチル、2-(N,N-ジエチルアミノ)-エチル、N,N-ジメチルアミノメチルまたはN,N-ジエチルアミノメチル、ピロリジノ-低級アルキル、ピペリジノ-低級アルキル、1-低級アルキルピペリジン-4-イル-低級

10

20

30

40

50

アルキル、4-[N-モノ-またはN,N-ジ-(低級アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-低級アルキル)-アミノ]-ピペリジノ、ピペラジノ-低級アルキル、例えばピペラジノ-メチル、4-低級アルキルピペラジノ-低級アルキル、例えば4-(メチル、エチルまたはイソプロピル)-ピペラジノ-メチル、または(モルホリノまたはチオモルホリノ)-低級アルキルである。5個以上の炭素原子のアルキルは、とりわけC<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-アルキルである。あるいは、その後不活性酵素の立体配置に特に結合することが判明したため、R<sub>1</sub>はC<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-アルキルまたは置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-アルキルであり、一方、式IにおけるR<sub>a</sub>は存在しないか、または(Y<sub>2</sub>がCであるならば)水素である。あるいは、その後とりわけ不活性酵素配置に結合することが判明したため、好ましくはR<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルまたはとりわけ水素であり、一方Y<sub>2</sub>がCであり、そして式IにおけるR<sub>a</sub>が上記の式IAの部分である。

10

20

30

40

50

## 【0027】

置換されていないもしくは置換されたアリールは、好ましくは20個を超えない炭素原子、とりわけ16個を超えない炭素原子の不飽和炭素環系であり、好ましくは単環、二環または三環であり、それは、置換されていないか、または、置換されたアリールの場合、フェニル、ナフチル、フェニル-またはナフチル-低級アルキル、例えばベンジル；ヒドロキシ-低級アルキル、例えばヒドロキシメチル；低級アルコキシ-低級アルキル、(低級アルコキシ)-低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルカノイル-低級アルキル、ハロ-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル；フェノキシ-またはナフチルオキシ-低級アルキル、フェニル-またはナフチル-低級アルコキシ-低級アルキル、例えればベンジルオキシカルボニルオキシ-低級アルキル；低級アルコキシ-カルボニルオキシ-低級アルキル；フェニル-またはナフチル-低級アルコキシカルボニルオキシ-低級アルキル；シアノ-低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、例えばアセチル；ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、例えればメトキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、(低級アルコキシ)-低級アルコキシ-低級アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル-低級アルコキシ、例えればベンジルオキシ；アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ-、ジ-またはトリ-置換(後者の場合、4級であり、かつ正に荷電している)アミノ(ここで、アミノ置換基は、独立して、低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルカンスルホニル、例えればメタンスルホニル、フェニル、ナフチル、フェニル-低級アルキルおよびナフチル-低級アルキルから選択される)；シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、例えればメトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル；フェニル-またはナフチル-低級アルコキシカルボニル、例えればベンジルオキシカルボニル；ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ置換カルバモイル、例えればN-モノ-またはN,N-ジ-置換されたカルバモイル(ここで、置換基は、低級アルキルおよびヒドロキシ-低級アルキルから選択される)；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル-低級アルキルチオ、低級アルキル-フェニルチオ、低級アルキル-ナフチルチオ、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、低級アルキルスルフィニル、フェニル-またはナフチル-スルフィニル、フェニル-またはナフチル-低級アルキルスルフィニル、低級アルキル-フェニルスルフィニル、低級アルキル-ナフチルスルフィニル、スルホ、低級アルカンスルホニル、フェニル-またはナフチル-スルホニル、フェニル-またはナフチル-低級アルキルスルホニル、低級アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、例えればトリフルオロメタンスルホニル；スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、ピロリジノ、ピペリジノ、アミノまたはN-モノ-もしくはN,N-ジ-[低級アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-低級アルキル)-アミノで置換されたピペリジノ、置換されていないまたは環炭素原子を介して結合したN-低級アルキル置換されたピペリジニル、例えば1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル、ピペラジノ、低級アルキル

ピペラジノ、例えば4-(メチル、エチルまたはイソプロピル)-ピペラジノ、モルホリノまたはチオモルホリノから独立して選択される1個以上、好ましくは3個までの、例えば1個または2個の置換基で好ましくは置換されており；ここで、置換されたアリールの置換基として、または置換基の一部として上記のフェニルまたはナフチル(およびまたフェノキシまたはナフトキシ)は、それ自体、置換されていないか、または、ハロ、とりわけフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、ハロ-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、N-モノ-またはN,N-ジ-(低級アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-低級アルキルおよび/またはナフチル-低級アルキル)アミノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルカルバモイル、シアノおよび/またはスルファモイルから独立して選択される1個以上、例えば3個までの、好ましくは1個または2個の、置換基で置換されている。置換されていないもしくは置換されたアリールは、とりわけ式IにおけるR<sub>1</sub>として、好ましくは置換されていない、またはハロ、より好ましくは低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、N-低級アルカンスルホニルアミノ、例えばメタンスルホニルアミノ、N-モノ-、N,N-ジ-またはN,N,N-トリ-(低級アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-低級アルキル)-アミノ(後者の場合、4級アミノアミノ=4級アンモニオに対応)、ピロリジノ、ピペリジノ、アミノまたはN-モノ-またはN,N-ジ-[低級アルキル、フェニルおよび/またはフェニル-低級アルキル]-アミノで置換されたピペリジノ、置換されていないまたは環炭素原子を介して結合したN-低級アルキル置換されたピペリジニル、例えば1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル、ピペラジノ、低級アルキルピペラジノ、例えば4-(メチル、エチルまたはイソプロピル)-ピペラジノ、C<sub>1-7</sub>アルコキシ-カルボニル-ピペラジノ、例えばtert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジノ、シクロアルコキシ-カルボニル-ピペラジノ、アリールオキシカルボニル-ピペラジノ、モルホリノまたはチオモルホリノで置換されたフェニルである。好ましくは、アリールはフェニルである。

10

20

30

40

50

## 【0028】

好ましくは、置換されたアリール、例えば置換されたフェニルは、以下の置換基の1個または2個で置換されている：C<sub>1-7</sub>-アルコキシ、例えばC<sub>1-4</sub>-アルコキシ、モルホリノ、N,N-ジ-C<sub>1-7</sub>-アルキルアミノ、例えばN,N-ジ-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-7</sub>アルコキシ-カルボニル-ピペラジノ、例えばtert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジノ、シクロアルコキシ-カルボニル-ピペラジノ、アリールオキシカルボニル-ピペラジノ。

## 【0029】

置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルにおいて、シクロアルキルは、好ましくは3~16個、より好ましくは3~9個の環炭素原子の飽和单環または二環式炭化水素基、例えばシクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであり、置換されたアリールについて記載のものから独立して選択された1個以上、好ましくは1個から3個の、置換基で置換されているか、または(好ましくは)置換されていない。

## 【0030】

置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルは、好ましくは不飽和、飽和または部分的に飽和されており、そして好ましくは单環式でありまたは本発明のより広い局面において二環式または三環式環であるヘテロ環式ラジカルであり；そして3~24個、より好ましくは4~16個、最も好ましくは4~10個の環原子を有し；ここで、1個以上、好ましくは1~4個、とりわけ1個または2個の炭素環原子が、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されており、結合している環は、好ましくは4~12個、とりわけ5~7個の環原子を有し；このヘテロ環式ラジカル(ヘテロシクリル)は、置換されていないか、または上記“置換されたアリール”の下に定義の置換基から成る群から独立して選択される1個以上、とりわけ1~3個の、置換基で置換されており；そして、ここで、ヘテロシクリルは、とりわけオキシラニル、アジリニル、アジリジ

ニル、1,2-オキサチオラニル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、(S-オキソまたはS,S-ジオキソ)-チオモルホリニル、インドーリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、ベータ-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニルおよびクロマニルから成る群から選択されるヘテロシクリルラジカルであり、これらのラジカルの各々は、置換されていないか、または低級アルキル、とりわけメチルまたはtert-ブチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、およびハロ、とりわけプロモまたはクロロから成る群から選択される1~2個の置換基で置換されている。

10

20

30

40

## 【0031】

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>は、好ましくは全てCHである。

## 【0032】

アシルは、好ましくは、式Iの分子の残りにカルボニル(-C(=O)-)またはスルホニル(-S(=O)<sub>2</sub>-)基を介して結合している、置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルまたは置換されていないもしくは置換されたシクロアルキル(各々好ましくは上記の通りである)から選択される有機部分であり、すなわち、有機カルボン酸またはスルホン酸由来の部分である。好ましいのはアルカノイル、とりわけ低級アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチロイル、ベンゾイル(=フェニルカルボニル)、ナフトイル(=ナフチルカルボニル)、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルカルボニル、ナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルカルボニル、フェニルスルホニルまたは低級アルカンスルホニルであり、ここで、各アシルとしての低級アルカノイルまたはアシルの一部として記載されている各フェニルもしくはナフチルは、置換されていないか、またはハロ、とりわけフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、ハロ-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、N-モノ-またはN,N-ジ-(低級アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-低級アルキルまたはナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-低級アルキル)アミノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキカルボニル、カルバモイル、シアノおよび/またはスルファモイルから独立して選択される1個以上、例えば3個までの、好ましくは1個または2個の、置換基で置換されている。好ましいのは低級アルカノイル、ベンゾイル、フェニルスルホニルまたはトルオールスルホニルである。

## 【0033】

Y<sub>1</sub>は、好ましくはN=CH、CH=Nまたは最も好ましくはCH=CHである。

Y<sub>2</sub>は、C(炭素)または(Raが存在しないならば)Nであってよく、Y<sub>2</sub>-RaがC(Ra)またはNであることを意味し、好ましくは、Y<sub>2</sub>はCである。

## 【0034】

上記の式IAの部分において、“点線は式Iの分子の残りに結合している結合を意味し(これは波線で示されている)”は、点線が、Raを式Iに結合させる結合に対応することを意味する。

## 【0035】

置換されていないもしくは置換されたアルキルR<sub>4</sub>は、上記で定義の通り置換されてい

50

ないもしくは置換されたアルキルである；好ましいのは低級アルキルまたはフェニル-低級アルキルである。

$Z_1$  は、好ましくは  $C=H$  または  $N=C$  またはより好ましくは  $C=C$  である(故に、6員環を形成する)。

$Z_2$  および  $Z_3$  の各々は、好ましくは  $C-H$  である。

#### 【0036】

置換基  $R_5$  (存在するならば、すなわち、 $n$  が 1 または 2 であるならば)は、好ましくは置換されたアリールについて上記の置換基から独立して選択され；とりわけ低級アルキル、ハロ、ハロ-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル低級アルカノイル、例えばアセチル；ヒドロキシ、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-置換されたアミノ(ここで、アミノ置換基は低級アルキルおよび低級アルカノイルから選択される)、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、カルバモイル、 $N$ -モノ-または  $N,N$ -ジ-(低級アルキル)-置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、低級アルキルチオ、スルホ、低級アルカンスルホニルおよびスルホニアミドから成る群から選択される。 $R_5$  は、好ましくは  $C_{1-7}$ -アルコキシ、さらに好ましくは  $C_{1-4}$ -アルコキシである。

10

記号  $n$  は、好ましくは 0 または 1 を意味する。

#### 【0037】

塩は、とりわけ式 I の化合物の薬学的に許容される塩である。それらは、塩形成基が存在するとき、例えば塩基性または酸性基が存在するときに形成でき、それは、水性環境中、例えば 4 から 10 の pH 範囲で少なくとも一部解離された形で存在でき、またはとりわけ固体形態で単離できるか、または荷電基(例えば 4 級アンモニウム)が存在するときに形成でき - 後者の場合、アシレート塩が有機または無機酸のアニオンと形成される(例えば次段落参照)。

20

#### 【0038】

このような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機または無機酸と、塩基性窒素原子を有する式 I の化合物から形成され、とりわけ薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸、またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、安息香酸、メタン-またはエタン-スルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレン-ジスルホン酸、 $N$ -シクロヘキシルスルファミン酸、 $N$ -メチル-、 $N$ -エチル-または  $N$ -プロピル-スルファミン酸、または他の有機プロトン性酸、例えばアスコルビン酸である。

30

#### 【0039】

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

40

#### 【0040】

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

#### 【0041】

単離および精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用のために、薬学的に許容される塩または遊離化合物のみを使用し(適用するときには医薬製剤に包含されて)、それ故にこれらが好ましい。

50

## 【0042】

遊離形の化合物、および中間体として、例えば化合物またはその塩の精製または同定において使用できる塩を含む、それらの塩の形の化合物の密接な関係の観点から、前記および後記の“化合物”または“一つの化合物”(出発物質および“中間体”も含む)、とりわけ式Iの化合物への言及は、また、適当であり、好都合であるならば、そして、他のことが明示されていない限り、1個以上のそれらの塩または遊離化合物と1個以上のそれらの塩の混合物も言及と理解すべきであり、これらはまた溶媒和物、式Iの化合物のエステルまたはアミドのような前駆体、またはそれらの1個以上の塩も含むことが意図される。異なる結晶形および溶媒和物も得ることができ、その際、それらもまた包含される。

## 【0043】

化合物、塩、医薬製剤、疾患、障害などについて複数表現を使用しているとき、これはまた単独の化合物、塩、医薬製剤、疾患などを意味することを意図し、単数表現が指標されているとき、これはまた不確定の品目を、または好ましくは“1個”を言うことを意図する。

## 【0044】

ある場合、本発明の化合物は、置換基において1個以上のキラル中心を含み得るか、または、他の不斉性(エナンチオマーに至る)を示し得るか、または他の方法で、例えば1個を超えるキラル中心または1個を超える他のタイプの不斉のために、またはZ/E(またはc i s - t r a n s)異性(ジアステレオマー)を可能にする環または二重結合のために、1個を超える立体異性体の形で存在できることがある。本発明は、2個以上のこのような異性体の混合物、例えばエナンチオマーの混合物、とりわけラセミ体、ならびに好ましくは精製された異性体、とりわけ精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマー富化された混合物の両方を含む。

## 【0045】

式Iの化合物は、価値ある薬理学的特性を含み、タンパク質キナーゼ、とりわけタンパク質チロシンキナーゼ(とりわけ“発明の一般的な記載”の下に上記のタンパク質キナーゼの1種以上、もっともとりわけc-s r cキナーゼ、VEGF-受容体キナーゼ(例えばKDRおよびFlt-1)、RET-受容体キナーゼおよび/またはエフリン受容体キナーゼ、例えばEphB2キナーゼ、EphB4キナーゼまたは関連キナーゼ)調節が応答する疾患の処置において有用であり、ここで、調節は、好ましくは阻害を意味し、そして、応答は、疾患および/またはその症状の進行が遅延する、停止するまたは回復することさえ意味し、そして、完全なまたは少なくとも一時的な治癒を含む。用語“処置”は、とりわけ、疾患、とりわけ以下に記載の疾患のいずれか一つ以上の、例えば疾患を発症する傾向にあるまたは発症する傾向にあるかもしれないことを示す変異または変化が同定されている患者の予防的処置を含む予防、または好ましくは治療的(軽減的、治癒的、症状軽減的、症状減少的、疾患もしくは症状抑制的、進行遅延的、キナーゼ制御的および/またはキナーゼ阻害的)処置を含む。

## 【0046】

ここで使用する用語“治癒”は、好ましくは受容体チロシンキナーゼ活性が関与する(とりわけ脱制御されている)発症中の事象の処置における効果を意味する。用語“予防的”は、好ましくは受容体チロシンキナーゼ活性の脱制御が関与する疾患の発症または再発の予防を意味する。

## 【0047】

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

## 【0048】

動物は、好ましくは温血動物、より好ましくは哺乳動物である。ヒト(これは一般にま

10

20

30

40

50

たは一般的用語“動物”の下に入る)は、とりわけ(例えばある変異または他の特性のために)上記または下記で定義の疾患の危険性を有する傾向にある患者またはヒトである。

#### 【0049】

以下でまたは上記で用語“使用”が記載されているとき(動詞または名詞として)(式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関して)、これは(異なった指示がない限り、または文脈から異なって示唆されない限り)、各々以下の本発明の態様の1個以上を含む(特記されない限り)：適当であり、そして好都合である限り、特記されない限り、タンパク質(とりわけチロシン)キナーゼ調節(とりわけ阻害)に応答する疾患の処置における使用、タンパク質キナーゼ調節(とりわけ阻害)に応答する疾患の処置に使用するための医薬組成物の製造における使用、タンパク質キナーゼ調節(とりわけ阻害)に応答するおよび/または増殖性疾患の処置における1個以上の式Iの化合物の使用、該タンパク質キナーゼ調節(とりわけ阻害)に応答する疾患の処置のための1個以上の式Iの化合物を含む医薬製剤、および該タンパク質キナーゼ調節(とりわけ阻害)に応答する疾患、の処置における1個以上の式Iの化合物。特に、処置すべき、故に、式Iの化合物の“使用”に好ましい疾患は、下記の(とりわけチロシン)タンパク質キナーゼ調節(とりわけ阻害)に応答する(また“支持”も意味し、“依存性だけではなく”、また、疾患がタンパク質キナーゼの調節、とりわけ阻害に応答する、すなわち、タンパク質キナーゼの活性が、疾患顕在化を支持するまたはもたらしさえする状況を含む)疾患、とりわけ下記の増殖性疾患から選択される。

10

#### 【0050】

タンパク質キナーゼが記載されているとき、これは、全てのタイプのタンパク質キナーゼ、とりわけ“発明の一般的な記載”の下に上記で定義の一つ、よりとりわけセリン/スレオニンおよび/または好ましくはタンパク質チロシンキナーゼ、最も好ましくは、とりわけc-sr cキナーゼ、VEGF-受容体キナーゼ(例えばKDRおよびFlt-1)、RET-受容体キナーゼおよび/またはエフリン受容体キナーゼ、例えばEphB2キナーゼ、EphB4キナーゼまたは関連キナーゼ(これらの任意の1種以上の変えられたまたは変異したまたは対立形式(例えば各癌原遺伝子の癌遺伝子への変換、例えば構成的に活性化された変異体、例えばBcr-Abl)を含む)から選択される1個以上チロシンタンパク質キナーゼを意味する。とりわけ異常に高度な発現、構成的に活性なまたは正常ではあるが、患者における他の制御機構の一定の状況から相対的に過活動である、および/または変異した形が包含させる。

20

30

30

#### 【0051】

本発明の化合物の、タンパク質キナーゼの調節における、とりわけ阻害剤としての有用性は、好ましいとして上記のタンパク質キナーゼについて、以下の試験系により特にそして系列的に(paradigmatically)証明できる：

40

#### 【0052】

典型的試験系の例の以下の記載において、以下の略語は、下記の意味を有する：DMSO=ジメチルスルホキシド；DTT=ジチオスレイトール；EDTA=エチレンジアミンテトラアセート；MOI=感染の多重度；PMDF=p-トルエンスルホニルフルオライド；Tris=トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。“阻害剤”は、特記しない限り、式Iの試験化合物である。

40

#### 【0053】

エフリンB4受容体(EphB4)キナーゼの阻害剤としての式Iの化合物の効果は、以下の通り証明できる：

Bac-to-Bac<sup>TM</sup>(Invitrogen Life Technologies, Basel, Switzerland)GST-融合発現ベクターの產生：EphBクラスの全細胞質性コード領域を各々ヒト胎盤または脳由來のcDNAライブラリーからPCRで增幅させる。ヒトEphB4受容体のアミノ酸領域566-987を発現する組み換えバキュロウイルスを产生する(SwissProt Database, Accession No. P54760)。GST配列をpFastBac 1(登録商標)ベクター(Invitrogen Life Technologies, Basel, Switzerland)にクローン化し、PCR增幅する。各々EphB4-

50

受容体ドメインをコードする cDNA を、フレーム内で GST 配列に対して 3' プライムで、pBac-to-Bac<sup>T M</sup> ドナーベクターを产生するために、この修飾FastBac 1 ベクター内に入れるためにクローニングする。本形質転換から発生した単一コロニーを摂取して、小規模プラスミド調整のために一晩培養する。プラスミドDNA の制限酵素分析は、いくつかのコロニーが予測されたサイズのインサートを含むことを確認する。自動化配列決定により、本インサートおよび約 50 bp のフランкиングベクター配列を両方の鎖で確認する。

## 【 0054 】

ウイルスの產生：キナーゼの各々のためのウイルスを、特記されない限り GIBCO により提供されたプロトコルに従い製造する。簡単に言うと、キナーゼドメインを含むトランスファーベクターを、DH10Bac 細胞株(GIBCO)にトランスフェクトし、選択的寒天プレートに播種する。ウイルスゲノムへの融合配列の挿入がないコロニー(本細菌により伝達される)は青色である。単一の白色コロニーを取り、ウイルスDNA(バクミド)を該細菌から標準プラスミド精製法により単離する。次いで、Sf9 細胞または Sf21 細胞をウイルスDNAと共に、25 cm<sup>2</sup> フラスコに、Cellfectin 試薬を使用して、該プロトコルに従いトランスフェクトする。

10

## 【 0055 】

GST 標識キナーゼの精製：遠心分離した細胞融解物を、2 mL グルタチオン - セファロースカラム(Pharmacia)に充填し、3回 10 mL の 25 mM Tris - HCl、pH 7.5、2 mM EDTA、1 mM DTT、200 mM NaCl で洗浄する。次いで、GST 標識タンパク質を、25 mM Tris - HCl、pH 7.5、10 mM 還元型グルタチオン、100 mM NaCl、1 mM DTT、10% グリセロールの 10 適用(各 1 mL)により溶出させ、-70°で貯蔵する。

20

## 【 0056 】

タンパク質キナーゼアッセイ：タンパク質キナーゼの活性を、阻害剤の存在下または非存在下、[<sup>33</sup>P]ATP から、基質としてのグルタミン酸およびチロシンのポリマー(ポリ(Glu, Tyr))への<sup>33</sup>P の取り込みを測定することによりアッセイする。精製されたGST - EphB(30 ng)でのキナーゼアッセイは、15 - 30 分、環境温度で、20 mM Tris - HCl、pH 7.5、10 mM MgCl<sub>2</sub>、3 - 50 mM MnCl<sub>2</sub>、0.01 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、1% DMSO、1 mM DTT、3 μg/mL ポリ(Glu, Tyr)4 : 1 (Sigma; St. Louis, Mo., USA) および 2.0 - 3.0 μM ATP(- [<sup>33</sup>P] - ATP 0.1 μCi)を含む 30 μL の最終容量で行う。アッセイを、20 μL の 125 mM EDTA の添加により止める。続いて、40 μl の反応混合物を、予めメタノールに 5 分浸漬した Immobilon-PVDF 膜(Millipore, Bedford, MA, USA)に移し、水で濯ぎ、その後 5 分 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> に浸漬し、真空源が繋がっていない真空マニフォルドにマウントする。全サンプルをスポット後、真空を接続し、各ウェルを 200 μl 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> で洗浄する。膜を除去し、4 × シェーカー上で 1.0% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> で、1 回エタノールで洗浄する。膜を、環境温度で乾燥させ、Packard TopCount 96 ウェルフレームにマウントし、10 μL / ウェルの Microscint<sup>T M</sup> (Packard) 添加後に計測する。IC<sub>50</sub> 値を、4 浓度(通常 0.01、0.1、1 および 10 μM)の各化合物のデュプリケートでの阻害パーセンテージの線形回帰分析から計算する。1 単位のタンパク質キナーゼ活性を、37 で基質タンパク質 / 分 / mg タンパク質で [<sup>33</sup>P]ATP から移動された 1 nmole の<sup>33</sup>P ATP と定義する。式 I の化合物は、1 nM 以下の、好ましくは 0.001 - 10 μM の IC<sub>50</sub> 値で EphB4 阻害を示す。

30

## 【 0057 】

あるいは、EphB4 受容体自己リン酸化を以下の通り測定できる：

EphB4 受容体自己リン酸化を、永久にヒト EphB4 (SwissProt AccNo P54760) を発現するトランスフェクトした A375 ヒト黑色腫細胞(ATCC Number:CRL-1619) のような細胞におけるインピトロ実験で、それらを 6 ウェル細胞培養プレート中、完全培養培地(10% ウシ胎児血清 = FCS 含有)に播種し、37°で 5% CO<sub>2</sub> 下、約 90% コンフルエンシーを示すまでンキュベートする。次いで、試験すべき化合物を培養培地(FCS 非

40

50

添加、0.1%ウシ血清アルブミン添加)で希釈し、細胞に添加する。(コントロールは試験化合物無しの培地を含む)。リガンド誘発自己リン酸化を、1 μg/ml 可溶性エフリンB2-Fc(s-エフリンB2-Fc:R&D Biosystems, CatNr 496-EB)および0.1 μM オルトバナデートの添加により誘発する。さらに20分、37℃でインキュベーション後、細胞を氷冷PBS(リン酸緩衝化食塩水)で洗浄し、200 μl融解緩衝液/ウェルで直ぐに融解させる。次いで、融解物を遠心分離して細胞核を除去し、上清のタンパク質濃度を市販のタンパク質アッセイ(PIERCE)を使用して決定する。融解物を直ぐに使用するか、必要であれば、-20℃で貯蔵してよい。

## 【0058】

サンドイッチELISAを行ってEphB4リン酸化を測定する: リン酸化EphB4タンパク質を捕捉するために、100 ng/ウェルのエフリンB2-Fc(s-エフリンB2-Fc:R&D Biosystems, CatNr 496-EB)をMaxiSorb(Nunc)ELISAプレートに固定化する。次いで、プレートを洗浄し、残った遊離タンパク質結合部位を、3%TopBlock(登録商標)(Juro, Cat. # TB232010)のTween 20(登録商標)(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ICI/Uniquema)(PBS-T)含有リン酸緩衝化食塩水で飽和させる。次いで、細胞融解物(100 μgタンパク質/ウェル)をこれらのプレートで、1時間、室温でインキュベートする。ウェルを3回PBSで洗浄後、アルカリホスファターゼと結合した抗ホスホチロシン抗体(PY 20 Alkaline Phosphate conjugated:ZYMED, Cat Nr03-7722)を添加し、さらに1時間インキュベートする。プレートを再び洗浄し、抗ホスホチロシン抗体の捕捉されたリン酸化受容体への結合を、次いで、基質として10 mM D-ニトロフェニルホスフェートを使用して証明および定量し、0.5時間-1時間後の405 nmのODを測定する。

## 【0059】

ポジティブコントロール(バナデートおよびs-エフリンB2-Fcで刺激)のシグナルとネガティブコントロール(刺激無し)の差異が、最大EphB4リン酸化(=100%)に相当する。試験物質の活性を、最大EphB4リン酸化の阻害パーセントとして計算し、ここで、最大阻害の半分を誘導する物質の濃度をIC<sub>50</sub>(50%阻害のための用量)として定義する。式Iの化合物で、0.0005から20 μM、好ましくは0.0005から10 μMのIC<sub>50</sub>値を見ることがある。

## 【0060】

式Iの化合物はまた他のチロシンタンパク質キナーゼ、例えば、とりわけ動物、とりわけヒト細胞を含む哺乳動物細胞における増殖制御および形質転換において役割を有するc-Srcキナーゼも阻害できる。適当なアッセイは、Andrejauskas-Buchdunger et al., Cancer Res. 52, 5353-8(1992)に記載されている。本試験系を使用して、式Iの化合物は、c-Srcの阻害について例えば0.001から20 μM、通常0.005から10 μMの範囲のIC<sub>50</sub>値を示し得る。

## 【0061】

KDRタンパク質-チロシンキナーゼ活性の阻害剤としての本発明の化合物の活性を、以下の通り証明できる: VEGF誘発受容体自己リン酸化の阻害を、ヒトVEGF-R2受容体(KDR)を永久に発現するトランスフェクトしたCHO細胞のような細胞で確認でき、それを6ウェル細胞培養プレート中完全培養培地(10%ウシ胎児血清=FCM添加)に播種し、37℃で5%CO<sub>2</sub>下、約80%コンフルエンシーを示すまでインキュベートする。試験すべき化合物を培養培地(FCM非添加、0.1%ウシ血清アルブミン添加)で希釈し、細胞に添加する。コントロールは試験化合物無しの培地を含む。2時間、37℃でインキュベーション後、組み換えVEGFを添加する; 最終VEGF濃度は20 ng/mlである。さらに5分、37℃でインキュベーション後、細胞を2回氷冷PBS(リン酸緩衝化食塩水)で洗浄し、100 μl融解緩衝液/ウェルで直ぐに融解させる。次いで、融解物を遠心分離して細胞核を除去し、上清のタンパク質濃度を市販のタンパク質アッセイ(BIORAD)を使用して決定する。融解物を直ぐに使用するか、必要であれば、-20℃で貯蔵してよい。このプロトコルを使用して、選択した式Iの化合物は、KDR阻害について、

10

20

20

30

40

50

c - A b 1 チロシンキナーゼよりも好ましくは少なくとも 1.5 倍高い、より好ましくは E p h B 4 チロシンキナーゼよりも 2 倍以上高い、IC<sub>50</sub> 値を示す。一般に、式 I の化合物を使用したこの試験系で、IC<sub>50</sub> 値は 0.001 から 20 μM、より好ましくは 0.005 から 10 μM の範囲で見られる。

## 【0062】

式 I の化合物はまた他のタンパク質キナーゼも阻害できる。

## 【0063】

c - A b 1 タンパク質 - チロシンキナーゼ活性阻害剤としての本発明の化合物の効果を、以下の通り証明できる：

インビトロ酵素アッセイを、96 ウェルプレートで、Geissler et al. in Cancer Res. 1992;52:4492-4498 に記載のフィルター結合アッセイを以下の通り改変して行う。Bhat et al. in J.Biol.Chem. 1997;272:16170-16175 に記載の通り、c - A b 1 の H i s 標識キナーゼドメインをクローン化し、バキュロウイルス / S f 9 系で発現させる。37 kD のタンパク質(c - A b 1 キナーゼ)を、コバルト金属キレートカラム、その後のアニオン交換カラムの 2 工程法で精製し、1 - 2 mg / L の S f 9 細胞の収量である(Bhat et al., reference cited)。c - A b 1 キナーゼの純度は、クマシ - ブルー染色後 SDS - PAGE で判断して > 90 % である。本アッセイは(総容量 30 μL で)：c - A b 1 キナーゼ(50 ng)、20 mM Tris-HCl、pH 7.5、10 mM MgCl<sub>2</sub>、10 μM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、1 mM DTT および 0.06 μCi / アッセイ [<sup>33</sup>P] - ATP(5 μM ATP) を含み、30 μg / mL ポリ - Ala, Glu, Lys, Tyr - 6 : 2 : 5 : 1 (Poly-AEKY, Sigma P1152) を 1 % DMSO の存在下で使用する。反応を 10 μL の 250 mM EDTA の添加により停止させ、30 μL の反応混合物を、予め 5 分メタノールに浸漬した Immobilon-PVDF 膜(Millipore, Bedford, MA, USA) に移し、水で濯ぎ、次いで 5 分、0.5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> に浸漬し、真空源が繋がっていない真空マニフォルドにマウントする。全サンプルをスポット後、真空を接続し、各ウェルを 200 μL 0.5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> で洗浄する。膜を除去し、シェーカー上で 0.5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4 回) および 1 回エタノールで洗浄する。膜を、環境温度で乾燥させ、Packard TopCount 96 ウェルフレームにマウントし、10 μL / ウェル Microscint<sup>T M</sup> (Packard) 添加後に計測する。本試験系を使用して、式 I の化合物は、例えば 0.002 から 100 μM、通常 0.002 から 5 μM の範囲の c - A b 1 阻害についての IC<sub>50</sub> 値を示し得る。

## 【0064】

さらに、式 I の化合物を b - r a f (V 5 9 9 E) の阻害にも使用できる。B - Raf - V 5 9 9 E の活性を、阻害剤の存在下または非存在下、[<sup>33</sup>P]ATP から(H i s) - I B への <sup>33</sup>P の取り込みを測定することによりアッセイする。試験化合物を DMSO(10 mM) に溶解し、-20 °C で貯蔵する。連続希釈を DMSO 中で新たに行い、純水でさらに希釈し、3 % DMSO 中、3 倍濃縮された試験溶液を得る。最終容量(30 μl)のアッセイは、10 μl の試験溶液(1 % DMSO)、10 μl アッセイ混合物(20 mM Tris - HCl、pH 7.5、3 mM MnCl<sub>2</sub>、3 mM MgCl<sub>2</sub>、1 nM DTT、3 μg / ml(H i s) - I B、1 % DMSO および 3.5 μM ATP [<sup>33</sup>P] - ATP 0.1 μCi) および 10 μl 酵素希釈(600 ng の GST - B - Raf - V 5 9 9 E) を含む。ピペッティング工程を、MultiPROBE IIx、MultiPROBE IIILx または Hamilton STAR 口ボットのいずれかで 96 ウェル形式で行うようにプログラムする。アッセイを文献に記載の通り行い(C. Garcia-Echeverria et al., Cancer Cell. 5, 231-9(2004))、20 μl 12.5 mM EDTA の添加により停止させる。リン酸化ペプチドのフィルター結合法による捕捉を、以下の通り行う：40 μl の反応混合物を、予め 5 分メタノールで浸漬した Immobilon-PVDF 膜に移し、水で濯ぎ、次いで 5 分 0.5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> に浸漬し、真空源が繋がっていない真空マニフォルドにマウントする。全サンプルをスポット後、真空を接続し、各ウェルを 200 μl 0.5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> で洗浄する。遊離膜を除去し、4 × シェーカー上で 1.0 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、1 回エタノールで洗浄する。膜を、環境温度で乾燥させ、Packard TopCount 96 ウェルフレームにマウントし、10 μL / ウェルの Microscint<sup>T M</sup> (Packard) 50

添加後に計測する。プレートを最終的に密封し、マイクロプレートシンチレーションカウンター(TopCount NXT、TopCount NXT HTS)で計算する。フラッシュプレート法の場合、キナーゼ反応を、最初に、ポリスチレンベースのプラスチックプレートで行い、次いで、60分後、20 μlの125 mM EDTAの添加により停止させる。捕捉のために(60分、RT)、ビオチニル化基質をニッケル被覆フラッシュプレートに移す。アッセイプレートを3回PBSで洗浄し、室温で乾燥させる。その後、プレートを密封し、マイクロプレートシンチレーションカウンター(TopCount NXT、TopCount NXT HTS)で計測する。IC<sub>50</sub>値を、4濃度(通常0.01、0.1、1および10 μM)の各化合物のデュプリケートでの阻害パーセンテージの線形回帰分析から、または、10 μMで開始し、その後1:3希釈希釈の8点IC<sub>50</sub>として計算する。b-rarf阻害について、式Iの化合物は、0.05から50 μMの範囲のIC<sub>50</sub>値を示す。

## 【0065】

結果は、式Iの化合物の有利な親和性プロファイルを示す。

## 【0066】

また、式Iの化合物のインビボでの抗腫瘍活性を証明する試験がある。例えば、式Iの化合物がインビボで血管形成を阻害するかを試験するために、VEGF、bFGF、S-1Pのような血管新生因子により誘発された血管新生応答に対するその効果を試験する。マウスにおける増殖因子インプラントモデルでPDGFまたはIGF-1を試験する：多孔性テフロンチャンバー(容量0.5 mL)を、ヘパリン(20単位/ml)含有0.8%w/v寒天(増殖因子(2 μg/mlヒトVEGF)を加えまたは加えることなく)で満たし、C57/C6マウスの背部脇腹皮下にインプラントする。マウスを試験化合物(例えば1日1回5、10、25、50または100mg/kg p.o.)または媒体で、チャンバーのインプラントの日に開始して、その後連続4日処置する。処置の最後に、マウスを殺し、チャンバーを摘出する。チャンバー周囲に増殖している血管新生した組織を注意深く除き、秤量し、血液含量を組織のヘモグロビン含量を測定することにより評価する(Drabkins法；Sigma, Deisenhofen, Germany)。内皮マーカーの指標であるTie-2タンパク質レベルを、特異的ELISAにより決定し、血管新生応答を定量する。これらの増殖因子は、チャンバー周囲を増殖しているこの組織(組織学的に線維芽細胞および小血管を含むことにより特徴付けられる)の重量、血液含量およびTie-2タンパク質レベルの用量依存的増加を誘発し、この応答が、中和抗体、例えばVEGFを特異的に中和する抗体で遮断されることが以前に示されている(Wood JM et al., Cancer Res. 60(8), 2178-2189, (2000); およびSchlaeppi et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 125, 336-342, (1999)参照)。このモデルで、式Iの化合物の場合、上記の濃度で阻害が示され得る。

## 【0067】

本発明の好ましい意味で、タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患は、処置された固体において、タンパク質(好ましくはチロシン)キナーゼの活性、とりわけ上記で好ましいとして特徴付けられたものの調節、とりわけ阻害に有益な方法で応答する障害であって、ここで、式Iの化合物を使用でき、過増殖性状態、例えば1個以上の白血病、過形成、線維症(とりわけ肺だけでなく、他のタイプの線維症、例えば腎臓線維症)、血管形成、乾癬、アテローム性動脈硬化症および血管の平滑筋増殖、例えば狭窄または血管形成術後の再狭窄を含む、1種以上の増殖性疾患(タンパク質キナーゼの(とりわけ不適切な)活性に依存しているものを意味する)である。さらに、式Iの化合物を血栓症および/または強皮症の処置に使用できる。

## 【0068】

好ましいのは、腫瘍または癌疾患から選択される増殖性障害(とりわけタンパク質(好ましくはチロシン)キナーゼ、とりわけここで好ましいとして記載のものの活性の調節、とりわけ阻害に応答する)、好ましくは良性またはとりわけ悪性腫瘍または癌疾患、より好ましくは固形腫瘍、例えば脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃(とりわけ胃腫瘍)、卵巢、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺(例えば小または大細胞肺癌腫)、膿、甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、多発性骨髄腫または消化器癌、とりわけ結腸癌腫または結腸直腸腺腫

10

20

30

40

50

、または頭頸部の腫瘍、例えば頭頸部の扁平上皮癌腫(とりわけ上皮性特性の新生物、例えば乳癌腫の場合におけるを含む)；上皮過増殖(癌以外)、とりわけ乾癬；前立腺過形成；または白血病に対する治療(予防を含む)における式Iの化合物の使用である。

#### 【0069】

式Iの化合物またはその使用は、腫瘍の緩解および／または腫瘍転移の形成の予防および(微小も含む)転移の増殖の予防を可能とする。

#### 【0070】

式Iの化合物を、数種のまたは、とりわけ、個々のタンパク質(好ましくはチロシン)キナーゼ、とりわけ好ましいとして記載のものが関与する限り、免疫系の疾患の処置に使用することも可能である；さらに、式Iの化合物は、少なくとも1種のタンパク質(好ましくはチロシン)キナーゼ、とりわけ好ましいとして記載のタンパク質チロシンキナーゼによるシグナル伝達が関与する、中枢または末梢神経系の疾患の処置にも使用できる。

10

#### 【0071】

慢性骨髓性白血病(CML)において、造血幹細胞(HSC)における相互に平衡した染色体転座がBCR-ABLハイブリッド遺伝子を産生する。後者は、発癌性Bcr-Abl融合タンパク質をコードする。ABLが、細胞増殖、接着およびアポトーシスの制御において必須の役割を有する、密接に制御されたタンパク質チロシンキナーゼをコードする一方、BCR-ABL融合遺伝子は、構成的に活性化されたキナーゼをコードし、これはHSCを脱制御された増殖、骨髓間質への低下した接着能および変異原性刺激への低下したアポトーシス応答を示す表現型を産生し、それは、進行的により悪性な変換の蓄積を可能にする。得られた顆粒球は成熟リンパ球に発育できず、馴化中に放出され、成熟細胞の欠損および増加した感染感受性に至る。Bcr-Abl(または同等の変異形)のATP競合的阻害剤が、キナーゼを活性化分裂促進的および抗アポトーシス経路(例えばP-3キナーゼおよびSTAT5)から保護し、BCR-ABL表現型細胞の死をもたらし、故に、CMLに対する有効な治療を提供すると記載されている。本発明に従いBcr-Abl阻害剤として有用な式Iの化合物は、故に、その過発現が関連する疾患、とりわけ白血病、例えば白血病、例えばCMLまたはALLの治療にとりわけ適当である。

20

#### 【0072】

血管形成は、約1-2mmの最大直径を超えて増殖する腫瘍のために絶対的必須要件として見なされている；この限界まで、酸素および栄養素は、腫瘍細胞に拡散により供給される。全ての腫瘍は、その起源および原因に関係なく、故に、一定のサイズに到達した後のその増殖を血管形成に依存する。3つの主要機構が腫瘍に対する血管形成阻害剤の活性において役割を有する：1)アポトーシスと増殖の間のバランスにより達成される正味の腫瘍増殖がないとの結果をもたらす、血管、とりわけ毛細管の無血管性の残りの腫瘍への増殖の阻害；2)腫瘍へのおよび腫瘍からの血流がないことによる、腫瘍細胞の移動阻止；および3)内皮細胞増殖の阻止、故に通常血管を裏打ちする内皮細胞により周りの組織に及ぼすパラクリン増殖刺激効果を無くす。

30

#### 【0073】

式Iの化合物は、KDRおよびエフリン受容体キナーゼ、とりわけEphB4キナーゼ、およびおそらく他のタンパク質キナーゼを阻害する、および故に血管形成を調節する能力を考慮して、対応する受容体(好ましくはチロシン)キナーゼの不適当な活性、とりわけその過剰発現に関連する疾患または障害に対する使用のためにとりわけ適している。多くの疾患の中で、とりわけ(例えば虚血性)網膜症、(例えば加齢性)黄斑変性症、乾癬、肥満、血管芽腫、血管腫、炎症性疾患、例えばリウマチ様またはリウマチ性炎症性疾患、とりわけ関節炎、例えばリウマチ性関節炎、または他の慢性炎症性障害、例えば慢性喘息、動脈または移植後アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症、およびとりわけ新生物疾患、例えばいわゆる 固形腫瘍(とりわけ胃腸管、脾臓、乳房、胃、頸、膀胱、腎臓、前立腺、卵巣、子宮内膜、肺、脳の癌、黒色腫、カポジ肉腫、頭頸部の扁平細胞癌腫、悪性胸膜中皮腫、リンパ腫または多発性骨髄腫)およびさらに液性腫瘍(例えば白血病)が、とりわけ重要である。

40

50

## 【0074】

式Iの化合物は、とりわけ持続性の血管形成により引き金を引かれる疾患、例えば再狭窄、例えば、ステント誘発再狭窄；クローン病；ホジキン病；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症および血管新生線内障；腎臓疾患、例えば糸球体腎炎；糖尿病性腎症；炎症性腸疾患；悪性腎硬化症；血栓性微小血管性症候群(thrombotic microangiopathic syndrome)；(例えば慢性)移植拒絶反応および糸球体症；線維性疾患、例えば肝臓の硬変；メサンギウム細胞増殖性疾患；神経組織の損傷の予防または処置；およびバルーンカテーテル処置後の血管再閉塞の阻止のために、血管プロステーシスにおける使用のために、または例えば、ステントのような機械的装置挿入後に血管開放を維持するために、免疫抑制剤として、瘢痕のない創傷治癒における補助として、および老人斑および接触性皮膚炎の処置のために使用される。

10

## 【0075】

好ましくは、本発明は、ここに記載の固形腫瘍および/またはここに記載の液性腫瘍、例えば白血病の処置における式Iの化合物、または薬学的に許容される塩の使用に関する。

## 【0076】

それらのタンパク質キナーゼ、例えばEph受容体キナーゼ調節特性のために、式Iの化合物はまた神経再生(ニューロン再生；ニューロリジエネレーション)、例えばアクソン再生を刺激または促進するために、または神経変性(ニューロン変性；ニューロデジエネレーション)を阻止または回復するために使用できる。これらの使用は、本発明のさらなる局面を示す。

20

## 【0077】

式Iの化合物は、それ故に、また、神経再生(ニューロン再生；ニューロリジエネレーション)、例えばアクソン再生の刺激または促進、または神経変性(ニューロン変性；ニューロデジエネレーション)の阻止または回復が望まれる、タンパク質キナーゼ、例えばEph受容体キナーゼ調節に応答する状態、疾患または障害の処置に、例えば脊髄傷害、低酸素状態、外傷性脳傷害、梗塞、卒中、多発性硬化症または他の神経変性状態、疾患または障害の処置に有用である。これらの使用および処置方法は、本発明のさらなる局面を示す。

30

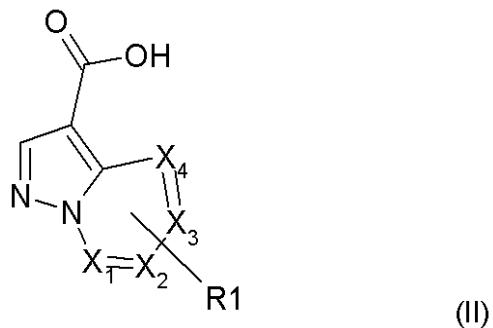
## 【0078】

製造方法

式Iの化合物は、他の化合物に関して原則として知られた方法に準じ、したがって式Iの新規化合物に関しては、類似方法として新規である方法で、好ましくは

a)式

## 【化3】

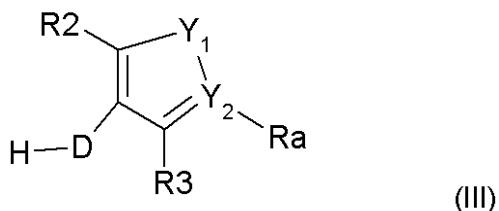


40

[式中、R1、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>は、式Iの化合物について定義の通りである]

の炭酸、またはその反応性誘導体と、式

## 【化4】



[式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、D、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>およびRaは、式Iの化合物について定義の通りである]

10

の化合物を縮合するか、

## 【0079】

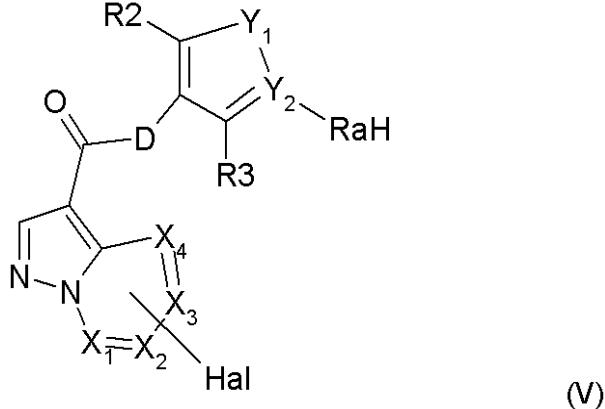
b) R<sub>1</sub>が置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルである式Iの化合物の合成のために、式R<sub>1</sub>-B(A)<sub>2</sub> (IV)

[式中、R<sub>1</sub>は置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール(好ましい)、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル(各々C原子を介して結合)であり、そしてAはヒドロキシまたは低級アルコキシであるか、またはB(A)<sub>2</sub>は9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナニルまたは-B(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である]

20

のボロン酸を、式

## 【化5】



30

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、DおよびRaは、式Iの化合物について定義の通りであり、そしてHalはハロ、とりわけクロロ、ヨードまたは好ましくはブロモ、または(過フッ素化C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-スルホニルオキシである]

の化合物と反応させ；

40

そして、望むならば、式Iの化合物を異なる式Iの化合物に変換し、得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物または異なる塩に変換し、得られる遊離の式Iの化合物をその塩に変換し、および/または得られる式Iの化合物の異性体混合物を個々の異性体に分割することを含む、方法により製造する。

## 【0080】

好ましくは、各々式XまたはXIVの炭酸、またはそれらの反応性誘導体との縮合反応a)は、それ自体使用できる反応性炭酸誘導体、例えば、対称性または混合無水物、活性エステルまたは炭酸ハライド、例えば酸クロライドの形の反応性炭酸誘導体と、例えば3級窒素塩基、例えばトリ-低級アルキルアミンまたはピリジンの存在下で行うか、またはその場で、例えば反応性エステルをその場で形成する試薬の存在下での縮合により形成できる

50

。本反応は、例えば、炭酸および対応するアミンを適當な溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、または2種以上のそのような溶媒の混合物に溶解し、適當な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)またはN-メチルモルホリンおよび、式IIの酸の反応性誘導体をその場で形成するとき、式IIIの炭酸の好ましい反応性誘導体をその場で形成する適當なカップリング剤、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(DCC/HOBt)；ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホニッククロライド(BOPC1)；O-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TPTU)；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ボラート(TBTU)；(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ェート(PyBOP)、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ライド/ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは/1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(EDC/HOBtまたはEDC/HOAt)またはHOAt単独、または(1-クロロ-2-メチル-プロペニル)-ジメチルアミンと共に進行得る。いくつかの他の可能性のあるカップリング剤のレビューのために、例えばKlauser; Bodansky, Synthesis 1972, 453-463を参照のこと。反応混合物を好ましくは約-20および50、とりわけ0から30、例えば室温で攪拌する。

10

20

30

40

## 【0081】

b)の下の反応は、鈴木カップリング、または同等な条件下で、例えばパラジウム触媒、例えばPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(ここで、Phはフェニルである)またはPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(ここで、dppfは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンである)、および塩基、例えば炭酸アルカリ金属、例えば炭酸ナトリウム、アルカリ金属アルコラート、例えばナトリウムエトキシド、3級窒素塩基、例えばトリエチルアミン、またはアルカリ金属ホスフェート、例えばリン酸カリウムの存在下、適當な溶媒、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン、炭化水素(hydrocarboyn)、例えばトルエン、および/または水の存在下または非存在下、例えば高温で、例えば30から30から還流温度またはより高い温度で、密閉耐圧反応容器中で行う。

## 【0082】

所望の反応および変換

式Iの化合物を、例えば上記のa)またはb)の一方が完了した後に異なる式Iの化合物に変換できる。

## 【0083】

例えば、R<sub>1</sub>がハロ-アリール、例えばブロモ-アリール、例えばブロモフェニルである式Iの化合物において、ハロゲンを、窒素原子を介して結合する置換基に、例えばモルホリノに、対応する1級または2級アミン、例えばモルホリンとの、強塩基、例えばアルカリ金属アルコキシド、例えばカリウムtert-ブтокシド、および適當なカップリング触媒、例えば2-(ジメチル-アミノ-)-2-ビフェニリル-パラジウム(II)クロライドジノルボロニルホスфин錯体の存在下、適當な溶媒または溶媒混合物、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフラン中、好ましくは高温で、例えば30から還流温度での反応により置換し得る。

## 【0084】

式Iの化合物のさらに別の変換は、ニトロ置換基が置換されたアリールR<sub>1</sub>に存在するときに行うことができる。-このようなニトロ置換基を対応するアミノ置換基に、例えば触媒的水素化により、例えばRaney-Niの存在下、適當な溶媒または溶媒混合物、例えばアルコール、例えばメタノールまたはエタノール中、例えば0から50の温度で還元できる。

## 【0085】

式Iの化合物のアミノ置換基(とりわけ式IにおけるアリールR<sub>1</sub>の置換基としてのア

50

ミノ)を、モノ-、ジ-またはトリ-アルキル化アミノ(後者の場合、4級)置換基に、対応するアルキルハロゲニド、例えばメチルアイオダイドと、好ましくは3級窒素塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、適当な溶媒または溶媒混合物、例えばN,N-ジ-(低級アルキル)-低級アルカノイルアミド、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中、好ましくは20から80の温度で反応させることにより変換できる。

#### 【0086】

R1がアリール、すなわちヨードまたはプロモ、恐らく1個以上の他の置換基、例えばトリフルオロで置換されている、例えばR1が4-ヨード-3-トリフルオロメチルフェニルである式Iの化合物において、プロモまたはヨードを、置換されていないもしくは置換されたアリール、例えば4-シアノフェニルに、式



[式中、Arは置換されていないもしくは置換されたアリールである。]

の対応する置換されていないもしくは置換されたアリールボロン酸と、触媒、とりわけPdCl<sub>2</sub>(dpbf)および好ましくはまた塩基、例えば炭酸アルカリ金属、例えば炭酸ナトリウムの存在下、適当な溶媒または溶媒混合物、例えばトルエン／水中、例えば、高温で、例えば30から(好ましい)還流温度でカップリング反応することにより変換できる。

#### 【0087】

少なくとも1種の塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、それ自体既知の方法で製造できる。例えば、酸基を有する式Iの化合物の塩は、本化合物を金属化合物、例えば適当な有機カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩、有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物、炭酸塩または水素炭酸塩、例えばナトリウムまたはカリウムの水酸化物、炭酸塩または水素炭酸塩、対応するカルシウム化合物またはアンモニアまたは適当な有機アミンで処理することにより形成でき、化学量論量またはわずかに過剰の塩形成剤を、好ましくは使用する。式Iの化合物の酸付加塩は、慣用法で、例えば式Iの化合物を、酸または適当なアニオン交換試薬で処理することにより得ることができる。酸および塩基性塩形成基、例えば遊離カルボキシ基および遊離アミノ基を含む式Iの化合物の分子内塩を、例えば塩、例えば酸付加塩を、等電点に、例えば弱塩基で中和することにより、またはイオン交換体で処理することにより形成できる。

#### 【0088】

式Iの化合物の塩を、慣用法で遊離化合物に変換できる；金属またはアンモニウム塩を、例えば、適当な酸での処理により、そして酸付加塩を、例えば、適当な塩基性試薬での処理により変換できる。両方の場合とも、適当なイオン交換体を使用できる。

#### 【0089】

立体異性混合物、例えばジアステレオマー混合物を、それらの対応する異性体に、それ自体既知の方法により、適当な分離方法により分離できる。ジアステレオマー混合物は、例えばそれらの個々のジアステレオマーに、分別結晶、クロマトグラフィー、溶媒分布、および類似の方法で分離できる。この分離は、出発化合物の一つのレベルで、または式Iの化合物それ自体のいずれかで行い得る。エナンチオマーを、例えばエナンチオマー-純粹キラル酸との塩形成により、ジアステレオマー塩の形成を介して、またはキラルリガンドのクロマトグラフ支持体を使用したクロマトグラフィー、例えばHPLCにより分離できる。

#### 【0090】

中間体および最終生成物を、標準方法に従い、例えばクロマトグラフ法、分配法、(再)結晶などを使用して、後処理および／または精製できる。

#### 【0091】

#### 出発物質

出発物質は、既知であり、市販されているか、または当分野で既知の方法に従い製造できるかのいずれかである。保護基は、特記されていない限り、その反応が対応する1個ま

10

20

30

40

50

たは複数個の反応工程において望まれない官能基を防御するために、適当な工程で添加し、除去でき、用いる保護基、それらの添加および除去法は、上記および下記、例えば“一般的方法条件”に記載の通りである。当業者は、保護基がそしてどの保護基が有用であるかまたは必要であるかを容易に決定できる。

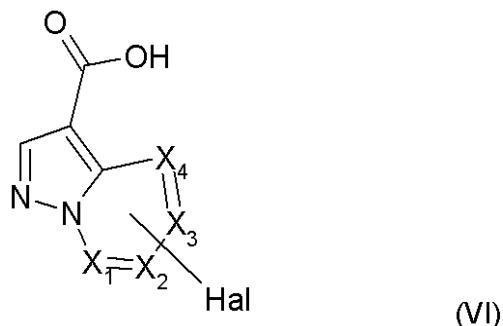
## 【0092】

出発物質において、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、R<sub>a</sub>、D、R<sub>6</sub>、A、R<sub>4</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>およびnを使用し、これらの記号は、他に記載しないか、または文脈から他の解釈がされない限り、好ましくは式Iの化合物について記載した意味を有する。

## 【0093】

出発物質は、例えば、好ましくは以下の通り製造する：  
例えば、R<sub>1</sub>が置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルである(および環炭素原子に結合している)式IIの出発物質を、(必要であれば、カルボキシ基で保護された)式

## 【化6】



[式中、Halはハロ、とりわけクロロ、ヨードまたは好ましくはブロモ、または(過フッ素化C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-スルホニルオキシである。]

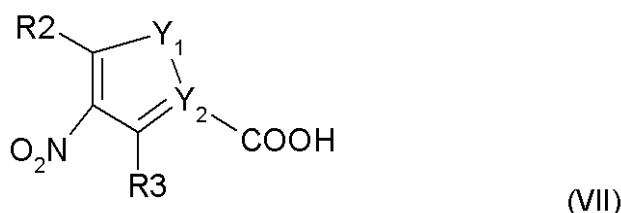
の化合物から、上記で反応b)について記載した好ましい条件下での、上記でb)の下に定義した定義の式IVの化合物との反応、続くもはや必要ではないまたは望まない保護基の除去により製造できる。

## 【0094】

R<sub>a</sub>が式Iの化合物について定義の式IAの部分であり、そしてDがNHである式IIIの化合物を、例えば、以下の通り製造できる：

DがNHであり、Y<sub>2</sub>がCであり、そしてR<sub>a</sub>が上記で定義の式IAの部分(ここで、AはC(=O)-N(R<sub>4</sub>)である)である式IIIの化合物を、好ましくは式

## 【化7】



[式中、Y<sub>2</sub>がCである。]

の炭酸またはその反応性誘導体と、式

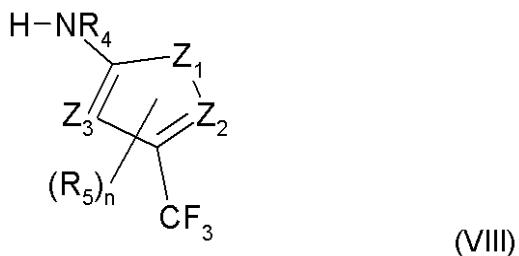
10

20

30

40

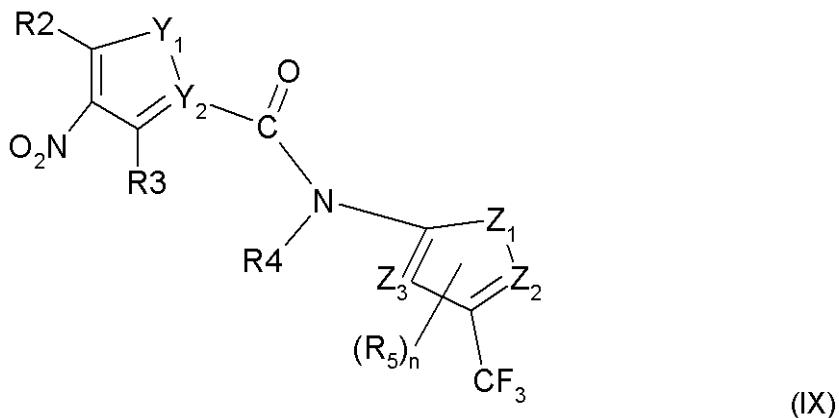
【化8】



のアミンを縮合させて、式

10

【化9】



20

〔式中、Y<sub>2</sub>がCである。〕

の化合物を得ることにより得ることができる。

【0095】

次いで、DがNHである式IIIの化合物を、前記の通りにまたは他の任意の方法で得た式IXの化合物を、例えばRaney-Niの存在下、適当な溶媒または溶媒混合物、例えばアルコール、例えばメタノールまたはエタノール中、例えば0から50の温度での、例えば触媒的水素化により還元して、RaにおいてAがC(=O)-N(R4)であり、そしてR6が水素である対応する式IIIの化合物を得ることにより得ることができる。次いで、後者を、望むならば、置換されていないもしくは置換されたアルキルR6に、式R6-Hal (X)

30

〔式中、R6は置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、そしてHalはハロ、とりわけプロモまたはヨードである。〕

の適当なハロゲニドでの、慣用的アルキル化条件下でのアルキル化により変換できる。

【0096】

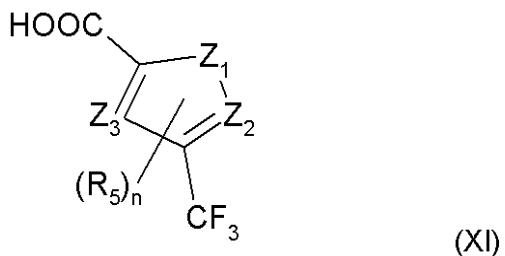
あるいは、DがOまたはSである対応する式IIIの化合物を、上記式VIIの炭酸化合物類似体、またはその反応性誘導体(ただし、ニトロ基の代わりに、(好ましくは保護された)ヒドロキシまたは(好ましくは保護された)メルカプトが存在する)と、上記の式IIIのアミンを縮合し、保護基を除去することにより得ることができる。

40

【0097】

DがNH、OまたはSであり、Y<sub>2</sub>がCであり、そしてRaが上記で定義の式IAの部分であり、そしてAがN(R4)-C(=O)である式IIIの化合物を、式

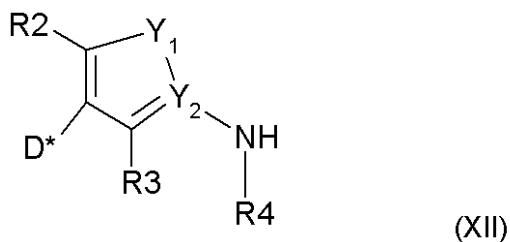
【化10】



の炭酸、またはその反応性誘導体と、式

10

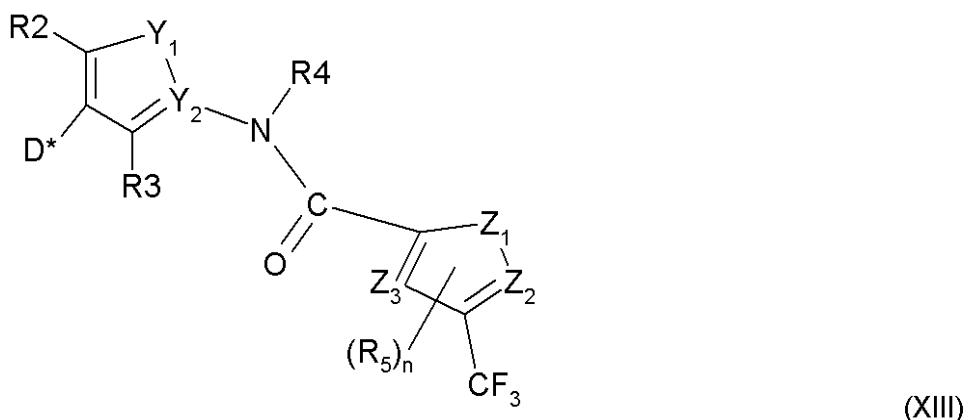
【化11】

〔式中、Y<sub>2</sub>はCであり、D\*が(好ましくは保護された)アミノ、(好ましくは保護され  
た)ヒドロキシ、(好ましくは保護された)メルカプトまたはニトロである。〕

20

のアミノ化合物を縮合させて、対応する式

【化12】



30

〔式中、D\*は(好ましくは保護された)アミノ、(好ましくは保護された)ヒドロキシ、(好ましくは保護された)メルカプトまたはニトロであり、そしてY<sub>2</sub>はCである。〕の化合物を得ることにより得ることができ、

【0098】

次いで、それを対応する式IIIの化合物に、D\*がニトロであるならば、該ニトロをアミノに、例えばRaney-Niの存在下、適当な溶媒または溶媒混合物、例えばアルコール、例えばメタノールまたはエタノール中、例えば0から50の温度で、例えば触媒的水素化により還元し、RaにおいてAがN(R4)-C(=O)およびR6が水素である対応する式IIIの化合物に変換でき - 次いで、後者を、望むならば、置換されていないもしくは置換されたアルキルR6に、上記で定義の式Xの適当なハロゲニドでのアルキル化により、または保護基を除去することにより変換できる。

40

【0099】

式VIIまたはXIの炭酸の反応性誘導体、ならびに縮合のための反応条件は、好ましくは上記で方法a)について記載の反応条件に準じて選択する。

【0100】

上記中間体の出発物質としても記載されている他の出発物質は、当分野で既知であり、

50

市販されておりおよび／または標準法に従って、例えば、準じて、または、実施例に記載の方法により製造できる。

#### 【0101】

##### 一般的方法条件

下記は一般に前記および後記の全ての方法に適用するが、上記および下記に具体的に記載の反応条件が好ましい：

前記および後記の何らかの反応において、適当であればまたは望むとき、具体的に記載されていなくてさえ、記載の反応に包含させる意図がない官能基を保護するために保護基を使用し得、それらは適当なまたは望む段階で挿入および／または除去できる。保護基の使用を含む反応は、故に保護および／または脱保護の具体的記載が本明細書になくても、可能な限り包含される。

#### 【0102】

本明細書の範囲内で、文脈から他に解釈されない限り、特定の望む式Iの最終生成物の構成要素ではない、容易に除去できる基のみを、“保護基”と呼ぶ。官能基のこのような保護基による保護、保護基自体、およびその除去に適当な反応は、例えば標準参考書、例えばJ. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999, in “The Peptides”; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in “Methoden der organischen Chemie” (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, “Aminosaeuren, Peptide, Proteine” (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 に記載されている。保護基の特徴は、それらが容易に(すなわち望まない二次反応なしに)、例えば加溶媒分解、還元、光分解またはあるいは生理学的条件下(例えば酵素開裂により)、除去できることである。

#### 【0103】

上記の方法の全てはそれ自体既知の、好ましくは具体的に記載の反応条件下で、溶媒または希釈剤(好ましくは使用する試薬に対して不活性であり、それらを溶解する溶媒または希釈剤)の非存在下、または慣習的に存在下、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、例えばH<sup>+</sup>形態の、例えばカチオン交換体の存在下または非存在下、反応および／または反応体に依存して、低温、常温または高温で、例えば約-100～約190の温度範囲、好ましくは約-80～約150、例えば-80～-60、室温で、-20～40または還流温度で、大気圧下または密閉容器中、適当であれば圧力下、および／または不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下に行う。

#### 【0104】

いずれかの特定の反応に適する溶媒を選択し得る溶媒は、具体的に記載のものか、または例えば、方法の記載において特に指示がない限り、水、エステル、例えば低級アルキル-低級アルカノエート、例えば酢酸エチル、エーテル、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたは1-または2-プロパノール、ニトリル、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環式窒素塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば酢酸無水物、環状、直鎖または分枝鎖炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、またはこれらの混合物、例えば水性溶液である。このような溶媒混合物はまた、例えばクロマトグラフィーまたは分配による後処理にも使用できる

10

20

20

30

40

50

。

### 【0105】

本発明は、中間体として方法の任意の段階で得られる化合物を出発物質として使用して残りの工程を行うか、または出発物質を反応条件下で使用するかまたは誘導体の形、例えば保護された形または塩の形で使用するか、または本発明の方法により得られる化合物を、本方法条件下で製造し、さらにその場で処理する形態にも関する。本発明の方法において、出発物質は、好ましくは、好ましいとして記載の式Iの化合物をもたらすものを使用する。本発明はまた新規中間体および/または出発物質にも関する。実施例に記載のものと同一または類似した反応条件が特に好ましい。

### 【0106】

#### 本発明の好ましい態様

下記の好ましい態様ならびにより一般的な範囲の前記および後記の態様において、任意の1個以上または全ての一般的表現を、対応する上記および下記に記載のより具体的な定義に置き換えることができ、故に、より強い本発明の好ましい態様を作ることができる。

### 【0107】

本発明は、好ましい態様において、

R<sub>1</sub>が水素、ハロ、置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであり；

R<sub>3</sub>およびR<sub>3</sub>'の各々が、互いに独立して、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシまたはシアノであり；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>がCHであり；

DがN(R<sub>6</sub>)であり、ここで、R<sub>6</sub>がアシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり；

Y<sub>1</sub>がHC=CHであり；

Y<sub>2</sub>がCであり；

R<sub>a</sub>が、R<sub>1</sub>が置換されていない5個以上の炭素原子のアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるならば、水素であるか；または、R<sub>1</sub>が水素、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルであるならば、上記の式IAの部分であり、ここで、

点線は、式Iの部分の残りに結合する結合を意味し、

AがC(=O)-N(R<sub>4</sub>)またはN(R<sub>4</sub>)-C(=O)でありここで、R<sub>4</sub>が水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z<sub>1</sub>がCH=CHであり、

Z<sub>2</sub>がNまたはCHであり、

Z<sub>3</sub>がCHであり、

R<sub>5</sub>の各々が、互いに独立して、置換基であり、そして

nが0、1または2である、

遊離形または塩形の式Iの化合物に関する。

### 【0108】

本発明は、他の好ましい態様において、

R<sub>1</sub>が水素、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルであり；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>'の各々が、互いに独立して、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシまたはシアノであり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>がCHであるか、またはそれらの2個までがNであってよく；

DがN(R<sub>6</sub>)(好ましい)、OまたはSであり、

ここで、R<sub>6</sub>が水素、アシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

10

20

30

40

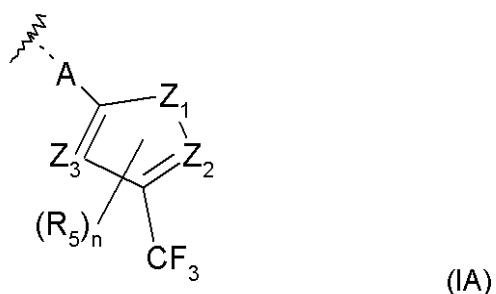
50

$Y_1$  が O、S、NH、CH<sub>2</sub>、N=CH、CH=N または CH=CH であり；

$Y_2$  が C であり；

R<sub>a</sub> が式

【化 1 3】



10

20

40

の部分であり、

ここで、点線が式 I の分子の残りに結合している結合を意味し(これは波線で示されている)、

A は C (=O) - N(R<sub>4</sub>) または N(R<sub>4</sub>) - C (=O) であり、

ここで、R<sub>4</sub> が水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z<sub>1</sub> が O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CH=N、N=CH または CH=CH であり、

Z<sub>2</sub> が窒素または CH であり、

Z<sub>3</sub> が CH または N であり、

存在する各 R<sub>5</sub> が、互いに独立して、置換基であり、そして

n が 0、1 または 2 である、

遊離形または塩形の式 I の化合物に関する。

【0109】

他の好ましい態様において、本発明は、

R<sub>1</sub> が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキルまたは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであり；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> の各々が、互いに独立して、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシまたはシアノであり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> が CH であるか、またはそれらの 2 個までが N であってよく；

D が N(R<sub>6</sub>)(好ましい)、O または S であり、

ここで、R<sub>6</sub> が水素、アシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Y<sub>1</sub> が O、S、NH、CH<sub>2</sub>、N=CH、CH=N または CH=CH であり；

Y<sub>2</sub> が C または N であり；

R<sub>a</sub> が存在しないか、または、Y<sub>2</sub> が C であるならば、水素である、

遊離形または塩形の式 I の化合物に関する。

【0110】

本発明はまた、医薬製剤、タンパク質キナーゼ調節(とりわけ阻害)に応答する疾患の処置に有用な医薬製剤の製造における本化合物の使用、処置を必要とする個体(動物または好ましくはヒト)にタンパク質キナーゼ(とりわけタンパク質チロシンキナーゼ)の調節(とりわけ阻害)に応答する疾患に有効な量で式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置方法、および式 I の化合物、またはその塩の製造法にも関する；各場合、好ましくは式 I の化合物、またはその(薬学的に許容される)塩は、上記または下記で好ましいとして特徴付けられる化合物である。

【0111】

本発明はまた、好ましくは(とりわけ独立)請求項に記載の態様にも関する。全ての請求

30

50

項は、故に、引用により本明細書に包含される。

【0112】

本発明は、とりわけ実施例に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその本発明に従うそれらの使用、ならびに実施例に記載の方法および新規出発物質および中間体にも関する。

【0113】

医薬組成物

本発明はまた、(好ましくは新規)式Iの化合物を含む医薬組成物、治療的(本発明のより広い局面においてはまた予防的)処置におけるそれらの使用、または、不適当なタンパク質(とりわけチロシン)キナーゼ活性に依存する障害または疾患、とりわけ好ましいとして記載の疾患または障害の処置法、該使用のための化合物ならびに、とりわけ該使用のための医薬製剤およびそれらの製造法に関する。より一般的に、医薬製剤は式Iの化合物の場合有用である。

10

【0114】

薬理学的に許容される本発明の化合物は、1個以上の無機または有機の、固体または液体の、薬学的に許容される担体(担体物質)と一緒にまたは混合されて有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物に存在し得るか、その製造のために用い得る。

20

【0115】

本発明はまた、タンパク質(とりわけチロシン)キナーゼ活性の阻害に応答する疾患の処置(これは、本発明のより広い局面において、予防(=防御))のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、好ましくは該阻害に有効な量で、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と共に含む、温血動物、とりわけヒト(または温血動物、とりわけヒト由来の細胞または細胞系、例えばリンパ球)への投与に適当な医薬組成物に関する。

30

【0116】

本発明の医薬組成物は、温血動物(とりわけヒト)への経腸、例えば経鼻、直腸または経口、または非経腸、例えば筋肉内または静脈内投与用であり、薬理学的活性成分を単独で、または相当量の薬学的に許容される担体と共に含む。活性成分の用量は、温血動物の種、体重、年齢および個々の状態、個々の薬物動態学的データ、処置すべき疾患および投与形態に依存する。

30

【0117】

本発明は、タンパク質(とりわけチロシン)キナーゼの不適当な活性に依存する疾患の阻害に応答する疾患の処置法であって；予防的またはとりわけ治療的有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、とりわけ記載の疾患のためにこのような処置が必要な温血動物、例えばヒトに投与することを含む、方法にも関する。

40

【0118】

体重約70kgの温血動物、例えばヒトに投与すべき式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、好ましくは約3mg～約10g、より好ましくは約10mg～約1.5g、最も好ましくは約100mg～約1000mg/ヒト/日であり、好ましくは例えば同じサイズであり得る1～3回の単一用量に分割する。通常、子供は成体の用量の半分を投与する。

【0119】

本医薬組成物は、約1%～約95%、好ましくは約20%～約90%の活性成分を含む。本発明の医薬組成物は、例えば、単位投与形態、例えばアンプル、バイアル、坐薬、糖衣錠、錠剤またはカプセルの形態であり得る。

【0120】

本発明の医薬組成物は、それ自体既知の方法で、例えば慣用の溶解、凍結乾燥、混合、造粒または糖衣工程により製造する。

【0121】

活性成分の溶液、およびまた懸濁液、およびとりわけ等張水性溶液または懸濁液を好ま

50

しくは使用し、例えば、活性成分を単独でまたは担体、例えばマンニトールと共に含む凍結乾燥組成物の場合、このような溶液または懸濁液を使用前に產生することが可能である。本医薬組成物は滅菌してよくおよび／または賦形剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤および／または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝剤を含んでよく、それ自体既知の方法で、例えば慣用の溶解または凍結乾燥工程により製造する。該溶液または懸濁液は、増粘物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンを含み得る。

#### 【0122】

油中の懸濁液は、油成分として、注射目的のために慣用の植物、合成、半合成油を含む。とりわけ酸成分として8-22個、とりわけ12-22個の炭素原子を有する長鎖脂肪酸、例えばラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペントデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸または対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、プラシジン酸またはリノール酸を含む液体脂肪酸エステルを特記でき、所望により、抗酸化剤、例えばビタミンE、-カロテンまたは3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエンが添加される。これらの脂肪酸エステルのアルコール成分は、最大6個の炭素原子を有し、モノ-またはポリ-ヒドロキシ、例えばモノ-、ジ-またはトリ-ヒドロキシ、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールまたはペンタノールまたはそれらの異性体だけでなく、またとりわけグリコールおよびグリセロールである。脂肪酸エステルの下記例を、故に特記する：エチルオレエート、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、“Labrafil M 2375”（ポリオキシエチレングリセロールトリオレエート、Gattefosse, Paris）、“Miglyol 812”（C8～C12の鎖長の飽和脂肪酸のトリグリセリド、Huels AG, Germany）だけでなく、とりわけ植物油、例えば綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、ダイズ油および落花生油。

10

20

30

40

50

#### 【0123】

注射または輸液組成物は、滅菌条件下に慣用法で製造する；同じことが組成物のアンプルまたはバイアルへの注入および容器の密封にも適用される。

#### 【0124】

経口投与用医薬組成物は、活性成分と固体担体を合わせ、所望により得られた混合物を造粒し、該混合物を、所望によりまたは必要に応じて、適当な賦形剤の添加後、錠剤、糖衣錠コアまたはカプセルに加工することにより得ることができる。活性成分が一定量拡散または放出することを可能にするプラスチック担体にそれらを包含させることも可能である。

#### 【0125】

適当な担体は、とりわけ增量剤、例えば糖、例えばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤および／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム、および結合剤、例えばコーン、小麦、コメまたはジャガイモデンプンを例えば使用したデンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、および／または、所望により、崩壊剤、例えば上記デンプン、および／またはカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。賦形剤は、とりわけ流動調節剤および滑剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、および／またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは、適当な、所望により腸溶性のコーティングを施され、とりわけ、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタンを含み得る濃縮糖溶液、または適当な有機溶媒中のコーティング溶液、または、腸溶性コーティングの製造のために、適当なセルロース製剤、例えばエチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液を使用する。カプセルは、ゼラチン製の乾燥充填カプセルおよびゼラチンと可塑剤、例えば

グリセロールまたはソルビトールから成る軟密封カプセルである。乾燥充填カプセルは、顆粒の形の活性成分を、例えば増量剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン、および／または流動促進剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム、および所望により安定化剤と共に含み得る。軟カプセルにおいて、活性成分は、好ましくは適当な油性賦形剤、例えば脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁し、安定化剤および／または抗微生物剤を添加することも可能である。染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングまたはカプセル殻に、例えば同定目的のためにまたは活性成分の異なる用量を示すために添加し得る。

#### 【0126】

式Iの化合物はまた生物学的活性剤と、優先的に他の抗増殖剤と組み合わせて有利に使用できる。このような抗増殖剤は、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化剤；アルキル化剤；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；プラチン化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的／減少する化合物およびさらなる抗血管形成化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、減少または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニニアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答修飾剤；抗増殖性抗体；ヘパラナーーゼ阻害剤；Ras発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性腫瘍の処置に使用する薬剤；F1t-3の活性を標的、減少または阻害する化合物；Hsp90阻害剤；およびテモゾロミド(TEMODAL(登録商標))を含むが、これらに限定されない。10

#### 【0127】

ここで使用する用語“アロマターゼ阻害剤”は、エストロゲン産生、すなわち基質アンドロステンジオンおよびテストステロンからエストロンおよびエストラジオールへの変換の各々を阻害する化合物に関する。本用語ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタンおよび、特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド(roglethimide)、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールは、を含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば、AROMASINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。フォルメスタンは、例えば、LENTARONの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。ファドロゾールは、例えば、AFEMAの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。アナストロゾールは、例えば、ARIMIDEXの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。レトロゾールは、例えば、FEMARAまたはFEMARの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。アミノグルテチミドは、例えば、ORIMETENの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組合せは、特にホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に有用である。30

#### 【0128】

ここで使用する用語“抗エストロゲン”は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンに拮抗する化合物に関する。本用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェンヒドロクロライドを含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば、NOLVADEXの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。ラロキシフェンヒドロクロライドは、例えば、EVISTAの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。フルベストラントは、U.S.4,659,516に記載の通り製剤でき、またはそれは、例えば、FASLODEXの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組合せは、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に有用である。40

#### 【0129】

ここで使用する用語“抗アンドロゲン”は、男性ホルモンの生物学的效果を阻害する全ての物質に関し、ビカルタミド(CASODEX)を含むが、これに限定されず、それは例えばU.S.4,636,505に記載の通り製剤できる。50

## 【0130】

ここで使用する用語“ゴナドレリンアゴニスト”は、アバレリクス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンはU.S.4,100,274に記載され、それは、例えば、ZOLADEXの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。アバレリクスは、例えばU.S.5,843,901に記載の通り製剤できる。

## 【0131】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼI阻害剤”は、トポテカン、ギマテカン(gimatecan)、イリノテカン、カンプトテカン(camptothecian)およびその類似体、9-ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシン結合PNU-166148(WO99/17804の化合物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば商品名CAMPOTOSARの下に例えば市販の形で、投与できる。トポテカンは、例えば、HYCAMTINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。10

## 【0132】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼII阻害剤”は、アントラサイクリン類、例えばドキソルビシン(リボソーム製剤、例えばCAELYXを含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン(nemorubicin)、アントラキノン類ミトキサントロンおよびロソキサントロン、およびポドフィロキシン類エトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば、ETOPOPHOSの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。テニポシドは、例えば、VM 26-BRISTOLの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。ドキソルビシンは、例えば、ADRIBLASTINまたはADRIAMYCINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。エピルビシンは、例えば、FARMORUBICINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。イダルビシンは、例えば、ZAVEDOSの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。ミトキサントロンは、例えば、NOVANTRONの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。20

## 【0133】

用語“微小管活性剤”は、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤および微小管重合化阻害剤に関し、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド、例えば、ビンプラスチン、とりわけ硫酸ビンプラスチン、ビンクリスチン、とりわけ硫酸ビンクリスチン、およびビノレルビン、ディスコデルモライド、コヒチン(cochicine)ならびにエポチロンおよびその誘導体、例えばエポチロンBまたはその誘導体を含むが、これらに限定されない。パクリタキセルは、例えば市販の形で、例えばタキソールで投与できる。ドセタキセルは、例えば、タキソールの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。硫酸ビンプラスチンは、例えば、VINBLASTIN R.P.の商品名の下に例えば市販の形で投与できる。硫酸ビンクリスチンは、例えば、FARMISTINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。ディスコデルモライドは、例えば、U.S.5,010,099に記載の通り得ることができる。また包含されるのは、WO98/10121、U.S.6,194,181、WO98/25929、WO98/08849、WO99/43653、WO98/22461およびWO00/31247に記載のエポチロン誘導体である。とりわけ好ましいのはエポチロンAおよび/またはBである。30

## 【0134】

ここで使用する用語“アルキル化剤”は、シクロホスファミド、イフオスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはGladel)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、CYCLOSTINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。イフオスファミドは、例えば、HOLOXANの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。40

## 【0135】

用語“ヒストンデアセチラーゼ阻害剤”または“HDAC阻害剤”は、ヒストンデアセチラーゼを阻害しつつ抗増殖性活性を有する化合物に関する。これはWO02/22577に記載の化合物、とりわけN-ヒドロキシ-3-[4-[[[(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンア50

ミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1H - インドル - 3 - イル) - エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2E - 2 - プロペンアミドおよび薬学的に許容されるそれらの塩を含む。さらにとりわけスペロイルアニリドヒドロキサム酸(S A H A)を含む。

## 【0136】

用語“抗新生物抗代謝物”は、5 - フルオロウラシル(5 - F U)；カペシタビン；ゲムシタビン；D N A 脱メチル化剤、例えば5 - アザシチジンおよびデシタビン；メトトレキサート；エダトレキサート；および葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドを含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、例えば、XELODAの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。ゲムシタビンは、例えば、GEMZARの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。また含まれるのはモノクローナル抗体トラスツマブであり、これは、例えば、HERCEPTINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。

10

## 【0137】

ここで使用する用語“プラチン化合物”は、カルボプラチン、시스プラチン、シスプラスチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、CARBOPLATの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。オキサリプラチンは、例えば、ELOXATINの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。

## 【0138】

ここで使用する用語“タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的／減少する化合物およびさらなる抗血管形成化合物”は下記を含むがこれらに限定されない：タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば：

20

a) 血小板由来増殖因子 - 受容体(P D G F R)の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばP D G F Rの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけP D G F 受容体を阻害する化合物、例えばN - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ、S U 1 0 1、S U 6 6 6 8、およびG F B - 1 1 1；

b) 線維芽細胞増殖因子 - 受容体(F G F R)の活性を標的、減少または阻害する化合物；

c) インシュリン様増殖因子I受容体(I G F - I R)の活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけI G F - I Rを阻害する化合物、例えばW O 0 2 / 0 9 2 5 9 9に記載の化合物；

30

d) T r k 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物；

e) A × 1 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物；

f) c - M e t 受容体の活性を標的、減少または阻害する化合物；

g) c - K i t 受容体チロシンキナーゼ - (P D G F R ファミリーの一部)の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばc - K i t 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけc - K i t 受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

40

h) c - A b 1 ファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子融合生成物(例えばB C R - A b 1 キナーゼ)の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばc - A b I ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合生成物の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばN - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ；P D 1 8 0 9 7 0；A G 9 5 7；N S C 6 8 0 4 1 0；またはParkeDavisのP D 1 7 3 9 5 5；

i) セリン／スレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼC(P K C)およびR a f ファミリーのメンバー、M E K、S R C、J A K、F A K、P D K およびR a s / M A P K ファミリーメンバーのメンバー、またはP I (3)キナーゼファミリー、またはP I (3) - キナーゼ関連キナーゼファミリー、および／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(C D K)のメンバーの活性を標的、減少または阻害する化合物およびとりわけU S 5, 0 9 3, 3 3 0に記載のスタウロスボリン誘導体、例えばミドスタウリン；さらなる化合物の例は

50

、例えばUCN-01、safingol、BAY43-9006、Bryostatin 1、Perifosine；Imofosine；RO318220およびRO320432；GO6976；Isis3521；LY333531/LY379196；イソキノリン化合物、例えばWO00/09495に記載のもの；FTIs；PD184352またはQAN697(P13K阻害剤)；

j)タンパク質-チロシンキナーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばメシリ酸イマチニブ(GLIVEC/GLEEVEC)またはチルホスチン。チルホスチンは、好ましくは低分子量( $M_r < 1500$ )化合物、またはその薬学的に許容される塩、とりわけベンジリデンマロニトリルクラスまたはS-アリールベンゼンマロニトリルまたはニ基質キノリンクラスの化合物から選択される化合物、さらにとりわけチルホスチンA23/RG-50810；AG99；チルホスチンAG213；チルホスチンAG1748；チルホスチンAG490；チルホスチンB44；チルホスチンB44(+エナンチオマー；チルホスチンAG555；AG494；チルホスチンAG556、AG957およびアダホスチン(4-{[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル；NSC680410、アダホスチン)から成る群から選択される任意の化合物；およびk)上受容体チロシンキナーゼ(ホモまたはヘテロ二量体としてのEGFR、Erbb2、Erbb3、Erbb4)の皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけEGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えばEGF受容体、Erbb2、Erbb3およびErbb4を阻害するまたはEGFまたはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体、および特にWO97/02266、例えば実施例39の化合物、またはEP0564409、WO99/03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、US5,747,498、WO98/10767、WO97/30034、WO97/49688、WO97/38983およびとりわけ、WO96/30347(例えばCP358774として既知の化合物)、WO96/33980(例えば化合物ZD1839)およびWO95/03283(例えば化合物ZM105180)に一般的におよび具体的に記載の化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；例えばトラスツマブ(Herceptin<sup>R</sup>)、セツキシマブ、Iressa、エルロチニブ(Tarceva<sup>T M</sup>)、CI-1033、EK-B-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、およびWO03/013541に記載の7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体。

#### 【0139】

さらなる抗血管形成化合物は、その活性について、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に関係ない他の機構を有する化合物、例えばサリドマイド(THALOMID)およびTNP-470を含む。

#### 【0140】

タンパク質または脂質ホスファターーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えばホスファターーゼ1、ホスファターーゼ2A、PTENまたはCDC25の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体である。

#### 【0141】

細胞分化過程を誘発する化合物は、例えばレチノイン酸、-、-または-トコフェロールまたは-、-または-トコトリエノールである。

#### 【0142】

ここで使用する用語“シクロオキシゲナーゼ阻害剤”は、例えばCOX-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELBREX)、ロフェコキシブ(VIOXX)、エトロコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

#### 【0143】

10

20

30

40

50

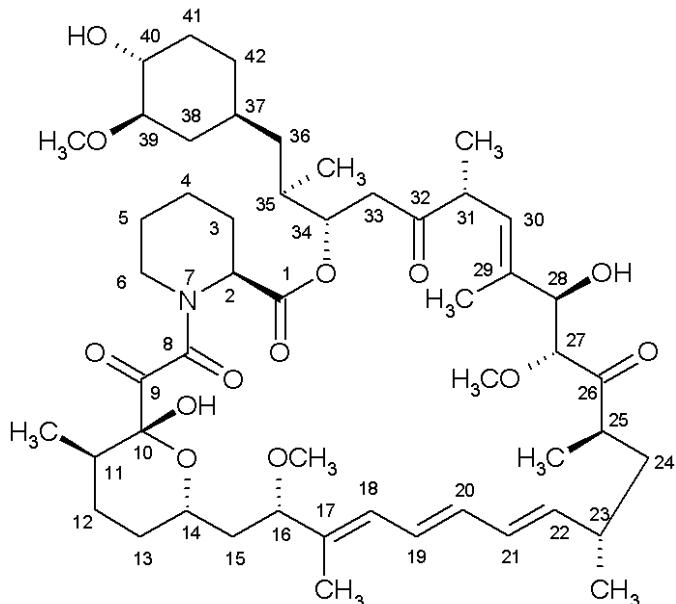
用語“mTOR阻害剤”は、ラパマイシン(mTOR)の哺乳動物標的を阻害し、かつ抗増殖性活性を有する化合物、例えばシロリムス(Rapamune(登録商標))、エベロリムス(Certican<sup>TM</sup>)、CCI-779およびABT578に関する。

#### 【0144】

本発明の化合物と組み合わせて有効でありそうである免疫調節剤は、例えば

-式

#### 【化14】



のラパマイシン、および

例えば40-O-アルキル-ラパマイシン誘導体、例えば40-O-ヒドロキシアルキル-ラパマイシン誘導体、例えば40-O-(2-ヒドロキシ)-エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、

32-デオキソ-ラパマイシン誘導体および32-ヒドロキシ-ラパマイシン誘導体、例えば32-デオキソラパマイシン、

16-O-置換されたラパマイシン誘導体、例えば16-ペント-2-イニルオキシ-32-デオキソラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32(SまたはR)-ジヒドロ-ラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32(SまたはR)-ジヒドロ-40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、

40位の酸素基でアシリル化されているラパマイシン誘導体、例えば40-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシ-メチル)-2-メチルプロパンオート]-ラパマイシン(別名CCI-779)、

40位でヘテロシクリルにより置換されているラパマイシン誘導体、例えば40-epti-(テトラゾリル)-ラパマイシン(別名ABT578)、

例えばWO9802441またはWO0114387に記載の、いわゆるラパログ、例えばAP23573を含む40-O-ジメチルホスフィニル-ラパマイシン、および

40-O-(2-エトキシ)エチル-ラパマイシンを含む、バイオリムス(バイオリムスA9)の名の下に開示されている化合物、およびTAF-A-93の名の下に開示されている化合物、

好ましくは40-O-(2-ヒドロキシ)-エチル-ラパマイシン、CCI-779、ABT578、またはAP23573、

より好ましくは40-O-(2-ヒドロキシ)-エチル-ラパマイシン(エベロリムス)を含むラパマイシン誘導体

を含む、mTOR活性のメディエーター、例えば阻害剤を含む。

#### 【0145】

ラパマイシンおよび他のラパマイシン誘導体は、適宜、例えばラパマイシンまたはラバ

10

20

30

40

50

マイシン誘導体について既知の投与量で投与してよく、例えばエベロリムスは、0.1mgから15mgまで、例えば0.1mgから10mgの投与量、例えば0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2.5mg、5mg、または10mgの、例えば(分散性)錠剤の形で投与できる；例えば1週間の投与量は、処置すべき疾患に依存して70mgまでを含み得る。他のラパマイシン誘導体は同様の投与量範囲で投与できる。

## 【0146】

ここで使用する用語“ビスホスホネート”は、エチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を含むが、これらに限定されない。“エチドロン酸”は、例えば、DIDRONELの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。“クロドロン酸”は、例えば、BONEFOSの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。“チルドロン酸”は、例えば、SKELIDの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。“パミドロン酸”は、例えば、AREDIA<sup>TM</sup>の商品名の下に例えば市販の形で投与できる。“アレンドロン酸”は、例えば、FOSAMAXの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。“イバンドロン酸”は、例えば、BONDTRANATの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。“リセドロン酸”は、例えば、ACTONELの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。“ゾレドロン酸”は、例えば、ZOMETAの商品名の下に例えば市販の形で投与できる。

## 【0147】

ここで使用する用語“ヘパラナーゼ阻害剤”は、硫酸ヘパリン分解を標的、減少または阻害する化合物に関する。本用語は、P I - 88を含むが、これに限定されない。

## 【0148】

ここで使用する用語“生物学的応答修飾剤”は、リンホカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロンに関する。

## 【0149】

ここで使用する用語“Ras発癌性アイソフォーム、例えばH-Ras、K-Ras、またはN-Rasの阻害剤”は、Rasの発癌性活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)に関する。

## 【0150】

ここで使用する用語“テロメラーゼ阻害剤”は、テロメラーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。テロメラーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

## 【0151】

ここで使用する用語“メチオニアミノペプチダーゼ阻害剤”は、メチオニアミノペプチダーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物である。メチオニアミノペプチダーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはその誘導体である。

## 【0152】

ここで使用する用語“プロテアソーム阻害剤”は、プロテアソームの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。プロテアソームの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えばPS-341およびMLN341を含む。

## 【0153】

ここで使用する用語“マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤”または(“MMP阻害剤”)は、コラーゲンペプチド摸倣性および非ペプチド摸倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤バチマstatttおよびその経口生物利用可能類似体マリマstattt(BB-2516)、プリノマstattt(AG3340)、メタstattt(NSC683551)、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

## 【0154】

ここで使用する用語“血液学的悪性腫瘍の処置に使用する薬剤”は、FMS様チロシン

10

20

30

40

50

キナーゼ阻害剤、例えばF 1 t - 3の活性を標的、減少または阻害する化合物；インターフェロン、1 - b - D - アラビノフランシリシトシン(a r a - c)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的、減少または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

【0155】

用語“F 1 t - 3の活性を標的、減少または阻害する化合物”は、とりわけF 1 t - 3を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばPKC 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8およびM L N 5 1 8である。

【0156】

ここで使用する用語“H S P 9 0 阻害剤”は、H S P 9 0 の内因性A T P a s e 活性を標的、減少または阻害する化合物；H S P 9 0 クライアントタンパク質をユビキチンプロテアソーム経路を介して分解、標的、減少または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。H S P 9 0 の内因性A T P a s e 活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけH S P 9 0 のA T P a s e 活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、1 7 - アリルアミノ、1 7 - デメトキシゲルダナマイシン(1 7 A A G)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびH D A C 阻害剤である。

10

【0157】

ここで使用する用語“抗増殖性抗体”は、トラスツマブ(Herceptin<sup>TM</sup>)、トラスツマブ-D M 1、ベバシズマブ(Avastin<sup>TM</sup>)、リツキシマブ(リツキサン(登録商標))、P R O 6 4 5 5 3(抗C D 4 0)および2 C 4 抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、例えば完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全な抗体から形成された多特異的抗体、および所望の生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

20

【0158】

急性骨髓性白血病( A M L )の処置のために、式Iの化合物は、標準白血病治療と、とりわけ A M L の処置に使用される治療と組合せて使用できる。特に、式Iの化合物は、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および/または A M L の処置に有用な多の薬剤、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、A r a - C、V P - 1 6 、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチニンおよびPKC 4 1 2と組み合わせて投与できる。

30

【0159】

コード番号、一般名または商品名により同定した活性剤の構造は、標準概論“ The Merc k Index ”の現行版からまたはデータベース、例えばPatents International(例えばIMS W orld Publications)から取り得る。

【0160】

式Iの化合物と組み合わせて使用できる上記化合物は、例えば上記で引用した文献に記載の通り、製造および投与できる。

40

【0161】

式Iの化合物はまた、既知の治療法、例えばホルモンまたはとりわけ放射線の投与と組み合わせて有利に使用できる。

【0162】

式Iの化合物は、特に放射線増感剤として、とりわけ放射線治療に低い感受性を示す腫瘍の処置のために、使用し得る。

【0163】

“組合せ”は、一つの投与単位形に固定して組み合わせた、または、式Iの化合物と組合せパートナーを独立して同時に、またはとりわけ組合せパートナーが協同的な、例えば相乗作用を示すことができる時間間隔内で別々に投与できる組合せ投与のための複数パートのキット、または任意のその組合せを意味する。

【実施例】

50

## 【0164】

下記実施例は、範囲を限定することなく本発明を説明するために提供する。

温度は摂氏で測定する。特記しない限り、反応はRTで行う。

## 【0165】

TLCの $R_f$ 値は、核物質が移動した距離対溶離剤先端が移動した距離の比率を示す。

TLCの $R_f$ 値は、 $5 \times 10\text{ cm}$  TLCプレート、シリカゲル $F_{254}$ 、Meck, Darmstadt, Germanyで測定する；使用する溶媒系は、実施例中以下の通り印を付す：

\* 10%メタノール / 90%塩化メチレン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

\* \* 50%ヘキサン / 50%酢酸エチル

\* \* \* 100%塩化メチレン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

10

## 【0166】

特記しない限り、分析用HPLC条件は下記の通りである：

カラム：Column Engineering, Inc., Matrix,  $3\mu\text{m C18 } 150 \times 4.6\text{ mm}$ (Lot # 205)

215および254nmのUV吸収で検出。カラム温度は35°であり、保持時間( $t_R$ )は分で示す。流速： $1\text{ mL}/\text{分}$ 。

勾配：水(0.1%TFA) / アセトニトリル(0.1%TFA) = 98 / 2で1分から100%アセトニトリル(0.1%TFA)で10分。100%で2分固定(合計のラン時間：13分)

## 【0167】

略語：

20

## 【表1】

HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Isolute	=International Solvent TechnologyによるIsolute <sup>登録商標</sup> HM-N
mL	ミリリットル
min	分
MS-ES	電子スプレー質量分析
$R_f$	TLCにおける先端の比率
RT	室温
TFA	トリフルオロ酢酸
TLC	薄層クロマトグラフィー
$t_R$	保持時間
UV	紫外線

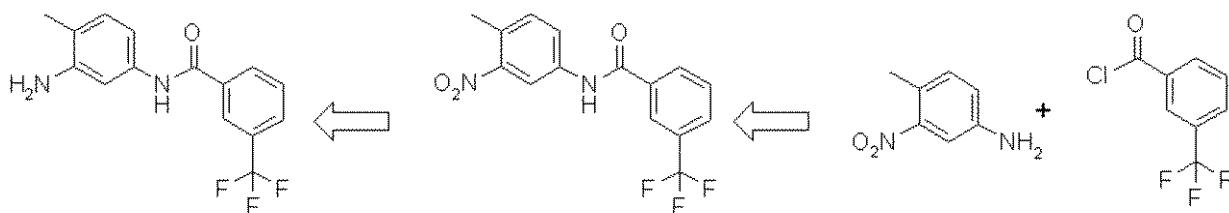
30

## 【0168】

出発物質：

アニリン構成要素(式で説明し、そしてN-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドのための遊離体)の合成のため的一般法：

## 【化15】



40

N-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

(A)

(B)

(C)

上記の左側に示す化合物、N-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドを、対応するニトロ-化合物(N-(4-メチル-3-ニトロ-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドのRaney-ニッケルでのメタノール中、室温での水素化により得る。生成物を高収率で得る。中間体ニトロ化合物(A)、N-(3-ニトロ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドを、4

50

-メチル-3-ニトロ-フェニルアミン(B)および3-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロライド(C)の、塩化メチレン中、室温で、そしてトリエチルアミンを使用した反応により得る。中間体(A)を良好な収率で得る。類似のそして異なるアニリンが文献および特許に記載されている(例えばCAS No. 30069-31-9)。カップリングのために、対応する酸クロライドを使用する。

## 【0169】

転換した3-アミノ-ベンズアミド誘導体、3-アミノ-4-メチル-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミドおよび3-アミノ-N-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-メチル-ベンズアミドを、同じ方法に従い、対応する市販の出発物質から製造する。

10

## 【0170】

実施例1：ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-アミド

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニルクロライド(100mg、0.55mmol、Maybridge Lot # 291259)およびN-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(163mg、0.55mmol)を2ml 乾燥塩化メチレンに溶解する。トリエチルアミン(93μl、0.66mmol)を添加し、反応混合物を室温で攪拌する。生成物の完全な形成後、反応混合物を水でクエンチし、生成物を塩化メチレンで抽出する。溶媒を減圧下除去し、粗生成物をIsoluteに吸着させる。生成物を自動化逆相カラムクロマトグラフィー(カラム：Interchrom Puriflash 15/35U C18、70g カートリッジ；溶媒：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸およびアセトニトリル + 0.1% トリフルオロ酢酸)で精製し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

20

HPLC :  $t_R = 10.24$ 分 ; MS - ES :  $(M + H)^+ = 439$  ; TLC<sup>\*</sup> :  $R_f = 0.63$

## 【0171】

実施例2：ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド

実施例1と同じ方法を使用するが、3-アミノ-4-メチル-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミドをN-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドの代わりに反応させる。生成物を自動化逆相カラムクロマトグラフィー(カラム：Interchrom Puriflash 15/35U C18、70g カートリッジ；溶媒：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸およびアセトニトリル + 0.1% トリフルオロ酢酸)により単離し、高真空ポンプで乾燥させる。表題化合物を白色固体として得る。

30

HPLC :  $t_R = 10.52$  min. ; MS - ES :  $(M + H)^+ = 439$  ; TLC<sup>\*</sup> :  $R_f = 0.60$

## 【0172】

実施例3：6-ジメチルスルファモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド

6-ジメチルスルファモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニルクロライド(200mg、0.35mmol)および3-アミノ-4-メチル-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミドを、2ml 乾燥ピリジン中、r.t.で18時間反応させる。溶媒を減圧下除去する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

40

HPLC :  $t_R = 10.76$ 分 ; MS - ES<sup>+</sup> :  $(M + H)^+ = 546$  ; TLC<sup>\*\*</sup> :  $R_f = 0.25$

## 【0173】

出発物質を以下の通り製造する：

工程3.1：6-ジメチルスルファモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニルクロライド

50

6 - ジメチルスルファモイル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸(200 mg、0.57 mmol)を4ml クロロホルムに溶解し、塩化オキサリル(97 μl、1.14 mmol; Fluka)を添加する。本反応を3時間還流し、次いで揮発物を減圧下除去する。粗生成物を次工程に直接使用する。

## 【0174】

工程3.2 : 6 - ジメチルスルファモイル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸

表題化合物を文献法: Yasumitsu Tamura, Yoshio Sumida, Yasuyoshi Miki and Masazumi Ikeda, J. Chem Soc. Perkin 1, 1974, 406-409に従い製造する。

## 【0175】

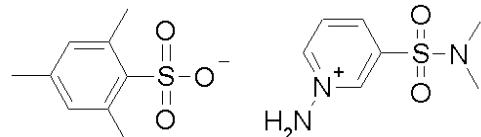
工程3.3 : 6 - ジメチルスルファモイル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

炭酸カリウムおよびエチルプロピオラートを、クロロホルム中の1 - アミノ - 3 - ジメチルスルファモイル - ピリジニウムメシチレンスルホネートの攪拌している懸濁液に室温で添加する。さらなる詳細については、文献: Yasumitsu Tamura, Yoshio Sumida, Yasuyoshi Miki and Masazumi Ikeda, J. Chem Soc. Perkin 1, 1974, 406-409を参照のこと。

## 【0176】

工程3.4 : 1 - アミノ - 3 - ジメチルスルファモイル - ピリジニウムメシチレンスルホネート

## 【化16】



表題化合物を、ピリジン誘導体およびO - メシチレンスルホニルヒドロキシリルアミン(MSH)の等モル量の混合物を使用して、典型的な方法により合成する、文献Y. Tamura, J. Minamikawa, Y. Miki, S. Matsugashita and M. Ikeda, Tett. Lett. (40), 4133-4135, 1972を参照のこと。

## 【0177】

実施例4 : 6 - ジメチルスルファモイル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸[5 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルカルバモイル) - 2 - メチル - フェニル] - アミド

実施例3に記載のものと同じ方法を使用するが、3 - アミノ - N - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - ベンズアミドを3 - アミノ - 4 - メチル - N - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミドの代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

HPLC:  $t_R = 10.26$  分; MS - ESI:  $(M + H)^+ = 576$ ; TLC<sup>\*\*</sup>: R<sub>f</sub> = 0.19

## 【0178】

実施例5 : 6 - フェニル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸[2 - メチル - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルカルバモイル) - フェニル] - アミド

実施例3、工程3.4から3.1に記載のものと同じ方法を使用するが、工程3.4において3 - フェニルピリジン(Fluka)を使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

HPLC:  $t_R = 11.99$  分; MS - ESI:  $(M + H)^+ = 515$ ; TLC<sup>\*\*</sup>: R<sub>f</sub> = 0.45

## 【0179】

実施例6 : 6 - フェニル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸[2 - メチル -

10

20

30

40

50

5 - (3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - アミド

実施例3、工程3.4から3.1に記載のものと同じ方法を使用するが、工程3.4において3 - フェニルピリジン(Fluka)およびN - (3 - アミノ - 4 - メチル - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドを3 - アミノ - 4 - メチル - N - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミドの代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

HPLC :  $t_R = 11.48$  分 ; MS - ES<sup>+</sup> : (M + H)<sup>+</sup> = 515 ; TLC<sup>\*\*</sup> : R<sub>f</sub> = 0.26

【0180】

10

実施例7 : 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 3 - カルボン酸o - トリルアミド

6 - プロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 3 - カルボン酸o - トリルアミド(50 mg、0.15 mmol)、4 - メトキシフェニルボロン酸(27.9 mg、0.18 mmol)、クロロ - [2' - (ジメチルアミノ) - 2 - ビフェニリル] - (ジノルボロニルホスフィン) - パラジウム(4.6 mg、7.6 μmol; Fluka、CAS # 359803-53-5)および炭酸カリウム(84 mg、0.61 mmol)を、5 ml 乾燥ジオキサン中、130 °C で20分、電子レンジ中で加熱する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

HPLC :  $t_R = 11.20$  分 ; MS - ES<sup>+</sup> : (M + H)<sup>+</sup> = 358 ; TLC<sup>\*\*</sup> : R<sub>f</sub> = 0.51

【0181】

20

出発物質を以下の通り製造する :

実施例7.1 : 6 - プロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 3 - カルボン酸o - トリルアミド

実施例3、工程3.4から3.1に記載のものと同じ方法を使用するが、工程3.4において3 - プロモピリジン(Fluka)およびo - トリルアミン(Fluka)を3 - アミノ - 4 - メチル - N - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミドの代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

HPLC :  $t_R = 10.15$  分 ; MS - ES<sup>+</sup> : (M + H)<sup>+</sup> = 331 ; TLC<sup>\*\*</sup> : R<sub>f</sub> = 0.32

【0182】

30

実施例8 : 4 - [4 - (3 - o - トリルカルバモイル - ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 6 - イル) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

実施例7に記載のものと同じ方法を使用するが、4 - [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] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(Maybridge)を4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

HPLC :  $t_R = 11.52$  分 ; MS - ES<sup>+</sup> : (M + H)<sup>+</sup> = 512 ; TLC<sup>\*\*</sup> : R<sub>f</sub> = 0.46

【0183】

40

実施例9 : 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 3 - カルボン酸o - トリルアミド

実施例7に記載のものと同じ方法を使用するが、4 - (モルホリノ)フェニルボロン酸(Maybridge)を4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

HPLC :  $t_R = 9.92$  分 ; MS - ES<sup>+</sup> : (M + H)<sup>+</sup> = 413 ; TLC<sup>\*\*</sup> : R<sub>f</sub>

50

= 0 . 3 0

**【 0 1 8 4 】**

実施例 1 0 : 6 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸 o - トリルアミド

実施例 7 に記載のものと同じ方法を使用するが、3 - メトキシフェニルボロン酸(Aldrich)を4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

H P L C :  $t_R = 10.82$  分 ; M S - E S + :  $(M + H)^+ = 358$  ; T L C \* \* : R<sub>f</sub> = 0 . 6 5

10

**【 0 1 8 5 】**

実施例 1 1 : 6 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸 o - トリルアミド

実施例 7 に記載のものと同じ方法を使用するが、4 - (ジメチルアミノ) - フェニルボロン酸(Aldrich)を4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

H P L C :  $t_R = 8.60$  分 ; M S - E S + :  $(M + H)^+ = 371$  ; T L C \* \* : R<sub>f</sub> = 0 . 5 7

20

**【 0 1 8 6 】**

実施例 1 2 : 6 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸 o - トリルアミド

実施例 7 に記載のものと同じ方法を使用するが、3, 4 - ジメトキシフェニルボロン酸(Frontier)を4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに使用する。生成物を自動化カラムクロマトグラフィーにより単離し、高真空ポンプで乾燥させ、表題化合物を白色固体として得る。

H P L C :  $t_R = 10.22$  分 ; M S - E S + :  $(M + H)^+ = 388$  ; T L C \* \* : R<sub>f</sub> = 0 . 4 7

30

**【 0 1 8 7 】**

実施例 1 3 : 軟カプセル

各々上記の実施例のいずれかに記載の式 I の化合物のいずれか 1 個の 0 . 0 5 g を活性成分として含む、5 0 0 0 個の軟ゼラチンカプセルを、以下の通り製造する：

**【 表 2 】**

組成 :	活性成分	2 5 0 g
	Lauroglycol	2 リットル

製造法：粉碎した活性成分をLauroglykol \* (プロピレングリコールラウレート、Gattefose S.A., Saint Priest, France)に懸濁し、湿式微粉機で挽いて、約 1 ~ 3  $\mu\text{m}$  の粒子サイズとする。次いで、混合物の 0 . 4 1 9 g ずつを、カプセル充填機を使用して軟ゼラチンカプセルに入れる。

40

**【 0 1 8 8 】**

実施例 1 4 : 式 I の化合物を含む錠剤

各々上記の実施例のいずれかに記載の式 I の化合物のいずれか 1 個の 1 0 0 mg を活性成分として含む錠剤を、以下の組成で、標準法に従い、製造する：

## 【表3】

組成

活性成分	1 0 0 mg
結晶性ラクトース	2 4 0 mg
Avicel	8 0 mg
PVPPXL	2 0 mg
Aerosil	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	-----
	4 4 7 mg

10

製造：活性成分を担体物質と混合し、打錠機(Korsch EKO、スタンプ直径10mm)により圧縮する。

Avicel(登録商標)は微結晶性セルロース(FMC, Philadelphia, USA)である。PVPPXL、架橋ポリビニルポリピロリドン(BASF, Germany)である。Aerosil(登録商標)は二酸化ケイ素(Degussa, Germany)である。

## 【0189】

実施例15：EphB4キナーゼ活性の阻害

上記の的な記載において記載の試験系を使用して、実施例1および2を、EphB4キナーゼを阻害するそれらの能力について試験する。とりわけ一般的な記載に示すIC<sub>50</sub>値(μmol/l)を見ることができる。

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/011722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>C07D</b>		
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) <b>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data</b>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/222171 A1 (BOLD GUIDO [CH] ET AL) 6 October 2005 (2005-10-06) paragraph [0006]; claim 1	1-12
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002433898 RN 769162-29-0 RN 723317-80-4 abstract	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report	
16 May 2007	12/06/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5018 Patentkant 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 661 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <b>Seelmann, Ingo</b>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2006/011722

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005222171	A1 06-10-2005	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 101	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 101	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
	A 6 1 P 25/00	
	A 6 1 P 25/28	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

### 1. テフロン

(72) 発明者 フィリップ・ホルツァー

スイス、ツェーハー - 5034ズール、ヒューベリアッカ - 11ベー番

(72) 発明者 パスカル・フュレ

フランス、エフ - 68800タン、リュ・デュ・リエジエルスプール24番

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK08 LL01 PP03

QQ05

4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	CB05	MA01	MA04	NA14	ZA01	ZA02
ZA15	ZA20	ZA33	ZA34	ZA39	ZA45	ZA54	ZA66	ZA68	ZA70	
ZA75	ZA81	ZA89	ZA96	ZB08	ZB09	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26	
ZB27	ZC02	ZC20	ZC35							