

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5524840号  
(P5524840)

(45) 発行日 平成26年6月18日(2014.6.18)

(24) 登録日 平成26年4月18日(2014.4.18)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 417/10 (2006.01)	C07D 417/10
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14 C S P
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/541
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00

請求項の数 23 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-522210 (P2010-522210)
(86) (22) 出願日	平成20年8月6日(2008.8.6)
(65) 公表番号	特表2010-536896 (P2010-536896A)
(43) 公表日	平成22年12月2日(2010.12.2)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2008/006466
(87) 國際公開番号	W02009/030333
(87) 國際公開日	平成21年3月12日(2009.3.12)
審査請求日	平成23年8月5日(2011.8.5)
(31) 優先権主張番号	102007041115.6
(32) 優先日	平成19年8月30日(2007.8.30)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者 591032596  
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミック  
 ト ベシュレンクテル ハフツング  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschrae  
 nker Haftung  
 ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダ  
 ルムシュタット フランクフルター シュ  
 トラーセ 250  
 Frankfurter Str. 25  
 O, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany  
 (74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

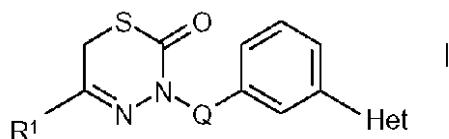
(54) 【発明の名称】チアジアジノン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



式中、

R<sup>1</sup> は Ar<sup>1</sup> または Het<sup>1</sup> を示し、Het<sup>1</sup> は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であるか、または B により単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、Ar<sup>1</sup> はフェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、この各々は非置換であるか、または Hal、A、OH、OA、CN、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、OCH<sub>2</sub>O および / または OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O により単置換、二置換もしくは三置換されており、Het<sup>1</sup> は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であるか、または H

10

20

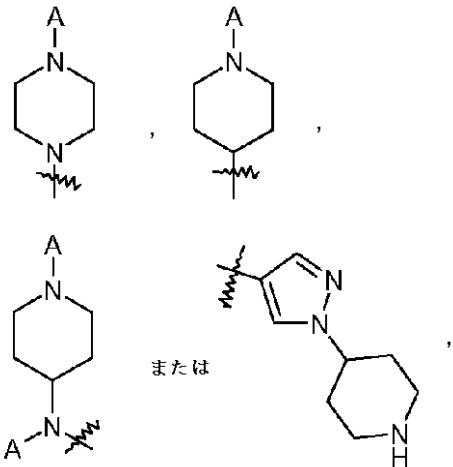
a 1、A、OH、OA、CN、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、OCH<sub>2</sub>Oおよび/またはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Oにより単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式または二環式の芳香族複素環を示し、

Qは存在しないか、または1~4個のC原子を有するアルキレンを示し、

BはOA、A、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、CONA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、Hal、CN、NA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、N=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

【化2】

10

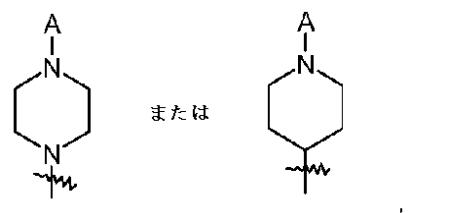


20

を示し、

R<sup>2</sup>はH、OH、OA、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、

【化3】



30

を示し、

A、A'は各々、互いに独立して、1~10個のC原子を有する非分枝状もしくは分枝状アルキル(ここで、1~7個のH原子はF、Clおよび/またはBrにより置換されていてもよい)、

3~7個のC原子を有する環状アルキル、または

4~10個のC原子を有するシクロアルキルアルキレン

を示し、

HalはF、Cl、BrまたはIを示し、

nは0、1、2または3を示す、

で表される化合物

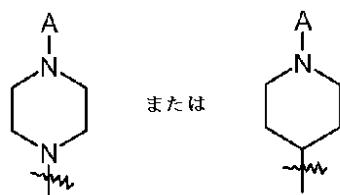
あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項2】

R<sup>2</sup>がNH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、

40

## 【化4】



を示す、

請求項1に記載の化合物、あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

10

## 【請求項3】

$\text{Ar}^1$  が、非置換であるか、または  $\text{Hal}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OA}$  および / または  $\text{CN}$  により単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示す、

請求項1または2に記載の化合物、あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

## 【請求項4】

$\text{Het}$  が、1~4個のN、Oおよび / またはS原子を有し、非置換であるか、またはBにより単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式の芳香族複素環を示す、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物、あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

20

## 【請求項5】

$\text{Het}$  が、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、1-、2-もしくは3-ピロリル、1-、2-、4-もしくは5-イミダゾリル、1-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは-5-イル、3-もしくは4-ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これが非置換であるか、またはBにより単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、

30

請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

## 【請求項6】

$\text{Het}^1$  が、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、1-、2-もしくは3-ピロリル、1-、2-、4-もしくは5-イミダゾリル、1-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは-5-イル、3-もしくは4-ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これが非置換であるか、または  $\text{Hal}$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OA}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHA}$ 、 $\text{CONAA}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHA}$ 、 $\text{SO}_2\text{NAA}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHA}$ 、 $\text{NAA}'$ 、 $\text{SOA}$ 、 $\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{OCH}_2\text{O}$  および / または  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  により単置換、二置換もしくは三置換され

40

50

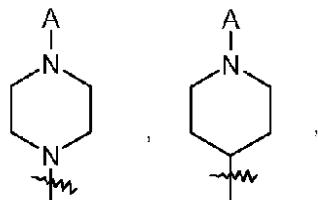
ていてもよい、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

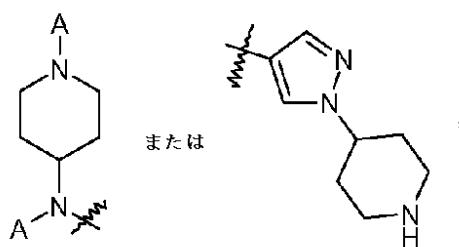
【請求項 7】

B が A、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、N=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

【化 5】



10



20

を示す、

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

【請求項 8】

A、A' が、各々、互いに独立して、1 ~ 8 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキル(ここで 1 ~ 7 個の H 原子が F および / または C 1 により置換されていてもよい)を示す、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 9】

R<sup>1</sup> が Ar<sup>1</sup> または Het<sup>1</sup> を示し、

Het<sup>1</sup> が、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは 3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは 5 - イソキサゾリル、2 - 、4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは 6 - ピリミジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、- 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、- 3 - もしくは 5 - イル、1 - もしくは 5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは 4 - ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これが非置換であるか、または B により単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

Ar<sup>1</sup> が、非置換であるか、または Hal、OH、OA および / または CN により単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示し、

Het<sup>1</sup> が、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは 3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは 5 - イソキサゾリル、2 - 、4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは 5 - イソチアゾリル

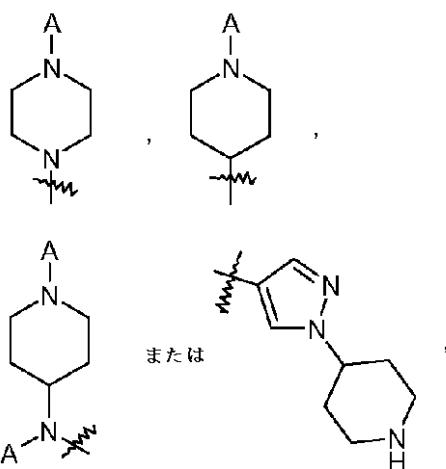
40

50

、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは-5-イル、3-もしくは4-ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これが非置換であるか、またはHal、A、OH、OA、CN、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、OCH<sub>2</sub>Oおよび/またはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Oにより単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

Qが存在しないかまたは1~4個のC原子を有するアルキレンを示し、

BがA、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、N=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
【化6】



10

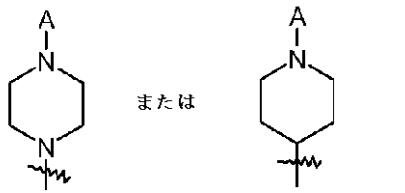
20

を示し、

R<sup>2</sup>がNH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、

【化7】

30



を示し、

A、A'が、各々、互いに独立して、1~8個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキル(ここで1~7個のH原子がFおよび/またはClにより置換されていてもよい)を示し、

40

HalがF、Cl、BrまたはIを示し、

nが0、1、2または3を示す、

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

【請求項10】

以下の群

【表1】

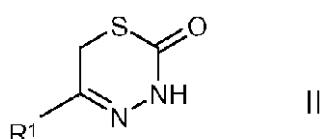
番号	名称および／または構造	
"A1"	3-[3-(5-メチルピリミジン-2-イル)ベンジル]-5-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン	10
"A2"	N, N-ジメチル-N'-(2-[3-(2-オキソ-5-チアゾール-2-イル-6H-1, 3, 4-チアジアジン-3-イルメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル)ホルムアミジン	
"A3"	3-[3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル]-5-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン	
"A4"	3-[3-(5-アミノピリミジン-2-イル)ベンジル]-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン	
"A5"	3-[3-(5-アミノピリミジン-2-イル)ベンジル]-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン	
"A6"	4-[3-[3-(5-アミノピリミジン-2-イル)ベンジル]-2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 4-チアジアジン-5-イル]ベンゾニトリル	
"A7"	3-[3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル]-5-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン	
"A8"	5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル]-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン	
"A9"	4-(3-[3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル]-2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 4-チアジアジン-5-イル)ベンゾニトリル	
"A10"	3-[3-(5-アミノピリミジン-2-イル)ベンジル]-5-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン	30

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

## 【請求項11】

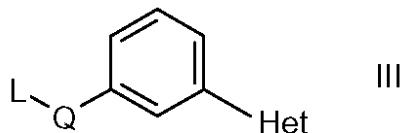
請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、あるいは、それらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体の製造方法であって、式II

## 【化8】



式中、R<sup>1</sup>は請求項1において示した意味を有する、  
で表される化合物を、式III

## 【化9】



式中、QおよびHetは請求項1において示した意味を有し、  
LはC1、Br、Iまたは、遊離の、もしくは反応的に官能的に修飾されたOH基を示す  
、  
で表される化合物と反応させ、  
かつ/または  
式Iで表される塩基または酸をこの塩の1種に変換する  
ことを特徴とする、前記方法。

## 【請求項12】

請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される少なくとも1種の化合物、および/または、これらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物、ならびに、任意に賦形剤および/または補助剤を含む、医薬。

## 【請求項13】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、または、これらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の、キナーゼシグナル伝達の阻害、調節および/または調整が作用を奏する疾患の処置のための医薬の製造のための使用。

## 【請求項14】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、または、これらの薬学的に使用可能な溶媒和物もしくは立体異性体、すべての比率でのこれらの混合物の、  
請求項1～10のいずれかに記載の化合物によるチロシンキナーゼの阻害により影響される疾患の処置のための医薬の製造のための、請求項13に記載の使用。

## 【請求項15】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物によるMetキナーゼの阻害により影響される疾患の処置のための医薬の製造のための、請求項13に記載の使用。

## 【請求項16】

処置する疾患が固形腫瘍である、請求項14または15に記載の使用。

## 【請求項17】

固形腫瘍が、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、喉頭および/または肺の腫瘍の群に由来する、請求項16に記載の使用。

## 【請求項18】

固形腫瘍が、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫および乳癌の群に由来する、請求項16に記載の使用。

## 【請求項19】

固形腫瘍が、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、結腸癌および乳癌の群に由来する、請求項17に記載の使用。

## 【請求項20】

処置する疾患が血液および免疫系の腫瘍である、請求項14または15に記載の使用。

## 【請求項21】

腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および/または慢性リンパ性白血病の群に由来する、請求項20に記載の使用。

## 【請求項22】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の式 I で表される少なくとも 1 種の化合物および / または、これらの薬学的に使用可能な溶媒和物または立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物、ならびに少なくとも 1 種の他の医薬活性成分を含む、医薬。

【請求項 2 3】

( a ) 請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物および / または、これらの薬学的に使用可能な溶媒和物、塩または立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の有効量、

ならびに

( b ) さらなる医薬活性成分の有効量

の個別のパックからなる、セット ( キット ) 。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

発明の背景

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

【 0 0 0 2 】

本発明は、キナーゼ、特にチロシンキナーゼおよび / またはセリン / スレオニンキナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および / または調整が作用を奏する化合物および化合物の使用、さらにこれらの化合物を含む医薬組成物、ならびに当該化合物の、キナーゼにより誘発された疾患の処置のための使用に関する。

20

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

【 0 0 0 3 】

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

30

【 0 0 0 4 】

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

40

【 0 0 0 5 】

ヒト発癌におけるレセプターチロシンキナーゼ Met の役割および HGF ( 肝細胞増殖因子 ) 依存性 Met 活性化を阻害する可能性は、S. Berthou et al. により、Oncogene, 第 23巻、No. 31, 5387 ~ 5393 頁 (2004) に記載されている。この中に記載されているピロール - インドリン化合物である阻害剤 SU11274 は、癌に対処するのに潜在的に適する。

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

【 0 0 0 6 】

癌に対処するための他のチロシンキナーゼ阻害剤は、H. Hov et al. により Clinical Ca

50

ncer Research第10巻、6686-6694 (2004)に報告されている。インドール誘導体である化合物P H A - 6 6 5 7 5 2は、H G F レセプター c - M e t を標的とする。さらに、H G F およびM e t が癌の種々の形態の悪性のプロセス、例えば多発性骨髄腫に顕著な寄与をなすことが、当該文献中で報告されている。

【0007】

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

【0008】

本発明の化合物およびこれらの塩は、極めて有用な薬理学的特性を有し、同時に十分に耐容されることが見出された。 10

【0009】

本発明は特に、M e t キナーゼによるシグナル伝達を阻害、調節および／または調整する式Iで表される化合物、これらの化合物を含む組成物、ならびに哺乳類におけるM e t キナーゼにより誘発された疾患および愁訴、例えば血管形成、癌、腫瘍形成、成長および増殖(propagation)、動脈硬化、眼の疾患、例えば年齢により誘発された黄斑変性症、脈絡膜血管新生および糖尿病性網膜症、炎症性疾患、関節炎、血栓症、線維症、糸球体腎炎、神経変性、乾癬、再狭窄、創傷治癒、移植片拒絶、代謝性疾患および免疫系の疾患、また自己免疫性疾患、肝硬変、糖尿病および血管の疾患、また不安定性および浸透性などを処置するためのこれらの使用方法に関する。 20

【0010】

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

【0011】

本発明は、調節されていない、または乱れたM e t キナーゼ活性と関連する疾患を防止および／または処置するための、M e t キナーゼを調節、調整または阻害するための方法を対象とする。特に、式Iで表される化合物を、特定の形態の癌を処置するにあたり用いることもできる。式Iで表される化合物をさらに、特定の既存の癌化学療法において相加的な、または相乗的な効果を提供するために用いることができ、かつ／または特定の既存の癌化学療法および放射線療法の有効性を回復するために用いることができる。 30

【0012】

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

【0013】

本発明の化合物が異種移植腫瘍モデルにおいてインビオで抗増殖性作用を有することを、示すことができる。本発明の化合物を、過剰増殖性疾患を有する患者に投与して、例えば腫瘍成長を阻害し、リンパ球増殖性疾患と関連する炎症を低減し、組織修復などによる移植片拒絶または神経学的損傷を阻害する。本発明の化合物は、予防的または治療的目的に適する。本明細書中で用いる用語「処置」は、疾患の防止と既存の状態の処置との両方を指すのに用いられる。増殖の防止は、明白な疾患が発生する前に本発明の化合物を投与することによって達成され、これは例えば腫瘍の成長を防止し、転移性増殖を防止し、心血管手術に関連する再狭窄を軽減するためなどに行う。あるいはまた、患者の臨床的症状を安定化するかまたは改善することによって進行中の疾患を治療するために、当該化合物が用いられる。 40

【0014】

宿主または患者は、任意の哺乳類種、例えば靈長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含むげっ歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査のために重要であり、ここでこれらは、ヒト疾患の処置についての 50

モデルを提供する。

【0015】

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

【0016】

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

10

【0017】

シグナル伝達経路を同定するため、および種々のシグナル伝達経路間の相互作用を検出するため、種々の科学者は、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル（例えばKhwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93）およびトランスジェニック動物のモデル（例えばWhite et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072）を開発してきた。シグナル伝達カスケードにおけるいくつかの段階の決定のために、相互作用する化合物を用いて、シグナルを調整させることができる（例えばStephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105）。本発明の化合物をまた、動物および/または細胞培養モデルにおける、または本出願において述べる臨床的疾患におけるキナーゼ依存性シグナル伝達経路を試験するための試薬として、用いることができる。

20

【0018】

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

30

【0019】

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

【0020】

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

40

【0021】

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

50

c)補綴再狭窄、血管形成術またはステント留置後の再狭窄などが含まれる。

【0022】

従来技術

他のチアジアジノン類は、DE19604388、WO2003/037349、WO2007/057093またはWO2007/057092に記載されている。

癌に対処するためのジヒドロピリダジノン類は、WO 03/037349 A1に記載されている。

免疫系の疾患、虚血性および炎症性疾患を処置するための他のピリダジン類は、EP 1 0 43 317 A1およびEP 1 061 077 A1から知られている。

EP 0 738 716 A2およびEP 0 711 759 B1には、殺真菌薬および殺虫剤としての他のジヒドロピリダジノン類およびピリダジノン類が記載されている。

他のピリダジノン類は、US 4,397,854において強心薬として記載されている。

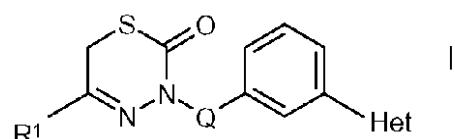
特開昭57-95964号公報には、他のピリダジノン類が開示されている。

【発明の概要】

【0023】

本発明は、式 I

【化1】



式中、

R<sup>1</sup> は Ar<sup>1</sup> または Het<sup>1</sup> を示し、

Het<sup>1</sup> は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であるか、または B により单置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、单環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、

Ar<sup>1</sup> はフェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、この各々は非置換であるか、または Hal、A、OH、OA、CN、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、OCH<sub>2</sub>O および / または OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O により单置換、二置換もしくは三置換されており、

【0024】

Het<sup>1</sup> は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、非置換であるか、または Hal、A、OH、OA、CN、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、OCH<sub>2</sub>O および / または OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O により单置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、单環式または二環式の芳香族複素環を示し、

Q は存在しないか、または 1 ~ 4 個の C 原子を有するアルキレンを示し、

【0025】

B は OA、A、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、CONA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、Hal、CN、NA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、N=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

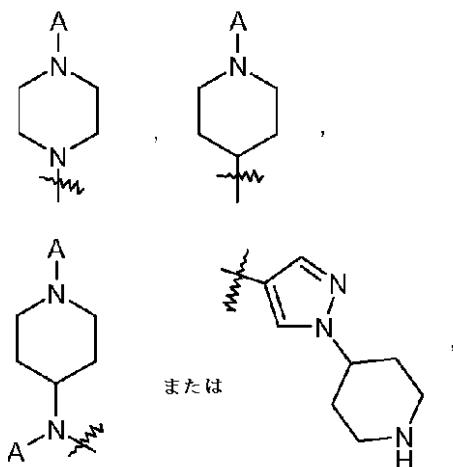
10

20

30

40

## 【化2】



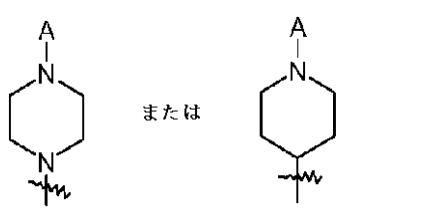
10

を示し、

## 【0026】

R<sup>2</sup> は H、OH、OA、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、

## 【化3】



20

を示し、

A、A' は各々、互いに独立して、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状もしくは分枝状アルキル

(ここで、1 ~ 7 個の H 原子は F、Cl および / または Br により置換されていてもよい )、

3 ~ 7 個の C 原子を有する環状アルキル、または

4 ~ 10 個の C 原子を有するシクロアルキルアルキレン

を示し、

Ha1 は F、Cl、Br または I を示し、

n は 0、1、2 または 3 を示す、

で表される化合物

ならびに、それらの薬学的に使用可能な誘導体、塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物に関する。

## 【0027】

40

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

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

## 【0028】

50

プロドラッグ誘導体の用語は、例えばアルキル基もしくはアシル基、糖またはオリゴペプチドにより修飾され、生物体中で迅速に切断されて本発明の有効な化合物を形成する、

式 I で表される化合物を意味するものと解釈される。

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

【 0 0 2 9 】

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

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

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の改善された処置、治癒、防止もしくは解消、またはまた疾患、愁訴もしくは障害の進行の低減  
10  
を有する量を示す。

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

【 0 0 3 0 】

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

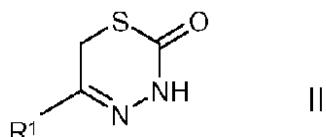
これらは、特に好ましくは、立体異性体化合物の混合物である。  
ならびに、これらの薬学的に使用可能な誘導体、塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体であり、すべての比率でのこれらの混合物を含む。  
20

【 0 0 3 1 】

本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの塩、ならびに、請求項 1 ~ 10 に記載の式 I で表される化合物、ならびに、それらの薬学的に使用可能な誘導体、塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体の製造方法であって、

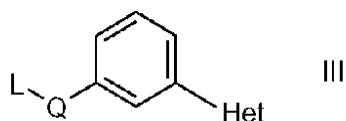
式 I I

【 化 4 】



式中、R<sup>1</sup> は請求項 1 において示した意味を有する、  
で表される化合物を、式 I I I

【 化 5 】



式中、Q および Het は請求項 1 において示した意味を有し、  
L は C 1、B r、I または、遊離の、もしくは反応的に官能的に修飾された O H 基を示す  
、  
で表される化合物と反応させ、  
かつ / または

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

【 0 0 3 2 】

本明細書中、ラジカル R<sup>1</sup>、Het および Q は、他に明確に述べない限り式 I について  
50

示した意味を有する。

【0033】

A、A'は、各々の場合において互いに独立してアルキルを示し、これは非置換である（直鎖状）かまたは分枝状であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のC原子を有する。A、A'は好ましくは、メチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにまたペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは例えばトリフルオロメチルを示す。

【0034】

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

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

シクロアルキルアルキレンは好ましくは、シクロプロピルメチレン、シクロペンチルメチレン、シクロヘキシルメチレンまたはシクロヘキシルエチレンを示す。

【0035】

Ar<sup>1</sup>は、例えばo-、m-またはp-トリル、o-、m-またはp-エチルフェニル、o-、m-またはp-プロピルフェニル、o-、m-またはp-イソプロピルフェニル、o-、m-またはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-またはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-またはp-ニトロフェニル、o-、m-またはp-アミノフェニル、o-、m-またはp-(N-メチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-アセトアミドフェニル、o-、m-またはp-メトキシフェニル、o-、m-またはp-エトキシフェニル、o-、m-またはp-エトキシカルボニルフェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-(N-エチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-フルオロフェニル、o-、m-またはp-ブロモフェニル、o-、m-またはp-クロロフェニル、o-、m-またはp-(メチルスルホニアミド)フェニル、o-、m-またはp-(メチルスルホニル)フェニル、o-、m-またはp-メチルスルファニルフェニル、o-、m-またはp-シアノフェニル、o-、m-またはp-カルボキシフェニル、o-、m-またはp-メトキシカルボニルフェニル、o-、m-またはp-ホルミルフェニル、o-、m-またはp-アセチルフェニル、o-、m-またはp-アミノスルホニルフェニル、o-、m-またはp-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル、o-、m-またはp-(ペリジニルカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]フェニル、o-、m-またはp-[3-(N,N-ジエチルアミノ)プロポキシ]フェニル、o-、m-またはp-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド]フェニル、o-、m-またはp-(3-ジエチルアミノプロポキシカルボニルアミノ)フェニル、さらに好ましくは2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジフルオロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジクロロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジプロモフェニル、2,4-もしくは2,5-ジニトロフェニル、2,5-もしくは3,4-ジメトキシフェニル、3-ニトロ-

10

20

30

40

50

4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ - 、2 - アミノ - 3 - クロロ - 、2 - アミノ - 4 - クロロ - 、2 - アミノ - 5 - クロロ - もしくは2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノ - もしくは3 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノフェニル、2, 3 - ジアミノフェニル、2, 3, 4 - 、2, 3, 5 - 、2, 3, 6 - 、2, 4, 6 - もしくは3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3, 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニルまたは2, 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを示す。  
 【0036】

$A_r^1$  は好ましくは、非置換であるか、または  $Hal$ 、 $OH$ 、 $OA$  および / または  $CN$  により単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示す。

【0037】

$Het$  は好ましくは、1 ~ 4 個の  $N$ 、 $O$  および / または  $S$  原子を有し、非置換であるか、または  $B$  により単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい単環式の芳香族複素環を示す。

$Het$  は特に好ましくは、2 - もしくは3 - フリル、2 - もしくは3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは3 - ピロリル、1 - 、2、4 - もしくは5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソキサゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリミジニル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - 、- 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - 、- 3 - もしくは5 - イル、1 - もしくは5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは4 - ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これは非置換であるか、または  $B$  により単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい。  
 【0038】

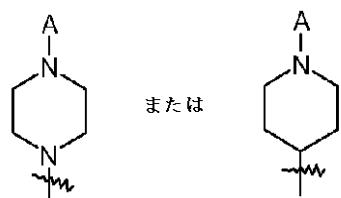
$Het^1$  は好ましくは、2 - もしくは3 - フリル、2 - もしくは3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは3 - ピロリル、1 - 、2、4 - もしくは5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - もしくは5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソキサゾリル、2 - 、4 - もしくは5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリミジニル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - 、- 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - 、- 3 - もしくは5 - イル、1 - もしくは5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは4 - ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これは非置換であるか、または  $Hal$ 、 $A$ 、 $OH$ 、 $OA$ 、 $CN$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHA$ 、 $CONAA'$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHA$ 、 $SO_2NAA'$ 、 $NH_2$ 、 $NHA$ 、 $NAA'$ 、 $SOA$ 、 $SO_2A$ 、 $OCH_2O$  および / または  $OCH_2CH_2O$  により単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい。

【0039】

$R^1$  は好ましくは  $Het^1$ 、さらに  $Ar^1$  を示す。

$R^2$  は好ましくは  $NH_2$ 、 $NHA$ 、 $NAA'$ 、

## 【化6】

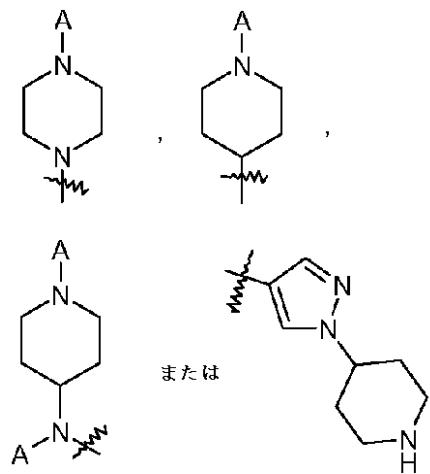


を示す。

## 【0040】

Bは特に好ましくは

## 【化7】



を示す。

## 【0041】

Qは好ましくはメチレン、さらにエチレンを示す。

H a 1は好ましくはF、C 1またはB r、しかしましたI、特に好ましくはFまたはC 1 30  
を示す。

## 【0042】

本発明を通して、1回よりも多く出現するすべてのラジカル、例えばX、AまたはR<sup>2</sup>は、同一であっても異なっていてもよく、即ち互いに独立している。

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

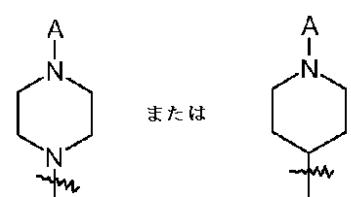
## 【0043】

したがって、本発明は特に、少なくとも1つの前述のラジカルが前に示した好ましい意味の1つを有する、式Iで表される化合物に関する。いくつかの好ましい群の化合物を、以下の従属式Ia～Ihにより表すことができ、これは式Iに適合し、ここで一層詳細に表していないラジカルは、式Iについて示した意味を有するが、ここで、

## 【0044】

I aにおいて、R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、

## 【化8】



10

20

40

50

を示し；

I bにおいて、Ar<sup>1</sup>は、非置換であるか、またはHal、OH、OAおよび/またはCNにより単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示し；

【0045】

I cにおいて、Hetは、1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有し、非置換であるか、またはBにより単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式の芳香族複素環を示し；

I dにおいて、Hetは、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、1-、2-もしくは3-ピロリル、1-、2-、4-もしくは5-イミダゾリル、1-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは-5-イル、3-もしくは4-ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これは非置換であるか、またはBにより単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく；

【0046】

I eにおいて、Het<sup>1</sup>は、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、1-、2-もしくは3-ピロリル、1-、2-、4-もしくは5-イミダゾリル、1-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは-5-イル、3-もしくは4-ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これは非置換であるか、またはHal、A、OH、OA、CN、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONAA'、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NAA'、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、SOA、SO<sub>2</sub>A、OCH<sub>2</sub>Oおよび/またはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Oにより単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく；

【0047】

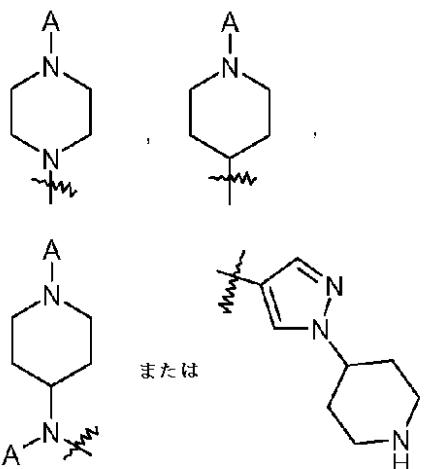
I fにおいて、BはA、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、N=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

10

20

30

【化 9】



10

を示し；

Igにおいて、A、A'は、各々、互いに独立して、1～8個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

ここで 1 ~ 7 個の H 原子は F および / または Cl により置換されていてもよく；

〔 0 0 4 8 〕

20

I hにおいて、R<sup>-1</sup>はAr<sup>-1</sup>またはHe<sup>-1</sup>を示し、

He t は、 2 - もしくは 3 - フリル、 2 - もしくは 3 - チエニル、 1 - 、 2 - もしくは 3 - ピロリル、 1 - 、 2 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル、 1 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピラゾリル、 2 - 、 4 - もしくは 5 - オキサゾリル、 3 - 、 4 - もしくは 5 - イソキサゾリル、 2 - 、 4 - もしくは 5 - チアゾリル、 3 - 、 4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、 2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル、 2 - 、 4 - 、 5 - もしくは 6 - ピリミジニル、 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、 - 3 - もしくは 5 - イル、 1 - もしくは 5 - テトラゾリル、 1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、 3 - もしくは 4 - ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これは非置換であるか、または B により単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

〔 0 0 4 9 〕

$\text{Ar}^1$  は、非置換であるか、または  $\text{Hal}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OA}$  および / または  $\text{CN}$  により単置換、二置換もしくは三置換されているフェニルを示し、

H e t <sup>1</sup> は、 2 - もしくは 3 - フリル、 2 - もしくは 3 - チエニル、 1 - 、 2 - もしくは 3 - ピロリル、 1 - 、 2 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル、 1 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピラゾリル、 2 - 、 4 - もしくは 5 - オキサゾリル、 3 - 、 4 - もしくは 5 - イソキサゾリル、 2 - 、 4 - もしくは 5 - チアゾリル、 3 - 、 4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、 2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル、 2 - 、 4 - 、 5 - もしくは 6 - ピリミジニル、 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、 - 3 - もしくは 5 - イル、 1 - もしくは 5 - テトラゾリル、 1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、 3 - もしくは 4 - ピリダジニルまたはピラジニルを示し、これは非置換であるか、または H a 1 、 A 、 O H 、 O A 、 C N 、 C O N H <sub>2</sub> 、 C O N H A 、 C O N A A ' 、 S O <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> 、 S O <sub>2</sub> N H A 、 S O <sub>2</sub> N A A ' 、 N H <sub>2</sub> 、 N H A 、 N A A ' 、 S O A 、 S O <sub>2</sub> A 、 O C H <sub>2</sub> O および / または O C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O により単置換、二置換もしくは三置換されてい

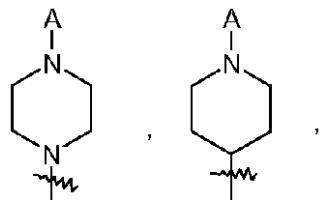
40

てもよく、

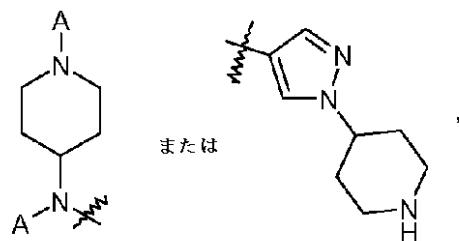
【0050】

Qは存在しないかまたは1~4個のC原子を有するアルキレンを示し、

BはA、NH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>、N=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
【化10】



10



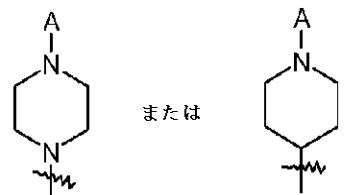
または

を示し、

【0051】

R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>、NHA、NAA'、

【化11】



または

20

を示し、

A、A'は、各々、互いに独立して、1~8個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、

30

ここで1~7個のH原子はFおよび/またはClにより置換されていてもよく、

H a 1はF、Cl、BrまたはIを示し、

nは0、1、2または3を示す；

ならびに、これらの薬学的に使用可能な誘導体、塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体であり、すべての比率でのこれらの混合物を含む。

【0052】

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

40

【0053】

式IIおよびIIIで表される出発化合物は、一般的に知られている。しかし、これらが新規である場合には、これらを、自体公知の方法により調製することができる。

用いる式IIで表されるピリダジノン類は、商業的に入手できない場合には、一般的にW. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342の方法により調製する。

【0054】

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

50

式 I I I で表される化合物において、L は、好ましくは C 1、Br、I または遊離の、もしくは反応的に修飾された OH 基、例えば 1 ~ 6 個の C 原子を有する活性化エステル、イミダゾリドまたはアルキルスルホニルオキシ（好ましくはメチルスルホニルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）または 6 ~ 10 個の C 原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくはフェニルもしくは p - トリルスルホニルオキシ）を示す。

#### 【0055】

反応を、一般的に、酸結合剤、好ましくは有機塩基、例えば D I P E A、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリンの存在下で行う。

アルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩、またはアルカリもしくはアルカリ土類金属、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムもしくはセシウムの弱酸の他の塩を加えることがまた、好ましい場合がある。

用いる条件に依存して、反応時間は数分 ~ 14 日であり、反応温度は約 - 30 ~ 140、通常 - 10 ~ 90、特に約 0 ~ 約 70 である。

#### 【0056】

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

特に好ましいのは、アセトニトリル、ジクロロメタンおよび / または DMF である。

#### 【0057】

##### 薬学的塩および他の形態

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

#### 【0058】

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

10

20

30

40

50

きる。

【0059】

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

10

【0060】

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

20

【0061】

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

30

【0062】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物を、剤、例えば(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチル；ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；(C<sub>10</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリストールおよびステアリル；ならびにアリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルを用いて四級化することができる。本発明の水溶性および油溶性の化合物を共に、このような塩を用いて調製することができる。

40

【0063】

好ましい前述の薬学的塩には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリ

50

ン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシリ酸塩およびトロメタミンが含まれるが、これは、制限を表すことを意図しない。

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

#### 【0064】

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

#### 【0065】

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

#### 【0066】

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

#### 【0067】

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

#### 【0068】

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

#### 【0069】

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

#### 【0070】

医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で、投与することができる。このような単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存して、例えば0.5mg～1g、好ましくは1mg～700mg、特に好ましくは5mg～100mgの本発明の化合物を含んでもよく、または医薬処方物を

10

20

30

40

50

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

【0071】

医薬処方物を、すべての所望の好適な方法による、例えば経口（口腔内もしくは舌下を含む）、直腸内、鼻腔内、局所的（口腔内、舌下もしくは経皮的を含む）、腔内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む）方法による投与のために適合させることができる。このような処方物を、薬学分野において知られているすべての方法を用いて、例えば活性成分を賦形剤（1種もしくは2種以上）または補助剤（1種もしくは2種以上）と混ぜ合わせることにより、製造することができる。10

【0072】

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

【0073】

したがって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合において、活性成分要素を、経口的な、無毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと混ぜ合わせることができる。散剤を、化合物を好適な微細な大きさに粉碎し、これを同様にして粉碎した薬学的賦形剤、例えば食用炭水化物、例えばデンプンまたはマンニトールと混合することにより、製造する。風味剤、保存剤、分散剤および色素が、同時に存在してもよい。20

【0074】

カプセルを、上記のように散剤混合物を調製し、成形したゼラチン殻をこれで充填することにより、製造する。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態での高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールを、充填操作の前に散剤混合物に加えることができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムを、同様に加えて、カプセルを服用した後の医薬の有効性を改善することができる。30

【0075】

さらに、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料を、同様に混合物中に包含させることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシから製造された甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。これらの投与形態において用いられる潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、限定されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。錠剤を、例えば散剤混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることにより、処方する。40

【0076】

散剤混合物を、好適な方法で粉碎した化合物を上記のように希釈剤または塩基と、および隨意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムと混合することにより、調製する。散剤混合物を、これを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロースの溶液またはポリマー材料で湿潤させ、これをふるいを通して押圧することにより、顆粒化することができる。顆粒化の代替として、散剤50

混合物を、打錠機に通し、不均一な形状の塊を得、これを崩壊させて、顆粒を形成することができる。

【0077】

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

10

【0078】

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

【0079】

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

20

【0080】

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

【0081】

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

30

【0082】

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

40

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

【0083】

目または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、処方物を、好ましくは、

50

局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を施与するための処方物の場合において、活性成分を、パラフィン系または水混和性クリームベースのいずれかと共に用いることができる。あるいはまた、活性成分を処方して、水中油型クリームベースまたは油中水型ベースを有するクリームを得ることができる。

【0084】

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

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

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

10

【0085】

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

【0086】

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

20

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

【0087】

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

30

【0088】

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

【0089】

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

40

50

。

### 【0090】

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

### 【0091】

本発明はまた、  
(a) 式Iで表される化合物および/または、その薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物および立体異性体（すべての比率でのこの混合物を含む）の有効量、  
ならびに

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

### 【0092】

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

### 【0093】

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

### 【0094】

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

### 【0095】

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

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

### 【0096】

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

### 【0097】

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

### 【0098】

10

20

30

40

50

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

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

【0099】

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

【0100】

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

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

【0101】

好ましいのは、ここではMetキナーゼである。

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

【0102】

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

特に好ましいのは、疾患が固体腫瘍である疾患を処置するための使用である。

【0103】

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

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

【0104】

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

【0105】

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

【0106】

本明細書中で定義した抗癌処置を、単一の療法として適用してもよいか、またはこれは、本発明の化合物に加えて、慣用の手術もしくは放射線療法もしくは化学療法を伴っても

10

20

30

40

50

よい。このような化学療法には、1種または2種以上の以下の分類の抗腫瘍剤が含まれ得る：

【0107】

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

【0108】

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

【0109】

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

【0110】

(iv) 成長因子機能の阻害剤、例えばこのような阻害剤には、成長因子抗体、成長因子レセプター抗体（例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ[Herceptin(登録商標)]および抗erbB1抗体セツキシマブ[C225]）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えばEGFRファミリー-チロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033)）、例えば血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、および例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤が含まれる；

【0111】

(v) 抗血管新生薬、例えば血管内皮成長因子の効果を阻害するもの（例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ[Avastin(登録商標)]、化合物、例えば公開された国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856およびWO 98/13354に開示されているもの）、並びに他の機構により作動する化合物（例えばリノミド(linomide)、インテグリンv3機能の阻害剤およびアンジオスタチン）；

10

20

30

40

50

## 【0112】

(v i) 血管損傷剤、例えばコンプレタスタチンA4、並びに国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434およびWO 02/08213に開示されている化合物；

## 【0113】

(v i i) アンチセンス療法、例えば上に列挙した標的に向けられるもの、例えばI S I S 2503、抗Rasアンチセンス；

## 【0114】

(v i i i) 遺伝子療法方法であって、以下を含むもの、例えば、異常な遺伝子、例えば異常なp53または異常なB R C A 1もしくはB R C A 2の置換のための方法、G D E P T（遺伝子に向けられた酵素プロドラッグ療法）法、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼを用いるもの、および化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を増大させるための方法、例えば多剤耐性遺伝子療法；並びに

10

## 【0115】

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

20

## 【0116】

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

## 【0117】

【表1】

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

10

20

30

40

【0118】

【表2】

抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (アクチノマイシンD)	アモナフィド(Amonafide) アゾナフィド(Azonafide)
	ドキソルビシン (アドリアマイシン)	アントラピラゾール(Anthrapyrazole)
	デオキシリビシン	オキサントラゾール(Oxantrazole)
	バルルビシン	ロソキサントロン(Losoxantrone)
	ダウノルビシン (ダウノマイシン)	硫酸ブレオマイシン(Blenoxan) ブレオマイシン酸
	エピルビシン	ブレオマイシンA
	テラルビシン(Therarubicin)	ブレオマイシンB
	イダルビシン	マイトマイシンC
	ルビダゾン(Rubidazon)	MEN-10755(Menarini)
	ブリカマイシン	GPX-100(Gem Pharmaceuticals)
	ボルフィロマイシン	
	シアノモルホリノドキソルビシン(Cyanomorpholinodoxorubicin)	
	ミトキサントロン(Novantron)	
有糸分裂阻害薬	パクリタキセル	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	ドセタキセル	E7010 (Abbott)
	コルヒチン	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	ピンプラスチン	TDN 5109 (Bayer)
	ピンクリスチン	A 105972 (Abbott)
	ビノレルビン	A 204197 (Abbott)
	ビンデシン	LU 223651 (BASF)
	ドラスタチソ10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	リゾキシン(Rhizoxin) (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	ミボブリン(Mivobulin) (Warner-Lambert)	コンプレタスタチソA 4 (BMS)
	セマドチン(Cemadotin) (BASF)	イソホモハリコンドリン(Isohomohalichondrin) - B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-パクリタキセル(Enzon)
	エボシロソB (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB(Prescient NeuroPharma)
	クリブトフィシン52(Eli Lilly)	アザエボチロン(Azaepothilon) B (BMS)
	ピンフルニン(Vinflunine) (Fabre)	BNP-7787(BioNumerik)
	アウリストチソ(Auristatin)	CA-4-プロドラッグ(OxiGENE)
	PE (Teikoku Hormone)	ドラスタチソ-10(Nrh)
	BMS 247550(BMS)	CA-4 (OXiGENE)
	BMS 184476(BMS)	
	BMS 188797(BMS)	
	タキソプレキシン(Protarga)	
10		
20		
30		
40		

【表3】

アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストラゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン(Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペメトレキセド(Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	ノラトレキセド(Nolatrexed) (Eximias) CoFactor (登録商標) (BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン(PharmaMar) グルホスファミド (Baxter International) アルブミン+32P(Isotope Solutions) チメクタシン(Thymectacin) (NewBiotics) エドトレオチド(Edotreotide) (Novartis)	マホスファミド(Mafosfamide) (Baxter International) アバジコーン(Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) 06-ベンジルグアニン(Palignent) (Novartis)
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン(Arglabin) (NuOncology Labs) イオナファルニブ(Ionafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ(Tipifarnib) (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール(Perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール(Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダール(Zosuquidar) 三塩酸塩(Eli Lilly) ビリコダール(Biricodar) ニクエン酸塩(Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン(Tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ビバロイルオキシメチル (Titan) デブシペプチド (Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ阻害剤	ネオバスタット(Neovastat) (Acterna Laboratories)	CMT-3 (CellaGenex) BMS-275291 (Celltech)
リボヌクレオシドレダクターゼ阻害剤	マリマstatt (British Biotech) ガリウムマルトレート (Titan) トリアビン (Vion)	テザシタビン(Tezacitabine) (Aventis) ディドックス(Didox) (Molecules for Health)
TNF- $\alpha$ アゴニスト／アンタゴニスト	ビルリジン(Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド(Revimid) (Celgene)
エンドセリン- $\Delta$ レセプターアンタゴニスト	アトラセンタン(Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸レセプターアゴニスト	フェンレチニド(Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン(Ligand)

【0120】

【表4】

免疫調節物質	インターフェロン	デキソソーム(Dexosome)療法	10
	オンコファージ(Oncophage)	(Anosys)	
	(Antigenics)	ペントリックス(Pentrix)	
	GMK (Progenics)	(Australian Cancer Technology)	
	腺癌ワクチン(Biomира)	JSF-154(Tragen)	
	CTP-37 (AVI BioPharma)	癌ワクチン(Intercell)	
	JRX-2 (Immuno-Rx)	ノレリン(Norelin)(Biostar)	
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomира)	
	シンクロバックス(Synchrova	MGV (Progenics)	
	z)ワクチン(CTL Immuno)	β-アレチン(Alethin)(Dovetail)	
	メラノーマワクチン(CTL Immuno)	CLL-テラ(Thera)(Vasogen)	
	p21-RAS ワクチン(GemVax)		
ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン	プレドニゾン	20
	共役エストロゲン	メチルプレドニゾロン	
	エチニルエストラジオールク	プレドニゾロン	
	ロロトリニアセン	アミノグルテチミド	
	イデネストロール(idenestrol)	リューブロリド	
	カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン	ゴセレリン	
	メドロキシプロゲステロン	リューブロレイン	
	テストステロン	ビカルタミド	
	プロピオン酸テストステロン	フルタミド	
	フルオキシメステロン	オクトレオチド	
	メチルテストステロン	ニルタミド	
	ジエチルスチルベストロール	ミトラン	
	メグストロール	P-04(Novogen)	
	タモキシフェン	2-メトキシエストラジオール(EntreMe	
	トレモフィン(Toremifene)	d)	
光力学性剤	デキサメタゾン	アルゾキシフェン(Arzoxifen) (Eli Lilly)	30
	タラボルフィン(Light Sciences)	Pd-バクテリオフェオホルビド(Bacter	
	セラルックス(Theralux)	iophenophorbid)(Yeda)	
	(Theratechnologies)	ルテチウム-テキサフィリン(Texaphy	
	モテキサフィン(Motexafin)-ガドリ	rin)(Pharmacyclics)	
チロシンキナーゼ 阻害剤	ニウム(Pharmacyclics)	ヒペリチン(Hypericin)	40
	イマチニブ(Novartis)	カハリド(Kahalide) F(PharmaMar)	
	レフルノミド(Sugen/Pharmacia)	CEP-701 (Cephalon)	
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)	
	エルロチニブ(Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)	
	カネルトジニブ(Canertinib)(Pfizer)	PKC412 (Novartis)	
	スクアラミン(Genaera)	フェノキソジオール(Phenoxodiol) O	
	SU5416 (Pharmacia)	トラスツズマブ(Genentech)	
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)	
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)	
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)	
	バタラニブ(Vatalanib)(Novartis)	2C4 (Genentech)	
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)	
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-RGF (Abgenix)	
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)	
	EKB-569 (Wyeth)		

【0121】

【表5】

種々の剤	SR-27897 (GCK-A阻害剤、Sanofi-Synth BCX-1777 (PNP阻害剤、BioCrys.) elato) ランピルナーゼ (Ranpirinase)	10
	トクレアゼシン (Tocladesine) (リボヌクレアーゼ刺激剤、 (サイクリックAMPアゴニスト、Ribap Almacell)	
	haru) ガラルビシン (Galarubicin)	
	アルボシジブ (Alvocidib) (CDK阻害剤、(RNA合成阻害剤、Dong-A)	
	Aver. Lis) テラバザミン (還元剤、SRI Internat	
	CV 24-7 (COX-2阻害剤、Ivy Medical)	
	P54 (COX-2阻害剤、Phytopharm)	
	CapCell (登録商標) (CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic)	
	GCS 100 (gal3アンタゴニスト、GlycoG enesys)	
	3CPA (NF- $\kappa$ B阻害剤、Active Biotech)	
G17DT免疫原 (ガストリン阻害剤、Aph ton) (セオカルシトール (Seocalcitol) エファプロキシラル (酸素添加剤、Al Leo)	131-I-TM-601 (DNAアンタゴニスト、Tr ansMolecular)	20
	テスマリフェン (Tesmilifen) (ヒスタミンアンタゴニスト、 YM BioSciences)	
	ヒスタミン (ヒスタミンH2 レセプターアゴニスト、Maxim)	
	チアゾフリン (IMPDH阻害剤、 Ribapharm)	
	シレンギチド (Cilengitide) (インテグリンアンタゴニスト、Merck k GaA)	
	SR-31747 (JL-1 アンタゴニスト、 Sanofi-Synthelab)	
	CC1-779 (mTORキナーゼ阻害剤、Wyeth)	
	エクシスリンド (Exisulind) (PDE-V阻害剤、Cell Pathways)	
	CP-461 (PDE-V阻害剤、Cell Pathways)	
	AG-2037 (GART阻害剤、Pfizer)	
VX-UK1 (ブテスミノーゲンアクチベー ター阻害剤、Wilex)	TransMID-107 (登録商標) (免疫毒素、 PBI-1402 (PMN刺激剤、ProMetic LifeS ciences)	30
	SRL-172 (T細胞刺激剤、SR Pharma)	
	TLK-286 (グルタオニン-Sトランス フェラーゼ阻害剤、Telik)	
	PT-100 (成長因子アゴニスト、Polaris therapeutics)	
	ミドスタウリン (Midostaurin) (PRC阻 害剤、Novartis)	
	プリオスタチン 1 (PKC刺激剤、GPC Bi	
	CDA II (アポト-シスプロモーター、 Everlife)	
	SDX 101 (アポト-シスプロモーター、 Salmedix)	
	セフラトニン (Ceflafotin) (アポト- シスプロモーター、ChemGenex)	
	Ro-31-7453 (アポト-シスプロモー ター、La Roche)	
プロスタリシン (Prostallicin) (アポ ト-シスプロモーター、Pharmacia)	ブロスタリシン (Brostallicin) (アポ ト-シスプロモーター、Bioniche)	40

【表6】

アルキル化剤	シクロホスファミド	ロムスチン	10
	ブスルファン	プロカルバジン	
	イホスファミド	アルトレタミン	
	メルファラン	リン酸ニストラムスチン	
	ヘキサメチルメラミン	メクロレタミン	
	チオテバ	ストレプトゾシン	
	クロラムブシリ	テモゾロミド	
	ダカルバジン	セムスチン	
	カルムスチン		
白金剤	シスプラチナ	カルボプラチナ	20
	オキサリプラチナ	ZD-C473 (AnorMED)	
	スピロプラチナ	ロバプラチナ (Aetema)	
	白金カルボキシフラート	ナトラプラチナ (Johnson Matthey)	
	テトラプラチナ	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)	
	オルミプラチナ	SM-11355 (Sumitomo)	
	イプロプラチナ	AP-5280 (Access)	
代謝拮抗薬	アザシテジン	トムデックス	30
	ゲムシタビン	トリメトレキサート	
	カペシタビン	デオキシコホルマイシン	
	5-アブロウラシル	フルダラビン	
	フロクスウリジン	ペントスタチナ	
	2-クロロデオキシアデノシン	ラルチトレキセド	
	6-メノカブトブリノ	ヒドロキシ尿素	
	6-チオグアニン	デシタビン (SuperGen)	
	シタラビン	クロフアラビン (Bioenvision)	
	2-ブノロコデソキシシチジン	イロフルベン (MGI Pharma)	
	メトトレキセート	IMDC (Hoffmann-La Roche)	
	イダトレキセート (Idarubicin)	エチニルシチジン (Taisho)	
トボイソメラーゼ阻害薬	アムサクリン	ルビテカシ (SuperGen)	40
	エビルビシン	エキサテカンメシレート (Daiichi)	
	エトボシド	キナメド (ChemGenex)	
	テニポシドまたはミトキナントロン	ギマテカシ (Sigma-Tau)	
	イリノテカシ (CPT-11)	ジフロモテカシ (Beaufour-Ipseri)	
	7-エチル-10-	TAS-103 (Taisho)	
	ヒドロキシカンプトテキシン	エルサミトルシン (Spectru)	
	トボアカシ	J-107088 (Merck & Co)	
	デクストラゾキサン (TopoTarget)	BNP-1350 (BioNumerik)	
	ピクサントロン (Novuspharma)	CKD-602 (Chong Kun Dang)	
	レベッカマイシン類縁体 (Exclisis)	KW-2170 (Kyowa Hakko)	
	EBR-3576 (Novuspharma)		
抗腫瘍抗生素質	ダクチノマイシン (アクトノマイシンD)	アモナフィド	50
	ドキソルビシン (アドリアマイシン)	アゾナフィド	
	アオキシリビシン	アントラビラゾール	
	バルルビシン	オキサントラゾール	
	ダウノルビシン (ダウノマイシン)	ロソキサントロン	
	エビルビシン	硫酸ブレオマイシン (Blenoxan)	
	テラルビシン	ブレオマイシンA	
	イダルビシン	ブレオマイシンB	
	ルビダゾン	ブレオマイシンC	
	ブリカマイシン	MEN-10755 (Menarini)	
	ポルフィロマイシン	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)	
	シアノモルホリノドキソルビシン		
	ミトキサントロン (Novantron)		

【表7】

有糸分裂阻害薬	パクリタキセル	SB 408075 (GlaxoSmithKline)	10
	ドセタキセル	E7010 (Abbott)	
	コルヒチン	PG-TXL (Cell Therapeutics)	
	ピンプラスチン	TDN 5109 (Bayer)	
	ピンクリスチン	A 105972 (Abbott)	
	ピノレルピン	A 204197 (Abbott)	
	ピンデシン	LU 223651 (BASF)	
	ドクタスチチン10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)	
	リゾキシン (Fujisawa)	E R - 8 6 5 2 6 (エーザイ)	
	ミボブリン (Warner-Lambert)	コンブレタスチチンA 4 (BMS)	
	セマドチン (BASF)	イゾホモハリコンドリン-B (PharmaMar)	
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)	
	TXD 258 (Aventis)	PRG-パクリタキセル (Rintron)	
	エボシロン B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)	
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)	
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)	
	クリゾトフィン52 (Eli Lilly)	アザエボチロン B (BMS)	
	ピンフルニン (Fabre)	アズチニブ (BioNumerik)	
	アウリスタチチンPE (Teikoku Hormone)	BNP-7787 (BioNumerik)	
アロマターゼ 阻害剤	BMS 247550 (BMS)	CA-4-プロドラッグ (OXiGENE)	20
	BMS 184476 (BMS)	ドクタスチチン-10 (NrH)	
	BMS 188797 (BMS)	CA-4 (OXiGENE)	
	タキソプレキシン (Protarga)		
チミジル酸 シンターゼ阻害剤	アミノグルテチミド	エキセメスタン	30
	レトロゾール	アタメスタン (BicMedicines)	
	アナストロゾール	YM-511 (Yamanouchi)	
	ホルメスタン		
DNA アンタゴニスト	ペメトレキセド (Eli Lilly)	ノラトレキセド (Eximias)	30
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor <sup>TM</sup> (BioKeys)	
	トラベクテジン (PharmaMar)	マホスファミド	
	グルホスファミド (Baxter International)	(Baxter International)	
	アルブミン+32P (Isotope Solutions)	アバジコン (Spectrum Pharma ceuticals)	
	チメクタシン (NewBiotics)	06-ベンジルグアニン (Paligent)	
アルネシル トランスフェラーゼ 阻害剤	エドトレオチド (Novartis)		40
	アルグラビン (NuOncology Labs)	チビアルニブ (Johnson & Johnson)	
	イオナファルニブ (Schering-Plough)	ペリリアルアルコール (DOR Bio Pharma)	
ポンプ阻害剤	BAY-43-9006 (Bayer)		40
	CBT-1 (CBA Pharma)	ゾスキダール三塩酸塩 (Eli Lilly)	
	タリキダール (Xenova)	ピリコダールニクエン酸塩 (Vertex)	
ヒストンアセチ ルトランスフェ ラーゼ阻害剤	MS-209 (Schering AG)		40
	タセジナリン (Pfizer)	酪酸ビバロイルオキシメチル	
	SAHA (Aton Pharma)	(Titan)	
メタロプロテイ ナーゼ阻害剤 リボヌクレオシ ドレダクターゼ 阻害剤	MS-27b (Schering AG)	デブシペプチド (Fujisawa)	
	ネオバスタット (Aeterna Laboratories)	GMT-3 (Collagenex)	
	マリマstatt (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)	
	ガリウムマルトレ (Titan)	テザシタシン (Aventis)	
	トリアピン (Vion)	ディドックス (Molecules for Health)	

【表8】

TNF- $\alpha$ アゴニスト／アンタゴニスト	ビルリジン(Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド(Celgene)	
エンドセリンAレセプター／アンタゴニスト	アトラセンタン(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)	
レチノイン酸レセプター／アゴニスト	フェンレチニド(Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン(Ligand)	10
免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-006 (Peplin Biotech) シンクロバックスワクチン (CTL Immuno) メラノーマワクチン(CTL Immuno) p21-RASワクチン(GemVax)	デキソーム療法(Anosys) ペントリックス(Australian Cancer Technology) JSP-154 (Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV(Progenics) $\beta$ -アレチン(Dovetail) CLL-テラ(Vasogen)	20
ホルモン剤および抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオールク クロロトリアセン イデネストロール (Idenestrol) カプロン酸ヒドロキシプロゲ ステロン メドロキシプログステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド リュープロリド ゴセレリン リュープロレイン ピカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン(Eli Lilly)	30

【0125】

【表9】

光力学性剤	タラボルフィン(Light Sciences) セラルックス(Theratechnologies) モテキサフィンーガドリニウム(Pharmacyclics)	ピーバクテリオフェオホルビド (Yeda) ルテチウム-テキサフィリン(Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)
チロシンキナーゼ阻害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ(Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) バタラニブ(Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハリドF (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキソジオールO トラスツズマブ(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

10

20

【0126】

【表 10】

種々の剤	SR-27897 (CCK-A阻害剤、Sanofi-Synthe BCX-1777(PNP阻害剤、BioCryst) labo)	ランビルナーゼ (リボヌクレ	10
	トクラデシン (サイクリックAMPアゴニ スト、Ribapharm)	ガラルビシン (RNA合成阻害剤、Dong-A)	
	アルボシジブ (CDK阻害剤、Aventis)	チラバザミン (還元剤、SRI Internat	
	CV-247 (COX-2阻害剤、Ivy Medical)	ional)	
	P54 (COX-2阻害剤、Phytopharm)	N-アセチルシステイン (還元剤、Zamb	
	CapCell (登録商標) (CYP450刺激剤、Ba varian Nordic)	CapCell (登録商標) (CYP450刺激剤、Ba varian Nordic)	
	GCS-100 (gal3アンタゴニスト、GlycoGe nesys)	R-フルルビプロフェン (NF- $\kappa$ B阻害剤、 3CPA (NF- $\kappa$ B阻害剤、Active Biotech)	
	G17DT免疫原 (ガストリン阻害剤、Aphto)	セオカルシトール (ビタミンDレセプ ターアゴニスト、Leo)	
	エファプロキシラル (酸素添加剤、Allo s Therapeutics)	TransMolecular)	
	PI-88 (ヘパラナーゼ阻害剤、Progen)	エフロールニチン (ODC阻害剤、 テスマリフエン (ヒスタミンアンタゴニ スト、YM BioSciences)	
20	ヒスタミン (ヒスタミンH2レセプター、Yamanouchi)	ミノドロニック酸 (破骨細胞阻害剤、 ゴニスト、Maxim)	
	チアゾフリン (IMPDH 阻害剤、Ribapharm)	インジスラム (p53刺激剤、Eizai)	
	シレンギチド (インテグリンアンタゴニ スト、Merck KGaA)	アブリジン (PPT阻害剤、PharmaMar)	
	SR-31747 (IL-1アンタゴニスト、Sanofi Synthelabo)	リツキシマブ (CD20抗体、Genentech)	
	CC1-779 (mTORキナーゼ阻害剤、Wyeth)	グムツズマブ (CD33抗体、Wyeth Ayerst)	
	エクシスリンド (PDE-V阻害剤、Celsion)	SR-31747 (IL-1アンタゴニスト、Sanofi Synthelabo)	
	11 Pathways)	Pharmagenesis)	
	CP-461 (PDE-V阻害剤、Cell Pathways)	トリアセチルウリジン (ウリジンプロ	
	AG-2037 (GART阻害剤、Pfizer)	ドラッグ、Wellstat)	
	WX-UK1 (プラスミノーゲンアクチベータ ー阻害剤、Wilex)	SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScien ces)	
30	PBI-1402 (PMN刺激剤、ProMetic LifeSc	TransMID-107 (登録商標) (免疫毒素、 iences)	
	ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤、 Millennium)	PCK-3145 (アポトーシスプロモーター、 SRL-172 (T細胞刺激剤、SR Pharma)	
	TLK-286 (グルタチオン-Sトランスフ ターゼ阻害剤、Telik)	ドラニダゾール (アポトーシスプロモ ー、Pola)	
	PT-100 (成長因子アゴニスト、Point Th erapeutics)	トランスレチノイン酸 (分化剤、NI	
	ミドスタウリン (PKC阻害剤、Novartis)	MX6 (アポトーシスプロモーター、MAXI	
	ブリオスタチン-1 (PKC刺激剤、GPC Bio tech)	ミドスタウリン (PKC阻害剤、Novartis)	
	CDA-II (アポトーシスプロモーター、Eve rlife)	アボミン (アポトーシスプロモーター、 SDX-101 (アポトーシスプロモーター、Sa lmedix)	
	セフラトニン (アポトーシスプロモタ ー、ChemGenex)	アボミン (アポトーシスプロモーター、 ー、La Roche)	
		アボミン (アポトーシスプロモーター、 Pharmacia)	
40			40

【0127】

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

発明の化合物を用いる。

【0128】

アッセイ

例に記載する式Iで表される化合物を、以下に記載するアッセイにより試験し、キナーゼ阻害活性を有することを見出した。他のアッセイは、文献から知られており、当業者が容易に行うことができた（例えば、Dhanabalら、Cancer Res. 59:189-197; Xinら、J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheuら、Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunkら、Dev. Biol. 38:237-248; Gimbroneら、J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosiaら、In Vitro 18:538-549を参照）。

【0129】

10

Metキナーゼ活性の測定

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

【0130】

キナーゼ活性を、種々の入手可能な測定システムを用いて測定することができる。シンチレーション近接法(Sorgら、J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19)、フラッシュプレート法またはフィルター結合試験においては、基質としてのタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化を、放射性標識したATP ( $^{32}\text{P}$ -ATP,  $^{33}\text{P}$ -ATP)を用いて測定する。阻害化合物が存在する場合には、低下した放射性シグナルを検出することができるかまたは、放射性シグナルを全く検出することができない。さらに、均一時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(HTR-FRET)および蛍光偏光(FP)技術を、アッセイ法として用いることができる(Sillsら、J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)。

20

【0131】

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

30

【0132】

フラッシュプレート法(Metキナーゼ)：

用いる試験プレートは、Perkin Elmer製の96ウェルのFlashplate（登録商標）マイクロタイタープレート(カタログNo. SMP200)である。以下に記載するキナーゼ反応の成分を、アッセイプレート中にピペットする。Metキナーゼおよび基質ポリAla-Glu-Lys-Tyr(pAGLT、6:2:5:1)を、試験物質の存在下および不存在下で、100μlの合計容積において、放射性標識 $^{33}\text{P}$ -ATPと共に、3時間室温にてインキュベートする。反応を、150μlの60mMのEDTA溶液を用いて終了させる。室温でさらに30分間インキュベートした後に、上清を、吸引しながら濾別し、ウェルを、各々の回において200μlの0.9%NaCl溶液で3回洗浄する。結合した放射性の測定を、シンチレーション測定器(Topcount NXT, Perkin-Elmer)により行う。

40

【0133】

用いる最大値(full value)は、阻害剤を伴わないキナーゼ反応である。これは、ほぼ6000~9000cpmの範囲内にあるはずである。用いる薬理学的なゼロ値は、0.1mMの最終濃度のスタウロスボリンである。阻害値(IC50)を、RS1\_MTSプログラムを用いて決定する。

【0134】

ウェルあたりのキナーゼ反応条件：

30μlのアッセイ緩衝液

10μlの10%のDMSOを含むアッセイ緩衝液中の試験するべき物質

50

10  $\mu$  l の ATP ( 最終濃度 1  $\mu$  M、 0.35  $\mu$  Ci の冷  $^{33}$  P - ATP )  
 50  $\mu$  l のアッセイ緩衝液中の Met キナーゼ / 基質混合物 ; ( 10 ng の酵素 / ウエル、 50 ng の pAGLT / ウエル )

## 【 0135 】

用いる溶液 :

- アッセイ緩衝液 :

50 mM の HEPES

3 mM の塩化マグネシウム

3  $\mu$  M のオルトバナジウム酸ナトリウム

3 mM の塩化マンガン ( II )

1 mM のジチオトレイトール ( DTT )

pH = 7.5 ( 水酸化ナトリウムを用いて調整 )

## 【 0136 】

- 停止溶液 :

60 mM の Titriflex III ( EDTA )

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

- Met キナーゼ : Upstate, カタログNo. 14-526, Stock 1  $\mu$  g / 10  $\mu$  l ; 比活性 9

54 U / mg ;

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

## 【 0137 】

インビボ試験 ( 図 1 / 1 )

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

## 【 0138 】

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

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

## 【 0139 】

本明細書中、すべての温度を、<sup>40</sup> で示す。以下の例において、「慣用的な精製操作 ( work-up ) 」は、以下のことを意味する : 所要に応じて水を加え、pH を所要に応じて、最終生成物の構成に依存して 2 ~ 10 の値に調節し、混合物を、酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させ、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、および / または結晶化により精製する。シリカゲル上の R<sub>f</sub> 値 ; 溶離剤 : 酢酸エチル / メタノール 9 : 1 。

質量分析法 ( MS ) :

EI ( 電子衝撃イオン化 ) M<sup>+</sup>

FAB ( 高速原子衝撃 ) ( M + H )<sup>+</sup>

ESI ( エレクトロスプレーイオン化 ) ( M + H )<sup>+</sup>

APCI - MS ( 大気圧化学的イオン化 - 質量分析法 ) ( M + H )<sup>+</sup> 。

## 【 0140 】

質量分析法 ( MS ) :

10

20

30

40

50

E I (電子衝撃イオン化)  $M^+$

F A B (高速原子衝撃)  $(M + H)^+$

E S I (エレクトロスプレーイオン化)  $(M + H)^+$

A P C I - M S (大気圧化学的イオン化 - 質量分析法)  $(M + H)^+$ 。

【0141】

H P L C 法 :

H P L C / M S 分析

を、3  $\mu$  のSilica-Rodカラム中で、20 ~ 100 % の水 / アセトニトリル / 0.01 % のトリフルオロ酢酸の210秒の勾配を用いて、2.2 ml / 分の流量にて行い、検出を220 nmにおいてとする。

10

【0142】

H P L C 分析 (方法 A)

カラム: Chromolith RP18e 100  $\times$  3 mm

流量: 2 ml / 分

溶媒 A :  $H_2O + 0.1\%$  のトリフルオロ酢酸

溶媒 B : アセトニトリル + 0.1 % のトリフルオロ酢酸

勾配 5 min

0 ~ 4 min : 99 : 1 1 : 99

4 ~ 5 min : 1 : 99 - 1 : 99

【0143】

H P L C 分析 (方法 B)

カラム: Chromolith RP18e 100  $\times$  3 mm

流量: 4 ml / 分

溶媒 A :  $H_2O + 0.05\%$  の  $HCOOH$

溶媒 B : アセトニトリル + 10 % の溶媒 A

勾配 8 min

0 ~ 1 min : 99 : 1 99 : 1

1 ~ 7 min : 99 : 1 - 1 : 99

7 ~ 8 min : 1 : 99 1 : 99

滞留時間 R t、単位分 [ min ]。

20

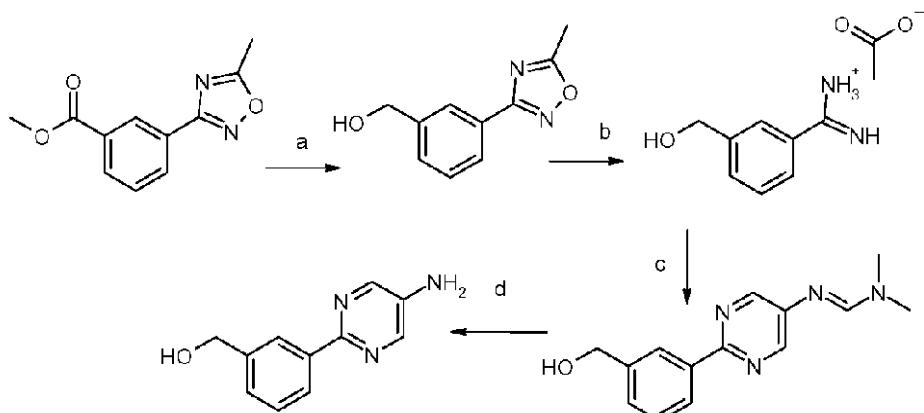
【0144】

例

出発物質の調製

I. [3 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イル) フェニル] メタノールの合成

【化12】



30

【0145】

a) [3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] メタノールの調製

50

50.86 g の 3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸メチルを 500 ml の THF に溶解し、5.59 g の LiBH<sub>4</sub> を氷 - / H<sub>2</sub>O で冷却し、攪拌しながら分割して加える。添加が終了した際に、混合物を冷却せずにさらに 20 時間攪拌する。

精製操作のために、pH を、攪拌しながら 1 N HCl をゆっくりと滴加することにより 7 に調整する。反応混合物をその後 500 ml の H<sub>2</sub>O で希釈し、3 × 300 ml の DCM で抽出し、混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーター中で蒸発乾固させる。精製をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール : 98 : 2) により行う。

分析値 : HPLC : RT : 2.88 分

10

融点 : 42

収率 : 15.87 g (83.42 mmol) = 36 % の [3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] メタノール。

【0146】

b) 3 - ヒドロキシメチルベンズアミジニウム酢酸塩の調製

5 g のラネ - Ni (水湿潤) を、200 ml のメタノール、10 ml の氷酢酸および 10 ml の水の混合物中の 18.107 g の [3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] メタノール (95.2 mmol) に加え、混合物を、1.91 の水素吸収まで室温および大気圧にて水素化する (16 時間)。精製操作のために、触媒を濾別し、残留する溶液を蒸発乾固させ、残留物をメチル tert - ブチルエーテル中で沸騰させ、濾別する。結晶を 16 時間真空において乾燥する。

20

HPLC (A) RT = 0.51 分

LC - MS : 0.554 分 / M + H<sup>+</sup> : 151.2 g / mol

融点 : 188 ~ 9

収率 : 18.891 g (89.86 mmol) = 94 % の 3 - ヒドロキシメチルベンズアミジニウム酢酸塩。

【0147】

c) N' - [2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イル] - N , N - ジメチルホルムアミジンの調製

16.85 g の 3 - ヒドロキシメチルベンズアミジニウム酢酸塩 (80.14 mmol) および 39.13 g のアミノレダクトン前駆体 (80.14 mmol) を、N<sub>2</sub> を流した装置中で 300 ml の乾燥 MeOH に懸濁させ、5.527 g のナトリウムを 100 ml の MeOH に溶解した新たに調製した溶液を攪拌しながら滴加し、混合物をその後 60 分間にわたり 30 分間攪拌し、透明な溶液を得る。

30

精製操作のために、反応バッチをジクロロメタンで希釈し、水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーター中で蒸発乾固させる。

精製をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (1 ~ 5 %)) により行う。

分析値 : HPLC RT : 2.24 分

LC - MS : 1.177 分 / / M + H<sup>+</sup> : 257.2 g / mol

融点 : 105 ~ 106

40

収率 : 15.30 g (59.69 mmol) = 74 % の N' - [2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イル] - N , N - ジメチルホルムアミジン、帯黄色結晶として。

【0148】

d) [3 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イル) フェニル] メタノールの調製

15.30 g の [2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イル] - N , N - ジメチルホルムアミジン (59.69 mmol) を 140 ml のジオキサンに溶解し、28.87 g (208.91 mmol) の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を 280 ml の H<sub>2</sub>O に溶解した溶液を加え、混合物を還流下で 20 時間攪拌する。

精製操作のために、反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を約 200 ml のイソプロパノ

50

ールと共に還流下で10分間攪拌し、高温の間に濾過し、濾液を濃縮して初期の結晶とする。反応混合物を冷却し、生成した結晶を吸引により濾別し、エーテルで洗浄する。

分析值：HPLC：R<sub>T</sub> 2.45分

L C - M S : 1 . 1 6 3 分 / M + H <sup>+</sup> : 2 0 2 . 2 g / m o l

融点：141~142

収率: 11.435 g (56.83 mmol) = 95% の [3-(5-アミノピリミジン-2-イル)フェニル]メタノール、無色結晶として。

【 0 1 4 9 】

〔 3 - ( 5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル ) フェニル 〕 メタノールの調製

11.276g の [3-(5-アミノピリミジン-2-イル)フェニル]メタノール(56.04mmol)を、200ml の  $H_2O$  に懸濁させ、24.89ml の濃  $H_2SO_4$  (448.3mmol)を加え、混合物を 130 の油浴温度にて 4 時間攪拌し、その間暗い緑色の沈殿物が沈澱する。

精製操作のために、沈殿物を分離し、多量の水で洗浄し、母液を、 $\text{NaHCO}_3$  を用いて pH 6 に調整し、200 ml のジクロロメタンで 5 回抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物を蒸発乾固させ、100 g のシリカゲル上でクロマトグラフィー分離する。（ジクロロメタン + 1 ~ 10 % のメタノール）。生成物をメタノール / ジクロロメタンから再結晶する。

分析值：HPLC：RT：2.61分

L C - M S : 1 . 3 1 5 分 / M + H <sup>+</sup> : 2 0 3 . 2 g / m o l

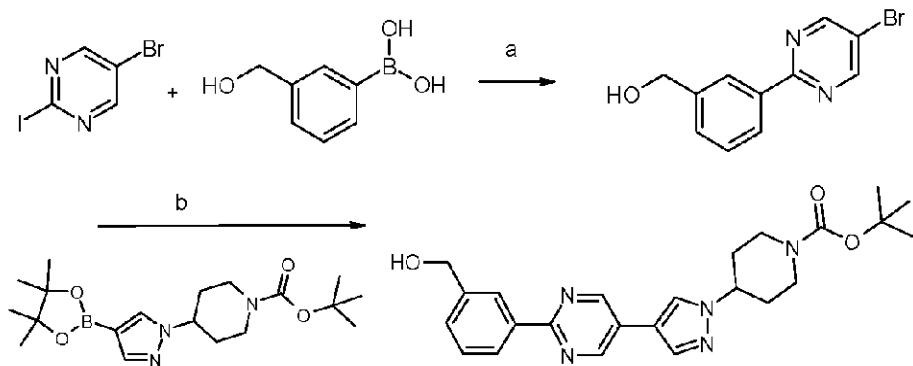
融點：166~167

収率: 2.053 g (10.15 mmol) = 18% の [3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)フェニル]メタノール。

[ 0 1 5 0 ]

I I . 4 - { 4 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) ピリミジン - 5 - イル ] ピラゾール - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルの合成

### 【化 1 3】



【 0 1 5 1 】

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

9.107 g の  $K_3PO_4$  · 3  $H_2O$  (42.9 mmol) を、250 ml のフラスコ中で 120 ml のジオキサンおよび 14 ml の水に溶解し、6.111 g の 5 - プロモ - 2 - ヨードピリミジン (21.5 mmol) および 3.91 g の 3 - (ヒドロキシメチル) ベンゼンボロン酸 (25.74 mmol) を加え、反応容器に 15 分間攪拌しながら  $N_2$  を流す。0.75 g のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.65 mmol) を次に加え、混合物を  $N_2$  霧囲気下で 90 の油浴温度にて 14 時間攪拌する。

精製操作のために、反応混合物を M T B E で希釈し、水を加え、混合物をセライトを通して吸引により濾過し、水性相を有機相から濾別し、M T B E でさらに 2 回抽出し、混ぜ合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発乾固させる。

精製をクロマトグラフィーにより行う。

収率: 2.49 g の [3-(5-プロモピリミジン-2-イル)フェニル]メタノール (8.83 mmol) = 41%、淡黄色固体として。

【0152】

b) 4-{4-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

4.186 g の [3-(5-プロモピリミジン-2-イル)フェニル]メタノール (15 mmol) および 5.942 g の 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)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (15.75 mmol) を、凝縮器、泡計数器および窒素入口を有する 500 ml の 3 つ首フラスコ中で 150 ml のエチレングリコールジメチルエーテルに溶解し、RT にて 10 分間攪拌する (オレンジ色の溶液)。6.37 g のリン酸三カリウム三水和物 (30 mmol) および 842 mg の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (1.2 mmol) をその後加え、混合物を 80 の油浴温度にて 14 時間攪拌する。暗い茶色の懸濁液が生成する。

精製操作のために、残留物を吸引により濾別し、クロマトグラフィー分離する。生成物をイソプロパノール中で沸騰させ、冷却し、吸引により濾別し、冷イソプロパノールで洗浄し、乾燥する。

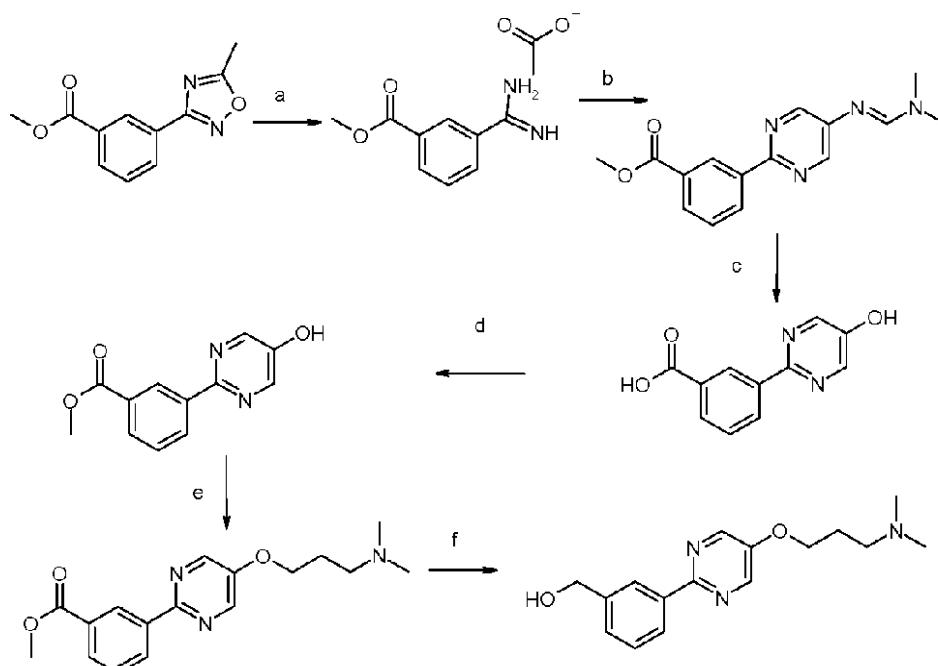
HPLC-MS: 2.054 分 / M + H<sup>+</sup> : 436.0 g/mol

収率: 3.47 g の 4-{4-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (7.73 mmol) = 52%、淡黄色粉末として。

【0153】

III. {3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]フェニル}メタノールの合成

【化14】



【0154】

a) 3-カルバムイミドイル安息香酸メチル・酢酸塩の調製

40 g のラネー-Ni (水湿潤) を、1300 ml のメタノール、100 ml の冰酢酸および 100 ml の水の混合物中の 124.84 g の 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸メチル (569.39 mmol) に加え、混合物を室

10

20

30

40

50

温および大気圧にて 14.7 l の水素吸収まで水素化する(45時間)。精製操作のために、触媒を濾別し、残留する溶液を蒸発乾固させ、残留物をメチルtert-ブチルエーテル中で沸騰させ、濾別する。結晶を一晩真空において乾燥する。

LC-MS: 1.030 分 / M + H<sup>+</sup> : 179.2 g / mol

収率: 120.2 g (499.49 mmol) = 88% の 3-カルバムイミドイル安息香酸メチル・酢酸塩。

【0155】

b) 3-[5-(ジメチルアミノメチレンアミノ)ピリミジン-2-イル]安息香酸メチルの調製

100 g の 3-ヒドロキシメチルベンズアミジニウム酢酸塩 (419.75 mmol) および 204.93 g のアミノレダクトン前駆体 (419.74 mmol) を、N<sub>2</sub> を流した 2 l の 3 つ首フラスコ中で 1000 ml の乾燥 MeOH に懸濁させ、28.99 g のナトリウムを 300 ml の MeOH に溶解した新たに調製した溶液を攪拌しながら滴加し、その後混合物を 60 にて 30 分間攪拌し、透明な溶液を得る。

精製操作のために、反応バッチを冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーター中で蒸発乾固させる。

残留物を少量のメタノールおよびジエチルエーテルから結晶化する。

分析値: LC-MS: 1.253 分 / M + H<sup>+</sup> : 285.1 g / mol

収率: 103.5 g (364.04 mmol) = 87% の 3-[5-(ジメチルアミノメチレンアミノ)ピリミジン-2-イル]安息香酸メチル、帶黃色結晶として。

【0156】

c) 3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)安息香酸の調製

103.5 g の 3-[5-(ジメチルアミノメチレンアミノ)ピリミジン-2-イル]安息香酸メチル (364.04 mmol) を、2 l の 1 つ首フラスコ中で 1300 ml の水に懸濁させ、その後 160 ml の濃硫酸 (95~97%) (2.88 mol) を加え、反応バッチを 130 (油浴温度) にて 4 時間加温する。精製操作のために、反応バッチを冷却し、生成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、50 にて真空乾燥キャビネット中で乾燥する。

分析値: HPLC: RT: 2.75 分

LC-MS: 1.449 分 / M + H<sup>+</sup> : 217.0 g / mol

収率: 78.9 g (364.5 mmol) の 3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)安息香酸

【0157】

d) 3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)安息香酸メチルの調製

78.8 g の 3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)安息香酸を、1.41 の無水メタノールに懸濁させ、その後 32.7 ml の塩化チオニル (449.8 mmol) を、RT にて注意深く滴加する。反応バッチを 80 にて 2 時間加温する。さらに 20 ml の塩化チオニル (275.7 mmol) を加え、混合物を 80 にてさらに 2 時間加温する。反応を完了するために、さらに 10 ml の塩化チオニル (137.8 mmol) を加え、混合物を 80 にてさらに 2 時間加温する。精製操作のために、1000 ml のメタノールをロータリーエバポレーター中で除去し、得られた残留物を濾別する。母液をロータリーエバポレーター中で約 200 ml に減少させ、生成した結晶を濾別する。2 つの結晶バッチを混ぜ合わせ、50 にて真空乾燥キャビネット中で乾燥して恒常的な重量とする。

分析値: HPLC: RT: 3.39 分

LC-MS: 1.750 分 / M + H<sup>+</sup> : 231.0 g / mol

収率: 87 g (377.9 mmol) の 3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)安息香酸メチル。

【0158】

e) 3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]安息香酸メチル

10

20

30

40

50

## ルの調製

45 g の 3 - (5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) 安息香酸メチル (195.47 mmol) および 77.68 g のトリフェニルホスフィン (293.24 mmol) を、加熱により乾燥し、N<sub>2</sub> を流した装置中で N<sub>2</sub> 霧囲気生成装置の下で 1200 ml の無水 THF に溶解し、35.078 ml の 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロパノールを加え、混合物を RT にて 10 分間攪拌し、61 ml のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (293.2 mmol) を氷 - / H<sub>2</sub>O で冷却し、攪拌しながらゆっくりと滴加し (約 30 分)、混合物を RT にてさらに 2 時間攪拌する。反応を完了するために、23.3 g のトリフェニルホスフィン (88 mmol) および 18.2 ml のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (88 mmol) をその後加える。

10

## 【0159】

精製操作のために、反応バッチを蒸発乾固させ、その後 250 ml の DCM で希釈し、2 N HCl を加え、混合物を振盪する。極めてゆっくりと分離する有機相は、大部分の酸化トリフェニルホスフィンを含み、これを廃棄する。水性相を、水性 NaOH を用いて pH 1.4 に調整し、DCM で 2 回抽出する。混ぜ合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発乾固させる。

精製をクロマトグラフィーにより行う (DCM + 0 ~ 30% の MeOH)。

分析値 : HPLC : RT : 2.69 分

LC - MS : 1.586 分 / M + H<sup>+</sup> : 316.2 g / mol

収率 : 40.5 g (128.4 mmol) = 66% の 3 - [5 - (3 - デミチルアミノプロポキシ) ピリミジン - 2 - イル] 安息香酸メチル。

20

## 【0160】

f) { 3 - [5 - (3 - デミチルアミノプロポキシ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } メタノールの調製

11.35 g の 3 - [5 - (3 - デミチルアミノプロポキシ) - 2 - ピリミジル] 安息香酸メチル (36 mmol) を、マグネチックスター、凝縮器、滴下漏斗、N<sub>2</sub> 霧囲気生成装置および乾燥管を備えた 11 の 3 つ首フラスコ中で 180 ml のテトラヒドロフランに溶解し、テトラヒドロフラン (180 mmol) 中の水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 モル溶液 180.00 ml を、RT にて約 5 分にわたり滴加し、その間反応溶液はわずかに加温され、ガスの弱い発生が観察され、混合物を RT にてさらに 1 時間攪拌する。次に、混合物を、冷却し、攪拌しながら 10 ml の飽和硫酸ナトリウム溶液を用いて注意深く分解し、混合物を分離し、ジクロロメタンで洗浄し、母液を乾燥し、濾過し、蒸発乾固させる。残留物をエーテル / 石油エーテルから結晶化し、分離し、石油エーテルで洗浄し、乾燥する。

30

分析値 :

融点 : 95 ~ 97

HPLC : RT : 2.35 分

LC - MS : 1.278 分 / M + H<sup>+</sup> : 288.2 g / mol

収率 : 8.35 g (29.06 mmol) = 81% の { 3 - [5 - (3 - デミチルアミノプロポキシ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } メタノール。

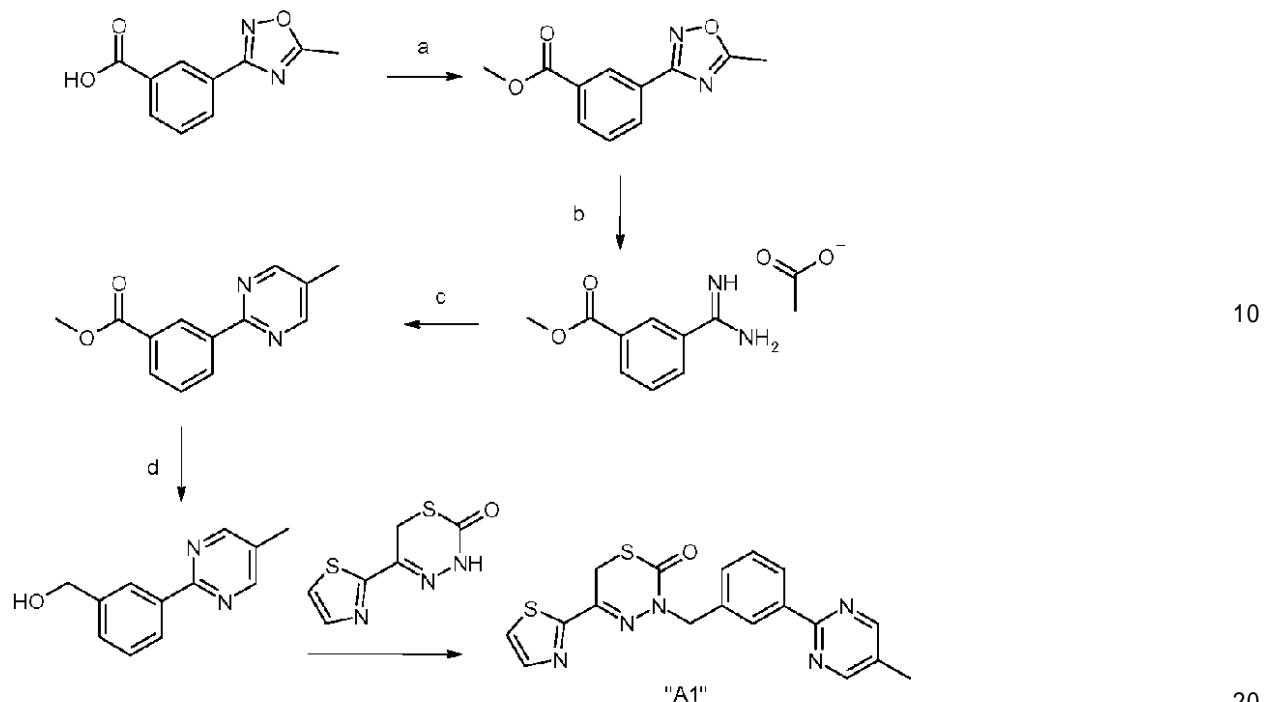
40

## 【0161】

例 1

3 - [3 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 5 - チアゾール - 2 - イル - 3, 6 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - チアジアジン - 2 - オン (「A1」) の調製を、以下のスキームと同様にして行う。

## 【化15】



## 【0162】

a) 30 g の 3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸 (146.93 mmol) を、150 ml のメタノールに懸濁させ、7.83 ml の濃  $H_2SO_4$  (146.9 mmol) を滴加し、混合物を攪拌しながら 80 ℃ にて一晩還流する (DrySyn)。精製操作のために、反応混合物を RT に冷却し (わずかな結晶の生成)、氷中で冷却しながら水で希釈し、吸引により濾別し、乾燥する。

収率：30.47 g の 3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸メチル (134 mmol) = 91%；

HPLC (A) RT = 2.91 分；

LC-MS : 1.986 分 / M + H<sup>+</sup> : 219.2 g / mol。 30

## 【0163】

b) 5 g のラネー Ni (水湿潤) を 300 ml のメタノール、10 ml の冰酢酸および 10 ml の水の混合物中の 30.47 g の 3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸メチル (134.05 mmol) に加え、混合物を、2.71 ml の水素吸収まで室温および大気圧にて水素化する。精製操作のために、触媒を濾別し、残留する溶液を蒸発乾固させ、残留物をメチル tert - ブチルエーテル中で沸騰させ、濾別する。結晶を真空において一晩乾燥する。

収率：31.12 g (129.32 mmol) = 96% の 3 - カルバムイミドイル安息香酸メチル・酢酸塩；

HPLC (A) RT = 2.20 分； 40

LC-MS : 1.030 分 / M + H<sup>+</sup> : 179.2 g / mol。

## 【0164】

c) 2.406 g の 3 - カルバムイミドイル安息香酸メチル・酢酸塩 (10 mmol) を、250 ml の 3 つ首フラスコ中で 40 ml の無水 MeOH に部分的に溶解し、1.312 ml の 3 - エトキシメタクロレイン (11 mmol) および 2.042 ml のナトリウムメトキシド溶液 (30%) (11 mmol) を加え、その間透明な溶液が生成する。反応混合物を 50 ℃ にて一晩攪拌する。精製操作のために、反応混合物を蒸発乾固させ、水中で粉末にし、吸引により濾別し、真空において一晩乾燥する。

収率：1.65 g の 3 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) 安息香酸メチル (7.16 mmol) (72%)、ベージュ色粉末として； 50

H P L C ( A ) R T = 3 . 0 1 分 ;

L C - M S : 2 . 0 6 6 分 / M + H <sup>+</sup> : 2 2 9 . 2 g / m o l 。

【 0 1 6 5 】

d ) 2 7 1 m g の L i A 1 H <sub>4</sub> ( 7 . 1 6 m m o l ) を、 5 0 m l の 3 つ首フラスコ中で N <sub>2</sub> 霧囲気下で 7 m l の無水 T H F に懸濁させ、 7 m l の T H F に溶解した 1 . 6 5 g の 3 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) 安息香酸メチル ( 7 . 1 6 m m o l ) を、 その後ゆっくりと滴加する。反応バッヂを R T にて 5 日間攪拌する。さらに 2 7 1 m g の L i A 1 H <sub>4</sub> ( 7 . 1 6 m m o l ) を加え、混合物を室温にてさらに 4 時間攪拌する。精製操作のために、過剰の L i A 1 H <sub>4</sub> を、 4 m l の T H F / 水混合物 ( 1 : 1 ) を滴加することによりクエンチし、反応バッヂを濾過し、残留物を T H F / E t O A c 中で 2 回沸騰させ、再び吸引により濾別する。混ぜ合わせた濾液を蒸発乾固させ、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中に吸収させ、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、再び蒸発乾固させる。精製をクロマトグラフィーにより行う。 10

収率 : 5 8 7 m g の [ 3 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) フェニル ] メタノール ( 2 . 9 3 m m o l ) = 4 0 % 、白色粉末として ;

H P L C ( A ) R T = 2 . 2 3 分 ;

L C - M S : 1 . 4 6 7 分 / M + H <sup>+</sup> : 2 0 1 . 2 g / m o l 。

【 0 1 6 6 】

e ) 2 1 0 m g の 5 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - チアジアジン - 2 - オン [ 例えは W O 2007/057092 または W O 2007/057093 に記載されているように調製した ] ( 0 . 7 5 m m o l ) を、 C a C l <sub>2</sub> 保護を伴って N <sub>2</sub> を流した装置中で 5 m l の T H F に懸濁させ、 1 8 0 m g の [ 3 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) フェニル ] メタノール ( 0 . 9 m m o l ) および 2 3 8 m g のトリフェニルホスフィン ( 0 . 9 m m o l ) を加え、混合物を次に室温にて 3 0 分間攪拌し、 1 8 6 μ l のアゾジカルボン酸ジイソプロピル ( 0 . 9 m m o l ) をその後、氷 - / H <sub>2</sub> O で冷却し、攪拌しながら滴加する。反応溶液を室温にて 2 時間攪拌する。混合物に慣用の精製操作を施す。残留物を、クロマトグラフィー ( 勾配、 3 0 分の直線状 D C M + 0 ~ 1 % の M e O H / 2 0 m l / 分 ) により精製する。生成物を含む混ぜ合わせた画分を蒸発乾固させ、メタノール / ジエチルエーテルから結晶化する。 20

収率 : 9 3 . 5 m g の 3 - [ 3 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) ベンジル ] - 5 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - チアジアジン - 2 - オン ( 「 A 1 」 ) ( 0 . 2 4 5 m m o l ) = 3 3 % ; 30

H P L C ( B ) R T = 4 . 7 7 分 ;

L C - M S : 2 . 2 7 6 分 / M + H <sup>+</sup> : 3 8 2 . 0 g / m o l ;

【 0 1 6 7 】

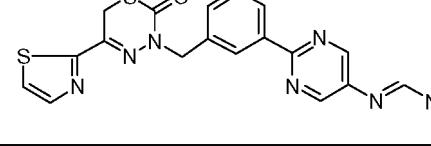
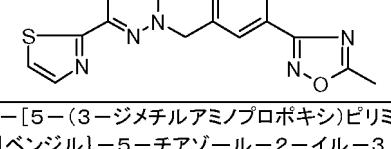
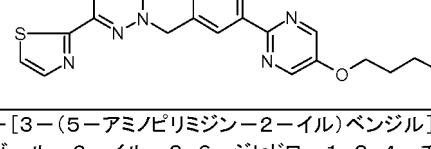
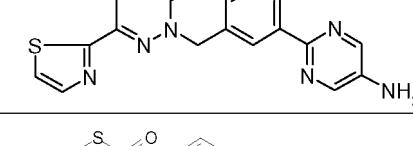
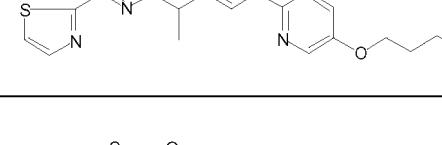
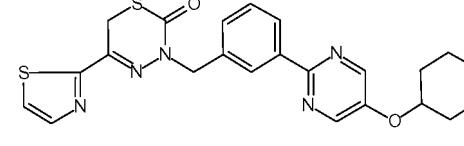
【 数 1 】

<sup>1</sup>H N M R ( 300 M H z, D M S O - d <sub>6</sub> ) δ [ p p m ] 8.754 ( S, 2 H ), 8.407 ( S, 1 H ), 8.291 ( M, 1 H ), 7.984 ( M, 1 H ), 7.912 ( M, 1 H ), 7.494 ( M, 2 H ), 5.123 ( S, 2 H ), 4.502 ( S, 2 H ), 2.313 ( S, 3 H ). 40

【 0 1 6 8 】

以下の化合物を同様にして得る。

【表 1 1】

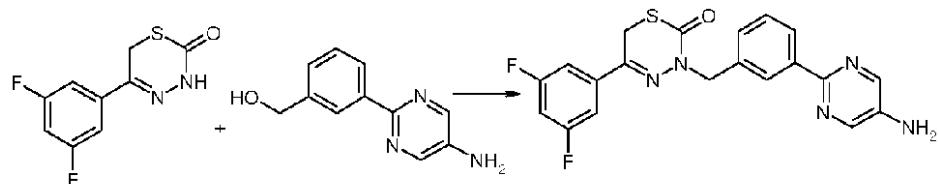
化合物番号	名称および／または構造
"A2"	<p>N, N-ジメチル-N'-(2-[3-(2-オキソ-5-チアゾール-2-イル-6H-1, 3, 4-チアジアジン-3-イルメチル)フェニル]ビリミジン-5-イル)ホルムアミジン</p> 
	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ [ppm] 8.497 (S, 2H), 8.355 (S, 1H), 8.237 (D, 1H), 8.016 (S, 1H), 7.992 (D, 1H), 7.922 (D, 1H), 7.443 (M, 2H), 5.114 (S, 2H), 4.504 (S, 2H), 3.073 (S, 3H), 2.986 (S, 3H).
"A3"	<p>3-[3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル]-5-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン</p> 
"A7"	<p>3-[3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ビリミジン-2-イル]ベンジル]-5-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン</p> 
"A10"	<p>3-[3-(5-アミノビリミジン-2-イル)ベンジル]-5-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアジン-2-オン、融点176~178°C</p> 
"A11"	
"A12"	

【 0 1 6 9 】

## 例 2

3-[3-(5-アミノピリミジン-2-イル)ベンジル]-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-1,3,4-チアジアジン-2-オン(「A4」)の調製を、以下のスキームと同様にして行う。

## 【化16】



## 【0170】

205 mg の 5 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - チアジアジン - 2 - オン ( 0 . 9 mmol ) を、  $N_2$  霧囲気下で  $N_2$  を流した装置中で 5 m l の THF に懸濁させ、 199 mg の [ 3 - ( 5 - アミノピリミジン - 2 - イル ) フェニル ] メタノール ( 0 . 99 mmol ) および 263 mg のトリフェニルホスフィン ( 1 . 05 mmol ) を加える。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌する。 231 mg のアゾジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル ( 1 . 05 mmol ) をその後、氷 - /  $H_2O$  で冷却し、攪拌しながら加え、混合物を室温にてさらに 12 時間攪拌する。混合物に慣用の精製操作を施す。

精製を、クロマトグラフィー ( FlashMasterII DCM / MeOH 0 ~ 5 % 、 20 分間 ) により行う。生成物画分を混ぜ合わせ、ロータリーエバポレーター中で蒸発乾固させ、ジエチルエーテルから結晶化する。

収率 : 180 . 9 mg = 49 % = 0 . 44 mmol の 3 - [ 3 - ( 5 - アミノピリミジン - 2 - イル ) ベンジル ] - 5 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - チアジアジン - 2 - オン ( 「 A4 」 )。

## 【0171】

以下の化合物を同様にして得る。

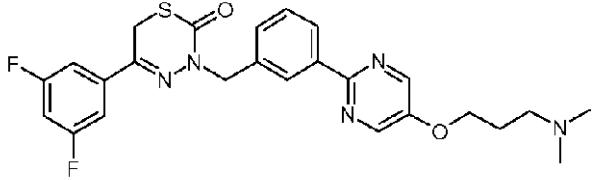
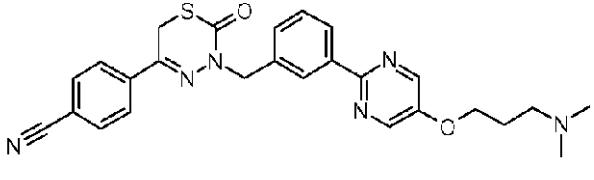
## 【表12】

化合物番号	名称および／または構造	融点 [°C]
"A5"	3 - [ 3 - ( 5 - アミノピリミジン - 2 - イル ) ベンジル ] - 5 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - チアジアジン - 2 - オン 	171-172
"A6"	4 - { 3 - [ 3 - ( 5 - アミノピリミジン - 2 - イル ) ベンジル ] - 2 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 , 4 - チアジアジン - 5 - イル } ベンゾニトリル 	226-228

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.280 (S, 1H), 8.223 (S, 2H), 8.119 (D, 1H), 8.009 (D, 2H), 7.951 (D, 2H), 7.384 (M, 2H), 5.700 (S, 2H), 5.114 (S, 2H), 4.383 (S, 2H)

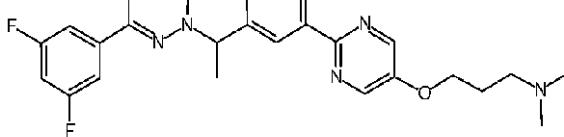
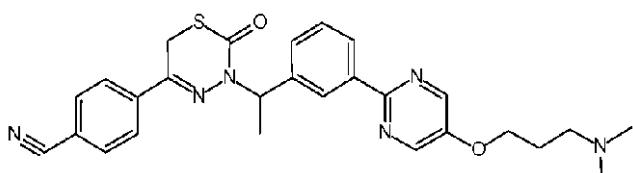
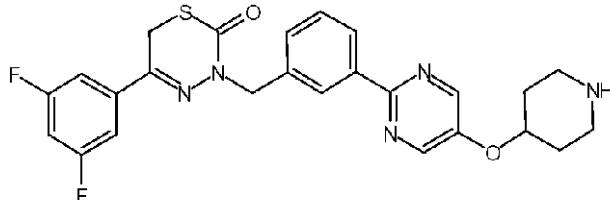
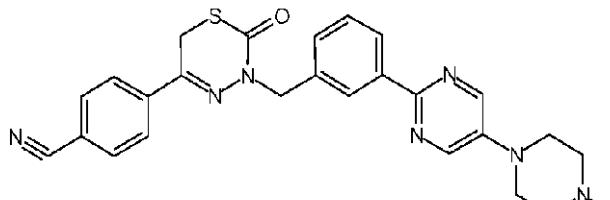
## 【0172】

【表 1 3】

"A8"	<p>5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル]-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾン-2-オ</p> <p>ン</p> 	91-92
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 8.631 (S, 2H), 8.398 (S, 1H), 8.224 (M, 1H), 7.563 (AB, 2H), 7.468 (M, 2H), 7.400 (M, 1H), 5.127 (S, 2H), 4.341 (S, 2H), 4.217 (T, 2H), 2.385 (T, 2H), 2.161 (S, 6H), 1.901 (Q, 2H)	10
"A9"	<p>4-(3-[3-[5-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ピリミジン-2-イル]ベンジル]-2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 4-チアジアゾン-5-イル)ベンゾニトリル</p> 	108-109
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 8.658 (S, 2H), 8.385 (S, 1H), 8.227 (M, 1H), 7.994 (M, 4H), 7.475 (M, 2H), 5.146 (S, 2H), 4.394 (S, 2H), 4.230 (T, 2H), 2.394 (T, 2H), 2.168 (S, 6H), 1.909 (Q, 2H)	20

【0 1 7 3】

【表 1 4】

"A13"	
"A14"	
"A15"	
"A16"	

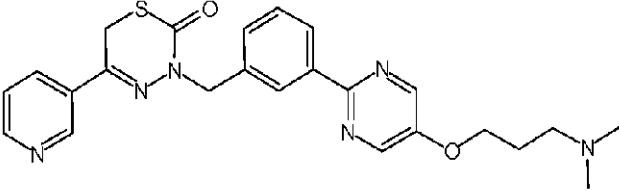
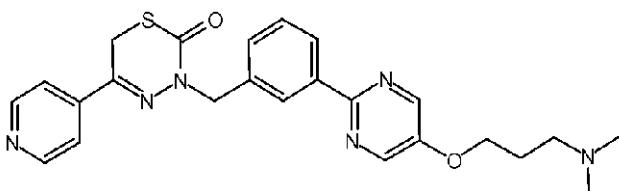
【 0 1 7 4 】

40

【表15】

【 0 1 7 5 】

【表 1 6】

"A20"		10
"A21"		20

【0176】

薬理学的データ

Metキナーゼ阻害（酵素アッセイ）

表 1

【表 1 7】

化合物番号	IC <sub>50</sub>
"A1"	A
"A2"	A
"A3"	B
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A8"	A
"A9"	A
"A10"	A

IC<sub>50</sub>: 10 nM - 1 μM = A

1 μM - 10 μM = B

&gt; 10 μM = C

【0177】

以下の例は、医薬に関する：

例 A : 注射バイアル

10

20

30

40

50

100 g の式 I で表される活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々の注射バイアルは、5 mg の活性成分を含む。

【0178】

例 B : 座剤

20 g の式 I で表される活性成分の 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注入し、放冷する。各々の座剤は、20 mg の活性成分を含む。

【0179】

例 C : 溶液

1 g の式 I で表される活性成分、9.38 g の  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから、940 ml の 2 回蒸留水中に溶液を調製する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l にし、放射線により滅菌する。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

【0180】

例 D : 軟膏

500 mg の式 I で表される活性成分を、99.5 g のワセリンと、無菌条件下で混合する。

【0181】

例 E : 錠剤

1 kg の式 I で表される活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の方法で圧縮して、錠剤を得、各々の錠剤が 10 mg の活性成分を含むようにする。

【0182】

例 F : 糖衣錠

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

【0183】

例 G : カプセル

2 kg の式 I で表される活性成分を、硬質ゼラチンカプセル中に、慣用の方法で導入して、各々のカプセルが 20 mg の活性成分を含むようにする。

【0184】

例 H : アンプル

1 kg の式 I で表される活性成分を 60 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々のアンプルは、10 mg の活性成分を含む。

10

20

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02  
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100135943  
弁理士 三橋 規樹  
(72)発明者 シャット,オリバー  
ドイツ連邦共和国 6 3 5 1 7 ローデンバッハ、フォルストシュトラーセ 4  
(72)発明者 ドルシュ,ディーター  
ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバー-ラムシュタット、ケーニヒスベルガー シュトラーセ  
17 アー  
(72)発明者 シュティーバー,フランク  
ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 1 ハイデルベルク、マックス-レーガー-シュトラーセ 16  
(72)発明者 ブラウカート,アンドレ  
ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリースハイム、ブラニッヒシュトラーセ 9

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2007/057092 (WO, A1)  
国際公開第2007/057093 (WO, A1)  
特表2010-532768 (JP, A)  
特表2010-532774 (JP, A)  
特表2010-500297 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 07 D 417/00 - 417/14  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )