

(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2009-537606

(P2009-537606A)

(43) 公表日 平成21年10月29日 (2009. 10. 29)

| | | |
|----------------------------------|---------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/506 (2006. 01) | A 6 1 K 31/506 | 4 C 0 6 3 |
| C 0 7 D 401/14 (2006. 01) | C 0 7 D 401/14 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 43/00 (2006. 01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | |
| A 6 1 P 35/00 (2006. 01) | A 6 1 P 35/00 | |
| C 0 7 D 403/14 (2006. 01) | C 0 7 D 403/14 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2009-511518 (P2009-511518) | (71) 出願人 | 597011463 |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年5月23日 (2007. 5. 23) | | ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成20年11月25日 (2008. 11. 25) | | スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2007/055016 | | ユトラーセ 3 5 |
| (87) 国際公開番号 | W02007/137981 | (74) 代理人 | 100081422 |
| (87) 国際公開日 | 平成19年12月6日 (2007. 12. 6) | | 弁理士 田中 光雄 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/803, 182 | (74) 代理人 | 100101454 |
| (32) 優先日 | 平成18年5月25日 (2006. 5. 25) | | 弁理士 山田 卓二 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100067035 |
| | | | 弁理士 岩崎 光隆 |
| | | (74) 代理人 | 100062144 |
| | | | 弁理士 青山 稔 |
| | | (74) 代理人 | 100144923 |
| | | | 弁理士 中川 将之 |
| 最終頁に続く | | | |

(54) 【発明の名称】 チロシンキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

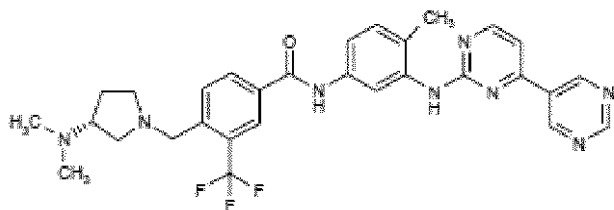
本発明は、エフリン受容体キナーゼ、とりわけ E p h B 4 活性の調節に応答する疾患の処置のための、とりわけ増殖性疾患の治療的および / または予防的処置のための医薬の製造のための、ピリミジルアミノベンズアミド化合物の使用、およびキナーゼ活性、とりわけエフリン受容体キナーゼ活性に応答する疾患の処置方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エフリン受容体キナーゼの活性に依存する疾患の処置における、以下の構造式

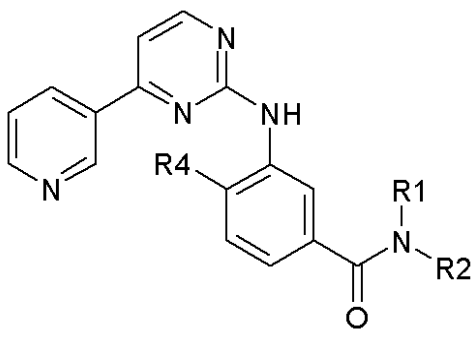
【化 1】



10

または式 I

【化 2】



20

〔式中、

R₁ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アシルオキシ - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、またはフェニル - 低級アルキルであり；

R₂ は、水素、所望により 1 個以上の同一または異なるラジカル R₃ で置換されていてよい低級アルキル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、または 2 個の環窒素原子および 0 個または 1 個の酸素原子および 0 個または 1 個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基であり、これらの基はいずれの場合も置換されていないか、または一もしくは多置換されており；

30

そして R₃ はヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノ - または N, N - ジ置換カルバモイル、アミノ、モノ - またはジ置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、または 2 個の環窒素原子および 0 個または 1 個の酸素原子および 0 個または 1 個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基であり、これらの基はいずれの場合も置換されていないか、または一もしくは多置換されており；

または、R₁ および R₂ は一体となって、所望により低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルで - または二置換されていてよい 4 個、5 個または 6 個の炭素原子のアルキレン；4 個または 5 個の炭素原子のベンズアルキレン；1 個の酸素原子および 3 個または 4 個の炭素原子のオキサアルキレン；または 1 個の窒素および 3 個または 4 個の炭素原子のアザアルキレンであり、ここで、窒素は置換されていないか、または低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、カルバモイル - 低級アルキル、N - モノ - または N, N - ジ置換カルバモイル - 低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルで置換されており；

40

R₄ は水素、低級アルキル、またはハロゲンである。〕

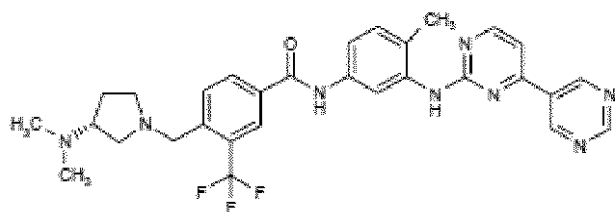
50

の化合物、またはそれらの N - オキシドもしくは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2】

エフリン受容体キナーゼの活性に依存する疾患の処置用医薬組成物の製造における、以下の構造式

【化 3】



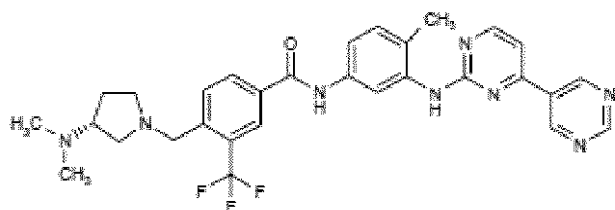
10

の化合物または請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはそれらの N - オキシドまたは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 3】

処置を必要とする温血動物、とりわけヒトに、薬学的に有効量の以下の構造式

【化 4】



20

の化合物、または請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはそれらの N - オキシドもしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、エフリン受容体キナーゼの活性に依存する疾患を処置する方法。

【請求項 4】

式 I の化合物が 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミドである、請求項 1 に記載の使用。

30

【請求項 5】

式 I の化合物が 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミドである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 6】

式 I の化合物が 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミドである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

疾患が増殖性疾患である、請求項 1 に記載の使用。

40

【請求項 8】

疾患が前立腺、乳房および膀胱における増殖性疾患ならびに中皮腫から選択される、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

エフリン受容体キナーゼが Eph B 4 である、請求項 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の要約

50

本発明は、キナーゼ活性、とりわけエフリン受容体キナーゼ(例えば、E p h B 2 キナーゼ、E p h B 4 キナーゼおよび関連E p h キナーゼ)活性の調節に応答する疾患の処置用医薬の製造のためのピリミジルアミノベンズアミド化合物の使用、およびキナーゼ活性、とりわけエフリン受容体キナーゼ活性の調節に応答する疾患の処置の、とりわけ増殖性疾患の治療的および/または予防的処置のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

エフリン受容体キナーゼ(例えば、E p h B 2 キナーゼ、E p h B 4 キナーゼおよび関連E p h キナーゼ)シグナル伝達は、血管形成および腫瘍増殖に重要である。E p h B 4

10

【0003】

腫瘍の発症および増殖の病因、ならびに他の増殖性疾患の病因に關与する多くの機構の観点から、頻繁に重要な役割を有するキナーゼの活性の新規で有用なモジュレーターを発見する必要性が存在する。故に、エフリン受容体キナーゼ活性(例えば、E p h B 2 キナーゼ、E p h B 4 キナーゼおよび関連E p h キナーゼ)を調節する化合物は、腫瘍増殖および血管形成に影響を有するはずであり、これは腫瘍血管を標的とする新規な試みを提供するはずである。

【0004】

20

本発明により解決すべき課題は、腫瘍疾患のような増殖性疾患の処置に有用である有益な特性を有する新規化学化合物を提供することである。

【発明の開示】

【0005】

発明の一般的な記載

驚くべきことに、本発明のピリミジルアミノベンズアミド化合物は、エフリン受容体キナーゼの活性を阻害でき、それ故に増殖性疾患の処置に有用である。

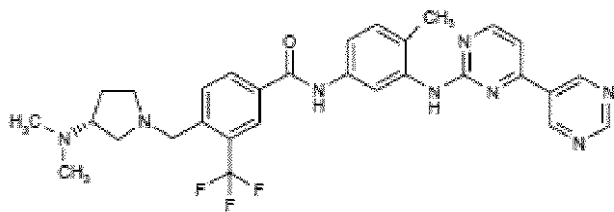
【0006】

発明の詳細な説明

本発明は、例えば、1種以上の増殖性疾患を処置する医薬として、キナーゼ依存性疾患、とりわけエフリン受容体キナーゼ依存性疾患の処置用医薬組成物の製造のための、式

30

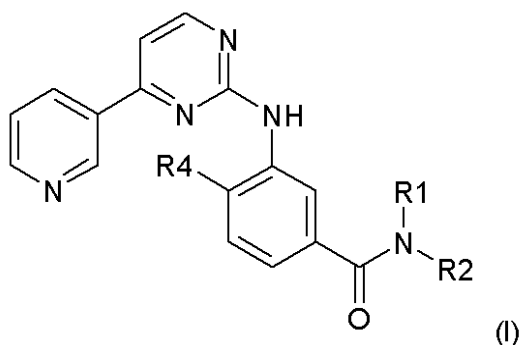
【化1】



のINNNO-406または、式I：

40

【化 2】



10

〔式中、

R_1 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アシルオキシ - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、またはフェニル - 低級アルキルであり；

R_2 は、水素、所望により 1 個以上の同一または異なるラジカル R_3 で置換されていてよい低級アルキル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、または 2 個の窒素原子および 0 個または 1 個の酸素原子および 0 個または 1 個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基であり、これらの基はいずれの場合も置換されていないか、または一もしくは多置換されており；

20

そして R_3 は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノ - または N, N - ジ置換カルバモイル、アミノ、モノ - またはジ置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、または 2 個の窒素原子および 0 個または 1 個の酸素原子および 0 個または 1 個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基であり、これらの基はいずれの場合も置換されていないか、または一もしくは多置換されており；

【0007】

または R_1 および R_2 は一体となって、所望により低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルで一または二置換されていてよい 4 個、5 個または 6 個の炭素原子のアルキレン；4 個または 5 個の炭素原子のベンズアルキレン；1 個の酸素原子および 3 個または 4 個の炭素原子のオキサアルキレン；または 1 個の窒素および 3 個または 4 個の炭素原子のアザアルキレンであり、ここで、窒素は置換されていないか、または低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、カルバモイル - 低級アルキル、N - モノ - または N, N - ジ置換カルバモイル - 低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルで置換されており；

30

R_4 は水素、低級アルキル、またはハロゲンである。]

のピリミジルアミノベンズアミド化合物、および、そのような化合物の N - オキシドまたは薬学的に許容される塩の使用に関する。本発明は、さらに、キナーゼ依存性疾患、とりわけエフリン受容体キナーゼ依存性疾患の処置または予防のための式 I の化合物の使用に関する。

40

【0008】

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

接頭語“低級”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)の炭素原子を有するラジカルを意味し、当該ラジカルは直鎖または 1 個所もしくは複数個所分枝した分枝鎖のいずれかである。

【0009】

50

化合物、塩などについて複数表現を使用するとき、これはまた単一の化合物、塩なども意味すると採るべきである。

【0010】

全ての不斉炭素原子は(R)-、(S)-または(R,S)-配置、好ましくは(R)-または(S)-配置で存在し得る。本化合物は、故に、異性体混合物または純粋異性体、好ましくはエナンチオマー-純粋ジアステレオマーとして存在し得る。

本発明はまた式Iの化合物の可能な互変異性体にも関する。

【0011】

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

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

【0012】

アリール基は、芳香族ラジカルであり、それは分子に該ラジカルの芳香環炭素原子に位置する結合を介して結合している。好ましい態様において、アリールは、6~14個の炭素原子を有する芳香族ラジカル、とりわけフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルまたはフェナントレニルであり、置換されていないか、または、とりわけアミノ、モノ-またはジ置換アミノ、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、フェニル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、ベンゾイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、低級アルキルフェニルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル、低級アルキルフェニルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニル、低級アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、例えばとりわけトリフルオロメタンスルホニル、ジヒドロキシボラ(-B(OH)₂)、ヘテロシクリル、単または二環式ヘテロアリール基および環の隣接C原子に結合する低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシから選択される、1個以上、好ましくは3個まで、とりわけ1個または2個の置換基で置換されている。アリールは、より好ましくはフェニル、ナフチルまたはテトラヒドロナフチルであり、これは、いずれの場合も、置換されていないか、ハロゲン、とりわけフッ素、塩素、または臭素；ヒドロキシ；低級アルキル、例えばメチル、ハロゲン-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、またはフェニルでエーテル化されているヒドロキシ；2個の隣接C原子に結合した低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシ、低級アルキル、例えばメチルまたはプロピル；ハロゲン-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル；ヒドロキシ-低級アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは2-ヒドロキシ-2-プロピル；低級アルコキシ-低級アルキル；例えばメトキシメチルまたは2-メトキシエチル；低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、例えばメトキシカルボニルメチル；低級アルキニル、例えば1-プロピニル；エステル化カルボキシ、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニルまたはイソプロポキシカルボニル；N-モノ-置換カルバモイル、特に低級アルキル、例えばメチル、n-プロピルまたはイソプロピルで一置換されたカルバモイル；アミノ；低級アルキルアミノ、例えばメチルアミノ；ジ-低級アルキルアミノ、例えばジメチルアミノまたはジエチルアミノ；低級アルキレン-アミノ、例えばピロリジノまたはピペリジノ；低級オキサアルキレン-アミノ、例えばモルホリノ、低級アザアルキレン-アミノ、例えばピペラジノ、アシルアミノ、例えばアセチルアミ

10

20

30

40

50

ノまたはベンゾイルアミノ；低級アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニル；スルファモイル；またはフェニルスルホニルから選択される1個または2個の置換基で独立して置換されている。

【0013】

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

10

【0014】

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

【0015】

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

20

30

40

【0016】

ハロゲンは、とりわけフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、とりわけフッ素、塩素、または臭素である。

【0017】

50

エーテル化ヒドロキシは、とりわけ $C_8 - C_{20}$ アルキルオキシ、例えば *n*-デシルオキシ、低級アルコキシ(好ましい)、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、または *tert*-ブチルオキシ、フェニル-低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ、フェニルオキシ、ハロゲン-低級アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシまたは1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、または1個または2個の窒素原子を含む単または二環式ヘテロアリールで置換されている低級アルコキシであり、好ましくはイミダゾリル、例えば1*H*-イミダゾール-1-イル、ピロリル、ベンゾイミダゾリル、例えば1-ベンゾイミダゾリル、ピリジル、とりわけ2-、3-または4-ピリジル、ピリミジニル、とりわけ2-ピリミジニル、ピラジニル、イソキノリニル、とりわけ3-イソキノリニル、キノリニル、インドリルまたはチアゾリルで置換されている低級アルコキシである。

10

【0018】

エステル化ヒドロキシは、とりわけ低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、例えば *tert*-ブトキシカルボニルオキシ、またはフェニル-低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキシカルボニルオキシである。

【0019】

エステル化カルボキシは、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えば *tert*-ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル、フェニル-低級アルコキシカルボニル、またはフェニルオキシカルボニルである。

20

アルカノイルは、主にアルキルカルボニル、とりわけ低級アルカノイル、例えばアセチルである。

【0020】

N-モノ-または*N,N*-ジ置換カルバモイルは、とりわけ低級アルキル、フェニル-低級アルキルおよびヒドロキシ-低級アルキル、または低級アルキレン、オキサ-低級アルキレンまたは所望により末端窒素原子を置換されていてよいアザ-低級アルキレンから独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている。

【0021】

いずれの場合も置換されていないか、または一もしくは多置換されている0個、1個、または2個の環窒素原子および0個または1個の酸素原子および0個または1個の硫黄原子を含む単または二環式ヘテロアリール基は、ヘテロアリールラジカルを式Iの残りの分子に結合する環で不飽和であるヘテロ環式部分を意味し、好ましくは、結合している環だけでなく、所望により何らかの縮合している環において、少なくとも1個の炭素原子が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されている環であり；ここで、結合している環は、好ましくは5~12個、より好ましくは5個または6個の環原子を有し；そして、置換されていないか、またはアリールの置換基として上記で定義の基から選択される1個以上、とりわけ1個または2個の置換基で、最も好ましくは低級アルキル、例えばメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ、またはヒドロキシで置換されている。

30

【0022】

好ましくは、モノ-または二環式ヘテロアリール基は、2*H*-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、4*H*-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キノリニル、プテリジニル、インドーリジニル、3*H*-インドリル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニル、ベンゾ[d]ピラゾリル、チエニルおよびフラニルから選択される。より好ましくは、単または二環式ヘテロアリール基は、ピロリル、イミダゾリル、例えば1*H*-イミダゾール-1-イル、ベンゾイミダゾリル、例えば1-ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、とりわけ5-インダゾリル、ピリジル、とりわけ2-、3-または4-ピリジル、ピ

40

50

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

【0023】

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

【0024】

塩は、とりわけ式 I の化合物の薬学的に許容される塩である。

このような塩は、例えば、好ましくは有機または無機酸との、酸付加塩として、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、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、ケイヒ酸、メタン - またはエタン - スルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、1, 5 - ナフタレン - ジスルホン酸、2 - 、3 - または 4 - メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N - シクロヘキシルスルファミン酸、N - メチル - 、N - エチル - または N - プロピル - スルファミン酸、または他の有機プロトン性酸、例えばアスコルビン酸である。

【0025】

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

【0026】

塩基性基および酸基が同じ分子に存在するとき、式 I の化合物は分子内塩も形成し得る。

【0027】

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は、薬学的に許容される塩または遊離化合物のみを用い(適用可能であれば医薬製剤の形で)、それ故にそれらが好ましい。

【 0 0 2 8 】

遊離形の新規化合物および中間体として、例えば、新規化合物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密接な関係の観点から、前記および後記で遊離化合物に関する何らかの言及は、適当であり好都合である限り、対応する塩も意味すると理解すべきである。

【 0 0 2 9 】

式 I の範囲内の化合物およびそれらの製造方法は、引用により本明細書に包含させる、2004年1月15日発行のW O 0 4 / 0 0 5 2 8 1 に開示されている。好ましい化合物は、4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドである。

10

【 0 0 3 0 】

用語“ 処置 ”または“ 治療 ”(とりわけチロシンタンパク質キナーゼ依存性疾患または障害の) は、該疾患、とりわけ以下に記載の疾患の予防的または好ましくは治療的 (軽減、治癒、症状軽減、症状低下、キナーゼ制御および / またはキナーゼ阻害的) 処置を意味する。

温血動物 (または患者) は、好ましくは哺乳動物、とりわけヒトである。

【 0 0 3 1 】

以下にまたは上記で、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に関する)、これは、(異なって指示されるかまたは文脈から異なった示唆がされない限り)、各々本発明の以下の態様のいずれか 1 種以上を含む (特記されない限り) : 適当であり好都合である限り、特記されない限り、タンパク質 (とりわけチロシン、よりとりわけエフリン受容体、および最もとりわけ E p h B 4 受容体) キナーゼ依存性疾患の処置における使用、タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置において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依存性および / または増殖性疾患の処置における、1 種以上の式 I の化合物の使用、該タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置のための 1 種以上の式 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依存性疾患の処置における、1 種以上の式 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依存性 (“ 依存 ” または、 “ 単独での依存 ” だけでなく “ 支持 ” も意味する) 疾患、とりわけ下記の増殖性疾患、よりとりわけこれらのいずれか 1 種以上、またはエフリン受容体キナーゼ、例えば異常に高度に発現されている、構成的に発現されている、正常および / または変異エフリン受容体キナーゼに依存する他の疾患および最も好ましくは E p h B 4 依存性疾患から選択される。

20

30

【 0 0 3 2 】

本発明の好ましい意義で、式 I の化合物を使用できるタンパク質 (好ましくはチロシン) キナーゼ、とりわけエフリン受容体キナーゼの活性に依存性の疾患または障害は、増殖性疾患 (過増殖性状態を含む、不適当に依存性のもの)、例えば白血病、過形成、線維症 (とりわけ肺であるが、他のタイプの線維症、例えば腎臓線維症も)、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の 1 種以上である。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。

40

【 0 0 3 3 】

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 (例えば不適切な) エフリン受容体キナーゼ活性に依存性のもの)、とりわけ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)、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺 (例えば小または大細胞肺癌腫)、膣、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、または頭頸部の腫瘍、例えば頭頸部の扁平上皮癌腫 (例えば乳房癌腫の場合、とりわけ上皮性特性の腫瘍形成を含む) ; 上皮過増殖 (癌以外)、

50

とりわけ乾癬；前立腺肥大；または白血病、とりわけ急性骨髄性白血病(A M L)および慢性骨髄性白血病(C M L)の治療(予防を含む)における式 I の化合物の使用である。

【0034】

最も好ましいのは、前立腺腫瘍、乳房腫瘍、膀胱腫瘍および中皮腫の処置のための式 I の化合物の使用である。

式 I の化合物またはその使用は、腫瘍緩解をもたらすことおよび腫瘍転移および(微小も含む)転移の増殖の予防を可能にする。

【0035】

血管形成は、約 1 - 2 mm の最大直径を超えて増殖する腫瘍のための絶対必要条件であると見なされる；この限界まで、酸素および栄養素は、拡散により腫瘍細胞に供給され得る。全ての腫瘍は、その起源および原因に関係なく、故に、一定サイズに到達後、その増殖は血管形成に依存する。3 個の主要な機構が、腫瘍に対する血管形成阻害剤の活性において重要な役割を有する：1) アポトーシスと増殖の間で達成されるバランスによる正味の腫瘍増殖がないとの結果を伴う、血管、とりわけ毛細血管の、無血管休止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存在しないことによる、腫瘍細胞の移動の予防；および 3) 内皮細胞増殖の阻害、故に、通常血管を裏打ちする内皮細胞により周囲組織に発揮されるパラクリン増殖刺激効果を避ける。

【0036】

式 I の化合物は、E p h B 4 キナーゼを阻害するおよび故に血管形成を調節するそれらの能力の点で、とりわけ E p h B 4 キナーゼの不適切な活性、とりわけ過剰発現に関連する疾患または障害に対する使用に適する。これらの疾患の中で、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(haemangioblastoma)、血管腫、炎症性疾患、例えばリウマトイド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、動脈性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、膵臓、乳房、胃、頸、膀胱、腎臓、前立腺、卵巣、子宮内膜、肺、脳の眼、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(mesothelioma)、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。

【0037】

式 I の化合物は、とりわけ永続性血管形成、例えば再狭窄、例えば、ステント誘発再狭窄；クローン病；ホジキン疾患；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症および血管新生緑内障；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；血栓性微小血管症性症候群；(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；メサングウム細胞増殖性疾患；神経組織の傷害により引き金を引かれる疾患の予防および処置に；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、血管プロテアーゼにおけるまたは例えばステントのような血管開口を維持するための機械的デバイスの挿入後の使用のために、免疫抑制剤として、無瘢痕創傷治療における助けとして、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。

【0038】

好ましくは、本発明は、ここに記載の固形腫瘍の処置における、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。

エフリン受容体キナーゼ活性の調節のために用いるべき式 I の化合物の厳密な投与量は、宿主、処置する状態の性質および重症度、投与方式を含むいくつかの因子による。式 I の化合物は、経口、非経腸、例えば、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内、または直腸、または経腸を含む、任意の経路で投与できる。好ましくは式 I の化合物を経口で、好ましくは 1 - 300 mg / kg 体重の 1 日量で、または、ほとんどの大型霊長類について、50 - 5000、好ましくは 500 - 3000 mg の 1 日量で投与できる。好ましい経口 1 日投与量は、1 - 75 mg / kg 体重であるか、または、ほとんどの大型霊長類について、10 - 2000 mg の 1 日投与量であり、1 回量として、または 1 日 2 回投与のような複数投与

に分割して投与する。

【0039】

通常、最初に低用量を投与し、用量を、処置下の宿主について最適投与量が決定されるまで漸増する。投与量の上限は副作用により決定されるものであり、処置する宿主についての試験により決定できる。

【0040】

式 I の化合物は、1 種またはそれ以上の薬学的に許容される担体および所望により、1 種以上の他の慣用的なアジュバントと組み合わせてよく、経腸的に、例えば経口で、錠剤、カプセル、カプレットなどの形で、または非経腸的に、例えば、腹腔内または静脈内に、滅菌注射溶液または懸濁液の形で投与する。経腸および非経腸組成物は、慣用の手段により製造できる。

10

【0041】

本発明は：

1. エフリン受容体キナーゼの活性に依存する疾患の処置における、I N N O - 4 0 6 または上記で式 I の化合物、またはそれらの N - オキシドまたは薬学的に許容される塩の使用、

2. エフリン受容体キナーゼの活性に依存する疾患の処置用医薬組成物の製造のための、I N N O - 4 0 6 または 1 に記載の式 I の化合物、またはそれらの N - オキシドまたは薬学的に許容される塩の使用、

3. 処置を必要とする温血動物、とりわけヒトに、薬学的に有効量の I N N O - 4 0 6 または 1 に記載の式 I の化合物、またはそれらの N - オキシドもしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、エフリン受容体キナーゼの活性に依存する疾患の処置方法、

20

4. 式 I の化合物が 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミドである、1 に記載の使用、

5. 式 I の化合物が 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミドである、2 に記載の使用、

6. 式 I の化合物が 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミドである、3 に記載の方法、

30

7. 疾患が増殖性疾患である、1 に記載の使用、

8. 疾患が前立腺、乳房、膀胱、中皮腫から選択される、7 に記載の使用、

9. エフリン受容体キナーゼが E p h B 4 である、1 に記載の使用

に関する。

【実施例】

【0042】

実施例

エフリン受容体キナーゼ活性に依存性の疾患の処置に対する式 I のピリミジルアミノベンズアミド化合物の効果を、以下の実施例の結果により説明する。これらの実施例は本発明を、その範囲を何等限定することなく説明する。

40

【0043】

式 I の化合物は、価値ある薬理学的特性を有し、タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置において、例えば、増殖性疾患を処置する医薬として、有用である。

【0044】

実施例 1 : E p h B 4 - 産生および活性の測定

B a c - t o - B a c G S T 融合発現ベクターの産生 : E p h B クラスの全細胞質コード領域を、各々ヒト胎盤または脳由来の c D N A ライブラリーからの P C R により増幅する。ヒト E p h B 4 受容体のアミノ酸領域 5 6 6 - 9 8 7 を発現する組み換えバキュロウイルスを産生する。G S T 配列を p F a s t B a c 1 ベクターにクローン化し、P C R 増

50

幅した E p h B 4 - 受容体ドメインをコードする c D N A を、各々、この改変 F a s t B a c 1 ベクターにフレーム内で G S T 配列に対して 3' プライムにクローン化し、p B a c - t o - B a c^{T M} ドナーベクターを作成する。形質転換から発生した一つのコロニーを、接種して、小規模プラスミド調製のために一晚培養する。プラスミド D N A の制限酵素分析は、いくつかのクローンが予測されるサイズのインサートを含むことを確認する。自動化シーケンシングにより、これらのインサートおよび約 50 bp のフランキングベクター配列を、両鎖について確認する。

【0045】

ウイルスの産生：キナーゼ各々のためのウイルスを、特記されない限り G I B C O により提供されたプロトコールに従い製造する。簡単に言うと、キナーゼドメインを含む移入ベクターを、D H 10 B a c 細胞株 (G I B C O) にトランスフェクトし、選択的寒天プレートで平板培養する。ウイルスゲノム内への融合配列の挿入がないウイルス (細菌により担持) は青色である。単一の白色コロニーを採取し、ウイルス D N A (バクミド) を、標準プラスミド精製法により細菌から単離する。次いで、S f 9 細胞または S f 21 細胞を、25 cm² フラスコで、Cellfectin 試薬を使用し、そのプロトコールに従ってウイルス D N A でトランスフェクトする。

10

【0046】

G S T 標識キナーゼの精製：遠心分離した細胞溶解物を 2 mL グルタチオン - セファロースカラム (Pharmacia) に載せ、3 回 10 mL の 25 mM T r i s - H C l、p H 7.5、2 mM E D T A、1 mM D T T、200 mM N a C l で洗浄する。次いで、G S T 標識タンパク質を、25 mM T r i s - H C l、p H 7.5、10 mM 還元グルタチオン、100 mM N a C l、1 mM D T T、10% グリセロールの 10 適用 (各 1 mL) により溶出し、-70 で貯蔵する。

20

【0047】

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、[³³P] A T P から基質としてのグルタミン酸とチロシンのポリマー (ポリ (G l u, T y r) への ³³P の取り込みの測定により、アッセイする。精製 G S T - E p h B (30 ng) でのキナーゼアッセイを、15 - 30 分、環境温度で 20 mM T r i s · H C l、p H 7.5、10 mM M g C l₂、3 - 50 mM M n C l₂、0.01 mM N a₃ V O₄、1% D M S O、1 mM D T T、3 μg/mL ポリ (G l u, T y r) 4 : 1 (Sigma; St. Louis, Mo., USA) および 2.0 - 3.0 μM A T P (- [³³P] - A T P 0.1 μCi) を含む最終濃度 30 μL で行う。アッセイを、20 μL の 125 mM E D T A の添加により停止させる。続いて、40 μL の反応混合物を、予め 5 分間メタノールに浸漬した Immobilon-P VDF 膜 (Millipore, Bedford, MA, USA) に移し、水で濯ぎ、次いで 5 分間 0.5% H₃ P O₄ で浸し、真空源が接続されていない真空マニフォー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、各スポットを 0.5% H₃ P O₄ (200 μL) で濯ぐ。膜を除き、1.0% H₃ P O₄ で 4 回、エタノールで 1 回シェーカー上で洗浄する。膜を環境温度で乾燥させ、Packard TopCount96 ウェルフレームにマウントし、10 μL / ウェルの MicroscintTM (Packard) を添加後に計数する。I C₅₀ 値を、4 濃度 (通常 0.01、0.1、1 および 10 μM) で、デュプリケートの各化合物の阻害パーセントの直線回帰分析により計算する。タンパク質キナーゼ活性の 1 単位を、[³³P] A T P から基質タンパク質に、1 分あたり、タンパク質 mg あたり、37 で移動した 1 nmole の ³³P として定義する。式 I の化合物は、10 nM ほど低くて、好ましくは 0.01 - 1.0 μM の I C₅₀ 値で、E p h B 4 阻害を示す。

30

40

【0048】

実施例 2 : 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドによる、安定にトランスフェクトした E p h B 4 発現細胞における E p h B 4 リン酸化阻害。

細胞捕獲 E L I S A

50

細胞捕獲 E L I S A は、細胞抽出物中のリン酸化 E p h B 4 受容体タンパク質の量を定量するために設定されている。この目的で、A 3 7 5 黒色腫細胞が、完全長 E p h B 4 で安定にトランスフェクトされており、E p h B 4 リン酸化を、パナデート存在下でのリガンドエフリン B 2 の添加により誘発した。非刺激細胞からの溶解物を陰性対照として使用した。E p h B 4 リン酸化に対する 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドの効果を測定するために、種々の量の化合物を刺激 6 0 分前に添加した。測定をデュプリケートで行い、2 回の独立した実験を行った。細胞溶解物を調製し、受容体タンパク質を E L I S A プレートに捕獲した。リン酸化受容体を、アルカリホスファターゼ結合抗ホスホチロシン抗体を使用して検出し、定量した。4

10

【 0 0 4 9 】

実施例 3 : 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドによる、肺組織の E p h B 4 リン酸化の阻害

4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドが E p h B 4 キナーゼをインビボで阻害できるか否かを試験した。5 0 mg / kg の 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド p . o . を、未処置マウスに投与し、動物を投与 2 時間後または 2 4 時間後に殺した。血漿および肺サンプルを採取した。肺サンプルを二つに分け、一方の葉をさらに薬物動態学的分析のために処理し、他方の葉をリン酸化 E p h B 4 受容体のために処理した。対照として、一群の動物を 2 時間、N M P (1 0 %) P E G (9 0 %) で処理した。免疫沈降物の抗 p Y ウェスタンブロット分析は、肺組織でリン酸化 E p h B 4 受容体タンパク質が、全対照動物 (2 時間媒体処置) および 2 4 時間群で示されたが、2 時間処置群の全動物において、E p h B 4 のリン酸化はほとんど消滅していることを示した。この結果は、マウス E p h B 4 キナーゼが、投与 2 時間後にインビボで阻害されるが、投与 2 4 時間後には対照レベルまで戻ることを明らかにしめす。E p h B 4 タンパク質レベルに対する効果は両方の時点で見られず、E p h B 4 キナーゼ阻害が E p h B 4 タンパク質の下方制御に関係しないことを示す。E p h B 4 キナーゼの阻害と一致して、4 0 ~ 5 0 nmol / g 肺組織を化合物投与 2 時間後に観察した。これらのレベルは、細胞アッセイでの E p h B 4 阻害の I C₅₀ の大凡 1 0 0 倍である。化合物投与 2 4 時間後、検出可能な 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドレベルは、0 . 7 nmol / g 肺組織まで落ちた。これは、細胞アッセイにおいて測定した I C₅₀ から約 2 - 3 倍高いだけである。血漿タンパク質が 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドと結合し、遊離化合物の濃度を低下させることを考慮して、E p h B 4 受容体の阻害がこの時点で見られないことは驚くことではない。このデータは、マウス E p h B 4 キナーゼのインビボでの阻害が用量依存性であり、完全に可逆性であることを示す。

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/055016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P,X | SHINYA KIMURA ET AL: "Development of NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER-VERLAG, BE, vol. 58, no. 7, 9 November 2006 (2006-11-09), pages 55-61, XP019459236 ISSN: 1432-0843 page S59, column 1, paragraph 2 - page S60, column 1, paragraph 2 | 1-3,7,9 |
| X | WO 2005/063709 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD [JP]; ASAKI TETSUO [JP]; SUGIYAMA YUKITERU [JP]) 14 July 2005 (2005-07-14) page 12, paragraph 7 - paragraph 8 page 136; example 38 | 1-3,7,9 |

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2007

Date of mailing of the international search report

31/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/055016

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P, X | WO 2006/079539 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MANLEY PAUL W [CH]; MARTI) 3 August 2006 (2006-08-03) page 9, paragraph 2 page 10, paragraph 2 page 11, paragraph 2 | 1-9 |
| X | WO 2004/005281 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application page 13, paragraph 2 page 63; example 92 claim 1 | 1-9 |
| X | EP 0 588 762 A (CIBA GEIGY AG [CH]) 23 March 1994 (1994-03-23) page 3, line 43 - line 56 page 4, line 46 - line 47 page 5, line 37 | 1-3, 7-9 |
| A | WO 2006/050946 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SCHMIEDEBERG NIKO [CH]; F) 18 May 2006 (2006-05-18) the whole document | 1-9 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/055016**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: 1, 3, 4, 6-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1, 3, 4, 6-9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/055016

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2005063709 A | 14-07-2005 | AU 2004309248 A1 | 14-07-2005 |
| | | BR PI0418074 A | 17-04-2007 |
| | | CA 2551529 A1 | 14-07-2005 |
| | | CN 1898208 A | 17-01-2007 |
| | | EP 1702917 A1 | 20-09-2006 |
| | | KR 20060127901 A | 13-12-2006 |
| | | MX PA06007237 A | 18-08-2006 |
| WO 2006079539 A | 03-08-2006 | NONE | |
| WO 2004005281 A1 | 15-01-2004 | AU 2003249962 A1 | 23-01-2004 |
| | | BR PI0312464 A | 03-05-2005 |
| | | CA 2491632 A1 | 15-01-2004 |
| | | CN 1675195 A | 28-09-2005 |
| | | EP 1532138 A1 | 25-05-2005 |
| | | JP 2005533827 T | 10-11-2005 |
| | | KR 20060126847 A | 08-12-2006 |
| | | MX PA05000328 A | 31-03-2005 |
| | | NZ 537396 A | 30-11-2006 |
| | | US 2006167015 A1 | 27-07-2006 |
| | | US 2007093506 A1 | 26-04-2007 |
| EP 0588762 A | 23-03-1994 | JP 6184116 A | 05-07-1994 |
| | | US 5516775 A | 14-05-1996 |
| WO 2006050946 A | 18-05-2006 | AR 051485 A1 | 17-01-2007 |
| | | AU 2005303965 A1 | 18-05-2006 |
| | | CA 2585660 A1 | 18-05-2006 |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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, BH, 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, 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

(72)発明者 ポール・ダブリュー・マンリー

スイス、ツェーハー - 4 1 4 4 アルレスハイム、ブルクヴェーク 1 2 番

(72)発明者 ゲオルク・マルティニー - バロン

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 3 3 6 ヘルボルツハイム、アム・シャイベンベルク 1 0 番

(72)発明者 ユルゲン・メスタン

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 2 1 1 デンツリンゲン、ツークマンテルシュトラッセ 6 番

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB01 BB07 CC29 DD03 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 BC42 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20