

(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2005-526076
(P2005-526076A)

(43) 公表日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 235/08	C O 7 D 235/08 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	4 C O 8 6
A61K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A61K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A61P 35/00	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

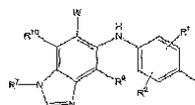
(21) 出願番号	特願2003-575909 (P2003-575909)	(71) 出願人	504344509 アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、ウォールナット ストリート 3200
(86) (22) 出願日	平成15年3月13日 (2003. 3. 13)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月9日 (2004. 11. 9)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/007565	(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 暉夫
(87) 国際公開番号	W02003/077855	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(87) 国際公開日	平成15年9月25日 (2003. 9. 25)		
(31) 優先権主張番号	60/364, 164		
(32) 優先日	平成14年3月13日 (2002. 3. 13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MEK阻害剤としてのN3アルキル化ベンズイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

W、t、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰が明細書中で規定するとおりである、式(I)の化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びプロドラッグを開示する。この化合物は、MEK阻害剤であり、哺乳動物における癌や炎症などの過剰増殖性疾患の治療に有用である。また、哺乳動物の過剰増殖性疾患の治療にこの化合物を使用する方法、並びにこの化合物を含有する薬剤組成物も開示する。



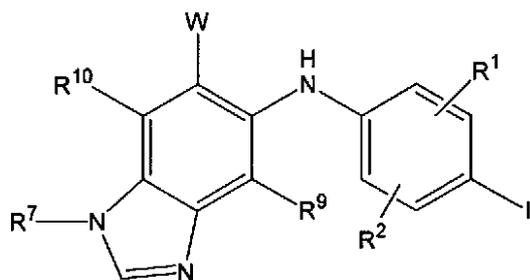
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物

【化 1】



I

10

並びに薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、及び溶媒和化合物

〔式中、

R^1 、 R^2 、 R^9 、及び R^{10} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -アリーール、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-O(CR^4R^5)_m$ -アリーール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -アリーール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリーール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリーール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロシクリル、及び $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、

30

各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており、

R^3 は、水素、トリフルオロメチル、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SR''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''$ 、 $-OR'$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によっ

50

て任意選択で置換されており；

R'、R''、及びR'''は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルからそれぞれ独立に選択されており；

R''''は、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルから選択されており；或いは

R'、R''、R'''、又はR''''のうちのいずれか2個は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R³及びR⁴は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR'SO₂R''''、-SO₂NR'R''、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SO₂R''''、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R''''、-NR'C(NCN)NR''R''''、-OR'、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R⁴及びR⁵は、それぞれ独立に、水素又はC₁～C₆アルキルを表し；或いは

R⁴及びR⁵は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR'SO₂R''''、-SO₂NR'R''、-C(O)R''''、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SO₂R''''、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R''''、-NR'C(NCN)NR''R''''、-OR'、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；

R⁶は、トリフルオロメチル、及びC₁～C₁₀アルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR'SO₂R''''、-SO₂NR'R''、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SO₂R''''、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R''''、-NR'C(NCN)NR''R''''、-OR'、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

R⁷は、水素、及びC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-C(O)R³、-C(O)OR³、-OC(O)R³、-NR⁴C(O)OR⁶、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)

) NR^3R^4 、 $-\text{OR}^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

Wは、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_{10}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{ヘテロアリール})$ 、及び $-\text{C}(\text{O})(\text{ヘテロシクリル})$ から選択され、これらはそれぞれ、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{R}^2$ 、及び $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 及び $-\text{OR}^3$ からそれぞれ独立に選択された1又は2個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、及び $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニルからそれぞれ独立に選択された1～5個の基によって任意選択で置換されており；

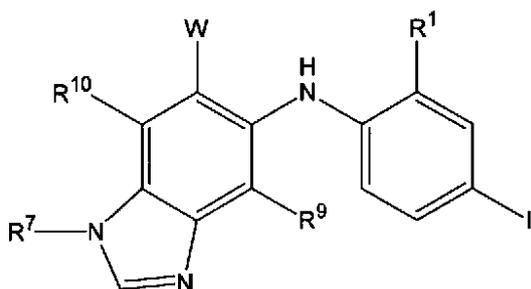
mは、0、1、2、3、4、又は5であり；

jは、1又は2である]。

【請求項2】

次式の化合物

【化2】



20

並びに薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、及び溶媒和化合物

[式中、

R^1 、 R^9 、及び R^{10} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ -アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ -アリール、 $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ -アリール、 $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ -ヘテロアリール、 $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ -ヘテロアリール、 $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ -ヘテロシクリル、及び $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ -ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、

30

40

各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており、

R^3 は、水素、トリフルオロメチル、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアル

50

キルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SR''''$ 、 $-S(O)R''''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

10

R' 、 R'' 、及び R'''' は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルからそれぞれ独立に選択されており；

R'''' は、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルから選択されており；或いは

R' 、 R'' 、 R'''' 、又は R'''' のうちのいずれか2個は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に

20

選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R^3 及び R^4 は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された

30

1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、水素又は C_1 ～ C_6 アルキルを表し；或いは
 R^4 及び R^5 は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された

40

1個～3個の基によって任意選択で置換されており；
 R^6 は、トリフルオロメチル、及び C_1 ～ C_{10} アルキル、 C_3 ～ C_{10} シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～

50

5 個の基によって任意選択で置換されており；

R^7 は、水素、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 個～5 個の基によって任意選択で置換されており；

10

W は、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^4OR^3$ 、 $-C(O)R^4OR^3$ 、 $-C(O)(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-C(O)$ (アリーール)、 $-C(O)$ (ヘテロアリーール)、及び $-C(O)$ (ヘテロシクリル) から選択され、これらはそれぞれ、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^2$ 、及び $-NR^3R^4$ 及び $-OR^3$ からそれぞれ独立に選択された 1 又は 2 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、及び $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルからそれぞれ独立に選択された 1～5 個の基によって任意選択で置換されており；

20

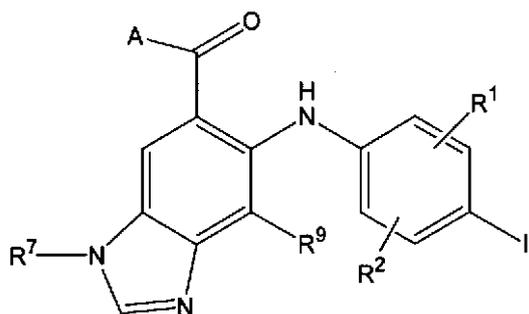
m は、0、1、2、3、4、又は 5 であり；

j は、1 又は 2 である]。

【請求項 3】

次式の化合物

【化 3】



30

並びに薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、及び溶媒和化合物

[式中、

R^1 、 R^2 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -アリーール、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-O(CR^4R^5)_m$ -アリーール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -アリーール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリーール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリーール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロシクリル、及

40

50

び - NR⁴ (CR⁴R⁵)_m - ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、

各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-C(O)R³、-C(O)OR³、-OC(O)R³、-NR⁴C(O)OR⁶、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)NR³R⁴、-OR³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており、

R³ は、水素、トリフルオロメチル、及びC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR'SO₂R''、-SO₂NR'R''、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SR'、-S(O)R''、-SO₂R''、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R''、-NR'C(NCN)NR''R''、-OR'、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

R'、R''、及びR''' は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルからそれぞれ独立に選択されており；

R'''' は、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルから選択されており；或いは

R'、R''、R'''、又はR''''のうちのいずれか2個は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R³及びR⁴は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR'SO₂R''''、-SO₂NR'R''''、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''''、-C(O)NR'R''''、-SO₂R''''、-NR'R''''、-NR'C(O)NR''R''''、-NR'C(NCN)NR''R''''、-OR'、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R⁴及びR⁵は、それぞれ独立に、水素又はC₁～C₆アルキルを表し；或いは

R⁴及びR⁵は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR'SO₂R''''、-SO₂NR'R''''、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''''、-C(O)NR'R''''、-SO₂R''''、-NR'R''''、-NR'C(O)NR''R''''、-NR'C(NCN)NR''R''''、-OR'、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された

1個～3個の基によって任意選択で置換されており；

R⁶ は、トリフルオロメチル、及びC₁～C₁₀アルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR'¹SO₂R''、-SO₂NR'¹R''、-C(O)R'¹、-C(O)OR'¹、-OC(O)R'¹、-NR'¹C(O)OR''、-NR'¹C(O)R''、-C(O)NR'¹R''、-SO₂R''、-NR'¹R'¹、-NR'¹C(O)NR''R''、-NR'¹C(NCN)NR''R''、-OR'¹、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

R⁷ は、水素、及びC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-C(O)R³、-C(O)OR³、-OC(O)R³、-NR⁴C(O)OR⁶、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)NR³R⁴、-OR³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

Aは、-C(O)OR³又は-C(O)NR⁴OR³から選択されており；

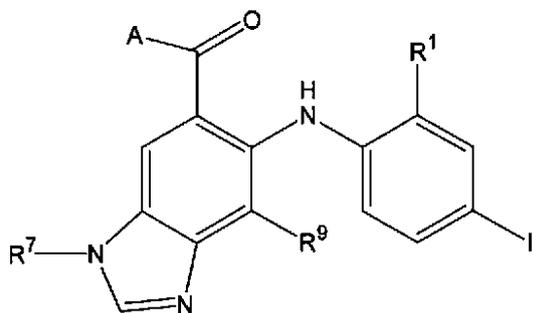
mは、0、1、2、3、4、又は5であり；

jは、1又は2である]。

【請求項4】

次式

【化4】



30

40

を有する、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R⁷ がC₁～C₁₀アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～C₇シクロアルキルアルキル、C₃～C₇ヘテロシクロアルキル、又はC₃～C₇ヘテロシクロアルキルアルキルであり、このそれぞれが、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-C(O)R³、-C(O)OR³、-OC(O)R³、-SO₂R⁶、-NR⁴C(O)OR⁶、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)NR³R⁴、-OR³、アリール、

50

ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1～3個の基によって任意選択で置換されていてよく、

R⁹ が水素又はハロゲンであり；

R¹ が低級アルキル又はハロゲンである、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R⁹ がフルオロである、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

R¹ がメチル又はクロロである、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

A が - C (O) N R⁴ O R³ である、請求項5記載の化合物。

10

【請求項9】

R⁷ が C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、又はC₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルアルキルであり、これらはそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、- N R⁴ S O₂ R⁶、- S O₂ N R³ R⁴、- C (O) R³、- C (O) O R³、- O C (O) R³、- S O₂ R⁶、- N R⁴ C (O) O R⁶、- N R⁴ C (O) R³、- C (O) N R³ R⁴、- N R³ R⁴、- N R⁵ C (O) N R³ R⁴、- N R⁵ C (N C N) N R³ R⁴、- O R³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及び

20

ヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1～3個の基によって任意選択で置換されていてよく、

R⁹ が水素又はハロゲンであり、

R¹⁰ が水素であり、

W が - C (O) O R³ 又は - C (O) N R⁴ O R³ である、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

W が - C (O) N R⁴ O R³ である、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

R⁷ が C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、又はC₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルアルキルであり、これらはそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、- N R⁴ S O₂ R⁶、- S O₂ N R³ R⁴、- C (O) R³、- C (O) O R³、- O C (O) R³、- S O₂ R⁶、- N R⁴ C (O) O R⁶、- N R⁴ C (O) R³、- C (O) N R³ R⁴、- N R³ R⁴、- N R⁵ C (O) N R³ R⁴、- N R⁵ C (N C N) N R³ R⁴、- O R³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及び

30

ヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1～3個の基によって任意選択で置換されていてよく、

R⁹ が水素又はハロゲンであり、

R¹⁰ が水素であり、

W が - C (O) O R³ 又は - C (O) N R⁴ O R³ である、請求項2記載の化合物。

40

【請求項12】

W が - C (O) N R⁴ O R³ である、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

7 - フルオロ - 6 - (4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (2 - メトキシ - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - ア

50

ミド、

3 - (4 - クロロ - ブチル) - 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - ブチル] - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド、

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (2 - メタン スルホニル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (2 - メタン スルホニル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド、及び

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 記載の化合物と薬剤として許容される担体とを含む組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 3 記載の化合物と薬剤として許容される担体とを含む組成物。

【請求項 1 6】

哺乳動物において MEK 活性を阻害する方法であって、前記哺乳動物に請求項 1 記載の化合物を有効量投与することを含む、方法。

【請求項 1 7】

哺乳動物の癌を治療する方法であって、前記哺乳動物に請求項 1 記載の化合物を有効量投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における癌や炎症などの過剰増殖性疾患の治療に有用な一連のアルキル化された (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (4 - ヨード - フェニル) - アミン誘導体に関する。本発明はまた、哺乳動物、特にヒトにおける過剰増殖性疾患の治療にこの種の化合物を使用する方法、並びにこの種の化合物を含有する薬剤組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

増殖因子受容体及びプロテインキナーゼによる細胞のシグナル伝達は、細胞の成長、増殖、及び分化の重要な調節因子である。正常な細胞増殖では、増殖因子 (すなわち、PDGF 又は EGF 他) は、受容体の活性化によって、MAPキナーゼ経路を活性化する。正常かつ制御されていない細胞増殖に関与する、最も重要であり最もよく分かっている MAPキナーゼ経路の 1 つは、Ras / Raf キナーゼ経路である。活性のある GTP 結合型 Ras は、Raf を活性化し、間接的にリン酸化するようになる。次いで Raf が、MEK 1 及び MEK 2 の 2 個のセリン残基 (MEK 1 の S 2 1 8 及び S 2 2 2、MEK 2 の S

10

20

30

40

50

222及びS226)をリン酸化する(Ahnら、Methods in Enzymology 2001年、第332巻、417~431ページ)。次いで、活性化されたMEKが、その知られている唯一の基質であるMAPキナーゼ、すなわちERK1及びERK2をリン酸化する。MEKによるERKのリン酸化は、ERK1ではY204及びT202で、ERK2ではY185及びT183で起こる(Ahnら、Methods in Enzymology 2001年、第332巻、417~431ページ)。リン酸化されたERKは二量体化され、次いで核に移行し、そこに集まる(Khokhlatchevら、Cell 1998年、第93巻、605~615ページ)。ERKは、核内で、核移行、シグナル伝達、DNA修復、ヌクレオソームの構築及び移行、mRNAのプロセッシング及び翻訳を含むがこれに限らない、重要な細胞機能に関与している(Ahnら、Molecular Cell 2000年、第6巻、1343~1354ページ)。全体として、細胞が増殖因子による処理を受けると、ERK1及びERK2が活性化され、それによって増殖するようになり、場合によっては分化がもたらされる(Lewisら、Adv. Cancer Res. 1998年、第74巻、49~139ページ)。

10

20

30

40

50

【0003】

増殖性疾患では、遺伝子の突然変異、及び/又はERKキナーゼ経路に関与する増殖因子レセプター、下流のシグナル伝達タンパク質、若しくはプロテインキナーゼの過剰発現が、制御されない細胞増殖、ついには腫瘍の形成をもたらす。例えば、ある種の癌は、増殖因子の連続的な産生のために、この経路が絶え間なく活性化されるようになる突然変異を含む。他の突然変異は、活性化されたGTP結合型Ras複合体の非活性化に欠陥をもたらすことがあり、これもMAPキナーゼ経路を活性化させることになる。突然変異した発癌性の形のRasは、大腸癌の50%、膵臓癌の>90%のほか、他の多くの種類の癌で見出される(Kohlら、Science 1993年、第260巻、1834~1837ページ)。最近では、悪性黒色腫の60%以上でbRaf突然変異が同定されている(Davies, H.ら、Nature 2002年、第417巻、949~954ページ)。このようなbRafの突然変異は、MAPキナーゼカスケードを常時活性化型にする。原発腫瘍サンプルと細胞系の研究も、膵臓癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、及び腎臓癌で、MAPキナーゼ経路が構成的若しくは過剰に活性化されることを示している(Hoshino, R.ら、Oncogene 1999年、第18巻、813~822ページ)。したがって、癌と、遺伝子の突然変異のために起こる過剰に活性化されたMAPキナーゼ経路とは強い相関がある。

【0004】

MAPキナーゼカスケードの構成的若しくは過剰な活性化は、細胞の増殖及び分化において中心的な役割を担うので、過剰増殖性疾患ではこの経路の阻害が有益であると考えられている。MEKは、Ras及びRafの下流にあるので、この経路に欠かせない役者である。加えて、MEKによるリン酸化のための既知の基質が、MAPキナーゼであるERK1及び2だけであるので、MEKは、魅力的な治療ターゲットである。MEKの阻害は、いくつかの研究で、潜在的に治療利益を有することが示されている。例えば、低分子のMEK阻害剤は、ヌードマウスの異種移植片においてヒト腫瘍の増殖を抑制し(Sebolt-Leopoldら、Nature-Medicine 1999年、第5巻(7)、810~816ページ; Trachetら、AACR 2002年4月6~10日、Poster #5426; Tecle, H., IBC第2回International Conference of Protein Kinases, 2002年9月9~10日)、動物において静的な異痛症をブロックし(2001年1月25日に公開のWO01/05390)、急性骨髄性白血病細胞の増殖を抑制する(Milellaら、J Clin Invest 2001年、第108巻(6)、851~859ページ)ことがわかっている。

【0005】

低分子のMEK阻害剤が開示されている。この数年で少なくとも次の13件の特許出願が発生している。すなわち、1995年1月24日出願のUS5,525,625、19

98年10月8日出願のWO98/43960、1999年1月14日出願のWO99/01421、1999年1月14日出願のWO99/01426、2000年7月20日出願のWO00/41505、2000年7月20日出願のWO00/42002、2000年7月20日公開のWO00/42003、2000年7月20日公開のWO00/41994、2000年7月20日に公開されたWO00/42022、2000年7月20日公開のWO00/42029、2000年11月16日公開のWO00/68201、2001年9月20日公開のWO01/68619、及び2002年1月24日公開のWO02/06213。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

【0006】

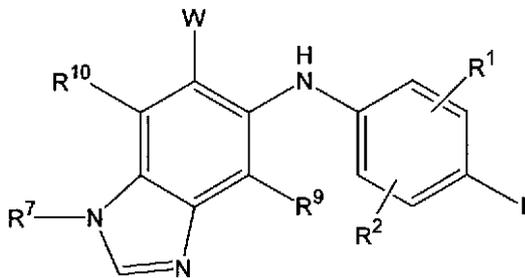
本発明は、過剰増殖性疾患の治療に有用な、式Iのアルキル化された(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-ヨード-フェニル)-アミン化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びプロドラッグを提供する。詳細には、本発明は、MEK阻害剤として働く式Iの化合物に関する。また、式Iの化合物を含有する製剤、並びにその化合物を使用してその必要のある患者を治療する方法も提供する。さらに、式Iの阻害化合物を調製するための方法を記載している。

【0007】

したがって、本発明は、次式Iの化合物、

【化1】

20



I

30

並びに薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、及び溶媒和化合物

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^9 、及び R^{10} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-O(CR^4R^5)_m$ -アリール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -アリール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロシクリル、及び $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、

40

各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)O$

50

R^6 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており、

R^3 は、水素、トリフルオロメチル、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SR''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R'''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

10

R' 、 R'' 、及び R''' は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルからそれぞれ独立に選択されており；

R'''' は、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、及びアリールアルキルから選択されており；或いは

20

R' 、 R'' 、 R''' 、又は R'''' のうちのいずれか2個は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R^3 及び R^4 は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''''$ 、 $-C(O)NR'R''''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；或いは

30

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；或いは

R^4 及び R^5 は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリール環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''''$ 、 $-C(O)R''''$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''''$ 、 $-C(O)NR'R''''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；

40

R^6 は、トリフルオロメチル、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ト

50

リフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^2R^3$ 、 $-NR^1C(NCN)NR^2R^3$ 、 $-OR^1$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

R^7 は、水素、及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

Wは、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^4OR^3$ 、 $-C(O)R^4OR^3$ 、 $-C(O)(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-C(O)$ (アリール)、 $-C(O)$ (ヘテロアリール)、及び $-C(O)$ (ヘテロシクリル)から選択され、これらはそれぞれ、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^2$ 、及び $-NR^3R^4$ 及び $-OR^3$ からそれぞれ独立に選択された1又は2個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、及び $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルからそれぞれ独立に選択された1～5個の基によって任意選択で置換されており；

mは、0、1、2、3、4、又は5であり；

jは、1又は2である]。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明に含まれる新規な化合物は、上記の一般式Iによって描かれるもの、並びに薬剤として許容されるその塩及びプロドラッグである。

【0009】

本発明は、 R^7 が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1～3個の基によって任意選択で置換されていてよい式Iの化合物も提供する。

【0010】

本発明は、 R^9 が水素又はハロゲンであり、 R^{10} が水素である式Iの化合物も提供する。

【0011】

本発明は、Wが $-C(O)OR^3$ 又は $-C(O)NR^4OR^3$ である式Iの化合物も提供する。

【0012】

10

20

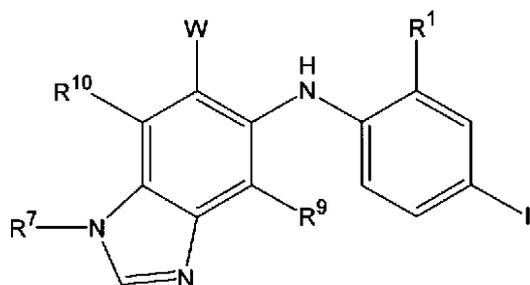
30

40

50

本発明は、W、 R^1 、 R^7 、 R^9 、及び R^{10} が、式Iについて上で規定したとおりである次式IIの化合物

【化2】



II

10

も提供する。

【0013】

本発明は、 R^7 が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1~3個の基によって任意選択で置換されていてよい式IIの化合物も提供する。

20

【0014】

本発明は、 R^9 が水素又はハロゲンであり、 R^{10} が水素である式IIの化合物も提供する。

30

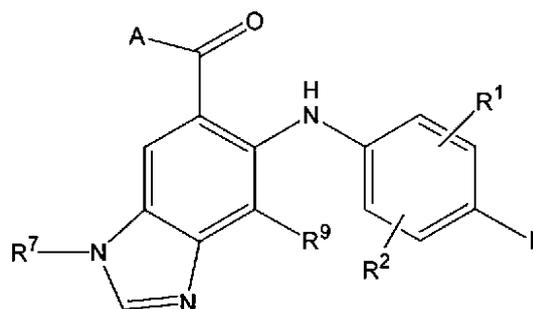
【0015】

本発明は、Wが $-C(O)OR^3$ 又は $-C(O)NR^4OR^3$ である式IIの化合物も提供する。

【0016】

本発明は、 R^1 、 R^2 、 R^7 、及び R^9 が式Iについて上で規定したとおりであり、Aが $-OR^3$ 又は $-NR^4C(O)R^3$ であり、 R^3 及び R^4 が式Iについて上で規定したとおりである次式IIIの化合物

【化3】



III

40

50

も提供する。

【0017】

本発明は、 R^7 が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4$ 、 SO_2R^6 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1~3個の基によって任意選択で置換されていてよい式IIIの化合物も提供する。

【0018】

本発明は、 R^9 が水素又はハロゲンである式IIIの化合物も提供する。

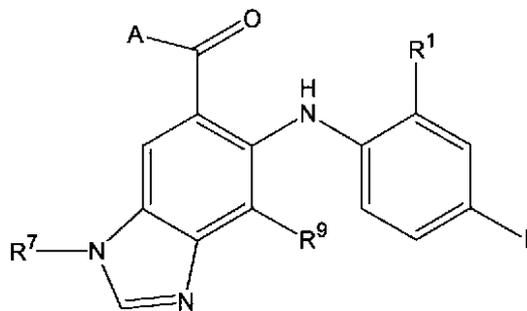
【0019】

本発明は、 A が $-OR^3$ であるとき、 R^3 が水素又は低級アルキルであり、 A が $-NR^4OR^3$ であるとき、 R^4 が水素である式IIIの化合物も提供する。

【0020】

本発明は、 R^1 、 R^2 、 R^7 、及び R^9 が、式Iについて上で規定したとおりであり、 A が $-OR^3$ 又は $-NR^4C(O)R^3$ であり、 R^3 及び R^4 が式Iについて上で規定したとおりである次式IIIaの化合物

【化4】



IIIa

も提供する。

【0021】

本発明は、 R^7 が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4$ 、 SO_2R^6 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1~3個の基によって任意選択で置換されていてよい式IIIaの化合物も提供する。

【0022】

本発明は、 R^9 が水素又はハロゲンである式IIIaの化合物も提供する。

【0023】

本発明は、 A が $-OR^3$ であるとき R^3 が水素又は低級アルキルであり、 A が $-NR^4$

C(O)R³ であるとき R⁴ が水素である式 I I I a の化合物も提供する。

【0024】

特に定めない限り、この明細書中では以下の用語の定義付けを用いる。

【0025】

「C₁ ~ C₁₀ アルキル」、「アルキル」、及び「低級アルキル」とは、本発明では、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチル、ヘプチル、オクチルなど、1~10個の炭素原子を有する線状又は分子鎖状のアルキル基を意味する。好ましいアルキル基は、C₁ ~ C₆ アルキルである。より好ましいアルキル基は、C₁ ~ C₃ アルキルである。

10

【0026】

「C₂ ~ C₁₀ アルケニル」、「低級アルケニル」、及び「アルケニル」とは、2~10個の炭素原子と少なくとも1個の二重結合とを有する線状及び分子状の炭化水素基を意味し、これには、エテニル、プロベニル、1-ブタ-3-エニル、1-ペント-3-エニル、1-ヘキサ-5-エニルなどが含まれる。最も好ましいものは、3~5個の炭素原子を有する低級アルケニルである。

【0027】

「C₂ ~ C₁₀ アルキニル」、「低級アルキニル」、及び「アルキニル」とは、2~10個の炭素原子と少なくとも1種の三重結合とを有する線状及び分枝状の炭化水素基を意味し、これには、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが含まれる。

20

【0028】

用語「ハロゲン」とは、本発明では、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素を意味する。

【0029】

「アリール」とは、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリール、及びヒドロキシによって任意選択で一、二、若しくは三置換されている、少なくとも1個が芳香族である単環（例えばフェニル）、多環（例えばビフェニル）、又は縮合多環（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、ナフチル）を有する芳香族炭素環基を意味する。

【0030】

「ヘテロアリール」とは、5、6、若しくは7員環からなる1種又は複数の芳香族環系を意味し、これには、窒素、酸素、又は硫黄から選択された少なくとも1個かつ最多で4個のヘテロ原子を含む5~10個の原子からなる縮合環系（そのうちの少なくとも1個が芳香族である）が含まれる。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インドラゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。スピロ部分も本発明の範囲内に含まれる。ヘテロアリール基は、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヒドロキシによって任意選択で一、二、若しくは三置換されている。

30

40

【0031】

本明細書では、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「シクロアルキル」、又は「C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル」とは、3個~10個の炭素原子を有する飽和炭素環基を指す。シクロアルキルは、単環式でも、多環式縮合系でもよく、芳香族の環に縮合してよい。そのような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキル基は、本明細書では、非置換であるか、又は指定

50

のとおりに1箇所又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えば、そのようなシクロアルキル基は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、又はジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルによって任意選択で置換されていてよい。

【0032】

「炭素環」又は「ヘテロシクリル」とは、5、6、若しくは7員環からなる1種又は複数の炭素環系を意味し、これには、窒素、酸素、又は硫黄から選択された少なくとも1個かつ最多で4個のヘテロ原子を含み、但し、その基の環が、2個の隣接するO又はS原子を含まない、4~10個の原子からなる縮合環系が含まれる。縮合系は、芳香族基に縮合した複素環としてよい。好ましい複素環には、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフ
ラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリル、及びキノリジニルが含まれるがこれに限らない。スピロ部分もこの規定の範囲に含まれる。前述の基は、上で挙げたその基から誘導される限り、それが可能であれば、Cに結合していても、Nに結合していてもよい。例えば、ピロールから誘導された基は、ピロール-1-イル(N結合型)でもピロール-3-イル(C結合型)でもよい。また、イミダゾールから誘導された基は、イミダゾール-1-イル(N結合型)でも、イミダゾール-3-イル(C結合型)でもよい。2個の環上炭素原子がオキソ(=O)部分で置換されている複素環基の例は、1,1-ジオキソ-チオモルオリニルである。複素環基は、本明細書では、非置換であるか、又は指定のとおりに1箇所又は
複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えば、そのような複素環基は、例えば $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、又はジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルによっ
て任意選択で置換されていてよい。

【0033】

用語「アリアルアルキル」とは、(上で規定したような)1個又は複数のアリアル部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいアリアルアルキル基は、アリアル- $C_1 \sim 3$ -アルキルである。例には、ベンジル、フェニルエチルなどが含まれる。

【0034】

用語「ヘテロアリアルアルキル」とは、(上で規定したような)ヘテロアリアル部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいヘテロアリアルアルキル基は、5若しくは6員ヘテロアリアル- $C_1 \sim 3$ -アルキルである。例には、オキサゾリルメチル、ピリジルエチルなどが含まれる。

【0035】

用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、(上で規定したような)ヘテロシクリル部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいヘテロ

シクリルアルキル基は、5若しくは6員ヘテロシクリル - C₁ - ₃ - アルキルである。例には、テトラヒドロピラニルメチルが含まれる。

【0036】

用語「シクロアルキルアルキル」とは、(上で規定したような)シクロアルキル部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいヘテロシクリル基は、5若しくは6員シクロアルキル - C₁ - ₃ - アルキルである。例には、シクロプロピルメチルが含まれる。

【0037】

用語「Me」はメチルを意味し、「Et」はエチルを意味し、「Bu」はブチル、「Ac」はアセチルを意味する。

10

【0038】

本明細書では、別段の指示がない限り、語句「薬剤として許容される塩」には、本発明の化合物中に存在してよい酸性及び塩基性の基の塩が含まれる。本来塩基性である本発明の化合物は、様々な無機酸及び有機酸と広範な種類の塩を形成することができる。こうした本発明の塩基性化合物の薬剤として許容される酸の付加塩の調製に使用してよい酸は、非毒性の酸の付加塩、すなわち、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、カムシル酸塩 (camsylate)、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩 (estolate)、エシル酸塩 (esylate)、エチルコハク酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸 (hexylresorcinate)、ヒドラバミン酸、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩 (napsylate)、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート、トリエトヨウ化物 (triethiodode)、及び吉草酸塩など、薬剤として許容されるアニオンを含む塩を形成するものである。本発明の単一の化合物は、1種を超える酸性若しくは塩基性部分を含んでよいので、本発明の化合物は、単一の化合物中に単塩、二重塩、又は三重塩を含んでよい。

20

30

【0039】

本発明の化合物中に酸性部分がある場合では、本発明の化合物を塩基性化合物、特に無機塩基で処理して塩を形成することができる。好ましい無機塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、バリウム、カルシウムなどのアルカリ金属及びアルカリ土類金属で形成されたものである。好ましい有機塩基の塩には、例えば、アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジル-エチレンジアミンなどの塩が含まれる。酸性部分の他の塩には、例えば、プロカイン、キニン、及びN-メチルグルコサミンで形成された塩に加え、グリシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルグリシン、リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸で形成された塩を含めることができる。特に好ましい塩は、本発明の化合物のナトリウム若しくはカリウム塩である。

40

【0040】

塩基性部分については、本発明の化合物を酸性化合物で処理して塩を形成する。この種類の好ましい無機の塩には、例えば、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などを含めることができる。この種類の好ましい有機の塩には、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、パルミチン酸、コール酸、パモ酸、粘液酸、D-グルタミン酸、D-樟脳酸、グルタル酸、グリコール酸、フタル酸、酒石酸、ラウリン酸、ステアリン酸、サリチル酸、メタンズルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンズルホン酸、ソルビン酸、puric(プリン)酸、安息香酸、コハク酸などの有機酸で形成された塩を含めることができる。この種類の特に好ましい塩

50

は、本発明の化合物の塩酸塩又は硫酸塩である。

【0041】

本発明の化合物では、 $(CR^4R^5)_m$ や $(CR^4R^5)_t$ などの用語を用いる場合、 R^4 及び R^5 は、 m 又は t の 1 を上回るそれぞれの繰返しに応じて様々となる。例えば、 m 又は t が 2 である場合、用語 $(CR^4R^5)_m$ 又は $(CR^4R^5)_t$ は、 $-CH_2CH_2-$ 若しくは $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、或いは R^4 及び R^5 の規定の範囲に入る任意の数字の同様部分と等しい。

【0042】

本発明のある化合物は、不斉中心をもつことがあり、したがって異なる鏡像異性の形で存在することがある。本発明の化合物の光学異性体及び立体異性体、並びにその混合物はすべて、本発明の範囲内にあるとみなす。本発明の化合物に関して、本発明は、ラセミ化合物、1種又は複数の鏡像異性体の形、1種又は複数のジアステレオ異性体の形、或いはこれらの混合物の使用を含む。本発明の化合物は、互変異性体として存在することもある。本発明は、そのようなすべての互変異性体及びその混合物の使用に関する。

10

【0043】

本発明は、1個又は複数の原子が、自然界で通常見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されていること以外は本発明で列挙したものと同一である、同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体の例には、それぞれ 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl など、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体が含まれる。本発明の化合物、そのプロドラッグ、並びに前述の同位体及び/又は他原子の他の同位体を含む前記化合物又は前記プロドラッグの薬剤として許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識化合物のあるもの、例えば、 3H や ^{14}C などの放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び/又は基質の組織分布アッセイにおいて有用である。3重水素、すなわち 3H 同位体と炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、その調製のしやすさと検出性から特に好ましい。さらに、重水素、すなわち 2H などのより重い同位体で置換すると、代謝安定性がより高いために生じる治療利益を得ることができ、例えば、*in vivo* 半減期を延長し、又は投与必要量を低減することができ、したがって、ある種の状況で特に好ましいことがある。本発明の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識試薬を使用して、以下のスキーム及び/又は実施例及び調製例に記載の手順を実施することによって調製できる。

20

30

【0044】

本発明は、含有する薬剤組成物、並びに本発明の化合物のプロドラッグを投与することによる増殖性障害又は異常な細胞増殖の治療方法も含む。拘束されていないアミノ、アミド、ヒドロキシ、又はカルボキシル基を有する本発明の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグには、アミノ酸残基、又は2個以上(例えば、2個、3個、4個)のアミノ酸残基からなるポリペプチド鎖が、本発明の化合物の拘束されていないアミノ、ヒドロキシ、又はカルボン酸基に、アミド結合又はエステル結合によって共有結合している化合物が含まれる。アミノ酸残基には、それだけに限らないが、一般に3文字表記で示される天然に存在する20種のアミノ酸に加え、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン(*demoscine*)、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、アラニン、アミノ酪酸、シルツリン(*cirtulline*)、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンが含まれる。追加の種類のプロドラッグも含む。例えば、非拘束のカルボキシル基を、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化することができる。Advanced Drug Delivery Reviews 1996年、第19巻、115ページに概略が述べられているように、ヘミコハク酸エステル、リン酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステル、及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルが含まれるがこれに限らない基を使用して、非拘束のヒドロキシ基を誘導体化することができる。ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバマートプロドラ

40

50

ッグも含み、ヒドロキシ基のカルボナートプロドラッグ、スルホン酸エステル、及び硫酸エステルも含む。ヒドロキシ基の(アシルオキシ)メチル及び(アシルオキシ)エチルエステルとしての誘導体化であって、アシル基が、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基が含まれるがこれに限らない基によって任意選択で置換されたアルキルエステルでよいもの、或いはアシル基が上述のようにアミノ酸エステルである例も含む。この種類のプロドラッグは、J. Med. Chem. 1996年、第39巻、10ページに記載されている。非拘束のアミンも、アミド、スルホンアミド、又はホスホンアミドとして誘導体化することができる。これらのプロドラッグ部分にはすべて、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基を含むがそれだけに限らない基が組み込まれていてよい。

【0045】

10

構造に結合する置換基を規定するのに2種以上の基を連続して用いる場合、最初に示した基を末端とみなし、最後に示した基が問題の構造に結合するものとみなすことは理解されよう。したがって、例えば、基アリーラルキルは、アルキル基によって問題の構造に結合している。

【0046】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物の過剰増殖性障害を治療するための薬剤組成物に関する。一実施形態では、前記薬剤組成物は、脳、肺、扁平細胞、膀胱、胃、膵臓、乳房、頭、首、腎臓(renal)、腎臓(kidney)、卵巣、前立腺、直腸結腸、食道、精巣、婦人科、又は甲状腺の癌などの癌治療向けである。別の実施形態では、前記薬剤組成物は、皮膚の良性過形成(例えば乾癬)、再狭窄、前立腺(例えば、良性前立腺肥大症(BPH))など、癌性でない過剰増殖性障害の治療向けである。

20

【0047】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物の膵炎若しくは腎疾患(増殖性系球体腎炎及び糖尿病性腎疾患を含む)、又は痛みを治療するための薬剤組成物に関する。

【0048】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物における胚盤胞の着床を妨害するための薬剤組成物に関する。

30

【0049】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物の脈管形成又は血管新生に関する疾患を治療するための薬剤組成物に関する。一実施形態では、前記薬剤組成物は、腫瘍血管新生;リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症などの慢性炎症性疾患;乾癬、湿疹、強皮症などの皮膚疾患;糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑病変、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、並びに卵巣、乳房、肺、膵臓、前立腺、大腸、及び類表皮の癌からなる群から選択された疾患の治療向けである。

40

【0050】

本発明はまた、哺乳動物の過剰増殖性障害の治療方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。一実施形態では、前記方法は、脳、肺、扁平細胞、膀胱、胃、膵臓、乳房、頭、首、腎臓(renal)、腎臓(kidney)、卵巣、前立腺、直腸結腸、食道、精巣、婦人科、又は甲状腺の癌などの癌治療に関する。別の実施形態では、前記方法は、皮膚の良性過形成(例えば乾癬)、再狭窄、前立腺(例えば、良性前立腺肥大症(BPH))など、癌性でない過剰増殖疾患の治療に関する。

【0051】

50

本発明はまた、哺乳動物の過剰増殖性障害の治療方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と組み合わせて、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入用抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期抑制剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節剤、抗ホルモン剤、血管新生抑制剤、及び抗アンドロゲン剤からなる群から選択された抗腫瘍剤を投与することを含む方法に関する。

【0052】

本発明はまた、哺乳動物の膵炎又は腎疾患又は痛みの治療方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。

10

【0053】

本発明はまた、哺乳動物における胚盤胞の着床を妨害する方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。

【0054】

本発明はまた、哺乳動物における脈管形成又は血管新生に関連した疾患の治療方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。一実施形態では、前記方法は、腫瘍血管新生、リウマチ様関節炎、アテローム性動脈硬化症、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患、乾癬、湿疹、強皮症などの皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑病変、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、並びに卵巣、乳房、肺、膵臓、前立腺、大腸、及び頬表皮の癌からなる群から選択された疾患の治療向けである。

20

【0055】

本発明の方法に従い、本発明の化合物、又は前記化合物の薬剤として許容される塩、プロドラッグ、及び水和物によって治療することのできる患者には、例えば、乾癬、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、BPH、肺癌、骨癌、CMMI、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚若しくは眼内の黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、大腸癌、乳癌、精巣癌、婦人科系の腫瘍（例えば、子宮肉腫、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌）、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌（例えば、甲状腺、副甲状腺、副腎の癌）、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性若しくは急性白血病、幼児期の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓若しくは尿道の癌（例えば、腎細胞癌、腎盂癌）、又は中枢神経系の新生物（例えば、原発性CNSリンパ腫、骨髄（spinal axis）腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫）であると診断された患者が含まれる。

30

【0056】

本発明はまた、哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制するための薬剤組成物であって、ある量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグをある量の化学療法薬との組合せで含み、前記化合物、塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグと前記化学療法薬の量が、全体として異常な細胞増殖を阻害するのに有効である組成物に関する。現在、数多くの化学療法薬が当業者に知られている。一実施形態では、化学療法薬は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入用抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期抑制剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節剤、抗ホルモン剤、血管新生抑制剤、及び抗アンドロゲン剤から選択される。

40

【0057】

本発明はさらに、哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制し、又は過剰増殖性障害を治療する方法であって、前記哺乳動物に、ある量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグを放射線療法との併用で投与することを含み、前記化合物、塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグの量が、放射線療法との併用で哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制し、又は過剰増殖性障害を治療するのに有効である方法に関する。放射線療法を施すための技術は、当業者に知られており、そうした技術を本明

50

細書に記載の併用療法で使用することができる。この併用における本発明の化合物の投与については、本明細書に記載のとおり決定してよい。

【0058】

本発明の化合物は、異常な細胞を死滅させ、かつ/又はその増殖を抑制する目的で、そのような細胞の放射線治療に対する感受性を高めることができると考えられる。したがって、本発明はさらに、哺乳動物の異常な細胞の放射線治療に対する感受性を高めるための方法であって、前記哺乳動物に、異常な細胞の放射線治療に対する感受性を高めるのに有効な量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。この方法における化合物、塩、若しくは溶媒和化合物の量は、本明細書に記載のそうした化合物の有効量を確かめるための手段に従って決定することができる。

10

【0059】

本発明はまた、哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制する方法及び薬剤組成物であって、ある量の本発明の化合物、薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和化合物、そのプロドラッグ、又はその同位体標識された誘導體と、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、及び抗増殖剤から選択された1種又は複数のある量の物質とを含むものに関する。

【0060】

MMP-2(マトリックスメタロプロテイナーゼ2)阻害剤、MMP-9(マトリックスメタロプロテイナーゼ9)阻害剤、COX-II(シクロオキシゲナーゼII)阻害剤などの抗血管新生剤は、本発明の化合物及び本明細書に記載の薬剤組成物と共に使用することができる。有用なCOX-II阻害剤の例には、CELEBREX(商標)(アレコキシブ)、バルデコキシブ、及びロフェコキシブが含まれる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼの例は、WO96/33172(1996年10月24日公開)、WO96/27583(1996年3月7日公開)、欧州特許出願第97304971.1号(1997年7月8日出願)、欧州特許出願第No.99308617.2号(1999年10月29日出願)、WO98/07697(1998年2月26日公開)、WO98/03516(1998年1月29日公開)、WO98/34918(1998年8月13日公開)、WO98/34915(1998年8月13日公開)、WO98/33768(1998年8月6日公開)、WO98/30566(1998年7月16日公開)、欧州特許公開第606,046号(1994年7月13日公開)、欧州特許公開第931,788号(1999年7月28日公開)、WO90/05719(1990年5月31日公開)、WO99/52910(1999年10月21日公開)、WO99/52889(1999年10月21日公開)、WO99/29667(1999年6月17日公開)、PCT国際出願第PCT/IB98/01113号(1998年7月21日出願)、ヨーロッパ特許出願第99302232.1号(1999年3月25日出願)、英国特許出願第9912961.1号(1999年6月3日出願)、米国特許仮出願第60/148,464号(1999年8月12日出願)、米国特許第5,863,949号(1999年1月26日発行)、米国特許第5,861,510号(1999年1月19日発行)、及び欧州特許公開第780,386号(1997年6月25日公開)に記載されており、これら特許はすべて、参照によりその全体を本明細書に援用する。好ましいMMP-2及びMMP-9阻害剤は、MMP-1を阻害する活性をほとんど又はまったくもたないものである。より好ましいものは、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ(すなわち、MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、及びMMP-13)よりもMMP-2及び/又はMMP-9を選択的に阻害するものである。

20

30

40

【0061】

本発明で有用なMMP阻害剤のいくつかの詳細な例は、AG-3340、RO32-3555、及びRS13-0830である。

【0062】

用語「異常な細胞増殖」及び「過剰増殖性障害」は、この出願中で交換可能に使用する

50

。

【0063】

「異常な細胞増殖」とは、本明細書では、別段の指示がない限り、正常な調節機構と無関係な細胞増殖（例えば、接触阻止性の喪失）を指す。これには、例えば、（１）突然変異したチロシンキナーゼの発現又はレセプター型チロシンキナーゼの過剰発現によって増殖する腫瘍細胞（腫瘍）、（２）チロシンキナーゼの異常な活性化が生じる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞、（３）レセプター型チロシンキナーゼによって増殖する任意の腫瘍、（４）セリン/スレオニンキナーゼの異常な活性化によって増殖する任意の腫瘍、及び（５）セリン/スレオニンキナーゼの異常な活性化が生じる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞の異常な増殖が含まれる。

10

【0064】

用語「治療する」とは、本明細書では、別段の指示がない限り、この用語を適用する障害若しくは状態、又はそのような障害若しくは状態の１種又は複数の症状を逆転させ、軽減し、その進行を阻止し、又は予防することを意味する。用語「治療」とは、本明細書では、別段の指示がない限り、治療する行為を指し、「治療する」は、直前で規定したとおりである。

【0065】

本発明に含まれる本発明のそれぞれの化合物には、実施例の化合物、並びに薬剤として許容されるその酸若しくは塩基の付加塩又はそのプロドラッグが含まれるがこれに限らない。

20

【0066】

以下に示す実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するものであり、決して本明細書の範囲又は特許請求の範囲を限定するものでない。

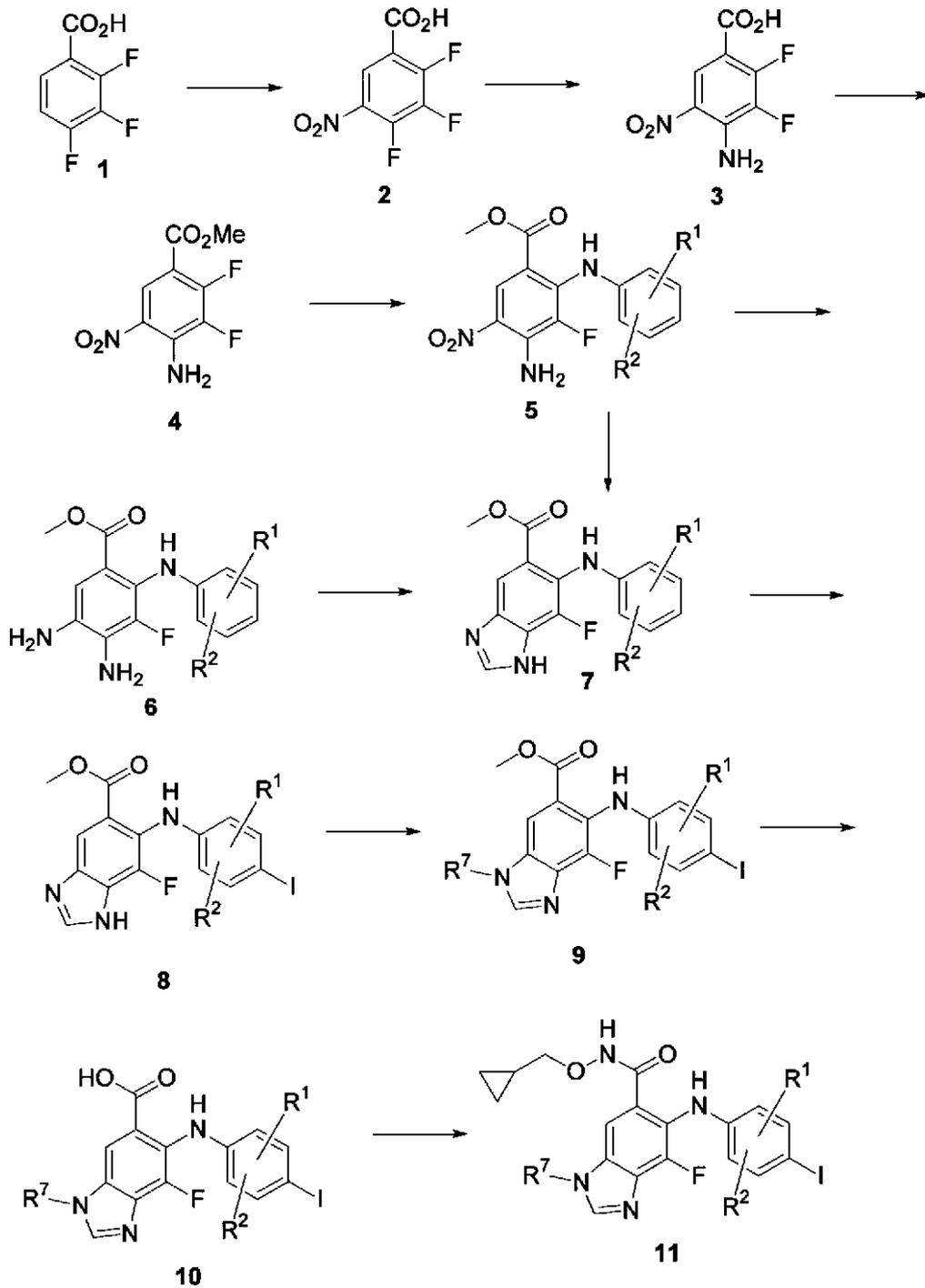
【0067】

本発明の化合物の調製をスキーム１～３で図示する。

【0068】

【化5】

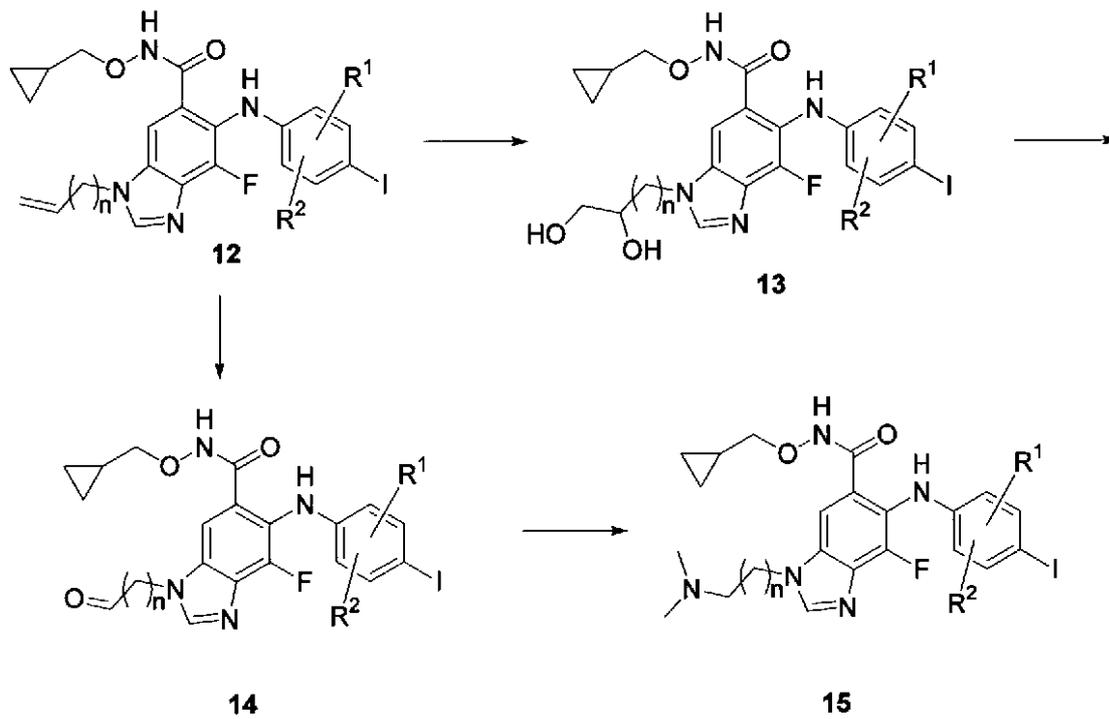
スキーム1 - Nアルキルヨード



【0069】

【化6】

スキーム 2-Nアミノアルキルヨード



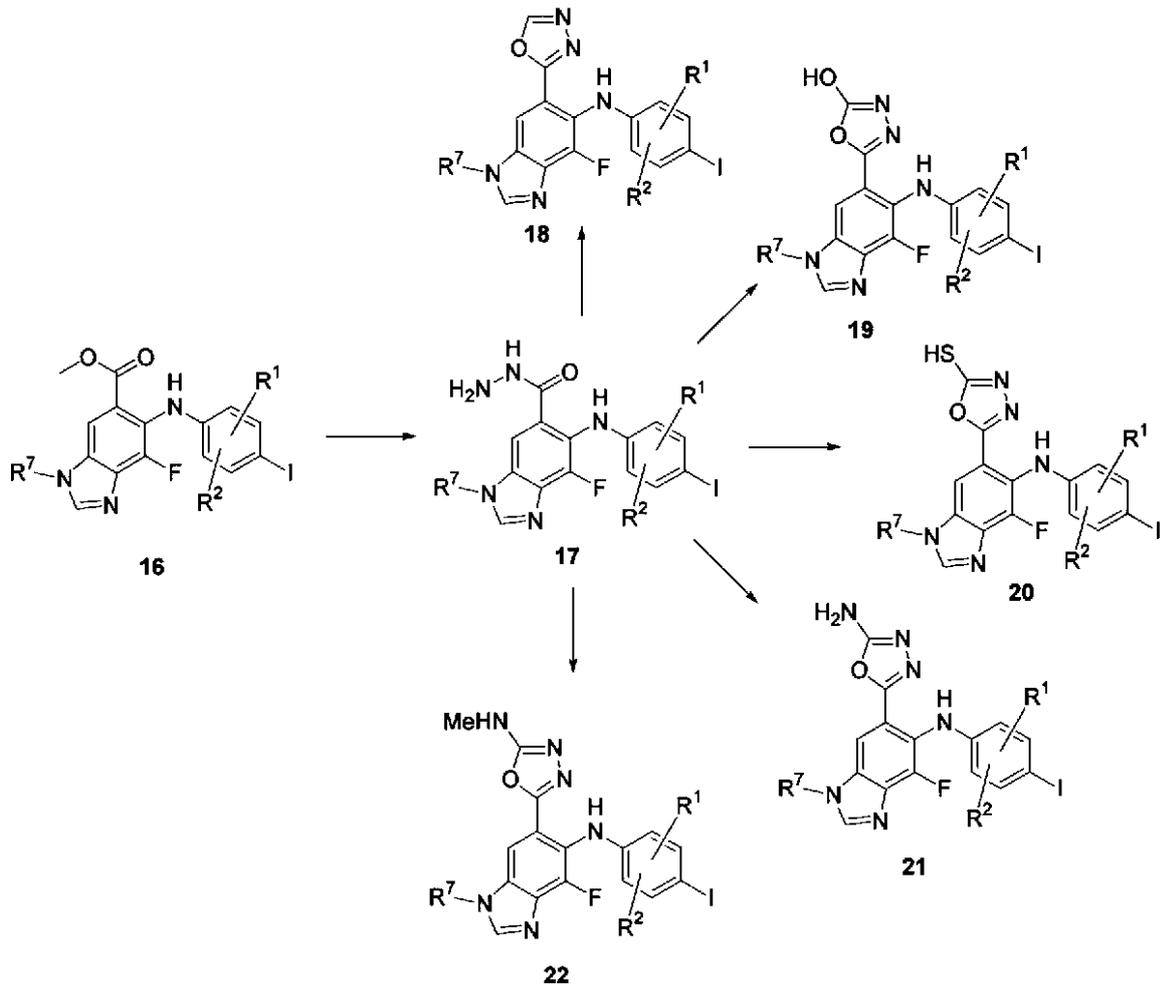
10

20

【0070】

【化7】

スキーム3-複素環-オキサジアゾール例



【0071】

本発明の化合物の一部を調製するために参照することのできる一般の合成方法は、PCT公開された出願第WO00/42022号(2000年7月20日公開)に示されている。前述の特許出願の全体を参照により本明細書に援用する。

【0072】

以下に示す実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するものであり、決して本明細書の範囲又は特許請求の範囲を限定するものではない。

【0073】

本発明の化合物の調製は、スキーム1~3で図示している。

【0074】

スキーム1は、本発明の化合物の合成を図示している。ステップ1では、標準の条件、好ましくは H_2SO_4 中発煙硝酸を使用して、酸をニトロ化する。ステップ2では、フッ化物を室温の水中で NH_4OH によって置換した後、濃鉍酸を用いてpH0付近に慎重に酸性化して、アニリンを調製する。ステップ3では、フィッシャーのエステル化($MeOH$ 、 H_2SO_4)、並びに $PhMe/MeOH$ 若しくは $THF/MeOH$ のような適切な有機溶媒中での $TMSCl/N_2$ との反応を含むがこれに限らない標準の方法によって、エステルを調製する。ステップ4では、そのエステルを、単独又はキシレンのような有機溶媒中の適切な過剰のアニリンと共に加熱(60~200)して、ジアニリノ誘導体を調製する。例えば、 $R^1 = Me$ であり、 $R^2 = H$ であるとき、好ましい方法は、エステルと10当量のキシレン中アニリンを、反応が完了するまで還流させながら攪拌する。ステッ

40

50

プ5では、 H_2 と、 $EtOH$ 若しくは THF のような有機溶媒中の Pd/C 若しくは $Pd(OH)_2/C$ 若しくはラネーニッケル、 $AcOH$ 中 Fe 、 $AcOH$ 中 Zn 若しくは Zn 、 $MeOH$ 中 NH_4Cl (水性)を含むがこれに限らない標準の還元条件によって、ニトロアレーンを還元し、ジアミンを生成する。ステップ6では、そのジアミンを、単独のギ酸、又は $EtOH$ のような適切な溶媒中の酢酸ホルムアミジンと共に加熱して環化する。或いは、 R_1 又は R_2 がハロゲンでないとき、ギ酸中で $Pd(OH)_2/C$ 、又は Pd/C のような他のパラジウム源と共に加熱して、ニトロアレーンを直接ステップ7のベンズイミダゾールに変換することができる。ステップ8では、 THF や $MeOH$ のような有機溶媒中の NIS 及び $pTsOH$ 又は $AcOH$ 中のベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨウ化物及び $ZnCl_2$ を含むがこれに限らない標準の方法によって、ハロゲン化物を組み込むことができる。ステップ9では、ベンズイミダゾールをアルキル化して、 $N1$ 生成物と $N3$ 生成物のほぼ当量の混合物を得るが、この混合物は、例えばクロマトグラフィーや摩砕を含む標準の技術によって分離することができる。アルキル化は、ハロゲン化アルキルのようなアルキル化剤と、 NaH 、若しくは DMF や THF のような適切な有機溶媒中の K_2CO_3 のような塩基を $0 \sim 80$ の範囲の温度で使用して実施する。 R^7 は、以下に例示するように、当業者に知られている様々な合成方法によってさらに変更することができる。ステップ10では、エステルを標準のけん化法によって加水分解する。次いで、 $EDCI$ 、 $HOBt$ 、若しくは $PyBOP$ と、 DMF 、 THF 、若しくは塩化メチレンのような適切な有機溶媒中の適切なヒドロキシルアミンを含むがこれに限らない標準の結合手順によって、酸をステップ11の所望のヒドロキサム酸エステルに変換する。

10

20

【0075】

スキーム2には、 $N3$ アルキルアミノベンズイミダゾール誘導体の調製を図示している。ステップ1では、適切な溶媒中の OsO_4 、又は $KMnO_4$ 若しくは I_2 のような適切な酸化剤、 $AgOAc$ 、 $AcOH$ 、水を使用して、 $N3$ アルキル化ベンズイミダゾールヒドロキサム酸エステルの末端アルケンをジヒドロキシル化する。次いで、ステップ2では、適切な二相混合物中の $NaIO_4$ 又は $Pb(OAc)_4$ によってジオールをさらに酸化させて、アルデヒドを得る。或いは(ステップ3)、オゾン/ Me_2S 、 $NaIO_4/OsO_4$ 、又は $KMnO_4$ を含むがこれに限らない標準の方法によって、アルケンを直接にアルデヒドに変換することもできる。ステップ4では、塩化メチレン、アセトニトリル、 THF などの適切な溶媒中の、 $AcOH$ を加えたか、又は加えない $Na(CN)BH_3$ 、 $Na(OAc)_3BH$ 、 $NMe_4BH(OAc)_3$ などの標準の方法を使用する還元アミノ化によって、アミンを調製する。好ましい還元アミノ化は、室温の $MeCN$ 中で、アルデヒドをアミン、 $Me_4NBH(OAc)_3$ 、及び酢酸で処理するものである。

30

40

【0076】

スキーム3は、 W が複素環である本発明の化合物の調製を図示している。ステップ1では、メチルエステルを、 $50 \sim 100$ の温度の、 $EtOH$ のような適切な溶媒中でヒドラジドと共に攪拌して、ヒドラジドに変換する。次いで、適切な試薬を用い環化して、所望の複素環誘導体を調製する。オキサジアゾール18については、温度を上昇させた($50 \sim 100$)、 $EtOH$ のような適切な有機溶媒中で、ヒドラジドをオルトギ酸トリエチルのようなオルトギ酸エステル、及び $pTsOH$ のような酸触媒で処理する。ヒドロキシオキサジアゾール19については、温度が $50 \sim 120$ の範囲の、トルエンのような適切な有機溶媒中で、ホスゲン、又はトリホスゲンやカルボニルジイミダゾールのようなホスゲン相当物を用い、ヒドラジドを環化することができる。メルカプトオキサジアゾール20は、温度を上昇させた($50 \sim 100$)、 $EtOH$ のような適切な有機溶媒中で、二硫化炭素、さらに KOH のような塩基と反応させて調製することができる。アミノオキサジアゾール21は、ジオキサンと水のような、室温の適切な二相性溶媒系中で、 $BrCN$ 、及び $NaHCO_3$ のような塩基と反応させて生成することができる。最後に、置換アミノオキサジアゾール22は、まず、温度が $25 \sim 100$ の範囲の、 DMF や THF のような適切な有機溶媒中でヒドラジドと適切なイソチオシアナートを反応させて調製することができる。中間体は、単離することもでき、或いは温度が室温から 80 の範囲の

50

、THFやDMFのような適切な有機溶媒中で、EDCI又は他のカルボジイミドを用い、直接に環化することもできる。

【0077】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を有することがある。ジアステレオ異性体混合物は、その物理化学的差異に基づき、当業者に知られている方法、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶化によって、個々のジアステレオ異性体に分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えばアルコール）との反応によって、鏡像異性体混合物をジアステレオ異性体混合物に変換して、ジアステレオ異性体を分離し、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋な鏡像異性体に変換する（例えば加水分解する）ことによって調製することができる。ジアステレオ異性体混合物及び純粋な鏡像異性体を含むそのような異性体はすべて、本発明の一部であるとみなす。

10

【0078】

本発明の化合物の活性は、以下の手順によって決定することができる。N末端側第6Hisにタグの付いた構成的に活性なMEK1(2-393)を大腸菌中に発現させ、従来の方法(Ahnら、Science 1994年、第265巻、966~970ページ)によってタンパク質を精製する。MEK1の活性は、N末端側Hisにタグの付いたERK2への ^{-33}P -ATP由来 ^{-33}P リン酸の取り込みを測定して評価するが、このERK2は、MEK1存在下で大腸菌中に発現させ、従来の方法によって精製する。このアッセイは、96穴ポリプロピレンプレート中で実施する。インキュベーション混合物(100 μL)は、25mMのpH7.4Hepes、10mMのMgCl₂、5mMのグリセロリン酸、100 μM のオルトパナジン酸ナトリウム、5mMのDTT、5nMのMEK1、及び1 μM のERK2を含む。阻害剤は、DMSOに懸濁させ、対照を含むすべての反応を、DMSO中1%の最終濃度で実施する。10 μM のATP(0.5 μCi の ^{-33}P -ATP/ウェルを含む)を加え、周囲温度で45分間インキュベートして、反応を開始する。等体積の25%TCAを加えて、反応を停止し、タンパク質を沈殿させる。TomtecMACH I I Iハーベスターを使用して、沈殿したタンパク質をガラス繊維製Bフィルタープレート上にトラップし、過剰な標識ATPを洗い落とす。プレートを風乾してから、30 μL /ウェルのPackard Microscint 20を加え、Packard TopCountを使用してプレートのカウントを行う。このアッセイで本発明の化合物が示したIC₅₀は、50マイクロモル未満であった。

20

30

【0079】

以下の化合物は、そのような活性の実例である。

【0080】

【表 1】

化合物番号
11a
11b
11c
11d
11e
11f
11g
11h
11i
11j

10

20

【0081】

本発明の化合物（以下では、「活性化合物」）の投与は、化合物の作用部位への送達を可能にするどんな方法によって行ってもよい。そのような方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、又は注入を含む）、局所、及び直腸投与が含まれる。

【0082】

投与する活性化合物の量は、治療する対象、障害若しくは状態の重症度、投与速度、化合物の性質、及び処方箋を出す医師の裁量に応じて変わってくる。しかし、有効な投与量は、体重 1 kg あたり 1 日約 0.001 ~ 約 100 mg、好ましくは約 1 ~ 約 35 mg / kg / 日の範囲を、1 回又は数回で投与するものである。70 kg のヒトでは、この量は、約 0.05 ~ 7 g / 日、好ましくは約 0.05 ~ 約 2.5 g / 日になるはずである。ある例では、前述の範囲の下限を下回る用量レベルで十分に足りることもあり、別の症例では、有害な副作用を起こすことなくそれよりも多い用量を用いることもできるが、但し、そのような多い用量は、最初に、数回分に細かく分けて、日中を通して投与する。

30

【0083】

活性化合物は、単独の療法として適用してもよく、又は 1 種又は複数の他の抗腫瘍物質、例えば、有糸分裂阻害剤、例えばビンブラスチン；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；代謝拮抗剤、例えば 5 - フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、又は例えば、N - (5 - [N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 - メチル - 4 - オキシキナゾリン - 6 - イルメチル) - N - メチルアミノ] - 2 - テノイル) - L - グルタミン酸など、欧州特許出願第 239362 号に記載されている好ましい代謝拮抗剤のうちの 1 種；増殖因子阻害剤、細胞周期抑制剤；挿入用抗生物質、例えばアドリアマイシンやブレオマイシン；酵素、例えばインターフェロン；及び抗ホルモン剤、例えば No 1 v a d e x (商標) (タモキシフェン) などの抗エストロゲン剤や、例えば C a s o d e x (商標) (4 ' - シアノ - 3 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 ' - (トリフルオロメチル) プロピオンアニリド)

40

50

などの抗アンドロゲン剤から選択されたものを含んでもよい。このような併用治療は、個々の治療成分を同時に、連続して、又は別々投与して実施してよい。

【0084】

薬剤組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液としての経口投与に適する形態、無菌の溶液、懸濁液、若しくは乳濁液としての非経口注射に適する形態、軟膏若しくはクリームとしての局所投与に適する形態、又は座剤としての直腸投与に適する形態にしてよい。薬剤組成物は、正確な投与量を1度に投与するのに適する単位剤形にしてもよい。薬剤組成物は、従来の薬剤用担体若しくは賦形剤と、活性成分としての本発明による化合物とを含むことになる。さらに、薬剤組成物は、医科向け若しくは薬剤用の他の薬品、担体、佐剤 (a d j u v a n t) などを含んでよい。

10

【0085】

具体例としての非経口投与形態には、活性化合物を無菌水溶液、例えばプロピレングリコールやデキストロス水溶液に入れた溶液又は懸濁液が含まれる。このような剤形は、所望であれば、適切に緩衝剤処理してよい。

【0086】

適切な薬剤用担体には、不活性な希釈剤若しくは充填剤、水、及び様々な有機溶媒が含まれる。薬剤組成物は、所望であれば、香料、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有してよい。すなわち、経口投与では、クエン酸などの種々の賦形剤を含有する錠剤には、デンプン、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩など、種々の崩壊剤、またスクロース、ゼラチン、アカシアなどの結合剤も共に使用してよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクなどの滑沢剤は、打錠の目的にしばしば有用である。同様の種類の固体組成物を軟及び硬ゼラチンカプセル剤中に用いてもよい。したがって、好ましい材料には、ラクトース(乳糖)及び高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性の懸濁液又はエリキシルが経口投与に望ましいとき、その中の活性化合物に、様々な甘味剤、着香剤、着色物質、又は色素、さらに所望であれば、乳化剤又は懸濁化剤、並びに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、又はこれらの混合物などの希釈剤を配合してよい。

20

【0087】

所定の量の活性化合物を含む様々な薬剤組成物の調製方法は、知られており、或いは当業者に明らかとなる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、米国ペンシルヴェニア州Ester、第15版(1975年)を参照されたい。

30

【0088】

以下に示す実施例及び調製例では、本発明の化合物、及びその化合物の調製方法をさらに図示し、例示する。本発明の範囲が、以下の実施例及び調製例の範囲によって決して限定されないことは理解されよう。以下の実施例では、別段の注釈がない限り、単一のキラル中心を有する分子は、ラセミ混合物として存在する。2個以上のキラル中心を有する分子は、別段の注釈がない限り、ジアステレオ異性体のラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体/ジアステレオ異性体は、当業者に知られている方法によって得ることができる。

40

【0089】

この出願における、特許を含むすべての論文及び参照文献を参照により本明細書に援用する。

【0090】

本発明を以下の実施例によってさらに例示するが、実施例は、本発明の範囲又は意図をそこに記載されている特定の手順に限定するものでないと解釈される。

【0091】

出発材料及び様々な中間体は、市販品として得ても、市販されている有機化合物から調製しても、又は周知の合成方法を利用して調製してもよい。

【0092】

50

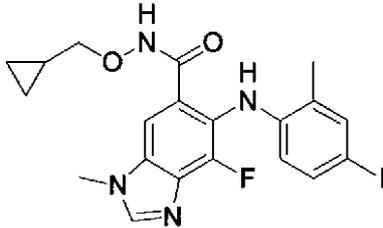
本発明の中間体を調製する方法の典型例を以下に記載する。

【実施例】

【0093】

(実施例1)

【化8】



10

7-フルオロ-6-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド(11a)

ステップA: 2,3,4-トリフルオロ-5-ニトロ-安息香酸

3リットル容三口丸底フラスコに125mlのH₂SO₄を装入する。発煙硝酸(8.4ml、199ミリモル)を加え、混合物を穏やかに攪拌する。2,3,4-トリフルオロ安息香酸(25g、142ミリモル)を90分間かけて5gずつ加える。暗褐色がかった黄色の溶液を60分間攪拌すると、反応が完了する。反応混合物を1リットルの氷：水混合物中に注ぎ、ジエチルエーテル(3×600ml)での抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得る。この固体をヘキサンに懸濁させ、30分間攪拌し、その後これを濾過すると、純粋な所望の生成物29g(92%)が、灰色がかった黄色(off-yellow)の固体として得られる。

20

【0094】

ステップB: 4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸

2,3,4-トリフルオロ-5-ニトロ-安息香酸(15g、67.8ミリモル)を30mlの水に溶かした溶液に、0で水酸化アンモニウムの溶液(水中約30%)(35ml、271ミリモル)を攪拌しながら加える。水酸化アンモニウムを加え終わったら、反応混合物を攪拌しながら室温に温める。2.5時間後、反応混合物を0に冷却し、反応混合物のpHが0付近になるまで濃HClを慎重に加える。反応混合物を水(30ml)で希釈し、ジエチルエーテル(3×50ml)での抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物14g(95%)が得られる。

30

【0095】

ステップC: 4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル

4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸(2.00g、9.17ミリモル)を25mlの4:1のTHF:MeOHに懸濁させた懸濁液に、窒素雰囲気中、0でTMSジアゾメタンのヘキサン(6.88ml、13.75ミリモル)中2M溶液を加える。加え終わったら、反応混合物を室温に温める。0.5時間後、酢酸を慎重に加えて、過剰のTMSジアゾメタンを失活させる。次いで、減圧下で反応液を濃縮し、真空中で乾燥させると、純粋な所望の生成物1.95g(92%)が得られる。

40

【0096】

ステップD: 4-アミノ-3-フルオロ-5-ニトロ-2-o-トリルアミノ-安息香酸メチルエステル

4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル(12.0g、51.7ミリモル)をキシレン(60ml)に懸濁させ、o-トルイジンを加える(55.2ml、517ミリモル)。反応混合物を窒素雰囲気中で攪拌しながら加熱還流する。36時間後、反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、10%のHCl

50

水溶液で洗浄する。水性の洗液をジエチルエーテルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて減圧下で濃縮する。残渣を塩化メチレンに溶解させ、ガラス漏斗 (fritted funnel) 中でシリカゲルを通して濾過し、塩化メチレンですすぐ。3画分を回収する。第1画分(2リットル)は、ほぼ純粋である。第2画分(1リットル)及び第3画分(1リットル)は、完全には純粋でない。第1画分を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで摩砕すると、純粋な所望の生成物 11.2 g (68%) が明黄色の固体として得られる。

【0097】

ステップE: 7-フルオロ-6-o-トリルアミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

4-アミノ-3-フルオロ-5-ニトロ-2-o-トリルアミノ-安息香酸メチルエステル(1.57 g、4.92ミリモル)、ギ酸(25 ml、26.5ミリモル)、及び20% Pd(OH)₂/C(1.57 g、2.95ミリモル)の入った25 mlのEtOHを、攪拌しながら95 に加熱する。16時間後、反応混合物を室温に冷却し、0.5 gの20% Pd(OH)₂/C及び10 mlのギ酸を加える。反応混合物を攪拌しながら95 に加熱する。16時間後、反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOHですすぐ。濾液を、所望の生成物が沈殿するまで減圧下で濃縮する。所望の生成物を濾過によって収集する。所望の生成物がさらに沈殿するまで、濾液を再度濃縮する。生成物を濾過によって収集する。EtOHの濃縮、生成物の濾過を数回繰り返す。純粋な所望の生成物 1.09 g (74%) が回収される。

【0098】

ステップF: 7-フルオロ-6-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

窒素雰囲気中で、7-フルオロ-6-o-トリルアミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1.47 g、4.92ミリモル)を1:1のTHF:MeOH混合物(44 ml)に懸濁させ、-78 に冷却する。NIS(1.66 g、7.39ミリモル)のTHF(2 ml)溶液を加えた後、TsOH·H₂O(1.87 g、9.84ミリモル)のMeOH(2 ml)溶液を加える。30分後、反応混合物を0 に温め、1 mlの塩化メチレンを加える。反応液を攪拌しながら16時間かけてゆっくりと室温に温める。Na₂S₂O₄の10%溶液を加えて反応混合物を失活させる。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、各層を分離する。水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮する。回収した固体をMeOHで摩砕すると、純粋な所望の生成物 1.45 g (69%) が得られる。

【0099】

ステップG: 7-フルオロ-6-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

窒素雰囲気中で、7-フルオロ-6-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(100 mg、0.235ミリモル)をDMF(2.5 ml)に懸濁させ、0 に冷却する。NaH(95%)(6 mg、0.238ミリモル)を加える。10分後、MeI(15 µl、0.238ミリモル)を加える。45分後、反応混合物を室温に温める。1.5時間後、反応混合物を、水を用いて失活させ、酢酸エチル及びブラインで希釈する。各層を分離し、水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮する。粗生成物の混合物をFCC(10:1の塩化メチレン:酢酸エチル)によって精製すると、所望のメチルN3生成物 36 mg (36%) と、メチルN1生成物 43 mg (43%) が得られる。

【0100】

ステップH: 7-フルオロ-6-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

7-フルオロ-6-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-3-メチル-3H

10

20

30

40

50

- ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (34 mg、0.077ミリモル) を 1 : 1 の THF : MeOH (2 ml) に懸濁させ、20% NaOH (500 μ l) を加える。16時間後、反応今後物を 0 に冷却し、pHが1~2になるまでHClの1M溶液を滴下する。反応液を酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 33 mg (100%) が白色の固体として得られる。

【 0 1 0 1 】

ステップ I : 7 - フルオロ - 6 - (4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド

7 - フルオロ - 6 - (4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (30 mg、0.071ミリモル) を DMF (1 ml) に懸濁させ、HOBT (11 mg、0.085ミリモル) を加えた後、トリエチルアミン (22 μ l、0.162ミリモル) を加える。シクロプロピルメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (10 mg、0.085ミリモル) (W00042022) を加えた後、EDCI (18 mg、0.092ミリモル) を加える。16時間後、反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。有機層を飽和NH₄Cl、ブライン、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮する。粗製反応混合物を、20 : 1 の塩化メチレン : MeOHを溶離液としたFCCによって精製すると、純粋な所望の生成物 (11 a) 21 mg (61%) がベージュ色の固体として得られる。MS APCI (+) m / z 495 (M + 1) を検出。MS APCI (-) m / z 493 (M - 1) を検出。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H),

7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.12 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (d,

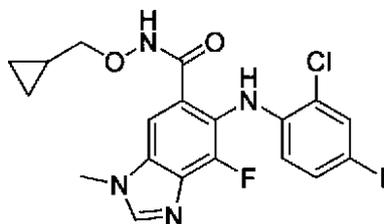
2H), 2.23 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.19 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz,

DMSO-d₆) δ -133.71 (s).

【 0 1 0 2 】

(実施例 2)

【 化 9 】



6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (11 b)

ステップ A : 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル

4 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル (23.48 g、101.1ミリモル) をキシレン (125 mL) に懸濁させ、アニリン (92 mL、1011ミリモル) を加える。反応混合物をN₂ 中かつ125 で16時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却すると、溶液から固体が沈殿する。固体を濾過によって収集し、キシレン、次いでジエチルエーテルで洗浄する。純粋な所望の生成物である黄色の固体 22

10

20

30

40

50

・ 22 g (72.78ミリモル)が回収される。減圧下で濾液を濃縮し、塩化メチレンに溶解させ、塩化メチレンを溶離液としながら、シリカゲル充填物を通してフラッシュする。減圧下で所望の画分を濃縮して、褐色の固体を得、これをジエチルエーテルで摩砕すると、所望の生成物である黄色の固体5.47 g (17.91ミリモル)が得られる。生成物の収量は、合わせて27.69 g (90%)である。MS APCI(-) m/z 304 (M-1)を検出。

【0103】

ステップB: 7-フルオロ-6-フェニルアミノ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

4-アミノ-3-フルオロ-5-ニトロ-2-フェニルアミノ-安息香酸メチルエステル (16.70 g、54.71ミリモル)、ギ酸 (250 mL、6.63モル)、及び20% Pd(OH)₂/C (9.00 g、16.91ミリモル)の入ったエタノール (250 mL)を、N₂中、40℃で2時間、次いで95℃で16時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルですすぐ。減圧下で濾液を濃縮して、黄色の固体を得る。固体をジエチルエーテルで摩砕すると、所望の生成物13.47 g (86%)が黄褐色の固体として得られる。MS APCI(+) m/z 286 (M+1)を検出。MS APCI(-) m/z 284 (M-1)を検出。

【0104】

ステップC: 7-フルオロ-6-(4-ヨード-フェニルアミノ)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

7-フルオロ-6-フェニルアミノ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (1.47 g、4.91ミリモル)を1:1のTHF:MeOH (40 mL)に懸濁させ、-78℃に冷却する。固体のpTsOH-水和物 (1.5 g、7.4ミリモル)を加えてから5分後に、NIS (1.2 g、5.2ミリモル)を加える。15分後、反応混合物を0℃に温め、次いで16時間かけてゆっくりと室温に温める。10% NaHSO₃を加えて反応混合物を失活させる。30分後、反応混合物を分液漏斗に注ぎ、各層を分離する。水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮する。残渣を塩化メチレンで摩砕すると、純粋な所望の生成物1.47 g (69%)が、赤味がかかった固体として得られる。LC/MS ESI(+) m/z 412 (M+1)を検出。

【0105】

ステップD: 6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

7-フルオロ-6-(4-ヨード-フェニルアミノ)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (1.4 g、3.5ミリモル)をDMF (60 mL)に懸濁させ、NCS (470 mg、3.51ミリモル)を加える。反応混合物を室温で144時間攪拌し、次いで60℃に加熱する。60℃で40時間経過後、反応混合物を室温に冷却し、10% NaHSO₃を用いて失活させ、ジエチルエーテルで希釈する。各層を分離し、有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮すると、所望の生成物1.24 g (80%)が褐色の固体として得られる。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H),

7.78 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.1 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H).

【0106】

ステップE: 6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (205 mg、0.46ミリモル)をDMF (

3 ml) に溶解させ、 K_2CO_3 (76 mg、0.55ミリモル) を加えた後、MeI (36 μ l、0.58ミリモル) を加える。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、ほぼ乾燥させる。残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮する。9:1の塩化メチレン:MeCNを溶離液とするFCCによって精製すると、所望の生成物35 mg (17%) が得られる。

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.17

(s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); ¹⁹F NMR

(376MHz, MeOH-d₄) δ -133.8 (s).

10

【0107】

ステップF: 6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド
6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルを実施例1に記載のとおりに進展させると、6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド(11b) が得られる。

¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.79

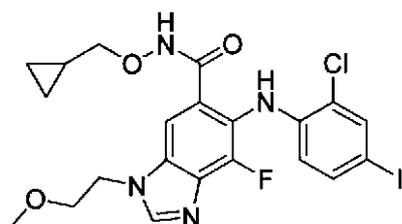
20

(s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.23 (m, 2H).

【0108】

(実施例3)

【化10】



30

6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(2-メトキシ-エチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド(11c)

40

6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルと、1-プロモ-2-メトキシ-エタンとから、6-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(2-メトキシ-エチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド(11c) を調製し、これまでに述べたように進展させる。

¹H

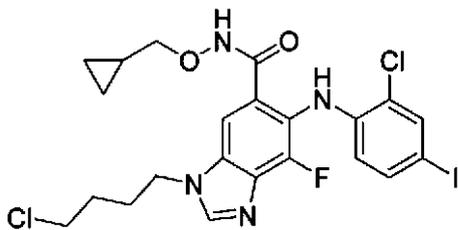
NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.22 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOH-d₄) δ -134.91 (s).

【 0 1 0 9 】

(実施例 4)

【 化 1 1 】

10



20

3 - (4 - クロロ - ブチル) - 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (1 1 d)

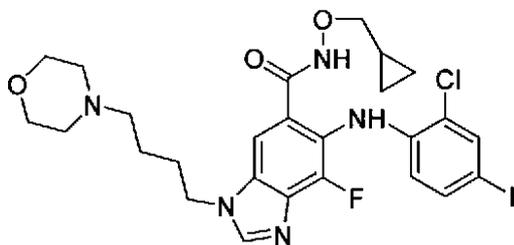
6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルと、1 - ブロモ - 4 - クロロ - ブタンとから、3 - (4 - クロロ - ブチル) - 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (1 1 d) を調製し、これまでに述べたとおりに進展させる。MS APCI (-) m / z 589、591、593、(M - 、 C I パターン) を検出。

【 0 1 1 0 】

(実施例 5)

【 化 1 2 】

30



40

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (1 1 e)

3 - (4 - クロロ - ブチル) - 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (1 1 d) (45 mg、0.076ミリモル) を圧力管型反応器中の DMF (0.5 ml) に溶解させ、NaI (19 mg、0.12ミリモル) を加えた後、モルホリン (22 μ l、0.25ミリモル) を加える。反応混合物を窒素パージにかけ、密閉し、攪拌しながら 16 時間かけて 65 に加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル

50

で希釈する。有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮する。95 : 5 の $\text{CH}_3\text{CN} : \text{MeOH}$ を溶離液とした FCC によって精製すると、所望の生成物 (11e) 36 mg (66%) が固体として得られる。MS APCI (-) m/z 640、642 (M⁻、Cl パターン) を検出。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ

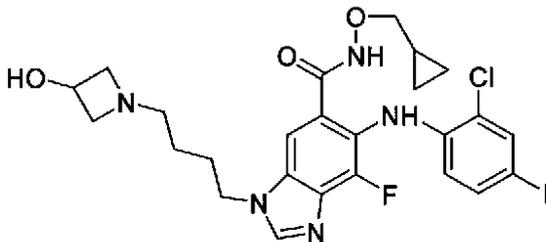
8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.65 (m, 6H), 2.41 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).

10

【0111】

(実施例 6)

【化 13】



20

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - ブチル] - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (11f)

アゼチジン - 3 - オール トシラートと炭酸カリウムを使用して、上述のように 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - ブチル] - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (11f) を調製する。MS APCI (-) m/z 626、628 (M⁻、Cl パターン) を検出。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.34 (s, 1H), 7.72 (s,

1H), 7.63 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.34 (m, 3H), 3.61 (m, 3H), 3.38 (m, 2H),

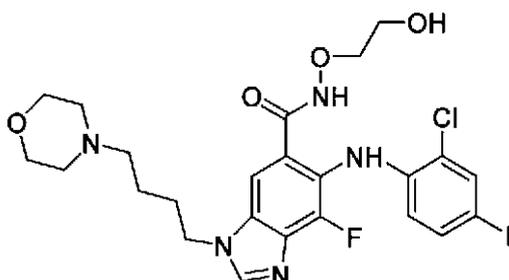
2.86 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.22

(m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOH- d_4) δ -133.38 (s).

【0112】

(実施例 7)

【化 14】



50

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド (11 g)

ステップ A : 3 - (4 - クロロ - ブチル) - 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド

3 - (4 - クロロ - ブチル) - 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (70 mg, 0.134 ミリモル) を窒素中で DMF (1 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (44 μ l, 0.32 ミリモル) を加えた後、HOBt (25 mg, 0.16 ミリモル) を加える。5 分後、O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (WO0206213) (17 mg, 0.16 ミリモル) を加えた後、EDCI (31 mg, 0.16 ミリモル) を加える。16 時間後、反応混合物を 1 : 1 の酢酸エチル : THF で希釈する。有機相を飽和 NaHCO₃、飽和 NH₄Cl、及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮する。塩化メチレンで摩砕して精製すると、所望の生成物 80 mg (98%) が得られる。MS APCI (-) m/z 605、607、609 (M⁻、Cl パターン) を検出。

10

【0113】

ステップ B : 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド

20

3 - (4 - クロロ - ブチル) - 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド から、これまでに述べたとおりに 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド を調製する。MS APCI (-) m/z 656、658 (M⁻、Cl パターン)。

【0114】

ステップ C : 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド

30

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド (24 mg, 0.036 ミリモル) を THF (1 ml) に懸濁させ、HCl の 1.0 N 溶液 (0.18 ml, 0.182 ミリモル) を加える。16 時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ の飽和溶液を用いて中和する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗製反応混合物を、10% の MeOH : DCM を溶離液とした FCC によって精製すると、純粋な所望の生成物 (11 g) 12 mg (52%) が白色の固体として得られる。MS APCI (-) m/z 630、632 (M⁻、Cl パターン) を検出。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOH-

d₄) δ 8.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.26 (m, 1H), 4.38 (t, 2H),

3.92 (t, 2H), 3.66 (m, 6H), 2.41 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.56 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz,

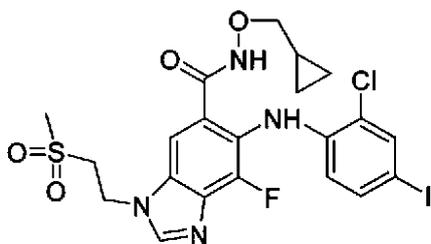
MeOH-d₄) δ -135.94 (s).

【0115】

50

(実施例 8)

【化 1 5】



10

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (2 - メタン
スルホニル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメト
キシ - アミド (1 1 h)

ステップ A : 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (
2 - メタン
スルホニル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエ
ステル

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミ
ダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (2 2 0 m g 、 0 . 4 9 4 ミリモル) を、窒素
中で 1 : 1 の T H F : D M F (2 m l) に溶解させ、 K_2CO_3 (6 9 m g 、 0 . 4 9 9
ミリモル) を加えた後、メチルビニルスルホン (5 1 μ l 、 0 . 5 9 2 ミリモル) を加え
る。16 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させる。有機相
を飽和 $NaHCO_3$ 及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、減圧下で濃縮す
る。1 : 1 の塩化メチレン : MeCN を溶離液とした FCC によって精製すると、所望の
生成物 1 2 2 m g (4 5 %) がオフホワイトの固体として得られる。

20

【 0 1 1 6 】

ステップ B : 6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (
2 - メタン
スルホニル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロ
ピルメトキシ - アミド

これまでに述べたような加水分解及び結合によって、所望の生成物 (1 1 h) が得られ
る。MS APCI (-) m/z 6 0 5 、 6 0 7 (M - 、 C 1 パターン) を検出。

30

1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 10.95 (bs,

1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.44 (m, 1H),

4.93 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.75 (dd, 2H), 2.98 (s, 3H) 1.09 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.24 (m,

2H); ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ -132.31 (s).

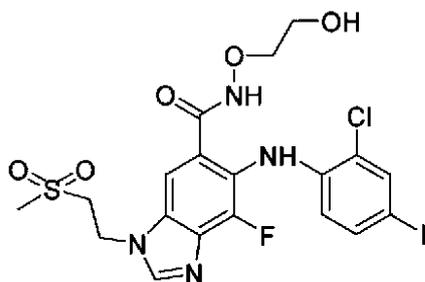
【 0 1 1 7 】

(実施例 9)

次の化合物は、適切な Michael アクセプター及びヒドロキシルアミンを使用して
、同様に調製する。

40

【化 1 6】



10

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (2 - メタン
スルホニル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ -
エトキシ) - アミド (1 1 i) : MS APCI (-) m / z 5 9 5 、 5 9 7 (M - 、 C
1 パターン) を検出。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 7.78

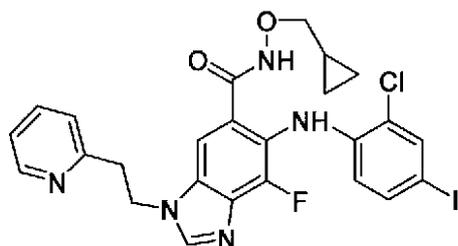
(s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.87 (t, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.79 (t, 2H),

3.67 (m, 2H) 2.98 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOH- d_4) δ -134.00 (s).

20

【 0 1 1 8 】

【化 1 7】



30

6 - (2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (2 - ピリジ
ン - 2 - イル - エチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロポリメ
トキシ - アミド (1 1 j) : MS APCI (+) m / z 6 0 6 、 6 0 8 (M + 、 C 1 パ
ターン) を検出。MS APCI (-) m / z 6 0 4 、 6 0 6 (M - 、 C 1 パターン) を
検出。

$^1\text{H NMR}$ (400

40

MHz, MeOH- d_4) δ 8.47 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H),

7.26 (dd, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 4.75 (t, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.39 (t, 2H), 1.09 (m,

1H), 0.51 (m, 2H), 0.25 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOH- d_4) δ -134.62 (s).

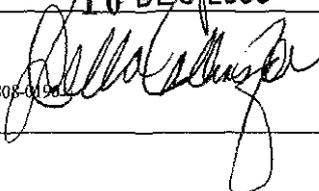
【 0 1 1 9 】

本発明、並びにそれを製造し、使用する方式及び方法は、今回、本発明が属する業界の
技術者が、本発明を製造し、使用できるようになるよう、十分、明解、簡潔、かつ正確な

50

用語で記載している。前述の事項は本発明の好ましい実施形態を述べていること、並びに特許請求の範囲に述べる本発明の意図又は範囲から逸脱することなく変更を行ってよいことは理解されよう。本発明であるとみなす主題事項を個々に指摘し、明瞭に主張するために、本明細書に特許請求の範囲を添付する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/07565
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 31/5377, 31/4439, 31/4184; C07D 413/02, 403/02, 235/14		
US CL : 514/151, 210.21, 233.8, 338, 394; 544/139; 546/273.4; 548/306.1, 310.1		
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) U.S. : 514/151, 210.21, 233.8, 338, 394; 544/139; 546/273.4; 548/306.1, 310.1		
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 practicable, search terms used) WEST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/42022 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 20 JULY 2000 see examples 1-4.	1-17
Y	US 5,502,187 A (AYER, et al) 26 MARCH 1996 Column 13, lines 55-67, column 14, lines 16-67, column 15 lines 50-60, and column 20, line 26.	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report 10 DEC 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer WILLIAM DIXON Telephone No. 703-305-1941 	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06	

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

(72) 発明者 ウォレス、イーライ、エム。
 アメリカ合衆国、コロラド、ライオンズ、 ピー・オー・ボックス 1 7 2 7

(72) 発明者 リシカトス、ジョセフ、ピー。
 アメリカ合衆国、コロラド、スペリオル、 エルドラド サークル 1 7 2 0

(72) 発明者 ハーリー、ブライアン、ティー。
 アメリカ合衆国、コロラド、ボールダー、 バーチウッド ドライブ 3 7 2 5、ナンバー 2 2

(72) 発明者 マーロー、アリソン、エル。
 アメリカ合衆国、コロラド、ボールダー、 ジュニパー アヴェニュー 2 7 2 2、ナンバー 5 7

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC26 DD02 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC73 GA07 GA08 GA09 MA01 NA14
 ZB26