

(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2007-511596

(P2007-511596A)

(43) 公表日 平成19年5月10日(2007.5.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 140	4C050
A61P 43/00 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C084
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 105	4C086
A61K 31/519 (2006.01)	A61P 43/00 123	
A61K 45/00 (2006.01)	A61P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-540638 (P2006-540638)
 (86) (22) 出願日 平成16年11月5日 (2004.11.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年6月15日 (2006.6.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2004/003643
 (87) 国際公開番号 W02005/047289
 (87) 国際公開日 平成17年5月26日 (2005.5.26)
 (31) 優先権主張番号 60/523, 206
 (32) 優先日 平成15年11月17日 (2003.11.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (72) 発明者 マシュー デイヴィッド ウェッセル
 アメリカ合衆国 06340 コネチカ
 ヲ州 グロトン市 イースタン・ポイント
 ・ロード (番地なし) ファイザー・グ
 ローバル・リサーチ・アンド・デベロッ
 メント内

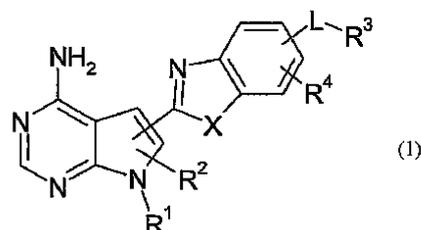
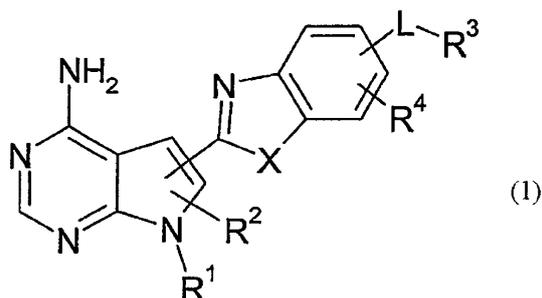
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌の治療において有用なピロロピリミジン化合物

(57) 【要約】

本発明は、式(1)の化合物、または薬学的に許容できるそれらの塩、プロドラッグもしくは水和物(X、L、R¹、R²、R³およびR⁴は、本明細書で定義した通りである)に関する。また、本発明は、式(1)の化合物を含有する医薬組成物および式(1)の化合物を投与することにより哺乳類における過剰増殖性障害を治療する方法に関する。

【化1】



(1)

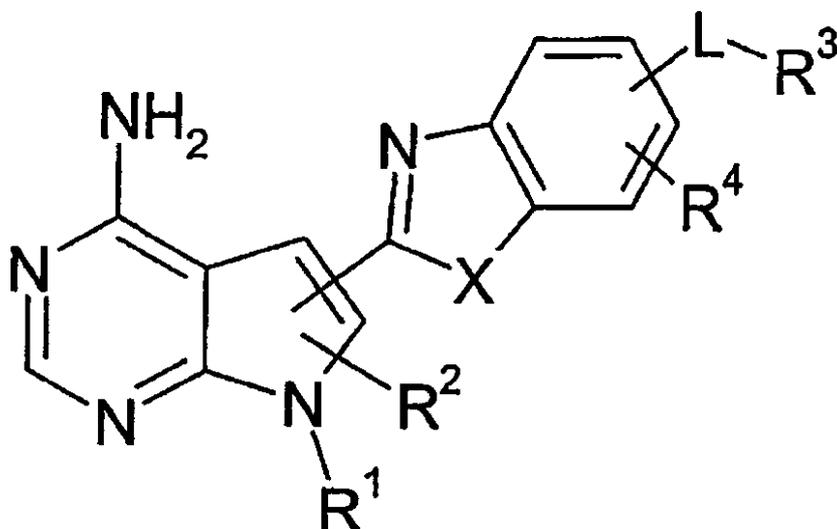
(1)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物。

【化 1】



1

[式中、

X は、HN、(C₁ ~ C₆) アルキル - N、(C₃ ~ C₈) シクロアルキル - N、O または S であり、

L は、-(CH₂)_p- (p は、0 ~ 5 の整数である)、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R)-、-N(C(O)OR)-、-N(C(O)R)-、-N(S(O)₂R)-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂N(R)-、-C(=NR)-、-CH₂N(C(O)R)-、-CH₂N(C(O)OR)-、-CH₂N(S(O)₂R)-、-CH(NHR)-、-CH(NHC(O)R)-、-CH(NHS(O)₂R)-、-CH(NHC(O)OR)-、-CH(OC(O)R)-、-CH(OC(O)NHR)-、-CH=CH-、-C(=NOR)-、-C(O)-、-CH(OR)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)-、-N(R)S(O)₂-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-S(O)N(R)-、-S(O)₂N(R)-、-N(C(O)R)S(O)-、-N(C(O)R)S(O)₂-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)N(R)C(O)-、-S(O)N(R)C(O)-、-S(O)₂N(R)C(O)-、-OS(O)N(R)-、-OS(O)₂N(R)-、-N(R)S(O)O-、-N(R)S(O)₂O-、-N(R)S(O)C(O)-、-N(R)S(O)₂C(O)-、-S(O)N(C(O)R)-、-S(O)₂N(C(O)R)-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)O-、-N(R)P(OR⁵)O-、-N(R)P(OR⁵)-、-N(R)P(O)(OR⁵)O-、-N(R)P(O)(OR⁵)-、-N(C(O)R)P(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-CH(R)S(O)-、-CH(R)S(O)₂-、-CH(R)N(C(O)OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)O-、-CH(R)S-、-CH(R)N(R)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(C(O)OR)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)C(=NOR)-、-CH(R)C(O)

10

20

30

40

50

-、 -CH(R)CH(OR)-、 -CH(R)C(O)N(R)-、 -CH(R)N(R)C(O)-、 -CH(R)N(R)S(O)-、 -CH(R)N(R)S(O)₂-、 -CH(R)OC(O)N(R)-、 -CH(R)N(R)C(O)N(R)-、 -CH(R)N(R)C(O)O-、 -CH(R)S(O)N(R)-、 -CH(R)S(O)₂N(R)-、 -CH(R)N(C(O)R)S(O)-、 -CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-、 -CH(R)N(R)S(O)N(R)-、 -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、 -CH(R)C(O)N(R)C(O)-、 -CH(R)S(O)N(R)C(O)-、 CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-、 -CH(R)OS(O)N(R)-、 -CH(R)OS(O)₂N(R)-、 -CH(R)N(R)S(O)O-、 -CH(R)N(R)S(O)₂O-、 -CH(R)N(R)S(O)C(O)-、 -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-、 -CH(R)S(O)N(C(O)R)-、 -CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-、 -CH(R)N(R)S(O)N(R)-、 -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、 -CH(R)C(O)O-、 -CH(R)N(R)P(OR⁵)O-、 -CH(R)N(R)P(OR⁵)-、 -CH(R)N(R)P(O)(OR⁵)O-、 -CH(R)N(R)P(O)(OR⁵)-、 -CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)O-、 -CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)-、 -CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-または -CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)-であり、

各Rは、H、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーールおよび(C₁~C₁₀)ヘテロアリーールからなる群から独立して選択され、前記(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーールおよび(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール基の各々は、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で独立して置換されているもよく、

R¹は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、または(C₁~C₁₀)ヘテロシクロアルキルであり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個の(C₁~C₆)アルキル基で独立して置換されているもよく、

R²は、H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル、-(CR^{1 0}R^{1 1})_nNR⁶R⁷または-(CR^{1 0}R^{1 1})_nC(O)NR⁶R⁷であり、nは、0~3の整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR⁸置換基で独立して置換されているもよく、

R³は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、または(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキルであり、tは、独立して0~6の整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR^{1 2}基で独立して置換されているもよく、

R⁴は、H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、または(C₃~C₆)シクロアルコキシであり、

各R⁵は、H、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーールまたは(C₁~C₁₀)ヘテロアリーールであり、前記(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール基の各々は、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキルおよび(C

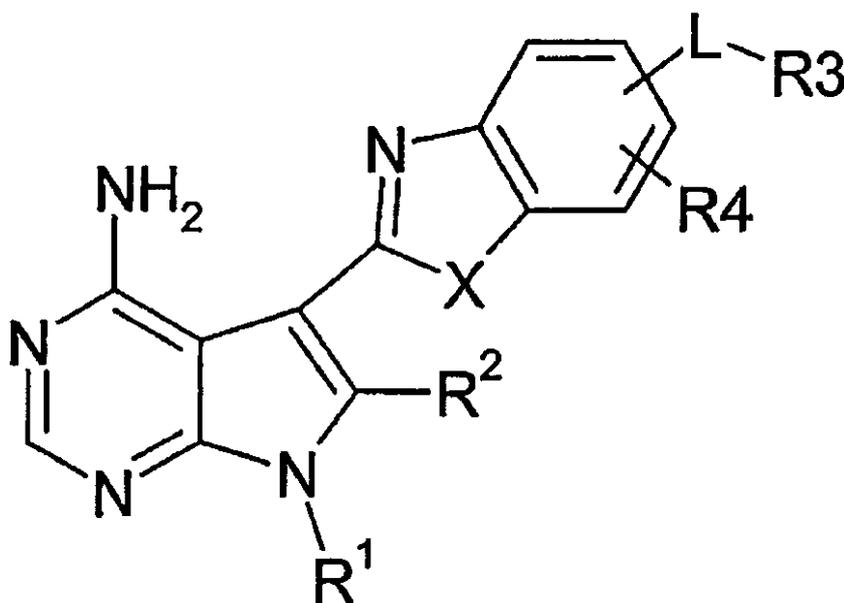
O) O -、 - S (O) N (R) -、 - S (O)₂ N (R) -、 - N (C (O) R) S (O) -、 - N (C (O) R) S (O)₂ -、 - N (R) S (O) N (R) -、 - N (R) S (O)₂ N (R) -、 - C (O) N (R) C (O) -、 - S (O) N (R) C (O) -、 - S (O)₂ N (R) C (O) -、 - O S (O) N (R) -、 - O S (O)₂ N (R) -、 - N (R) S (O) O -、 - N (R) S (O)₂ O -、 - N (R) S (O) C (O) -、 - N (R) S (O)₂ C (O) -、 - S (O) N (C (O) R) -、 - S (O)₂ N (C (O) R) -、 - N (R) S (O) N (R) -、 - N (R) S (O)₂ N (R) -、 または - C (O) O - であり、各 R が、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₆ ~ C₁₀) アリールまたは (C₁ ~ C₁₀) ヘテロアリールであり、前記 (C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₆ ~ C₁₀) アリールおよび (C₁ ~ C₁₀) ヘテロアリール基の各々が、1 ~ 3 個のハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキルおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシで独立して置換されているもよい請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

式 1 が、式 2 によって表される請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



20

30

2

【請求項 4】

R¹ が、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₈) シクロアルキルまたは (C₁ ~ C₁₀) ヘテロシクロアルキルであり、前記 (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₈) シクロアルキル、および (C₁ ~ C₁₀) ヘテロシクロアルキル基の各々が、1 ~ 5 個の (C₁ ~ C₆) アルキル基で置換されているもよい請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

R² が、H、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₈) シクロアルキル、- (C R¹⁰ R¹¹)_n N R⁶ R⁷ または - (C R¹⁰ R¹¹)_n C (O) N R⁹ R¹⁰ であり、前記 (C₁ ~ C₆) アルキルおよび (C₃ ~ C₈) シクロアルキル基の各々が、1 ~ 5 個の R⁸ 置換基で置換されているもよい請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R³ が、(C₃ ~ C₈) シクロアルキル、- (C R¹⁰ R¹¹)_t (C₆ ~ C₁₀) アリール、- (C R¹⁰ R¹¹)_t (C₁ ~ C₁₀) ヘテロアリール、または (C₃ ~ C₈

50

)ヘテロシクロアルキルであり、前記(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₆~C₁₀)アリール、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₁~C₁₀)ヘテロアリール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々が、1~5個のR^{1 2}基で独立して置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物が、

N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

5-(6-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-p-トリル-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-m-トリル-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3-エチル-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(4-クロロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2,5-ジフルオロ-

10

20

30

40

50

ン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ジクロロ - ベンゼン
スルホンアミド、

ビフェニル - 3 - スルホン酸 [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - アミ
ド、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 - トリフルオロメトキシ -
ベンゼンスルホンアミド、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - (ピリジン - 2 - イルオ
キシ) - ベンゼンスルホンアミド、 10

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチル - フ
ェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチル -
フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチル -
フェニル) - 尿素、 20

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - フ
ェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニ
ル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニ
ル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素、 30

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿
素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿
素、

および薬学的に許容できる前記化合物の塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物から
なる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。 40

【請求項 8】

哺乳類における異常細胞増殖を治療するための医薬組成物であって、異常細胞増殖を治
療する際に有効である量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩、プ
ロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物
。

【請求項 9】

哺乳類における異常細胞増殖を治療するための方法であって、前記異常細胞増殖を治療
する際に有効である量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩、プロ
ドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を前記哺乳類に投与するステップを含む方法。 50

【請求項10】

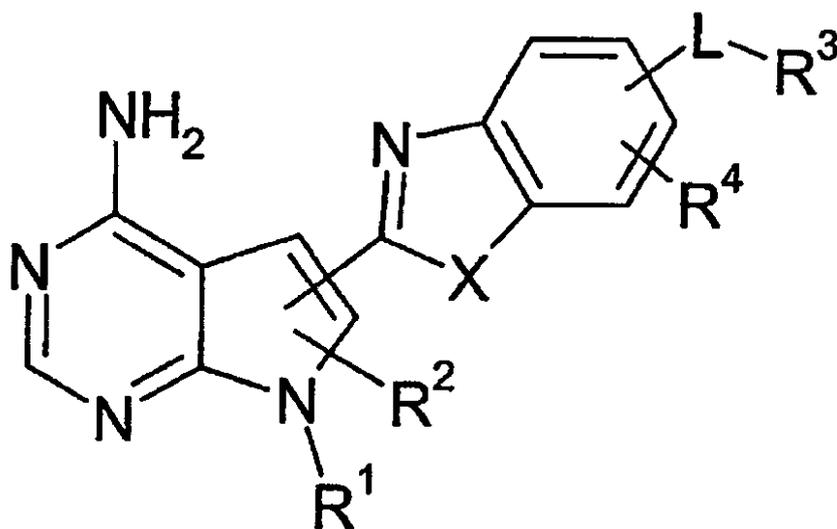
哺乳類における過剰増殖性障害を治療するための方法であって、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、細胞傷害性薬剤、代謝拮抗剤、挿入型抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物応答調整剤、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、および抗アンドロゲン剤からなる群から選択される抗腫瘍剤と併せて、治療有効量の請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を前記哺乳類に投与するステップを含む方法。

【請求項11】

式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を調製するための方法であって、

10

【化3】



20

1

式中、

30

Xは、HN、(C₁~C₆)アルキル-N、(C₃~C₈)シクロアルキル-N、OまたはSであり、

Lは、-(CH₂)_p- (pは、0~5の整数である)、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R)-、-N(C(O)OR)-、-N(C(O)R)-、-N(S(O)₂R)-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂N(R)-、-C(=NR)-、-CH₂N(C(O)R)-、-CH₂N(C(O)OR)-、-CH₂N(S(O)₂R)-、-CH(NHR)-、-CH(NHC(O)R)-、-CH(NHS(O)₂R)-、-CH(NHC(O)OR)-、-CH(OC(O)R)-、-CH(OC(O)NHR)-、-CH=CH-、-C(=NOR)-、-C(O)-、-CH(OR)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)-、-N(R)S(O)₂-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-S(O)N(R)-、-S(O)₂N(R)-、-N(C(O)R)S(O)-、-N(C(O)R)S(O)₂-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)N(R)C(O)-、-S(O)N(R)C(O)-、-S(O)₂N(R)C(O)-、-OS(O)N(R)-、-OS(O)₂N(R)-、-N(R)S(O)O-、-N(R)S(O)₂O-、-N(R)S(O)C(O)-、-N(R)S(O)₂C(O)-、-S(O)N(C(O)R)-、-S(O)₂N(C(O)R)-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)O-、-N(R)P(OR⁵)O-、-N(R)P(OR⁵)-、-N(R)P(O)(OR⁵)O-、-N(R)P(O)(OR⁵)-、-N(C(O)R)P

40

50

(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-CH(R)S(O)-、-CH(R)S(O)₂-、-CH(R)N(C(O)OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)O-、-CH(R)S-、-CH(R)N(R)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(C(O)OR)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)C(=NOR)-、-CH(R)C(O)-、-CH(R)CH(OR)-、-CH(R)C(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)-、-CH(R)N(R)S(O)-、-CH(R)N(R)S(O)₂-、-CH(R)OC(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)O-、-CH(R)S(O)N(R)-、-CH(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)N(C(O)R)S(O)-、-CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-、-CH(R)N(R)S(O)N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)C(O)N(R)C(O)-、-CH(R)S(O)N(R)C(O)-、-CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-、-CH(R)OS(O)N(R)-、-CH(R)OS(O)₂N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)O-、-CH(R)N(R)S(O)₂O-、-CH(R)N(R)S(O)C(O)-、-CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-、-CH(R)S(O)N(C(O)R)-、-CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-、-CH(R)N(R)S(O)N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)C(O)O-、-CH(R)N(R)P(OR⁵)O-、-CH(R)N(R)P(OR⁵)-、-CH(R)N(R)P(O)(OR⁵)O-、-CH(R)N(R)P(O)(OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)O-、-CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-または-CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)-であり、

各Rは、H、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーールおよび(C₁~C₁₀)ヘテロアリーールからなる群から独立して選択され、前記(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーールおよび(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール基の各々は、八口ゲン、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で独立して置換されているもよく、

R¹は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、または(C₁~C₁₀)ヘテロシクロアルキルであり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個の(C₁~C₆)アルキル基で独立して置換されているもよく、

R²は、H、八口、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル、-(CR^{1 0}R^{1 1})_nNR⁶R⁷または-(CR^{1 0}R^{1 1})_nC(O)NR⁶R⁷であり、nは、0~3の整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR⁸置換基で独立して置換されているもよく、

R³は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、または(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキルであり、tは、独立して0~6の整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR^{1 0}R^{1 1})_t(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR^{1 2}基で独立して置換されているもよく、

10

20

30

40

50

R^4 は、H、八口、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、または $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシであり、

各 R^5 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールまたは $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々は、八口ゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で独立して置換されていてもよく、

各 R^6 および R^7 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、または $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ であるか、あるいは R^6 および R^7 は、同じ R^8 または同じ R^{12} 上で一緒になって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基を形成することができ、 t および q は、上記に示したように定義され、前記 R^6 および R^7 基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環部分は、八口、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよく、 t および q は、上記に示したように定義され、さらに、 R^6 と R^7 が共に、同じ窒素と結合している場合、 R^6 と R^7 は、双方とも酸素を介して直接窒素と結合していることはなく、

各 R^8 および R^{12} は、独立して、八口、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CR^{10}R^{11})_j O(CR^{10}R^{11})_q NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ 、 $-S(O)_j$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CH_2)_q$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-C(O)(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7$ $(CR^{10}R^{11})_q NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 CR^{10}R^{11} C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_q NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_q S(O)_j$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_t R^6$ 、 $-SO_2(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-SO_2(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環であり、 j は、独立して、0 ~ 2 の整数であり、 t は、独立して、0 ~ 6 の整数であり、 q は、独立して、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および R^{12} 基の $-(CR^{10}R^{11})_q$ および $-(CR^{10}R^{11})_t$ 部分には、炭素-炭素二重結合または三重結合が含まれてもよく、 t は、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および R^{12} 基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環部分は、八口、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_t NR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって炭素原子上で置換されていてもよく、

各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-(CR^{10}R^{11})_t$ $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環であり、 t は、上記に示したように定義され、

10

20

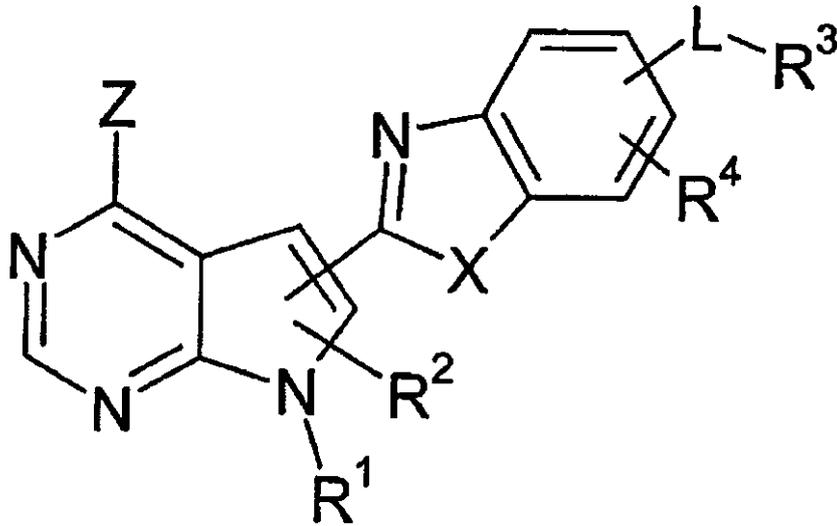
30

40

50

各 R^{10} および R^{11} は、独立して、Hまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、
式 1A の化合物 (Z は、ハロである) をアンモニアまたは水酸化アンモニウムで処理するステップを含む方法。

【化 4】

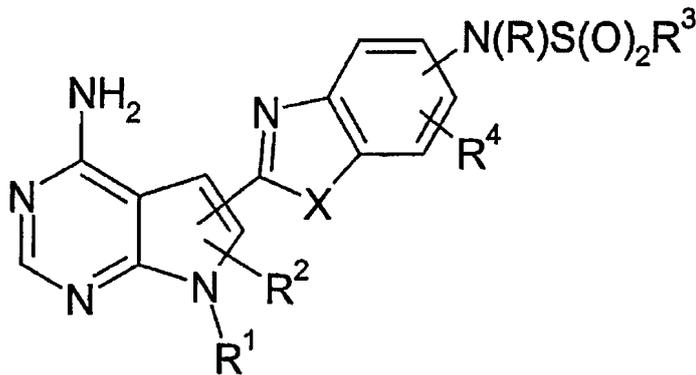


1A

【請求項 12】

下記式の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を調製するための方法であって、

【化 5】



13

式中、

X は、HN、($C_1 \sim C_6$) アルキル - N、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル - N、O または S であり、

L は、 $-(CH_2)_p-$ (p は、0 ~ 5 の整数である)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(C(O)OR)-$ 、 $-N(C(O)R)-$ 、 $-N(S(O)_2R)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2N(R)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-CH_2N(C(O)R)-$ 、 $-CH_2N(C(O)OR)-$ 、 $-CH_2N(S(O)_2R)-$ 、 $-CH(NHR)-$ 、 $-CH(NHC(O)R)-$ 、 $-CH(NHS(O)_2R)-$ 、 $-CH(NHC(O)OR)-$ 、 $-CH(OC(O)R)-$ 、 $-CH(O$

10

20

30

40

50

$C(O)NHR$ -、 - $CH=CH$ -、 - $C(=NOR)$ -、 - $C(O)$ -、 - $CH(O$
 $R)$ -、 - $C(O)N(R)$ -、 - $N(R)C(O)$ -、 - $N(R)S(O)$ -、 - $N($
 $R)S(O)_2$ -、 - $OC(O)N(R)$ -、 - $N(R)C(O)N(R)$ -、 - $N(R$
 $)C(O)O$ -、 - $S(O)N(R)$ -、 - $S(O)_2N(R)$ -、 - $N(C(O)R)$
 $S(O)$ -、 - $N(C(O)R)S(O)_2$ -、 - $N(R)S(O)N(R)$ -、 - $N($
 $R)S(O)_2N(R)$ -、 - $C(O)N(R)C(O)$ -、 - $S(O)N(R)C(O$
 $)$ -、 - $S(O)_2N(R)C(O)$ -、 - $OS(O)N(R)$ -、 - $OS(O)_2N($
 $R)$ -、 - $N(R)S(O)O$ -、 - $N(R)S(O)_2O$ -、 - $N(R)S(O)C($
 $O)$ -、 - $N(R)S(O)_2C(O)$ -、 - $S(O)N(C(O)R)$ -、 - $S(O)$
 $_2N(C(O)R)$ -、 - $N(R)S(O)N(R)$ -、 - $N(R)S(O)_2N(R)$ 10
-、 - $C(O)O$ -、 - $N(R)P(OR^5)O$ -、 - $N(R)P(OR^5)$ -、 - $N($
 $R)P(O)(OR^5)O$ -、 - $N(R)P(O)(OR^5)$ -、 - $N(C(O)R)P$
 $(OR^5)O$ -、 - $N(C(O)R)P(OR^5)$ -、 - $N(C(O)R)P(O)(O$
 $R^5)O$ -、 - $N(C(O)R)P(OR^5)$ -、 - $CH(R)S(O)$ -、 - $CH(R$
 $)S(O)_2$ -、 - $CH(R)N(C(O)OR^5)$ -、 - $CH(R)N(C(O)R)$
-、 - $CH(R)N(SO_2R)$ -、 - $CH(R)O$ -、 - $CH(R)S$ -、 - $CH(R$
 $)N(R)$ -、 - $CH(R)N(C(O)R)$ -、 - $CH(R)N(C(O)OR)$ -、
- $CH(R)N(SO_2R)$ -、 - $CH(R)C(=NOR)$ -、 - $CH(R)C(O)$
-、 - $CH(R)CH(OR)$ -、 - $CH(R)C(O)N(R)$ -、 - $CH(R)N($
 $R)C(O)$ -、 - $CH(R)N(R)S(O)$ -、 - $CH(R)N(R)S(O)_2$ 20
-、 - $CH(R)OC(O)N(R)$ -、 - $CH(R)N(R)C(O)N(R)$ -、 - C
 $H(R)N(R)C(O)O$ -、 - $CH(R)S(O)N(R)$ -、 - $CH(R)S(O$
 $)_2N(R)$ -、 - $CH(R)N(C(O)R)S(O)$ -、 - $CH(R)N(C(O)$
 $R)S(O)_2$ -、 - $CH(R)N(R)S(O)N(R)$ -、 - $CH(R)N(R)S$
 $(O)_2N(R)$ -、 - $CH(R)C(O)N(R)C(O)$ -、 - $CH(R)S(O)$
 $N(R)C(O)$ -、 - $CH(R)S(O)_2N(R)C(O)$ -、 - $CH(R)OS(O$
 $)N(R)$ -、 - $CH(R)OS(O)_2N(R)$ -、 - $CH(R)N(R)S(O)O$
-、 - $CH(R)N(R)S(O)_2O$ -、 - $CH(R)N(R)S(O)C(O)$ -、
- $CH(R)N(R)S(O)_2C(O)$ -、 - $CH(R)S(O)N(C(O)R)$ -
、 - $CH(R)S(O)_2N(C(O)R)$ -、 - $CH(R)N(R)S(O)N(R)$ 30
-、 - $CH(R)N(R)S(O)_2N(R)$ -、 - $CH(R)C(O)O$ -、 - $CH($
 $R)N(R)P(OR^5)O$ -、 - $CH(R)N(R)P(OR^5)$ -、 - $CH(R)N$
 $(R)P(O)(OR^5)O$ -、 - $CH(R)N(R)P(O)(OR^5)$ -、 - $CH($
 $R)N(C(O)R)P(OR^5)O$ -、 - $CH(R)N(C(O)R)P(OR^5)$ -
、 - $CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^5)O$ - または - $CH(R)N(C(O$
 $)R)P(OR^5)$ - であり、

各 R は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim$
 $C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択さ
れ、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$
) アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ 40
) アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で
独立して置換されていてよく、

R^1 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$
) アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、または $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロシクロ
アルキルであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6$
 $\sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、および $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロ
シクロアルキル基の各々は、1 ~ 5 個の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で独立して置換されて
いてよく、

R^2 は、H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6$
 $\sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロア 50

ルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_nNR^6R^7$ または $-(CR^{10}R^{11})_n C(O)NR^6R^7$ であり、 n は、 $0 \sim 3$ の整数であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、および $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロアルキル基の各々は、 $1 \sim 5$ 個の R^8 置換基で独立して置換されていてもよく、

R^3 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、または $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロアルキルであり、 t は、独立して $0 \sim 6$ の整数であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、および $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロアルキル基の各々は、 $1 \sim 5$ 個の R^{12} 基で独立して置換されていてもよく、

R^4 は、 H 、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、または $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシであり、

各 R^5 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールまたは $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で独立して置換されていてもよく、

各 R^6 および R^7 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、または $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ であるか、あるいは R^6 および R^7 は、同じ R^8 または同じ R^{12} 上で一緒になって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基を形成することができ、 t および q は、上記に示したように定義され、前記 R^6 および R^7 基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環部分は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ から独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基によって置換されていてもよく、 t および q は、上記に示したように定義され、さらに、 R^6 と R^7 が共に、同じ窒素と結合している場合、 R^6 と R^7 は、双方とも酸素を介して直接窒素と結合していることはなく、

各 R^8 および R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CR^{10}R^{11})_jO(CR^{10}R^{11})_qNR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CH_2)_q(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-C(O)(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7$ 、 $(CR^{10}R^{11})_qNR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7CR^{10}R^{11}C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_qNR^{10}C(O)R^9$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_qS(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_tR^6$ 、 $-SO_2(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環であり、 j は、独立して、 $0 \sim 2$ の整数であり、 t は、独立して、 $0 \sim 6$ の整

10

20

30

40

50

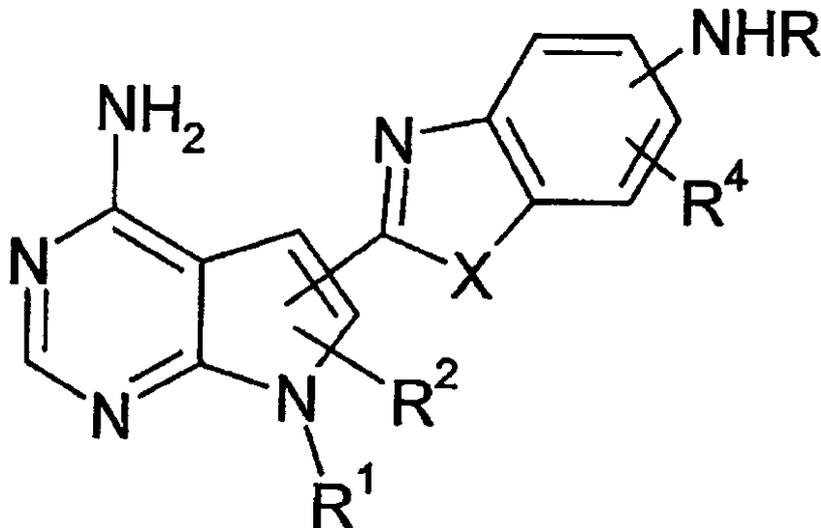
数であり、 q は、独立して、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および $R^{1,2}$ 基の $-(CR^{1,0}R^{1,1})_q-$ および $-(CR^{1,0}R^{1,1})_t-$ 部分には、炭素-炭素二重結合または三重結合が含まれてもよく、 t は、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および $R^{1,2}$ 基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環部分は、八口、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})_tNR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})_tO(CR^{1,0}R^{1,1})_qOR^{1,0}$ 、および $-(CR^{1,0}R^{1,1})_tOR^{1,0}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって炭素原子上で置換されていてもよく、

各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-(CR^{1,0}R^{1,1})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環であり、 t は、上記に示したように定義され、

各 $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ は、独立して、H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

式 10A の化合物 (X 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^4 は、式 13 について上記に示したのと同じ意味を有する) を、式 $R^3-S(O)_2-Cl$ (R^3 は、式 13 について上記に示したのと同じ意味を有する) の化合物で処理するステップを含む方法。

【化 6】

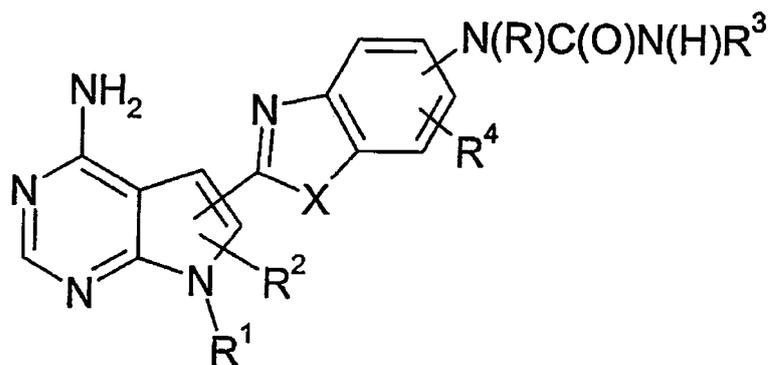


10A

【請求項 13】

式 14 の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を調製するための方法であって、

【化7】



14

式中、

Xは、HN、(C₁ ~ C₆)アルキル-N、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル-N、OまたはSであり、

Lは、-(CH₂)_p- (pは、0 ~ 5の整数である)、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R)-、-N(C(O)OR)-、-N(C(O)R)-、-N(S(O)₂R)-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂N(R)-、-C(=NR)-、-CH₂N(C(O)R)-、-CH₂N(C(O)OR)-、-CH₂N(S(O)₂R)-、-CH(NHR)-、-CH(NHC(O)R)-、-CH(NHS(O)₂R)-、-CH(NHC(O)OR)-、-CH(OC(O)R)-、-CH(OC(O)NHR)-、-CH=CH-、-C(=NOR)-、-C(O)-、-CH(OR)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)-、-N(R)S(O)₂-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-S(O)N(R)-、-S(O)₂N(R)-、-N(C(O)R)S(O)-、-N(C(O)R)S(O)₂-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)N(R)C(O)-、-S(O)N(R)C(O)-、-S(O)₂N(R)C(O)-、-OS(O)N(R)-、-OS(O)₂N(R)-、-N(R)S(O)O-、-N(R)S(O)₂O-、-N(R)S(O)C(O)-、-N(R)S(O)₂C(O)-、-S(O)N(C(O)R)-、-S(O)₂N(C(O)R)-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)O-、-N(R)P(OR⁵)O-、-N(R)P(OR⁵)-、-N(R)P(O)(OR⁵)O-、-N(R)P(O)(OR⁵)-、-N(C(O)R)P(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-CH(R)S(O)-、-CH(R)S(O)₂-、-CH(R)N(C(O)OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)O-、-CH(R)S-、-CH(R)N(R)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(C(O)OR)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)C(=NOR)-、-CH(R)C(O)-、-CH(R)CH(OR)-、-CH(R)C(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)-、-CH(R)N(R)S(O)-、-CH(R)N(R)S(O)₂-、-CH(R)OC(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)O-、-CH(R)S(O)N(R)-、-CH(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)N(C(O)R)S(O)-、-CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-、-CH(R)N(R)S(O)N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)C(O)N(R)C(O)-、-CH(R)S(O)N(R)C(O)-、-CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-、-CH(R)OS(O)N(R)-、-CH(R)OS(O)₂N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)O

10

20

30

40

50

-、-CH(R)N(R)S(O)₂O-、-CH(R)N(R)S(O)C(O)-、
 -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-、-CH(R)S(O)N(C(O)R)-
 、-CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-、-CH(R)N(R)S(O)N(R)
 -、-CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)C(O)O-、-CH(R)
 N(R)P(OR⁵)O-、-CH(R)N(R)P(OR⁵)-、-CH(R)N
 (R)P(O)(OR⁵)O-、-CH(R)N(R)P(O)(OR⁵)-、-CH(R)
 N(C(O)R)P(OR⁵)O-、-CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)-
 、-CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-または-CH(R)N(C(O)
 R)P(OR⁵)-であり、

各Rは、H、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~
 C₁₀)アリーールおよび(C₁~C₁₀)ヘテロアリーールからなる群から独立して選択さ
 れ、前記(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀
)アリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール基の各々は、ハロゲン、(C₁~C₆
)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基
 で独立して置換されているもよく、

R¹は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀
)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、または(C₁~C₁₀)ヘテロシクロ
 アルキルであり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆
 ~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロ
 シクロアルキル基の各々は、1~5個の(C₁~C₆)アルキル基で独立して置換されて
 いてもよく、

R²は、H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆
 ~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、(C₃~C₈)ヘテロシクロア
 ルキル、-(CR¹⁰R¹¹)_nNR⁶R⁷または-(CR¹⁰R¹¹)_nC(O)NR⁶
 R⁷であり、nは、0~3の整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈
)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、およ
 び(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR⁸置換基で独立して置
 換されているもよく、

R³は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR¹⁰
 R¹¹)_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR¹⁰R¹¹)_t(C₁~C₁₀)ヘテロ
 アリーール、または(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキルであり、tは、独立して0~6の
 整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR¹⁰
 R¹¹)_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR¹⁰R¹¹)_t(C₁~C₁₀)ヘテ
 ロアリーール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR¹²
 基で独立して置換されているもよく、

R⁴は、H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₁
 ~C₆)アルコキシ、または(C₃~C₆)シクロアルコキシであり、

各R⁵は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキ
 ル、(C₆~C₁₀)アリーールまたは(C₁~C₁₀)ヘテロアリーールであり、前記(C₁
 ~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、
 および(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール基の各々は、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル
 および(C₁~C₆)アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で独立して置
 換されているもよく、

各R⁶およびR⁷は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、-(CR¹⁰R¹¹)
_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR¹⁰R¹¹)_t(C₁~C₁₀)複素環、-(C
 R¹⁰R¹¹)_tO(CR¹⁰R¹¹)_qOR¹⁰、または-(CR¹⁰R¹¹)_tOR¹⁰
 であるか、あるいはR⁶およびR⁷は、同じR⁸または同じR¹²上で一緒になって
 、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキル基を形成することができ、tおよびqは、
 上記に示したように定義され、前記R⁶およびR⁷基の(C₁~C₆)アルキル、(C₆
 ~C₁₀)アリーールおよび(C₁~C₁₀)複素環部分は、ハロ、シアノ、トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリー
 ール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ から独立して選択さ
 れる1~3個の置換基によって置換されているもよく、 t および q は、上記に示したよう
 に定義され、さらに、 R^6 と R^7 が共に、同じ窒素と結合している場合、 R^6 と R^7 は、
 双方とも酸素を介して直接窒素と結合していることはなく、

各 R^8 および R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオ
 ロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $(C_1 \sim C$
 $6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CR^{10}R^{11})_jO(CR^{10}R^{11})_qNR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アルキ
 ル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリーール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CH_2)_q(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-$
 $C(O)(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7$
 $(CR^{10}R^{11})_qNR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7CR^{10}R^{11}C(O)$
 NR^6R^7 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_qNR^{10}C(O)R^9$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_qS(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アル
 キル、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_tR^6$ 、 $-SO_2(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_1$
 $0)$ 複素環であり、 j は、独立して、0~2の整数であり、 t は、独立して、0~6の整
 数であり、 q は、独立して、2~6の整数であり、前記 R^8 および R^{12} 基の $-(CR^{10}R^{11})_q$ および $-(CR^{10}R^{11})_t$ 部分には、炭素-炭素二重結合または三
 重結合が含まれてもよく、 t は、2~6の整数であり、前記 R^8 および R^{12} 基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリーールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環部分は、ハ
 ロ、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_tNR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、
 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ か
 ら独立して選択される1~3個の置換基によって炭素原子上で置換されているもよく、
 各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリーール、または $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環であり、 t
 は、上記に示したように定義され、

各 R^{10} および R^{11} は、独立して、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

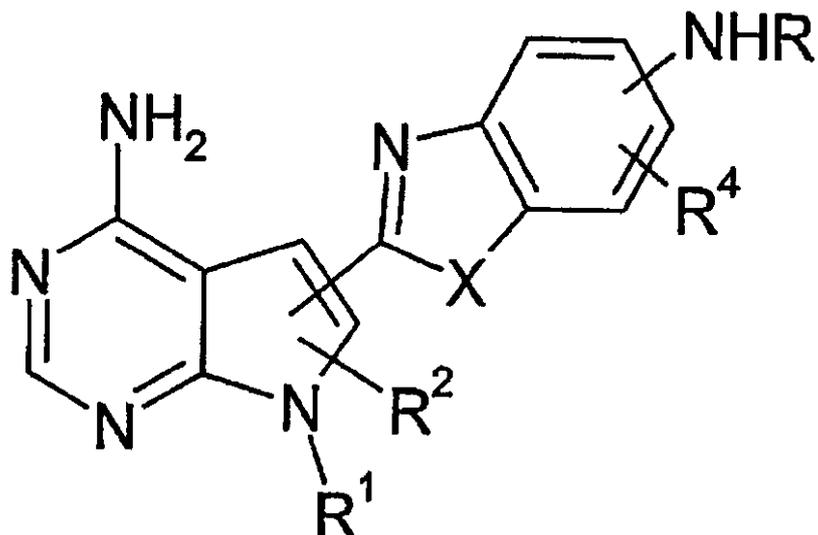
式10Aの化合物(X 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^4 は、式14について上記に示したのと同じ意味を有する)を、式 $R^3-NCO(R^3$ は、式14について上記に示したのと同じ意味を有する)の化合物と反応させるステップを含む方法。

10

20

30

【化 8】



10A

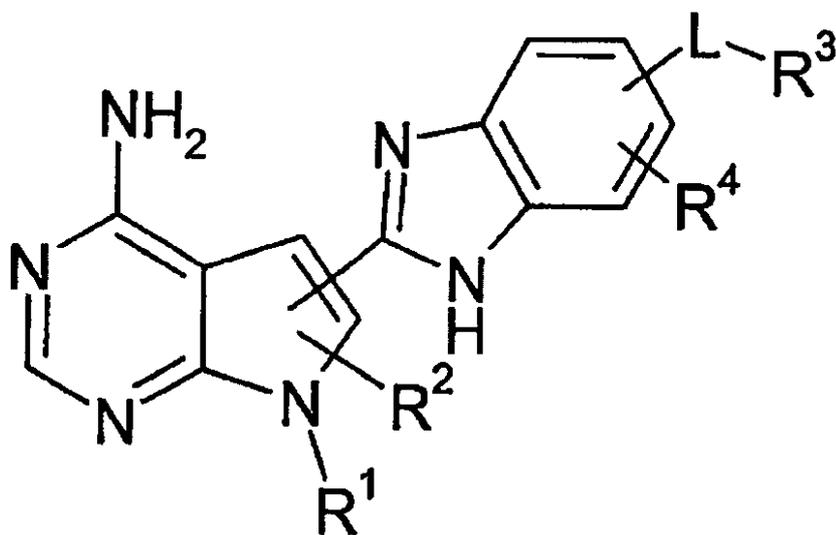
10

20

【請求項 14】

式 1 D の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を調製するための方法であって、

【化 9】



1D

30

40

式中、

L は、 $-(CH_2)_p-$ (p は、0 ~ 5 の整数である)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(C(O)OR)-$ 、 $-N(C(O)R)-$ 、 $-N(S(O)_2R)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2N(R)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-CH_2N(C(O)R)-$ 、 $-CH_2N(C(O)OR)-$ 、 $-CH_2N(S(O)_2R)-$ 、 $-CH(NHR)-$ 、 $-CH(NHC(O)R)-$ 、 $-CH(NHS(O)_2R)-$ 、 $-CH(NHC(O)OR)-$ 、 $-CH(OC(O)R)-$ 、 $-CH(O$

50

$C(O)NHR$ -、 $-CH=CH-$ 、 $-C(=NOR)$ -、 $-C(O)-$ 、 $-CH(O$
 $R)$ -、 $-C(O)N(R)$ -、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)-$ 、 $-N(R)$
 $S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)$
 $C(O)O-$ 、 $-S(O)N(R)-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-N(C(O)R)$
 $S(O)-$ 、 $-N(C(O)R)S(O)_2-$ 、 $-N(R)S(O)N(R)-$ 、 $-N(R)$
 $S(O)_2N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)N(R)C(O)$
 $-$ 、 $-S(O)_2N(R)C(O)-$ 、 $-OS(O)N(R)-$ 、 $-OS(O)_2N(R)$
 $-$ 、 $-N(R)S(O)O-$ 、 $-N(R)S(O)_2O-$ 、 $-N(R)S(O)C(O)$
 $-$ 、 $-N(R)S(O)_2C(O)-$ 、 $-S(O)N(C(O)R)-$ 、 $-S(O)$
 $_2N(C(O)R)-$ 、 $-N(R)S(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2N(R)$
 $-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R)P(OR^5)O-$ 、 $-N(R)P(OR^5)-$ 、 $-N(R)$
 $P(O)(OR^5)O-$ 、 $-N(R)P(O)(OR^5)-$ 、 $-N(C(O)R)P$
 $(OR^5)O-$ 、 $-N(C(O)R)P(OR^5)-$ 、 $-N(C(O)R)P(O)(O$
 $R^5)O-$ 、 $-N(C(O)R)P(OR^5)-$ 、 $-CH(R)S(O)-$ 、 $-CH(R)$
 $S(O)_2-$ 、 $-CH(R)N(C(O)OR^5)-$ 、 $-CH(R)N(C(O)R)$
 $-$ 、 $-CH(R)N(SO_2R)-$ 、 $-CH(R)O-$ 、 $-CH(R)S-$ 、 $-CH(R)$
 $N(R)-$ 、 $-CH(R)N(C(O)R)-$ 、 $-CH(R)N(C(O)OR)-$ 、
 $-CH(R)N(SO_2R)-$ 、 $-CH(R)C(=NOR)-$ 、 $-CH(R)C(O)$
 $-$ 、 $-CH(R)CH(OR)-$ 、 $-CH(R)C(O)N(R)-$ 、 $-CH(R)N(R)$
 $C(O)-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)_2-$
 $-$ 、 $-CH(R)OC(O)N(R)-$ 、 $-CH(R)N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-C$
 $H(R)N(R)C(O)O-$ 、 $-CH(R)S(O)N(R)-$ 、 $-CH(R)S(O)$
 $_2N(R)-$ 、 $-CH(R)N(C(O)R)S(O)-$ 、 $-CH(R)N(C(O)$
 $R)S(O)_2-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)N(R)-$ 、 $-CH(R)N(R)S$
 $(O)_2N(R)-$ 、 $-CH(R)C(O)N(R)C(O)-$ 、 $-CH(R)S(O)$
 $N(R)C(O)-$ 、 $CH(R)S(O)_2N(R)C(O)-$ 、 $-CH(R)OS(O)$
 $N(R)-$ 、 $-CH(R)OS(O)_2N(R)-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)O$
 $-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)_2O-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)C(O)-$ 、
 $-CH(R)N(R)S(O)_2C(O)-$ 、 $-CH(R)S(O)N(C(O)R)-$
 $-$ 、 $-CH(R)S(O)_2N(C(O)R)-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)N(R)$
 $-$ 、 $-CH(R)N(R)S(O)_2N(R)-$ 、 $-CH(R)C(O)O-$ 、 $-CH(R)$
 $N(R)P(OR^5)O-$ 、 $-CH(R)N(R)P(OR^5)-$ 、 $-CH(R)N$
 $(R)P(O)(OR^5)O-$ 、 $-CH(R)N(R)P(O)(OR^5)-$ 、 $-CH(R)$
 $N(C(O)R)P(OR^5)O-$ 、 $-CH(R)N(C(O)R)P(OR^5)-$
 $-$ 、 $-CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^5)O-$ または $-CH(R)N(C(O)$
 $R)P(OR^5)-$ であり、

各 R は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々は、八口ゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で独立して置換されていてよく、

R^1 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、または $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロシクロアルキルであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、および $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロシクロアルキル基の各々は、1 ~ 5 個の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で独立して置換されていてよく、

R^2 は、H、八口、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_nNR^6R^7$ または $-(CR^{10}R^{11})_n C(O)NR^6R^7$ であり、 n は、 $0 \sim 3$ の整数であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、および $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロアルキル基の各々は、 $1 \sim 5$ 個の R^8 置換基で独立して置換されていてもよく、

R^3 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、または $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロアルキルであり、 t は、独立して $0 \sim 6$ の整数であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、および $(C_3 \sim C_8)$ ヘテロシクロアルキル基の各々は、 $1 \sim 5$ 個の R^{12} 基で独立して置換されていてもよく、

R^4 は、 H 、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、または $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシであり、

各 R^5 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールまたは $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で独立して置換されていてもよく、

各 R^6 および R^7 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、または $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ であるか、あるいは R^6 および R^7 は、同じ R^8 または同じ R^{12} 上で一緒になって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基を形成することができ、 t および q は、上記に示したように定義され、前記 R^6 および R^7 基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環部分は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ から独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基によって置換されていてもよく、 t および q は、上記に示したように定義され、さらに、 R^6 と R^7 が共に、同じ窒素と結合している場合、 R^6 と R^7 は、双方とも酸素を介して直接窒素と結合していることはなく、

各 R^8 および R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CR^{10}R^{11})_jO(CR^{10}R^{11})_qNR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_tOR^{10}$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_tO(CH_2)_q(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-C(O)(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7$ 、 $(CR^{10}R^{11})_qNR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7CR^{10}R^{11}C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_qNR^{10}C(O)R^9$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_tO(CR^{10}R^{11})_qOR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_qS(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_jNR^7(CR^{10}R^{11})_tR^6$ 、 $-SO_2(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環であり、 j は、独立して、 $0 \sim 2$ の整数であり、 t は、独立して、 $0 \sim 6$ の整

10

20

30

40

50

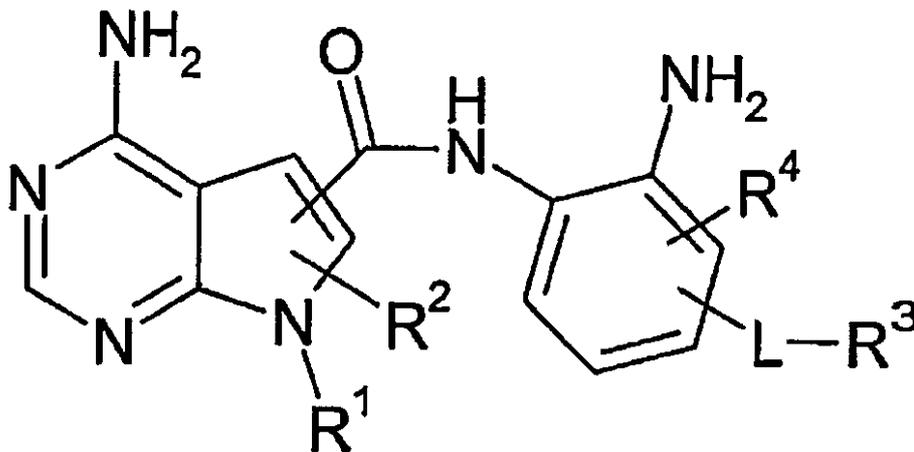
数であり、 q は、独立して、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および $R^{1,2}$ 基の $-(CR^{1,0}R^{1,1})_q-$ および $-(CR^{1,0}R^{1,1})_t-$ 部分には、炭素-炭素二重結合または三重結合が含まれてもよく、 t は、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および $R^{1,2}$ 基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ 複素環部分は、八口、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})_tNR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})(C_1 \sim C_{10})$ 複素環、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})_tO(CR^{1,0}R^{1,1})_qOR^{1,0}$ 、および $-(CR^{1,0}R^{1,1})_tOR^{1,0}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって炭素原子上で置換されていてもよく、

各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $-(CR^{1,0}R^{1,1})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-(CR^{1,0}R^{1,1})_t(C_1 \sim C_{10})$ 複素環であり、 t は、上記に示したように定義され、

各 $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ は、独立して、H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

式 12A の化合物 (L 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式 1D について上記に示したのと同じ意味を有する) を、酸性条件下で処理するステップを含む方法。

【化 10】



12A

【請求項 15】

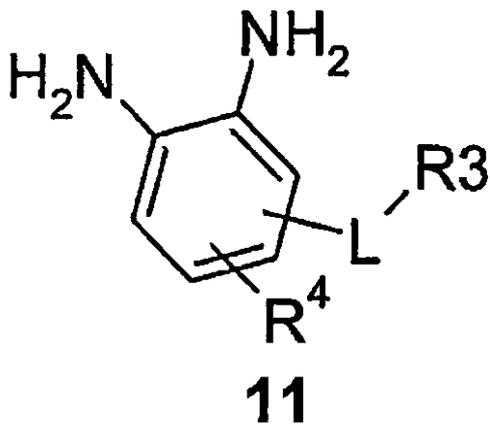
式 12A の化合物は、式 11 の化合物 (L および R^3 は、式 12A について上記に示したのと同じ意味を有する) を、

10

20

30

【化 1 1】

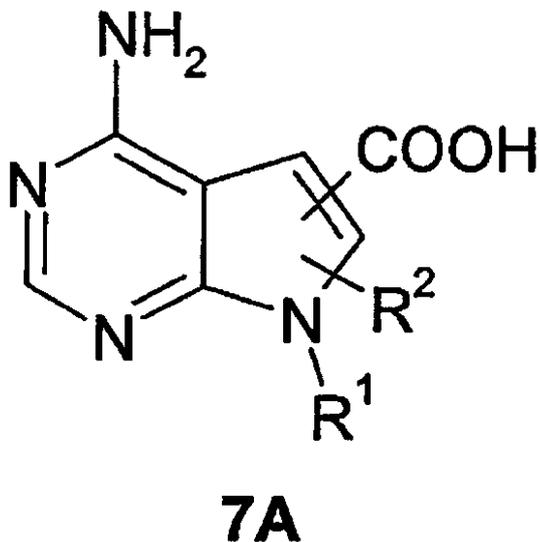


10

式 7 A の化合物 (R^1 および R^2 は、式 1 2 A について上記に示したのと同じ意味を有する) と反応させることによって調製される請求項 5 5 に記載の方法。

【化 1 2】

20



30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳類における癌などの過剰増殖性疾患の治療において有用である新規ピロロピリミジン誘導体に関する。また、本発明は、哺乳類、特にヒトにおける過剰増殖性疾患の治療においてそのような化合物を使用する方法、およびそのような化合物を含有する医薬組成物に関する。

40

【背景技術】

【0002】

細胞は、その DNA の一部が癌遺伝子 (すなわち、活性化により悪性腫瘍細胞の形成をもたらす遺伝子) に形質転換することにより癌性になることがあることが知られている。多くの癌遺伝子は、細胞形質転換を引き起こす能力のある異常なチロシンキナーゼであるタンパク質をコードする。あるいは、正常な癌原遺伝子チロシンキナーゼの過剰発現は、増殖性障害をもたらすこともあり、悪性の表現型をもたらすことがある。

50

【0003】

受容体型チロシンキナーゼは、細胞膜をまたぐ大きな酵素であり、上皮増殖因子などの増殖因子のための細胞外結合ドメイン、膜貫通ドメイン、およびキナーゼとして機能してタンパク質中の特定のチロシン残基をリン酸化し、細胞増殖に影響を及ぼす細胞内部分を有する。上記のチロシンキナーゼは、増殖因子受容体型（例えば、TIE-2、TrkA、EGFR、PDGFR、FGFRおよびerbB2）または非受容体型（例えば、c-srcおよびbcrl）キナーゼとして分類することができる。そのようなキナーゼは、乳癌、大腸癌、直腸癌または胃癌などの消化管癌、白血病、および卵巣癌、気管支癌または膵臓癌などの一般的なヒト癌において異常に発現されることが多いことが知られている。異常なerbB2活性は、乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌および大腸癌と関係付けられてきた。また、上皮増殖因子受容体（EGFR）は、脳腫瘍、肺癌、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、乳癌、頭頸部癌、食道癌、婦人科癌ならびに甲状腺癌などの多くのヒト癌において突然変異されるか、過剰発現されることが分かっている。したがって、本発明の化合物などの受容体型チロシンキナーゼの阻害剤は、哺乳類癌細胞の増殖の選択的阻害剤として有用であると考えられる。

10

【0004】

Tie-2 (TEK) は、血管の分枝、出芽、再構築、成熟および安定性などの重要な血管新生プロセスに関与する最近発見された内皮細胞特異的受容体型チロシンキナーゼのファミリーのメンバーである。Tie-2 は、1種または複数のアゴニストリガンド（例えば、受容体自己リン酸化およびシグナル伝達を刺激するアンジオポイエチン1（「Ang1」））と1種または複数のアンタゴニストリガンド（例えば、アンジオポイエチン2（「Ang2」））の双方が確認されている最初の哺乳類受容体型チロシンキナーゼである。Tie-2 およびそのリガンドの発現のロックアウトおよびトランスジェニック操作は、Tie-2 シグナル伝達の厳格な空間的および時間的制御が、新しい脈管構造の適切な発達にとって不可欠であることを示している。最近のモデルは、Ang1 リガンドによるTie-2 キナーゼの刺激が、新しい血管の分枝、出芽および増殖、ならびに血管の完全性を維持し静止状態を誘導する際に重要な内皮周囲支持細胞の動員および相互作用に直接関与していることを示唆している。Tie-2 のAng1 刺激の欠如またはAng2 によるTie-2 自己リン酸化の阻害は、脈管退行部位において高レベルで生み出され、増殖刺激/生存刺激がない場合は特に、内皮細胞死をもたらす脈管構造およびマトリクスコンタクトの喪失を引き起こすことがある。

20

30

【0005】

しかしながら、この状況がさらに複雑であるのは、少なくともさらに2種のTie-2 リガンド（Ang3 およびAng4）が最近報告されており、様々な作動性および拮抗性アンジオポイエチンのヘテロオリゴマー形成能力（それによって、それらの活性を修飾する）が立証されているからである。したがって、Tie-2 リガンド-受容体相互作用を抗血管新生治療のアプローチとして標的にすることは、あまり好ましいことではなく、キナーゼ阻害戦略が好ましい。

【0006】

Tie-2 の可溶性細胞外ドメイン（「ExTek」）は、乳房腫瘍の異種移植片および肺転移モデルにおける、ならびに腫瘍細胞媒介性の眼の新脈管形成における腫瘍脈管構造の確立を妨害するために働くことがある。アデノウイルス感染により、げっ歯類におけるmg/mlレベルのExTekのin vivo産生を、有害な副作用なしに7~10日間実現することができる。これらの結果は、正常な健常動物におけるTie-2 シグナル伝達経路の妨害は、耐容性良好であることを示唆している。ExTekに対するこれらのTie-2 阻害反応は、1種または複数のリガンドの結果としての隔離および/または完全長Tie-2 との非生産的ヘテロ二量体の生成であってよい。

40

【0007】

最近、不適切な新脈管形成における役割と符合して、Tie-2 発現の顕著なアップレギュレーションがヒトの関節炎関節の脈管滑膜パニヌス内に見いだされている。この知見

50

は、T i e - 2 が、関節リウマチの進行において役割を果たしていることを示唆している。活性型のT i e - 2 を構成的に生み出す点突然変異は、ヒトの静脈奇形障害と関連して確認されている。したがって、T i e - 2 阻害剤は、そのような障害を治療する際、および不適切な新脈管形成の他の状況において有用である。したがって、受容体型および非受容体型チロシンおよびセリン/スレオニンキナーゼの活性を変調し、異常または不適切な細胞の増殖、分化、または代謝を調節および変調することによってシグナル伝達および細胞増殖を特異的に阻害する有効で小さな化合物の確認が望ましい。T i e - 2 受容体と結合するか、あるいはT i e - 2 受容体を変調する能力のある本発明の化合物などの薬剤を使用し、糖尿病、糖尿病性網膜症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫ならびに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌および類表皮癌などの脈管新生または血管新生に關係する障害を治療することができる。

10

【0008】

タンパク質キナーゼ阻害剤としてのピロロピリミジンに言及する特許公報には、以下のW O 0 1 / 7 2 7 5 1 号 (2 0 0 1 年 1 0 月 4 日 公 開) 、 W O 0 0 / 1 7 2 0 3 号 お よ び W O 0 0 / 1 7 2 0 2 号 (い ず れ も 2 0 0 0 年 3 月 3 0 日 公 開) 、 米 国 特 許 第 6 , 0 0 1 , 8 3 9 号 (1 9 9 9 年 1 2 月 1 4 日 登 録) 、 お よ び 米 国 特 許 第 6 , 0 5 1 , 5 7 7 号 (2 0 0 0 年 4 月 1 8 日 登 録) が 含 ま れ る 。 W O 0 1 / 7 2 7 7 8 号 (2 0 0 1 年 1 0 月 4 日 公 開) は 、 T i e - 2 タ ン 白 質 の 触 媒 ド メ イン を 含 む ポ リ ペ プ チ ド に 言 及 し て い る 。 2 0 0 3 年 1 2 月 1 9 日 出 願 の 米 国 仮 出 願 第 6 0 / 4 3 4 , 5 6 8 号 は 、 癌 な ど の 過 剰 増 殖 性 疾 患 の 治 療 に お い て 有 用 な ピ ロ ロ ピ リ ミ ジ ン 誘 導 体 に 言 及 し て い る 。

20

【0009】

過剰増殖性疾患の治療において有用である化合物は、以下の特許公報、すなわち国際特許出願公報W O 9 7 / 4 9 6 8 8 号 (1 9 9 7 年 1 2 月 3 1 日 公 開) 、 W O 9 8 / 2 3 6 1 3 号 (1 9 9 8 年 6 月 4 日 公 開) 、 W O 9 6 / 4 0 1 4 2 号 (1 9 9 6 年 1 2 月 1 9 日 公 開) 、 W O 9 7 / 1 3 7 7 1 号 (1 9 9 7 年 4 月 1 7 日 公 開) 、 お よ び W O 9 5 / 2 3 1 4 1 号 (1 9 9 5 年 8 月 3 1 日 公 開) ; 欧 州 特 許 公 報 E P 0 8 3 7 0 6 3 号 (1 9 9 8 年 4 月 2 2 日 公 開) 、 お よ び E P 0 9 0 7 6 4 9 号 (1 9 9 9 年 4 月 1 4 日 公 開) ; な ら び に 米 国 特 許 第 5 , 7 4 7 , 4 9 8 号 (1 9 9 8 年 5 月 5 日 登 録) 、 お よ び 第 6 , 4 9 2 , 3 8 3 号 (2 0 0 2 年 1 2 月 1 0 日 登 録) に 言 及 さ れ て い る 。

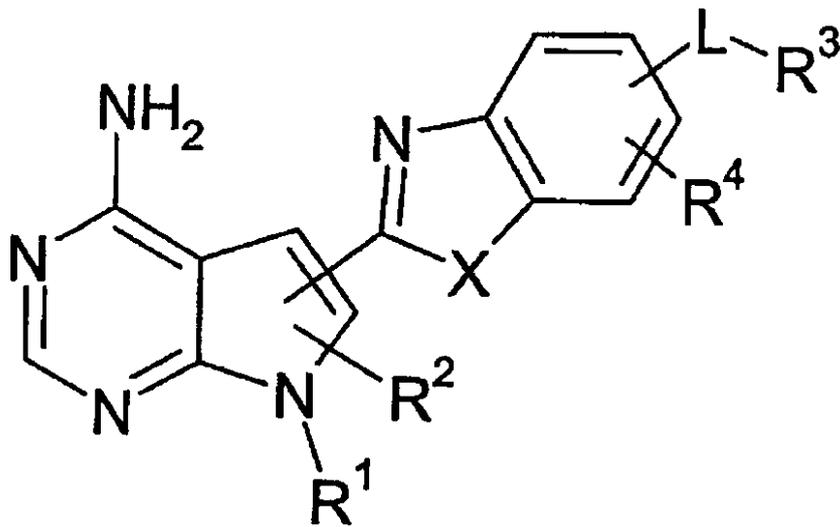
30

【発明の開示】**【課題を解決するための手段】****【0010】**

本発明は、式1の化合物、または薬学的に許容できるそれらの塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を提供し、

【0011】

【化1】



1

式中、

Xは、HN、(C₁ ~ C₆)アルキル-N、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル-N、OまたはSであり、

Lは、-(CH₂)_p- (pは、0 ~ 5の整数である)、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R)-、-N(C(O)OR)-、-N(C(O)R)-、-N(S(O)₂R)-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂N(R)-、-C(=NR)-、-CH₂N(C(O)R)-、-CH₂N(C(O)OR)-、-CH₂N(S(O)₂R)-、-CH(NHR)-、-CH(NHC(O)R)-、-CH(NHS(O)₂R)-、-CH(NHC(O)OR)-、-CH(OC(O)R)-、-CH(OC(O)NHR)-、-CH=CH-、-C(=NOR)-、-C(O)-、-CH(O)R)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)-、-N(R)S(O)₂-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-S(O)N(R)-、-S(O)₂N(R)-、-N(C(O)R)S(O)-、-N(C(O)R)S(O)₂-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)N(R)C(O)-、-S(O)N(R)C(O)-、-S(O)₂N(R)C(O)-、-OS(O)N(R)-、-OS(O)₂N(R)-、-N(R)S(O)O-、-N(R)S(O)₂O-、-N(R)S(O)C(O)-、-N(R)S(O)₂C(O)-、-S(O)N(C(O)R)-、-S(O)₂N(C(O)R)-、-N(R)S(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂N(R)-、-C(O)O-、-N(R)P(OR⁵)O-、-N(R)P(OR⁵)-、-N(R)P(O)(OR⁵)O-、-N(R)P(O)(OR⁵)-、-N(C(O)R)P(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-、-N(C(O)R)P(OR⁵)-、-CH(R)S(O)-、-CH(R)S(O)₂-、-CH(R)N(C(O)OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)O-、-CH(R)S-、-CH(R)N(R)-、-CH(R)N(C(O)R)-、-CH(R)N(C(O)OR)-、-CH(R)N(SO₂R)-、-CH(R)C(=NOR)-、-CH(R)C(O)-、-CH(R)CH(OR)-、-CH(R)C(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)-、-CH(R)N(R)S(O)-、-CH(R)N(R)S(O)₂-、-CH(R)OC(O)N(R)-、-CH(R)N(R)C(O)N(R)-、-C

10

20

30

40

50

H(R)N(R)C(O)O-、-CH(R)S(O)N(R)-、-CH(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)N(C(O)R)S(O)-、-CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-、-CH(R)N(R)S(O)N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)C(O)N(R)C(O)-、-CH(R)S(O)N(R)C(O)-、CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-、-CH(R)OS(O)N(R)-、-CH(R)OS(O)₂N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)O-、-CH(R)N(R)S(O)₂O-、-CH(R)N(R)S(O)C(O)-、-CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-、-CH(R)S(O)N(C(O)R)-、-CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-、-CH(R)N(R)S(O)N(R)-、-CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-、-CH(R)C(O)O-、-CH(R)N(R)P(OR⁵)O-、-CH(R)N(R)P(OR⁵)-、-CH(R)N(R)P(O)(OR⁵)O-、-CH(R)N(R)P(O)(OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)O-、-CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)-、-CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR⁵)O-または-CH(R)N(C(O)R)P(OR⁵)-であり、

各Rは、H、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーールおよび(C₁~C₁₀)ヘテロアリーールからなる群から独立して選択され、前記(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール基の各々は、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で独立して置換されていてもよく、

R¹は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、または(C₁~C₁₀)ヘテロシクロアルキルであり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個の(C₁~C₆)アルキル基で独立して置換されていてもよく、

R²は、H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル、-(CR¹⁰R¹¹)_nNR⁶R⁷または-(CR¹⁰R¹¹)_nC(O)NR⁶R⁷であり、nは、0~3の整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR⁸置換基で独立して置換されていてもよく、

R³は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR¹⁰R¹¹)_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR¹⁰R¹¹)_t(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、または(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキルであり、tは、独立して0~6の整数であり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CR¹⁰R¹¹)_t(C₆~C₁₀)アリーール、-(CR¹⁰R¹¹)_t(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール、および(C₃~C₈)ヘテロシクロアルキル基の各々は、1~5個のR¹²基で独立して置換されていてもよく、

R⁴は、H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、または(C₃~C₆)シクロアルコキシであり、

各R⁵は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーールまたは(C₁~C₁₀)ヘテロアリーールであり、前記(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリーール、および(C₁~C₁₀)ヘテロアリーール基の各々は、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で独立して置換されていてもよく、

各R⁶およびR⁷は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、-(CR¹⁰R¹¹)

t ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、または $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ であるか、あるいは R^6 および R^7 は、同じ R^8 または同じ R^{12} 上で一緒になって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基を形成することができ、 t および q は、上記に示したように定義され、前記 R^6 および R^7 基の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリールおよび ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環部分は、八口、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよく、 t および q は、上記に示したように定義され、さらに、 R^6 と R^7 が共に、同じ窒素と結合している場合、 R^6 と R^7 は、双方とも酸素を介して直接窒素と結合していることはなく、

各 R^8 および R^{12} は、独立して、八口、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-(CR^{10}R^{11})_j O(CR^{10}R^{11})_q NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ 、 $-S(O)_j$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CH_2)_q$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環、 $-C(O)(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7$ ($CR^{10}R^{11})_q NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 CR^{10}R^{11} C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_q NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_q S(O)_j$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_j NR^7 (CR^{10}R^{11})_t R^6$ 、 $-SO_2(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、または $-SO_2(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環であり、 j は、独立して、0 ~ 2 の整数であり、 t は、独立して、0 ~ 6 の整数であり、 q は、独立して、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および R^{12} 基の $-(CR^{10}R^{11})_q$ および $-(CR^{10}R^{11})_t$ 部分には、炭素 - 炭素二重結合または三重結合が含まれてもよく、 t は、2 ~ 6 の整数であり、前記 R^8 および R^{12} 基の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリールおよび ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環部分は、八口、シアノ、トリフルオロメチル、 $-C(O)R^9$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_t NR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環、 $-(CR^{10}R^{11})_t O(CR^{10}R^{11})_q OR^{10}$ 、および $-(CR^{10}R^{11})_t OR^{10}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって炭素原子上で置換されていてもよく、

各 R^9 は、独立して、H、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、または $-(CR^{10}R^{11})_t$ ($C_1 \sim C_{10}$) 複素環であり、 t は、上記に示したように定義され、

各 R^{10} および R^{11} は、独立して、H および ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。

【0012】

本発明の一実施形態は、X が、HN、($C_1 \sim C_6$) アルキル - N -、または ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル - N - である式 1 の化合物に関する。

【0013】

本発明の別の実施形態は、X が、O である式 1 の化合物に関する。

【0014】

本発明の好ましい実施形態は、X が、NH である式 1 の化合物に関する。

【0015】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態は、Xが、Sである式1の化合物に関する。

【0016】

本発明の別の実施形態は、Lが、 $-(CH_2)_p-$ (p は、0～5の整数である)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(C(O)OR)-$ 、 $-N(C(O)R)-$ 、 $-N(S(O)_2R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-S(O)N(R)-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-N(C(O)R)S(O)-$ 、 $-N(C(O)R)S(O)_2-$ 、 $-N(R)S(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R)C(O)-$ 、 $-OS(O)N(R)-$ 、 $-OS(O)_2N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)O-$ 、 $-N(R)S(O)_2O-$ 、 $-N(R)S(O)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2C(O)-$ 、 $-S(O)N(C(O)R)-$ 、 $-S(O)_2N(C(O)R)-$ 、 $-N(R)S(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2N(R)-$ 、または $-C(O)O-$ であり、各Rが、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールまたは $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々が、1～3個のハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシで独立して置換されていてもよい式1の化合物に関する。

10

【0017】

本発明の別の実施形態は、Lが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(C(O)R)-$ 、 $-N(S(O)_2R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-N(C(O)R)S(O)_2-$ 、 $-N(R)S(O)_2N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R)C(O)-$ 、 $-OS(O)_2N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2O-$ 、 $-N(R)S(O)_2C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(C(O)R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2N(R)-$ 、または $-C(O)O-$ であり、各Rが、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々が、1～3個のハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシで独立して置換されていてもよい式1の化合物に関する。

20

30

【0018】

本発明の別の実施形態は、Lが、 $-N(S(O)_2R)-$ または $-N(R)C(O)N(R)-$ であり、各Rが、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールまたは $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々が、1～3個のハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシで独立して置換されていてもよい式1の化合物に関する。

40

【0019】

本発明の別の実施形態は、Lが、 $-N(R)C(O)N(R)-$ であり、各Rが、独立して、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである式1の化合物に関する。

【0020】

本発明の別の実施形態は、Lが、 $-N(S(O)_2R)-$ であり、Rが、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである式1の化合物に関する。

【0021】

本発明の別の実施形態は、Lの各実施形態がXの各実施形態と組み合わせられている式1の化合物に関する。したがって、例えば、本発明の一実施形態は、Xについての前記実施形態の各々(すなわち、Xは、HN、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-N、 $(C_3 \sim C_8)$ シク

50

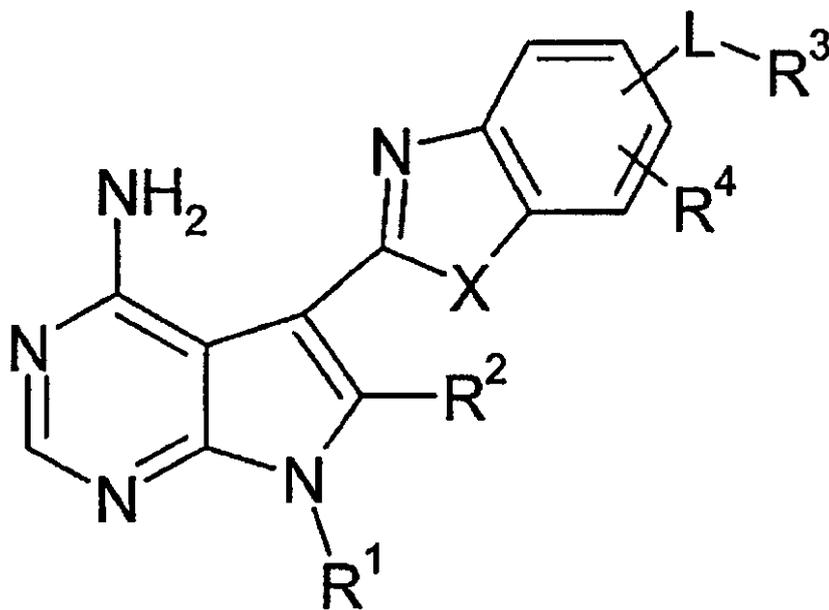
ロアルキル - N、OおよびSである)との組合せでLが - N(R)S(O)₂ - である式1の化合物に関する。本発明の別の実施形態は、Xについての前記実施形態の各々の組合せでLが - N(R)C(O)N(R) - である式1の化合物に関する。本発明の特に好ましい実施形態は、Lが - N(R)S(O)₂ - であり、RがHであり、XがNHである式1の化合物に関する。本発明の別の特に好ましい実施形態は、Lが - N(R)C(O)N(R) - であり、RがHであり、XがNHである式1の化合物に関する。

【0022】

本発明の好ましい実施形態は、式1が式2によって表される式1の化合物に関する。

【0023】

【化2】



2

【0024】

本発明の別の実施形態は、R¹が、H、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₈)シクロアルキルまたは(C₁ ~ C₁₀)ヘテロシクロアルキルであり、前記(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル、および(C₁ ~ C₁₀)ヘテロシクロアルキル基の各々が、1 ~ 5個の(C₁ ~ C₆)アルキル基で独立して置換されていてもよい式1の化合物に関する。

【0025】

本発明の別の実施形態は、R¹が、H、(C₁ ~ C₆)アルキルまたは(C₃ ~ C₈)シクロアルキルであり、前記(C₁ ~ C₆)アルキルおよび(C₃ ~ C₈)シクロアルキル基の各々が、1 ~ 5個の(C₁ ~ C₆)アルキル基で独立して置換されていてもよい式1の化合物に関する。

【0026】

本発明の別の実施形態は、R¹が、(C₁ ~ C₆)アルキル、または(C₃ ~ C₈)シクロアルキルであり、前記(C₁ ~ C₆)アルキルおよび(C₃ ~ C₈)シクロアルキル基の各々が、1 ~ 5個の(C₁ ~ C₆)アルキル基で独立して置換されていてもよい式1の化合物に関する。

【0027】

本発明の別の実施形態は、R¹が、1 ~ 5個の(C₁ ~ C₆)アルキル基で独立して置

10

20

30

40

50

換されていてもよい ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルである式 1 の化合物に関する。

【0028】

本発明の別の実施形態は、 R^2 が、H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_nNR^6R^7$ または $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^9R^{10}$ であり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル基の各々が、1~5 個の R^8 置換基で独立して置換されていてもよい式 1 の化合物に関する。

【0029】

本発明の別の実施形態は、 R^2 が、H、ハロ、および ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、($C_1 \sim C_6$) アルキル基が、1~5 個の R^8 置換基で独立して置換されていてもよい式 1 の化合物に関する。 10

【0030】

本発明の別の実施形態は、 R^1 の実施形態の各々が R^2 の実施形態の各々と組み合わされている式 1 の化合物に関する。したがって、例えば、本発明の一実施形態は、 R^2 の前記実施形態の各々 (すなわち、 R^2 は、H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_1 \sim C_{10}$) ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$) ヘテロシクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_nNR^6R^7$ または $-(CR^{10}R^{11})_nC(O)NR^6R^7$ であり、 n は、独立して、0~3 の整数であり、前記 R^2 置換基の前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_1 \sim C_{10}$) ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$) ヘテロシクロアルキル、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ および $-(CH_2)_nC(O)NR^6R^7$ 基の各々は、1~5 個の R^8 置換基で独立して置換されていてもよい) との組合せで R^1 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式 1 の化合物に関する。本発明の特に好ましい実施形態は、 R^1 が ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル (例えば、シクロペンチル) であり、 R^2 が水素である式 1 の化合物に関する。本発明の別の特に好ましい実施形態は、 R^1 が ($C_1 \sim C_6$) アルキル (例えば、メチル) であり、 R^2 が水素である式 1 の化合物に関する。 20

【0031】

本発明の別の実施形態は、 R^3 が、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、または ($C_3 \sim C_8$) ヘテロシクロアルキルであり、前記 ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール、および ($C_3 \sim C_8$) ヘテロシクロアルキル基の各々が、1~5 個の R^{12} 基で独立して置換されていてもよい式 1 の化合物に関する。 30

【0032】

本発明の別の実施形態は、 R^3 が、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々が、1~5 個の R^{12} 基で独立して置換されていてもよい式 1 の化合物に関する。 40

【0033】

本発明の別の実施形態は、 R^3 が、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、前記 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール、および $-(CR^{10}R^{11})_t(C_1 \sim C_{10})$ ヘテロアリール基の各々が、1~5 個の R^{12} 基で独立して置換されていてもよい式 1 の化合物に関する。 40

【0034】

本発明の別の実施形態は、 R^3 の実施形態の各々が R^4 の実施形態の各メンバーと組み合わされている式 1 の化合物に関する。したがって、例えば、本発明の一実施形態は、 R^4 の実施形態の各々 (すなわち、 R^4 は、H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、または ($C_3 \sim C_6$) シクロアルコ 50

キシである)との組合せで R^3 が $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリールが置換されていてもよい式1の化合物に関する。特に好ましい実施形態において、 R^3 は、 $-(CR^{10}R^{11})_t(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、 t は0(ゼロ)であり、 R^4 はHである。

【0035】

本発明の別の実施形態は、

N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

5-(6-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-p-トリル-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-m-トリル-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3-エチル-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(4-クロロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-尿素、

1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2,5-ジフルオロ-

ン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ジクロロ - ベンゼン
スルホンアミド、

ビフェニル - 3 - スルホン酸 [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - アミ
ド、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 - トリフルオロメトキシ -
ベンゼンスルホンアミド、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - (ピリジン - 2 - イルオ
キシ) - ベンゼンスルホンアミド、 10

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチル - フ
ェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチル -
フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチル -
フェニル) - 尿素、 20

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - フ
ェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニ
ル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル
) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素、 30

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿
素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿素
、

からなる群から選択される式 1 の化合物、および薬学的に許容できる前記化合物の塩、ブ
ロドラッグ、水和物または溶媒和物に関する。 40

【 0 0 3 6 】

本発明の別の実施形態は、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゼ
ンスルホンアミド、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
ン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゼ
ンスルホンアミド、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ 50

ンアミド、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿素、

からなる群から選択される式 1 の化合物、および薬学的に許容できる前記化合物の塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物に関する。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の実施形態は、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド、

N - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - 尿素、

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿素、

10

20

30

40

50

ン - 5 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 尿素、
からなる群から選択される式 1 の化合物、および薬学的に許容できる前記化合物の塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物に関する。

【0038】

また、本発明は、哺乳類において異常細胞増殖を治療するための医薬組成物であって、異常細胞増殖を治療する際に有効である量の式 1 の化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物に関する。一実施形態において、前記異常細胞増殖は、癌である。別の実施形態において、前記異常細胞増殖は、皮膚（例えば、乾癬）または前立腺の良性過形成（例えば、良性前立腺肥大（BPH））などの非癌性過剰増殖性障害である。

10

【0039】

本発明の別の実施形態において、前記癌は、肺癌、骨癌、膵臓癌、胃癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、婦人科癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎腺癌、軟組織の肉腫、尿道癌、陰茎癌、扁平上皮細胞癌、前立腺癌、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓もしくは尿管癌、腎細胞癌腫、腎盂の癌腫、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性 CNS リンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳腫瘍、下垂体腺腫、または 1 種または複数の上記癌の組合せからなる群から選択される。

20

【0040】

1 つの好ましい実施形態において、癌は、脳腫瘍、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、前立腺癌、結腸直腸癌、肺癌、腎癌、腎臓癌、卵巣癌、婦人科癌および甲状腺癌からなる群から選択される。

【0041】

より好ましい実施形態において、癌は、前立腺癌、乳癌、肺癌、大腸癌および卵巣癌からなる群から選択される。

【0042】

別のより好ましい実施形態において、癌は、前立腺癌、乳癌、および肺癌からなる群から選択される。

30

【0043】

最も好ましい実施形態において、乳癌は、転移性乳癌である。

【0044】

最も好ましい実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0045】

また、本発明は、哺乳類において膵炎または腎臓疾患（増殖性糸球体腎炎および糖尿病誘発性腎臓疾患）を治療するための医薬組成物であって、前記膵炎または腎臓疾患を治療する際に有効である量の式 1 の化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物に関する。

【0046】

また、本発明は、哺乳類において未分化胚芽細胞着床を予防するための医薬組成物であって、前記未分化胚芽細胞着床を予防する際に有効である量の式 1 の化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは水和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物に関する。

40

【0047】

また、本発明は、哺乳類において脈管新生または血管新生に関係する疾患を治療するための医薬組成物であって、前記疾患を治療する際に有効である量の式 1 の化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは水和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物に関する。一実施形態において、前記医薬組成物は、腫瘍の血管新生、関節リウマチなどの慢性炎症疾患、アテローム性動脈硬化症、乾癬、湿疹、および強皮症

50

などの皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫ならびに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌および類表皮癌からなる群から選択される疾患を治療するためである。

【0048】

また、本発明は、哺乳類において異常細胞増殖を治療するための方法であって、前記異常細胞増殖を治療する際に有効である量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは水和物を前記哺乳類に投与するステップを含む方法に関する。一実施形態において、前記方法は、肺癌、骨癌、膵臓癌、胃癌、皮膚癌、頭部もしくは頸部の癌、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、婦人科癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、ホジキン病、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎腺の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、扁平上皮細胞癌、前立腺癌、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓もしくは尿管の癌、腎細胞癌腫、腎盂の癌腫、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳腫瘍、下垂体腺腫、または1種または複数の上記癌の組合せなどの癌の治療に関する。1つの好ましい実施形態において、癌は、脳腫瘍、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、前立腺癌、結腸直腸癌、肺癌、腎癌、腎臓癌、卵巣癌、婦人科癌および甲状腺癌からなる群から選択される。より好ましい実施形態において、癌は、前立腺癌、乳癌、肺癌、大腸癌および卵巣癌からなる群から選択される。別のより好ましい実施形態において、癌は、前立腺癌、乳癌、および肺癌からなる群から選択される。最も好ましい実施形態において、乳癌は、転移性乳癌である。最も好ましい実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

10

20

【0049】

別の実施形態において、前記方法は、皮膚(例えば、乾癬)または前立腺(例えば、良性前立腺肥大(BPH))の良性過形成などの非癌性過剰増殖性障害の治療に関する。

【0050】

また、本発明は、哺乳類において脈管新生、再狭窄、アテローム性動脈硬化症または血管新生を治療するための方法であって、前記脈管新生、再狭窄、アテローム性動脈硬化症または血管新生を治療する際に有効である有効量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは水和物を前記哺乳類に投与するステップを含む方法に関する。前記方法は、脈管新生または血管新生を治療するためであることが好ましい。一実施形態において、前記方法は、腫瘍の血管新生、関節リウマチなどの慢性炎症疾患、アテローム性動脈硬化症、乾癬、湿疹、および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、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫ならびに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌および類表皮癌からなる群から選択される疾患を治療するためである。

30

【0051】

また、本発明は、哺乳類において過剰増殖性障害を治療するための方法であって、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、細胞傷害性薬剤(トポイソメラーゼ阻害剤、白金剤など)代謝拮抗剤、挿入剤(intercalating agent)、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物応答調整剤、抗ホルモン剤、キナーゼ阻害剤、マトリクスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝子治療および抗アンドロゲン剤からなるがそれらに限定されない群から選択される抗腫瘍剤と併せて、治療有効量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは水和物を前記哺乳類に投与するステップを含む方法に関する。

40

【0052】

また、本発明は、哺乳類において膵炎または腎臓疾患を治療する方法であって、治療有効量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは水和物を前記哺乳類に投与するステップを含む方法に関する。

【0053】

50

また、本発明は、哺乳類において未分化胚芽細胞着床を予防する方法であって、未分化胚芽細胞着床の前記予防に有効である量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは水和物を前記哺乳類に投与するステップを含む方法に関する。

【0054】

また、本発明は、哺乳類において異常細胞増殖を阻害するための医薬組成物であって、ある量の化学療法剤と併せて、ある量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを含み、化合物、塩、溶媒和物、またはプロドラッグの量、および化学療法剤の量は、総合して異常細胞増殖を阻害する際に有効である方法に関する。当技術分野では、多くの化学療法剤が現在知られている。一実施形態において、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物応答調整剤、抗ホルモン剤、例えば抗アンドロゲン剤からなる群から選択される。

10

【0055】

さらに、本発明は、哺乳類において異常細胞増殖を阻害するための方法であって、放射線療法と併せて、ある量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを哺乳類に投与するステップを含み、化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグの量は、放射線療法と併せて、哺乳類における異常細胞増殖を阻害する際に有効である方法に関する。放射線療法を投与するための技法は、当技術分野において知られており、これらの技法は、本明細書に記載の併用療法において使用することができる。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載のように決定することができる。

20

【0056】

式1の化合物は、異常な細胞を、そのような細胞を殺し、かつ/またはそのような細胞の増殖を阻害するために、放射線による治療に対してより感受性にする可以考虑される。したがって、本発明はさらに、哺乳類における異常な細胞を放射線による治療に対して感受性にするための方法であって、異常な細胞を放射線による治療に対して感受性にする際に有効である量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を哺乳類に投与するステップを含む方法に関する。この方法における化合物、塩、または溶媒和物の量は、本明細書に記載のそのような化合物の有効量を確認するための手段に従って決定することができる。

30

【0057】

また、本発明は、ヒトを含む哺乳類において異常細胞増殖を阻害するための医薬組成物であって、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害する際に有効である量の上記で定義した式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物に関する。

【0058】

さらに、本発明は、哺乳類において異常細胞増殖を阻害するための医薬組成物であって、異常細胞増殖を阻害する際に有効である量の式1の化合物、または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物に関する。

40

【0059】

また、本発明は、哺乳類において異常細胞増殖を阻害する方法および哺乳類において異常細胞増殖を阻害するための医薬組成物であって、ある量の式1の化合物、薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物、そのプロドラッグ、またはその同位体標識した誘導體、ならびに、ある量の抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択される1種または複数の物質を含む医薬組成物に関する。

【0060】

また、本発明は、ヒトを含む哺乳類において異常細胞増殖を阻害するための医薬組成物であって、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼを阻害する際に有効である量の上記で定義した式1の化合物、または薬学的に許容できるそれらの塩もしくは溶媒和物、お

50

よび薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物に関する。

【0061】

また、本発明は、哺乳類において異常細胞増殖を阻害する方法および哺乳類において異常細胞増殖を阻害するための医薬組成物であって、ある量の式1の化合物、薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物、そのプロドラッグ、またはその同位体標識した誘導体、ならびに、ある量の抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択される1種または複数の物質を含む医薬組成物に関する。

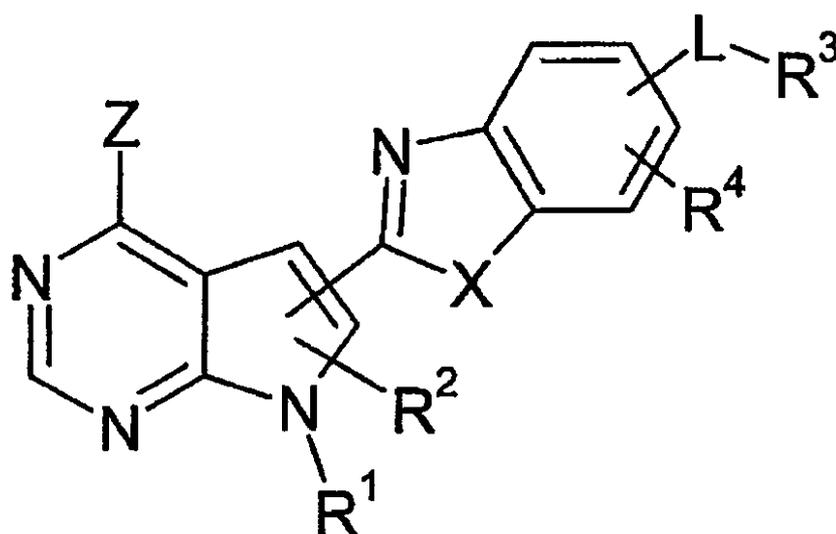
【0062】

また、本発明は、上記に示した式1の化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を調製するための方法であって、式1A（Zは、ハロ（クロロなど）である）の化合物を式H₃Nの化合物で処理するステップを含む方法に関する。

10

【0063】

【化3】



20

1A

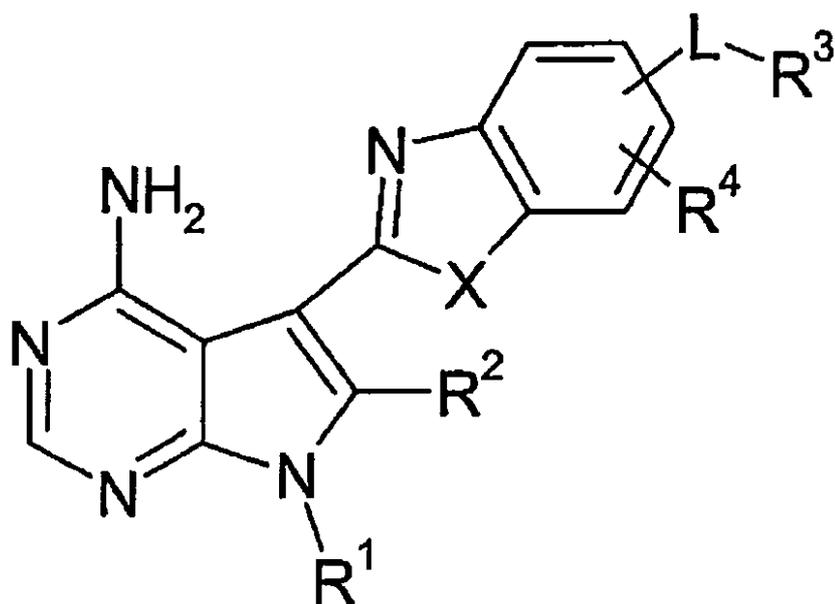
30

【0064】

本発明のある実施形態は、式1が式2によって表され、

【0065】

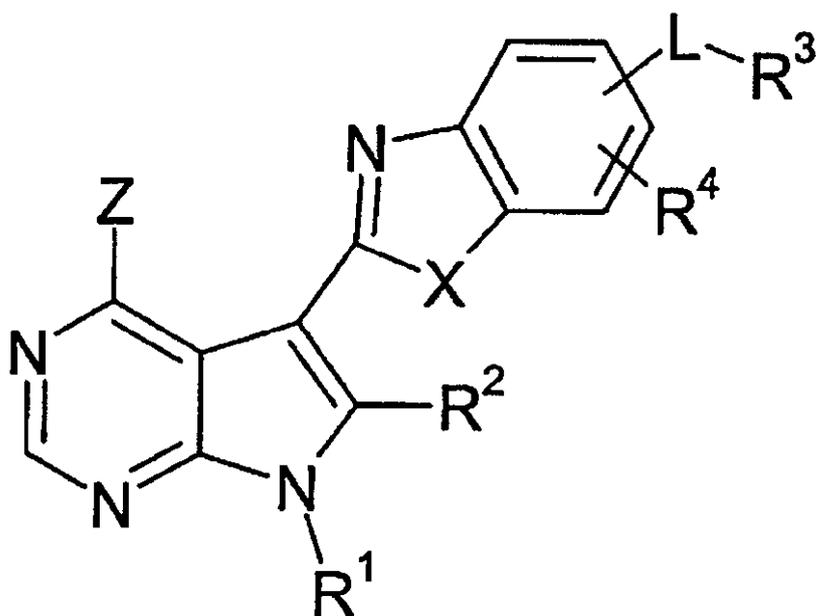
【化 4】

**2**

式 1 A が式 1 B によって表される方法に言及する。

【 0 0 6 6 】

【化 5】

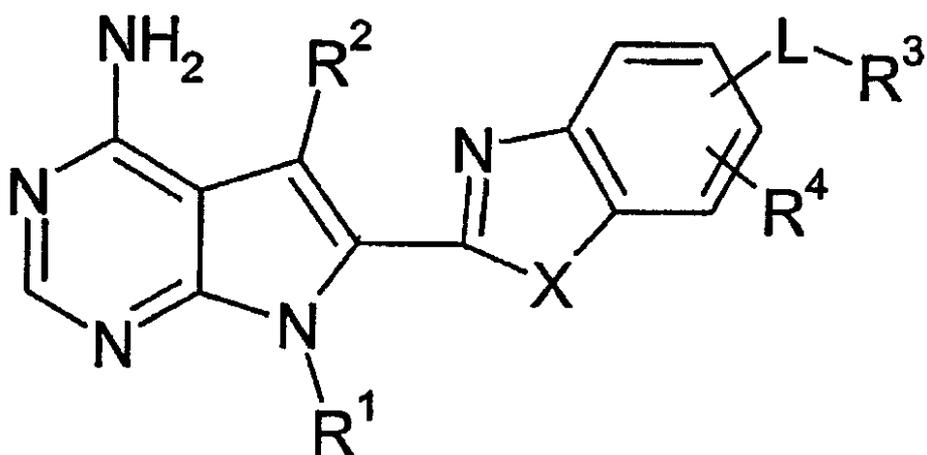
**1B**

【 0 0 6 7 】

本発明の別の実施形態は、式 1 が式 3 によって表され、

【 0 0 6 8 】

【化6】



10

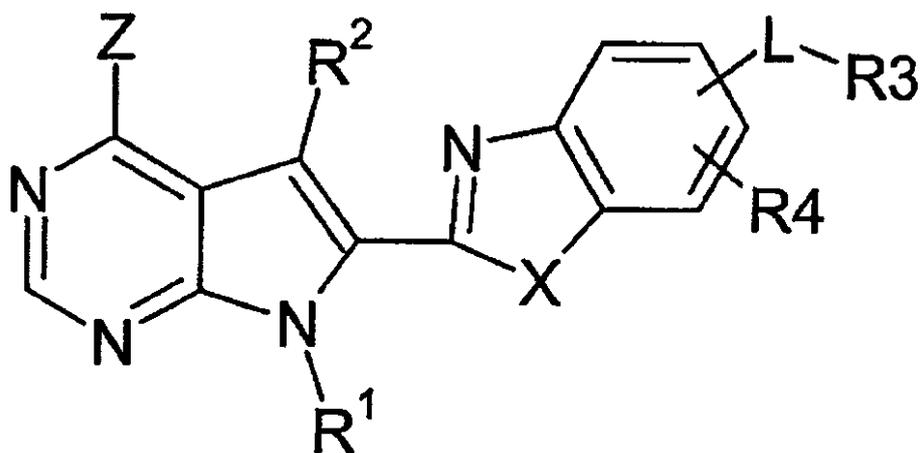
3

式1Aが式1Cによって表される方法に言及する。

20

【0069】

【化7】



30

1C

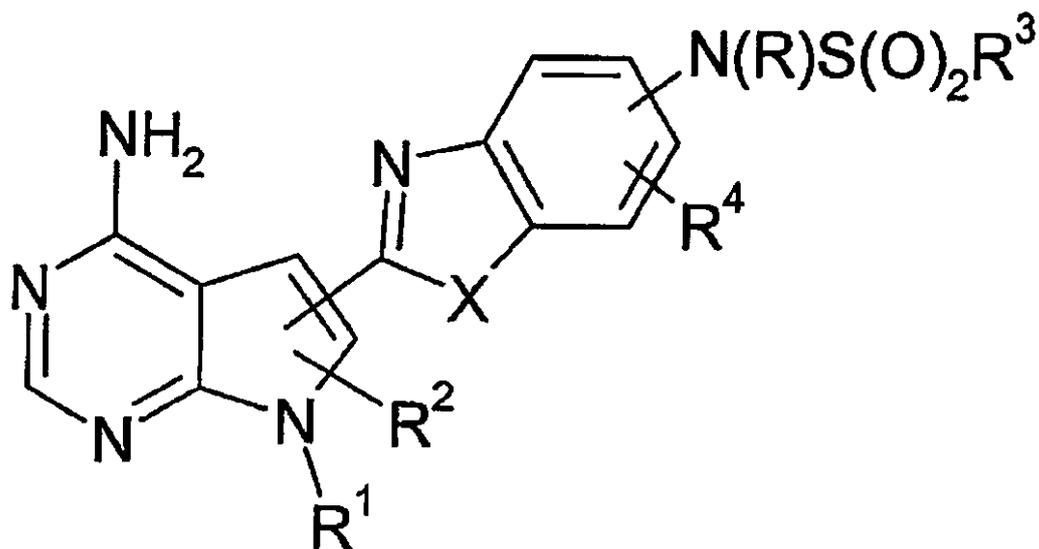
【0070】

40

また、本発明は、式13の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物（X、R、R¹、R²、R³およびR⁴は、式1について上記に示したのと同じ意味を有する）を調製するための方法であって、

【0071】

【化8】



10

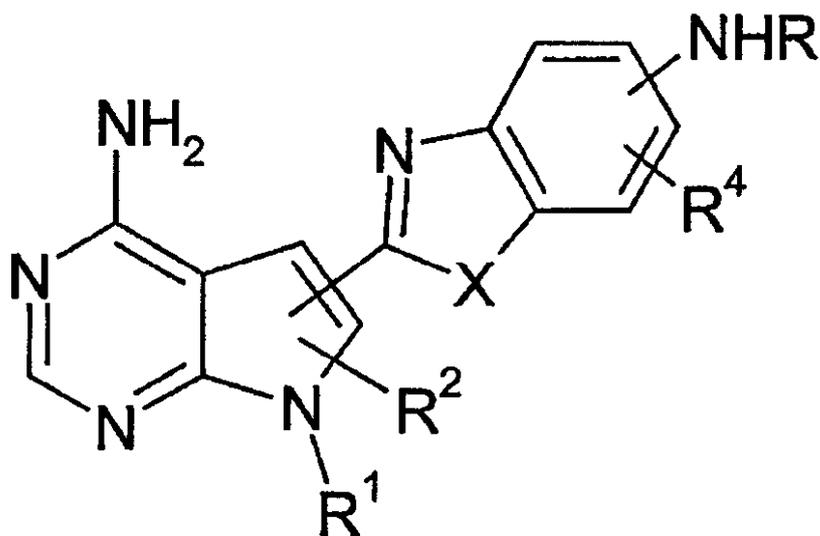
13

20

式10Aの化合物を、式 $R^3 - S(O)_2 - Cl$ (R^3 は、式1について上記に示したのと同じ意味を有する)の化合物で処理するステップを含む方法に関する。

【0072】

【化9】



30

10A

40

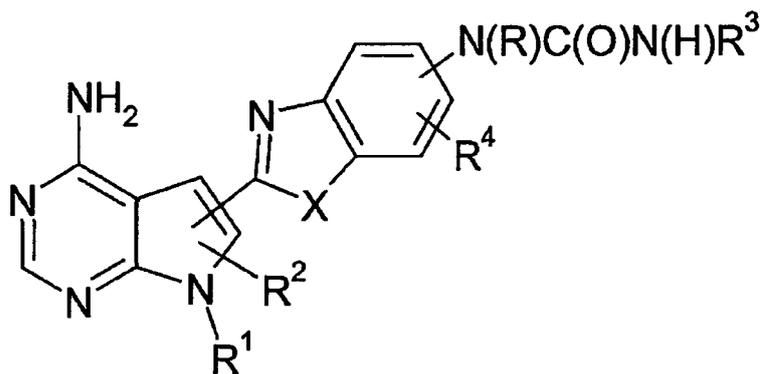
【0073】

また、本発明は、式14の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物 (X 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、式1について上記に示したのと同じ意味を有する) を調製するための方法であって、

50

【 0 0 7 4 】

【 化 1 0 】



10

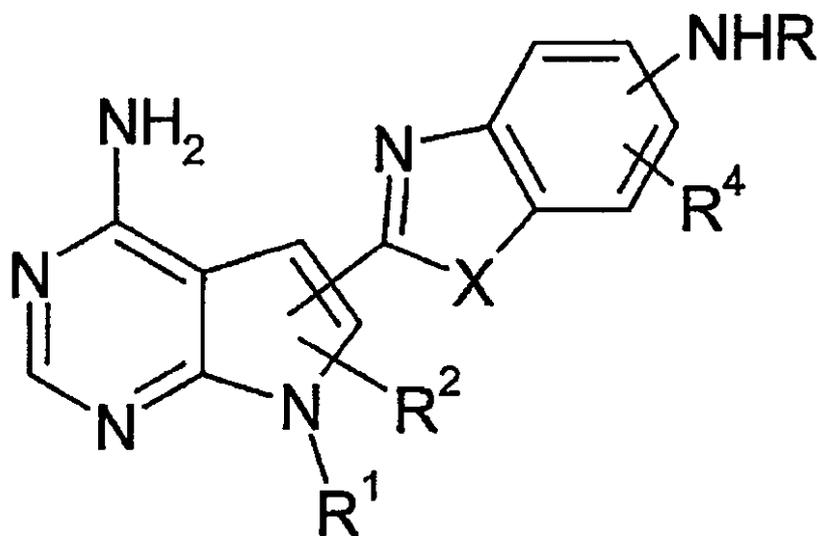
14

式 10 A の化合物 (X、R、R¹、R²、R⁴ は、式 1 について上記に示したのと同じ意味を有する) を、式 R³ - NCO (R³ は、式 1 について上記に示したのと同じ意味を有する) の化合物で処理するステップを含む方法に関する。

【 0 0 7 5 】

20

【 化 1 1 】



30

10A

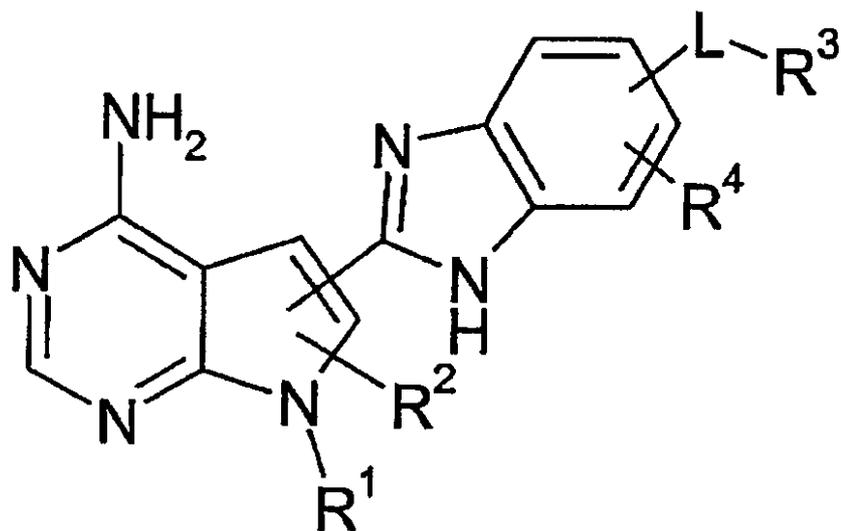
40

【 0 0 7 6 】

また、本発明は、式 1 D の化合物、または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物 (L、R、R¹、R²、R³ および R⁴ は、式 1 について上記に示したのと同じ意味を有する) を調製するための方法であって、

【 0 0 7 7 】

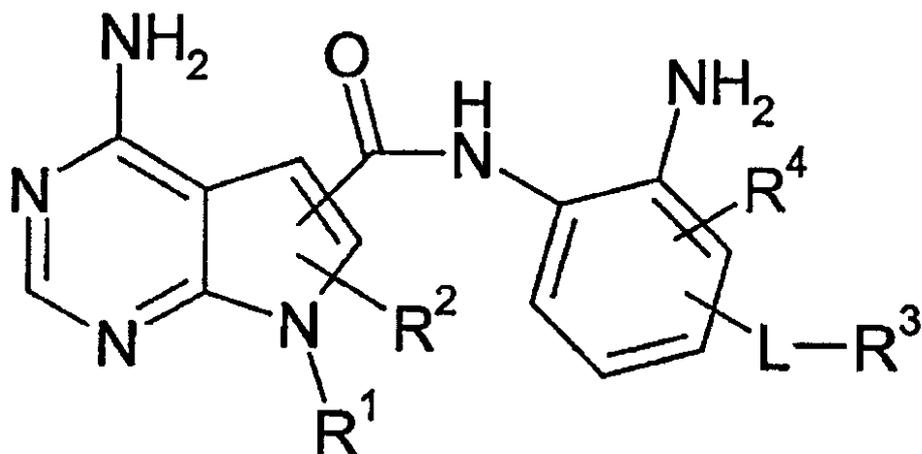
【化 1 2】

**1D**

式 1 2 A の化合物を、酸性条件下で処理するステップを含む方法に関する。

【 0 0 7 8】

【化 1 3】

**12A**

【 0 0 7 9】

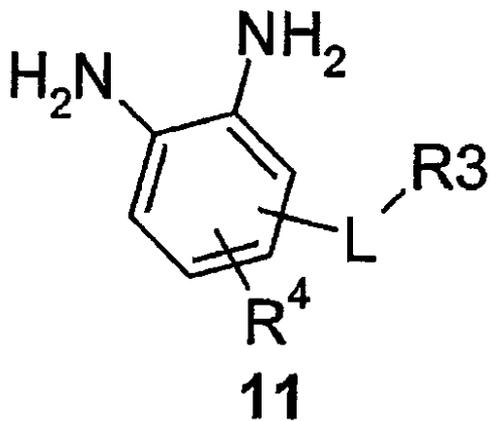
式 1 D の化合物を調製するための方法の一実施形態において、式 1 2 A の化合物は、酢酸で処理される。

【 0 0 8 0】

別の実施形態において、式 1 2 A の化合物は、式 1 1 の化合物を、

【 0 0 8 1】

【化14】

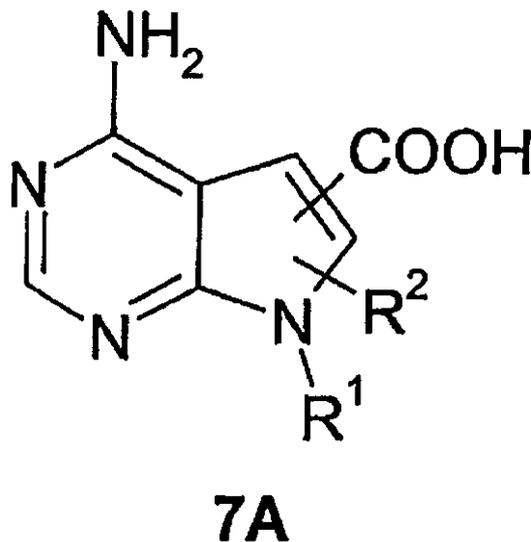


10

式7Aの化合物と反応させることによって調製される。

【0082】

【化15】



20

30

【0083】

MMP-2 (マトリクス-メタロプロテイナーゼ2) 阻害剤、MMP-9 (マトリクス-メタロプロテイナーゼ9) 阻害剤、および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、式1の化合物および本明細書に記載の医薬組成物と併せて使用することができる。有用なCOX-II阻害剤の例には、セレブレックス(商標)(アレコキシブ(alectoxib))、バルデコキシブ、およびロフェコキシブが含まれる。マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、それらのすべてが参照により全体として本明細書に組み込まれているWO96/33172号(1996年10月24日公開)、WO96/27583号(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99308617.2号(1999年10月29日出願)、WO98/07697号(1998年2月26日公開)、WO98/03516号(1998年1月29日公開)、WO98/34918号(1998年8月13日公開)、WO98/34915号(1998年8月13日公開)、WO98/33768号(1998年8月6日公開)、WO98/30566号(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

40

50

特許公開第931,788号(1999年7月28日公開)、WO90/05719号(1990年5月31日公開)、WO99/52910号(1999年10月21日公開)、WO99/52889号(1999年10月21日公開)、WO99/29667号(1999年6月17日公開)、PCT国際出願PCT/IB98/01113号(1998年7月21日出願)、欧州特許出願第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)、および欧州特許公開第780,386号(1997年6月25日公開)に記載されている。好ましいMMP阻害剤は、関節痛を示さない阻害剤である。他のマトリクス-メタロプロテナーゼ(すなわち、MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、およびMMP-13)と比べて、MMP-2および/またはMMP-9を選択的に阻害する阻害剤がより好ましい。

【0084】

本発明において有用なMMP阻害剤のいくつかの具体例は、AG-3340、RO 32-3555、RS 13-0830、および以下のリストに挙げる化合物、すなわち

3-[[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-(1-ヒドロキシカルバモイル-シクロペンチル)-アミノ]-プロピオン酸、

3-exo-3-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-8-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸ヒドロキシアミド、

(2R,3R)-1-[4-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキシアミド、

4-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

3-[[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-(1-ヒドロキシカルバモイル-シクロブチル)-アミノ]-プロピオン酸、

4-[4-(4-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

(R)-3-[4-(4-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-テトラヒドロ-ピラン-3-カルボン酸ヒドロキシアミド、

(2R,3R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキシアミド、

3-[[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-(1-ヒドロキシカルバモイル-1-メチル-エチル)-アミノ]-プロピオン酸、

3-[[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-(4-ヒドロキシカルバモイル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミノ]-プロピオン酸、

3-exo-3-[4-(4-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-8-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸ヒドロキシアミド、

3-endo-3-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-8-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸ヒドロキシアミド、

および

(R)-3-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-テトラヒドロ-フラン-3-カルボン酸ヒドロキシアミド、

ならびに薬学的に許容できる前記化合物の塩および溶媒和物である。

【0085】

また、式1の化合物は、EGFR抗体、EGF抗体、およびEGFR阻害剤である分子などのEGFR(上皮増殖因子受容体)反応を阻害することができる薬剤、VEGF受容

体およびVEGFを阻害することができる分子などのVEGF（血管内皮増殖因子）阻害剤、ならびにerbB2受容体と結合する有機分子または抗体、例えば、ハーセプチン（商標）（Genentech, Inc., South San Francisco, California, USA）などのerbB2受容体阻害剤などのシグナル伝達阻害剤と一緒に使用することができる。

【0086】

EGFR阻害剤は、例えば、WO95/19970号（1995年7月27日公開）、WO98/14451号（1998年4月9日公開）、WO98/02434号（1998年1月22日公開）、および米国特許第5,747,498号（1998年5月5日発行）に記載されており、そのような物質は、本明細書に記載のように本発明において使用することができる。EGFR阻害剤には、モノクローナル抗体C225および抗EGFR 22 Mab（ImClone Systems Incorporated, New York, New York, USA）、ABX-EGF（Abgenix/Cell Genesys）、EMD-7200（Merck KgaA）、EMD-5590（Merck KgaA）、MDX-447/H-477（Medarex Inc., Annandale, New Jersey, USAおよびMerck KgaA）、ならびに化合物ZD-1834、ZD-1838およびZD-1839（AstraZeneca）、PKI-166（Novartis）、PKI-166/CGP-75166（Novartis）、PTK787（Novartis）、CP701（Cephalon）、レフルノミド（Pharmacia/Sugen）、CI-1033（Warner Lambert Parke Davis）、CI-1033/PD183,805（Warner Lambert Parke Davis）、CL-387,785（Wyeth-Ayerst）、BBR-1611（Boehringer Mannheim GmbH/Roche）、Naamidine A（Bristol Myers Squibb）、RC-3940-II（Pharmacia）、BIBX-1382（Boehringer Ingelheim）、OLX-103（Merck & Co., Whitehouse Station, New Jersey, USA）、VRCTC-310（Ventech Research）、EGF融合毒素（Seragen Inc., Hopkinton, Massachusetts）、DAB-389（Seragen/Lilgand）、ZM-252808（Imperial Cancer Research Fund）、RG-50864（INSERM）、LFM-A12（Parker Hughes Cancer Center）、WHI-P97（Parker Hughes Cancer Center）、GW-282974（Glaxo）、KT-8391（Kyowa Hakko）およびEGFR Vaccine（York Medical/Centro de Immunologia Molecular（CIM））が含まれるが、これらに限定されるものではない。これらおよび他のEGFR阻害剤は、本発明において使用することができる。

【0087】

VEGF阻害剤、例えば、CP-547,632およびAG-13736、SU-11246、SU-5416およびSU-6668（Pfizer Inc.）、SH-268（Schering）、ならびにNX-1838（Nexstar）も、本発明の化合物と組み合わせることができる。VEGF阻害剤は、それらのすべてが参照により全体として本明細書に組み込まれている、例えば、WO99/24440号（1999年5月20日公開）、PCT国際出願PCT/IB99/00797号（1999年5月3日出願）、WO95/21613号（1995年8月17日公開）、WO99/61422号（1999年12月2日公開）、米国特許第5,834,504号（1998年11月10日発行）、WO98/50356号（1998年11月12日公開）、米国特許第5,883,113号（1999年3月16日発行）、米国特許第5,886,020号（1999年3月23日発行）、米国特許第5,792,783号（1998年8月11日発行）、WO99/10349号（1999年3月4日公開）、WO97/32856号（1

997年9月12日公開)、WO97/22596号(1997年6月26日公開)、WO98/54093号(1998年12月3日公開)、WO98/02438号(1998年1月22日公開)、WO99/16755号(1999年4月8日公開)、およびWO98/02437号(1998年1月22日公開)に記載されている。本発明において有用ないくつかの特異的VEGF阻害剤の他の例は、IM862(Cytran Inc.、Kirkland、Washington、USA); Genentech, Inc.、South San Francisco、Californiaの抗VEGFモノクローナル抗体; ならびにRibozyme(Boulder、Colorado)およびChiron(Emerlyville、California)製合成リボザイムであるアンジオザイム(angiozyme)である。これらおよび他のVEGF阻害剤は、
10
本明細書に記載のように本発明において使用することができる。

【0088】

さらに、CP-724,714(Pfizer, Inc.)、GW-2016、GW-282974、およびGW-572016(Glaxo Wellcome plc)、TAK-165(Takeda)ならびにモノクローナル抗体AR-209(Arone x Pharmaceuticals Inc.、The Woodlands、Texas、USA)および2B-1(Chiron)などのerbB2受容体阻害剤は、本発明の化合物、例えば、すべてが参照により全体として本明細書に組み込まれているWO98/02434号(1998年1月22日公開)、WO99/35146号(1999年7月15日公開)、WO99/35132号(1999年7月15日公開)、WO98/02437号(1998年1月22日公開)、WO97/13760号(1997年4月17日公開)、WO95/19970号(1995年7月27日公開)、米国特許第5,587,458号(1996年12月24日発行)、および米国特許第5,877,305号(1999年3月2日発行)に示されている化合物と組み合わせることができる。本発明において有用なerbB2受容体阻害剤は、いずれも参照により全体として本明細書に組み込まれている1999年1月27日出願の米国仮出願第60/117,341号および1999年1月27日出願の米国仮出願第60/117,346号にも記載されている。前記PCT出願、米国特許、および米国仮出願に記載のerbB2受容体阻害剤化合物および物質、ならびにerbB2受容体を阻害する他の化合物および物質は、本発明に従い、本発明の化合物と一緒に使用することができる。
20
30

【0089】

また、本発明の化合物は、CTLA4(細胞傷害性リンパ球抗原4)抗体などの抗腫瘍免疫反応を増強する能力のある薬剤およびCTLA4を遮断する能力のある他の薬剤、および他のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤などの抗増殖剤を含むがこれらに限定されない、異常細胞増殖または癌を治療するのに有用な他の薬剤と一緒に使用することができる。本発明において使用することができる特異的CTLA4抗体には、参照により全体として本明細書に組み込まれている米国仮出願60/113,647(1998年12月23日出願)に記載の抗体が含まれるが、他のCTLA4抗体は、本発明において使用することができる。

【0090】

CI-1040、CI-1030およびCI-994(上記のすべてはPfizer, Inc.)他のCOX-II阻害剤、他のMMP阻害剤、他の抗VEGF抗体または脈管形成の他のエフェクターの阻害剤も本発明において使用することができる。

【0091】

本発明には、1個または複数の原子が、天然において通常見いだされる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除いて、式1で列挙される化合物と同一である同位体標識化合物も含まれる。本発明の化合物に組み入れることができる同位体の例には、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Clなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。前記同位体および/
40
50

または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物、それらのプロドラッグ、および前記化合物または前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩は、本発明の範囲内にある。本発明の特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み入れられている化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性で特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性、例えば、*in vivo*半減期の増加、または用量所要量の低減によるある種の治療上の利点を提供することがあるため、一部の環境において好ましいことがある。通常、本発明の式1の同位体標識化合物およびそれらのプロドラッグは、以下のスキームおよび/または実施例において開示される手順を行い、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識試薬を用いることによって調製することができる。

【0092】

さらに、式1の化合物ならびにそれらの薬学的に許容できる塩および溶媒和物は、各々独立して、本明細書に列挙した疾患に伴う症状ならびに異常細胞増殖に伴う症状を軽減する際に姑息的なネオアジュバント/アジュバント療法において使用することができる。そのような療法は、単独療法であるか、あるいは化学療法および/または免疫療法との併用であってよい。

【0093】

本出願では、用語「異常細胞増殖」および「過剰増殖性障害」は、互換的に使用される。

【0094】

本明細書で使用する用語「異常細胞増殖」は、正常な調節機構と無関係である細胞増殖（例えば、接触障害の喪失）を指し、正常細胞の異常増殖および異常細胞の増殖が含まれる。これには、(1)活性化されたRas癌遺伝子を発現する良性および悪性腫瘍細胞（腫瘍）、(2)別の遺伝子における発癌突然変異の結果としてRasタンパク質が活性化されている良性および悪性腫瘍細胞、(3)異常なRas活性化が起きる他の増殖性疾患の良性および悪性細胞の異常増殖が含まれるが、これらに限定されるものではない。そのような良性増殖性疾患の例は、乾癬、良性前立腺肥大、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）、および再狭窄である。また、「異常細胞増殖」は、酵素ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼの活性に起因する良性および悪性細胞の異常増殖を指し、それらが含まれる。

【0095】

本明細書で使用する用語「治療すること」は、他に指示がない限り、そのような用語があてはまる障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の1つまたは複数の症状の進行を逆転、軽減、阻害すること、またはそれらを予防することを意味する。本明細書で使用する用語「治療」は、「治療すること」が直ぐ前で定義されているように、治療する行為を指す。

【0096】

「適当な置換基」は、化学的および薬学的に許容できる官能基、すなわち、本発明の化合物の阻害活性を打ち消すことのない部分を意味することを意図している。そのような適当な置換基は、当業者によってルーチンに選択することができる。適当な置換基の例示的な例には、ハロ基、ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシ基、オキソ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アリールまたはヘテロアリール基、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ基、アラルキルまたはヘテロアラルキル基、アラルコキシまたはヘテロアラルコキシ基、HO-(C=O)-基、アミノ基、アルキル-およびジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0097】

本明細書で使用する用語「アルキル」ならびに本明細書で言及する他の基（例えば、アルコキシ）のアルキル部分は、直鎖または分岐（メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル）であってよく、環状（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）であってよく、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたは($C_1 \sim C_6$)アルキルなどの上記で定義した1~5個の適当な置換基によって置換されていてもよい。本明細書で使用する語句「前記アルキルの各々」は、アルコキシ、アルケニルまたはアルキルアミノのような基の中の前記アルキル部分のいずれかを指す。好ましいアルキルには、($C_1 \sim C_4$)アルキルが含まれ、メチルであることが最も好ましい。

【0098】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、単環式または二環式炭素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニルおよびビシクロ[5.2.0]ノナニルなど）を指し、1~2個の二重結合を含んでいてよく、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたは($C_1 \sim C_6$)アルキルなどの上記で定義した1~3個の適当な置換基によって置換されていてもよい。本明細書で使用する語句「前記アルキルの各々」は、アルコキシ、アルケニルまたはアルキルアミノのような基の中の前記アルキル部分のいずれかを指す。好ましいシクロアルキルには、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【0099】

本明細書で使用する用語「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、プロモもしくはヨードまたはフルオリド、クロライド、ブロマイドもしくはアイオダイドが含まれる。

【0100】

本明細書で使用する用語「アルケニル」は、2~6個の炭素原子の直鎖または分岐鎖不飽和基を意味し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、*iso*-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどが含まれるが、これらに限定されるものではなく、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたは($C_1 \sim C_6$)アルキルなどの上記で定義した1~3個の適当な置換基によって置換されていてもよい。

【0101】

本明細書で使用する用語「($C_2 \sim C_6$)アルキニル」は、本明細書において、エチニル、プロピニル、ブチニルなどを含むがこれらに限定されない、1個の三重結合を有する直鎖または分岐炭化水素鎖基を意味するのに使用され、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたは($C_1 \sim C_6$)アルキルなどの上記で定義した1~5個の適当な置換基によって置換されていてもよい。

【0102】

本明細書で使用する用語「カルボニル」または「($C=O$)」（アルキルカルボニル、アルキル- $(C=O)$ -またはアルコキシカルボニルなどの語句で使用する）は、 $>C=O$ 部分のアルキルまたはアミノ基（すなわち、アミド基）などの第二の部分への結合を指す。アルコキシカルボニルアミノ（すなわち、アルコキシ($C=O$)-NH-)は、アルキルカルバメート基を指す。また、カルボニル基は、本明細書で($C=O$)と同等に定義される。アルキルカルボニルアミノは、アセトアミドなどの基を指す。

【0103】

本明細書で使用する用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル

、インダニルなどの芳香族基を意味し、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₆ ~ C₁₀)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたは(C₁ ~ C₆)アルキルなどの上記で定義した1~5個の適当な置換基によって置換されていてもよい。

【0104】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」は、通常は環内にO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子がある芳香族複素環基を指す。前記ヘテロ原子の他に、芳香族基は、環内に4個までのN原子を有していてもよい。例えば、ヘテロアリール基には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル(例えば、1,3-オキサゾリル、1,2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル)、ピラゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル(例えば、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1,2,3-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1,3,4-チアジアゾリル)、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリルなどが含まれ、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₆ ~ C₁₀)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたは(C₁ ~ C₆)アルキルなどの上記で定義した1~3個の適当な置換基によって置換されていてもよい。特に好ましいヘテロアリール基には、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、フリル、チアゾリルおよびピラゾリルが含まれる(これらのヘテロアリールは、R⁴ヘテロアリールであることが最も好ましい)。

10

20

【0105】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、4つまでが、例えばN、OおよびSなどのヘテロ原子である4~10個のメンバーを有する非芳香族の一価の環(ピシクロ環系が含まれてもよい)を意味する。また、本発明のヘテロシクロアルキル基には、1個または複数のオキソ部分で置換された環系が含まれてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、あるいはシクロアルキルについて列挙した置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、2-または3-テトラヒドロチエノ、2-または3-テトラヒドロフラノ、1-、2-または3-ピロリジノ、2-、4-または5-チアゾリジノ、2-、4-、または5-オキサゾリジノ、2-、3-、または4-ピペリジノ、N-モルホリニル、N-チアモルホリニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシル、1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノニル、1,4-ジオキサスピロ[4.3]オクチル、および1,4-ジオキサスピロ[4.2]ヘプチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。置換ヘテロシクロアルキル基の例には、1-メチル-ピロリジン-3-イル、1-アセチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-アセチル-ピペリジン-4-イル、1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-アセチル-アゼチジン-3-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、および2,3-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノニルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0106】

本明細書で使用する語句「R⁶およびR⁷は、同じR⁸または同じR^{1,2}上で一緒になって、複素環を形成することができる」との関連で語句「複素環」は、少なくとも1個がN原子であり、4個までが、例えば、N、OおよびSなどのヘテロ原子である4~8個のメンバーを有する非芳香族環を指す。複素環は、非置換であるか、あるいはシクロアルキルについて列挙した置換基で炭素原子上で置換されていてもよい。そのような複素環の例には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、およびチオモルホリンが含まれる。

【0107】

本明細書で使用する用語「HATU」は、ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムを指す。

50

【0108】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」は、他に指示がない限り、O - アルキル基を意味し、「アルキル」は、上記で定義した通りである。

【0109】

本明細書で使用する用語「アシル」は、炭素 - 酸素二重結合を含む分子種を指す。

【0110】

本明細書で使用する語句「薬学的に許容できる塩」には、他に指示がない限り、式1の化合物中に存在することがある酸性または塩基性基の塩が含まれる。天然において塩基性である式1の化合物は、様々な無機および有機酸と多種多様な塩を形成する能力がある。そのような式1の塩基性化合物の薬学的に許容できる酸付加塩を調製するのに使用することができ、非毒性酸付加塩、すなわち塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカル酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩 [すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩)] 塩などの薬学的に許容できるアニオンを含む塩を形成する酸である。

10

【0111】

天然において酸性である式1の化合物は、様々な薬学的に許容できるカチオンと塩基塩を形成する能力がある。そのような塩の例には、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩、特にナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。

20

【0112】

本発明の化合物は、不斉中心を有するため、様々な鏡像異性体およびジアステレオマーで存在する。本発明は、本発明の化合物のすべての光学異性体および立体異性体、およびそれらの混合物の使用、ならびにそれらを用いるか、あるいはそれらを含むすべての医薬組成物および治療の方法に関する。また、式1の化合物は、互変異性体として存在することがある。本発明は、そのような互変異性体およびそれらの混合物の使用に関する。

【0113】

また、本発明は、式1の化合物のプロドラッグを含有する医薬組成物および式1の化合物のプロドラッグを投与することにより増殖性障害または異常細胞増殖を治療する方法を包含する。遊離のアミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボキシル基を有する式1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、または2個以上（例えば、2、3または4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、式1の化合物の遊離のアミノ、ヒドロキシまたはカルボキシル基とアミドまたはエステル結合を介して共有結合で結合している化合物が含まれる。アミノ酸残基には、3文字記号によって一般的に表記される20個の天然に存在するアミノ酸が含まれるが、これらに限定されるものではなく、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキリジン、デモシン (demosine)、イソデモシン (isodemosine)、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、アラニン、 - アミノ酪酸、シトルリンホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンも含まれる。追加タイプのプロドラッグも包含される。例えば、遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化することができる。遊離ヒドロキシ基は、Advanced Drug Delivery Reviews、1996、19、115に概説されているように、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、およびホスホリルメチルオキシカルボニルを含むがこれらに限定されない基を用いて誘導体化することができる。ヒドロキシ基のカーボネートプロドラッグ、スルホン酸エステルおよび硫酸エステルと同様に、ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれる。(アシルオキシ)メチルおよび(アシルオキシ)エチルエーテル(アシル基は、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むが

30

40

50

これらに限定されない基で置換されていてもよいアルキルエステルであってよいが、あるいは、アシル基は、上記に記載のアミノ酸エステルである)としてのヒドロキシ基の誘導体化も包含される。このタイプのプロドラッグは、*J. Med. Chem.* 1996、39、10に記載されている。また、遊離アミンは、アミド、スルホンアミドまた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はすべて、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基を組み入れることができる。

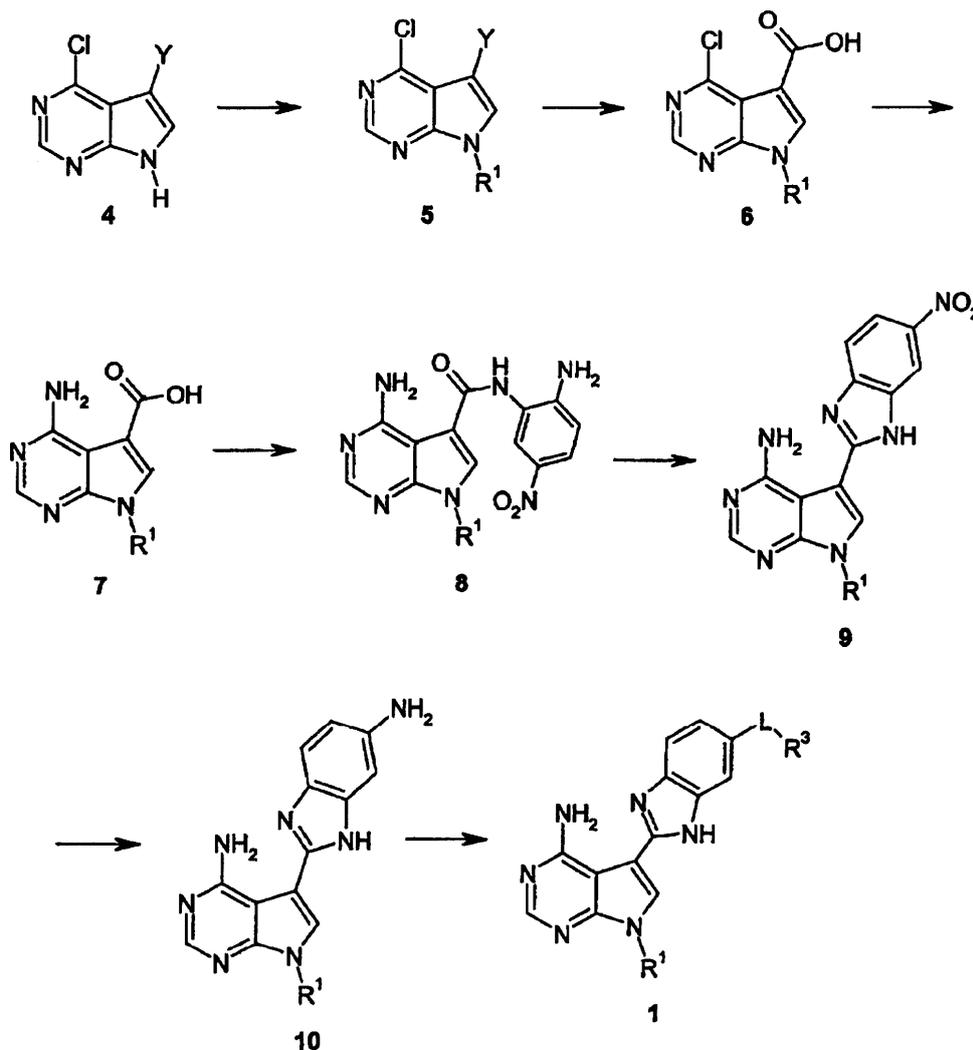
【発明を実施するための最良の形態】

【0114】

本発明の化合物は、当業者によく知られている合成方法に従って容易に調製される。スキーム1は、XがNHであり、 R^2 と R^4 が共に水素(H)原子である本発明の化合物を調製するための一般的合成順序を図示している。

【0115】

【化16】



【0116】

化合物4(例えば、 $Y = H, Br$ または I)は、例えば、Townsend他:*J. Med. Chem.* 1990、33(7)、1984~1992またはUgarkar他:*J. Med. Chem.* 2000、43(15)、2883によって記載された文献手順に従って調製することができる。化合物5における R^1 基は、以下の存在、すなわちヒド

ロキシル、アルコキシル、アミノ、置換アミノ、アルキル、シクロアルキル、または複素環部分のうち1個または複数から選択される追加の置換基の有無にかかわらず、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、複素環、芳香族またはヘテロ芳香族部分であってよい。化合物5は、例えば、ハロゲン化アルキルの存在下で無機塩基を用いる4の簡単なアルキル化により、または光延反応により得ることができる。ハロゲン原子の導入は、例えば、Townsend他：J. Med. Chem. 1990、33(7)、1984~1992によって記載された文献手順を用い、4あるいは5に対して行うことができる。化合物5(例えば、Y = Br)は、ジメチルホルムアミド(DMF)などの溶媒中で高温および高圧において無機塩基の存在下、例えば、酢酸パラジウムおよび一酸化炭素による4の処理によって6に変換することができる。化合物6は、アンモニアまたは水酸化アンモニウム溶液による6の処理によって化合物7に変換することができる。化合物8は、例えば、1,2-ジアミノ-ニトロベンゼンまたは置換されていてもよい1,2-ジアミノ芳香族化合物の存在下、カップリング試薬、例えばHATUによる7の処理によって得ることができる。化合物9は、高温における酸性媒質、例えば酢酸中の8の処理によって得ることができる。9のニトロ還元は、例えば、パラジウム触媒の水素化によって行い、化合物10を得ることができる。

10

【0117】

本発明の化合物(例えば、L = -N(R)S(O)₂-、-N(R)C(O)N(H)-、-N(R)C(O)-)は、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネートによる10の処理、または10を、アルデヒドもしくはケトンによる還元アルキル化条件か、あるいはカルボン酸とのカップリング条件下に置くことによって得ることができる。そのような化学的処理および変換すべてについてのプロトコルは、十分に確立しており、当業者によく知られている。これらの手順において使用される試薬は、芳香族部分に直接か、あるいはC1~C3の飽和もしくは不飽和炭素鎖を介して間接的に結合している反応性官能基を有するか、あるいは非芳香族部分に結合していてもよい。芳香族部分が、これらの試薬の一部である場合、芳香族部分は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシル、さらには置換または非置換アリアルールのうち1個または複数の置換基のある5または6員環であってよい。また、この芳香族部分は、他の芳香族環構造と縮合していてもよい。これらの試薬が市販されていない場合、試薬は、この分野において十分に確立しているプロトコルを用いて調製するか、あるいは本発明の化合物は、例えば、10をそのフェニルカルバメート

20

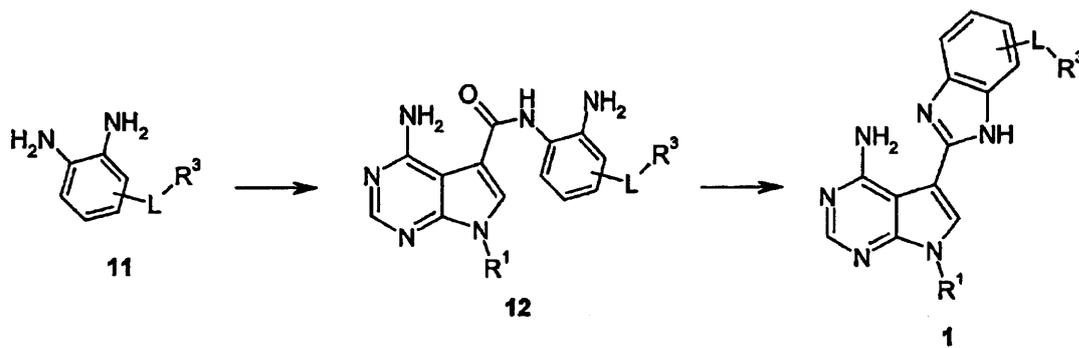
30

【0118】

あるいは、本発明の化合物は、当業者によく知られている手順に従って調製された化合物11(LおよびR³は、式1の化合物について定義した通りである)を、化合物7の存在下で、例えばHATUを用いるカップリング条件に置いて化合物12を得るスキーム2に従って容易に調製することができる。化合物12は、酸性媒質、例えば酢酸中で処理し、本発明の化合物を生成することができる。

【0119】

【化 17】



スキーム2

【0120】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を有することがある。そのようなジアステレオマー混合物は、当業者に知られている方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により、それらの物理的・化学的相違に基づいて個々のジアステレオマー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マー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。ジアステレオマー混合物および純粋な鏡像異性体を含むこのような異性体はすべて、本発明の一部として見なされる。

【0121】

天然において塩基性である式1の化合物は、様々な無機および有機酸と多種多様な異なる塩を形成する能力がある。そのような塩は、動物への投与について薬学的に許容できない塩と見なされるが、実際には、初めに式1の化合物を反応混合物から薬学的に許容できない塩として単離し、次いで、アルカリ試薬による処理によってもとの遊離塩基化合物へ単に変換し、続いて後者の遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが望ましいことが多い。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、水性溶媒媒質またはメタノールもしくはエタノールなどの適当な有機溶媒中で実質的に当量の選択された鉱酸または有機酸で塩基化合物を処理することによって容易に調製される。溶媒の注意深い蒸発により、望ましい固体の塩が容易に得られる。また、望ましい酸塩は、溶液に適切な鉱酸または有機酸を加えることにより、遊離塩基の有機溶媒溶液から沈殿させることができる。

【0122】

天然において酸性である式1の化合物は、様々な薬理的に許容できるカチオンと塩基塩を形成する能力がある。そのような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。これらの塩はすべて、従来の技法によって調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、式1の酸性化合物と非毒性塩基塩を形成する化学塩基である。そのような非毒性塩基塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどの薬理的に許容できるカチオンから誘導される塩基塩が含まれる。これらの塩は、望ましい薬理的に許容できるカチオンを含有する水溶液で対応する酸性化合物を処理し、次いで、好ましくは減圧下で、得られる溶液を蒸発乾固することによって容易に調製することができる。あるいは、酸性化合物の低級アルカノール溶液と望ましいアルカリ金属アルコキシドを混ぜ合わせ、次いで、前と同様に得られる溶液を蒸発乾固することによっても調製することができる。どちらの場合にも、反応の完全性および望ましい最終生成物の最大収率を保証するために、化学量論的量の試薬が用いられることが好ましい。

【0123】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、様々な酵素/受容体の阻害剤/アンタゴニストである。それらは、血管新生/脈管新生、癌遺伝子および癌原遺伝子のシグナル伝達および細胞周期調節に關与する様々なキナーゼ標的に対して活性である。そのようなものとして、本発明の化合物は、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、膵臓、肺、外陰、甲状腺の悪性および良性腫瘍、肝癌、肉腫、神経膠芽腫、頭頸部癌、ならびに前立腺の良性過形成（例えば、BPH）などの他の過形成状態などの様々なヒト過剰増殖性障害の予防および治療において有用である。さらに、本発明の化合物は、一連の白血病およびリンパ性悪性疾患に対して活性を有すると予想される。

【0124】

また、本発明の化合物は、様々なタンパク質キナーゼに關係する異常なリガンド/受容体発現、相互作用、活性化またはシグナルイベントが關与する追加の障害の治療において有用であってよい。そのような障害には、タンパク質キナーゼの異常な機能、発現、活性化またはシグナル伝達が關与する神経細胞、膠細胞、星状細胞、視床下部、ならびに他の腺、マクロファージ、上皮、間質、および胞胚腔の性質の障害が含まれてよい。さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物によって阻害される確認されたキナーゼとまだ確認されていないキナーゼの双方が關わる炎症、血管新生および免疫障害において治療上の有用性を有することがある。

10

【0125】

また、本発明の化合物は、様々なタンパク質チロシンキナーゼに關係する異常な発現リガンド/受容体相互作用または活性化またはシグナル伝達イベントが關与する追加の障害の治療において有用であってよい。そのような障害には、チロシンキナーゼの異常な機能、発現、活性化またはシグナル伝達が關与する神経細胞、膠細胞、星状細胞、視床下部、ならびに他の腺、マクロファージ、上皮、間質、および胞胚腔の性質の障害が含まれてよい。さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物によって阻害される確認されたチロシンキナーゼとまだ確認されていないチロシンキナーゼの双方が關わる炎症、血管新生および免疫障害において治療上の有用性を有することがある。

20

【0126】

本発明の化合物は、チロシンキナーゼTie-2および關連するファミリーメンバーの選択的阻害剤であることが判明した。チロシンキナーゼにおける本発明の化合物の効力は、以下のアッセイを用いて判定することができる。

30

【0127】

式1の化合物のTie-2受容体を阻害する*in vitro*活性は、以下の手順によって判定することができる。

【0128】

Tie-2チロシンキナーゼ活性の阻害は、PGTの25 μg/mL PBS溶液100 μL/ウエルの添加によってポリ-Glu-Tyr (PGT 4:1, Sigma)でコーティングされた96ウエルのMaxisorpプレート(Nunc)中で測定した。プレートを37°Cで一夜インキュベートし、使用するまで4°Cに移した。化合物試験に先立って、化合物の適切な希釈液を96ウエルのポリプロピレンプレート中で作成した。化合物をDMSOで60倍の望ましい最終濃度まで希釈し、続いて、50 mM HEPES、pH 7.4、125 mM NaCl、24 mM MgCl₂、および新たに添加したジチオスレイトール(DTT; Sigma) 2 mMからなる緩衝液であるリン酸化緩衝液-DTT (PB-DTT)で4倍の望ましい最終濃度まで希釈した。PGTでコーティングされたプレートを4°Cから取り出し、0.1%ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween-20, Sigma)を含有する粉末(Sigma)から作成した1×Tris緩衝食塩水からなる洗浄緩衝液であるTBS-Tで5回洗浄した。ウエル当たり25 μLの各化合物希釈液を、洗浄したPGTでコーティングされたプレートに添加した。次いで、プレートに、冷凍した50 mM保存溶液からPB-DTTで新たに希釈した200 mM ATP (Sigma)の溶液50 μL/ウエルを添加した。対照ウエルには、ATPを含まないPB-DTT 50 μL/ウエルを添加した。反応は、PB-DTTに溶

40

50

かした精製 GST - Tie 2 融合タンパク質 25 μ L の添加によって開始させた。GST - Tie 2 は、GST - Tie 2 バキュロウイルスに感染した昆虫細胞から前もって単離し、ATP の存在下、および化学阻害剤の非存在下で約 1.0 の OD₄₅₀ シグナルを提供すると判定される濃度で使用した。反応は、振盪しながら周囲温度で 15 分間進行させ、TBS で 5 回洗浄することによって終了させた。ホスホチロシンを検出するため、洗浄緩衝液を除去し、各ウエルに、洗浄緩衝液および 5% ウシ血清アルブミン (BSA: Sigma) からなる緩衝液であるブロック緩衝液で 1:2000 に希釈したホスホチロシンに対する西洋ワサビペルオキシダーゼ結合モノクローナル抗体 (HRP - PY20; Signal Transduction Labs) 75 μ L を添加した。プレートを、振盪しながら周囲温度で 30 分間インキュベートし、洗浄緩衝液で 5 回洗浄した。結合した HRP - PY20 抗体を、TMB マイクロウエル基質 (KPL) 70 μ L / ウエルの添加によって検出し、発色を、等容積の 0.9 M H₂SO₄ の添加によって終了させた。ATP を含まないウエルからのバックグラウンドシグナルを、すべての ATP 刺激ウエルから減じ、IC₅₀ 値を算出した。

10

【0129】

細胞アッセイは、ヒト EGF R の細胞外ドメイン、およびヒト Tie - 2 の細胞内ドメインからなるキメラ受容体を発現する NIH / 3T3 線維芽細胞を利用した。細胞活性を測定するため、2 mM L - グルタミン、0.1 U / mL ペニシリン、0.1 μ g / mL ストレプトマイシンおよび 10% ウシ胎児血清 (FCS; すべての補助剤は Gibco 製) を含有するダルベッコ変法基本培地 (DMEM) 中、15,000 個の細胞を 96 ウエルの U 底プレート (Falcon) 中に播種した。細胞を、37、5% CO₂ で 6 時間接着させ、培地を、飢餓 (starvation) 培地 (0.1% FCS を含有する新鮮培地) 190 μ L / ウエルで置き換えた。細胞プレートを次の日までインキュベーターに戻した。化合物試験に先立って、化合物の適切な希釈液を 96 ウエルのポリプロピレンプレート中で作成した。最初の希釈シリーズは、DMSO 中の 4 mM 化合物保存溶液 15 μ L の DMSO 45 μ L への添加から始め、得られた 1 mM の濃度を、DMSO で段階的に 1:4 に希釈し、1000、250、62.5、15.63、3.91、0.98、0.25 および 0 μ M の濃度を得た。別の 96 ウエルプレートでは、各化合物希釈液 20 μ L を 80 μ L の最終 DMSO 濃度で 200、50、12.5、3.13、0.78、0.20、0.049 および 0 μ M の化合物濃度を得た。細胞に投与するため、様々な化合物希釈液 10 μ L を、細胞を含むプレートに添加し、1% DMSO 中で 10、2.5、0.63、0.16、0.039、0.01、0.002 および 0 μ M の最終化合物濃度を得た。細胞プレートを、37、5% CO₂ で 60 分間、化合物と一緒にインキュベートした。キメラ受容体を活性化するため、組換え EGF (Sigma) を 200 ng / mL の最終濃度まで添加し、プレートを、37、5% CO₂ でさらに 10 分間インキュベートした。次いで、培地を除去し、細胞を、200 μ M NaVO₄ を含有する冷メタノール 100 μ L / ウエルにより氷の上で 5 分間固定した。固定液を除去し、プレートを周囲温度で乾燥させた。ホスホチロシンレベルは、Perkin Elmer (商標) 製の DELFIA Eu - N¹ - 標識抗ホスホチロシン抗体 (PT66) による時間分解イムノアッセイで測定した。抗体を DELFIA アッセイ緩衝液 (Perkin Elmer (商標)) で 0.5 μ g / mL の最終濃度まで希釈し、100 μ L / ウエルを、振盪しながら周囲温度で 60 分間添加した。抗体溶液を除去し、プレートを、DEL F I A 洗浄緩衝液 (Perkin Elmer (商標)) 300 μ L / ウエルを用いて 6 回洗浄した。最終洗浄後、DEL F I A Enhancement Solution (Perkin Elmer (商標)) 100 μ L / ウエルを各ウエルに添加した。DEL F I A Enhancement Solution (Perkin Elmer (商標)) は、ユーロピウムイオンを解離する働きをし、極めて蛍光性のキレート形成する。振盪しながら 5 分間の周囲温度におけるインキュベーション後、プレートを、Victor 2 Multilabel HTS Counter (Perkin Elmer (商標)) で読み取った。偽刺激ウエルからのバックグラウンドシグナルを、

20

30

40

50

E G F 刺激ウエルから減じ、I C₅₀ 値を算出する。

【0130】

本発明の化合物（下文では「活性化合物」）の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって達成することができる。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または注入を含む）、局所、および直腸投与が含まれる。

【0131】

投与される活性化合物の量は、治療されている対象、障害または状態の重症度、投与の速度および処方する医師の判断に左右されるはずである。しかしながら、有効な用量は、1回量または分割量として、1日につき体重1kgあたり約0.001～約100mg、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトの場合、これは、約0.05～約7g/日、好ましくは約0.2～約2.5g/日に相当するであろう。場合によっては、前記範囲の下限以下の用量レベルが十分に十分なことがあり、別の場合には、いかなる有害な副作用も引き起こすことなくさらに大用量が用いられることがあるが、ただし、そのような大用量は、1日を通して投与するためのいくつかの小用量にまず分割される。

10

【0132】

活性化合物は、単一療法として用いられるか、あるいは1種また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、カルボプラチンおよび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およびヒドロキシ尿素、または、例えば、N-(5-(N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル)-L-グルタミン酸などの欧州特許出願番号239362に開示の好ましい代謝拮抗剤の1つ；増殖因子阻害剤；細胞周期阻害剤；挿入型抗生物質、例えば、アドリアマイシンおよびブレオマイシン；酵素、例えば、インターフェロン；および抗ホルモン剤、例えば、ノルパデックス（商標）（タモキシフェン）などの抗エストロゲン剤、または、例えば、カソデックス（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)などの抗アンドロゲン剤から選択される抗腫瘍性物質を含むことができる。そのような結合治療は、治療の個々の成分の同時、順次または個別投与によって達成することができる。

20

30

【0133】

医薬組成物は、錠剤、カプセル、丸剤、粉末、徐放性製剤、溶液、および懸濁液のような経口投与に、無菌の溶液、懸濁液もしくは乳濁液のような非経口注射に、軟膏もしくはクリームのような局所投与に、または坐剤のように直腸投与に適している形態であってよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適している単位剤形であってよい。医薬組成物には、従来の医薬品担体または賦形剤および活性成分としての本発明による化合物が含まれるはずである。さらに、医薬組成物には、他の薬用または製薬用薬剤、担体、アジュバントなどが含まれてもよい。

【0134】

例示的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、水性プロピレングリコールまたはブドウ糖溶液中の活性化合物の液剤または懸濁剤が含まれる。

40

【0135】

適当な医薬品担体には、不活性な希釈剤または充填剤、水および様々な有機溶媒が含まれる。医薬組成物は、望ましい場合、香味剤、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有することができる。したがって、経口投与の場合、クエン酸などの様々な賦形剤を含有する錠剤は、デンプン、アルギン酸およびある種の複雑なケイ酸塩などの様々な崩壊剤ならびにスクロース、ゼラチンおよびアカシアなどの結合剤と一緒に用いることができる。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およびタルクなどの滑沢剤は、錠剤化プロセスにとって有用であることが多い。また、類似タイプの固体組成物は、軟質

50

および硬質充填ゼラチンカプセル剤で用いることができる。したがって、好ましい材料には、ラクトースすなわち乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。経口投与にとって水性懸濁剤またはエリキシル剤が望ましい場合、活性化合物は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組合せなどの希釈剤と一緒に、様々な甘味剤または矯味剤、着色材料または色素および、望ましい場合、乳化剤または懸濁化剤と組み合わせることができる。

【0136】

特定の量の活性化合物を含む様々な医薬組成物を調製する方法は、知られているか、あるいは当業者には明らかであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Easter、P.A.、第15版(1975)を参照されたい。

10

【0137】

以下に提供する実施例および調製は、本発明の化合物およびそのような化合物を調製する方法をさらに説明および例示している。当然のことながら、本発明の範囲は、以下の実施例および調製の範囲によって限定されるものでは決してないことを理解されたい。

【0138】

以下の調製および実施例において言及される分析用および分取HPLCクロマトグラフィー法の詳細について以下に概説する。

【0139】

分析用HPLC法1、2、3および4：ダイオードアレイ検出器およびMetaChem Polaris 5um C18-A 20x2.0mmカラムを備えたGilson HPLC；全強度クロマトグラムおよび210nm波長で通常報告されるピーク検出；溶媒A：2%アセトニトリルおよび0.01%ギ酸を含む水、溶媒B：0.05%ギ酸を含むアセトニトリル；1mL/minの流量。

20

【0140】

方法1グラジエント：1分で溶媒B5%から20%とし、2.25分に溶媒B100%に増やし、2.5分までB100%を継続し、3.75分にB5%に戻す。

【0141】

方法2グラジエント：1.25分で溶媒B5%から20%とし、2.5分に溶媒B50%に、3.25分に溶媒B100%に増やし、4.25分までB100%を継続し、4.5分にB5%に戻す。

30

【0142】

方法3グラジエント：1.0分まで溶媒B0%を継続し、2.0分に20%に増やし、3.5分にB100%に増やし、3.75分にB0%に戻す。

【0143】

方法4グラジエント：1.05分で溶媒B5%から20%とし、4.0分に50%に増やし、4.5分にB100%に増やし、5.5分にB5%に戻し、5.75分までB5%を継続する。

【0144】

分析用HPLC法5：ダイオードアレイ検出器および150x4mm Hewlett Packard ODS Hypersilカラムを備えたHewlett Packard-1050；254および300nm波長で報告されるピーク検出；溶媒A：酢酸アンモニウム/酢酸緩衝液を含む水(0.2M)、溶媒B：アセトニトリル；3mL/minの流量。

40

【0145】

方法5グラジエント：10分でB0%から100%とし、1.5分間B100%で保持する。

【0146】

分取HPLC法：ダイオードアレイ検出器およびWaters SymmetryまたはXterra C8カラム、19x50mm、30x50mmまたは50x50mmを

50

備えた Shimadzu HPLC; 210 nm 波長で通常報告されるピーク検出; 溶媒 A: 2% アセトニトリルおよび 0.1% ギ酸を含む水、溶媒 B: 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル; 18 ~ 40 mL/min の流量。

【0147】

通常、一般的な分取 HPLC グラジエント法は、10 ~ 25 分にわたる 0 ~ B 5% ~ B 100% の線形である。いくつかの化合物については、当業者によく知られている方法を用いてカスタマイズされたグラジエントウインドウがより狭い特別なグラジエント法を使用する。

【実施例】

【0148】

10

(実施例 1)

1A. 4-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン
NaH (3.8 g、95.3 mmol) を、0 において 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (10 g、63.5 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に加えた。得られた混合物を 0 において 30 分間攪拌し、次いで室温まで温めた。この時、臭化シクロペンチル (18.9 g、127 mmol) を加え、反応物を 60 まで加熱した。4 時間後、反応物を 0 まで冷却し、水でゆっくりとクエンチした。水層を EtOAc (3x) で抽出し、合わせた有機層を水 (1x) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 9:1) により精製すると、表題化合物 (10.6 g、75%) が得られた。MS: 222.1 / 224.1 (MH⁺); 保持時間 5.77 分 (HPLC 法 4)。

20

【0149】

また、塩基として Cs₂CO₃ または K₂CO₃ を用いるか、あるいは光延条件を用い、類似のアルキル化手順を用いた。

【0150】

1B. 5-ヨード-4-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン
攪拌した 4-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (1A、116 g、0.52 mol) の CH₂Cl₂ 1200 mL 溶液に、室温において 30 分にわたり、一塩化ヨウ素の暗褐色溶液 (1.0 M、785 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を 22 時間還流し、室温まで冷却して濃縮した。残渣を EtOAc に再溶解し、飽和 Na₂SO₃、H₂O および食塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。次いで、残渣を i-PrOH から再結晶すると、白色の結晶性生成物 95 g が得られた。

30

【0151】

1C. 4-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸
出発材料 (1B、10 g、29 mmol) を、酢酸パラジウム (0.32 g、1.4 mmol) と一緒に DMF 500 mL および H₂O 100 mL 中にとった。反応混合物を、圧力反応器の中で、100 psi (約 690 kPa) の一酸化炭素中 50 において 6.5 時間、室温において 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を 1:1 EtOAc / CH₂Cl₂ 100 mL と、続いて CH₂Cl₂ 50 mL と共にトリチュレーションを行った。濾過後に固体を集め、P₂O₅ で乾燥すると、灰色がかかった白色の固体 21 g が得られた。次いで、この固体を、ギ酸 / H₂O の混合物 (21 mL / 5 mL) と共にトリチュレーションを行った。濾過後に固体を集めて P₂O₅ で乾燥すると、1C 6.5 g が得られた (m/z 265.1、HPLC 法 1 による保持時間 2.5 分)。

40

【0152】

1D. 4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸

50

出発材料(1C、2.0g、7.5mmol)を、120において16時間、ジオキサン60mLに溶かした濃水酸化アンモニウム30mLで処理した。LCMSモニターは、反応の完了を示した。混合物を濃縮して高真空中で乾燥すると、1D 1.9gが得られた(m/z 246.2、HPLC法1による保持時間2.1分)。

【0153】

1E・7-シクロペンチル-5-(6-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸(1D、12.0g、488mmol)、1,2-ジアミノ-4-ニトロベンゼン(11.2g、73.1mmol)、およびHATU(26.0g、73.1mmol)を窒素中50において無水NMP 242mL中で混ぜ合わせて攪拌した。6時間後、反応をLCMSによってモニターし、出発材料の喪失と新たな成分の生成を確認した。反応混合物を10本の50mL遠心管中にデカントし、GeneVac中で一夜濃縮した。濃褐色の油をEtOAc(1.6L)に取り、H₂O 1.2Lを用いて抽出した。有機層をH₂O(3×900mL)で洗浄し、次いで濃縮した。残渣(暗褐色のゴム)をCH₂Cl₂約900mL中でトリチュレーションを行い、濾過および真空乾燥後に赤みがかった黒色の固体10.2gを集めた。¹H NMRは、その固体が、カップリング生成物に加えて20~30%の不純物を含むことを示した。固体をEtOAc 1.5Lに再び取り、H₂O(5×900mL)で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂約900mL中でトリチュレーションを行い、濾過して乾燥すると、黄色の固体7.65gが得られた。¹H NMRおよびLCMSは、カップリング生成物に加えて少量の不純物を示した(210nmにおけるLCMSによって純度88%、M/Z 381.5、分析用HPLC法1による保持時間2.3分)。

10

20

【0154】

通常、カップリング生成物を、95の高温において酸性媒質、酢酸もしくは塩酸または両方の混合物中で環化した。濃縮による酸の除去後、粗生成物をさらに精製することなく還元に入れた。

【0155】

1F・5-(6-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

7-シクロペンチル-5-(6-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(1E、1.0g)を、無水NMP 50mL中で10%パラジウム炭素(100mg)と混ぜ合わせ、室温において24時間、水素50psi(約345kPa)にさらした。LCMSモニターは、純粋な望ましい生成物を示した(M/Z 333.5、分析用HPLC法4による保持時間0.70分)。混合物をセライトで濾過した。望ましい生成物をNMP保存溶液(45mLに約0.92gの濃度)として使用した。

30

【0156】

(実施例2)

N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド

表題化合物は、80において2.5時間の塩化3-フルオロ-ベンゼンスルホン1.2当量(14.3mg)による5-(6-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(1E、1.0mL NMP中20mg)の処理によって調製した。LCMSを用いて生成物生成を確認し、得られた反応混合物をDMSO 1.0mLで希釈し、分取HPLCにより精製すると、望ましい生成物が得られた(M/Z 491.2、分析用HPLC法2による保持時間2.3分)。

40

【0157】

50

(実施例 3)

1 - [2 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - フェニル - 尿素

表題化合物は、80 において 2.5 時間のイソシアン酸フェニル 1.2 当量 (8.7 mg) による 5 - (6 - アミノ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン (1 E、1.0 mL NMP 中 20 mg) の処理によって調製した。LCMS を用いて生成物生成を確認し、得られた反応混合物を DMSO 1.0 mL で希釈し、分取 HPLC により精製すると、望ましい生成物が得られた (M / Z 452.4、分析用 HPLC 法 2 による保持時間 2.2 分)。

10

【 0 1 5 8 】

(実施例 4 ~ 39)

以下の表に列挙する実施例 4 ~ 39 は、実施例 1、2 および 3 に記載の手順と類似した手順を用いて調製した。

【 0 1 5 9 】

【表 1 - 1】

実施例	化合物名	M/Z	HPLC	
			RT (分)	方法
4	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	509.1	1.2	2
5	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	509.1	2.6	1
6	5-(6-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン	333.5	0.7	2
7	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-p-トリル-尿素	466.4	2.6	2
8	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-m-トリル-尿素	466.4	2.6	2
9	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-尿素	470.4	2.4	2
10	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3-エチル-フェニル)-尿素	480.4	2.8	2
11	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-尿素	481.9	2.6	2
12	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-尿素	482.0	2.4	2
13	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-尿素	482.4	2.1	2

10

20

30

40

【 0 1 6 0 】

【表 1 - 2】

実施例	化合物名	M/Z	HPLC	
			RT (分)	方法
14	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-尿素	484.4	2.6	2
15	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-尿素	486.3	2.6	2
16	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(4-クロロ-フェニル)-尿素	486.3	2.8	2
17	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-尿素	488.4	2.7	2
18	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-尿素	488.4	2.6	2
19	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-尿素	488.4	2.8	2
20	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-尿素	488.3	2.1	2
21	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-尿素	488.4	2.5	2
22	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-尿素	496.4	2.7	2
23	1-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(2-エトキシ-フェニル)-尿素	496.4	2.7	2

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	化合物名	M/Z	HPLC	
			RT (分)	方法
24	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド	501.4	2.6	2
25	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	503.2	2.2	2
26	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	507.3	2.6	2
27	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	507.3	2.3	2
28	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	509.3	2.3	2
29	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	509.4	2.5	2
30	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	517.4	2.3	2
31	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-クロロ-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	521.3	2.8	2
32	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-クロロ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	521.1	2.8	2
33	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	525.3	2.2	2

10

20

30

40

【表 1 - 4】

実施例	化合物名	M/Z	HPLC	
			RT (分)	方法
34	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-5-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド	537.2	2.5	2
35	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3,5-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド	541.3	3.0	2
36	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,4-ジクロロ-ベンゼンスルホンアミド	541.2	2.8	2
37	ビフェニル-3-スルホン酸[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アミド	549.4	2.9	2
38	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド	557.3	2.7	2
39	N-[2-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド	566.3	2.5	2

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PC/1B2004/003643
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 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) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/000695 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; AMEND) 3 January 2003 (2003-01-03) abstract; claims 1-15,25; examples 1-12 page 1 - page 30 page 52 - page 53	1-15
X	WO 98/23613 A (PFIZER INC; ARNOLD, LEE, DANIEL; MOYER, MIKEL, PAUL; SOBOLOV-JAYNES, S) 4 June 1998 (1998-06-04) abstract; claims 1-27; examples 1-3,10 ----- -/-	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 7 March 2005		Date of mailing of the international search report 17/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Papathoma, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Int Application No
PC1/1B2004/003643	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/17202 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; CALDERWOOD, DAVID; ARNOLD, LEE, D; MAZDIYASNI) 30 March 2000 (2000-03-30) cited in the application abstract; claims 1-45; examples 1-324 page 58, line 9 - page 67, line 13	1-15
X	US 2003/199525 A1 (HIRST GAVIN C ET AL) 23 October 2003 (2003-10-23) abstract; claims 1-35; examples 7,13-16,20,21,24-28,31-33,35-42	1-15
P,X	WO 2004/056830 A (PFIZER PRODUCTS INC; ARCARI, JOEL, THOMAS; CHEN, JINSHAN; LAGRECA, SUS) 8 July 2004 (2004-07-08) abstract; claims 1-15 examples 1-329 page 105, line 9 - page 133, line 41	1-15
P,X	WO 2004/013141 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; LUKE, RICHARD, WILLIAM, ARTHUR) 12 February 2004 (2004-02-12) abstract; claims 1-8 examples 1-197 page 54, line 15 - page 81, line 14	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PC1/IB2004/003643

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 03000695	A	03-01-2003	BG 108453 A	30-12-2004			
			BR 0210652 A	10-08-2004			
			CA 2451932 A1	03-01-2003			
			CZ 20033443 A3	17-03-2004			
			EE 200400003 A	16-02-2004			
			EP 1404676 A1	07-04-2004			
			WO 03000695 A1	03-01-2003			
			HR 20031049 A2	30-06-2004			
			NZ 529766 A	19-12-2003			
			SK 15882003 A3	07-07-2004			
			US 2004142947 A1	22-07-2004			
WO 9823613	A	04-06-1998	AU 4718997 A	22-06-1998			
			BG 103417 A	30-06-2000			
			BR 9713552 A	25-01-2000			
			CA 2272705 A1	04-06-1998			
			CN 1237177 A	01-12-1999			
			EP 0946554 A1	06-10-1999			
			HR 970641 A1	31-10-1998			
			WO 9823613 A1	04-06-1998			
			ID 18958 A	28-05-1998			
			JP 2000505109 T	25-04-2000			
			KR 2000057228 A	15-09-2000			
			NO 992524 A	26-05-1999			
			OA 11051 A	07-03-2003			
			US 2002045630 A1	18-04-2002			
			ZA 9710640 A	26-05-1999			
			WO 0017202	A	30-03-2000	AU 752474 B2	19-09-2002
						AU 6047599 A	10-04-2000
BG 105355 A	30-11-2001						
BR 9913888 A	08-01-2002						
CA 2344262 A1	30-03-2000						
CN 1326457 A	12-12-2001						
CZ 20010959 A3	12-12-2001						
EP 1114052 A1	11-07-2001						
HU 0200355 A2	29-06-2002						
ID 28362 A	17-05-2001						
JP 2002527359 T	27-08-2002						
NO 20011357 A	14-05-2001						
NZ 510587 A	28-11-2003						
PL 347138 A1	25-03-2002						
SK 3852001 A3	04-03-2003						
TR 200101395 T2	21-11-2001						
WO 0017202 A1	30-03-2000						
US 2003187001 A1	02-10-2003						
ZA 200102201 A	15-03-2002						
US 2003199525	A1	23-10-2003	AU 2003222055 A1	08-10-2003			
			CA 2477651 A1	02-10-2003			
			EP 1496910 A1	19-01-2005			
			WO 03080064 A1	02-10-2003			
WO 2004056830	A	08-07-2004	WO 2004056830 A1	08-07-2004			
			NL 1025068 C2	16-11-2004			
			NL 1025068 A1	22-06-2004			
			US 2005037999 A1	17-02-2005			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/JP2004/003643

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004013141 A	12-02-2004	WO 2004013141 A1	12-02-2004

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 45/00

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 チンシャン チェン
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72) 発明者 マシュー アーノルド マークス
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72) 発明者 スーザン デボラ ラグレカ
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF02 GG02 GG04 HH04
 4C084 AA19 MA02 MA23 MA35 MA52 MA55 MA60 MA66 NA05 NA14
 ZB211 ZB261 ZC611 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA02 MA04 MA23 MA35 MA52 MA55
 MA60 MA66 NA05 NA14 ZB21 ZB26 ZC61 ZC75