

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5395017号
(P5395017)

(45) 発行日 平成26年1月22日(2014.1.22)

(24) 登録日 平成25年10月25日(2013.10.25)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377

請求項の数 13 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-194909 (P2010-194909)
(22) 出願日	平成22年8月31日 (2010.8.31)
(62) 分割の表示	特願2009-500500 (P2009-500500) の分割
原出願日	平成19年3月16日 (2007.3.16)
(65) 公開番号	特開2011-37858 (P2011-37858A)
(43) 公開日	平成23年2月24日 (2011.2.24)
審査請求日	平成22年8月31日 (2010.8.31)
(31) 優先権主張番号	60/743, 543
(32) 優先日	平成18年3月17日 (2006.3.17)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	508278239 アムビト ビオスシエンセス コルポラチ オン アメリカ合衆国 92121 カリフォル ニア州 サン ディエゴ ソルレント バ ルレイ ボウレバルド 4215
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宣
(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子

最終頁に続く

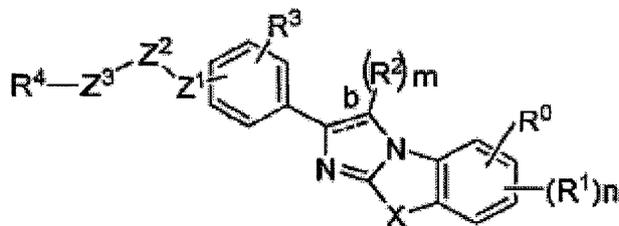
(54) 【発明の名称】 疾患を治療するためのイミダゾロチアゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

増殖性疾患を治療するための医薬組成物であって、有効量の下記式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

結合bは、単結合又は二重結合であり；

Xは、-S-、-N(R⁵)-又は-O-であり；

Z¹及びZ³は、それぞれ独立に、-N(R⁵)-、-(CH₂)_q-又は直接結合であり；

Z²は、-C(O)-又は-C(S)-であり；

mは、1～2の整数であり；

nは、1～3の整数であり；

各qは、独立に、1～4の整数であり；

R^0 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、又は任意に置換されたアルコキシであり；

各 R^1 は、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルケニル、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロアラケニル、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6SR^7$ 、 $-R^6S(O)_tR^8$ 、 $-R^6N(R^7)_2$ 、 $-R^6-OR^9OR^7$ 、 $-R^6CN$ 、 $-R^6C(O)R^7$ 、 $-R^6C(S)R^7$ 、 $-R^6C(NR^7)R^7$ 、 $-R^6C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(S)OR^7$ 、 $-R^6C(NR^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)SR^8$ 、 $-R^6C(S)SR^8$ 、 $-R^6C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6S(O)_tOR^7$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)_2$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)N=C(R^7)_2$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)R^8$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)OR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)S(O)_tR^8$ 、 $-R^6OC(O)R^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)R^8$ 、 $-R^6OC(S)R^8$ 、 $-R^6OC(O)OR^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)OR^8$ 、 $-R^6OC(S)OR^8$ 、 $-R^6OC(O)SR^8$ 、 $-R^6OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6SR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)SR^8$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)SR^8$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9OR^7$ 及び $-R^6C(O)N(R^7)R^9OR^7$ からなる群から独立に選択され；

t は、1又は2であり；

各 R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 、又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ から独立に選択され；

R^3 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 、又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ であり；

R^4 は、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、及び任意に置換されたアリールからなる群から選択され；

各 R^5 は、独立に、水素、又は任意に置換されたアルキルであり；

各 R^6 は、独立に、直接結合、任意に置換された直鎖又は分枝のアルキレン鎖、或いは任意に置換された直鎖又は分枝のアルケニレン鎖であり；

各 R^7 は、下記の(i)又は(ii)から独立に選択され、

(i) R^7 は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から選択されるか、或いは

(ii)2つの R^7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；

R^8 は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され；

各 R^9 は、独立に、任意に置換された直鎖又は分枝のアルキレン鎖或いは任意に置換された直鎖又は分枝のアルケニレン鎖であり；

各 R^{12} は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換され

10

20

30

40

50

たヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリアル及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され;及び

R^{13} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリアル及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され;ここで、

「任意に置換されたアルキル」、「任意に置換されたアルケニル」及び「任意に置換されたアルキニル」は、ニトロ、ハロ、アジド、シアノ、シクロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 $-OR^x$ 、 $-N(R^y)(R^z)$ 、 $-SR^x$ 、 $-C(J)R^x$ 、 $-C(J)OR^x$ 、 $-C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-C(J)SR^x$ 、 $-S(O)_tR^w$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-OC(J)R^x$ 、 $-OC(J)OR^x$ 、 $-OC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-OC(J)SR^x$ 、 $-N(R^x)C(J)R^x$ 、 $-N(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-N(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-Si(R^w)_3$ 、 $-N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-P(O)(R^y)_2$ 、 $-OP(O)(R^y)_2$ 、 $-C(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-C(R^x)=N(OR^x)$ 、及び $-C(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、それぞれ、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を指し、ここで、

各 R^x は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル又はヘテロアラルキルであり;

R^y 及び R^z は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、又はヘテロアラルキルであるか;或いは

R^y 及び R^z は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルを形成し;

各 R^w は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、又はヘテロアラルキルであり;

各 R^v は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、 $-OR^x$ 又は $-N(R^y)(R^z)$ であり;

Jは、O、 NR^x 又はSである;

「任意に置換されたアリアル」、「任意に置換されたシクロアルキル」、「任意に置換されたヘテロアリアル」及び「任意に置換されたヘテロシクリル」は、ニトロ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uSR^x$ 、 $-R^uC(J)R^x$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)SR^x$ 、 $-R^uS(O)_tR^w$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^uOC(J)R^x$ 、 $-R^uOC(J)OR^x$ 、 $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uOC(J)SR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-R^uSi(R^w)_3$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uP(O)(R^y)_2$ 、 $-R^uOP(O)(R^y)_2$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(R^x)=N(OR^x)$ 及び $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、それぞれ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリアル基を指し、ここで;

各 R^u は、独立に、アルキレン又は直接結合であり;

「任意に置換されたアルコキシ」は、式中のRが任意に置換されたアルキルである、式-ORを有する基を指し;

「任意に置換されたアラルキル」は、式中の R_a が任意に置換されたアルキルであり、かつ、 R_b が任意に置換されたアリアルである、式- R_aR_b の基を指し;

「任意に置換されたヘテロアラルキル」は、式中の R_a が任意に置換されたアルキルであ

10

20

30

40

50

り、かつ、 R_f が任意に置換されたヘテロアリールである、式- R_aR_f の基を指し；

「任意に置換されたシクロアルキルアルキル」は、式中の R_a が任意に置換されたアルキルであり、かつ、 R_d が任意に置換されたシクロアルキルである、式- R_aR_d の基を指し；及び

「任意に置換されたヘテロシクリルアルキル」は、式中の R_a が任意に置換されたアルキルであり、かつ、 R_e が任意に置換されたヘテロシクリルである、式- R_aR_e の基を指す。]の化合物又はその医薬として許容し得る塩、及び医薬として許容し得る担体、賦形剤又は希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

増殖性疾患がFLT3介在性疾患、KIT介在性疾患、RET介在性疾患、PDGFR介在性疾患、VEGFR介在性疾患またはCSF-1R介在性疾患である、請求項 1 記載の組成物。

10

【請求項 3】

増殖性疾患が癌である、請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

癌が、白血病及びリンパ腫からなる血液の悪性腫瘍である、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

増殖性疾患が、白血病である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

白血病が、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、骨髄異形成性白血病、又は、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、赤白血病及び巨核芽球性白血病から選択される急性白血病である、請求項 5 記載の組成物。

20

【請求項 7】

増殖性疾患が、骨髄腫、白血病、骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成白血病、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群、慢性好酸球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、肥満細胞白血病又は全身性肥満細胞症である、請求項 2 記載の組成物。

【請求項 8】

癌が、慢性骨髄性白血病、甲状腺癌、胃癌、消化管間質腫瘍、結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、骨髄腫、急性リンパ芽球性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄異形成白血病、小細胞肺癌、神経膠腫、黒色腫、腎細胞癌、子宮内膜癌、特発性好酸球増加症候群、好酸球性白血病、全身性肥満細胞症、ランゲルハンス細胞組織球症、カポジ肉腫又は多発性内分泌腫瘍症である、請求項 3 記載の組成物。

30

【請求項 9】

組成物が、化学療法剤、抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤及び免疫抑制剤から選択される第 2 の治療剤をさらに含有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 10】

化合物が、N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-N'-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 11】

白血病が、FLT3介在性急性骨髄性白血病である、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 12】

白血病が、遺伝子内縦列重複突然変異を含むFLT3キナーゼにより介在される、請求項 5 記載の組成物。

40

【請求項 13】

白血病が、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、肥満細胞白血病、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群、慢性好酸球性白血病、又は慢性骨髄性白血病である、請求項 5 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、「疾患を治療するためのイミダゾロチアゾール誘導体 (Imidazolothiazole D

50

erivatives For The Treatment Of Disease)」と題する2006年3月17日出願の米国特許仮出願第60/743543号に基づく優先権を主張する。参照により上記参照出願の開示をその全体で本明細書に組み込む。

【0002】

(分野)

疾患を治療するための新規な小分子化合物、組成物及び方法が提供される。提供される化合物は、キナーゼなどの酵素の活性に関するモジュレーターであり、酵素活性に関連した疾患又は障害、或いはそれらの1種以上の症状を治療、予防又は改善するのに役立つ。

【背景技術】

【0003】

(背景)

プロテインキナーゼ(PK)は、タンパク質のチロシン、セリン及びトレオニン残基上のヒドロキシ基のリン酸化を触媒する酵素である。プロテインキナーゼ、及び特にプロテインキナーゼの中の受容体型タンパク質チロシンキナーゼ(RTK)ファミリーは、主として増殖因子の受容体として機能を発揮し、且つ細胞周期、細胞増殖、細胞分化及び細胞死などのいくつかの細胞機能を調節するシグナル伝達経路中で中心的な役割を演じる。受容体型タンパク質チロシンキナーゼ(RPTK)の異常な又は過大な活性或いは活性調節不全が、良性及び悪性の増殖性障害及び炎症性障害、並びに免疫系の不適切な活性化に由来し、例えば自己免疫疾患を引き起こす免疫系障害を含む、多くの疾患状態で観察されている。

【0004】

一例として、各種の増殖性障害で、血小板増殖因子受容体(platelet growth factor receptor)(PDGFR)ファミリーの受容体型チロシンキナーゼの活性調節不全が指摘されている。神経膠腫又は肉腫を有する患者で、PDGFRの遺伝子増幅又は上向き調節が生じる(Kumabeらの論文、Oncogene, 7:627-633(1992); Ostman及びHeldinの論文、Cancer Res. 80:1-38(2001))。慢性骨髄単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia)(CMML)を有する患者で、PDGFR- α の恒常的活性化が見出されている(Magnussonらの論文、Blood 100:1088-1091(2002))。また、消化管腫瘍(gastrointestinal tumor)(GIST)を有する患者(Heinrichらの論文、Science 299:708-710(2003))、及び特発性好酸球増加症候群を有する患者(Coolsらの論文、N. Engl. J. Med. 348:1201-1214(2003))で、PDGFR- α 遺伝子における機能獲得型突然変異及び小さな欠失が見出されている。PDGFR- α は、大部分の固形腫瘍の腫瘍間質中に発現していることが見出されており、このことが、この受容体を抗腫瘍療法のための潜在的標的にしている(Pietrasらの論文、Cancer Cell 3:439-443(2003); Pietrasらの論文、Cancer Res. 62:5476-5484(2002))。PDGFR- α は、また、腫瘍脈管構造中に発現していることが見出されており、諸研究は、抗血管新生療法のための1つの機序としてPDGFR- α の阻害を提唱している。(Bergersらの論文、J. Clin. Invest. 111(9):1287-1295(2003); Saharinenらの論文、J. Clin. Invest. 111:1277-1280(2003)を参照されたい)。

【0005】

PDGFRファミリーの第2のメンバーであるFlt3(Flk2とも呼ばれる)は、造血幹細胞の増殖及び分化で重要な役割を演じ、この受容体の突然変異又は過剰発現を活性化することが、AMLで見出されている(Medicinal Chemistry(2004)4(3):255-271のMedicinal Chemistry(2004)82:100-107中のHeinrichの短い総説; Kiyoiらの論文、Int. J. Hematol(2005)82:85-92)を参照されたい)。1ダースを超える既知のFlt3阻害薬が開発されており、そのいくつかは、AMLに対して有望な臨床効果を示している(Levisらの論文、Int. J. Hematol. (2005)82:100-107を参照されたい)。Flt3受容体は、また、大部分の樹状細胞前駆体中に発現し、該受容体を刺激すると、これらの前駆体の樹状細胞(dendritic cell)(DC)への増殖及び分化を引き起こす。樹状細胞は、自己反応性免疫応答を含むT-細胞介在性免疫応答の主なイニシエーターであるので、Flt3の阻害は、DC介在性炎症及び自己免疫応答を下向き調節するための1つの機序である。ある研究は、Flt3阻害薬CEP-701が、多発性硬化症のためのマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis)(EAE)、におけるミエリン減少を低減するのに有効であることを示している(Whartenbyらの

10

20

30

40

50

論文、PNAS(2005)102:16741-16746)を参照されたい)。ランゲルハンス細胞性組織球症及び全身性エリテマトーデスを有する患者の血清中に、高濃度のFlt3リガンドが見出され、このことは、さらに、それらの自己免疫疾患での樹状細胞前駆体の調節不全におけるFlt3シグナル伝達を指摘している(Rollandらの論文、J. Immunol. (2005)174:3067-3071を参照されたい)。

【 0 0 0 6 】

PDGFRファミリーの第3メンバーであるコロニー刺激因子-1受容体(colony-stimulating factor-1 receptor)(CSF-1R)(マクロファージコロニー刺激因子受容体(macrophage colony stimulating factor receptor)(M-CSFR)又はfmsとも呼ばれる)は、乳癌及びヒト上皮癌、特に女性の生殖器系の多くの癌腫によって発現され(Kacinskiの論文(1997)、Mol. Repor 10
t. Dev. 46:71-74)、癌療法のための潜在的標的を提供する。固形腫瘍及び白血病における高濃度のCFS-1発現は、また、血液癌及び固形腫瘍のための治療標的である可能性があることを示唆している(Haran-Gheraの論文(1997)、Blood 89:2537-2545)。高濃度のCSF-1発現は、ランゲルハンス細胞性組織球症でも見出されている(Rollandらの論文、J. Immunol. (2005)174:3067-3071)。

【 0 0 0 7 】

Kit(又は幹細胞因子受容体若しくはSCFR)は、PDGFRファミリーのもう1つのメンバーであり、kit突然変異の存在は、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor)(GIST)に関して鍵となる診断マーカーである(Duensingらの論文(2004)、Cancer Investigation 22(1):106-116)。当初はc-Abl介在性慢性骨髄性白血病に関して承認された最初のFDA承認 20
RPTK阻害薬であるGleevec(登録商標)(メシル酸イマチニブ又はST1571)は、2002年にKit介在性GISTに関するFDA承認を獲得し、分子をベースにしたGISTを治療するためのKit阻害の方法を検証した(Giorgi及びVerweijらの論文、Mol Cancer Ther 4(3):495-501(2005))。Kit受容体の機能獲得型突然変異は、肥満細胞/骨髄性白血病及びセミノーマ/未分化胚細胞腫とも関連している(Blume-Jensenの論文、Nature 411(17):355-365(2001))。Kitの突然変異は、ある種の黒色腫でも確認されており、黒色腫のための潜在的な治療標的として認識されている(Curtainらの論文、J Clin. Oncol. 24(26):4340-4346(2006))。

【 0 0 0 8 】

血管内皮増殖因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor)(VEGFR)は、腫瘍の血管新生で指摘される、RTKのもう1つのファミリーを代表する。VEGF及びその受 30
容体VEGFR1(Flt1とも呼ばれる)及びVEGFR2(KDRとも呼ばれる)は、消化管、膵臓、膀胱、腎臓、子宮内膜の癌を含む極めて大部分の臨床上重要なヒト癌で、及びカポジ肉腫で過剰発現している。VEGFR2は、また、多形性神経膠芽細胞種並びに散発性及びフォンヒンベルリンドウ(von Hippel Landau)(VHL)症候群関連毛細管細胞芽腫を含むある種の頭蓋内腫瘍中で高度に発現している。現在、抗血管新生療法のために1ダースを超える臨床開発中のVEGFR2阻害薬が存在する(Paz及びZhuの論文、Frontiers in Bioscience 10:1415-1439(2005))。

【 0 0 0 9 】

VEGFRファミリーのもう1つのメンバー、VEGFR3(Flt4とも呼ばれる)は、新たなリンパ管の増殖(リンパ管新生)で鍵となる役割を演じるリンパ管新生増殖因子受容体として確認さ 40
れている。VEGFR3シグナル伝達経路の活性化は、腫瘍細胞の転移性拡張を刺激することが示されており(Stackerらの論文、Nature Rev 2:573-583(2002)を参照されたい)、したがって、その阻害は、異常なリンパ管機能によって特徴付けられる状態を治療するための基礎である可能性がある(Stackerらの論文、Current Pharmaceutical Design 10:65-74(2004);Achenらの論文、British Journal of Cancer 94:1355-1360(2006))を参照されたい)。

【 0 0 1 0 】

Retキナーゼも、多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia)2A及び2B(MENS 2A及び2B)症候群の一部をなす状態である髄様甲状腺癌種で発現することが見いだされているもう1つのRTKである。Retは、髄様甲状腺癌(家族性及び散発性の両方)及び毛細血管性甲状腺癌で恒常的に活性である。Ret阻害活性を有するいくつかの既知RTK阻害薬が、又一 50

ドマウスモデルで腫瘍増殖を抑制するのに効果的であることが示されている(Stockらの論文、Cancer Res 63:5559-5563(2003);Cariomagnoらの論文、Journal of the National Cancer Institute 98(5):326-334(2006))。

【0011】

ある種のキナーゼ類の阻害薬は、該キナーゼが、誤調節されていないが、それにもかかわらず疾患状態の持続に関して本質的である場合、疾患の治療で有用性を有することができる。このような場合、キナーゼ活性の阻害は、これらの疾患のための治療又は緩和として機能を発揮する。例えば、ヒトパピロームウイルスなどの多くのウイルスは、細胞周期を混乱させ、細胞を細胞周期のS-期に押しやる(Vousdenの論文、FASEB Journal,7:8720879(1993))。細胞がウイルス感染後にDNA合成を始めることを必須のS-期開始活性を阻害することによって防止すると、ウイルスの複製を防止することによってウイルスの生活環を混乱させる可能性がある。この同じ原理を、周期特異的の化学療法剤の毒性から身体の正常細胞を保護するのに使用できる(Stoneらの論文、Cancer Research,56:3199-3202(1996);Kohnらの論文、Journal of Cellular Biochemistry,54:44-452(1994))。

10

【0012】

結局、RTKシグナル伝達経路の過剰活性化は、癌に関する基礎をなす機序であることが多いが、リガンド誘発性エンドサイトーシスによるRTKの下向き調節障害などのRTKの不活化障害、又はネガティブフィードバックループ障害は、いくつかの悪性腫瘍の原因でもあり得る。したがって、本明細書中で検討される分子を使用するためのもう1つの戦略は、RTKを下向き調節するための生命を維持する任意の機序を修復及び促進することである。

20

【0013】

多数のプロテインキナーゼ阻害薬、及び多くのPKが介在する増殖性、炎症性及び免疫性機能疾患から考えて、本明細書中で検討されるような、PK阻害薬として有用であり、それゆえPK関連疾患を治療するのに有用である新規部類の化合物を提供する必要性は、絶えず存在する。

【発明の概要】

【0014】

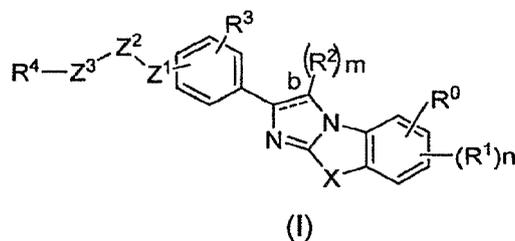
(要旨)

キナーゼの活性、結合又は細胞内分布を調節するための、医学的治療で使用するための化合物、医薬組成物及び方法が提供される。一実施態様において、本明細書で提供される組成物及び方法で使用するための化合物は、式(1)を有する：

30

【0015】

【化1】



40

【0016】

式中

結合bは、単結合又は二重結合であり；

Xは、-S-、-N(R⁵)-又は-O-であり；

Z¹及びZ³は、それぞれ独立に、-N(R⁵)-、-(CH₂)_q、-O-、-S-又は直接結合であり；

Z²は、-C(O)-又は-C(S)-であり；

mは、1~2の整数であり；

nは、1~3の整数であり；

各qは、独立に、1~4の整数であり；

50

R^0 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル又は任意に置換されたアルコキシであり；

【0017】

各 R^1 は、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルケニル、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルケニル、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6SR^7$ 、 $-R^6S(O)_tR^8$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、 $-R^6CN$ 、 $-R^6C(O)R^7$ 、 $-R^6C(S)R^7$ 、 $-R^6C(NR^7)R^7$ 、 $-R^6C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(S)OR^7$ 、 $-R^6C(NR^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)SR^8$ 、 $-R^6C(S)SR^8$ 、 $-R^6C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6S(O)_tOR^7$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6S(O)_tN(R^7)_2$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6S(O)_tN(R^7)N(R^7)_2$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6S(O)_tN(R^7)N=C(R^7)_2$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)R^8$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)N(R^7)_2$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)OR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)S(O)_tR^8$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-R^6OC(O)R^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)R^8$ 、 $-R^6OC(S)R^8$ 、 $-R^6OC(O)OR^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)OR^8$ 、 $-R^6OC(S)OR^8$ 、 $-R^6OC(O)SR^8$ 、 $-R^6OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6SR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)SR^8$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)SR^8$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6C(O)$ 、 $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9OR^7$ 及び $-R^6C(O)N(R^7)R^9OR^7$ からなる群から独立に選択され；

【0018】

各 R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ （ここで、 t は1又は2である）から独立に選択され；

R^3 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ （ここで、 t は1又は2である）、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ （ここで、 t は1又は2である）であり；

R^4 は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル及び任意に置換されたアリールからなる群から選択され；

各 R^5 は、独立に、水素又は任意に置換されたアルキルであり；

各 R^6 は、独立に、直接結合、任意に置換された直鎖又は分枝のアルキレン鎖或いは任意に置換された直鎖又は分枝のアルケニレン鎖であり；

各 R^7 は、下記の(i)又は(ii)から独立に選択され、

(i) R^7 は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から選択されるか、或いは

(ii)2つの(R^7)は、それらが結合している原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し；

【0019】

R^8 は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され；

各 R^9 は、独立に、任意に置換された直鎖又は分枝のアルキレン鎖或いは任意に置換され

10

20

30

40

50

た直鎖又は分枝のアルケニレン鎖であり；

各 R^{12} は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され；

【0020】

R^{13} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択される。

10

【0021】

一実施態様において、化合物は、以下の条件で、単一異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、水和物又はプロドラッグとして、或いは医薬として許容し得る塩として選択される。

(i) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-NHC(O)Bu$ である場合、 R^1 は、エトキシであってはならず；

(ii) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-C(O)OR_p$ （ここで、 R_p =メチル又はエチル）である場合、 R^1 は、ヒドロキシル、メトキシ又はメトキシカルボニルであってはならず；

(iii) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-NHC(O)C(O)OR_p$ （ここで、 R_p =メチル又はエチル）である場合、 R^1 は、メトキシであってはならず；

20

(iv) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-CH_2C(O)OR_p$ （ここで、 R_p =メチル又はエチル）ある場合、 R^1 はメトキシ又はエトキシであってはならず；

(v) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-OC(O)CH_3$ である場合、 R^1 はメチル、メトキシ又はエトキシであってはならない。

【0022】

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は式(1)の化合物の医薬として許容し得る塩である。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)の化合物の溶媒和物である。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)の化合物の水和物である。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)の化合物のプロドラッグである。

30

【0023】

このような化合物は、1種以上のキナーゼに高い親和性で結合し、それらの活性を調節することができる。ある実施態様において、このような化合物は、 $1\mu M$ 未満の、いくつかの実施態様で約 $0.5\mu M$ 、 $250nM$ 、 $100nM$ 又は $50nM$ 未満の EC_{50} 、 IC_{50} 又は結合親和性を示す。一態様において、本明細書中で提供される化合物は、特定のキナーゼ、又はキナーゼの特定のサブタイプに対して選択的である。すなわち、本明細書中に記載の任意のインビトロアッセイ法で測定した場合に、所望のキナーゼ(群)に対する結合に関して非優先的なキナーゼ又はキナーゼ群と比較して、少なくとも5、10倍、又は別の態様で少なくとも20、50、100倍強力である。一態様において、化合物は、所望でないキナーゼ(複数)に有意な影響を与えないで所望のキナーゼ(複数)を選択的に阻害する。

40

【0024】

適切な経路及び手段によって投与するために製剤され、有効濃度の本明細書中で提供される1種以上の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物及びプロドラッグを含有し、任意に少なくとも1種の医薬担体、賦形剤、ビヒクル、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、甘味料又は風味料を含有する医薬組成物も提供される。

【0025】

このような医薬組成物は、プロテインキナーゼによって調節されるか、さもなければ影響される疾患又は障害(PK関連疾患)或いはその1種以上の症状又は原因を治療、予防、又は改善するのに有効な量を送達する。このような疾患又は障害には、限定はされないが、

50

以下のものが含まれる。すなわち、

【 0 0 2 6 】

A) 限定はされないが、頭部及び頸部の癌を含む癌(唇、口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭、鼻咽腔、鼻腔及び副鼻腔、唾液腺に始まる);小細胞肺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌;食道癌、胃癌、結腸直腸癌、肛門癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、肝外胆管癌、ファーター膨大部癌を含む消化管の癌;乳癌;子宮頸部癌、子宮体癌、膣癌、外陰部癌、卵巣癌、妊娠栄養芽細胞癌腫瘍形成を含む婦人科の癌;精巣癌;腎臓癌、膀胱癌、前立腺癌、陰茎癌、尿道癌を含む尿路の癌;神経腫瘍、類癌腫及び膵島細胞腫、褐色細胞腫、副腎皮質癌、副甲状腺癌及び内分泌腺への転移を含む内分泌腫瘍形成。

【 0 0 2 7 】

癌のさらなる例は、基底細胞癌;扁平上皮癌;軟骨肉腫(軟骨細胞で発生する癌);間葉性軟骨肉腫;中胚葉組織(筋、腱、血液又はリンパ液を運ぶ脈管、関節及び脂肪)のいずれかで発生する可能性のある悪性腫瘍を含む軟部組織肉腫であり、軟部組織肉腫には、胞巣状軟部肉腫、血管肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、血管外皮細胞腫、間葉腫、シュワン腫、末梢性神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、妊娠性トロホプラスト腫瘍(受胎に続いて子宮中で形成される組織が癌性となる悪性腫瘍)、ホジキンリンパ腫及び喉頭癌が含まれる。

【 0 0 2 8 】

一実施態様において、癌は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病などの各種タイプの白血病を含む。

幾つかの実施態様において、急性白血病には、限定はされないが、未分化型AML(M0)、骨髄芽球性白血病(M1)、骨髄芽球性白血病(M2)、前骨髄球性白血病(M3又はM3亜型[M3V])、骨髄単球性白血病(M4又は好酸球増加症を伴うM4亜型[M4E])、単球性白血病(M5)、赤白血病(M6)、巨核芽球性白血病(M7)が含まれる。幾つかの実施態様において、急性リンパ球性白血病(ALL)には、骨髄(B-細胞)、胸腺(T-細胞)及びリンパ節の芽細胞中で始まる白血病が含まれる。急性リンパ球性白血病は、L1-成熟様リンパ芽球(T-細胞又はプレ-B-細胞)、L2-未成熟及び多形性(種々の形状をした)リンパ芽球(T-細胞又はプレ-B-細胞)及びL3-リンパ芽球(B-細胞、パーキット細胞)として類別される。

【 0 0 2 9 】

一実施態様において、癌は、腹部、胃、骨、卵巣、結腸、肺、脳、喉頭、リンパ系、尿生殖管の癌、扁平上皮癌、星状細胞腫、カポジ肉腫、神経膠芽腫、肺癌、膀胱癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、白血病、神経膠腫、結腸直腸癌、尿生殖器癌、消化管癌、血液癌又は膵臓癌である。特に、急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia)(AML)、B-前駆細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄異形成性白血病、T-細胞急性リンパ芽球性白血病及び慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia)(CML)である。

ここで治療されるべき癌は、原発性又は転移性でよい。一実施態様において、癌は、固形又は血行性転移性腫瘍である。別の実施態様において、癌は、骨の転移性癌である。

【 0 0 3 0 】

B) 非悪性増殖疾患;アテローム性動脈硬化症、血管形成術に続く再狭窄、及び閉塞性細気管支炎などの線維増殖性障害。

C) 免疫不全、免疫調節、自己免疫疾患、組織拒絶、創傷治癒、腎臓疾患、アレルギー、炎症性腸疾患、紅斑性狼瘡、関節炎、骨関節炎、リウマチ様関節炎、喘息及び鼻炎を含む免疫機能不全に関連した炎症性の疾患又は障害。

D) ウイルス性又は細菌性病原体によって媒介される感染性疾患。

【 0 0 3 1 】

本明細書では、対象に有効量のKit又は幹細胞因子受容体(stem cell factor receptor)(SCFR)調節化合物を投与することを含む、疾患を治療するための組成物及び方法が提供される。一実施態様において、その疾患は癌である。別の実施態様において、疾患は、癌種

10

20

30

40

50

である。幾つかの実施態様において、癌は、小細胞肺癌又は乳癌である。別の実施態様において、疾患は、前立腺癌である。さらに別の実施態様において、癌は、子宮内膜癌である。別の実施態様において、癌は、神経膠腫である。他の実施態様において、癌は、悪性腫瘍、又は白血病及びリンパ腫などの血液の悪性腫瘍である。幾つかの実施態様において、白血病は、急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia)(AML)である。幾つかの実施態様において、白血病は、肥満細胞白血病である。別の実施態様において、疾患は全身性肥満細胞症である。さらに別の実施態様において、疾患は、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome)(MDS)である。幾つかの実施態様において、悪性腫瘍は、胚細胞腫瘍である。別の実施態様において、胚細胞腫瘍は、セミノーマ及び/又は未分化胚細胞腫である。さらに別の実施態様において、疾患は、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor)(GIST)である。さらに別の実施態様において、疾患は、肥満細胞腫瘍、黒色腫又は神経芽細胞腫である。

10

【0032】

それを必要とする対象に有効量の血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor)(PDGF)受容体調節化合物を投与することを含む、疾患を治療するための組成物及び方法が、本明細書で提供される。一実施態様において、その疾患は癌である。別の実施態様において、疾患は、癌腫である。別の実施態様において、癌種は、卵巣癌である。さらに別の実施態様において、癌種は、乳癌である。別の実施態様において、癌種は、腎臓細胞癌である。さらに別の実施態様において、疾患は、肉腫である。他の実施態様において、癌は、悪性腫瘍、又は白血病及びリンパ腫などの血液の悪性腫瘍である。幾つかの実施態様において、白血病は、急性リンパ芽球性白血病(acute lymphoblastic leukemia)(ALL)である。別の実施態様において、白血病は、慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia)(CML)である。幾つかの実施態様において、リンパ腫は、T-細胞リンパ腫である。別の実施態様において、疾患は、特発性好酸球増加症候群(hypereosinophilic leukemia)(HES)である。別の実施態様において、疾患は、慢性好酸球性白血病(chronic eosinophilic leukemia)(CEL)である。幾つかの実施態様において、悪性腫瘍は、黒色腫又は神経膠芽腫である。別の実施態様において、疾患は、腫瘍血管新生である。さらなる実施態様において、疾患は、非悪性増殖疾患である。幾つかの実施態様において、非悪性増殖疾患は、アテローム性動脈硬化症又は再狭窄である。なおさらなる実施態様において、疾患は、線維増殖性障害である。幾つかの実施態様において、線維増殖性障害は、閉塞性細気管支炎である。別の実施態様において、線維増殖性障害は、特発性骨髄線維症である。

20

30

【0033】

それを必要とする対象に有効量のFlt-3受容体調節化合物を投与することを含む、疾患を治療するための組成物及び方法が、本明細書中で提供される。一実施態様において、疾患は、癌である。別の実施態様において、疾患は、癌種である。幾つかの実施態様において、癌は、小細胞肺癌又は乳癌である。他の実施態様において、癌は、悪性腫瘍、又は白血病及びリンパ腫などの血液の悪性腫瘍である。別の実施態様において、疾患は、白血病及び/又はリンパ腫などの血液の悪性腫瘍である。幾つかの実施態様において、白血病は、急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia)(AML)であるか、或いは慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia)(CML)である。幾つかの実施態様において、癌は、急性リンパ芽球性白血病(acute lymphoblastic leukemia)(ALL)、骨髄異形成性白血病、T-細胞急性リンパ芽球性白血病、及びB-細胞急性リンパ芽球性白血病である。別の実施態様において、障害は、骨髄異形成症候群である。さらに別の実施態様において、疾患は、免疫系障害及び/又は炎症性疾患である。別の実施態様において、免疫系障害は、全身性紅斑性狼瘡である。別の実施態様において、免疫系障害は、炎症性腸疾患である。別の実施態様において、炎症性腸疾患は、クローン病及び/又は潰瘍性大腸炎である。別の実施態様において、免疫系障害は、慢性閉塞性肺疾患である。

40

【0034】

それを必要とする対象に有効量のVEGFR-調節化合物を投与することを含む、疾患を治療するための組成物及び方法が、本明細書中で提供される。一実施態様において、疾患は、

50

癌である。別の実施態様において、疾患は、癌腫である。別の実施態様において、疾患は、固形腫瘍である。別の実施態様において、疾患は、転移性腫瘍である。別の実施態様において、疾患は、間質性腫瘍である。さらに別の実施態様において、疾患は、神経内分泌腫瘍である。さらに別の実施態様において、疾患又は障害は、腫瘍血管新生である。別の実施態様において、疾患は、肉腫である。別の実施態様において、肉腫は、カポジ肉腫、血管肉腫及び/又はリンパ管肉腫である。

【 0 0 3 5 】

それを必要とする対象に有効量のCSF-1R-(又はfms-)調節化合物を投与することを含む、疾患を治療するための組成物及び方法が、本明細書中で提供される。一実施態様において、疾患は、癌である。別の実施態様において、疾患は、癌種である。さらに別の実施態様において、疾患は、転移性腫瘍である。別の実施態様において、転移性腫瘍は、骨への転移である。さらに別の実施態様において、疾患は、ランゲルハンス細胞組織球症である。さらに別の実施態様において、疾患は、免疫系障害及び/又は炎症性疾患である。別の実施態様において、免疫系障害は、全身性紅斑性狼瘡である。別の実施態様において、免疫系障害は、炎症性腸疾患である。別の実施態様において、炎症性腸疾患は、クローン病及び/又は潰瘍性大腸炎である。別の実施態様において、免疫系障害は、リウマチ様関節炎である。さらに別の実施態様において、免疫系障害は、多発性硬化症である。さらに別の実施態様において、免疫系障害は、全身性紅斑性狼瘡である。さらに別の実施態様において、免疫系障害は、アレルギー性鼻炎及び/又は喘息である。別の実施態様において、免疫系障害は、1型糖尿病である。

【 0 0 3 6 】

それを必要とする対象に有効量のRet-調節化合物を投与することを含む、疾患を治療するための組成物及び方法が、本明細書中で提供される。一実施態様において、疾患は癌である。別の実施態様において、疾患は癌腫である。さらに別の実施態様において、癌種は、甲状腺癌である。さらに別の実施態様において、甲状腺癌は、散発性又は家族性の髄様癌である。別の実施態様において、甲状腺癌は、乳頭状甲状腺癌である。さらに別の実施態様において、甲状腺癌は、副甲状腺癌である。別の実施態様において、疾患は、多発性内分泌新形成2A又は2Bである。

【 0 0 3 7 】

本明細書では、また、本明細書中で提供される1種以上の化合物又は組成物或いはその医薬として許容し得る誘導体を、本明細書中に記載の疾患及び障害を治療するための医薬として活性のあるその他の薬剤と組み合わせて使用する併用療法が意図される。

一実施態様において、このような追加の医薬には、次の薬剤、すなわち抗癌剤及び抗炎症剤の1種以上が含まれる。

【 0 0 3 8 】

本明細書中で提供される化合物又は組成物或いは医薬として許容し得るその誘導体を、1種以上の上記薬剤の投与と同時に、投与に先立って、又は投与後に投与できる。本明細書中で提供される化合物及び1種以上の上記薬剤を含む医薬組成物も提供される。

方法を実施する際には、非経口、経口又は静脈内送達を含む全身性送達のために、或いは特定区域又は局所適用のために製剤された治療上有効な濃度の化合物を含有する有効量の化合物又は組成物を、治療されるべき疾患又は障害の症状を提示している個体に投与する。その量は、疾患又は障害の1種以上の症状を改善又は排除するのに有効である。

【 0 0 3 9 】

本明細書では、また、本明細書中で提供される1種以上の化合物又は組成物或いは医薬として許容し得るその塩を、本明細書中に記載の疾患及び障害を治療するための医薬として活性のあるその他の薬剤と組み合わせて使用する併用療法をが意図される。

一実施態様において、このような追加の医薬には、次の薬剤、すなわち抗癌剤及び抗炎症剤の1種以上が含まれる。

【 0 0 4 0 】

本明細書中で提供される化合物又は組成物或いは医薬として許容し得るその塩、溶媒和

10

20

30

40

50

物、水和物又はプロドラッグは、1種以上の上記薬剤の投与と同時に、投与に先だって、又は投与後に投与できる。本明細書中で提供される化合物及び1種以上の上記薬剤を含有する医薬組成物も提供される。

【0041】

方法を実施するに際しては、経口、非経口又は静脈内を含む全身性送達のために、或いは特定区域又は局所適用のために製剤された治療上有効な濃度の化合物を含有する有効量の化合物又は組成物を、治療されるべき疾患又は障害の症状を提示している個体に投与する。その量は、疾患を治療、管理又は改善するのに、或いは疾患又は障害の1種以上の症状を改善又は除去するのに有効である。

【0042】

さらに、医薬組成物中の1種以上の成分を詰めた1つ以上の容器を含む医薬パック又はキットが提供される。任意に、医薬又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府当局によって規定された形式の注意書をこのような容器(群)と一緒にすることができ、該注意書は、ヒトへの投与のための製造、販売の使用に関する当局による承認を反映している。パック又はキットには、投与方式、薬物投与順(例えば、別々に、逐次的に又は同時に)などに関する情報を含むラベルを貼付することができる。

以下の詳細な説明を参照することにより、本明細書に記載の主題のこれら及び他の態様が明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】MV4-11ヒト白血病異種移植モデルにおける腫瘍増殖遅延実験の結果を描いた図である。本明細書中で提供される化合物を、MV4-11腫瘍を植え込まれたマウスに経口胃管栄養法(p.o.)で1日1回、28日間(qd x 28)投与した。3mg/kg及び10mg/kgの化合物は、病的状態又は死亡がないときはビヒクル対照と比較して統計的に有意な仕方($P < 0.01$)で、MV4-11異種移植片の増殖を阻害した。

【発明を実施するための形態】

【0044】

(詳細な説明)

本明細書中で提供されるのは、プロテインキナーゼモジュレーターとしての活性を有する式(1)のイミダゾロチアゾール化合物である。さらに、プロテインキナーゼによって調節される疾患の治療、予防又は改善方法、並びにこのような方法のために役立つ医薬組成物及び剤形が提供される。方法及び組成物は、以下のセクションで詳細に説明される。

【0045】

(A. 定義)

別途に定義しない限り、本明細書中で使用されるすべての技術及び科学用語は、当業者が通常的に理解しているのと同様の意味を有する。すべての特許、出願、公開出願及びその他の刊行物は、参照によりその全体で組み込まれる。本明細書中の1つの用語に対して複数の定義が存在する場合には、特記しない限り本セクションの定義が優先する。

【0046】

「アルキル」は、炭素及び水素原子のみから構成され、不飽和を含まず、1~10個の炭素原子を有し、分子の残部に単結合で結合される直鎖又は分枝の炭化水素鎖基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(iso-プロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)などを指す。

【0047】

「アルケニル」は、炭素及び水素原子のみから構成され、少なくとも1つの二重結合を含み、2~10個の炭素原子を有し、分子の残部に単結合又は二重結合で結合される直鎖又は分枝の炭化水素鎖基、例えば、エテニル、プロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどを指す。

【0048】

「アルキニル」は、炭素及び水素原子のみから構成され、少なくとも1つの三重結合を

10

20

30

40

50

含み、2~10個の炭素原子を有し、分子の残部に単結合又は三重結合で結合される直鎖又は分枝の炭化水素鎖基、例えば、エチニル、プロパ-1-イニル、ブタ-1-イニル、ペンタ-3-イニルなどを指す。

【0049】

「アルキレン」及び「アルキレン鎖」は、炭素及び水素のみから構成され、不飽和を含まず、1~8個の炭素原子を有する直鎖又は分枝の二価炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどを指す。アルキレン鎖は、鎖中の任意の2つの炭素を介して分子の残部に結合され得る。

【0050】

「アルケニレン」又は「アルケニレン鎖」は、炭素及び水素原子のみから構成され、1~8個の炭素原子を有し、不飽和が二重結合としてのみ存在し、その二重結合が、鎖中の任意の2つの炭素原子間に存在できる直鎖又は分枝鎖の不飽和二価基、例えば、エテニレン、プロパ-1-エニレン、ブタ-2-エニレンなどを指す。アルケニレン鎖は、鎖中の任意の2つの炭素を介して分子の残部に結合され得る。

10

【0051】

「アルコキシ」は、式中のRがアルキル又はハロアルキルである、式-ORを有する基を指す。「任意に置換されたアルコキシ」は、式中のRが本明細書中で定義される通りの任意に置換されたアルキルである、式-ORを有する基を指す。

「アルキニレン」又は「アルキニレン鎖」は、炭素及び水素原子のみから構成され、1~8個の炭素原子を有し、不飽和が三重結合としてのみ存在し、その三重結合が、鎖中の任意の2つの炭素原子間に存在できる直鎖又は分枝鎖の不飽和二価基、例えば、エチニレン、プロパ-1-イニレン、ブタ-2-イニレン、ペンタ-1-イニレン、ペンタ-3-イニレンなどを指す。アルキニレン鎖は、鎖中の任意の2つの炭素を介して分子の残部に結合され得る。

20

【0052】

「アミノ」は、式中のR'及びR''がそれぞれ独立に水素、アルキル又はハロアルキルである、式-NR'R''を有する基を指す。「任意に置換されたアミノ」は、式中のR'及びR''の一方又は両方が、本明細書中で定義される通りの任意に置換されたアルキルである、式-NR'R''を有する基を指す。

【0053】

「抗癌剤」は、代謝拮抗薬(例えば、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、フルダラビン)、微小管阻害薬(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチンなどのビンカルカロイド;パクリタキセル、ドセタキセルなどのタキサン)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、メルファラン、カルムスチン、ビスクロロエチルニトロソウレア及びヒドロキシウレアなどのニトロソウレア)、白金剤(シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、JM-216、CI-973)、アントラサイクリン(例えば、ドキシソルピシン、ダウノルピシン)、抗腫瘍抗生物質(例えば、マイトマイシン、イダルピシン、アドリアマイシン、ダウノマイシン)、トポイソメラーゼ阻害薬(例えば、エトポシド、カンプトテシン)、抗血管新生薬(例えば、Sutent(登録商標)及びベバシズマブ)又は任意のその他の細胞障害性薬剤(リン酸エストラムスチン、プレドニムスチン)、ホルモン又はホルモン作用薬、拮抗薬、部分作用薬若しくは部分拮抗薬、キナーゼ阻害薬、及び放射線治療を指す。

30

40

【0054】

「抗炎症剤」は、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬、炎症促進性サイトカインの阻害薬(例えば、抗-TNF分子、TNF可溶性受容体、及びIL1)、プロスタグランジンシンターゼ阻害薬などの非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(例えば、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチルサリチル酸)、COX-1若しくはCOX-2阻害薬、又はコルチコステロイド、メチルプレドニゾン、プレドニゾン若しくはコルチゾンなどのグルココルチコイド受容体作用薬を指す。

【0055】

「アリール」は、その中の環の少なくとも1つが芳香族である炭素環系の基を指す。ア

50

リールは、完全な芳香族でよく、その例が、フェニル、ナフチル、アントラセニル、アセナフチレニル、アズレニル、フルオレニル、インデニル及びピレニルである。アリールは、また、非芳香族環と組み合わせた芳香族環を含むことができ、その例が、アセナフェン、インデン、及びフルオレンである。

【0056】

「アラルキル」は、式中の R_a が上で定義した通りのアリール基(R_b)で置換された上で定義した通りのアルキル基である式 $-R_aR_b$ の基、例えばベンジルを指す。アルキル及びアリール基の両方は、本明細書中で定義されるように置換されていてもよい。

「アラルコキシ」は、式中の $-R_aR_b$ が上で定義した通りのアラルキル基である、式 $-OR_aR_b$ の基を指す。アルキル及びアリール基の両方は、本明細書中で定義されるように置換されていてもよい。

10

【0057】

「シクロアルキル」は、炭素及び水素原子のみから構成され、3~10個の炭素原子を有し、飽和され且つ分子の残部に単結合で結合される安定な一価の単環又は二環式炭化水素基、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、デカリニル、ノルボルナン、ノルボルネン、アダマンチル、ビスクロ[2.2.2]オクタンなどを指す。

「シクロアルキルアルキル」は、式中の R_a が前に定義した通りのアルキル基であり、 R_d が上で前に定義した通りのシクロアルキル基である、式 $-R_aR_d$ の基を指す。アルキル基及びシクロアルキル基は、本明細書中で定義されるように置換されていてもよい。

20

【0058】

「ハロ」、「ハロゲン」又は「ハライド」は、F、Cl、Br又はIを指す。

「ハロアルキル」は、その中の水素原子の1個以上がハロゲンで置換されているアルキル基を指す。このような基には、限定はされないが、クロロメチル、トリフルオロメチル及び1-クロロ-2-フルオロエチルが含まれる

「ハロアルケニル」は、その中の水素原子の1つ以上がハロゲンで置換されているアルケニル基を指す。このような基には、限定はされないが、1-クロロ-2-フルオロエテニルが含まれる。

【0059】

「ヘテロシクリル」は、炭素原子、及び窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~5個のヘテロ原子から構成される安定な3~15員の環状基を指す。一実施態様において、ヘテロシクリル環系の基は、単環式、二環式又は三環式の環又は四環式の環系でよく、それらは、縮合又は架橋環系を含んでいてもよく；ヘテロシクリル環系基中の窒素又は硫黄原子は、酸化されていてもよく；窒素原子は、第4級化されていてもよく；且つヘテロシクリル基は、部分的又は完全に飽和されているか或いは芳香族でよい。ヘテロシクリル環系は、主要構造に、安定な化合物の創生をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合できる。このようなヘテロシクリル基の例には、限定はされないが、アクリジニル、アゼピニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズインドリル、ベンズイソキサジニル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、-カルボリニル、カルバゾリル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、ジオキサラニル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、フラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒド

30

40

50

ロチエニル、イソベンゾチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、オキシラニル、ペルイミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピベラジニル、ピベリジニル、4-ピベリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラゾイル、チアジアゾロピリミジニル、チアジアゾリル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、チアゾリル、チオフェニル、トリアジニル、トリアゾリル及び1,3,5-トリチアニルが含まれる。

10

【0060】

「ヘテロアラルキル」は、式中の R_a が前に定義した通りのアルキル基であり、 R_f が本明細書中で定義される通りのヘテロアリアル基である、式- R_aR_f の基を指す。

アルキル基及びヘテロアリアル基は、本明細書中で定義されるように任意に置換することができる。

「ヘテロアラルコキシ」は、式中の- OR_aR_f が上で定義した通りのヘテロアラルキル基である、式- OR_aR_f の基を指す。アルキル基及びヘテロアリアル基は、本明細書中で定義されるように任意に置換することができる。

20

【0061】

「ヘテロアリアル」は、芳香族である前に定義した通りのヘテロシクリル基を指す。ヘテロアリアル基は、主要構造に、安定な化合物の創生をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合してよい。このようなヘテロアリアル基の例は、限定はされないが、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズインドリル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、-カルボリニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾチエニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、オキシラニル、ペルイミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、トリアジニル及びトリアゾリルが含まれる。

30

40

【0062】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式中の R_a が前に定義した通りのアルキル基であり、 R_e が本明細書中で定義される通りのヘテロシクリル基である、式- R_aR_e の基を指す。アルキル基及びヘテロシクリル基は、本明細書中で定義されるように任意に置換することができる。

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式中の- OR_aR_e が上で定義した通りのヘテロシクリルアルキル基である、式- OR_aR_e の基を指す。アルキル基及びヘテロシクリル基は、本明細書中で定義されるように任意に置換することができる。

「IC₅₀」は、インピトロ又は本明細書中で説明される細胞をベースにしたアッセイのいずれかにより測定される細胞の増殖又は分化などの最大応答の50%抑制を達成する、個々

50

の試験化合物の量、濃度又は投与量を指す。

【0063】

「任意に置換されたアルキル」、「任意に置換されたアルケニル」及び「任意に置換されたアルキニル」は、ニトロ、ハロ、アジド、シアノ、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OR^x$ 、 $-N(R^y)(R^z)$ 、 $-SR^x$ 、 $-C(J)R^x$ 、 $-C(J)OR^x$ 、 $-C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-C(J)SR^x$ 、 $-S(O)_tR^w$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-OC(J)R^x$ 、 $-OC(J)OR^x$ 、 $-OC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-OC(J)SR^x$ 、 $-N(R^x)C(J)R^x$ 、 $-N(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-N(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-Si(R^w)_3$ 、 $-N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-P(O)(R^v)_2$ 、 $-OP(O)(R^v)_2$ 、 $-C(J)N(R^z)S(O)_2R^w$ 、 $-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-C(R^x)=N(OR^x)$ 及び $-C(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基で任意に置換することができる、それぞれ、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を指し、ここで、

10

【0064】

R^x は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、

R^y 及び R^z は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであるか、或いは

R^y 及び R^z は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、

20

【0065】

R^w は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、

R^v は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、 $-OR^x$ 又は $-N(R^y)(R^z)$ であり、 J は、 O 、 NR^x 又は S である。

【0066】

本明細書中に記載されて別途具体的に指定されない限り、置換は、アルキル、アルケニル又はアルキニル基の任意の炭素上で起こり得ることを理解されたい。

30

「任意に置換されたアリール」、「任意に置換されたシクロアルキル」、「任意に置換されたヘテロアリール」及び「任意に置換されたヘテロシクリル」は、ニトロ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uSR^x$ 、 $-R^uC(J)R^x$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)SR^x$ 、 $-R^uS(O)_tR^w$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^uOC(J)R^x$ 、 $-R^uOC(J)OR^x$ 、 $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uOC(J)SR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-R^uSi(R^w)_3$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^uOP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(R^x)=N(OR^x)$ 及び $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された、それぞれ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基を指し、ここで、

40

【0067】

各 R^u は、独立に、アルキレン又は直接結合であり、

各 R^v は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、 $-OR^x$ 又は $-N(R^y)(R^z)$ であり、

【0068】

R^w は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又

50

はヘテロアラルキルであり、

各 R^x は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、

【0069】

R^y 及び R^z は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、

R^y 及び R^z は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環又はヘテロアリールを形成し、

Jは、0、 NR^x 又はSである。

【0070】

本明細書中に記載されて別途具体的に指定されない限り、置換は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール基の任意の原子上で起こり得ることを理解されたい。

「オキソ」は、=Oを指す。

化合物の「医薬として許容し得る誘導体」には、その塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物又はプロドラッグが含まれる。当業者は、このような誘導体を、このような誘導体化のための周知の方法を使用して容易に調製できる。製造された化合物は、実質的な毒性効果なしに動物又はヒトに投与することができ、医薬として活性があるか、或いはプロドラッグである。

【0071】

医薬として許容し得る塩には、限定はされないが、アミン塩、例えば限定はされないがN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及びその他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチル-ベンゾイミダゾール、ジエチルアミン及びその他のアルキルアミン、ピペラジン及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどの塩;アルカリ金属塩、例えば限定はされないがリチウム、カリウム及びナトリウムなどの塩;アルカリ土類金属塩、例えば限定はされないがバリウム、カルシウム及びマグネシウムなどの塩;遷移金属塩、例えば限定はされないが亜鉛などの塩;及びその他の金属塩、例えば限定はされないがリン酸水素ナトリウム及びリン酸二ナトリウムなどの塩が含まれ、さらには、限定はされないが、鉱酸の塩、例えば限定はされないが塩酸及び硫酸などの塩;及び有機酸の塩、例えば限定はされないが酢酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、酪酸、吉草酸及びフマル酸などの塩が含まれる。

【0072】

医薬として許容し得るエステルには、限定はされないがカルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸及びボロン酸を含む酸性基の、限定はされないがアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルエステルが含まれる。

【0073】

医薬として許容し得るエノールエーテルには、限定はされないが、式 $C=C(OR)$ (ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル又はヘテロシクリルである)の誘導体が含まれる。医薬として許容し得るエノールエステルには、限定はされないが、式 $C=C(OC(O)R)$ (ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル又はヘテロシクリルである)の誘導体が含まれる。

【0074】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用され且つ特記しない限り、用語「水和物」は、非共有結合性分子間力によって拘束された化学量論的又は非化学量論的量的の水をさらに含む、本明細書中で提供される化合物又はその塩を意味する。

本明細書中で使用され且つ特記しない限り、用語「溶媒和物」は、本明細書中で提供される化合物への1つ以上の溶媒分子の会合によって形成される溶媒和物を意味する。用語「溶媒和物」には、水和物(例えば、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など)が含まれる。

【0075】

「プロドラッグ」は、インビボで投与すると、その化合物の生物学的、薬学的又は治療的に活性のある形態に、1つ以上のステップ又は過程によって代謝されるか、或いは別途に変換される化合物である。プロドラッグを製造するには、薬学的に活性のある化合物を、代謝過程でその活性化化合物を再生するように改変する。プロドラッグは、薬物の代謝安定性又は輸送特性を変更するように、副作用又は毒性を遮蔽するように、薬物の風味を改善するように又は薬物のその他の性質又は特性を変えるように設計することができる。インビボでの薬力学的過程及び薬物代謝の知識によって、当業者は、薬学的に活性のある化合物を見出したら、該化合物のプロドラッグを設計することができる(例えば、Nogradyの著作、(2005)Medicinal Chemistry A Biochemical Approach,Oxford University Press,New Yorkを参照されたい)。

10

【0076】

「スルフィド」は、式中のRがアルキル又はハロアルキル基である、式-SRを有する基を指す。「任意に置換されたスルフィド」は、式中のRが任意に置換された本明細書中で定義された通りのアルキルである、式-SRを有する基を指す。

20

本明細書中で使用する場合、「実質的に純粋」は、このような純度を評価するために当業者によって使用される薄層クロマトグラフィー(TLC)、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、及び質量分光法(MS)などの標準的な分析方法によって測定した場合に、容易に検出可能な不純物を含まないと思われるほど十分に純一であるか、或いはさらに精製しても、物質の酵素活性及び生物学的活性などの物理的及び化学的特性が検出可能な程には変化しない程十分に純粋であることを意味する。化学的に実質上純粋な化合物を製造するための化合物の精製方法は、当業者に周知である。しかし、化学的に実質上純粋な化合物は、立体異性体の混合物であってもよい。このような場合には、さらに精製すると、化合物の比活性が増加する可能性がある。

30

【0077】

別途具体的に指定しない限り、化合物が、二者択一の互変異性、位置異性及び/又は立体異性の形態をとる場合には、二者択一のすべての異性体は、特許を請求される主題の範囲内に包含されると解釈される。例えば、化合物が、2つの互変異性形の一方を有するとして説明される場合には、両方の互変異性体がその中に包含されると解釈される。

【0078】

したがって、本明細書中で提供される化合物は、異性体として純粋でもよいし、或いは立体異性体又はジアステレオマーの混合物でもよい。アミノ酸残基の場合、このような残基は、L-型又はD-型のどちらかでよい。天然に存在するアミノ酸残基の立体配置は、一般にLである。特記しない場合、残基はL型である。本明細書中で使用する場合、用語「アミノ酸」は、ラセミ体であるか、或いはD-又はL-のどちらかの立体配置を有する -アミノ酸を指す。アミノ酸の名称の前に置かれる記号「d」(例えば、dAla、dSer、dValなど)は、該アミノ酸のD-異性体を指す。アミノ酸の名称の前に置かれる記号「dl」(例えば、dlip)は、該アミノ酸のL-とD-異性体との混合物を指す。本明細書中で提供される化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を受ける可能性があることを理解されたい。かくして、当業者は、その(R)型の化合物を投与することが、インビボでエピマー化を受ける化合物にとって、その(S)型の化合物を投与することと等価であることを認識するであろう。

40

【0079】

50

本明細書中で提供される化合物が、キラル中心を含み得ることを理解されたい。このようなキラル中心は、(R)又は(S)のどちらかの立体配置を有してもよいし、或いはそれらの混合物でもよい。

光学活性(+)及び(-)、(R)-及び(S)-、又は(D)-及び(L)-異性体は、キラルなシントン(synthon)又はキラルな試薬を使用して調製することができ、或いは逆相HPLCなどの通常の技術を使用して分割できる。

【0080】

本明細書中で使用する場合、「異性体として純粋」又は「純粋なエナンチオマー」は、その化合物が、75重量%を超える、80重量%を超える、85重量%を超える、90重量%を超える、91重量%を超える、92重量%を超える、93重量%を超える、94重量%を超える、95重量%を超える、96重量%を超える、97重量%を超える、98重量%を超える、98.5重量%を超える、99重量%を超える、99.2重量%を超える、99.5重量%を超える、99.6重量%を超える、99.7重量%を超える、99.8重量%を超える又は99.9重量%を超えるエナンチオマーを含むことを意味する。

10

【0081】

任意の与えられた置換基の数が特定されない(例えば、ハロアルキル)場合、1つ以上の置換基が存在できる。例えば、「ハロアルキル」は、1つ以上の同一又は異なるハロゲンを含むことができる。

本明細書中で説明で、化学名と化学構造の間になんらかの不一致がある場合、構造が優先する。

20

本明細書中で使用する場合、任意の保護基、アミノ酸、及びその他の化合物に関する省略形は、特記しない限り、それらの一般的な使用法、認められた省略形、又は生化学命名法に関するIUPAC-IUB委員会(Biochem. 1972, 11:942-944を参照されたい)に一致する。

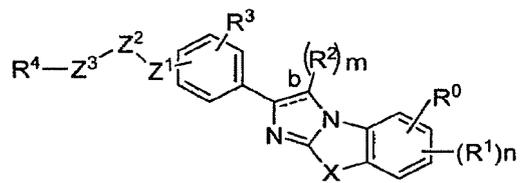
【0082】

(B. 化合物)

一実施態様において、提供される化合物は、式(1)を有する：

【0083】

【化2】



30

【0084】

式中、

結合bは、単結合又は二重結合であり；

Xは、-S-、-N(R⁵)-又は-O-であり；

Z¹及びZ³は、それぞれ独立に、-N(R⁵)-、-(CH₂)_q、-O-、-S-又は直接結合であり；

40

Z²は、-C(O)-又は-C(S)-であり；

mは、1~2の整数であり；

nは、1~3の整数であり；

各qは、独立に、1~4の整数であり；

R⁰は、水素、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル又は任意に置換されたアルコキシであり；

【0085】

各R¹は、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルケニル、任意に置換されたヘテロアラ

50

ルケニル、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6SR^7$ 、 $-R^6S(O)_tR^8$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6N(R^7)_2$ 、 $-R^6CN$ 、 $-R^6C(O)R^7$ 、 $-R^6C(S)R^7$ 、 $-R^6C(NR^7)R^7$ 、 $-R^6C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(S)OR^7$ 、 $-R^6C(NR^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)SR^8$ 、 $-R^6C(S)SR^8$ 、 $-R^6C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6S(O)_tOR^7$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)_2$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)N(R^7)_2$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)N=C(R^7)_2$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)R^8$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)N(R^7)_2$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)OR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)S(O)_tR^8$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-R^6OC(O)R^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)R^8$ 、 $-R^6OC(S)R^8$ 、 $-R^6OC(O)OR^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)OR^8$ 、 $-R^6OC(S)OR^8$ 、 $-R^6OC(O)SR^8$ 、 $-R^6OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6SR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)SR^8$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)SR^8$ 及び $-R^6C(O)R^9C(NR^7)SR^8$ からなる群から独立に選択され;

10

【0086】

各 R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である) から独立に選択され;

R^3 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である) から独立に選択され;

20

【0087】

R^4 は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル及び任意に置換されたアリールからなる群から選択され;

各 R^5 は、独立に、水素又は任意に置換されたアルキルであり;

各 R^6 は、独立に、直接結合、任意に置換された直鎖又は分枝のアルキレン鎖或いは任意に置換された直鎖又は分枝のアルケニレン鎖であり;

【0088】

各 R^7 は、下記の(i)又は(ii)から独立に選択され、

(i) R^7 は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から選択されるか、或いは

(ii)2つの(R^7)は、それらが結合している原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し;

【0089】

R^8 は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され;

40

各 R^9 は、独立に、任意に置換された直鎖又は分枝のアルキレン鎖或いは任意に置換された直鎖又は分枝のアルケニレン鎖であり;

【0090】

各 R^{12} は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換され

50

たヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され;

【0091】

R^{13} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され;

【0092】

但し、

- (i) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が $-NHC(O)Bu$ である場合、 R^1 は、エトキシであってはならず;
- (ii) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-C(O)OR_p$ (ここで、 $R_p=H$ 、メチル又はエチル)である場合、 R^1 は、ヒドロキシ、メトキシ、又はメトキシカルボニルであってはならず;
- (iii) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-NHC(O)C(O)OR_p$ (ここで、 $R_p=H$ 、メチル又はエチル)である場合、 R^1 は、メトキシであってはならず、;
- (iv) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-CH_2C(O)OR_p$ (ここで、 $R_p=H$ 、メチル又はエチル)ある場合、 R^1 は、メトキシ又はエトキシであってはならず;
- (v) $-Z^1Z^2Z^3R^4$ が、 $-OC(O)CH_3$ である場合、 R^1 は、メチル、メトキシ又はエトキシであってはならない。

【0093】

一実施態様において、化合物は、単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、水和物又はプロドラッグ、或いは医薬として許容し得るその塩である。

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)の化合物の医薬として許容し得る塩である。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)の化合物の溶媒和物である。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)の化合物の水和物である。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)の化合物のプロドラッグである。

一実施態様において、 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 基は、フェニル環上のパラ位に結合される。一実施態様において、 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 基は、フェニル環上のメタ位に結合される。

【0094】

一実施態様において、 R^4 は、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールであり、その他の可変部は、本明細書中のいずれかの場所に記載の通りである。 R^4 上の置換基は、存在する場合、八口、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル及び任意に置換されたヘテロアリールから選択される1つ以上、ある実施態様では1つ、2つ、3つ又は4つの基から選択される。一実施態様において、 R^4 は、任意に置換された3~12員のヘテロシクリルであり、ここで、そのヘテロ原子は、1つ以上の窒素、硫黄又は酸素から選択される。一実施態様において、 R^4 は、任意に置換された5~10員のヘテロシクリルである。一実施態様において、 R^4 は、任意に置換された5~12員のヘテロアリールであり、ここで、そのヘテロ原子は、1つ以上の窒素、硫黄又は酸素から選択される。一実施態様において、 R^4 は、任意に置換された5~6員のヘテロアリールである。

【0095】

別の実施態様において、 R^4 は、下記式からなる群から選択される：

【0096】

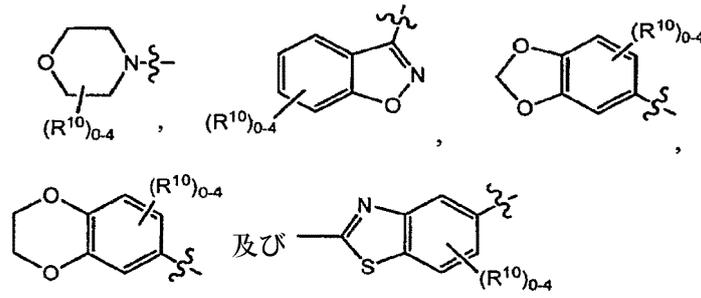
10

20

30

40

【化3】



10

【0097】

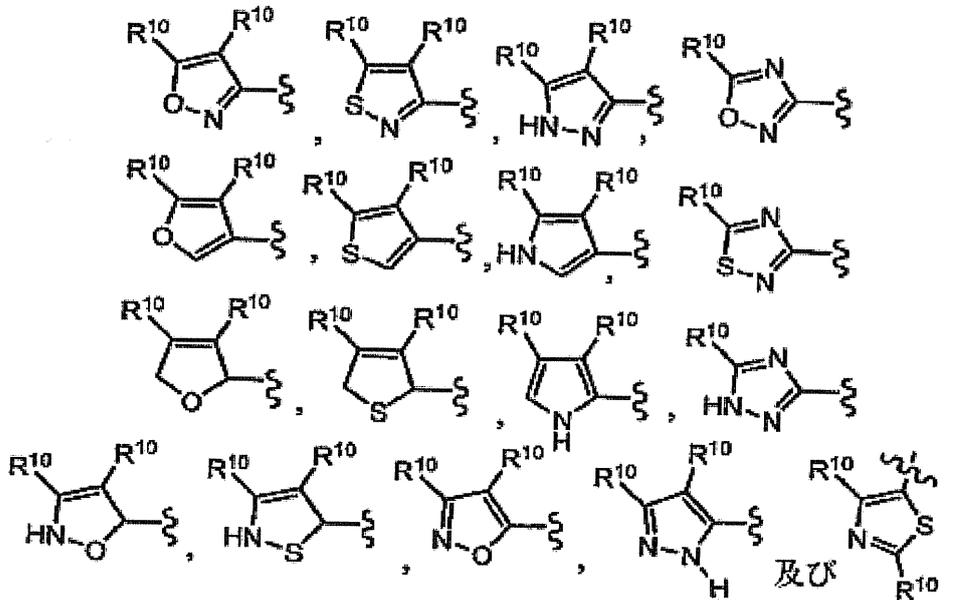
式中、各 R^{10} は、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル及び任意に置換されたヘテロアリールから独立に選択される。

【0098】

別の実施態様において、 R^4 は、下記式からなる群から選択される：

【0099】

【化4】



20

30

【0100】

各 R^{10} は、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル及び任意に置換されたヘテロアリールから独立に選択される。

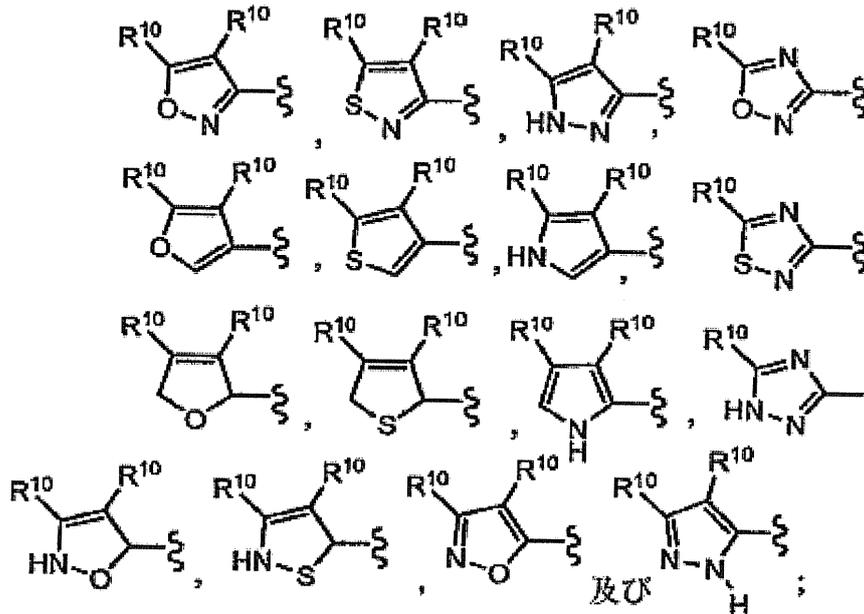
40

【0101】

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(1)を有し、式中、 R^4 は、下記式からなる群から選択される：

【0102】

【化5】



10

【0103】

各R¹⁰は、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル及び任意に置換されたヘテロアリールから独立に選択される。一実施態様において、R¹⁰は、水素、アルキル、ハロアルキル又はハロアリールである。一実施態様において、R¹⁰は、水素、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル又はp-クロロフェニルである。一実施態様において、R¹⁰は、tert-ブチルである。

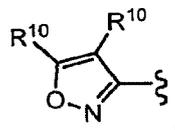
20

【0104】

一実施態様において、R⁴は、下記式である：

【0105】

【化6】



30

【0106】

式中、R¹⁰は、本明細書中の他の場所に記載の通りである。一実施態様において、R¹⁰はアルキルである。一実施態様において、R¹⁰は水素である。一実施態様において、一方のR¹⁰はアルキルであり、他方のR¹⁰は水素である。

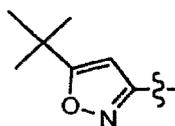
【0107】

一実施態様において、R⁴は、下記式である：

40

【0108】

【化7】



【0109】

別の実施態様において、R¹は、-R⁶OR⁹N(R⁷)₂であり、ここで、R⁶は、直接結合、任意に置換された直鎖又は分枝のアルキレン鎖或いは任意に置換された直鎖又は分枝のアルケニ

50

レン鎖であり、

2つの(R⁷)は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールを形成し、

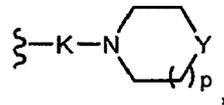
R⁹は、任意に置換された直鎖又は分枝のアルケレン鎖或いは任意に置換された直鎖又は分枝のアルケニレン鎖である。

【0110】

別の実施態様において、R¹は、下記式である：

【0111】

【化8】



10

【0112】

式中、Kは、-C(O)-、-(CH₂)_q-、-(CH₂)_qO-、-(CH₂)_qO(CH₂)_q-、-(CH₂)_qC(O)-、-C(O)NH(CH₂)_q-、-C(O)NH(CH₂)_qNH(CH₂)_q-、-(CH₂)_qC(O)NH(CH₂)_q-、-O(CH₂)_q-、-OC(O)-、-OC(O)(CH₂)_q-又は直接結合であり；

Yは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R¹⁴)-、-C(H)R¹⁵-又は-C(O)-であり；

pは、0~2の整数であり；

各qは、独立に、1~4の整数であり；

20

【0113】

R¹⁴は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、S(O)_tR¹³(ここで、tは1又は2である)、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂又は-C(O)SR¹²であり；

R¹⁵は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、-OR¹²、-SR¹²、-N(R¹²)₂、-S(O)_tR¹³(ここで、tは1又は2である)、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂、-C(O)SR¹²又は-N(R¹²)S(O)_tR¹³(ここで、tは1又は2である)であり；

【0114】

各R¹²は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択され；

30

【0115】

各R¹³は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルからなる群から独立に選択される。

40

【0116】

別の実施態様において、R¹は、ハロ、アルキル、-R⁶OR⁷、-R⁶N(R⁷)₂、-R⁶C(O)OR⁷、-R⁶OR⁹OR⁷、-R⁶OR⁹N(R⁷)₂、-R⁶C(O)N(R⁷)R⁹N(R⁷)₂、-R⁶C(O)R⁹N(R⁷)R⁹OR⁷又は-R⁶C(O)N(R⁷)R⁹OR⁷であり、R⁷は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換されたヘテロアラルキルである。

【0117】

一実施態様において、R¹は、フルオロ、プロモ、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキ

50

シ、ジエチルアミノ又はカルボキシである。

一実施態様において、qは1~3である。一実施態様において、qは、1、2、3又は4である。
一実施態様において、Kは、直接結合である。

【0118】

一実施態様において、Xは、-S-である。別の実施態様において、Xは、-N(R⁵)- (ここでR⁵は水素又は低級アルキル)である。別の実施態様において、Xは、-O-である。

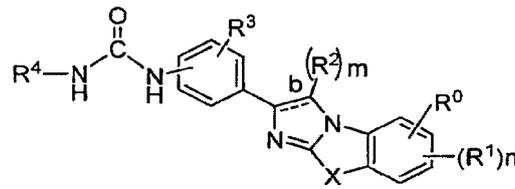
一実施態様において、-Z¹Z²Z³-は、-NHC(O)NH-、-NHC(O)N(CH₃)-、-N(CH₃)C(O)NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NCH₂C(O)NH-である。一実施態様において、-Z¹Z²Z³-は、-NHC(O)NH-である。

【0119】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式(1a)の化合物である：

【0120】

【化9】



10

20

【0121】

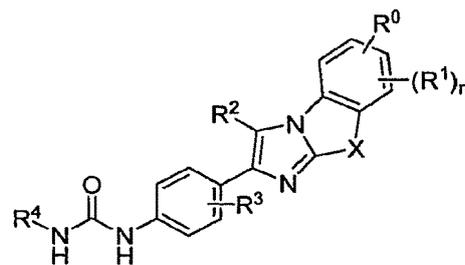
式中、可変部は、本明細書中の他の場所で定義される通りである。

【0122】

別の実施態様において、本明細書中で提供されるのは式(1a)の化合物である：

【0123】

【化10】



30

【0124】

式中、可変部は、本明細書中の他の場所で定義される通りである。

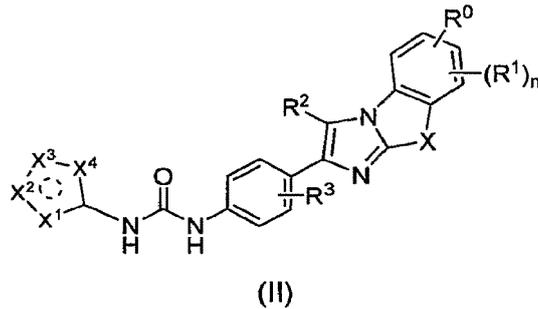
【0125】

別の実施態様において、本明細書中で提供されるのは、式(II)の化合物、その単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、水和物又はプロドラッグ、或いはその医薬として許容し得る塩である：

【0126】

40

【化 1 1】



10

【 0 1 2 7 】

式中、

Xは、-S-、-N(R⁵)-又は-O-であり；

X¹、X²、X³、X⁴は、それぞれ独立に、-C(R¹⁰)-、-C(R¹⁰)₂-、-N-、-N(R¹⁶)-、-O-及び-S-から独立に選択され(但し、X¹、X²、X³及びX⁴のうちの2つ以下は、ヘテロ原子であり、2つの隣接したXが両方とも-O-又は-S-であることはない)；

各R¹⁰は、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル及び任意に置換されたヘテロアリールから独立に選択され；

20

各R¹⁶は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル及び任意に置換されたヘテロアリールから独立に選択され；

n、R⁰、R¹、R²、R³は、式(I)に関して前に記載した通りに定義される。

【 0 1 2 8 】

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(II)(式中、nは0~3である)を有する。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(II)(式中、nは0~3である)を有する。

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(II)(式中、R²及びR³は、水素、ハロ、又は任意に置換された低級アルキルから独立に選択される)を有する。

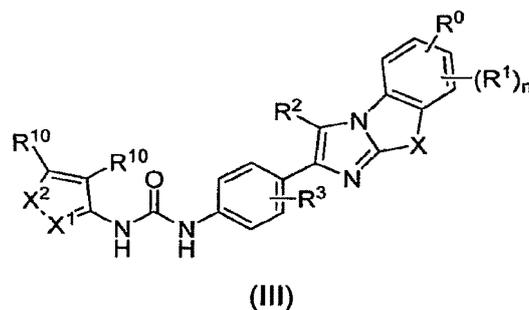
30

【 0 1 2 9 】

別の実施態様において、本明細書中で提供されるのは、式(III)の化合物、その単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、水和物又はプロドラッグ、或いはその医薬として許容し得る塩である；

【 0 1 3 0 】

【化 1 2】



40

【 0 1 3 1 】

式中、

Xは、-S-、-N(R⁵)-又は-O-であり；

X¹は、-C(R¹⁰)-又は-N-であり；

50

X^2 は、-O-又は-S-であり；

ここで、各 R^{10} は、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル及び任意に置換されたヘテロアリールから独立に選択され；

且つ、残りの n 、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び X は、式(I)に関して前に定義した通りである。

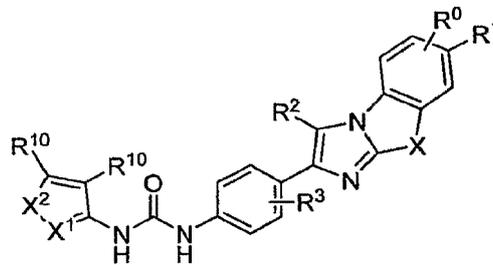
【0132】

別の実施態様において、本明細書中で提供されるのは、式(IIIa)の化合物である：

【0133】

【化13】

10



(IIIa)

20

【0134】

式中、可変部は、本明細書中の他の場所に記載される通りである。

【0135】

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(III)(式中、 X^1 は-N-であり、 X^2 は-O-である)を有する。

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(III)(式中、 R^2 及び R^3 は、水素、ハロ又は任意に置換された低級アルキルから独立に選択される)を有する。

【0136】

別の態様において、化合物は、式(III)(式中、 R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 、又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である)から独立に選択され、 R^3 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキルから独立に選択される)を有する。

30

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(II)(式中の n は0~3である)を有する。一実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(II)(式中の n は0である)を有する。

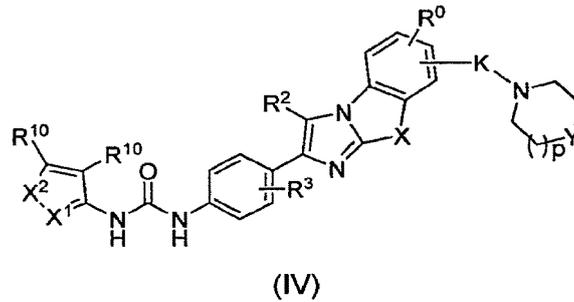
【0137】

別の実施態様において、本明細書中で提供されるのは、式(IV)の化合物、その単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、水和物又はプロドラッグ、或いはその医薬として許容し得る塩である：

40

【0138】

【化14】



10

【0139】

式中、

Kは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NH(CH_2)_q-$ 、 $-O(CH_2)_q-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)(CH_2)_q-$ 又は直接結合であり；

Xは、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 又は $-O-$ であり；

X^1 は、 $-C(R^{10})-$ 又は $-N-$ であり；

X^2 は、 $-O-$ 又は $-S-$ であり；

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-C(H)R^{15}-$ 又は $-C(O)-$ であり；

pは、0~2の整数であり；

各qは、独立に1~4の整数であり；

20

【0140】

R^{10} は、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル又は任意に置換されたアリールから独立に選択され；

R^{14} は、独立に、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、 $S(O)_tR^{13}$ (ここで、tは1又は2である)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 又は $-C(O)SR^{12}$ であり；

R^{15} は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、tは1又は2である)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (ここで、tは1又は2である)であり；

且つ、残りの R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 及びXは、式(I)に関して前に定義した通りである。

30

【0141】

一実施態様において、 R^{14} は、アルキル又は $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、tは1又は2であり、 R^{13} はアルキルである)である。一実施態様において、 R^{14} は、メチル、エチル又は $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、tは2であり、 R^{13} はメチルである)である。

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(IV)(式中の X^1 は $-N-$ であり、 X^2 は $-O-$ である)を有する。

【0142】

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(IV)(式中の R^2 及び R^3 は、水素、ハロ又は任意に置換された低級アルキルから独立に選択される)を有する。

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(IV)(式中の R^2 及び R^3 は、両方とも水素である)を有する。

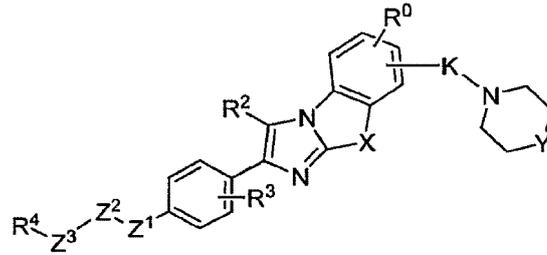
40

【0143】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式(IVa)の化合物又はその単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、プロドラッグ、或いは医薬として許容し得る塩であり、可変部は、本明細書中の他の場所で定義される通りである；

【0144】

【化15】



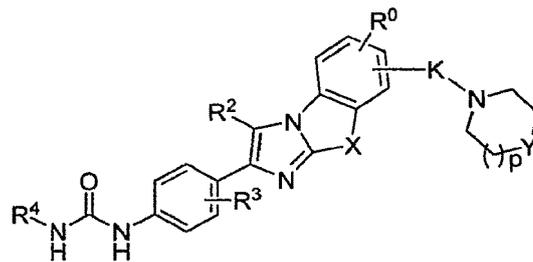
【0145】

10

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式(IVb)の化合物又はその単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、プロドラッグ、或いは医薬として許容し得る塩であり、可変部は、本明細書中の他の場所で定義される通りである。

【0146】

【化16】



20

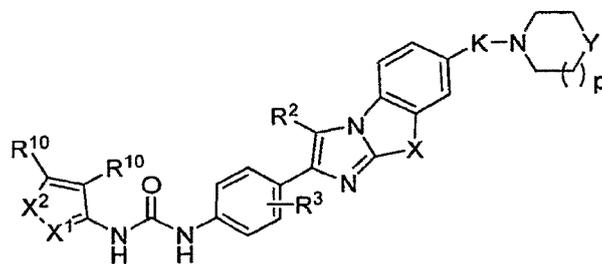
【0147】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式(V)の化合物、その単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、水和物又はプロドラッグ、或いはその医薬として許容し得る塩である：

【0148】

【化17】

30



(V)

40

【0149】

式中、Kは、 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ 又は $-(\text{CH}_2)_q-$ であり；
 pは、0～2の整数であり；
 各qは、独立に1～4の整数であり；
 X^1 は、 $-\text{C}(\text{R}^{10})-$ 又は $-\text{N}-$ であり；
 X^2 は、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ であり；
 Yは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})\text{R}^{15}-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり；
 R^{10} は、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル又は任意に置換されたアリールから独立に選択され；

【0150】

50

R^{14} は、独立に、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、 $S(O)_tR^{13}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 又は $-C(O)SR^{12}$ であり；

R^{15} は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 又は $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である)であり；

且つ、残りの R^2 、 R^3 、 R^{12} 、 R^{13} 及び X は、式(I)に関して前に定義した通りである。

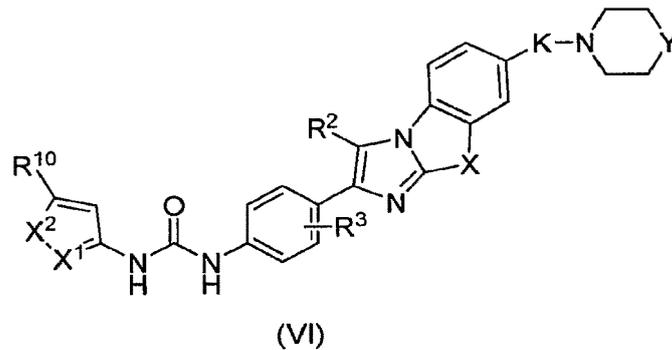
【0151】

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(VI)を有する：

10

【0152】

【化18】



20

【0153】

式中、 K は、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 又は $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$ であり；、

各 q は、独立に、1~4の整数であり；

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{14})-$ であり；

R^{10} は、任意に置換された低級アルキルであり；

R^{14} は、水素、任意に置換された低級アルキル又は $-S(O)_tR^{13}$ であり；

R^{13} は、低級アルキルであり；

t は、1又は2である。

30

【0154】

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(VI)を有し、

式中、 K は、 $-(CH_2)_q-$ であり；

各 q は、独立に1~4であり；

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{14})-$ であり；

R^{14} は、水素、任意に置換された低級アルキル又は $-S(O)_tR^{13}$ (ここで、 t は1又は2である)である。

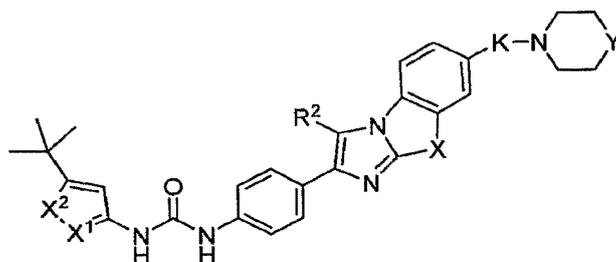
【0155】

別の実施態様において、本明細書中で提供される化合物は、式(VIa)或いは、その単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、プロドラッグ、又は医薬として許容し得る塩である：

40

【0156】

【化19】



(VIa)

10

【0157】

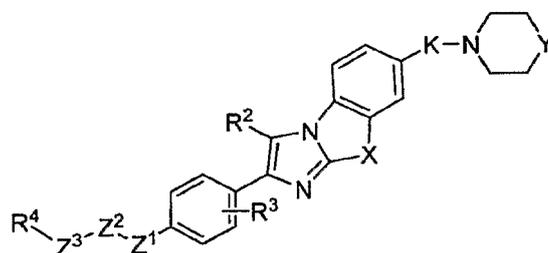
式中、可変部は、本明細書中の他の場所で定義される通りである。

【0158】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式(VII)或いは、その単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、プロドラッグ、又は医薬として許容し得る塩である：

【0159】

【化20】



20

【0160】

式中、可変部は、本明細書中の他の場所で定義される通りである。

一実施態様において、 $-Z^1Z^2Z^3-R^4$ は、 $-NHC(O)NH-R^4$ 又は $-C(O)NHR^4$ である。

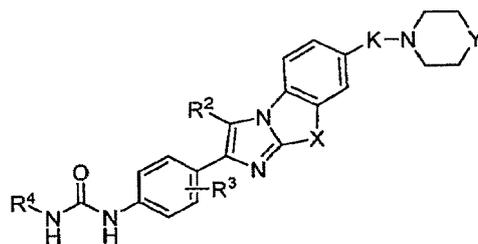
30

【0161】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式(VIIa)或いは、その単一の異性体、異性体の混合物、異性体のラセミ混合物、溶媒和物、プロドラッグ、又は医薬として許容し得る塩である：

【0162】

【化21】



40

【0163】

式中、可変部は、本明細書中の他の場所で定義される通りである。

また、注目すべきは、限定はされないが、本明細書に記載の化合物の塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、溶媒和物、水和物及びプロドラッグを含む、本明細書中で開示される化合物の医薬として許容し得る任意の誘導体である。

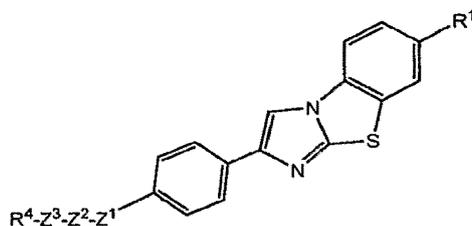
50

【0164】

いくつかの例示化合物を、下表A、B及びCに示す。

【0165】

【表1】



表A

化合物番号	R ⁴	-Z ³ -Z ² -Z ¹ -	R ¹
D2		-NHC(O)N(CH ₃)-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N
E1		-C(O)NH-	-CH ₂ CH ₂ C(O)N
E2		-CH ₂ C(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N
E3		-C(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N
E4		-C(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N
F1		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N
F2		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N
F3		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N
F8		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N

10

20

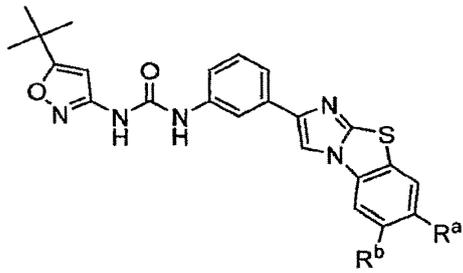
30

40

50

【 0 1 6 6 】

【 表 2 】



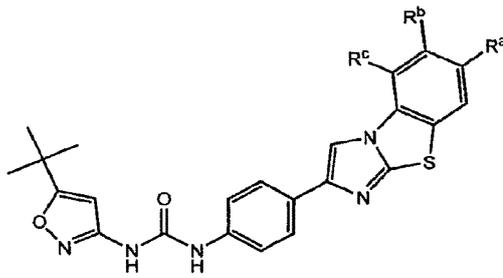
表B

化合物番号	R ^a	R ^b
B13	-OCH ₂ CH ₂ N 	H
B14	-C(O)OCH ₂ CH ₃	H

10

【 0 1 6 7 】

【表 3 - 1】



10

表C

化合物	R ^a	R ^b (6位)	R ^c (5位)
A1	H	H	H
A2	F	H	H
A3	Me	H	H
A4	-OH	H	H
A5	-OCH ₃	H	H
A6		H	H
A7		H	H
B1		H	H
B2		H	H
B3		H	H
B4		H	H
B5		H	H
B6		H	H
B7		H	H
B8		H	H
B9		H	H

20

30

40

【 0 1 6 8 】

【表 3 - 2】

B10	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  NSO_2CH_3	H	H
B11	H	H	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 
B12	H	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H
C1	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	H	H
C2	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$	H	H
C3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	H	H
C4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$	H	H
C5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$  NCH_2CH_3	H	H
C6	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ 	H	H
C7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ 	H	H
C8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	H
C9	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C11	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C12	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H
C13	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C14	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C15	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C16	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H

10

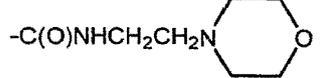
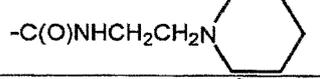
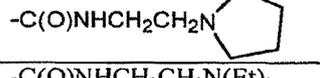
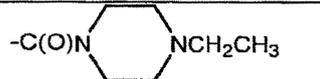
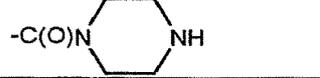
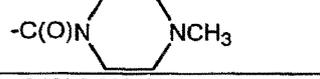
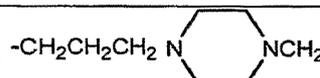
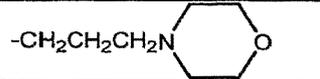
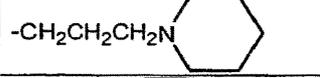
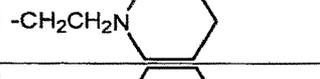
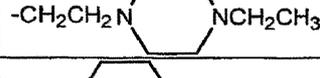
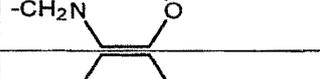
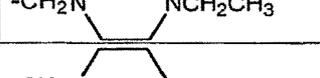
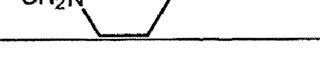
20

30

40

【 0 1 6 9 】

【表 3 - 3】

C17		H	H
C18		H	H
C19		H	H
C20		H	H
C21		H	H
C22	-C(O)NHCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	H
C23		H	H
C24		H	H
C25		H	H
C26	-C(O)OCH ₂ CH ₃	H	H
C27	-C(O)OH	H	H
D1		H	H
D3		H	H
D4		H	H
D5		H	H
D6		H	H
D7		H	H
D8		H	H
D9		H	H
D10		H	H

10

20

30

40

【 0 1 7 0 】

提供される例示化合物には次のものも含まれる：

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-プロピオンアミド；

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]

50

]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-プロピオンアミド;

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-プロピオンアミド;

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-プロピオンアミド;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル)-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロボキシ]-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル)-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-プロボキシ]-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル)-尿素;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-{7-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)プロピル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル}フェニル)尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素;

3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-1-メチル-1-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル)尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-[4-(7-モルホリン-4-イル-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-[7-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル)尿素;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-[5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル)尿素;

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アセトアミド;

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アセトアミド;

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アセトアミド;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル)-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-[4-(7-ヒドロキシ-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-[4-(7-メトキシ-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素;

10

20

30

40

50

{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸エチル;

3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸;

ピロリジン-2-カルボン酸2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イルエステル;

3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}プロパン酸エチル;

3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}プロパン酸;

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N,N-ジエチル-プロピオンアミド;

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-アセトアミド;

2-アミノ-3-メチル-酪酸2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イルエステル;

1-(4-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル-フェニル)-3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-尿素;

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-[4-(7-フルオロ-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素;及び

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-[4-(7-メチル-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素。

【0171】

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、PDGFR、PDGFR、CSF-1R、c-kit及びFlt3を含む、血小板由来増殖因子受容体(platelet derived growth factor receptor)(PDGFR)サブファミリーの活性を調節する方法で有効である。

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、キナーゼ挿入ドメイン-受容体胎児肝キナーゼ-1(kinase insert domain-receptor fetal liver kinase-1)(KDR/FLK-1)、flk-1R、flk-4及びfms様チロシンキナーゼ1(fms-like tyrosine kinase 1)(flt-1)を含む、胎児肝キナーゼ(fetus liver kinase)(「flk」)受容体サブファミリーの活性を調節するのに有効である。

【0172】

別の態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、EGFR(epithelial growth factor receptor)(上皮増殖因子受容体)、HER2、HER3及びHER4を含む、「HER」受容体チロシンキナーゼサブファミリーの活性を調節するのに有効である。

別の態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、インスリン様増殖因子1受容体(insulin-like growth factor 1 receptor)(IGF-1R)を含む、インスリン受容体(insulin receptor)(IR)サブファミリーの活性を調節するのに有効である。

【0173】

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor)(「VEGF」)受容体サブグループの活性を調節するのに有効である。

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、受容体FGFR1、FGFR2、FGFR3及びFGFR4、並びにリガンド、FGF1、FGF2、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6及びFGF7を含む、線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor)(「FGF」)受容体サブグループの活性を調節するのに有効である。

【0174】

別の態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、c-Met受容体ファミリーの活性を調節するのに有効である。

別の態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、Ablタンパク質チロ

10

20

30

40

50

シンファミリーの活性を調節するのに有効である。

【0175】

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、fms様チロシンキナーゼ3(fms-like tyrosine kinase 3)(FLT-3キナーゼ)受容体キナーゼの活性を調節するのに有効である。

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr及びYrkを含む、Srcサブファミリーの活性を調節するのに有効である。

【0176】

一実施態様において、本明細書中で提供される化合物及び組成物は、sterile 20、sterile 11、sterile、camkサブファミリー(カルモジュリンで調節されるキナーゼ及び関連キナーゼ)、AGCサブファミリー(プロテインキナーゼA、プロテインキナーゼG及びプロテインキナーゼC)、CMGCサブファミリー(cdk、mapキナーゼ、グリコーゲンシンターゼ及びckl)、sterile 20サブファミリー、及びFrk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes、Fps、Fak、Jak及びAck、(及びそれらのそれぞれのサブファミリー)からなる群から選択される1種以上のキナーゼの活性を調節するのに有効である。

10

【0177】

別の実施態様において、本明細書中で提供されるのは、開示された化合物及び組成物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを、キナーゼ活性を介して調節される、又は仲介されて影響を受けるヒト及び獣医学上の疾患、障害及び状態の局所的又は全身的な治療又は予防のために使用する方法である。

20

【0178】

(C. 医薬組成物の製剤)

本明細書中で提供される医薬組成物は、プロテインキナーゼ介在性疾患又はその1種以上の症状を予防、治療、又は改善するのに有用である、治療有効量の1種以上の本明細書中で提供される化合物を含有する。

組成物は、本明細書中で提供される1種以上の化合物を含有する。化合物は、経口投与のための溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、ピル、カプセル、粉末、徐放性製剤又はエリキシル;或いは非経口投与のための滅菌溶液又は懸濁液;さらには経皮パッチ製剤及び乾燥粉末吸入器などの適切な薬剤に製剤することができる。典型的には、上述の化合物を、当技術分野で周知の技術及び方法を使用して医薬組成物に製剤する。

30

【0179】

組成物では、有効濃度の1種以上の化合物或いは医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はプロドラッグを、適切な医薬用担体又はビヒクルと混合する。化合物の組成物中濃度は、投与によってプロテインキナーゼ介在性疾患の1種以上の症状を治療、予防又は改善する量の送達に効果的である。

【0180】

典型的には、組成物は、1回投与用に製剤される。組成物を製剤するためには、重量分率の化合物を選択されたビヒクル中に、治療される状態が軽減又は改善されるような有効濃度で溶解、懸濁、分散、さもなければ混合される。本明細書中で提供される化合物を投与するのに適した医薬用の担体又はビヒクルには、個々の投与方式に適していることが当業者に周知であるような任意の担体が含まれる。

40

【0181】

さらに、化合物を、組成物における唯一の薬学的活性成分として製剤してもよいし、或いは他の活性成分と組み合わせることもできる。腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、医薬として許容し得る担体として適している。これらは、当業者に周知の方法により調製できる。例えば、リポソーム製剤は、当技術分野で周知のように調製できる。簡潔には、多重膜小胞(multilamellar vesicle)(MLV)などのリポソームは、フラスコ内壁上で卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン(7:3のモル比)を乾かすことによって形成できる。本明細書中で提供される化合物の二価カ

50

チオンを欠くリン酸緩衝化生理食塩水(PBS)溶液を添加し、フラスコを、脂質膜が分散されるまで振とうする。生じた小胞を、未封入化合物を除去するために洗浄し、遠心分離によってペレット化し、次いで、PBS中に再懸濁させる。

【0182】

活性化化合物は、医薬として許容し得る担体中に、治療される患者に対して望ましくない副作用なしに治療上有効な効果を発揮するのに十分な量で含まれる。治療上有効な濃度は、本明細書に記載のインビトロ及びインビボ系で化合物を試験し、次いでそれからヒトに対する投与量を外挿することによって経験的に決定できる。

【0183】

医薬組成物中の活性化化合物の濃度は、活性化化合物の吸収、不活化及び排泄速度、化合物の物理化学的特性、投与計画及び投与量並びに当業者に周知のその他の要因によって決まる。例えば、送達される量は、プロテインキナーゼ介在性疾患の1つ以上の症状を改善するのに十分な量である。

【0184】

典型的には、治療上有効な投与量は、約0.1ng/mLから約50~100 µg/mLの活性成分の血清中濃度を生じさせるべきである。医薬組成物は、典型的には、1日当たり体重1kgにつき約0.001mg~約2000mgの化合物の投与量を提供すべきである。医薬単位剤形は、単位剤形当たり、約1mg~約1000mg、いくつかの実施態様では、約10mg~約500mg、約20mg~約250mg、又は約25mg~約100mgの必須活性成分、又は必須成分の組合せを提供するように調製される。いくつかの実施態様において、医薬単位剤形は、約1mg、20mg、25mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg又は2000mgの必須活性成分を提供するように調製される。いくつかの実施態様において、医薬単位剤形は、約50mgの必須活性成分を提供するように調製される。

【0185】

活性成分は、1回で投与してもよいし、或いはいくつかのより小さな用量に分割して時間の間隔をあけて投与してもよい。正確な投与量及び治療継続期間は、治療されている疾患の関数であり、既知の試験プロトコールを使用して、又はインビトロ又はインビボの試験データからの外挿によって経験的に決定することができることを理解されたい。濃度及び投与量値は、また、軽減されるべき状態の重症度で変更できることに留意されたい。さらに、任意の個々の対象にとって、具体的な投与計画は、個々人の要求、及び組成物の投与を管理又は監督する人の専門的判断により期間に渡って調節されるべきであること、及び本明細書中に示す濃度範囲は、単に例示的なものであり、特許を請求される組成物の範囲又は実施を限定することを意味しないことを理解されたい。

【0186】

医薬として許容し得る誘導体には、酸、塩基、エノールエーテル及びエステル、塩、エステル、水和物、溶媒和物及びプロドラッグの形態が含まれる。誘導体は、その薬物動態学的特性が対応する元の化合物よりも優れているように選択される。

したがって、1種以上の本明細書に記載の化合物又はその医薬として許容し得る誘導体の有効な濃度又は量を、全身、区域又は局所投与に適した医薬用担体又はビヒクルと混合して、医薬組成物を形成する。化合物は、プロテインキナーゼ介在性疾患の1つ以上の症状を改善するのに、或いはプロテインキナーゼ介在性疾患を治療又は予防するのに有効な量で含まれる。組成物中の活性化化合物の濃度は、活性化化合物の吸収、不活化、排泄速度、投与スケジュール、投与量、個々の製剤、及び当業者に周知のその他の要因によって決まる。

組成物は、限定はされないが、経口、非経口、直腸、局所及び区域を含む適切な経路で投与されることが予定される。経口投与用には、カプセル及び錠剤を製剤できる。組成物は、液体、半液体又は固体の形態であり、各投与経路に適した方法で製剤される。

【0187】

非経口、皮内、皮下、又は局所適用のために使用される溶液又は懸濁液は、任意の次の成分、すなわち、注射用水、生理食塩水溶液、不揮発性オイル、ポリエチレングリコール

10

20

30

40

50

、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミド又はその他の合成溶媒などの無菌希釈剤;ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗微生物剤;アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤;エチレンジアミン四酢酸(ethylenediaminetetraacetic acid)(EDTA)などのキレート化剤;酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩などの緩衝剤;並びに塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張性を調節するための薬剤を含むことができる。非経口製剤は、ガラス、プラスチック又はその他の適切な材料で作られたアンプル、使い捨てシリンジ又は1回若しくは多回投与用バイアル瓶中に封入できる。

【0188】

化合物が不十分な溶解性を示す場合には、化合物を可溶化するための方法を使用できる。このような方法は、当業者に周知であり、限定はされないが、ジメチルスルホキシド(dimethylsulfoxide)(DMSO)などの共溶媒を使用すること、TWEEN(登録商標)などの界面活性剤を使用すること、又は水性炭酸水素ナトリウム中に溶解することを含む。

10

【0189】

化合物(群)の混合又は添加で生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどでよい。生じる混合物の形態は、予定した投与方式及び選択された担体又はビヒクル中への化合物の溶解性を含むいくつかの要因によって決まる。一実施態様において、有効濃度は、治療される疾患、障害又は状態の症状を改善するのに十分な濃度であり、経験的に決定できる。

【0190】

医薬組成物は、適切な量の化合物又は医薬として許容し得るその誘導体を含有する、錠剤、カプセル、ピル、粉末、顆粒、無菌の非経口用溶液又は懸濁液、及び経口用溶液又は懸濁液、及び油-水エマルジョンなどの単位剤形で、ヒト及び動物に投与するために提供される。医薬として治療活性がある化合物及びその誘導体は、典型的には、単位剤形又は多回剤形で製剤され、投与される。単位剤形は、本明細書中で使用する場合、ヒト及び動物対象に適し、当技術分野で周知のように1つずつ包装された物理的に別個の単位を指す。各単位剤形は、所望の治療効果を生じさせるのに十分な治療活性のある所定量の化合物を、必要とされる医薬用担体、ビヒクル又は希釈剤と一緒に含有する。単位剤形の例には、アンプル及びシリンジ並びに1つずつ包装された錠剤又はカプセルが含まれる。単位剤形は、その断片又は倍数で投与できる。多回剤形は、分離された単位剤形として投与するために1つの容器内に包装された複数の個々の単位剤形である。多回剤形の例には、バイアル瓶、錠剤又はカプセルのボトル、或いはポイントボトル又はガロンボトルが含まれる。ゆえに、多回剤形は、包装内で分離されていない複数の単位剤形である。

20

30

【0191】

徐放性製剤も調製できる。徐放性製剤の適切な例は、本明細書中で提供される化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、該マトリックスは、成型品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル(例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)又はポリ(ビニルアルコール))、ポリ乳酸、L-グルタミン酸とL-グルタミン酸エチルとのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOT(商標)(乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸リュプロリドから構成される注射可能な微小球)などの分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。エチレン-酢酸ビニル及び乳酸-グリコール酸などのポリマーは、100日間に渡る分子の放出を可能にするが、特定のヒドロゲルは、より短期間にタンパク質を放出する。カプセル化された化合物が、体内に長期間残留すると、それらは、37 °Cでの水分への曝露の結果として変性又は凝集し、生物学的活性の喪失及びそれらの起こり得る構造変化をもたらす可能性がある。関連する作用の機序に応じて、安定化のために合理的な戦略を考案できる。例えば、凝集の機序が、チオ-ジスルフィド交換を介する分子間S-S結合の形成であることが発見されたら、安定化は、スルフヒドリル残基を修飾すること、酸性溶液から凍結乾燥すること、水分含有量を調節すること、及び特殊なポリマーマトリックス組成物を開発することによって達成できる。

40

【0192】

50

0.005% ~ 100%の範囲の活性成分を含有し、残りが非毒性担体からなる剤形又は組成物を調製できる。経口投与の場合、医薬として許容し得る非毒性組成物は、例えば、医薬級のマンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、ブドウ糖、蔗糖、炭酸マグネシウム又はサッカリンナトリウムなどの一般的に採用されるいずれかの賦形剤を組み込むことによって形成される。このような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉末、及び限定はされないがインプラント及びマイクロカプセル化された送達システム、及びコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーなどの徐放性製剤が含まれる。これらの組成物の調製方法は、当業者に周知である。想定される組成物は、約0.001% ~ 100%の、特定の実施態様では約0.1% ~ 85%の、典型的には約75% ~ 95%の活性成分を含有できる。

10

【0193】

活性化化合物又は医薬として許容し得る誘導体は、時間放出製剤又はコーティングのように、身体からの急速な排除から化合物を保護する担体を用いて調製できる。

組成物は、特性の所望の組合せを得るためにその他の活性化化合物を含むことができる。本明細書中で提供される化合物又は本明細書中に記載のような医薬として許容し得るその誘導体は、プロテインキナーゼ介在性疾患などのこれまで言及してきた1種以上の疾患又は医学的状态を治療するのに価値のあることが一般的技術分野で知られている別の医薬と一緒に、治療又は予防の目的のために有利に投与することもできる。このような併用療法は、本明細書中で提供される組成物及び治療方法のさらなる態様を構成することを理解されたい。

20

【0194】

(1. 経口投与用組成物)

経口用の医薬剤形は、固形、ゲル又は液体である。固形の剤形は、錠剤、カプセル、顆粒、及びバルク粉末である。経口用錠剤の種類には、圧縮、チュアブルロゼンジ、及び腸溶性コーティング、糖コーティング又はフィルムコーティングが可能な錠剤が含まれる。カプセルは、硬質又は軟質ゼラチンカプセルでよく、一方、顆粒及び粉末は、当業者に周知の他の成分と組み合わせた非発泡性又は発泡性形態で提供できる。

【0195】

いくつかの実施態様において、製剤は、カプセル又は錠剤などの固形剤形である。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、任意の次の成分、又は類似の性質をもつ化合物、すなわち、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、甘味料、及び風味料を含有することができる。

30

【0196】

結合剤の例には、微結晶セルロース、トラガカントゴム、ブドウ糖溶液、アラビアゴム、ゼラチン溶液、蔗糖及びデンプンペーストが含まれる。滑沢剤には、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ヒカゲノカズラ(*lycopodium*)、及びステアリン酸が含まれる。希釈剤には、例えば、乳糖、蔗糖、デンプン、カオリン、食塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが含まれる。流動促進剤には、限定はされないが、コロイド状二酸化ケイ素が含まれる。崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天及びカルボキシメチルセルロースが含まれる。着色料には、例えば、任意の承認され保証された水溶性FD及びC染料、それらの混合物;及びアルミナ水和物に懸濁された非水溶性FD及びC染料が含まれる。甘味料には、蔗糖、乳糖、マンニトール、及びサッカリンなどの人工甘味料並びに任意の数の噴霧乾燥風味料が含まれる。風味料には、果実などの植物から抽出される天然風味料、及び限定はされないが、ペパーミント及びサリチル酸メチルなどの気持ちのよい感覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが含まれる。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール及びポリオキシエチレンラウラルエーテルが含まれる。催吐コーティングには、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理

40

50

セラック、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。

【0197】

経口投与が所望場合、胃の酸性環境からそれを保護する組成物の状態で化合物を提供できる。例えば、胃内でその完全性を維持し、腸内で活性化化合物を放出する腸溶性コーティングの状態で組成物を製剤できる。組成物を、制酸剤又はその他のこのような成分と組み合わせることもできる。

【0198】

単位剤形がカプセルである場合、それは、前記タイプの材料に加え、脂肪油などの液体担体を含むことができる。さらに、単位剤形は、投与単位の物理的形態を改変するその他の各種材料、例えば、糖衣及びその他の腸溶剤を含むことができる。化合物は、また、エリキシル、懸濁液、シロップ、オブラート剤、散剤、チューインガムなどの一成分として投与され得る。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味料としての蔗糖、いくつかの保存剤、染料、着色料及び香味料を含むことができる。

【0199】

活性材料を、所望の作用を損なわないその他の活性材料と、又は所望の作用を補足する制酸剤、H₂遮断薬及び利尿薬などの材料と混合してもよい。活性成分は、本明細書に記載の通りの化合物又は医薬として許容し得るその誘導体である。約98重量%までのより高い濃度の活性成分を含めることができる。

【0200】

錠剤中に含まれる医薬として許容し得る担体は、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色料、風味料及び湿潤剤である。腸溶性コーティング錠剤は、その腸溶性コーティングのため、胃酸の作用に抵抗し、中性又はアルカリ性の腸内で溶解又は崩壊する。糖衣錠は、医薬として許容し得る物質からなる別の層が塗布される圧縮錠剤である。フィルムコーティング錠は、ポリマー又はその他の適切な被覆でコーティングされた圧縮錠剤である。多回圧縮錠剤は、前に言及した医薬として許容し得る材料を利用して1回を超える圧縮サイクルで作られる圧縮錠剤である。着色料は、上記の剤形でも使用できる。風味及び甘味料は、圧縮錠剤、糖衣錠、多回圧縮錠剤及びチュアブル錠剤で使用される。風味及び甘味料は、チュアブル錠剤及びロゼンジを形成するのに特に有用である。

【0201】

液状経口剤形には、水性溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液及び/又は懸濁液並びに発泡性顆粒から再構成された発泡性製剤が含まれる。水性溶液には、例えば、エリキシル及びシロップが含まれる。エマルジョンは、水中油型又は油中水型である。

【0202】

エリキシルは、澄明で甘くした水性アルコール製剤である。エリキシルで使用される医薬として許容し得る担体には溶媒が含まれる。シロップは、糖、例えば蔗糖の濃縮された水性溶液であり、保存剤を含むことができる。エマルジョンは、一方の液体が、もう1つ液体のいたるところに小球の形態で分散されている二相系である。エマルジョンで使用される医薬として許容し得る担体は、非水性液体、乳化剤及び保存剤である。懸濁液は、医薬として許容し得る懸濁剤及び保存剤を使用する。液状経口剤形に再構成される予定の非発泡性顆粒中で使用される医薬として許容し得る物質には、希釈剤、甘味料及び湿潤剤が含まれる。液状経口剤形に再構成される予定の発泡性顆粒中で使用される医薬として許容し得る物質には、有機酸及び二酸化炭素の供給源が含まれる。着色及び風味料は、上記剤形のすべてで使用される。

【0203】

溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが含まれる。保存剤の例には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム並びにアルコールが含まれる。エマルジョンで利用される非水性液体の例には、ミネラ

10

20

30

40

50

ルオイル及び綿実油が含まれる。乳化剤の例には、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカントゴム、ベントナイト、及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの界面活性剤が含まれる。懸濁剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカントゴム、ビーガム及びアラビアゴムが含まれる。希釈剤には、乳糖及び蔗糖が含まれる。甘味料には、蔗糖、シロップ、グリセリン、及びサッカリンなどの人工甘味料が含まれる。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが含まれる。有機酸には、クエン酸及び酒石酸が含まれる。二酸化炭素の供給源には、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが含まれる。着色料には、任意の承認され保証された水溶性FD及びC染料、及びそれらの混合物が含まれる。風味料には果実などの植物から抽出される天然風味料及び気持ちのよい風味感覚を生じる化合物の合成ブレンドが含まれる。

10

【0204】

固形剤形の場合には、例えば、炭酸プロピレン、植物油又はトリグリセリド溶液又は懸濁液を、ゼラチンカプセル中に封入する。液状剤形の場合には、投与のために容易に測定できるように、例えば、ポリエチレングリコール溶液を十分な量の医薬として許容し得る液状担体、例えば、水で希釈することができる。

【0205】

別法として、液状又は半固形の経口用製剤は、活性化化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル(例えば、炭酸プロピレン)及びその他のこのような担体中に溶解又は分散すること、並びにこれらの溶液又は懸濁液を硬質又は軟質ゼラチンカプセル殻内に封入することによって調製できる。その他の有効な製剤には、限定はされないが、本明細書中で提供される化合物;限定はされないが1,2-ジメトキシメタン、ジグライム、トリグライム、テトラグライム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル(ここで、350、550及び750はポリエチレングリコールのほぼ平均分子量を指す)を含むジアルキル化されたモノ-又はポリ-アルキレングリコール;並びにブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸及びそのエステル並びにジチオカルバメートなどの1種以上の抗酸化剤を含有する製剤

20

30

【0206】

その他の製剤には、限定はされないが、医薬として許容し得るアセタールを含有する水性アルコール溶液が含まれる。これらの製剤で使用されるアルコールは、1つ以上のヒドロキシル基を有する医薬として許容し得る任意の水混和性溶媒であり、限定はされないが、プロピレングリコール及びエタノールが含まれる。アセタールには、限定はされないが、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの低級アルデヒドのジ(低級アルキル)アセタールが含まれる。

【0207】

すべての実施態様において、活性成分の溶解を改変又は維持するために、錠剤及びカプセル製剤を当業者に周知のようにコーティングすることができる。したがって、例えば、それらを、フェニルサリチル酸、ワックス及び酢酸フタル酸セルロースなどの一般的な腸溶的に消化できる被覆でコーティングすることができる。

40

【0208】

(2.注射剤、溶液、及びエマルジョン)

本明細書では、皮下、筋内又は静脈内での注射によって概略的に特徴付けられる非経口投与も想定される。注射剤は、液状の溶液又は懸濁液、注射に先立って液体中に溶解又は懸濁するのに適した固形形態として、又はエマルジョンとして通常の形態で調製できる。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールである。さらに、所望場合、投与される医薬組成物は、湿潤及び乳化剤、pH緩衝剤、安

50

定剤、溶解性増強剤などの少量の非毒性補助物質、並びに例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン及びシクロデキストリンなどのこのような薬剤を含むこともできる。一実施態様において、組成物は、賦形剤としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(hydroxypropyl-beta-cyclodextrin)(HPBCD)を用いた水性溶液として投与される。一実施態様において、水性溶液は、約1%～約50%のHPBCDを含有する。一実施態様において、水性溶液は、約1%、3%、5%、10%又は約20%のHPBCDを含有する。

【0209】

本明細書では、一定濃度の投与量が維持される遅延放出又は徐放出系の植え込みも想定される。簡潔には、本明細書中で提供される化合物は、固形内部マトリックス、例えば、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑性又は非可塑性ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーンコポリマー、アクリル及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル中に分散され;内部マトリックスは、体液中に不溶である外側ポリマー膜、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルの酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレンとのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロルヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーによって取り囲まれる。化合物は、放出速度の調節ステップで外側ポリマー膜のいたるところに分散する。このような非経口組成物に含まれる活性化合物の比率は、その具体的な性質、並びに化合物の活性及び対象の要求に高度に依存する。

【0210】

組成物の非経口投与には、静脈内、皮下及び筋内投与が含まれる。非経口投与用製剤には、直ぐに注射できる無菌溶液、使用直前に溶媒と組み合わせる準備のできた皮下注射用錠剤を含む凍結乾燥粉末などの無菌乾燥溶解性製品、直ぐ注射できる無菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせる準備のできた無菌乾燥不溶性製品、及び滅菌エマルジョンが含まれる。溶液は、水性又は非水性でよい。

【0211】

静脈内で投与する場合、適切な担体には、生理食塩水又はリン酸緩衝化生理食塩水(phosphate buffered saline)(PBS)、及びブドウ糖、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール及びこれらの混合物などの増粘及び可溶化剤を含有する溶液が含まれる。

非経口製剤で使用される医薬として許容し得る担体には、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗微生物剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖又はキレート化剤及びその他の医薬として許容し得る物質が含まれる。

【0212】

水性ビヒクルの例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース及び乳酸リンゲル注射液が含まれる。非水性非経口ビヒクルには、植物起源の揮発性オイル、綿実油、コーン油、ゴマ油及びピーナツ油が含まれる。多回投与と容器中に包装される非経口製剤には、静細菌的又は静真菌的な濃度の抗微生物剤を添加すべきであり、抗微生物剤には、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸のメチル及びプロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムが含まれる。等張剤には、塩化ナトリウム及びデキストロースが含まれる。緩衝剤には、リン酸塩及びクエン酸塩が含まれる。抗酸化剤には、硫酸水素ナトリウムが含まれる。局所麻酔薬には、塩酸プロカインが含まれる。懸濁及び分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリ

10

20

30

40

50

ウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが含まれる。乳化剤には、ポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)が含まれる。金属イオンの封鎖又はキレート化剤には、EDTAが含まれる。医薬用担体は、また、水混和性ビヒクルにはエチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを、pH調整には水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸又は乳酸を含む。

【0213】

医薬として活性のある化合物の濃度は、注射が、所望の薬理学的効果を生じさせるのに有効な量を提供するように調節される。正確な用量は、当技術分野で周知のように、患者又は動物の年齢、体重及び状態によって決まる。

単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアル瓶又は針を備えたシリンジ中に包装される。非経口投与のためのすべての製剤は、当技術分野で周知であり且つ実施されているように無菌でなければならない。

例示的には、活性化合物を含有する無菌水性溶液の静脈内又は動脈内点滴は、効果的な投与方式である。別の実施態様は、必要時に所望の薬理学的効果を生じさせるように注射される、活性材料を含有する無菌の水性又は油性の溶液又は懸濁液である。

【0214】

注射剤は、局所及び全身投与用に設計される。典型的には、治療上有効な投与量を、治療される組織(群)に少なくとも約0.1%w/w～約90%w/w又はそれ以上、例えば1%を超える活性化合物を含むように製剤される。活性成分は、1度に投与してもよいし、時間間隔を開けて投与するためにいくつかのより小さな用量に分割してもよい。正確な投与量及び治療継続期間は、治療している組織の関数であり、既知の試験プロトコールを使用して又はインビボ又はインビトロの試験データからの外挿によって経験的に決定できることを理解されたい。濃度及び投与量値は、また、治療される個体の年齢で変更できることに留意されたい。さらに、任意の個々の対象にとって、具体的な投与計画は、個々人の要求、及び組成物の投与を管理、監督する人の専門的判断により期間に渡って調節されるべきであること、及び本明細書中に示す濃度範囲は、単に例示的なものであり、特許を請求する組成物の範囲又は実施を限定することを意味しないことを理解されたい。

【0215】

化合物は、ミクロ化された又はその他の適切な形態で懸濁されてもよいし、より溶けやすい活性生成物を生ずるように又はプロドラッグを生ずるように誘導体化されてもよい。生じる混合物の形態は、意図した投与方式及び選択された担体又はビヒクルへの化合物の溶解性を含むいくつかの要因によって決まる。効果的な濃度は、状態の症状を改善するのに十分な濃度であり、経験的に決定できる。

【0216】

(3.凍結乾燥粉末)

また、本明細書中で注目すべきは、溶液、エマルジョン及びその他の混合物として投与するために再構成できる凍結乾燥粉末である。それらの粉末を固体又はゲルとして再構成し、製剤することもできる。

無菌の凍結乾燥粉末は、本明細書中で提供される化合物又は医薬として許容し得るその誘導体を適切な溶媒に溶解することによって調製される。溶媒は、粉末、又は粉末から調製される再構成溶液の安定性又はその他の薬理学的要素を改善する賦形剤を含有することができる。使用できる賦形剤には、限定はされないが、デキストロース、ソルビタール、果糖、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、ブドウ糖、蔗糖、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(hydroxypropyl-beta-cyclodextrin)(HPBCD)又はその他の適切な薬剤が含まれる。溶媒は、クエン酸塩、リン酸ナトリウム又はカリウム、或いは典型的にはほぼ中性pHの当業者に周知のそのような緩衝剤を含むこともできる。次に、溶液を無菌濾過し、続いて当業者に周知の標準的条件下で凍結乾燥すると、所望の製剤が得られる。一般に、生じる溶液は、凍結乾燥のためにバイアル瓶中に配分される。各バイアル瓶は、1回投与量(10～1000mg、100～500mg、10～500mg、50～250mg又は25～100mg)、又は多回投与量の化合物を含む。凍結乾燥粉末は、約4～室温などの適切な条件下で貯

10

20

30

40

50

蔵できる。

【0217】

注射用水を用いる凍結乾燥粉末の再構成は、非経口投与で使用するための製剤を提供する。再構成のために、1mLの無菌水又はその他の適切な担体に約1~50mg、約5~35mg又は約9~30mgの凍結乾燥粉末を添加する。正確な量は、選択した化合物によって決まる。このような量は、経験的に決定できる。

【0218】

(4. 局所投与)

局所用混合物は、区域及び全身投与について説明したと同様に調製される。生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどでよく、クリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、発泡剤、エアロゾル、灌注剤、スプレー、坐薬、包帯、皮膚パッチ又は局所投与に適したその他の任意の製剤として製剤される。

10

【0219】

化合物又は医薬として許容し得るその誘導体は、吸入などによる局所適用のためのエアロゾルとして製剤できる。気道に投与するためのこれらの製剤は、ネブライザーのためのエアロゾル又は溶液の形態、或いは単独又は乳糖などの不活性担体と組み合わせた吸入のためのマイクロファイン粉末としての形態でよい。このような場合、製剤の粒子は、典型的には、50ミクロン未満又は10ミクロン未満の直径を有する。

【0220】

20

化合物は、区域又は局所適用のために、例えば、ゲル、クリーム及びローションの形態での皮膚及び眼などの粘膜への局所適用のために、及び眼への適用のために、又は角膜下槽内又は髄腔内適用のために製剤できる。局所投与は、経皮送達のために、さらには眼又は粘膜への投与のために、或いは吸入療法のために想定される。活性化合物の単独での又は他の医薬として許容し得る賦形剤との組み合わせた経鼻溶液を投与することもできる。

これらの溶液、特に、眼病での使用を意図した溶液は、適切な塩を含むpHが約5~7の0.01%~10%等張溶液として製剤できる。

【0221】

(5. その他の投与経路のための組成物)

30

本明細書では、局所適用、経皮パッチ及び直腸投与などのその他の投与経路も想定される。

例えば、直腸投与のための医薬剤形は、直腸坐薬、カプセル及び全身性効果のための錠剤である。本明細書中で使用される直腸坐薬は、体温で融解又は軟化して1種以上の薬理学上又は治療上の活性のある成分を放出する、直腸に挿入するための固形塊を意味する。直腸坐薬で利用される医薬として許容し得る物質は、基剤又はビヒクル及び融点を上げるための薬剤である。基剤の例には、カカオバター(カカオ脂)、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス(ポリオキシエチレングリコール)、並びに脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリグリセリドの適切な混合物が含まれる。各種基剤の組合せも使用できる。坐薬の融点を上昇させるための薬剤には、鯨蝟及びワックスが含まれる。直腸坐薬は、圧縮法によって又は成形によって調製できる。直腸坐薬の典型的な重量は、約2~3gmである。

40

直腸投与のための錠剤及びカプセルは、経口投与用製剤の場合と同様の医薬として許容し得る物質を使用し、同様の方法によって製造される。

【0222】

(6. 徐放性組成物)

本明細書中で提供される活性成分は、制御された放出手段によって又は当業者に周知の送達デバイスによって投与できる。例には、限定はされないが、米国特許第3845770号、3916899号、3536809号、3598123号、4008719号、5674533号、5059595号、5591767号、5120548号、5073543号、5639476号、5354556号、5639480号、5733566号、5739108号、5891474号、5922356号、5972891号、5980945号、5993855号、6045830号、6087324号、6113943号

50

、6197350号、6248363号、6264970号、6267981号、6376461号、6419961号、6589548号、6613358号、6699500号及び6740634号に記載の例が含まれ、そのそれぞれを参照により本明細書に組み込む。このような剤形を使用して、様々な比率の所望の放出プロフィールを提供するために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透系、多層コーティング、微小粒子、リボソーム、微小球又はこれらの組合せを使用する、1種以上の活性成分の遅延又は制御放出を提供できる。本明細書中で提供される活性成分と一緒に使用するために、本明細書に記載の製剤を含む当業者に周知の適切な制御放出製剤を容易に選択できる。

【0223】

すべての制御放出医薬品は、それらの非制御相当品によって達成される目標を超えて薬物療法を改善するという共通の目標を有する。理想的には、医学的治療において最適に設計された制御放出製剤を使用することは、最短の期間で状態を治癒又は制御するために採用されている薬物の最少量で特徴付けられる。制御放出製剤の利点には、薬物活性の延長、投与頻度の低減、及び患者の応諾性の増進が含まれる。さらに、制御放出製剤を使用して、作用開始時間、又は血中薬物濃度などのその他の特性に影響を与えることができ、このようにして副(例えば有害)作用の発生に影響を与えることができる。

【0224】

ほとんどの制御放出製剤は、最初に、所望の治療効果を迅速に生じさせる薬物(活性成分)量を放出し、そして徐々に且つ連続して、このレベルの治療又は予防効果を長期に渡って維持するために異なる量の薬物を放出するように設計される。身体中でこの一定の薬物濃度を維持するために、薬物は、代謝され且つ身体から排泄されている薬物量を補充する速度で、剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、限定はされないが、pH、温度、酵素、水、又はその他の生理学的条件又は化合物を含む種々の条件によって刺激され得る。

【0225】

いくつかの実施態様において、薬剤は、静脈内点滴、埋め込み可能な浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リボソーム又はその他の投与方式を使用して投与できる。一実施態様では、ポンプを使用できる。別の実施態様では、ポリマー材料を使用できる。さらに別の実施態様では、制御放出系を治療標的に近接して配置すること、すなわち、かくして全身性投与量のほんの少しを必要とすることができる。幾つかの実施態様において、制御放出デバイスは、不適切な免疫活性化又は腫瘍の部位に近接して対象中に導入される。活性成分は、固体内マトリックス、例えば、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑性又は非可塑性ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーンコポリマー、アクリル及びメタクリル酸エステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル中に分散させることができ、該マトリックスは、体液に不溶である外側ポリマー膜、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルの酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレンとのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロルヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー及びエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーによって取り囲まれる。次いで、活性成分は、放出速度の調節ステップで外側ポリマー膜のいたるところに分散する。このような非経口組成物中に含まれる活性成分の比率は、その具体的な性質及び対象の要求に高度に依存する。

【0226】

(7. 標的化製剤)

本明細書中で提供される化合物又は医薬として許容し得るその誘導体は、治療されるべ

10

20

30

40

50

き対象の特定の組織、受容体又は身体その他の区域を標的にして製剤することもできる。多くのこのような標的化法は、当業者に周知である。本明細書では、即時組成物中で使用するために、すべてのこのような標的化法を意図している。標的化法の非制限的例については、例えば、米国特許第6316652号、6274552号、6271359号、6253872号、6139865号、6131570号、6120751号、6071495号、6060082号、6048736号、6039975号、6004534号、5985307号、5972366号、5900252号、5840674号、5759542号及び5709874号を参照されたい。

【0227】

一実施態様において、腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液は、医薬として許容し得る担体として適切である可能性もある。これらは、当業者に周知の方法により調製できる。簡潔には、フラスコ内壁上で卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン(7:3のモル比)を乾かすことによって多重膜小胞(multilamellar vesicle)(MLV)などのリポソームを形成できる。本明細書中で提供される化合物の二価イオンを欠くリン酸塩緩衝化生理食塩水(phosphate buffered saline)(PBS)溶液を添加し、フラスコを脂質膜が分散されるまで振とうする。生じる小胞を、未封入化合物を除去するために洗浄し、遠心分離でペレット化し、次いでPBS中に再懸濁する。

10

【0228】

(D. 化合物の活性評価)

化合物を試験して、キナーゼの活性を選択的に調節する生物学的活性を所持する化合物を同定するためには、標準的な生理学的、薬理学的及び生化学的方法を利用できる。

20

このようなアッセイには、例えば、結合アッセイ、放射能組込みアッセイ、蛍光偏光アッセイ、蛍光共鳴エネルギー移動(fluorescence resonance energy transfer)(FRET)をベースにしたアッセイ(概略的には、Glickmanらの論文、J.Biomolecular Screening,7 No.13-10(2002年)参照のこと)、及び各種の細胞をベースにしたアッセイなどの生物化学的アッセイが含まれる。

【0229】

これらのアッセイを高処理量方式で実行することを可能にする高処理量スクリーニングシステムが商業的に入手可能である(例えば、Zymark Corp.、Hopkinton、MA(マサチューセッツ)州;Air Technical Industries、Mentor、OH(オハイオ)州;Beckman Instruments Inc.、Fullerton、CA(カリフォルニア)州;Precision Systems, Inc.、Natick、MA(マサチューセッツ)州)。これらのシステムは、典型的には、すべてのサンプル及び試薬のピペット採取、液体分注、時限設定式インキュベーション及びアッセイに適した検出器中でのマイクロプレートの最終的読み取りを含むすべての手順を自動化している。設定を変更できるこれらのシステムは、高処理量、及び迅速な運転開始並びに高度の順応性及びカスタマイズ化を提供する。このようなシステムの製造業者は、各種の高処理量システムのための詳細なプロトコールを提供している。このようにして、例えば、Zymark Corp.は、遺伝子転写、リガンド結合などの調節を検出するためのスクリーニングシステムを説明している技術紀要を提供している。

30

【0230】

一実施態様において、阻害は、インピットロで判定される。具体的な実施態様において、阻害は、リン酸化アッセイによって評価される。任意の適切なリン酸化アッセイを採用できる。例えば、無傷の細胞中での自己リン酸化アッセイ、受容体自己リン酸化アッセイ及びELISAを採用できる。例えば、Gazitらの論文、J.Med.Chem.(1996)39:2170-2177;Current Protocols In Molecular Biology(Ausubel,et al.,eds.2001)の第18章を参照されたい。

40

【0231】

種々の細胞をベースにしたアッセイに加え、諸方法論を、スクリーニングアッセイ中で成功裡に使用して、本明細書中で提供される化合物の特異性を確認し且つプロフィールを描くことができる。このようなアッセイで有用な細胞には、野生型又は突然変異型を含む細胞が含まれる。一実施態様において、野生型は、恒常的に活性ではないが二量化すると

50

活性化されるキナーゼである。例えば、突然変異FLT3キナーゼは、活性化ドメイン中での遺伝子内縦列重複突然変異又は点突然変異により恒常的に活性である。適切な細胞には、患者検体からの細胞培養を通して得られる細胞、及び定形的な分子生物学の技術、例えばレトロウイルス形質導入、トランスフェクション、突然変異誘発などを使用して得られる細胞が含まれる。典型的な細胞には、例えばMSCVレトロウイルス構築物FLT3-ITDを用いて形質導入されたBa/F3又は32Dc13細胞(Kellyら、2002);MoIm-13及びMoIm14細胞株(藤崎細胞センター、岡山、日本);HL60(AML-M3)、AML193(AML-M5)、KG-1、KG-1a、CRL-1873、CRL-9591及びTHP-1(American Tissue Culture Collection、Bethesda、MD(メリーランド)州)、又は造血器悪性腫瘍を有する患者から得られる任意の適切な細胞株が含まれる。

【0232】

幾つかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は、受容体型チロシンキナーゼを有意に阻害する。受容体型チロシンキナーゼ活性の有意な阻害とは、100 μ M以下のIC₅₀を指す。一実施態様において、化合物は、50 μ M以下の、別の実施態様では10 μ M以下の、他の実施態様では1 μ M未満の、100nM未満の又は50nM未満のIC₅₀で活性を阻害できる。IC₅₀は、インビボでの化合物の有効性に関する指標を提供するので、より低いIC₅₀が好ましい。治療上の使用には、化合物の半減期、体内分布及び毒性などの当技術分野で周知のその他の因子も考慮すべきである。このような因子は、より低いIC₅₀を有する化合物が、より高いIC₅₀を有する化合物と比べてインビボでより大きな効力を有することを可能にすることができる。一実施態様において、活性を阻害する化合物は、有効なチロシンのリン酸化、すなわちIC₅₀が、その細胞毒性効果、LD₅₀より小さい用量で投与される。

【0233】

化合物の結合は、ファージヘッドの外表面上に露出された融合たんぱく質のファージディスプレイを使用して、例えば、Fabianらの論文(Nat Biotechnol.2005 23(3):329~36頁)中に記載されているような親和性をベースにしたファージディスプレイスクリーニングシステムを使用して判定することもできる。この研究方法は、T7バクテリオファージの表面に融合タンパク質として発現されたタンパク質に対する注目化合物の相対親和性を測定するために、競合結合アッセイを採用する。アッセイは、注目のキナーゼでタグをつけたファージ、及び試験予定の化合物と組み合わせた固定化ベイトを使用する。キナーゼに結合する試験化合物は、直接又は間接的に、固定化ベイトと競合し、ファージでタグをつけられたキナーゼの固体支持体への結合を妨げる。化合物がキナーゼに結合しない場合、タグの付いたファージは、キナーゼと固定化ベイトの間の相互作用を介して固体支持体に結合できる。結果は、固体支持体に拘束された融合タンパク質の量を定量することによって読み取ることができ、それは、従来からのブランクアッセイによって、又は鑄型としてファージゲノムを使用する定量的PCR(quantitative PCR)(QPCR)によって完遂できる。

【0234】

(E. 化合物及び組成物の使用方法)

本明細書では、プロテインキナーゼ活性によって介在される若しくは影響される疾患又は障害、或いはプロテインキナーゼの活性により介在される若しくは影響される疾患又は障害の1つ以上の症状を治療、予防又は改善するために、開示される化合物及び組成物、或いはその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はプロドラッグを使用する方法も提供される(Krause及びVan Ettenの論文、N Engl J Med(2005)353(2):172-187;Blume-Jensen及びHunterの論文、Nature(2001)411(17):355-365;及びPlowmanらの論文、DN&P,7:334-339(1994)参照)。上記の説明と密接に関連して、このような疾患又は障害には、限定はされないが、次のものが含まれる。

【0235】

1) 癌腫には、Kit介在性癌腫、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、奇形癌、頭部及び頸部癌、脳癌、頭蓋内癌、PDGFR介在性神経膠芽腫を含む神経膠芽腫、PDGFR介在性多形性神経膠芽腫を含む多形性神経膠芽腫、細胞芽細胞腫、喉頭癌、RET介在性MENSを含む多発性内分泌腺腫(multiple endocrine neoplasia)2A及び2B(MENS 2A及びMENS 2B)、散発性及び家族性髄様甲状腺癌を含む甲状腺癌、乳頭状甲状腺癌、任意のRET介在性甲状腺癌を含む

10

20

30

40

50

副甲状腺癌、濾胞状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、気管支カルチノイド、燕麦細胞癌、肺癌、flt-3及び/又はKit介在性小細胞肺癌を含む小細胞肺癌、胃(stomach)/胃(gastric)癌、消化管癌、Kit介在性GIST及びPDGFR 介在性GISTを含む消化管間質性腫瘍(gastrointestinal stromal tumor)(GIST)、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、膵島細胞癌、肝(hepatic)/肝臓(liver)癌、肝臓への転移、膀胱癌、PDGFR介在性腎細胞癌を含む腎細胞癌、尿生殖器管の癌、Kit介在性及び/又はPDGFR介在性卵巣癌を含む卵巣癌、CSF-1R介在性子宮内膜癌を含む子宮内膜癌、子宮頸癌、Flt-3介在性及び/又はPDGFR介在性乳癌を含む乳癌、Kit介在性前立腺癌を含む前立腺癌、Kit介在性胚細胞腫瘍を含む胚細胞腫瘍、Kit介在性セミノーマを含むセミノーマ、Kit介在性未分化胚細胞腫瘍を含む未分化胚細胞腫瘍、PDGFR介在性黒色腫を含む黒色腫、CSF-1R-介在性骨転移を含む骨への転移、VEGFR介在性腫瘍を含む転移性腫瘍、間質性腫瘍、神経内分泌腫瘍、VEGFR介在性腫瘍血管新生を含む腫瘍血管新生、混合中胚葉腫瘍が含まれる。

10

【0236】

b)PDGFR介在性肉腫を含む肉腫、骨肉腫、骨原性肉腫、骨癌、PDGFR介在性及び/又はCSF-1R-介在性神経膠腫を含む神経膠腫、星状細胞腫、VEGFR介在性血管腫瘍を含む血管腫瘍、カポジ肉腫、癌肉腫、VEGFR3介在性血管肉腫を含む血管肉腫、VEGFR3介在性リンパ管肉腫を含むリンパ管肉腫、

【0237】

c)骨髄腫、白血病、骨髄増殖性疾患、flt-3介在性及び/又はKIT介在性及び/又はCSF-1R介在性急性骨髄性白血病を含む急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia)(AML)、Flt-3介在性及び/又はPDGFR介在性慢性骨髄性白血病を含む慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia)(CML)、Flt-3介在性骨髄異形成白血病を含む骨髄異形成白血病、Flt-3介在性及び/又はKit介在性骨髄異形成症候群を含む骨髄異形成症候群、PDGFR介在性HESを含む特発性好酸球増加症候群(hypereosinophilic syndrome)(HES)、PDGFR介在性CELを含む好酸球性白血病(chronic eosinophilic leukemia)(CEL)、慢性骨髄単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia)(CMML)、Kit介在性肥満細胞白血病を含む肥満細胞白血病、又はKit介在性全身性肥満細胞症を含む全身性肥満細胞症、並びに

20

【0238】

d)そのいずれもFlt-3介在性及び/又はPDGFR介在性でよい、リンパ腫、リンパ組織増殖性疾患、急性リンパ芽球性白血病(acute lymphoblastic leukemia)(ALL)、B-細胞急性リンパ芽球性白血病、T-細胞急性リンパ芽球性白血病、ナチュラルキラー(natural killer)(NK)細胞白血病、B-細胞リンパ腫、T-細胞リンパ腫、及びナチュラルキラー(natural killer)(NK)細胞リンパ腫、CSF-1R-介在性及びflt-3介在性ランゲルハンス細胞組織球症を含むランゲルハンス細胞組織球症、肥満細胞腫瘍及び肥満細胞症、

30

【0239】

2)非悪性増殖性疾患、すなわち、PDGFR介在性アテローム性動脈硬化症を含むアテローム性動脈硬化症、血管形成術に続くPDGFR介在性再狭窄を含む再狭窄、及びその両方がPDGFR介在性でよい閉塞性細気管支炎及び特発性骨髄線維症などの線維増殖性障害、

3)flt-3介在性及び/又はCSF-1R介在性である前記疾患のいずれかを含む、免疫機能不全に関連した炎症性疾患又は障害、免疫不全、免疫調節、自己免疫疾患、組織移植拒絶、移植片対宿主病、創傷治癒、腎臓疾患、多発性硬化症、甲状腺炎、1型糖尿病、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)(UC)を含む炎症性腸疾患、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)(SLE)、関節炎、骨関節炎、リウマチ様関節炎、骨粗鬆症、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease)(COPD)、並びに

40

4)ウイルス又は細菌性病原体により媒介される感染性疾患、及びKIT介在性敗血症を含む敗血症。

【0240】

本明細書中で提供される化合物及び組成物又はその医薬として許容し得る誘導体を使用して、細胞、組織又は全器官におけるキナーゼの活性又は細胞内分布を調節する方法も提

50

供される。

極めて注目されるキナーゼ、すなわち、1種以上の前記疾患又は障害を仲介するキナーゼには、限定はされないが、次の酵素、すなわち、

1)PDGFR、PDGFR、CSF-1R、Kit及びFlt3を含む、血小板由来増殖因子受容体(platelet derived growth factor receptor)(PDGFR)サブファミリー、

2)VEGFR1(Flt1)、VEGFR2(KDR又はFlk1)及びVEGFR3(Flt4)を含む、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor)(VEGF)受容体サブファミリー、

3)インスリン様増殖因子I受容体(insulin-like growth factor I receptor)(IGF-1R)を含むインスリン受容体(insulin receptor)(IR)サブファミリー、

4)Ret、

5)HER(EGFR)サブファミリー、

6)FGFRサブファミリー、

7)HGFR(Met)サブファミリー、

8)Ablタンパク質チロシンサブファミリー、

9)Src、Yes1、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr及びYrkを含むSrcサブファミリー、

10)Frk、Btk、Csk、Abl、Syk、Fes、Fps、Fak、Jak及びAck(及びそれらのそれぞれのサブファミリー)、

11)前立腺由来sterile20、sterile11及びsterile7からなる群から選択されるキナーゼ

、

12)camキナーゼサブファミリー(カルモジュリン調節性キナーゼ及び関連キナーゼ)、

13)AGCサブファミリー、及び

14)CMGCサブファミリー(cdk、mapキナーゼ、グリコーゲンシンテターゼキナーゼ及びck)が含まれる。

【0241】

(F. 併用療法)

さらに、当業者は、本明細書中で提供される化合物、異性体、プロドラッグ及び医薬として許容し得る誘導体は、これらの化合物を含有する医薬組成物及び製剤を含め、前記の状態及び疾患を治療するための多様な併用療法で使用できることを理解するであろう。したがって、本明細書では、本明細書中で提供される化合物、異性体、プロドラッグ及び医薬として許容し得る誘導体を、本明細書に記載の疾患/状態を治療するためのその他の活性医薬と組み合わせて使用することも意図される。

【0242】

一実施態様において、このような付加的医薬には、限定はされないが、抗癌剤及び抗炎症剤が含まれる。

本明細書中で提供される化合物又は組成物或いはそれらの医薬として許容し得る誘導体は、1種以上の前記薬剤と同時に、又は前記薬剤に先立って、又は前記薬剤の後に投与できる。

【0243】

本明細書中で提供される化合物又はその医薬として許容し得る誘導体、及び1種以上の前記薬剤を含有する医薬組成物も提供される。

それを必要とする対象に本明細書で開示される化合物又は組成物の1種或いはその医薬として許容し得るその誘導体を、1種以上の抗癌剤と共に投与することを含む、癌及び関連する疾患及び障害の症状又は付随する合併症の開始を治療又は予防する併用療法も提供される。

【0244】

(G. 化合物の調製)

本明細書中で提供する合成例の出発原料は、商業的供給源から又は文献法によって入手可能である(例えば、Marchの著作、Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms, and Structure,(1992)4th Ed.;Wiley Interscience,New York)。すべての商業的に入手可能な化合物は、特記しない限り、さらなる精製なしに使用した。指摘した場合には、すべ

10

20

30

40

50

ての実験で CDCl_3 (99.8%D, Cambridge Isotope Laboratories)を使用した。プロトン(^1H)核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、Bruker Avance 300MHz NMR分光計で記録した。重要なピークを、典型的には、プロトン数及び多重度(s、一重線;d、二重線;t、三重線;q、四重線;m、多重線;br s、ブロードな一重線)を含め、表にした。ケミカルシフトは、テトラメチルシランに対するppm()として記録する。低分解能質量スペクトル(MS)は、逆相条件(アセトニトリル/水、0.05%酢酸)を使用する島津HPLC/MS装置で記録するエレクトロスプレーイオン化(ESI)質量スペクトルとして得られた。HPLCは、VarianのHPLC装置及びカラムを使用して実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、メルクシリカゲル60(230~400メッシュ)を使用し、標準的なプロトコールに従って実施した(Stillらの論文、(1978)J. Org. Chem. 43:2923)。

10

【0245】

以下の説明で、描かれた式中の置換基及び/又は可変部の組合せは、このような提案が標準的な条件下で安定な化合物を生じる場合にのみ許されると解される。

当業者は、以下で述べる方法において、中間化合物の官能基を、適切な保護基で保護する必要がある場合もあることを認識するであろう。このような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト及びカルボン酸が含まれる。ヒドロキシに適した保護基には、トリアルキルシリル又はジアリアルアルキルシリル(例えば、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル)、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。アミノ、アミジノ及びグアニジノに適した保護基には、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。メルカプトに適した保護基には、-C(O)-R(ここで、Rは、アルキル、アリール又はアラルキルである)、p-メトキシベンジル、トリチルなどが含まれる。カルボン酸に適した保護基には、アルキル、アリール又はアラルキルエステルが含まれる。

20

【0246】

保護基は、当業者に周知の又は本明細書に記載のような標準的技術により付加又は除去できる。保護基の使用は、Green, T.W及びP.G.M. Wutzの著作「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis(1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience)」中に詳細に記載されている。

当業者は、各スキームの反応条件の下で、各置換基に対してどの選択が可能であるかを容易に確かめることができるであろう。さらに、置換基は、これまで本明細書中で示したような要素から選択され、当業者に周知のスキームにより出発原料、中間体、及び/又は最終生成物に結合できる。

30

【0247】

本明細書中で提供される化合物が、E/Z異性体、エナンチオマー及び/又はジアステレオマーである1種以上の異性体として存在することも明らかである。

式(1)の化合物は、別に言及しない限り、一般に以下のスキーム中に描いたように調製することができ、各種置換基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ 、X、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^4 は、要旨の部で定義した通りである。

【0248】

(一般的合成スキーム及び合成例)

40

各種態様を、以下の合成スキーム及び合成例によりさらに説明するが、それらを、いかなる意味でも限定するものと解釈してはならない。示したデータを生み出すための実験手順については、以下で詳細に考察する。本明細書中のすべての製剤に関して、多回投与は、当技術分野で周知であるように比例的に配合できる。コーティング、層及びカプセル化は、これらの目的に関して一般的である装置を使用する通常の方法で行われる。

【0249】

主題は例示的手法で説明され、使用される術語は、限定よりも説明の性質を帯びたものであると解されることを理解されたい。したがって、当業者は、溶媒選択、反応温度、量、反応時間などの諸条件が変化しても、やはり所望の化合物を生成させることができることを認識するであろう。さらに、当業者は、以下の例中で提供される試薬の多くを、他の

50

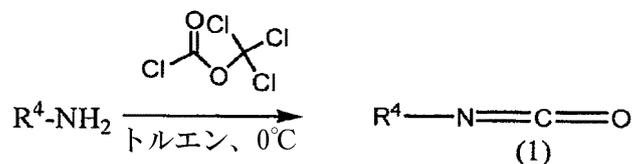
適切な試薬で代替できることも認識するであろう。例えば、Smith及びMarchの著作「上級有機化学(Advanced Organic Chemistry)」5thed.(2001)を参照されたい。

【0250】

(尿素誘導体の一般的合成-スキーム1)

【0251】

【化22】



10

【0252】

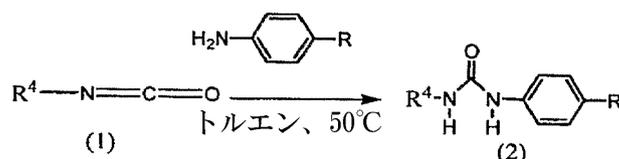
いくつかの尿素類は、イソシアナト中間体の創生、それに続く、それら中間体とアニリン誘導体との反応によって形成できる。最初のイソシアナト中間体(1)の創生は、乾燥トルエン中、0 でクロロギ酸トリクロロメチル(1.1当量)を滴加することによる対応するアミン誘導体の反応によって達成できる。典型的には、反応物を0 で攪拌し、一夜に渡って室温に戻す。次いで、溶媒を除去し、生じた混合物を適切な溶媒系、例えば、酢酸エチル中で再結晶することができる。

【0253】

次いで、中間体(1)を適切に置換されたアニリン誘導体と反応させて、対応する尿素を形成できる。

【0254】

【化23】



30

【0255】

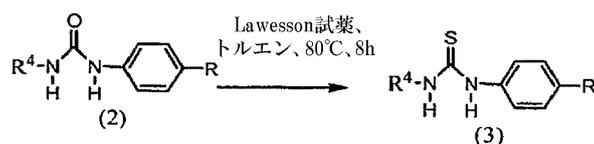
一般には、対応するイソシアネート誘導体(1)を、トルエンに溶解された適切に置換されたアニリン(1当量)と高められた温度で反応させる。典型的には、反応物を50 で3~6時間攪拌する。反応が完結した後、溶媒を除去し、混合物をHPLCで精製する。

【0256】

(尿素類のチオ尿素への変換-スキーム2)

【0257】

【化24】



40

【0258】

尿素類は、Lawesson試薬を使用してチオ尿素に変換できる。一般には、Lawesson試薬を、トルエン中の出発尿素に添加し、反応物を100 に8時間加熱し、次いで、冷却し、溶媒を真空で除去し、チオ尿素をHPLCで精製する。

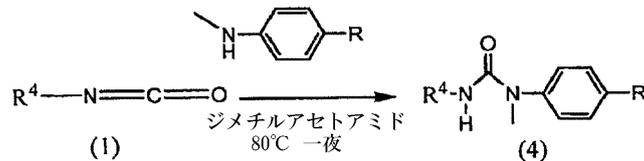
【0259】

(N-置換尿素の合成-スキーム3)

【0260】

50

【化25】



【0261】

Rが反応性第1級又は第2級アミンを含まないとの条件で、N-置換尿素を作り出すことができる。一般には、対応するイソシアネートのジメチルアセトアミド溶液を、対応するN-アルキルベンゼンアミン誘導体の溶液に添加し、混合物を80 で一夜加熱する。室温まで冷却した後、水を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機相を、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させる。生成物の精製は、フラッシュクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルを通し、溶媒系としてヘキサン、0~50%EtOAcを使用して)で完遂できる。

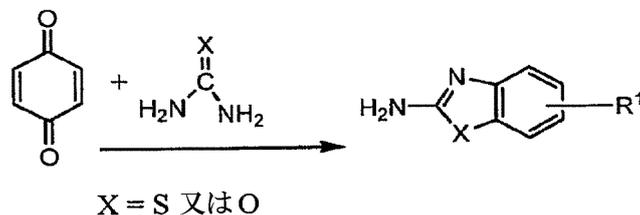
10

【0262】

(ベンゾチアゾール及びベンゾオキサゾール誘導体の一般的合成-スキーム4)

【0263】

【化26】



20

【0264】

適切な2-アミノ-6-ヒドロキシベンゾ誘導体は、わずかに修正したLau及びGompfによる文献法(J.Org.Chem.1970,35,4103-4108)により調製できる。一般には、チオ尿素又は尿素のエタノールと濃塩酸との混合物溶液を、攪拌しながら1,4-ベンゾキノンの熱エタノール溶液に添加する。典型的には、反応物を、室温で24時間攪拌し、次いで、濃縮乾固する。残留物を熱アセトニトリルと共に磨り潰し、生じた固体を濾過、乾燥した。塩酸塩を水に溶解すること、酢酸ナトリウムで中和すること、及び濾過により固体を集めることによって、遊離塩基が得られる。生じた化合物は、対応するベンジル誘導体を形成するために後で使用される。

30

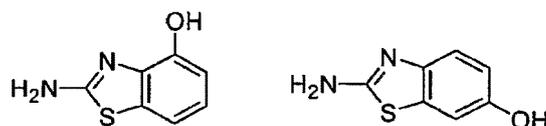
【0265】

(ベンゾチアゾール異性体の一般的合成-スキーム5)

下記で示す2種のベンゾチアゾール異性体(2-アミノ-ベンゾチアゾール-4-オール及び2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-オール)は、商業的に入手可能である。

【0266】

【化27】



40

【0267】

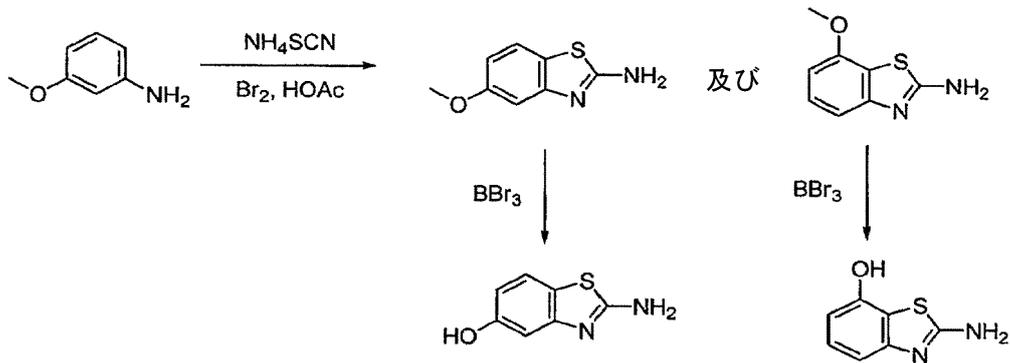
商業的に入手できない2種の誘導体(2-アミノ-ベンゾチアゾール-5-オール及び2-アミノ-ベンゾチアゾール-7-オール)は、下記スキームに概略を示すように、3-メトキシアニリ

50

ンのチオシアン酸アンモニウムとの環化、それに続く、三臭化ホウ素を用いる脱メチル化によって得ることができる。

【0268】

【化28】



10

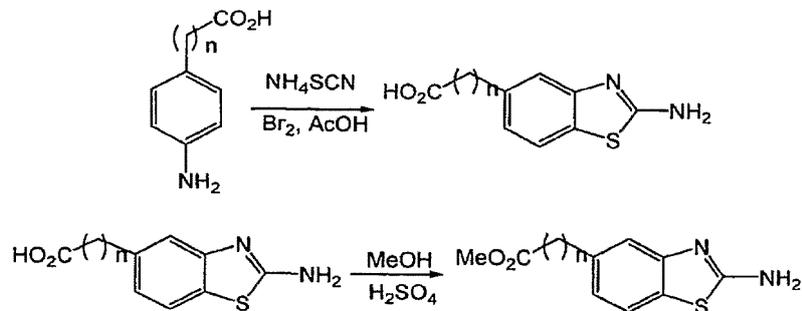
【0269】

ベンゾチアゾール上のエステル置換体は、下に概略を示すように、(4-アミノ)-フェニル酢酸のチオシアン酸アンモニウムとの環化、それに続く、メタノール中での濃硫酸の滴加によるメチル化によって得ることができる。

20

【0270】

【化29】



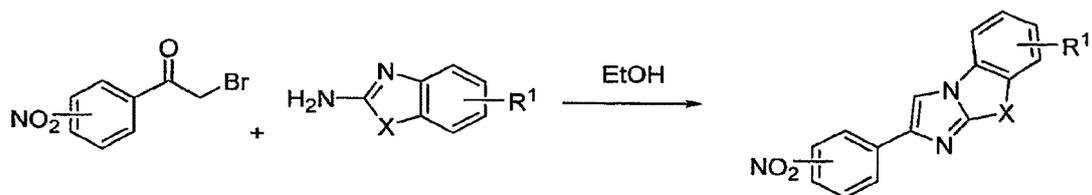
30

【0271】

(ベンジル誘導体の一般的合成-スキーム6)

【0272】

【化30】



40

【0273】

スキーム4及び5からの反応生成物を、エタノールに溶解した2'-プロモ-4-ニトロアセトフェノンと反応させ、典型的には一夜加熱還流する。次いで、溶液を、氷水浴中で0℃まで冷却し、生成物を真空濾過により捕集する。P₂O₅と共に真空下で乾燥した後、生成物を単離できる。

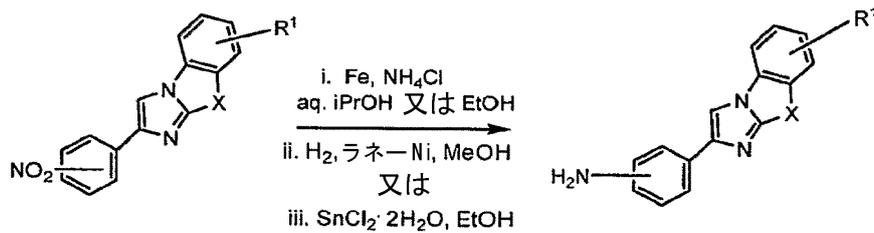
【0274】

(一般的還元工程-スキーム7)

50

【0275】

【化31】



10

【0276】

i、ii、又はiiiに示したような遷移金属が媒介する任意の標準的な反応を使用して、ニトロ基をアミンに還元できる。硫黄が媒介する還元又は当業者に周知のその他の任意の還元法を使用してニトロ基を還元することもできる。典型的には、塩化アンモニウム及び鉄粉(i)を、スキーム6からの中間体の適切な溶媒(イソプロピルアルコール/水(3:1)又は70%エタノール)への懸濁液に添加し、次いで、激しく攪拌しながら3時間～一夜、還流加熱する。生じた混合物をセライトを通して濾過し、フィルターケーキを熱イソプロピルアルコール(150mL)で洗浄する。濾液を、濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出する。合わせた有機相を、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、還元された中間体を得る。最終工程でR¹基を可溶化基に改変する代わりに、スキーム6から

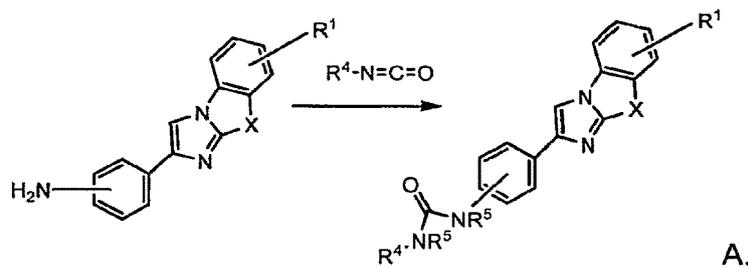
20

【0277】

(一般的なアミンカップリング反応-スキーム8)

【0278】

【化32】



30

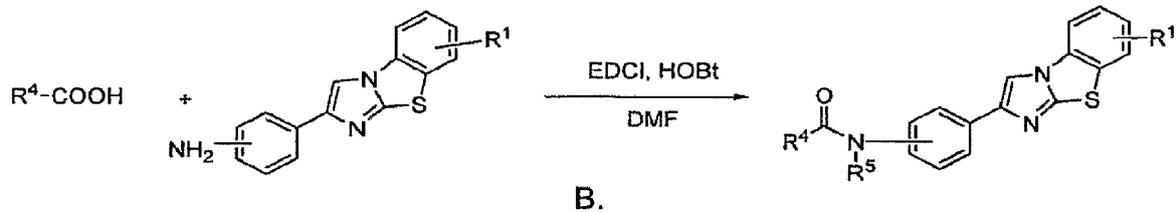
【0279】

A. 尿素を形成するためには、上記中間体の懸濁液を、典型的には、トルエン又は等価な非プロトン性溶媒中で適切なイソシアネートと反応させ、40～120 で一夜加熱する。反応物を、わずかなMeOHを含む塩化メチレンと水との混合物中に注入することによって反応を止め、飽和NaHCO₃水溶液で中和する。水相を塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機抽出物を、MgSO₄で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、エーテルを添加して生成物を沈殿させる。沈殿を、濾過により捕集し、エチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、遊離の塩基を得る。

40

【0280】

【化33】



【0281】

B. 上記のようなフェニルアミドを形成するためには、一般に、適切に置換されたカルボン酸を、無水DMF中、HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)及びEDCI(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩)条件下で、適切に置換されたベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル-フェニルアミンと反応させる。

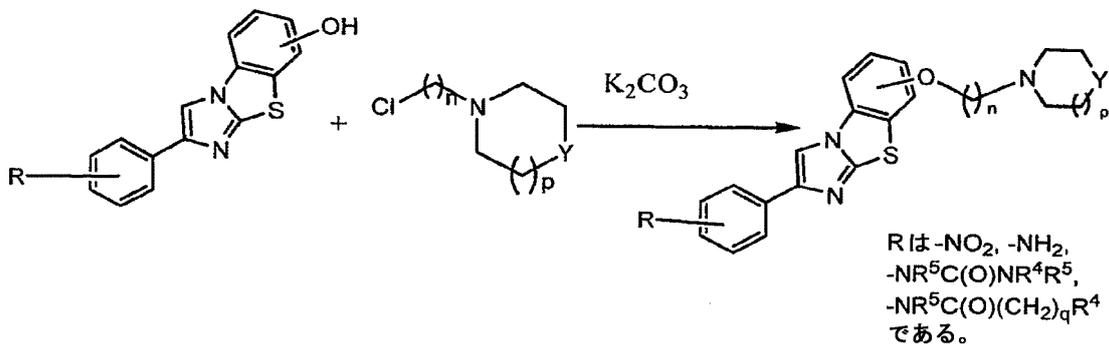
10

【0282】

(エーテル誘導体の合成-スキーム9)

【0283】

【化34】



20

【0284】

一般には、ベンジル誘導体を、無水DMF中で適切なクロロアルキル誘導体と反応させる。この混合物に、炭酸カリウム及び場合によってはテトラブチルアンモニウムヨードを添加する。次いで、懸濁液を、LCMSで判断して反応が完結するまで、80~90℃で5~8時間加熱する。混合物を、室温まで冷却し、水中に注ぎ、1~3時間静置する。生じた沈殿を、真空濾過により捕集し、真空下で乾燥する。次いで、スキーム7又は8に描いたように、還元後に生じた中間体をカップリングさせて尿素又はアミド誘導体とすることができる。代替の合成経路で、この誘導体化は、尿素又はアミドを形成するためのカップリング工程の後に行われる。

30

【0285】

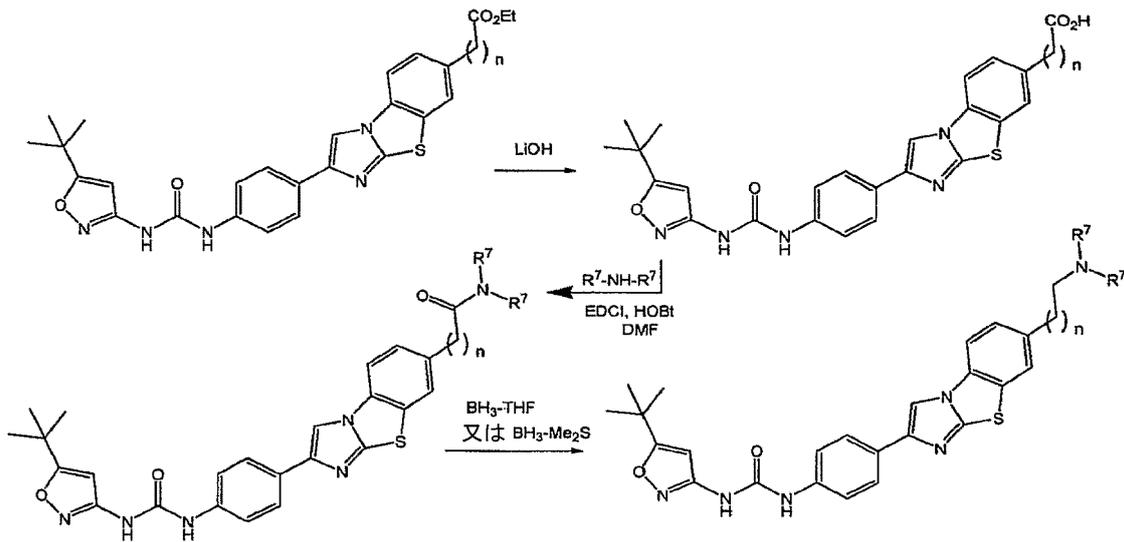
(炭素鎖置換基を付加するための一般的スキーム-スキーム10)

イミダゾベンゾチアゾール環のベンゾ部分の置換基の炭素鎖長は、ベンゾチアゾール形成工程(スキーム5)で適切な4-アミノフェニルカルボン酸を使用することによって調節できる。2'-ブromo-4-ニトロアセトフェノンとの2番目の環化工程(スキーム6)、ニトロ基の還元(スキーム7)及びアミド又は尿素を形成するためのカップリング(スキーム8)の後に、生じた中間体を、アミンと反応させて下記に示すようなアミド類似体を生じさせることができ、次いで、それらのアミド類似体をアミン類似体に還元できる。

40

【0286】

【化35】



10

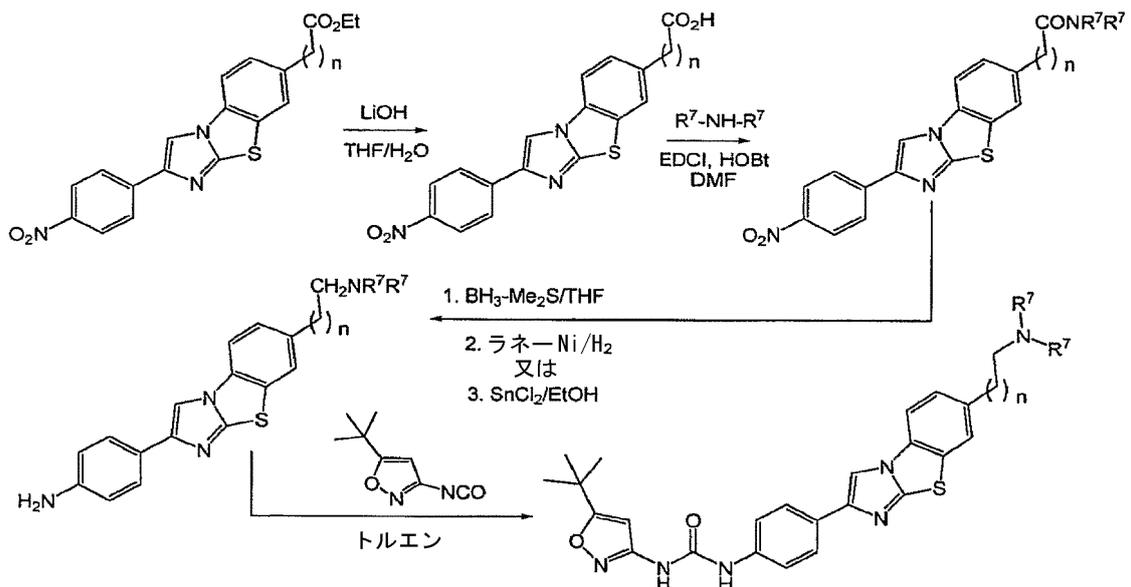
【0287】

別法として、下記に示すような[2-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[2,1b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]酢酸のエステルを合成した時点で、酢酸エステルの懸濁液を水酸化リチウムと反応させ、次いで、アミンと反応させてアミド類似体を形成し、ボランジメチルスルフィドなどの任意のいくつかの還元剤で還元してアルキルアミン置換基を得て、そして適切なイソシアネートと最終的にカップリングさせて尿素を生じさせることができる。

20

【0288】

【化36】



30

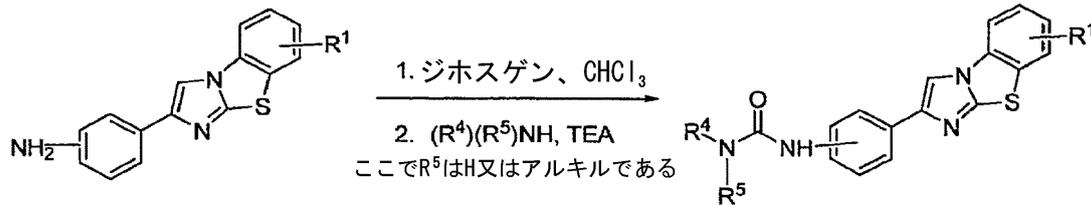
40

【0289】

(別の尿素誘導体のため一般的スキーム-スキーム10)

【0290】

【化37】



10

R^4 位に変化を導入するには、次の方式で尿素類を調製できる。適切に置換されたベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニルアミン(1当量)を、10mLの非プロトン性溶媒(例えば、無水 CHCl_3)に溶解し、0℃まで冷却する。ジホスゲン又は任意のホスゲン等価体(1.5当量)を添加し、混合物を3時間攪拌しながら室温に戻す。真空下に20℃で溶媒を蒸発させた後、残留物を10mlの無水THFに溶解し、1.4当量のアミンを添加し、混合物を25℃~125℃で一夜攪拌する。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物をHPLCで精製する。

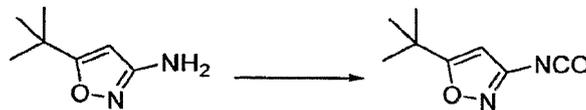
【0291】

(3-アミノ-5-tert-ブチルイソキサゾールから3-イソシアナト-5-tert-ブチルイソキサゾールの調製-スキーム11)

【0292】

【化38】

20



【0293】

3-アミノ-5-tert-ブチルイソキサゾールを、トルエン及び CH_2Cl_2 中で-20℃まで冷却する。温度が10℃未満に到達したら、トリホスゲンを一度に添加する。-20℃未満まで冷却を続ける。トリエチルアミンのトルエン溶液を、60分に渡って-20℃~-15℃で滴加する。添加が完了した後、反応混合物を-20℃~-15℃で30分間攪拌する。反応は、TLCで監視し、TLCは、~80%のイソシアネート形成を示すべきである。

30

【0294】

特定の実施態様において、本明細書中で提供される化合物の酸塩は、本明細書に記載のように調製された遊離塩基に、過剰の酸を含む酸を添加することによって調製することができる。

前述の詳細な説明及び付随例は、単に例示的なものであり、主題の範囲に関する限定と解釈されるべきでないことと解される。開示された態様に対する種々の変更及び修正は、当業者にとって明らかである。限定はされないが、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤及び/又は本明細書中で提供される使用方法に関するものを含め、このような変更及び修正は、それらの精神及び範囲から逸脱することなしになし得る。本明細書中で参照される米国特許及び刊行物は、参照により組み込まれる。

40

【実施例】

【0295】

(実施例1:N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-N'-イミダゾ[2,1-B][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)フェニルフェニル)尿素[化合物A1]の調製)

A. 中間体2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1b][1,3]ベンゾチアゾールを調製するために、2-アミノベンゾチアゾール(751mg、5mmol)及び2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノン(1.22g、5mmol)をエタノールに溶解し、一夜加熱還流した。次いで、溶液を室温で24時間冷却した。沈殿を、濾過によって捕集し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥した。

50

【0296】

B. 2-(4-アミノ-フェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾールを調製するために、ステップAからの中間体(428mg、1.5mmol)をイソプロピルアルコール懸濁液として調製し、それに鉄粉(419mg、7.5mmol)を添加した。懸濁液を、激しく攪拌しながら一夜加熱還流した。反応の完結は、LCMSで確認した。混合物に1N HClを添加し、室温まで放冷した。沈殿物を、濾過により捕集し、数倍容量のメタノールで洗浄し、すべての有機物を溶解した。濾液を蒸発させ、トルエンと共沸させた。生じたオイルを冷飽和NaHCO₃溶液(20mL)に添加し、超音波をあてた。懸濁液をトルエンで希釈し、共沸させた。生じた残留物をCHCl₃と共に磨り潰し、沈殿物を、濾過し、CHCl₃で洗浄した。濾液を、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/5%MeOH/0.5%Et₃N)で精製した。

10

【0297】

C. 表題化合物を調製するために、ステップBからの中間体(133mg、0.5mmol)及び5-tert-ブチルイソキサゾール3-イソシアネート(83mg、0.5mmol)の塩化メチレン懸濁液を、2時間で90℃まで加熱した。生じた懸濁液を、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH)で精製した。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.65 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.4 (t, 1H), 6.55 (s, 1H), 1.3 (s, 9H); LC-MS (ESI) 432 (M+H)⁺

【0298】

D. 適切に官能化された2-アミノベンゾチアゾールから、2-ブromo-4'-ニトロアセトフェノンとの環化、それに続く、ステップB及びCに記載の反応条件下での還元及びイソキサゾールイソシアネートとのカップリングによって、以下の化合物を調製した。

20

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-フルオロ-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素; LC-MS (ESI) 450 (M+H)⁺; [化合物A2]

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-メチル-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素; LC-MS (ESI) 445 (M+H)⁺; [化合物A3]

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-ヒドロキシ-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素; ¹H NMR (CDCl₃) 10.0 (s, 1H); 9.6 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 7.9 (m, 3H); 7.6 (m, 2H); 7.4 (s, 1H); 6.7 (s, 1H); 1.4 (s, 9H); 及び[化合物A4]

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-メトキシ-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素; ¹H NMR (メタノール-d₄) 8.3 (s, 1H); 7.8 (d, 3H); 7.5 (m, 4H); 7.2 (d, 1H); 6.4 (s, 1H); 3.8 (s, 3H); 1.4 (s, 9H). [化合物A5]

30

【0299】

(実施例2:1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-ホルホルン-4-イル-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素[化合物A6]の調製)

A. 中間体6-ホルホルン-4-イル-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製:

4-N-ホルホルノアニリン(1.78g、10mmol)の酢酸(20mL)溶液にNH₄SCN(2.28g、30mmol)を少量ずつ数回で添加した。混合物を30分間攪拌した後、混合物に臭素/酢酸溶液(1.6g/5mL)を添加し、室温で一夜攪拌した。次いで、混合物を90℃で30分間加熱し、次いで、冷却し、飽和NaHCO₃で中和し、次いでCH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄で乾燥し、濃縮乾固した。残留物に30mLの10% HClを添加し、飽和NaHCO₃で中和し、褐色固体を得た(1.541g、66%)。

40

【0300】

B. 中間体7-ホルホルン-4-イル-2-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾールの調製:ステップAからの中間体(0.300g、1.27mmol)と2-ブromo-4'-ニトロアセトフェノン(0.341g、1.4mmol)との混合物を、エタノール(10mL)中で合わせ、一夜加熱還流した。飽和NaHCO₃で反応を止め、酢酸エチルで抽出した。抽出物を濃縮し、0~100%酢酸エチル/ヘキサンを使用するSiO₂-フラッシュクロマトグラフィーで精製して褐色固体を得た(0.211g、44%)。

50

【0301】

C. 4-(7-モルホリン-4-イル-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミンの調製: ステップBからの中間体(0.200g、0.53mmol)と $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.600g、2.65mmol)との混合物を、エタノール(10mL)中、95℃で一晩加熱した。反応の完結は、LCMSで確認した。混合物を40mLの水に注ぎ、飽和 NaHCO_3 を使用してpHを8に調節し、次いで、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。合わせた有機相を、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物を、溶離液としてメタノール/酢酸エチルを使用する SiO_2 -フラッシュクロマトグラフィーで精製して、還元された中間体を得た(0.112g、61%)。

【0302】

D. 標題化合物の調製: ステップBの中間体(0.110g、0.3mmol)の懸濁液に5-(tert-ブチル)イソオキサゾール3-イソシアネート(0.052g、0.3mmol)のTHF(10mL)溶液を添加し、一夜加熱還流した。反応の完結はLCMSで確認した。THFを除去した後、残留物を、溶離液としてメタノール/酢酸エチルを使用する SiO_2 -フラッシュクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得た(0.042g、27%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 9.3 (br, 1H), 7.84 (d及びs, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d及びs, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.90 (t, 4H), 3.19 (t, 4H), 1.36 (s, 9H).

【0303】

E. ステップAで6-モルホリン-4-イルベンゾチアゾール-2-イルアミンを6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミンで代替すること以外はステップA~Dと類似の方法で、1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素を調製した。 ^1H NMR (CDCl_3) 9.3 (br, 1H), 7.84 (d及びs, 3H), 7.59 (br, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.250 (t, 4H), 2.62 (t, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). [化合物A7]

【0304】

(実施例3:N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-{4-[7-(2モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素[化合物B1]の調製)

A. 中間体2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-オールを、わずかに修正したLau及びGompfによる文献法(J.Org.Chem. 1970, 35, 4103-4108)により調製した。チオ尿素(7.6g、0.10モル)の200mLのエタノールと9mLの濃塩酸との混合物溶液に、攪拌しながら、1,4-ベンゾキノン(21.6g、0.20mol)の熱エタノール(400mL)溶液を添加した。反応物を室温で24時間攪拌し、次いで、濃縮乾固した。残留物を熱アセトニトリルと共に磨り潰し、生じた固体を、濾過、乾燥した。

【0305】

遊離塩基は、塩酸塩を水に溶解すること、酢酸ナトリウムで中和すること、及び濾過により固体を捕集することによって得られた。生成物(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール)は、暗色固体として得られ、LCMS(M+H=167)及びNMRによれば純粋であった。収量: 13.0g(78%)。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 7.6 (m, 2H), 6.6 (d, 1H).

【0306】

B. 中間体2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-オールを調製するために、2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール(20.0g、0.12mol)及び2-プロモ-4'-ニトロアセトフェノン(29.3g、0.12mol)を600mLのエタノールに溶解し、一夜加熱還流した。次いで、溶液を氷水浴中で0℃まで冷却し、真空濾過により生成物を捕集した。 P_2O_5 と共に真空下で乾燥した後、中間体2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-オールを黄色固体として単離した。収量: 17.0g(46%)。NMR ($\text{DMSO}-d_6$)

10 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.3 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.9 (d, 1H).

【0307】

C. 7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-ニトロ-フェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベ

10

20

30

40

50

ンゾチアゾール中間体を調製するために、2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-オール(3.00g、9.6mmol)を100mLの無水DMFに懸濁した。この混合物に、炭酸カリウム(4.15g、30mmol、3当量)、クロロエチルモルホリン塩酸塩(4.65g、25mmol、2.5当量)及び場合によってはテトラブチルアンモニウムヨージド(7.39g、2mmol)を添加した。次いで、懸濁液を、5時間で90℃まで又はLCMSで見て反応が完結するまで加熱した。混合物を、室温まで冷却し、800mLの水に注ぎ、1時間放置した。生じた沈殿を、真空濾過により捕集し、真空下で乾燥した。さらなる精製なしで、中間体7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-ニトロ-フェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾールが得られた。収量:3.87g(95%)。NMR (DMSO- d_6) 8.97 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 4.1 (t, 2H), 5.6 (m, 4H), 2.7 (t, 2H).

10

【0308】

D. 中間体7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-アミノ-フェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾールを調製するために、7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール(3.87g、9.1mmol)の100mLイソプロピルアルコール/水(3:1)懸濁液に、塩化アンモニウム(2.00g、36.4mmol)及び鉄粉(5.04g、90.1mmol)を添加した。懸濁液を、激しく攪拌しながら一夜加熱還流し、反応の完結をLCMSで確認した。セライトを通して混合物を濾過し、フィルターケーキを熱イソプロピルアルコール(150mL)で洗浄した。濾液を、初めの容積のほぼ1/3まで濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機相を、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して少量の出発原料(4~6%)を含む橙色固体として生成物を得た(収量:2.75g、54%)。イソプロピルアルコール/水の代わりに80%エタノール/水を使用することができ、この場合、反応は、3.5時間後に実質上完結し、得られた生成物中に観察される出発原料はほんの痕跡量である。NMR (DMSO- d_6) 8.4 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.6 (m, 4H), 2.7 (t, 2H).

20

【0309】

E. 7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-アミノ-フェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール(4.06g、10.3mmol)と5-tert-ブチルイソキサゾール3-イソシアネート(1.994g、12mmol)とのトルエン懸濁液を120℃で一夜加熱した。反応物を、わずかなメタノールを含む塩化メチレンと水との混合物中に注いで反応を止め、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で中和した。水相を、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過した。濾液を約20mLの容積まで濃縮し、エチルエーテルを添加すると固体が生成した。沈殿物を、濾過により捕集し、エチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して遊離塩基を得た。収量:2.342g(41%)。NMR (DMSO- d_6) 9.6 (br, 1H), 8.9 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.59 (t, 4H), 3.36 (重複, 4H), 2.72 (t, 2H), 1.30 (s, 9H). NMR ($CDCl_3$) 9.3 (br, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.76 (t, 4H), 2.84 (t, 2H), 2.61 (t, 4H), 1.37 (s, 9H).

30

【0310】

F. 塩酸塩、すなわち塩酸N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-N'-(4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル)尿素を調製するために、遊離塩基を、20mLの塩化メチレンと1mLのメタノールとの混合物に溶解した。1.0M HCl/エチルエーテル溶液(1.1当量)を滴加し、続いてエチルエーテルを添加した。沈殿物を、濾過又は遠心分離により捕集し、エチルエーテルで洗浄して塩酸塩を得た。収量:2.44g(98%)。NMR (DMSO- d_6) 11.0 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.26 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.50 (t, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.6 (重複, 4H), 3.23 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

40

【0311】

G. 別法として、化合物B1は、実施例4のBからの中間体を採用すること、及びそれをステ

50

ップCに記載の条件下でクロロエチルモルホリン塩酸塩と反応させることによって調製できる。

H. 塩酸N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-{4-[5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素、すなわち、式中のR¹が三環式環の5位に置換されている一般式(1)を有する化合物は、ステップAで2-アミノ-ベンゾチアゾール-4-オールと2-プロモ-4'-ニトロアセトフェノンとの環化生成物を使用すること以外は、ステップA～Fに記載の方法で調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.6 (br, 1H), 9.78 (br, 1H), 9.56 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79 (t, 2H), 3.87 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 561 (M+H)⁺. [化合物B 11]

10

【0312】

I. 塩酸N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-{4-[6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素[化合物B12]も、ベンゾチアゾール出発原料である5-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル-アミンを最初に調製することによって調製される。

【0313】

5-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル-アミン出発原料を調製するために、(3-メトキシフェニル)-チオ尿素(1.822g、10mmol)のCH₂Cl₂(20mL)懸濁液に、臭素(1.76g、11mmol)のトリクロロメタン(10mL)溶液を0 で30分に渡って滴加した。反応物を、室温で3時間攪拌し、次いで、3時間加熱し、1時間還流した。沈殿物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。固体を、飽和NaHCO₃に懸濁し、CH₂Cl₂で抽出した。抽出物をMgSO₄で乾燥し、濃縮して白色固体を得た(1.716g、95%)。

20

【0314】

2-アミノ-ベンゾチアゾール-5-オールを調製するために、5-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル-アミンの48%HBr/H₂O(16mL)懸濁液を、油浴中105 で10時間加熱した。反応物を室温まで冷却した後、沈殿物を、濾過により捕集し、アセトンで洗浄した。濾液を飽和NaHCO₃に懸濁し、CH₂Cl₂で抽出した。抽出物を、MgSO₄で乾燥し、濃縮して白色固体を得た(0.986g、63%)。

【0315】

30

塩酸N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-{4-[6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素は、前のステップからの2-アミノ-ベンゾチアゾール-5-オール、に記載の方法に従って。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.1 (br, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.28 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (d及びs, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.31 (s, 9H); LC-MS: ESI 561 (M+H)⁺. [化合物B12]

【0316】

J. N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-{3-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素は、そのステップBで、2-プロモ-4'-アセトフェノンを2-プロモ-3'-ニトロアセトフェノンに替えたこと以外はステップA～Eに記載の方法で調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.1 (br, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.51 (t, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 1.31 (s, 9H); LC-MS ESI: MH⁺ 561. [化合物B13]

40

【0317】

K. 2-{3-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステルは、ステップBを次の方法で実施すること以外はステップA～Eに記載の方法で調製した。すなわち、2-アミノ-ベンゾ

50

チアゾール-6-カルボン酸エチルエステル(0.889g、4mmol)と2-ブロモ-3'-ニトロアセトフェノン(1.220g、5mmol)との混合物を、DME(15mL)中、室温で一夜攪拌した。DMEを除去した後、2-メトキシエタノールを添加し、140 で4時間加熱した。形成された黄色固体を濾過し、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥した(0.964g、66%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.60 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.31 (s, 9H); LC-MS ESI: MH⁺ 504. [化合物B14]

【0318】

(実施例4:1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素[化合物B2]の調製) 10

実施例3のBからの中間体2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-オール(2.24g、7.2mmol)のエタノール(40mL)懸濁液に、SnCl₂・H₂O(7.90g、35mmol)を添加し、加熱還流した。反応混合物に濃HClを添加すると、徐々に沈殿物が生成した。反応混合物を20時間加熱還流し、次いで室温まで放冷した。溶液を、氷に注ぎ、10%NaOHで中和し、ほぼpH6に調整した。有機相を酢酸エチルで3回(80mL×3)抽出した。抽出物を、MgSO₄で乾燥し、濃縮して黄色固体を得た(1.621g、80%)。

【0319】

B. ステップAからの中間体(1.00g、3.55mmol)のTHF(20mL)懸濁液に、5-tert-ブチルイソキサゾール3-イソシアネート(0.650g、3.9mmol)を添加し、油浴中、90 で一夜加熱還流した。反応の完結はLC-MSで確認した。溶媒を除去し、生じた混合物をメタノールに溶解し、メタノールを除去して次の中間体を固体として得た(1.103g、69%)。 20

【0320】

C. ステップBからの1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-ヒドロキシ-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素(0.25g、0.56mmol)、2-ジエチルアミノ-エタノール(0.094g、0.8mmol)及びトリフェニルホスフィン(0.168g、0.8mmol)のTHF(6mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.162g、0.8mmol)のTHF(3mL)溶液を滴下した。混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物をHPLC(0.05%AcOHを含むMeCN/H₂Oで溶離するC18カラム)で精製した。適切な分画を合わせ、飽和NaHCO₃溶液で中和し、CH₂Cl₂で抽出した。抽出物をMgSO₄で乾燥し、濃縮して固体として生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 9.3 (br, 1H), 8.3 (br, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.81 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.09 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.67 (q, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.07 (t, 6H)。 30

【0321】

D. ステップCからの遊離塩基(0.020g)をCH₂Cl₂(0.5mL)に溶解し、この溶液に1.0M HCl/ジオキサンを滴加した。固体が形成され、溶媒を除去して塩酸塩を得た(0.020g)。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.1 (br, 1H), 9.67 (br, 1H), 9.24 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 (d及びs, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.44 (t, 2H), 3.24 (m, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.24 (t, 6H)。

【0322】

E. 化合物B2の代替反応経路:

実施例3のBからの中間体2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-オール(1.00g、3.2mmol)のDMF(15mL)懸濁液に、炭酸カリウム(1.38g、10mmol)及び(2-クロロ-エチル)ジエチルアミン塩酸塩(0.826g、4.8mmol)を添加し、80 で一夜加熱した。反応の完結はLC-MSで確認した。この混合物に、80mLの水を添加し、濾過し、水及びジエチルエーテルで洗浄して最初の中間体を黄色固体として得た。この黄色固体中間体をフラスコに移し、塩化アンモニウム(0.513g、9.6mmol)及び80%エタノール(30mL)を添加し、混合物を100 で加熱還流し、この時点で鉄粉(1.787g、32mmol)を添加し、混合物を100 で3時間還流を継続した。反応の完結はLC-MSで確認した。混合物にエタノール(30mL)を添加し、加熱した。沈殿物を濾過し、熱エタノールで洗浄した。溶液に飽和NaHCO₃を添加し、有機層をCH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で乾燥し、濃縮して次の中間体を固体として得た(1.08 50

9g)。この2番目の中間体(1.08g、2.8mmol)のトルエン(20mL)懸濁液に5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イソシアネート(0.605g、3.64mmol)を添加し、反応物を120 で一夜加熱した。メタノールを含むCH₂Cl₂及び水で反応を止め、飽和NaHCO₃で約pH8まで塩基性とした。水層をCH₂Cl₂で2回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濃縮して最終生成物[化合物B2]を得た。残留物を、分取HPLC(0.05%のAcOHを含む35%~65%CH₃CN/H₂Oで溶離するC18カラム)で精製した。適切な分画を合わせ、アセトニトリルを除去し、CH₂Cl₂で抽出した。抽出物をMgSO₄で乾燥し、濃縮して白色固体(0.894g)を得た。

【0323】

F.ステップA~Dに記載の方法で下記の化合物を調製した。

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩; ¹H NMR (CDCl₃) 9.3 (br, 1H), 8.9 (br, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.82 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.53 (t, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.5 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). [化合物B3]

10

【0324】

及び1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩; ¹H NMR (CDCl₃) 9.3 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.75 (br, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.65 (br, 4H), 2.5 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). [化合物B4]

20

【0325】

(実施例5:(2R)-2-アミノ-3-メチル-酪酸2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}ベンゾ[D]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-7-イルエステル[化合物B5]の調製)

A.実施例3でのフェノール性尿素(0.125g、0.3mmol)を無水DMF(3mL)に溶解したこと以外は実施例3と同様の方法で標題化合物を調製した。この溶液に、炭酸カリウム(0.082g、0.6mmol)及びBoc-L-バリンN-ヒドロキシコハク酸イミド(0.6mmol)を添加した。溶液を、室温で一夜攪拌し、次いで、濃縮乾固した。HPLCを使用して生じた固体を精製し、適切な分画を捕集した。これらの分画を濃縮乾固し、生じた固体をメタノールに溶解し、該溶液を4M HCl/ジオキサン(2mL)で処理した。質量分光法で調べてBoc保護基の開裂が完結したら、溶液を濃縮乾固した。固体を最少量のメタノールに再溶解し、エチルエーテルを添加して塩酸塩を沈殿させた。NMR (DMSO-d₆) 8.2 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.5 (s, 2H); 7.4 (s, 1H); 7.2 (d, 2H); 6.6 (s, 1H); 6.3 (s, 1H); 4.2 (s, 1H); 2.2 (m, 1H); 1.3 (s, 9H); 1.0 (m, 6H). LC-MS: ESI 582 (M+H)⁺.

30

【0326】

B.ステップAと類似の方法で、Boc-L-プロリンN-ヒドロキシコハク酸イミドを使用して、(2S)-ピロリジン-2-カルボン酸2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イルエステルを調製した。LC-MS:ESI 545(M+H)⁺. [化合物B6]

40

【0327】

(実施例6:塩酸1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-ベンゾ[D]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素[化合物B7]の調製)

A.そのステップCで、2-ジエチルアミノ-エタノールを3-モルホリノ-4-イル-プロパン-1-オールに替えたこと以外は実施例4のA~Dに記載の方法で標題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) 9.35 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (t, 4H), 2.53 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), LC-MS: ESI 575 (M+H)⁺.

【0328】

50

(実施例7:1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-ベンゾ[D]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル}-フェニル)-尿素[化合物10]の調製)

A. 中間体7-(3-クロロ-プロポキシ)-2-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾールを調製するために、実施例3Bからの中間体(0.500g、1.6mmol)をDMFに懸濁し、該懸濁液に炭酸カリウム(0.221g、1.6mmol)及び1-プロモ-4-クロロプロパン(0.756g、4.8mmol)を添加した。次いで、懸濁液を80 で一夜加熱した。混合物を濃縮乾固し、粗生成物を、シリカゲルを用い、1:1のエタノール/ヘキサンを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した(0.440g、85%)。

【0329】

B. 7-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-2-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾールを調製するために、ステップAからの中間体(1.37g、3.5mmol)をDMFに懸濁し、この懸濁液に、テトラブチルアンモニウムヨード(0.150g)及び1-メタンスルホニルピペラジン(1.20g、7.0mmol)を添加した。次いで、懸濁液を90 で一夜加熱した。反応が完結した後、混合物を水に注ぎ、濾過した。

【0330】

C. ステップBからのニトロ中間体をアミンへ還元するために、ステップBからの中間体のイソプロピルアルコール(45mL)懸濁液に、10% HCl(5mL)及び鉄粉(1.82g)を添加した。懸濁液を2時間加熱還流し、反応の完結をLCMSで確認した。混合物を、濾過し、メタノール及びDCMで洗浄した。濾液を、濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出した(収量:1.00g、2.6mmol)。

【0331】

D. 標題化合物の調製: クロロホルムに溶解したステップCからの中間体に、5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イソシアネート(0.431g、2.6mmol)を添加し、混合物をほぼ3時間加熱還流した。粗生成物を、シリカゲルを用い、0.5% トリエチルアミンを含む5~20% メタノール/DCMを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.8 (s, 1H); 9.5 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.7 (m, 3H); 7.6 (d, 2H); 7.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 4.3 (m, 3H); 3.7 (m, 5H); 3.4 (m, 4H); 3.2 (m, 1H); 3.0 (s, 3H); 2.3 (m, 2H); 1.3 (s, 9H)。

E. そのステップBで適切な第2級アミンを使用したこと以外はステップA~Dに記載の方法で次の化合物を調製した。

【0332】

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-チオモルホリン-4-イル-プロポキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素; ¹H NMR (DMSO-d₆) 11 (s, 1H); 9.7 (s, 1H); 9.3 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 7.9 (d, 2H); 7.8 (m, 3H); 7.5 (m, 2H); 7.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); [化合物B8]及び1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル}-フェニル)-尿素; ¹H NMR (メタノール-d₄) 8 (s, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.5 (d, 2H); 6.9 (m, 1H); 6.4 (s, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.3 (s, 3H); 2.5 (m, 8H); 2.3 (s, 3H); 1.8 (m, 2H); 1.3 (s, 9H); [化合物B9]

【0333】

(実施例8:2-{2-[4-({(5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イル)アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}イミダゾ[2,1-B][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸エチル[化合物C1]の調製)

A. 中間体(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)酢酸を調製するために、臭素(2.3mL)の酢酸(10mL)溶液を、(4-アミノフェニル)酢酸(7.00g、46.3mmol)とNH₄SCN(7.00g、92mmol)との90%酢酸(100mL)溶液に0 で30分に渡って滴加した。滴加を完了した後、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に、水(300mL)を、続いて炭酸ナトリウムをpH5まで添加した。生じた黄色沈殿物を、濾過により捕集し、水及びエーテルで洗浄し、P₂O₅と共に真空下で乾燥して、黄色固体として生成物を得た。収量:7.89g(82%)

10

20

30

40

50

。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.51 (s, 1H), 7.40 (br, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.50 (s, 2H); LC-MS: ESI 209 (M+H)⁺.

【0334】

B. 中間体(2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-イル)酢酸メチルを調製するために、(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)酢酸(7.89g、37.9mmol)のメタノール(200mL)溶液に、2 mLの濃H₂SO₄を滴加し、反応混合物を50 で90分間加熱した。ほとんどのメタノールを蒸発させた後、ジクロロメタン(150mL)を添加し、混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和した。水相をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濃縮して黄色固体として生成物を得た(6.51g、77%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.54 (s, 1H), 7.44 (br, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 3H); LC-MS: ESI 223 (M+H)⁺.

10

【0335】

C. 中間体[2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]酢酸メチルを調製するために、(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)酢酸メチル(6.26g、28mmol)と2-ブromo-4'-ニトロアセトフェノン(8.786g、36mmol)との混合物を、無水メタノール(80mL)中、90 で12時間加熱した。形成された黄色固体を、濾過により捕集し、エタノールで洗浄し、真空下で乾燥して、黄色固体として生成物を得た(5.01g、48%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.07 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.97 (s, 1H及びd, 2H), 7.50 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); LC-MS: ESI 368 (M+H)⁺.

【0336】

20

D. [2-(4-アミノフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]酢酸エチル中間体を調製するために、[2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]酢酸メチル(5.00g、13.6mmol)と塩化錫(II)二水和物(15.795g、70mmol)との混合物を、エタノール(150mL)中、95 で8時間加熱した。追加の塩化錫(II)二水和物を添加し、95 で一夜攪拌した。水(200mL)及びジクロロメタン(500mL)で反応を停止し、10%水酸化ナトリウムでpHを約7に調整した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濃縮した。残留物を、ジクロロメタン及びエーテルに溶かし込み、一夜放置して黄色固体を形成させ、それを濾取し、乾燥して、黄色固体として生成物を得た(2.55g、53%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.4 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.18 (t, 3H); LC-MS: ESI 352 (M+H)⁺.

30

【0337】

E. 標題化合物を調製するために、[2-(4アミノフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]酢酸エチル(2.50g、7.1mmol)と5-tert-ブチル-3-イソシアナトイソキサゾール(1.412g、8.5mmol)の混合物を、トルエン(60mL)中、110 で一夜加熱した。沈殿物を濾過により捕集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、白色固体として生成物を得た(3.592g、98%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (t, 3H); LC-MS: ESI 518 (M+H)⁺.

40

【0338】

(実施例9:2-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸[化合物C2]の調製)

A. 実施例8からの2-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸エチル(2.00g、3.86mmol)のTHF(30mL)懸濁液に、水酸化リチウム一水和物(0.966g、23mmol)及び15mLの水を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。THFを蒸発させた後、水性混合物を10% HCl溶液でpH6まで酸性化した。形成された白色固体を、濾過により捕集し、水及びエーテルで洗浄し、P₂D₅と共に真空下で乾燥して、白色固体として生成物を得た(1.815g、96%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.4 (br, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)

50

, 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 490 (M+H)⁺.

【0339】

B. そのナトリウム塩を調製するために、2-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸(0.13g、0.27mmol)のMeOH(20mL)と水(1mL)との溶液に、ナトリウムメトキシド(0.017g、0.031mmol)を添加した。MeOHを蒸発させた後、残留物にEtOHを添加し、次いで、3回蒸発させて、白色固体として生成物を得た(0.112g)。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.1 (br, 1H), 10.25 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, 3H), 7.1 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.23 (s, 9H).

10

【0340】

(実施例10: 3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}プロパン酸エチル[化合物C3]の調製)

A. 中間体3-(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)プロパン酸を調製するために、3-(4-アミノフェニル)プロパン酸(10.00g、60.5mmol)とNH₄SCN(9.21g、121mmol)との酢酸(120mL)溶液に、臭素(3mL)の酢酸(10mL)溶液を0 で30分に渡って滴加した。滴加が完結した後、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に、水(300mL)を、続いてpH5まで炭酸ナトリウムを添加した。生じた黄色沈殿物を、濾過により捕集し、水及びエーテルで洗浄し、P₂O₅と共に真空下で乾燥した。収量:13.425g(99%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.11 (br, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (br, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.5 (t, 2H, 溶媒と重複); LC-MS: ESI 223 (M+H)⁺.

20

【0341】

B. 中間体3-(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)プロパン酸メチルを調製するのに、ステップAからの3-(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)プロパン酸(13.42g、60.4mmol)のメタノール(150mL)溶液に2mLの濃H₂SO₄を滴加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒のほとんどを蒸発させた後、ジクロロメタン(200mL)を添加し、混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濃縮して、黄色固体として生成物を得た(9.762g、68%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.37 (s, 1H及びd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.30 (br, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.17 (t, 2H); LC-MS: ESI 237 (M+H)⁺.

30

【0342】

C. 中間体3-[2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]プロパン酸メチルを調製するために:ステップAからの3-(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)プロパン酸メチル(9.76g、41.3mmol)と2-ブromo-4'-ニトロアセトフェノン(13.178g、54mmol)との混合物を、無水エタノール(150mL)中、90 で12時間加熱した。形成された黄色固体を、濾過により捕集し、エタノールで洗浄し、真空下で乾燥して、黄色固体として生成物を得た(6.015g、38%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.05 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 2.68 (t, 2H); LC-MS: ESI 382 (M+H)⁺.

40

【0343】

D. 中間体3-[2-(4-アミノフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]プロパン酸エチルを調製するために:ステップBからの3-[2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]プロパン酸メチル(6.01g、15.8mmol)と塩化錫(II)脱水物(18.05g、80mmol)との混合物を、エタノール(200mL)中、90 で12時間加熱した。400mLの水及び400mLのジクロロメタンで反応を停止し、炭酸ナトリウムでpHを約7に調整した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルを用い、1~100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、黄色固体として生成物を得た(3.824g、66%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7

50

.29 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.73 (br, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.23 (t, 3H); LC-MS: ESI 366 (M+H)⁺.

【 0 3 4 4 】

E. ステップCからの3-[2-(4-アミノフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]プロパン酸エチル(3.80g、10.4mmol)と5-tert-ブチル-3-イソシアナトイソキサゾール(2.08g、12.5mmol)との混合物を、トルエン(80mL)中、110 で一夜加熱した。形成された沈殿物を、濾過により捕集し、エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥して、白色固体として標題化合物を得た(5.056g、91%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.62 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.15 (t, 3H); LC-MS: ESI 532 (M+H)⁺.

10

【 0 3 4 5 】

F. 3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}プロパン酸の調製: ステップEからの3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}プロパン酸エチル(3.00g、5.6mmol)のTHF(30mL)懸濁液に、水酸化リチウム一水和物(1.428g、34mmol)及び20mLの水を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。有機溶媒を蒸発させた後、水相を10% HCl 溶液でpH6まで酸性化した。形成された白色固体を、濾過により捕集し、水及びエーテルで洗浄し、P₂O₅と共に真空下で乾燥して、白色固体として生成物を得た(2.791g、99%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.66 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.31 (s, 9H); LC-MS: ESI 503 (M+H)⁺. [化合物C4]

20

【 0 3 4 6 】

G. ステップFでの生成物に対応するナトリウム塩を実施例9のBに記載の方法で調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.2 (br, 1H), 11.2 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.9 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.29 (s, 9H).

【 0 3 4 7 】

(実施例11: 2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル[化合物C26]の調製)

30

A. 中間体2-(4-ニトロ-フェニル)ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-カルボン酸エチルエステルを調製するために、2-アミノベンゾチアゾール-6-カルボン酸エチルエステル及び2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノンを2-メトキシエタノール中で混合し、40 で24時間攪拌した。中間体の形成はLCMSで確認した。反応物を、さらに140 で18時間加熱し、濾過し、エタノールで洗浄し、高真空下で乾燥して、黄色固体を得た。

【 0 3 4 8 】

B. 中間体2-(4-アミノフェニル)ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-カルボン酸エチルエステルを調製するために、エタノール(40mL)中のステップAからの中間体(2.204g、6mmol)にSnCl₂・H₂O(6.770g、30mmol)を添加し、20時間加熱還流した。水で反応を止め、飽和NaHCO₃で中和し、幾つかのメタノールを含むCH₂Cl₂で抽出した。抽出物を、MgSO₄で乾燥、濃縮して、黄色固体を得た(1.518g、75%)。

40

【 0 3 4 9 】

C. 標題化合物を調製するために、ステップBからの中間体(1.51g、4.48mmol)と5-tert-ブチル-イソシアナトイソキサゾール(997mg、6mmol)との混合物を、トルエン(40mL)中、100 で一夜加熱した。生成物の形成をLC-MSで確認した。沈殿物を、濾過により捕集し、CH₂Cl₂で洗浄し、高真空下で乾燥して、灰色固体を得た(2.245g、99.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.5 (br, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 504 (M+H)⁺.

50

D. ステップCからの中間体は、実施例10Fに記載するような塩基による加水分解を受けカルボン酸を生じた。

【0350】

E. 2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-カルボン酸ナトリウムを、ステップDからの化合物を使用し、実施例9のBに記載の方法で調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.87 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 1.31 (s, 9H); LC-MS: ESI 476 (M+H)⁺.

[化合物C27]

【0351】

(実施例12:N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-{7-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル}-フェニル)尿素[化合物C5]の調製)

A. 実施例10Fからの3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}プロパン酸(0.310g, 0.61mmol)のDMF(8mL)溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.173g, 0.9mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.122g, 0.9モル)を室温で添加した。1時間攪拌した後、1-エチルピペラジン(0.5mL)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。60mLの水で反応を止め、沈殿物を、濾過により捕集し、水及びエーテルで洗浄し、P₂O₅と共に真空下で乾燥して、白色固体として生成物を得た(0.174g、48%)。¹H NMR (CDCl₃) 9.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.49 (m, 6H, 溶媒と重複), 2.89 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 0.97 (t, 3H); LC-MS: ESI 600 (M+H)⁺.

【0352】

B. その塩酸塩を調製するために、ステップAの生成物を実施例3Fに記載の方法で処理した。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.85 (br, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.41 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.88 (d及びs, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 2.69-3.10 (m, 8H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (t, 3H).

【0353】

C. 1-エチルピペラジンをピペリジン、モルホリン及びN,N-ジエチルアミンなどの他のアミンに替えたこと以外はステップAに類似の方法で次の化合物を調製した。対応する塩酸塩をステップBに記載したと同様の方法で調製した。

【0354】

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-[7-(3-オキソ-3-ピペリジン-1-イル-プロピル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル)尿素; (0.381g, 84%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.65 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 571 (M+H)⁺; [化合物C6]

【0355】

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-[7-(3-モルホリノ-4-イル-3-オキソ-プロピル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル)尿素; ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 573 (M+H)⁺; [化合物C7]

【0356】

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N,N-ジエチル-プロピオンアミド; ¹H NMR (DMSO-d

10

20

30

40

50

6) 9.7 (br, 1H), 9.23 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.87 (d及びs, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.25 (m, 6H), 2.94 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.02 (m, 6H); [化合物C8]

【0357】

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-プロピオンアミド塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.6 (br, 1H), 9.61 (br, 1H), 9.17 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.82 (d及びs, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.77 (m, 4H), 2.88-3.07 (m, 6H), 2.45 (m, 2H), 1.23 (s, 9H); [化合物C9]

10

【0358】

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-プロピオンアミド塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.04 (br, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.36 (br, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (t, 1H), 7.88 (d及びs, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.27 (s及びm, 10H); [化合物C10]

【0359】

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-プロピオンアミド塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.4 (br, 1H), 9.71 (br, 1H), 9.34 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.90 (d及びs, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.8-3.00 (m, 4H), 2.5 (2H), 1.93 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); [化合物C11]; 及び

20

【0360】

3-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-プロピオンアミド塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.95 (br, 1H), 9.64 (br, 1H), 9.25 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.83 (d及びs, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.88-3.07 (m, 8H), 2.5 (2H), 1.24 (s, 9H), 1.10 (t, 6H) [化合物C12].

30

【0361】

D. そのプロパン酸を実施例9Aからの3-{2-[4-({(5-tert-ブチルイソオキサゾール3-イル)アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}酢酸に替え、適切に置換されたアミンを使用したこと以外はステップAに類似の方法で次の化合物を調製した。対応する塩酸塩を実施例3のFに記載の方法で調製した。

【0362】

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アセトアミド塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.76 (br, 1H), 9.65 (br, 1H), 9.24 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (br, 1H), 7.91 (d及びs, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); [化合物C13]

40

【0363】

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アセトアミド塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.8 (br, 1H), 9.60 (br, 1H), 9.15 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 7.86 (d及びs, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.24 (s, 9H); [化合物C14]

50

【 0 3 6 4 】

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アセトアミド塩酸塩; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.95 (br, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.26 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.90 (d及びs, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.34 (2H), 2.86 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); [化合物C15]

【 0 3 6 5 】

2-(2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル)-N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-アセトアミド塩酸塩; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.85 (br, 1H), 9.65 (br, 1H), 9.18 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (t, 1H), 7.93 (d及びs, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (t, 6H); [化合物C16], 及び

10

【 0 3 6 6 】

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル}-フェニル)-尿素塩酸塩; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 10.9 (br, 1H), 9.78 (br, 1H), 9.40 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (t, 3H); [化合物C17]; 及び

20

【 0 3 6 7 】

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.55 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.55 (m, 6H), 3.47 (m, 2H), 1.30 (s, 9H) [化合物C18].

【 0 3 6 8 】

E. そのプロパン酸を実施例11Dからの2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)ウレイド]-フェニル}-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-カルボン酸に替えること、及び適切に置換されたアミンを使用すること以外はステップAに類似の方法で次の化合物を調製した。対応する塩酸塩を実施例3Fに記載の方法で調製した。

30

【 0 3 6 9 】

2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド塩酸塩; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 10.5 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.02 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.31 (s, 9H); LC-MS: ESI 588 (M+H) $^+$; [化合物C 19];

【 0 3 7 0 】

2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド塩酸塩 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.8 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.03 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.4 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 586 (M+H) $^+$; [化合物C20];

40

【 0 3 7 1 】

2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミド塩酸塩, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 10.2 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.99 (t, 1H), 8.

50

77 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.31 (s, 9H); LC-MS: ESI 572 (M+H)⁺; [化合物C21];

【 0 3 7 2 】

2-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-ウレイド]-フェニル}-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸(2-ジエチルアミノ-エチル)-アミド塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.8 (br, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.98 (t, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.22 (m, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.22 (t, 6H); LC-MS: ESI 574 (M+H)⁺; [化合物C22];

10

【 0 3 7 3 】

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(4-エチル-ピペラジン-1-カルボニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.7 (br, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.16 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.33 (t, 3H); LC-MS: ESI 572 (M+H)⁻; [化合物C23];

【 0 3 7 4 】

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(ピペラジン-1-カルボニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩, ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.63 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.06 (br, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 544 (M+H)⁺, [化合物C24]; 及び

20

【 0 3 7 5 】

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩, ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.8 (br, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.33 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); LC-MS: ESI 558 (M+H)⁺ [化合物C25].

30

【 0 3 7 6 】

(実施例13:塩酸N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-{7-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)プロピル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル}フェニル)尿素[化合物D1]の調製)

実施例12AからのN-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-{7-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル}フェニル)尿素(0.17g, 0.28mmol)のTHF(10mL)懸濁液に、2.0M BH₃/Me₂S-THF溶液(1mL)を室温で添加した。混合物を4時間加熱還流した。10% HCl溶液を滴加して反応を止め、室温で15分間攪拌した。混合物を、飽和NaHCO₃溶液で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルを用い、30~100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント、続いて0~20%メタノール/酢酸エチルのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な分画を捕集し、合わせて濃縮して、遊離塩基、N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール3-イル)-N'-(4-{7-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)プロピル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル}フェニル)尿素を得た。遊離塩基をジクロロメタン(約1mL)とメタノール(数滴)中に溶解した。この溶液に1.0M HCl/エーテル溶液(1.3当量)を滴加し、沈殿物を形成した。溶媒を蒸発させた後、残留物を、エーテル中に受け入れ、濾過し、エーテルで洗浄して、白色固体として生成物を得た(0.011g, 6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.6 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.50 (4H, 溶媒と重複), 3.22 (m, 6H), 2.75 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.30

40

50

(s, 9H), 1.24 (t, 3H); LC-MS: ESI 586 (M+H)⁺.

【0377】

(実施例14:3-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-1-メチル-1-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[D]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素[化合物D2]、及び1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素[化合物D3]の調製)

A. 実施例12CからのN-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-N'-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロピル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素(0.38g, 0.66mmol)のTHF(10mL)懸濁液に、2.0M BH₃/Me₂S-THF溶液(1.5mL)を室温で滴下した。反応混合物を一夜加熱還流した。混合物に10% HCl溶液を添加して過剰のBH₃/Me₂Sを破壊し、CH₂Cl₂で反応を止め、飽和NaHCO₃溶液で中和した。有機層を、MgSO₄で乾燥し、濃縮して2種の化合物、すなわち、メチル-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-アミンと4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニルアミンとの混合物を得た。

10

【0378】

B. 混合物に、トルエン及び5-tert-ブチル-3-イソシアナト-イソキサゾール(150mg)を添加し、110 °Cで一晩加熱した。CH₂Cl₂及び飽和NaHCO₃溶液で反応を止めた。有機層を、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。粗混合物を、溶離液として0~10% MeOH/CH₂Cl₂を用いるフラッシュクロマトグラフィーで分離して、2種の化合物、すなわち、3-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-1-メチル-1-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素、及び1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素を得た。

20

【0379】

C. 対応する塩酸塩を実施例3Fに記載の方法で調製した。

3-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-1-メチル-1-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.7 (br, 1H), 9.31 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.76 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); 及び1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.4 (br, 1H), 9.64 (br, 1H), 9.1 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (d及びs, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.73 (m, 6H), 3.09 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

30

【0380】

(実施例15:塩酸N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-N'-{4-[7-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素[化合物D4]の調製)

40

実施例12CからのN-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-N'-{4-[7-(3-オキソ-3-ピペリジン-1-イル-プロピル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素(0.36g, 0.63mol)のTHF(10mL)懸濁液に、1.0M BH₃/THF溶液(10mL)を室温で添加した。混合物を一夜加熱還流したが、LC-MSによれば反応は完結していなかった。それゆえ、さらに5.0mLの1.0M BH₃/THF溶液を添加して8時間加熱還流した。10% HCl溶液を滴加して反応を止め、室温で20分間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃溶液で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルを用い、0~10%メタノール/ジクロロメタンのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な分画を捕集し、合わせて濃縮して、遊離塩基、N-

50

(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-N'-{4-[7-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル}尿素を得た(0.182g)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.75 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 180.55, 158.75, 151.65, 146.97, 146.42, 138.99, 138.38, 130.52, 129.59, 128.77, 127.27, 125.58, 124.70, 119.05, 113.37, 108.58, 92.81, 65.28, 57.96, 32.90, 28.72, 24.93, 22.55, 20.24, 15.53; LC-MS: ESI 557 (M+H)⁺.

【0381】

遊離塩基を2mLのジクロロメタン及び0.5mLのメタノールに溶解した。1.0M HCl/エーテル溶液(0.4mL、1.2当量)を滴加した。数分間放置した後、形成された白色固体を、濾過により捕集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、白色固体として生成物を得た(0.120g、32%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.6 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.74 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 557 (M+H)⁺.

【0382】

(実施例16:塩酸1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素[化合物D5]の調製)

A. 中間体[2-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]-酢酸メチルの調製:実施例8Cからの[2-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]-酢酸メチル(4.51g、12.28mmol)のTHF(60mL)懸濁液に、LiOH・H₂O(2.72g、65mmol)及び水(30mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。THFを除去した後、水相を10% HCl溶液でpH6まで酸性とした。黄色固体を、磨り潰して捕集し、水で洗浄し、P₂O₅と共に高真空下で乾燥した(4.249g、98%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.02 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.88 (s及びd, 2H), 7.43 (d, 1H), 3.56 (s, 2H).

【0383】

B. 中間体1-モルホリン-4-イル-2-[2-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル]-エタノンの調製: DMF(14mL)中のステップAからの中間体(883mg、2.5mmol)に、室温で、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.767g、4mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.540g、4mmol)を添加した。30分間攪拌した後、モルホリン(1mL)を添加し、室温で5時間攪拌した。100mLの水で反応を止め、沈殿物を、濾過により捕集し、水で洗浄し、P₂O₅と共に真空下で乾燥して、黄色固体を得た(0.908g、86%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.05 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.56 (m, 6H), 3.48 (m, 2H).

【0384】

C. 中間体4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニルアミンを調製するために:1-モルホリン-4-イル-2-[2-(4-ニトロ-フェニル)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-イル]-エタノン(0.905g、2.14mmol)のTHF(30mL)懸濁液に、室温で、2.0M BH₃-Me₂S/THF溶液(5mL)を滴下し、次いで、これを、90で4時間加熱した。反応物に10% HCl(15mL)を注意して滴下し、室温で10分間攪拌した。これを、飽和NaHCO₃で中和し、CH₂Cl₂で抽出した。抽出物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、黄色固体を得た。

【0385】

黄色固体をメタノール(30mL)に懸濁し、これにラネーニッケル(湿りで~1.0g)を添加した。反応混合物を水素(50psi)下で6時間振とうした。これを、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、固体として生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.61 (d

10

20

30

40

50

, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.58 (t, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.43 (t, 4H).

【 0 3 8 6 】

D. 実施例3Eに記載の方法でカップリング反応を実施して標題生成物を形成し、実施例3のFに記載の方法でその塩を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.8 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (d及びs, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 545 (M+H)⁺.

【 0 3 8 7 】

E. そのステップBで適切なアミンを使用し、上記ステップA~Dに記載の方法で次の化合物を調製した。

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩: ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.0 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (d及びs, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.77 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 544 (M+H)⁺. [化合物D6]

【 0 3 8 8 】

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-(4-{7-[2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩: ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.3 (br, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.96 (d及びs, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.21 (m, 6H), 2.53 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.27 (t, 3H); LC-MS: ESI 573 (M+H)⁺. [化合物D7]

【 0 3 8 9 】

F. ステップCで2段階還元を実施すること以外はステップA~Dに記載の方法で、次の化合物を調製した。2段階還元は、最初に、SnCl₂・H₂Oを使用し、エタノール中で最大数時間加熱還流してニトロ基の還元を行い、続いて、THF中でBH₃-Me₂Sを用いてアミドを第3級アミンに還元する。

【 0 3 9 0 】

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-モルホリン-4-イルメチル-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素塩酸塩: ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.7 (br, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); LC-MS: ESI 531 (M+H)⁺. [化合物D8]

【 0 3 9 1 】

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-{4-[7-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素塩酸塩: ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.5 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.22 (t, 3H); LC-MS: ESI 559 (M+H)⁺. [化合物D9]

【 0 3 9 2 】

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール3-イル)-3-[4-(7-ピペリジン-1-イルメチル-イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素塩酸塩: ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.5 (br, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (d及びs, 3H), 7.62 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.37 (s, 9H); LC-MS: ESI 529 (M+H)⁺. [化合物D10]

【 0 3 9 3 】

(実施例17: モルホリン-4-カルボン酸{4-[7-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロピル)-

10

20

30

40

50

ベンゾ[D]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル]-フェニル}-アミド[化合物E1]の調製)

A. 3-{2-[4-({[(5-tert-ブチルイソキサゾール3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール-7-イル}プロパン酸(0.504g、1mmol)のCH₂Cl₂懸濁液に、1.0Mオキサリルクロリド/CH₂Cl₂溶液(2mL)、続いて、数滴のDMFを添加した。それを室温で2時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残留物にCH₂Cl₂及びモルホリン(2mL)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。水及びCH₂Cl₂で反応を止め、飽和NaHCO₃溶液で塩基性とし、CH₂Cl₂で3回抽出した。抽出物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物を、溶離液として0~10%MeOH/EtOAcを用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色固体として生成物を得た(0.126g)。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.61 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.44 (m, 8H), 2.94 (m, 2H), 2.70 (m, 2H).

【0394】

(実施例18:2-ベンゾ[D]イソキサゾール3-イル-N-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンゾ[D]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル]-フェニル}-アセトアミドの調製)

A. ベンゾ[d]イソキサゾール3-イル-酢酸(0.260g、1.47mmol)を10mLの無水DMFに溶解した。この溶液に、HOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、0.238g、1.76mmol)及びEDCI(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、0.338g、1.76mmol)を添加した。20分後、トリエチルアミン(0.354g、0.487mL、3.5mmol)を添加し、続いて実施例3Dからのアミン中間体(0.394g、1.50mmol)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌したままにした。次いで、溶液を食塩水中に注ぎ、酢酸エチル次いでCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、濃縮して固体とした。これを、0.1%トリエチルアミンを含む0~10%メタノール/CH₂Cl₂のグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製した。適切な分画を捕集し、濃縮した。固体は、メタノール、CH₂Cl₂、酢酸エチルから再結晶された。生じた固体を、濾過により捕集し、メタノール-CH₂Cl₂に溶解した。

【0395】

B. ステップAからのこの溶液に、3mLの4M HCl/ジオキサンを添加し、生じた溶液を濃縮して固体とした。この固体を3mLのメタノールに溶解し、沈殿物が形成されるまでエチルエーテルを添加した。この固体を、濾過により捕集し、高真空下で乾燥して、72mgの塩酸塩を得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.8 (m, 3H); 7.6 (m, 5H); 4.2 (m, 4H); 3.8 (m, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.0 (s, 3H); 3.9 (m, 1H); 2.7 (m, 2H). [化合物E2]

【0396】

C. 酢酸の代わりに適切に置換されたカルボン酸を使用し、ステップAに記載の方法で次の化合物を調製した。

2-メチル-4-トリフルオロメチル-チアゾール-5-カルボン酸{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-アミド; ¹H NMR (CDCl₃) 7.8 (m, 3H); 7.6 (m, 2H); 7.4 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.3 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 及び[化合物E3]

【0397】

2-(4-クロロ-フェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-アミド; ¹H NMR (CDCl₃) 7.8 (m, 2H); 7.9 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.7-7.4 (m, 6H); 7.4 (d, 1H); 7.0 (m, 1H); 4.3 (m, 2H); 3.8 (m, 5H); 3.0 (m, 3H); 2.7 (m, 5H). [化合物E4]

【0398】

(実施例19:1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-3-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンゾ[D]イミダゾ[2,1-B]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素[化合物F1]の調製)

A. 7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-アミノ-フェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール及び適切に置換されたイソシアネートを使用し、実施例3Eに記載したのと

10

20

30

40

50

類似の方法及び試薬を使用して、標題化合物及びこのセクションAに挙げた化合物を得た。

【 0 3 9 9 】

標題化合物：¹H NMR(DMSO-d₆) 8.7 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.8 (m, 3H); 7.5 (d, 2H); 7.3 (d, 1H); 7.1 (s, 1H); 6.8 (s, 2H); 4.4 (s, 2H); 4.3 (m, 4H); 4.0 (m, 2H); 3.7 (m, 4H); 3.3 (m, 2H); [化合物F1]

1-(4-tert-ブチル-フェニル)-3-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素; ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.3 (s, 1H); 9.4 (s, 1H); 9.2 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.2 (d, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 4.5 (s, 2H); 3.2 (m, 2H); 1.3 (s, 9H); [化合物F2] 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.5 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 3H); 7.5 (m, 2H); 7.2 (m, 2H); 6.9 (m, 2H); 5.9 (s, 2H); 4.3 (m, 2H); 3.5 (m, 5H); 2.7 (m, 5H); [化合物F3]

【 0 4 0 0 】

1-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-3-{4-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル]-フェニル}-尿素; ¹H NMR (メタノール-d₄) 8.4 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.8 (m, 4H); 7.4 (m, 4H); 7.1 (m, 1H); 4.2 (t, 2H); 3.7 (m, 5H); 2.9 (m, 2H); 2.8 (m, 4H); 1.2 (m, 2H). [化合物F8]

【 0 4 0 1 】

(小分子-キナーゼ相互作用に関する結合定数(K_d)の測定)

小分子とFLT3、KIT、p38、ABL、VEGFR(またKDRも)及びEGFRを含むキナーゼとの間の相互作用に関する結合親和性の測定方法は、参照により本明細書に組み込まれるFabianらの論文(2005)Nature Biotechnology 23(3):329-336に記載されている。広範な部類のプロテインキナーゼのすべてに渡って試験することによって、本明細書中で提供されるキナーゼ阻害薬の特異性も判定される。アッセイの要素には、T7バクテリオファージ粒子及びキナーゼのATP部位に結合する固定化リガンドへの融合物として発現される各種のヒトキナーゼが含まれる。アッセイのために、ファージに提示されたキナーゼ及び固定化されたATP部位リガンドを試験されるべき化合物と組み合わせる。試験化合物がキナーゼに結合する場合、それは固定化されたリガンドと競合し固体支持体への結合を妨げる。試験化合物がキナーゼに結合しない場合、ファージに提示されたタンパク質は、キナーゼと固定化されたリガンドとの間の相互作用を介して固体支持体に自由に結合できる。結果は、固体支持体に拘束された融合タンパク質の量を定量することによって読み取られ、これは、従来からのファージプラークアッセイによって、又は鋳型としてファージゲノムを使用する定量的PCR(qPCR)によって完遂される。試験分子とキナーゼとの間の相互作用の親和性を判定するために、固体支持体に拘束されたファージに提示されたキナーゼの量を、試験化合物濃度の関数として定量する。固体支持体へ拘束されるファージ数を50%まで低減する試験分子の濃度は、キナーゼと試験分子との間の相互作用に関するK_dに等しい。典型的には、データを、12種の濃度の試験化合物に関して収集し、得られた結合曲線を非協調結合等温線にあてはめてK_dを計算する。

【 0 4 0 2 】

結合親和性の値を後記の表1に示すが、「+」は、1,000nM以上の結合解離定数(K_d)値を表し、「++」は、100nM~1,000nMの結合解離定数(K_d)値を表し、「+++」は、10nM~100nMの結合解離定数(K_d)値を表し、「++++」は、10nM未満の結合解離定数(K_d)値を表す。

【 0 4 0 3 】

(インビボ研究)

雌性胸腺欠損ヌードマウスにおける十分に確立された皮下性MV4-11腫瘍に対する1、3及び10mg/kgでのインビボ活性を評価するために、代表的な化合物を異種移植マウスモデルで試験した。異種移植片は、10%熱不活化ウシ胎児血清、100単位/mLペニシリンG、100 µg/mL硫酸ストレプトマイシン、0.25 µg/mLアンホテリシンB、2mMグルタミン、0.075%炭

10

20

30

40

50

酸水素ナトリウム、及び25 µg/mLゲンタミシンで補足されたイスコフ改変ダルベッコ培地中で培養されたMV4-11ヒト白血病細胞から始めた。腫瘍細胞を、95%の空気と5%のCO₂からなる加湿雰囲気中に37 °Cで維持した。細胞を対数増殖期中に採取し、50%マトリゲルマトリックス(BD Biosciences)及び50%PBS中に5 × 10⁷細胞/mLの濃度で再懸濁した。MV4-11細胞(1 × 10⁷)を、各試験マウスの右側腹部内に皮下で植え込み、腫瘍の増殖を監視した。12日後、研究の第1日目に、マウスを、各群が、腫瘍の大きさをMV4-11腫瘍の幅 × 幅 × 高さの積として計算して126mm³ ~ 221mm³の個々の腫瘍サイズ及び174mm³の群平均腫瘍サイズをもつ10尾のマウスからなる8個の群に配置した。試験化合物を、10mL/kgで投与するために製剤し、1日1回で28日間(qd × 28)、経口経管栄養(p.o)によって投与した。それぞれの薬物用量は、体重20g当たり0.2mL(10mL/kg)の量で与え、動物の体重を考慮して調節した。その腫瘍が、予め決めた1000mm³のエンドポイントサイズに到達するか、或いは研究の最終日(59日目)に到達するかの、いずれかが最初に到来した時点で、各動物を屠殺した。各マウスに対するエンドポイント到達時間(TTE)を次式から計算した。すなわち、TTE(日) = [log₁₀(エンドポイント容積mm³) - b] / m、ここで、bは、logに変換された腫瘍増殖データ集合の線形回帰によって得られた直線の切片であり、mは勾配である。処理の結果は、日数で表現して、処理群におけるメディアンエンドポイント到達時間(TTE)の対照群に比較した増加として、又は対照群のメディアンTTEの割合として定義される腫瘍増殖遅延(TGD)から判定した。図1は、インビボ試験から作成されたメディアン腫瘍増殖曲線を示し、本明細書中で提供される代表的化合物が、用量依存性抗腫瘍活性を呈示することを立証している。

【0404】

(細胞増殖アッセイ)

癌細胞の生存率及び増殖は、テトラゾリウム塩還元細胞をベースにしたアッセイを使用して評価できる。生存細胞において、この比色アッセイは、テトラゾリウム成分(MTS)の不溶性ホルマザン生成物へのミトコンドリア還元を測定できる。

【0405】

MV4-11は、十分に特徴付けられたFlt3依存性ヒト細胞株であり、急性骨髄性白血病を有する患者中に見出される遺伝子内縦列重複(ITD)を含み、恒常的に活性のあるFlt3受容体を発現する(Yeeらの論文、Blood(2002)100(8):2941-2949)。この細胞株を使用して、本明細書中で提供される化合物が無傷細胞中でFlt3細胞を阻害する能力を判定した。野生型(WT)受容体を発現するRS4-11細胞株は、試験化合物がITD突然変異を含むFLT3受容体を阻害する能力を確認するための対照としても使用される。MV4-11細胞の増殖は、本明細書中で提供される化合物と一緒に72時間インキュベートした後に、及びRS4-11では、本明細書中で提供される化合物と一緒に48時間インキュベートした後に測定され、どちらの場合も、標準的なMTSプロトコールを使用した(Promegaカタログ番号5430「Cell Titer 96 Aqueous Non-radioactive Cell Proliferation Assay」)。

【0406】

MV4-11細胞は、0.5%血清を含むDMEM培地中に、ウェル当たり10,000細胞で播種した。RS4-11細胞は、0.5%血清を含むRPMI中に、ウェル当たり20,000細胞で播種した。96ウェル300 µLポリプロピレンプレートのカラム1に陰性対照(DMSO)を一定量分注すること、カラム12に陽性対照(MV4-11アッセイで64nMのIC₅₀を有することが前以て判っている内部化合物)を一定量分注すること、及びカラム2~11に逐次希釈の試験化合物を用量設定して分注することによって、化合物のプレートを構成した。化合物プレートの各ウェルからのアリコートで播種された細胞に移動し、次いで、5%CO₂中、37 °Cでインキュベートした(MV4-11では3日間、RS4-11細胞では2日間)。

【0407】

MTSテトラゾリウム化合物(Owen's試薬)をH₂O浴中で解凍した。オプティカルプレートの各ウェルに20 µLのMTSテトラゾリウムを添加し、細胞を5%CO₂中、37 °Cで2時間インキュベートした。Molecular Devices社のSpectromax Plus 384 吸光度マイクロプレートリーダーを使用し、490nmで吸光度を測定した。

10

20

30

40

50

【 0 4 0 8 】

細胞増殖度は、対照に比べて50%の細胞増殖阻害を達成する試験化合物の濃度(IC₅₀)によって評価し、下表1及び2に報告する。「+」は、10nM未満のIC₅₀値を表し、「++」は、10nM~100nMのIC₅₀値を表し、「+++」は、100nMを超えるIC₅₀値を表す。

【 0 4 0 9 】

【表4】

表1

化合物番号	結合アッセイ FLT3 K _d (nM)	細胞アッセイ MV-増殖 IC ₅₀ (nM)	結合アッセイ KIT K _d (nM)	結合アッセイ CSF1R K _d (nM)
A1	++++	+		
A2	+++	+		
A3	++++	+		
A4	++++	+		
A5	++++	+		
A6	++++	+		
A7	++++	+		
B1	++++	+	++++	+++
B2	++++	+	++++	
B3	++++	+	++++	
B4	++++	+	++++	
B5	++++	+	+++	+++
B6	++++	+	+++	
B7	++++	+	+++	+++
B8	++++	++	+++	
B9	++++	+	+++	
B10	++++	+	+++	+++
B11	++++	+	+++	++
B12	++++	+	+++	++
B13	++	+++	+	+
B14	+	+++	+	+
C1	++++	+	++++	
C2	++++	+	++++	
C3	++++	+	+++	+
C4	++++	+	++++	+++
C5	++++	+	++++	+++
C7	++++	+	++++	+++
C8	++++	+	++++	+++
C9	++++	+	++++	++++
C10	++++	+	++++	+++
C11	++++	+	++++	++++
C12	++++	+	++++	+++
C13	++++	+	++++	+++
C14	++++	+	++++	+++
C15	++++	+	++++	+++

10

20

30

40

【 0 4 1 0 】

【表 5】

表 2

化合物番号	結合アッセイ FLT3 K _d (nM)	細胞アッセイ MV-増殖 IC ₅₀ (nM)	結合アッセイ KIT K _d (nM)	結合アッセイ CSF1R K _d (nM)
C16	++++	+	++++	+++
C17	++++	+	++++	+++
C18	++++	+	++++	+++
C19	++++	+	++++	+++
C20	++++	+	++++	+++
C21	++++	+	++++	+++
C22	++++	+	++++	+++
C23	++++	+	++++	+++
C24	++++	+	++++	+++
C25	++++	+	++++	+++
C26	++++	+	+++	++
C27	++++	+	++++	+++
D1	++++	+	++++	
D2	+++	++	++++	+++
D3	++++	+	++++	+++
D4	++++	+	+++	+++
D5	++++	+	++++	++++
D6	++++	+	++++	++++
D7	++++	+	++++	++++
D8	++++	+	++++	+++
D9	++++	+	++++	+++
D10	++++	+	++++	+++
E1	++	+++	+	+
E2	++++	+	+++	+
E3	+	+++	+	+
E4	+++	++	++	++
F1	++++	+	++++	++
F2	++++	+	++++	+++
F3	++++	+	++++	+
F8	++++	+	+++	++

10

20

30

【 0 4 1 1 】

前記の実施態様は単なる例示と解釈され、当業者は、定型的を超えない実験、具体的な化合物、材料及び方法の多数の等価態様を使用することを認識し、或いは確かめることができる。すべてのこのような等価態様は、特許を請求する主題の範囲に包含され、添付の請求範囲によって包含されると考えられる。

【図1】

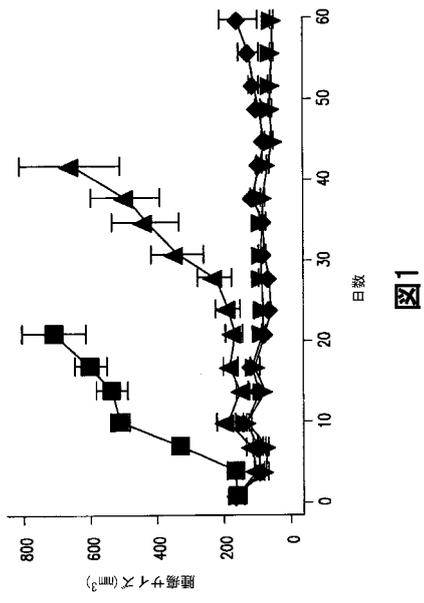


図1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/424 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4188 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 K 31/424
 A 6 1 K 31/4188
 C 0 7 D 513/04 3 3 8
 C 0 7 D 513/04 C S P
 C 0 7 D 498/04 1 0 3
 C 0 7 D 487/04 1 3 6

(74)代理人 100122688

弁理士 山本 健二

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(72)発明者 シュリパド ブハグワト

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サン ディエゴ アシュレイ ファルルス コ
ウルト 5 0 1 5

(72)発明者 キ チャオ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サン ディエゴ マルケル ロード 7 6 9 6

(72)発明者 ロベルト エム . グロトズフェルド

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州 カルルスバド 9 2 0 0 9 レブレサ シルク
レ 7 9 3 1

(72)発明者 ヒテシュ ケー パテル

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニタス プラヤ ブランカ 3 3 4

(72)発明者 ケルルイ ジー . スプランクレ

アメリカ合衆国 9 2 0 8 1 カリフォルニア州 ビスタ グレン エアグレス プラセ 1 0 2
4

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特許第4610668(JP, B2)

英国特許出願公開第02056982(GB, A)

特開2001-048786(JP, A)

特開昭59-078194(JP, A)

特開平06-271575(JP, A)

特開平11-106340(JP, A)

TOSHIYASU MASE ET AL, Imidazo[2,1-b]benzothiazoles. 2. New immunosuppressive agents, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1986年, Vol.29, No.3, p.386-394

S. N. SAWHNEY ET AL, SYNTHESIS & ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME ARYLIMIDAZO[2,1-b]THIAZOLYL- & ARYLIMIDAZO[2,1-b]BENZOTHAZOLYL-ACETIC ACIDS, INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY SECTION B: ORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, IN, SCIENTIFIC PUBLISHERS, 1982年 2月, vol.21B, no.2, p.134-138

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/429

A61K 31/454

A61K 31/496

A61K 31/5377

A61K 31/541

C07D 513/04