

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-525361
(P2008-525361A)

(43) 公表日 平成20年7月17日(2008.7.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12	4C050
A61K 31/517 (2006.01)	A61K 31/517	4C063
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12	4C086
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-547375 (P2007-547375)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月22日 (2005.12.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年6月26日 (2007.6.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/013922
 (87) 国際公開番号 W02006/069740
 (87) 国際公開日 平成18年7月6日 (2006.7.6)
 (31) 優先権主張番号 04030819.9
 (32) 優先日 平成16年12月27日 (2004.12.27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

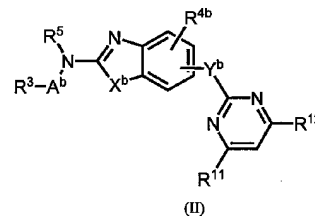
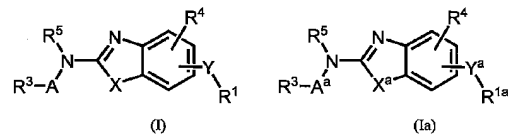
(71) 出願人 507208200
 4 エスツェー アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国, 82152 マルティ
 ンスリート, アム クロファァーシュピッツ
 19アー
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100150810
 弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害剤として有用な 2, 5 及び 2, 6-二置換ベンザゾール類似体

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I)、(Ia) 及び (II) の化合物及びその塩及び生理機能的誘導体に関し、ここで、置換基 - Y は、ベンザゾールの 5 又は 6 位に結合する。

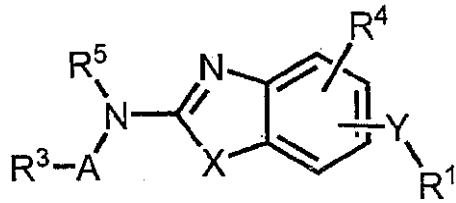


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



式 (I)

10

[式中、

置換基 - Y - R¹は、ベンザゾールの5又は6位に結合し；Xは、独立して、S、O、SO又はSO₂を表し；Yは、独立して、S、O、NR²、SO又はSO₂を表し；

Aは、独立して、CO-、CS-、SO-、SO₂-、CO₂-、CONR⁸-、NR⁸CO-、NR⁸CONR⁹-、NR⁸COO-、NR⁸NR⁹CO-、NR⁸OCCO-、ONR⁸CO-又はNR⁸SO₂-を表し、ここで、は、R³への結合点を示し；

20

R²は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-CN、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル又はハロアルキルオキシを表し；

R³は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し；

R⁴は、独立して、H、-COR⁶、-CO₂R⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-SO₃R⁶、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、-NH₂、アルキルアミノ、-NR⁷COR⁶、ハロゲン、-OH、-SH、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；

30

R⁵は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-CN、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；

R^{6a}は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-NR⁸NR²R⁹、-ONR⁸R⁹、-NR⁸OR⁹、アリール又はヘテロアリールを表し；

R⁶は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-NR⁸R⁹、-NR⁸NR²R⁹、-ONR⁸R⁹、-NR⁸OR⁹、アリール又はヘテロアリールを表し；

R⁷は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル又はアルコキシを表し；

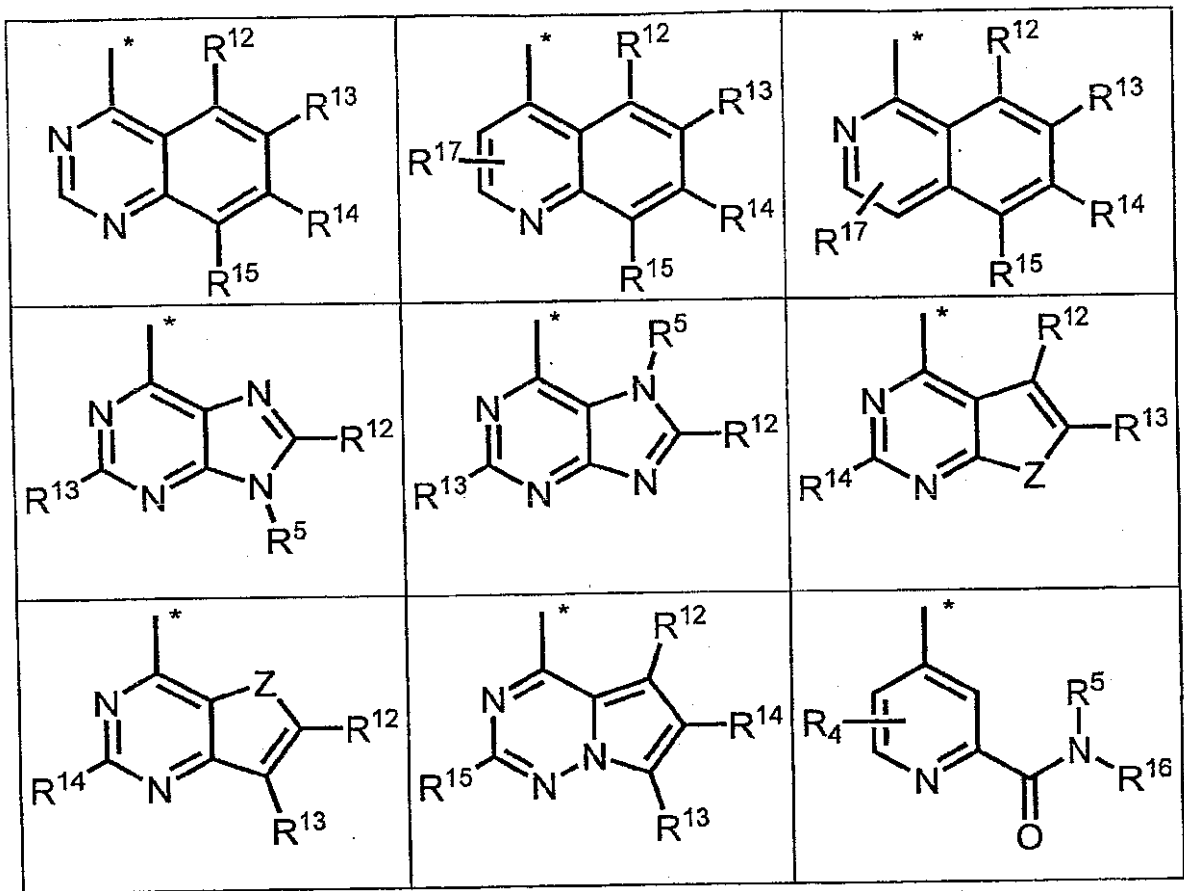
R⁸は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；

40

R⁹は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；

R¹は、独立して、下記の基：

【化2】



10

20

{ 式中、

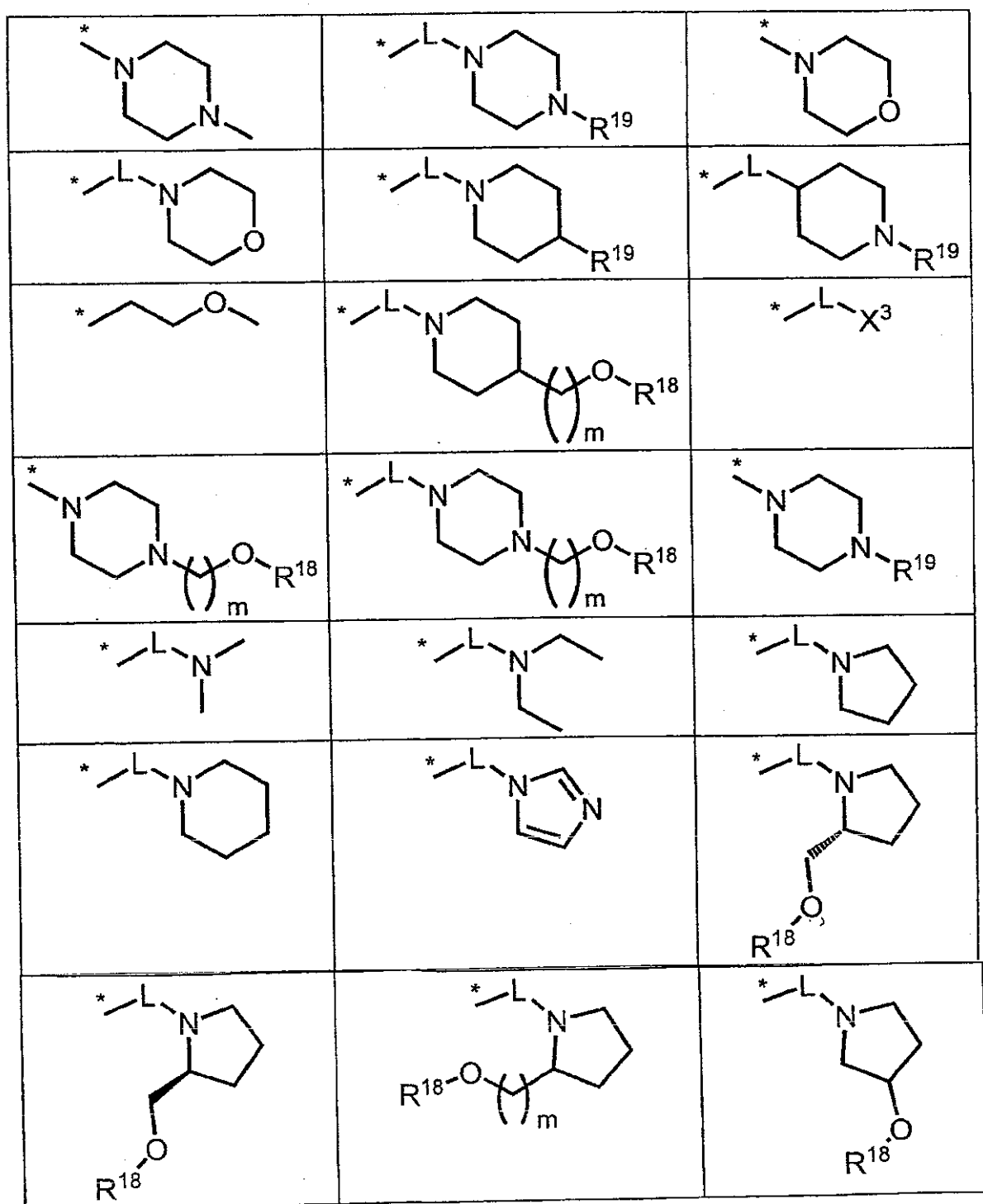
* は、結合点を示し；

Z は、独立して、O、NR⁸又はSを表し；R¹²は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；R^{8a}は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR^{6a}、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；R^{9a}は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR^{6a}、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；R¹³は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；R¹⁴は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；R¹⁵は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；R¹⁷は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；X²は、独立して、直接結合、-O-、-CH₂-、-OCO-、カルボニル、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸CO-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-、-NR⁸SO₂-又は-NR^{8a}-を表し；R¹⁶は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-OCH₃、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ又は下記の基：

30

40

【化3】



10

20

30

40

(式中、

*は、結合点を示し；

mは、独立して、1～3の整数を表し；

Lは、存在ないか、あるいはアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン又はヘテロアリーレンから選択される二価連結を表し、ここで、1又はそれより多くの(-CH₂-)基は、酸素又はNR⁸によって置換されもよく、そして、1又はそれより多くの炭素原子は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ-アルキルオ

50

キシ、ホスホノオキシ又はホスホノオキシアルキルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基によって置換されてよく；

X^3 は、独立して、 $-COOH$ 、 $-COO$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 又は $-SO_2NR^8R^9$ を表し；

R^{18} は、独立して、 H 、ホスホノオキシ又はホスホノオキシアルキルを表し；

R^{19} は、独立して、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ又はアルコキシを表す)

の 1 つを表す }

の 1 つを表す]

で表される化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体であって、

ただし、下記の化合物： N -[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド、 N -[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド、 N -[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-フェニル-プロピオンアミド、 N -[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド、2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)- N -[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド、2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)- N -

[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミドは除外されるという条件であって、ここで、アルキル基は、他に提示がなければ、直線状若しくは分岐の C_1 - C_6 -アルキル、好ましくは 1~5 個の炭素原子の直鎖若しくは分岐鎖、直線状若しくは分岐の C_2 - C_6 -アルケニル又は直線状若しくは分岐の C_2 - C_6 -アルキニル基を示し、それは 1 又はそれより多くの置換基 R' によって置換され得て；

ここで、 R' は、独立して、 H 、 $-CO_2R''$ 、 $-CONHR''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2NR''$ 、 $-NR''-CO$ -ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR''-SO_2$ -ハロアルキル、 $-NR''-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-NR''-CO$ -アルキル、 $-CN$ 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル又はヘテロアリールを表し；

ここで、 R'' は、独立して、 H 、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はアミノアルキルを表し；

ここで、シクロアルキル基は、3~8 個の炭素原子、好ましくは 4~8 個の炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、環中の 1 又はそれより多くの炭素原子は、基 E によって置換され得て、ここで、 E は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 又は NR'' (ここで、 R'' は上記で定義される通りである)であり；

ここで、アルコキシ基は、 O -アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり、アルコキシ基は、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 t -ブトキシ又はペントキシ基であり；

ここで、アルキルチオ基は、 S -アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ここで、ハロアルキル基は、1~5 個のハロゲン原子によって置換されるアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ここで、ヒドロキシアルキル基は、 HO -アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ここで、ハロアルキルオキシ基は、1~5 個のハロゲン原子によって置換されるアルコキシ基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

10

20

30

40

50

ここで、ヒドロキシアルキルアミノ基は、(HO-アルキル)₂-N-基又はHO-アルキル-NH基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ここで、アルキルアミノ基は、HN-アルキル又はN-ジアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ここで、ハロゲン基は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素であり；

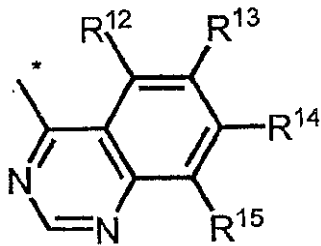
ここで、アリール基は、1又はそれより多くの置換基R'によって置換し得る5～15個の炭素原子を有する芳香族基を示し、R'は上記で定義される通りであり；

ここで、ヘテロアリール基は、O、N、Sのような少なくとも1個の異種原子を含有する5又は6員の複素環式基を示す、前記化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項2】

R¹が下記の式：

【化4】



(式中、*は、結合点を示す)

である、請求項1に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項3】

Xが、独立して、S又はOを表し；Yが、NHを表し；Aが、-CO-を表し；R⁵が、Hを表す、請求項1に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項4】

Xが、独立して、S又はOを表し；Yが、NHを表し；R⁵が、Hを表し；Aが、NHCO-を表し、ここで、*はR³への結合点を示す、請求項1に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項5】

-Y-R¹置換基が、ベンザゾールの6位に結合する、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項6】

R¹²及びR¹⁵が、Hであり；そして、R¹³及びR¹⁴が、独立して、置換されてもよい-O-アルキルを表す、請求項5に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項7】

一般式(Ia)：

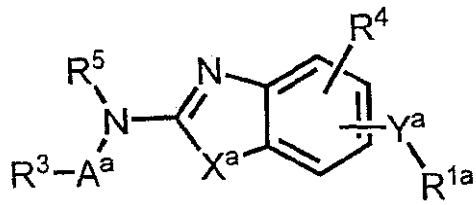
10

20

30

40

【化5】



式 (Ia)

10

[式中、

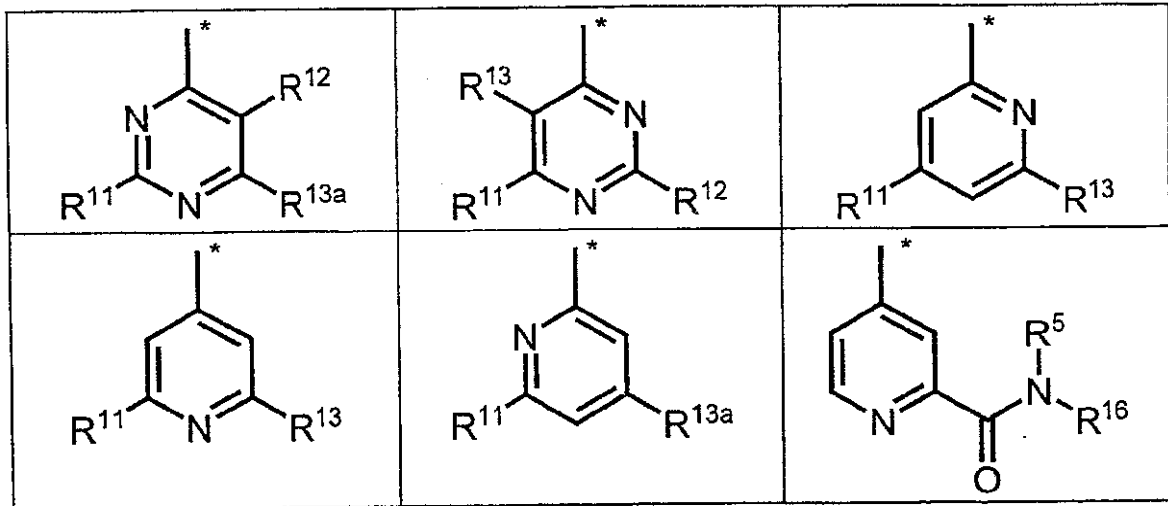
置換基 - Y^a - R^{1a} は、ベンザゾールの 5 又は 6 位に結合し； X^a は、独立して、S、O、SO 又は SO_2 を表し； Y^a は、独立して、S、 NR_2 、SO 又は SO_2 を表し；

A^a は、独立して、 $CO-$ 、 $CS-$ 、 $SO-$ 、 SO_2- 、 CO_2- 、 $CONR^8-$ 、 NR^8CO- 、 NR^8CONR^9- 、 NR^8COO- 、 NR^8NR^9CO- 、 NR^8OCO- 、 ONR^8CO- 又は NR^8SO_2- を表し、ここで、 $*$ は、 R^3 への結合点を示し；

20

 R^{1a} は、独立して、下記の基；

【化6】



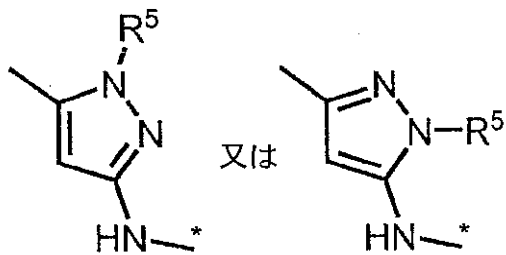
30

{ 式中、

 $*$ は、結合点を示し； R^{11} は、独立して、H、 $-NHR^{8a}$ 、又は下記の基；

40

【化7】



10

(式中、*は、結合点を示す)

の1つを表し；

R^{13a} は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、 $-NR^8$
 R^{9a} 又は $-X^2R^{16}$ を表す}

の1つを表し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{16} 又は
 X^2 は、請求項1～6に定義される通りである]

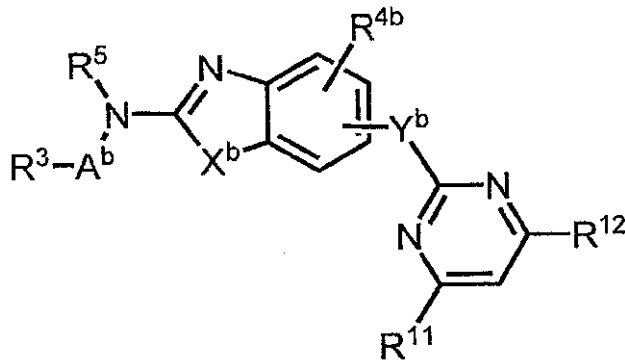
で表される化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

20

【請求項8】

一般式(II)：

【化8】



式(II)

30

(式中、

40

置換基 $-Y^b-$ は、ベンザゾールの5又は6位に結合し；

X^b は、独立して、S、O、SO又は SO_2 を表し；

Y^b は、独立して、S、 NR^2 、SO又は SO_2 を表し；

A^b は、独立して、 $CO-$ 、 $CS-$ 、 $SO-$ 、 SO_2- 、 CO_2- 、 $CONR^8-$ 、 NR^8CO- 、 NR^8CONR^9 、 NR^8COO- 、 NR^8NR^9CO- 、 NR^8OCO- 、 ONR^8CO 又は NR^8SO_2- を表し、ここで、*は、 R^3 への結合点を示し；

R^{4b} は、独立して、H、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_3R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、オキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-NH_2$ 、アルキルアミン、アミノアルキル、アルキルアミノア

50

ルキル、 $-NR^7COR^6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 、 X^2 は、請求項 1 ~ 6 に定義される通りである）

で表される化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項 9】

薬剤として使用するための請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

【請求項 10】

治療において使用するための請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体。

10

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体を含む組成物。

【請求項 12】

アジュバント及び/又は付加物を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

1 又はいくつかのキナーゼの阻害によって治療又は軽減される疾患を治療する医薬組成物を製造するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体あるいは請求項 11 又は 12 に記載の組成物の使用。

20

【請求項 14】

癌を治療、軽減及び/又は予防する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体あるいは請求項 11 又は 12 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ベンザゾール類似体及びその使用

本発明は、薬剤として使用するための式 (I) のベンザゾール又はその塩若しくは生理機能的誘導体又はそれらの立体異性体に関する。本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける異常及び過剰増殖の細胞と関連した疾患の治療に非常に有用である。特に、それらは、全ての種類の癌の治療に有用である。さらに、これらベンザゾール誘導体を調製する方法が開示される。

30

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

タンパク質キナーゼは、細胞機能の制御に中心的な役割を果たす。これは、細胞増殖及び分裂、細胞分化及び細胞死のような過程、さらに多くの他の細胞活性を含む。タンパク質キナーゼは、リン酸化を介したこのタンパク質キナーゼの結果として、それらの 3 次元構造の変化、それによる生理機能を変化させる標的タンパク質上の ATP からのリン酸残基の転移を触媒する。タンパク質キナーゼによってリン酸化されるようになるアミノ酸に依存して、これらの酵素は、2 つのファミリー、いわゆるセリン/スレオニンタンパク質キナーゼ及びチロシンタンパク質キナーゼに分類される。

40

【0003】

ヒトゲノムプロジェクトに基づいて、ヒトにおいては、タンパク質キナーゼ様タンパク質配列についてコードする 518 の DNA 配列が存在することが知られる。ここ約 20 年において、これら 518 のタンパク質のいくつかについて、それらの関連した遺伝子配列における修飾（例えば、点突然変異、欠失又は遺伝子増幅）は、対応するタンパク質キナーゼの細胞活性の病理的变化に帰着することを示すことができた。これは、特に、細胞増殖及び細胞周期制御、細胞の生存及び細胞死、腫瘍の血管新生、及び腫瘍転移に關与する

50

タンパク質キナーゼに当てはまる。

【0004】

いくつかのいわゆる癌遺伝子は、それらの癌原遺伝子において、細胞増殖及び分裂の正常な生理的制御に関与したタンパク質キナーゼをコードする病的に修飾された遺伝子である。

【0005】

タンパク質キナーゼは、細胞機能の主要な制御因子であり、それらは、細胞において異常制御された酵素活性を示し得るため、それらは、治療薬の開発に関して期待される標的体である。タンパク質キナーゼの調節因子を同定するという目的で製薬産業における多くの継続中の創薬プロジェクトが存在する。大部分の焦点は、現在、炎症及び癌に関与したタンパク質キナーゼにあるが、さらに、このタンパク質キナーゼは、現在、ほとんど全ての疾患領域における期待される標的体として検討される。

【0006】

腫瘍の領域において、第一のタンパク質キナーゼ阻害剤 (Gleevec, Iressa) は、すでに市場に出回っている。さらに、大多数のタンパク質キナーゼ阻害剤は、現在、種々のフェーズの臨床開発段階にある。大部分の場合において、これらの化合物は、EGF (上皮細胞増殖因子) 受容体又はVEGF (血管内皮細胞増殖因子) 受容体のいずれかの標的となるサブタイプである。全てのこれらの化合物は、腫瘍進行の4つの主要な分子過程の1つと干渉するという証明がある1つの特定のタンパク質キナーゼを特異的に阻害するという目的をもって開発されている。これらの4つの過程は、(1)細胞増殖/細胞周期調節、(2)プログラムされた細胞死(アポトーシス)及び細胞生存の制御、(3)腫瘍の血管新生、及び(4)腫瘍転移である。

【0007】

本発明は、癌に加えて疾患に関与したタンパク質キナーゼの阻害に有用であってもよいベンザゾールに関し、特に、抗腫瘍剤として有用である。これは、腫瘍進行に原因的に関与する1つのタンパク質キナーゼを優先的に阻害する単一特異的なタンパク質キナーゼ、並びに腫瘍進行の2以上の別個の分子メカニズムにおいて役割を果たす少なくとも2つの異なるタンパク質キナーゼを阻害するいわゆる複数目的のタンパク質キナーゼ阻害剤を含む。一例として、このような化合物は、腫瘍の血管新生の阻害剤、さらにアポトーシスの刺激因子であり得た。

【0008】

複数標的のタンパク質キナーゼ阻害剤の概念は、新規なアプローチであるが、「多重タンパク質キナーゼ阻害剤」を開発するアイデアは、既に、J. Adams et al., Current Opinion in Chemical Biology 6, 486-492, 2002に記載されている。その中で、同時に、いくつかのタンパク質キナーゼを阻害する化合物が記載されているが、しかしながら、全てが腫瘍進行、即ち、腫瘍の血管新生の1つの分子メカニズムに関与している。

【0009】

WO2004085425では、ベンザゾールは、キナーゼ阻害剤として記載される。WO9924035では、2-アミノベンゾチアゾールが記載される。これらの化合物はまた、Das et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 13, 2003, 2587-2590及びDas et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 13, 2003, 2145-2149に公開されている。WO2000061580では、ベンズイミダゾリル-及びベンゾキサゾリルアセチルアミノピリジルブチレートは、インテグリン拮抗剤として記載される。WO9940072では、抗血栓剤として使用される5員のベンゾ縮合複素環が記載される。

【発明の開示】

【0010】

本発明の目的は、独立した請求の範囲の教示によって解決される。本発明の更なる有利な特徴、側面及び詳細は、本出願に依存した請求の範囲、明細書、図面及び実施例から証

10

20

30

40

50

明される。ABL1、ACV-R1、AKT1、AKT2、AKT3、ARK5、オーロラ-A、オーロラ-B、オーロラ-C、B-RAF、BRK、CDC42BPB、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、CHK1、CK2、COT、CSK、DAPK1、EGF-R、EPHA1、EPHA2、EPHA4、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、ERBB2、ERBB4、FAK、FGF-R1、FGF-R3、FGF-R4、FGR、FLT3、GSK3-ベータ、HCK、IGF1-R、IKK-ベータ、IKK-イプシロン、INS（登録商標）-R、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK3、KIT、LCK、LYN、MAPKAPK5、MET、MST4、MUSK、NEK2、NEK6、NLK、PAK1、PAK2、PAK4、PBK、PCTAIRE1、PDGFR-アルファ、PDGFR-ベータ、PDK1、PIM1、PIM2、PKC-アルファ、PKC-ベータ1、PKC-ベータ2、PKC-デルタ、PKC-イプシロン、PKC-イータ、PKC-ガンマ、PKC-イオタ、PKC-ミュー、PKC-シータ、PKC-ゼータ、PLK1、PRK1、RET、ROCK2、S6K、SAK、SGK1、SGK3、SNK、SRC、SRPK2、SYK、TGFB-R1、TIE2、TSF1、TSK2、TTK、VEGF-R1、VEGF-R2、VEGF-R3、VRK1、WEE1、YES、ZAP70のようなタンパク質キナーゼ、特にEGF-R（細胞増殖）、ERBB2（細胞増殖）、PDGFR（細胞増殖）、FLT3（細胞増殖）、オーロラ-A（細胞周期調節）、オーロラ-B（細胞周期調節）、IGF1-R（アポトーシス）、VEGF-R2（血管新生）、VEGF-R3（血管新生）、TIE2（血管新生）、EPHB4（血管新生）、FAK（転移）、及びSRCキナーゼ（転移）のようなタンパク質キナーゼと関連した大部分の状態について、現在利用可能な治療の選択肢の不足を考慮すると、未だにこれらのタンパク質標的体を阻害する新規な治療薬の大いなる必要性がある。

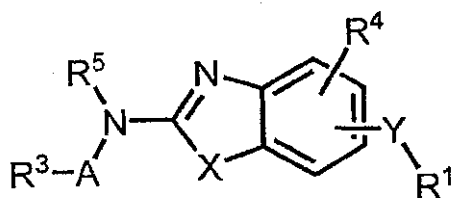
【0011】

本明細書中に記載されたベンザゾール誘導体は、タンパク質キナーゼの異なる阻害を示すタンパク質キナーゼ阻害剤の新規なグループであり、それぞれは、腫瘍発生の4つの分子メカニズムの1つに割り当てることができる。

【0012】

本発明は、式(I)：

【化1】



式 (I)

[式中、

置換基 - Y - R¹は、ベンザゾールの5又は6位に結合し；

Xは、独立して、S、O、SO又はSO₂を表し；

Yは、独立して、S、O、NR₂、SO又はSO₂を表し；

Aは、独立して、CO-、CS-、SO-、SO₂-、CO₂-、CONR⁸-、NR⁸CO-、NR⁸CONR⁹-、NR⁸COO-、NR⁸NR⁹CO-、NR⁸OCO-、ONR⁸CO-又はNR⁸SO₂を表し、ここで、は、R³への結合点を示し；

R²は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R

⁶、-CN、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル又はハロアルキルオキシを表し；

R³は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアルを表し；

R⁴は、独立して、H、-COR⁶、-CO₂R⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-SO₃R⁶、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、-NH₂、アルキルアミノ、-NR⁷COR⁶、ハロゲン、-OH、-SH、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリアル又はヘテロアリアルを表し；

【0013】

R⁵は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-CN、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリアル又はヘテロアリアルを表し；

10

R^{6a}は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-NR⁸NR²R⁹、-ONR⁸R⁹、-NR⁸OR⁹、アリアル又はヘテロアリアルを表し；

R⁶は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-NR⁸R⁹、-NR⁸NR²R⁹、-ONR⁸R⁹、-NR⁸OR⁹、アリアル又はヘテロアリアルを表し；

R⁷は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル又はアルコキシを表し；

R⁸は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリアル又はヘテロアリアルを表し；

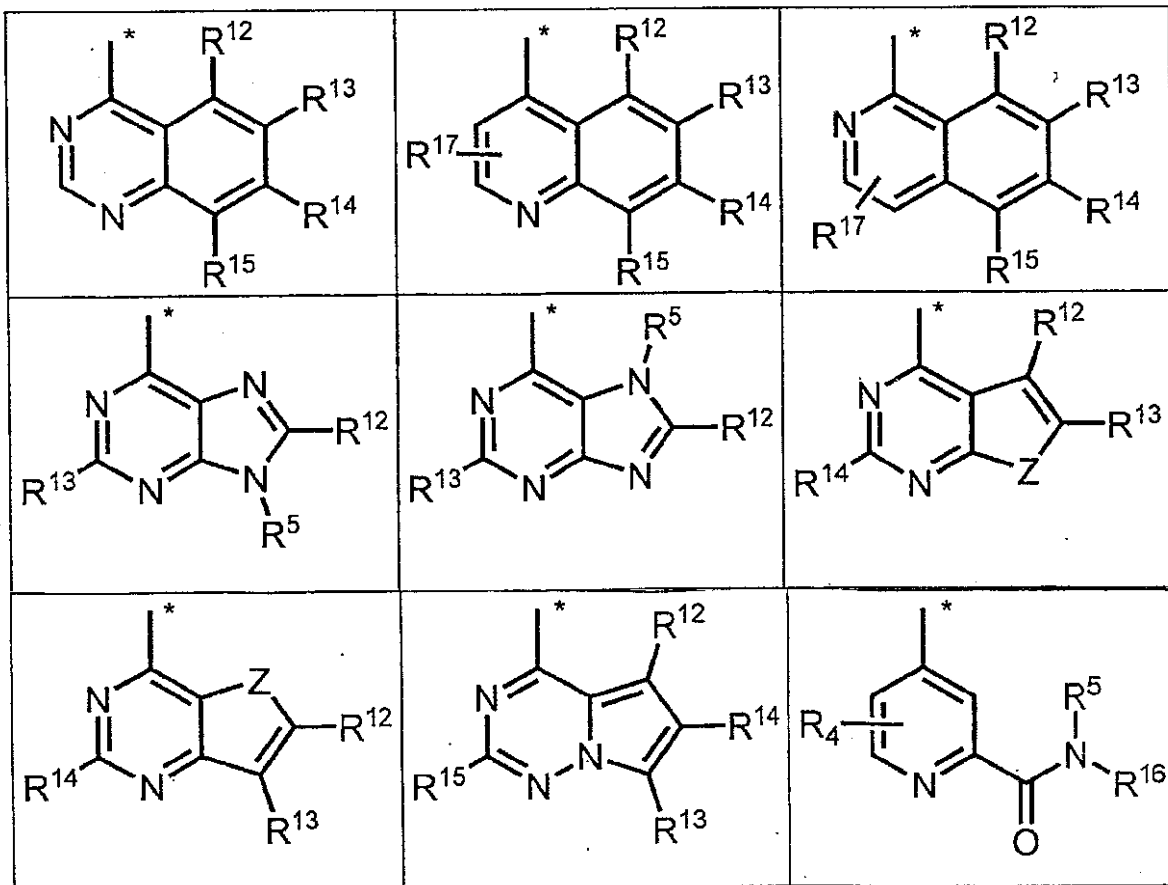
R⁹は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR⁶、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリアル又はヘテロアリアルを表し；

20

【0014】

R¹は、独立して、下記の基：

【化2】



30

40

50

{ 式中、

^{*} は、結合点を示し；

Z は、独立して、O、NR⁸又はSを表し；

R¹² は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；

R^{8a} は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR^{6a}、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；

R^{9a} は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-COR^{6a}、-SOR⁶、-SO₂R⁶、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール又はヘテロアリールを表し；

R¹³ は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；

10

【0015】

R¹⁴ は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；

R¹⁵ は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；

R¹⁷ は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^{8a}R^{9a}又は-X²R¹⁶を表し；

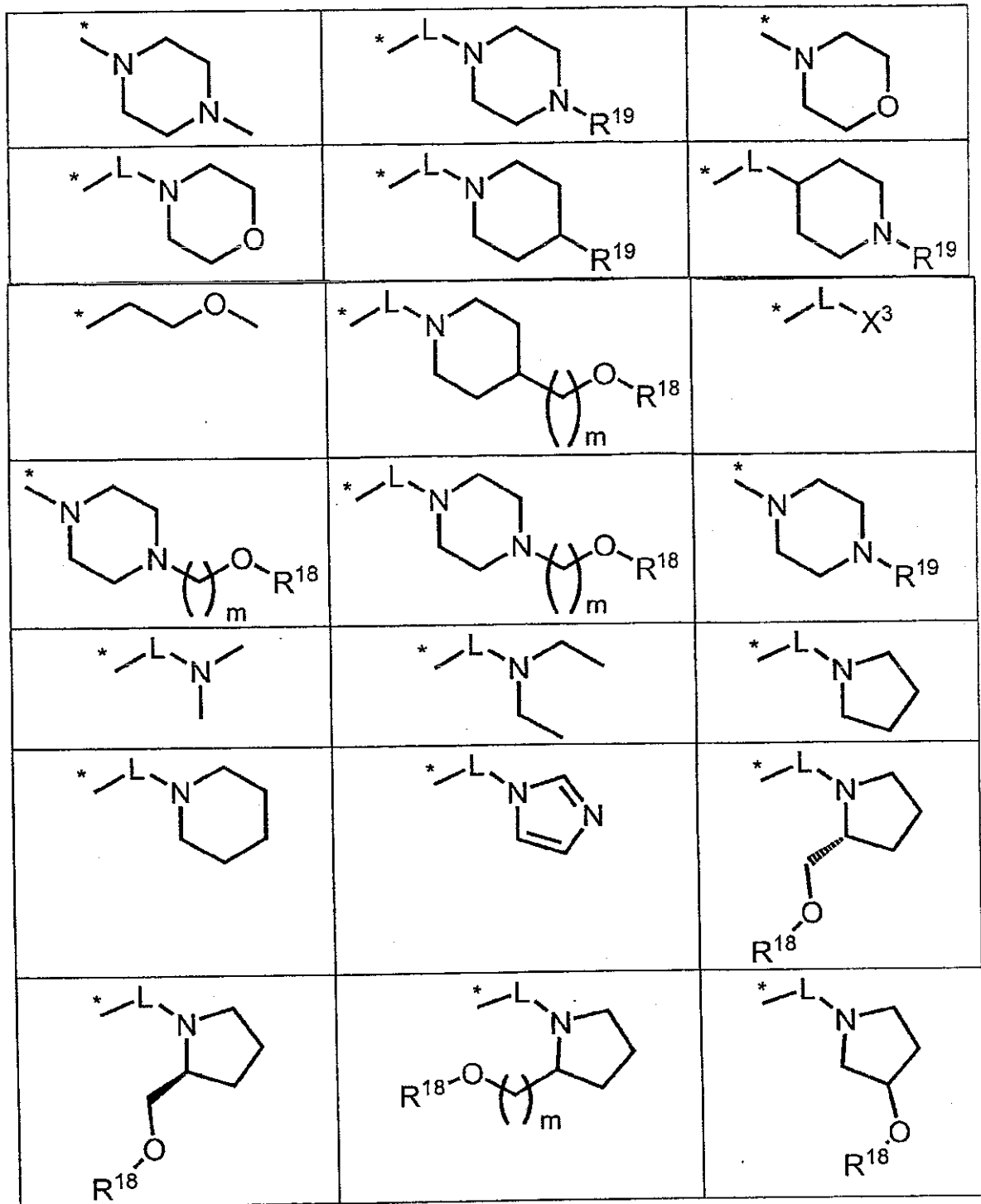
X² は、独立して、直接結合、-O-、-CH₂-、-OCO-、カルボニル、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸CO-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-、-NR⁸SO₂-又は-NR^{8a}-を表し；

20

【0016】

R¹⁶ は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-OCH₃、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ又は下記の基：

【化3】



10

20

30

40

(式中、

*は、結合点を示し；

mは、独立して、1～3の整数を表し；

Lは、存在しないか、あるいはアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン又はハテロアリーレンから選択される二価連結を表し、ここで、1又はそれより多くの(-CH₂-)基は、酸素又はNR⁹によって置換されもよく、そして、1又はそれより多くの炭素原子は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ-アルキルオキシ、ホスホノオキシ又はホスホノオキシアルキルから選択される1若しくはそれより多

50

$H_3) = CH_2$ 、 $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3)-C_4H_9$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$ 、 $-C(CH_3)_2-C_3H_7$ 、 $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-C_4H_8-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_4H_9$ 、 $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C_4H_8-C(CH_3)-C(CH_3)-C_4H_9$ 、 $-C_3H_6-C(CH_3)-C(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-C(CH_3)-C_2H_5$

を含む群から選択されてもよく；

10

【0020】

R' は、独立して、 H 、 $-CO_2R''$ 、 $-CONHR''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2NR''$ 、 $-NR''-CO$ -ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $NR''-SO_2$ -ハロアルキル、 $-NR''-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-NR''-CO$ -アルキル、 $-CN$ 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル又はヘテロアリールを表し；

R'' は、独立して、 H 、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はアミノアルキルを表し；

20

アルキレン基は、二価の直線状又は分岐の C_1-C_6 -アルキレン、好ましくは1~5個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖、直線状又は分岐の C_2-C_6 -アルケニレン、あるいは直線状又は分岐の C_2-C_6 -アルキニレン基を示し、それらは、1又はそれより多くの置換基 R' によって置換されてもよく；

【0021】

シクロアルキレン基は、3~8個の炭素原子、好ましくは4~8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、環中の1又はそれより多くの炭素原子は、基 E によって置換され得て、ここで、 E は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 又は NR'' （ここで、 R'' は上記で定義される通りである）であり；

ヘテロシクリレン基は、 O 、 N 及び S から選択される少なくとも1つの異種原子を含有する3~8員の二価の複素環式非芳香族基を示し、ここで、前記ヘテロシクリレン基は、別の非芳香族環に融合してもよく、又は1若しくはそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は上記で定義される通りである）によって置換されてもよく；

30

アリーレン基は、1又はそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は上記で定義した通りである）によって置換されてよく、あるいは別の芳香族環へ融合してもよい5~15個の炭素原子を有する芳香族二価基を示し；

ヘテロアリーレン基は、 O 、 N 及び S から選択される少なくとも1つの異種原子を含有する二価の5又は6員の複素環式基を示し、ここで、ヘテロシクリレン基は別の芳香族環に融合してもよく、又は1若しくはそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は、上記で定義される通りである）によって置換されてよく；

40

シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子、好ましくは4~8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、ここで、該環中の1又はそれより多くの炭素原子は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 又は NR'' （ここで、 R'' は上記で定義した通りである）である基 E によって置換され得て；該 C_3-C_8 -シクロアルキル残基は、 $-シクロ-C_3H_5$ 、 $-シクロ-C_4H_7$ 、 $-シクロ-C_5H_9$ 、 $-シクロ-C_6H_{11}$ 、 $-シクロ-C_7H_{13}$ 、 $-シクロ-C_8H_{15}$ 、モルホリン-4-イル、ピペラジニル、1-アルキルピペラジン-4-イルを含む基から選択されてもよく；

【0022】

アルコキシ基は、 O -アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり、該アルコキシ基は、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 t -ブトキシ又は

50

ペントキシ基であり；

アルキルチオ基は、S - アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ハロアルキル基は、1～5個のハロゲン原子によって置換されるアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；該ハロアルキル基は、好ましくは $-C(R^{10})_3$ 、 $-CR^{10}(R^{10'})_2$ 、 $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$ 、 $-C_2(R^{10})_5$ 、 $-CH_2-C(R^{10})_3$ 、 $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$ 、 $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$ 、 $-C_3(R^{10})_7$ 又は $-C_2H_4-C(R^{10})_3$ であり、ここで、 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 $R^{10''}$ は、F、Cl、Br 又は I、好ましくは F を表し；

ヒドロキシアルキル基は、HO - アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

10

【0023】

ハロアルキルオキシ基は、1～5個のハロゲン原子によって置換されるアルコキシ基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；該ハロアルキルオキシ基は、好ましくは $-OC(R^{10})_3$ 、 $-OCR^{10}(R^{10'})_2$ 、 $-OCR^{10}(R^{10'})R^{10''}$ 、 $-OC_2(R^{10})_5$ 、 $-OCH_2-C(R^{10})_3$ 、 $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$ 、 $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$ 、 $-OC_3(R^{10})_7$ 又は $-OC_2H_4-C(R^{10})_3$ であり、ここで、 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 $R^{10''}$ は、F、Cl、Br 又は I、好ましくは F を表し；

ヒドロキシアルキルアミノ基は、(HO - アルキル)₂ - N - 又は HO - アルキル - NH - 基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

20

アルキルアミノ基は、HN - アルキル又は N - ジアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ハロゲン基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

アリール基は、1又はそれより多くの置換基 R' によって置換し得る 5～15個の炭素原子を有する芳香族基を示し、R' は上記で定義される通りであり；該アリール基は、好ましくはフェニル基、 $-o-C_6H_4-R'$ 、 $-m-C_6H_4-R'$ 、 $-p-C_6H_4-R'$ 、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1 - アントラセニル又は 2 - アントラセニルであり；

【0024】

ヘテロアリール基は、O、N、S のような少なくとも 1 個の異種原子を含有する 5 又は 6 員の複素環式基を示す。この複素環式環は、別の芳香族環に融合することができる。例えば、この基は、チアジアゾール、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、イソチアジアゾール - 3 - イル、イソチアジアゾール - 4 - イル、イソチアジアゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 5 - オキサジアゾール - 4 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、イソチアジアゾール - 3 - イル、イソチアジアゾール - 4 - イル、イソチアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 5 - チアジアゾール - 3 - イル、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、

30

40

【0025】

1, 2, 5 - チアジアゾール - 4 - イル、4 - イミダゾリル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - フラニル、3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラニル、3 - ピラニル、4 - ピラニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、ピリド - 4 - イル、ピリド - 5 - イル、ピリド - 6 - イル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、2 - ピラジニル、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1H - テトラゾール - 2 - イル、1H - テトラゾール - 3 - イル、テトラゾリル、アクリジル、フェナジ

50

ニル、カルバゾリル、フェノキサジニル、インドリジン、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、7 - インドリル、1 - イソインドリル、3 - イソインドリル、4 - イソインドリル、5 - イソインドリル、6 - イソインドリル、7 - イソインドリル、2 - インドリニル、3 - インドリニル、4 - インドリニル、5 - インドリニル、6 - インドリニル、7 - インドリニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾフラザン、ベンゾチオフラザン、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 4 - イル、ベンゾトリアゾール - 5 - イル、ベンゾトリアゾール - 6 - イル、ベンゾトリアゾール - 7 - イル、ベンゾトリアジン、ベンゾ [b] チオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、シンノリン、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニル、プリン、フタラジン、プテリジン、チアテトラアザインデン、チアトリアザインデン、イソチアゾロピラジン、イソチアゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピリジン、イミダゾロトリアジン、トリアゾロトリアジン、トリアゾロピリジン、トリアゾロピラジン、トリアゾロピリミジン、トリアゾロピリダジン基から選択され得る。この複素環式基は、1 又はそれより多くの置換基 R ' によって置換され得て、ここで、R ' は上記で定義される通りであり；

10

ホスホノオキシ基は、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 又はその塩であり；

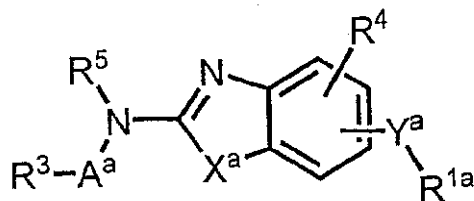
ホスホノオキシアルキル基は、 $-アルキル-O-P(=O)(OH)_2$ 基又はその塩を示し、アルキルは上記で定義される通りである。

20

【0026】

本発明はまた、一般式 (I a) ；

【化4】



式 (Ia)

30

[式中、

置換基 - Y^a - R^{1a} は、ベンザゾールの 5 又は 6 位に結合し；

X^a は、独立して、S、O、SO 又は SO₂ を表し；

Y^a は、独立して、S、NR²、SO 又は SO₂ を表し；

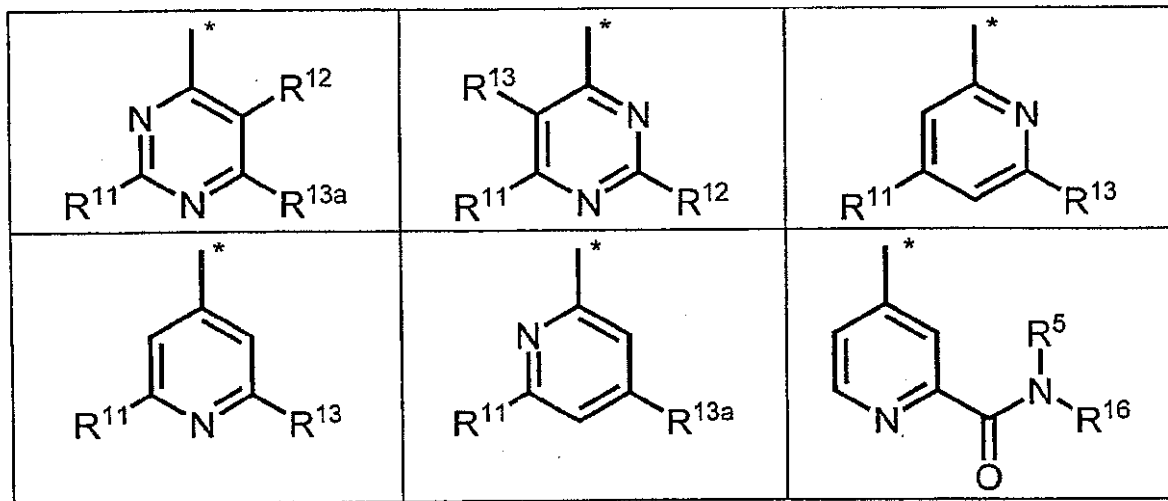
A^a は、独立して、CO -、CS -、SO -、SO₂ -、CO₂ -、CONR⁸ -、NR⁸CO -、NR⁸CONR⁹ -、NR⁸COO -、NR⁸NR⁹CO -、NR⁸OCO -、ONR⁸CO - 又は NR⁸SO₂ - を表し、ここで、は R³ への結合点を示し；

40

【0027】

R^{1a} は、独立して、下記の基：

【化5】



10

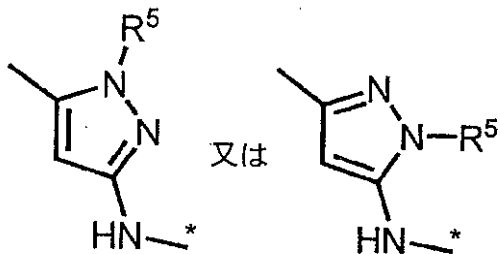
{ 式中、

* は、結合点を示し；

R¹¹ は、独立して、H、-NHR^{8a}、又は下記の基；

20

【化6】



30

(式中、* は、結合点を示す)

の1つを表し；

R^{13a} は、独立して、H、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、-NR^{8a}、R^{9a} 又は -X²R¹⁶ を表す }

の1つを表し；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^{6a}、R⁷、R⁸、R^{8a}、R⁹、R^{9a}、R¹²、R¹³、R¹⁶ 又は X² は、上記で定義される通りであり；

【0028】

アルキル基は、他に提示がなければ、直線状又は分岐の C₁-C₆-アルキル、好ましくは1~5個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖、直線状又は分岐の C₂-C₆-アルケニルあるいは直線状又は分岐の C₂-C₆-アルキニル基を示し、それは1又はそれより多くの置換基 R' によって置換され得て；

前記 C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル及び C₂-C₆-アルキニル残基は、-CH₃、-C₂H₅、-CH=CH₂、-C(CH₃)₂H、-C₃H₇、-CH(CH₃)₂、-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C(CH₃)₂-CH₃、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₃、-C(CH₃)₂-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-C₂H₅、-C(CH₃)₃、-C₅H₁₁、-C₆H₁₃、-C(R')₃、-C₂(R')₅、-CH₂-C(R')₃、-C₃(R')₇、-C₂H₄-C(R')₃、-C₂H₄-CH=CH₂、-CH=C

40

50

$H - C_2H_5$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH=CH_2$ 、 $-C_2H_4-C(CH_3)-C(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-C(CH_3)-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-C_3H_6-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)=C(CH_3)_2$ 、 $-C_3H_6-C(CH_3)-C(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-C(CH_3)-C(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C(CH_3)-C(CH_3)-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH-C(CH_3)-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(CH_3)-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-C(CH_3)-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-C(CH_3)-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-C(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_2-C(CH_3)-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-C(CH_3)-CH=CH_2$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH-C(CH_3)-C(CH_3)-C(CH_3)-CH_3$ 、 $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3)-C_4H_9$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$ 、 $-C(CH_3)_2-C_3H_7$ 、 $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-C_4H_8-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_4H_9$ 、 $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C_4H_8-C(CH_3)-C(CH_3)-C_4H_9$ 、 $-C_3H_6-C(CH_3)-C(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-C(CH_3)-C_2H_5$ を含む群から選択されてもよく；

【0029】

R' は、独立して、 H 、 $-CO_2R''$ 、 $-CONHR''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2NR''$ 、 $-NR''-CO$ -ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR''-SO_2$ -ハロアルキル、 $-NR''-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-NR''-CO$ -アルキル、 CN 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル又はヘテロアリールを表し；

R'' は、独立して、 H 、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はアミノアルキルを表し；

アルキレン基は、二価の直線状又は分岐の C_1-C_6 -アルキレン、好ましくは1~5個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖、直線状又は分岐の C_2-C_6 -アルケニレン、あるいは直線状又は分岐の C_2-C_6 -アルキニレン基を示し、それらは1又はそれより多くの置換基 R' によって置換されてもよく；

シクロアルキレン基は、3~8個の炭素原子、好ましくは4~8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、環中の1又はそれより多くの炭素原子は、基Eによって置換され得て、ここで、Eは、O、S、SO、 SO_2 、N又は NR'' （ここで、 R'' は上記で定義される通りである）であり；

【0030】

ヘテロシクリレン基は、O、N及びSから選択される少なくとも1つの異種原子を含有する3~8員の二価の複素環式非芳香族基を示し、ここで、前記ヘテロシクリレン基は、別の非芳香族環に融合してもよく、又は1若しくはそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は上記で定義される通りである）によって置換されてもよく；

アリーレン基は、1又はそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は上記で定義した通

りである)によって置換されてよく、あるいは別の芳香族環へ融合してもよい5~15個の炭素原子を有する芳香族二価基を示し;

ヘテロアリーレン基は、O、N及びSから選択される少なくとも1つの異種原子を含有する二価の5又は6員の複素環式基を示し、ここで、ヘテロシクリレン基は別の芳香族環に融合してもよく、又は1若しくはそれより多くの置換基R'(ここで、R'は、上記で定義される通りである)によって置換されてよく;

【0031】

シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子、好ましくは4~8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、ここで、該環中の1又はそれより多くの炭素原子は、O、S、SO、SO₂、N又はNR''(ここで、R''は上記で定義した通りである)である基Eによって置換され得て;該C₃-C₈-シクロアルキル残基は、-シクロ-C₃H₅、-シクロ-C₄H₇、-シクロ-C₅H₉、-シクロ-C₆H₁₁、-シクロ-C₇H₁₃、-シクロ-C₈H₁₅、モルホリン-4-イル、ピペラジニル、1-アルキルピペラジン-4-イルを含む基から選択されてもよく;

アルコキシ基は、O-アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり、該アルコキシ基は、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ又はペントキシ基であり;

アルキルチオ基は、S-アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり;

ハロアルキル基は、1~5個のハロゲン原子によって置換されるアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり;該ハロアルキル基は、好ましくは、-C(R¹⁰)₃、-CR¹⁰(R^{10'})₂、-CR¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-C₂(R¹⁰)₅、-CH₂-C(R¹⁰)₃、-CH₂-CR¹⁰(R^{10'})₂、-CH₂-CR¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-C₃(R¹⁰)₇又は-C₂H₄-C(R¹⁰)₃であり、ここで、R¹⁰、R^{10'}、R^{10''}は、F、Cl、Br又はI、好ましくはFを表し;

【0032】

ヒドロキシアルキル基は、HO-アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり;

ハロアルキルオキシ基は、1~5個のハロゲン原子によって置換されるアルコキシ基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり;該ハロアルキルオキシ基は、好ましくは-O C(R¹⁰)₃、-O C R¹⁰(R^{10'})₂、-O C R¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-O C₂(R¹⁰)₅、-O C H₂-C(R¹⁰)₃、-O C H₂-C R¹⁰(R^{10'})₂、-O C H₂-C R¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-O C₃(R¹⁰)₇又は-O C₂H₄-C(R¹⁰)₃であり、ここで、R¹⁰、R^{10'}、R^{10''}は、F、Cl、Br又はI、好ましくはFを表し;

ヒドロキシアルキルアミノ基は、(HO-アルキル)₂-N-又はHO-アルキル-NH基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり;

アルキルアミノ基は、HN-アルキル又はN-ジアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり;

ハロゲン基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり;

【0033】

アリール基は、1又はそれより多くの置換基R'によって置換し得る5~15個の炭素原子を有する芳香族基を示し、R'は上記で定義される通りであり;該アリール基は、好ましくはフェニル基、-o-C₆H₄-R'、-m-R₆H₄-R'、-p-C₆H₄-R'、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラセニル又は2-アントラセニルであり;

ヘテロアリール基は、O、N、Sのような少なくとも1個の異種原子を含有する5又は6員の複素環式基を示す]

で表される化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体あるいはそれらの立体異性体に関する。この複素環式環は、別の芳香族環に融合することができる。例えば、この基は、チアジアゾール、チアジアゾール-2-イル、チアジアゾール-4-イル、チアジアゾール-5-イル、イソチアジアゾール-3-イル、イソチアジアゾール-4-イル、イソチアジアゾール-5-イル、オ

10

20

30

40

50

キサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、イソキサゾール - 3 - イル、イソキサゾール - 4 - イル、イソキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 5 - オキサジアゾール - 4 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、1, 2, 5 - チアジアゾール - 3 - イル、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾール - 4 - イル、4 - イミダゾリル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、
【0034】

2 - フラニル、3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラニル、3 - ピラニル、4 - ピラニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、ピリド - 4 - イル、ピリド - 5 - イル、ピリド - 6 - イル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、2 - ピラジニル、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1H - テトラゾール - 2 - イル、1H - テトラゾール - 3 - イル、テトラゾリル、アクリジル、フェナジニル、カルバゾリル、フェノキサジニル、インドリジン、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、7 - インドリル、1 - イソインドリル、3 - イソインドリル、4 - イソインドリル、5 - イソインドリル、6 - イソインドリル、7 - イソインドリル、2 - インドリニル、3 - インドリニル、4 - インドリニル、5 - インドリニル、6 - インドリニル、7 - インドリニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾフラザン、ベンゾチオフラザン、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 4 - イル、ベンゾトリアゾール - 5 - イル、ベンゾトリアゾール - 6 - イル、ベンゾトリアゾール - 7 - イル、ベンゾトリアジン、ベンゾ [b] チオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、シンノリン、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニル、プリン、フタラジン、プテリジン、チアテトラアザインデン、チアトリアアザインデン、イソチアゾロピラジン、イソチアゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピリジン、イミダゾロトリアジン、トリアゾロトリアジン、トリアゾロピリジン、トリアゾロピラジン、トリアゾロピリミジン、トリアゾロピリダジン基から選択され得る。この複素環式基は、1又はそれより多くの置換基 R ' によって置換され得て、ここで、R ' は上記で定義される通りであり；

【0035】

ホスホノオキシ基は、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 又はその塩であり；

ホスホノオキシアルキル基は、 $-アルキル-O-P(=O)(OH)_2$ 基又はその塩を示し、アルキルは上記で定義される通りである。

【0036】

本発明はまた、一般式 (I I)

10

20

30

$H = CH - CH_2 - CH = CH_2$ 、 $-C(CH_3) = CH - CH = CH_2$ 、 $-CH = C(CH_3) - CH = CH_2$ 、 $-CH = CH - C(CH_3) = CH_2$ 、 $-CH_2 - CH = C(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3) = C(CH_3)_2$ 、 $-C_3H_6 - C - CH$ 、 $-C - C - C_3H_7$ 、 $-C_2H_4 - C - C - CH_3$ 、 $-CH_2 - C - C - C_2H_5$ 、 $-CH_2 - C - C - CH = CH_2$ 、 $-CH_2 - C - H = CH - C - CH$ 、 $-CH_2 - C - C - C - CH$ 、 $-C - C - CH = CH - CH_3$ 、 $-C - H = CH - C - C - CH_3$ 、 $-C - C - C - C - CH_3$ 、

【0039】

$-C - C - CH_2 - CH = CH_2$ 、 $-CH = CH - CH_2 - C - CH$ 、 $-C - C - CH_2 - C - CH$ 、 $-C(CH_3) = CH - CH = CH_2$ 、 $-CH = C(CH_3) - CH = CH_2$ 、 $-C - H = CH - C(CH_3) = CH_2$ 、 $-C(CH_3) = CH - C - CH$ 、 $-CH = C(CH_3) - C - CH$ 、 $-C - C - C(CH_3) = CH_2$ 、 $-C_3H_6 - CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4 - C - H(CH_3) - C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3) - C_4H_9$ 、 $-CH_2 - CH(CH_3) - C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3) - CH_2 - CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3) - CH(CH_3) - C_2H_5$ 、 $-CH_2 - CH(CH_3) - CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2 - C(CH_3)_2 - C_2H_5$ 、 $-C(CH_3)_2 - C_3H_7$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4 - C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3) - C(CH_3)_3$ 、 $-C_4H_8 - CH = CH_2$ 、 $-CH = CH - C_4H_9$ 、 $-C_3H_6 - CH = CH - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH = CH - C_3H_7$ 、 $-C_2H_4 - CH = CH - C_2H_5$ 、 $-CH_2 - C(CH_3) = C(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4 - CH = C(CH_3)_2$ 、 $-C_4H_8 - C - CH$ 、 $-C - C - C_4H_9$ 、 $-C_3H_6 - C - C - CH_3$ 、 $-CH_2 - C - C - C_3H_7$ 、 $-C_2H_4 - C - C - C_2H_5$ を含む群から選択されてもよく；

【0040】

R' は、独立して、 H 、 $-CO_2R''$ 、 $-CONHR''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2NR''$ 、 $-NR'' - CO$ - ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $NR'' - SO_2$ - ハロアルキル、 $-NR'' - SO_2$ - アルキル、 $-SO_2$ - アルキル、 $-NR'' - CO$ - アルキル、 $-CN$ 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル又はヘテロアリールを表し；

R'' は、独立して、 H 、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はアミノアルキルを表し；

アルキレン基は、二価の直線状又は分岐の $C_1 - C_6$ - アルキレン、好ましくは1～5個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖、直線状又は分岐の $C_2 - C_6$ アルケニレン、あるいは直線状又は分岐の $C_2 - C_6$ - アルキニレン基を示し、それらは、1又はそれより多くの置換基 R' によって置換されてもよく；

【0041】

シクロアルキレン基は、3～8個の炭素原子、好ましくは4～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、環中の1又はそれより多くの炭素原子は、基 E によって置換され得て、ここで、 E は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 又は NR'' （ここで、 R'' は上記で定義される通りである）であり；

ヘテロシクリレン基は、 O 、 N 及び S から選択される少なくとも1つの異種原子を含有する3～8員の二価の複素環式非芳香族基を示し、ここで、前記ヘテロシクリレン基は、別の非芳香族環に縮合してもよく、又は1若しくはそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は上記で定義される通りである）によって置換されてもよく；

アリーレン基は、1又はそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は上記で定義した通りである）によって置換されてよく、あるいは別の芳香族環へ縮合してもよい5～15個の炭素原子を有する芳香族二価基を示し；

ヘテロアリーレン基は、 O 、 N 及び S から選択される少なくとも1つの異種原子を含有する二価の5又は6員の複素環式基を示し、ここで、ヘテロシクリレン基は別の芳香族環に縮合してもよく、又は1若しくはそれより多くの置換基 R' （ここで、 R' は、上記で定義される通りである）によって置換されてよく；

10

20

30

40

50

【0042】

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子、好ましくは4～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、ここで、該環中の1又はそれより多くの炭素原子は、O、S、SO、SO₂、N又はNR' (ここで、R'は上記で定義した通りである)である基Eによって置換され得て；該C₃-C₈-シクロアルキル残基は、-シクロ-C₃H₅、-シクロ-C₄H₇、-シクロ-C₅H₉、-シクロ-C₆H₁₁、-シクロ-C₇H₁₃、-シクロ-C₈H₁₅、モルホリン-4-イル、ピペラジニル、1-アルキルピペラジン-4-イルを含む基から選択されてもよく；

アルコキシ基は、O-アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり、該アルコキシ基は、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ又はペントキシ基であり；

アルキルチオ基は、S-アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ハロアルキル基は、1～5個のハロゲン原子によって置換されるアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；該ハロアルキル基は、好ましくは、-C(R¹⁰)₃、-CR¹⁰(R^{10'})₂、-CR¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-C₂(R¹⁰)₅、-CH₂-C(R¹⁰)₃、-CH₂-CR¹⁰(R^{10'})₂、-CH₂-CR¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-C₃(R¹⁰)₇又は-C₂H₄-C(R¹⁰)₃であり、ここで、R¹⁰、R^{10'}、R^{10''}は、F、Cl、Br又はI、好ましくはFを表し；

【0043】

ヒドロキシアルキル基は、HO-アルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ハロアルキルオキシ基は、1～5個のハロゲン原子によって置換されるアルコキシ基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；該ハロアルキルオキシ基は、好ましくは-O C(R¹⁰)₃、-O C R¹⁰(R^{10'})₂、-O C R¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-O C₂(R¹⁰)₅、-O C H₂-C(R¹⁰)₃、-O C H₂-C R¹⁰(R^{10'})₂、-O C H₂-C R¹⁰(R^{10'})R^{10''}、-O C₃(R¹⁰)₇又は-O C₂H₄-C(R¹⁰)₃であり、ここで、R¹⁰、R^{10'}、R^{10''}は、F、Cl、Br又はI、好ましくはFを表し；

ヒドロキシアルキルアミノ基は、(HO-アルキル)₂-N-又はHO-アルキル-NH基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

アルキルアミノ基は、HN-アルキル又はN-ジアルキル基を示し、アルキル基は上記で定義される通りであり；

ハロゲン基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

アリール基は、1又はそれより多くの置換基R'によって置換し得る5～15個の炭素原子を有する芳香族基を示し、R'は上記で定義される通りであり；該アリール基は、好ましくはフェニル基、-o-C₆H₄-R'、-m-R₆H₄-R'、-p-C₆H₄-R'、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラセニル又は2-アントラセニルであり；

【0044】

ヘテロアリール基は、O、N、Sのような少なくとも1個の異種原子を含有する5-又は6-員の複素環式基を示す]

で表される化合物又はその塩若しくは生理機能的誘導体に関する。この複素環式環は、別の芳香族環に縮合することができる。例えば、この基は、チアジアゾール、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,5-オキサジアゾール-3-イル、1,2,5-オキサジアゾール-4-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、1,2,5-チアジアゾール-3-イル、

10

20

30

40

50

1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾール - 4 - イル、4 - イミダゾリル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - フラニル、3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラニル、3 - ピラニル、4 - ピラニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、ピリド - 4 - イル、ピリド - 5 - イル、ピリド - 6 - イル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、2 - ピラジニル、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1H - テトラゾール - 2 - イル、1H - テトラゾール - 3 - イル、テトラゾリル、アクリジル、フェナジニル、カルバゾリル、フェノキサジニル、インドリジン、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、7 - インドリル、1 - イソインドリル、3 - イソインドリル、4 - イソインドリル、5 - イソインドリル、6 - イソインドリル、7 - イソインドリル、2 - インドリニル、3 - インドリニル、4 - インドリニル、5 - インドリニル、6 - インドリニル、7 - インドリニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾフラザン、ベンゾチオフラザン、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 4 - イル、ベンゾトリアゾール - 5 - イル、

【 0 0 4 5 】

ベンゾトリアゾール - 6 - イル、ベンゾトリアゾール - 7 - イル、ベンゾトリアジン、ベンゾ [b] チオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、シンノリン、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニル、プリン、フタラジン、プテリジン、チアテトラアザインデン、チアトリアアザインデン、イソチアゾロピラジン、イソチアゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピリジン、イミダゾロトリアジン、トリアゾロトリアジン、トリアゾロピリジン、トリアゾロピラジン、トリアゾロピリミジン、トリアゾロピリダジン基から選択され得る。この複素環式基は、1又はそれより多くの置換基 R' によって置換され得て、ここで、R' は上記で定義される通りであり；

ホスホノオキシ基は、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 又はその塩であり；

ホスホノオキシアルキル基は、 $-アルキル-O-P(=O)(OH)_2$ 基又はその塩を示し、アルキルは上記で定義される通りである。

【 0 0 4 6 】

本発明はまた、遊離形体又は医薬として許容される塩及び生理機能的誘導体の形体である式 (I) の化合物、並びに医薬として許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 4 7 】

用語「生理機能的誘導体」は、本明細書中で使用するとき、それ自体医薬として活性ではないが、インビボにおいて、即ち、化合物が投与される患者においてそれらの医薬として活性な形体に転換する化合物を意味する。生理機能的誘導体の例は、本出願の下記に記載されるようなプロドラッグである。

【 0 0 4 8 】

本発明の化合物のプロドラッグは、限定されないが、インビボにおいて対応する活性なアルコールに転換されるエステル、インビボにおいて対応する活性な酸に転換されるエステル、インビボにおいて対応するアミンに転換されるイミン、インビボにおいて対応する活性なカルボニル誘導体に代謝されるイミン (例えば、アルデヒド又はケトン)、インビボにおいて活性なアミンに脱炭酸される 1 - カルボキシ - アミン、インビボにおいてホスファターゼによって活性なアルコールに脱リン酸化されるホスホリルオキシ化合物、そして、それぞれ対応する活性なアミン又は酸に代謝されるアミドを含む。

【 0 0 4 9 】

用語「立体異性体」は、本明細書中で使用するとき、R又はS立体配置であり得る少なくとも1つの立体中心を有する化合物を意味する。1を超える立体中心を有する化合物に

10

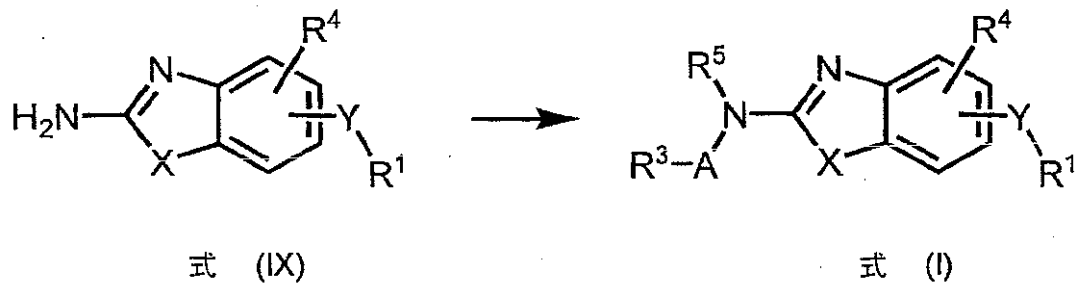
20

30

40

50

【化 9】



10

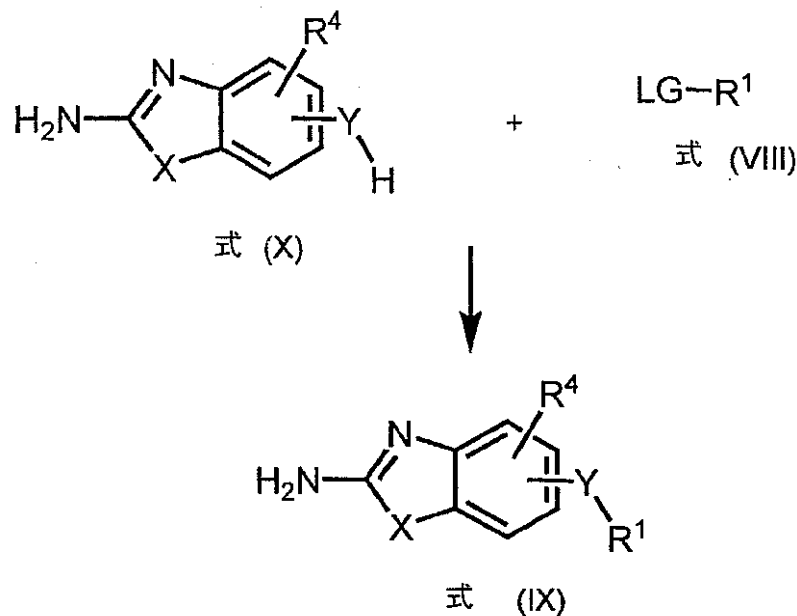
【0054】

式 (IX) の化合物は、式 (X) (ここで、 R^4 、 X 及び Y は、式 (I)、式 (Ia) 及び式 (II) に関して上記で定義した通りである) の化合物と式 (VIII) (ここで、 R^1 は、式 (I)、式 (Ia) 及び式 (II) において上記で定義した通りであり、そして、 LG は、 Cl 、 Br 及び I のような脱離基を含む) の化合物と反応させることによって合成することができる。求核置換又は白金触媒による架橋カップリングのいずれかは適用されてもよい。ベンザゾールの 2 - アミノ基の保護 (例えば、 Boc 保護) は必要であるかもしれない。 $Y = NR^2$ である場合、 R^2 は、 R^1 の添加前又は添加後に添加されてもよい。

20

【0055】

【化 10】



30

40

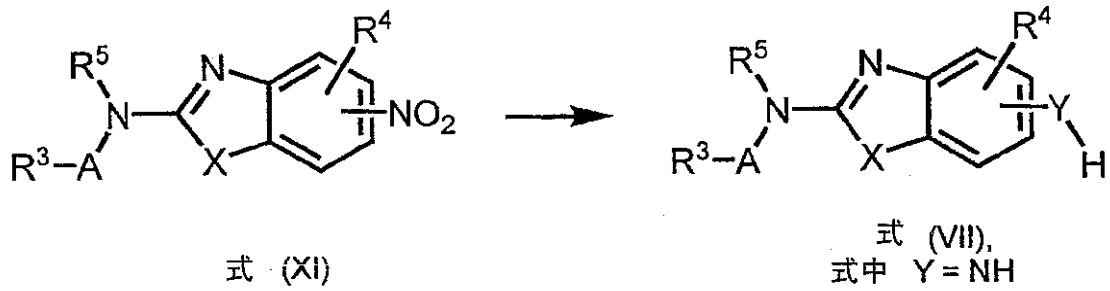
【0056】

式 (VII) (ここで、 $Y = NH$) の化合物は、式 (XI) (ここで、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 及び X は、式 (I)、式 (Ia) 及び式 (II) において上記で定義した通りである) の化合物の還元によって合成することができる。例えば、異種の不均一系接触水素化が適用されてもよい。

50

【 0 0 5 7 】

【 化 1 1 】



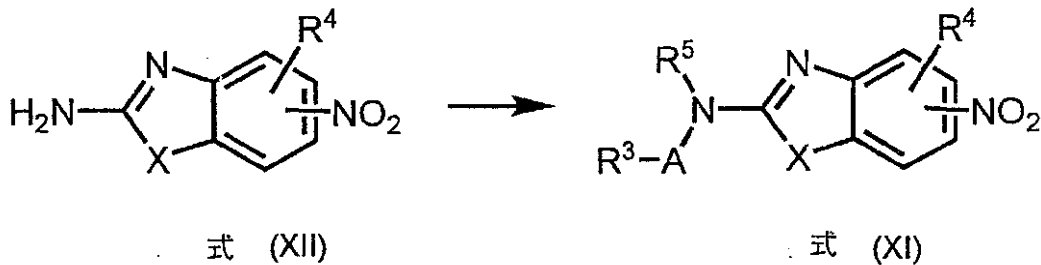
10

【 0 0 5 8 】

式 (X I) の化合物は、 R^5 を式 (X I I) (ここで、 R^4 及び X は、上記で定義される通りである) の化合物に添加し、その後、酸塩化物、カルボン酸、スルホン酸塩化物又はイソシアネートとの反応又はその逆反応によって合成することができる。

【 0 0 5 9 】

【 化 1 2 】

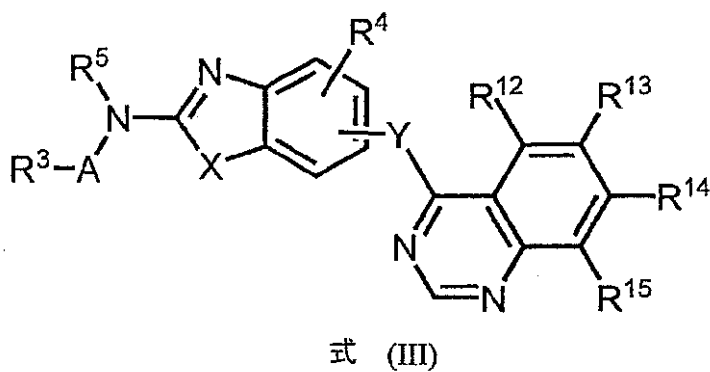


30

【 0 0 6 0 】

本発明の好ましい態様は、式 (I I I) :

【 化 1 3 】



40

(式中、

Y は、ベンザゾールの 5 又は 6 位で結合し ;

50

A、X、Y、R³、R⁴、R⁵、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵は、式(I)に関して上記で定義した通りである)
で表される化合物である。

【0061】

本発明の別の好ましい態様は、式(III)(ここで、R¹²及びR¹⁵は、Hであり、そして、R¹³及びR¹⁴は、独立して、置換されてもよいO-アルキルを表す)の化合物である。

【0062】

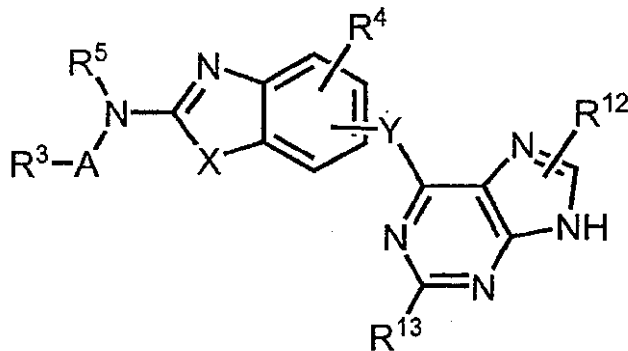
本発明のより好ましい態様は、式(III)(ここで、Xは、独立して、S又はOを表し；Yは、NHを表し；Aは、独立して、-CO-又はNHCO-を表し、はR³への結合点を表し；R³は、場合により、アリール又はヘテロアリール基で置換され、R⁵、R¹²及びR¹⁵は、Hであり；R¹³及びR¹⁴は、置換されてもよい-O-アルキルである)の化合物である。

10

【0063】

本発明の別の好ましい態様は、式(IV)：

【化14】



20

式(IV)

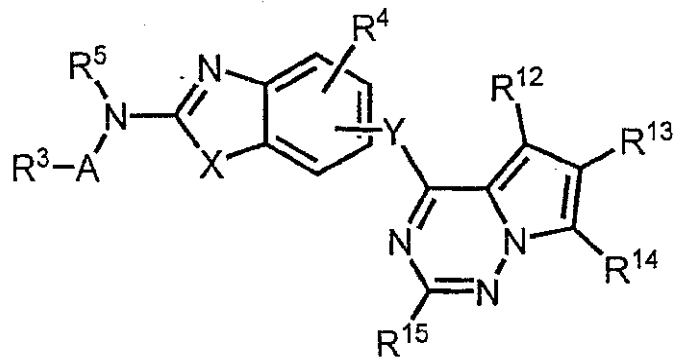
30

(式中、Yは、ベンザゾールの5又は6位で結合し；A、X、Y、R³、R⁴、R⁵、R¹²、R¹³は、式(I)に関して定義される通りである)
の化合物である。

【0064】

本発明の別の好ましい態様は、式(V)：

【化 1 5】



式 (V)

10

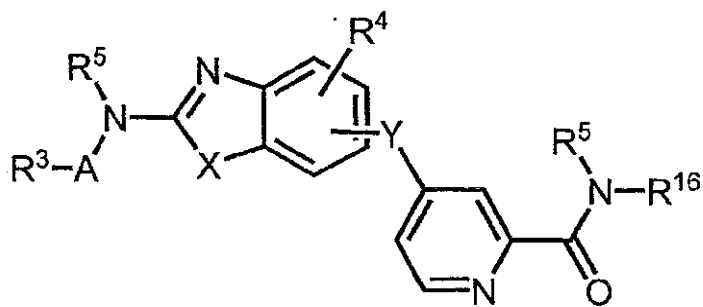
(式中、Yは、ベンザゾールの5又は6位で結合し；A、X、Y、R³、R⁴、R⁵、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵は、式(I)に関して定義される通りである)の化合物である。

【0065】

20

本発明の別の好ましい態様は、式(VI)：

【化 1 6】



式 (VI)

30

(式中、Yは、ベンザゾールの5又は6位で結合し；A、X、Y、R³、R⁴、R⁵、R¹⁶は、式(I)に関して定義される通りである)の化合物である。

【0066】

40

本発明の別の好ましい態様は、式(I)(ここで、Xは、Sを表し；Yは、NHを表し；Aは、-CO-を表し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式(I)(ここで、Xは、Sを表し；Yは、NHを表し；Aは、NHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

【0067】

本発明の別の好ましい態様において、式(I)(ここで、Xは、Oを表し；Yは、NHを表し；Aは、-CO-を表し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様において、式(I)(ここで、Xは、Oを表し；Yは、NHを表し；Aは、NHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R⁵は、Hを表す)の化

50

合物である。

【0068】

本発明の別の好ましい態様において、式(I) (ここで、Xは、Oを表し；Yは、NHを表し；Aは、-CO-を表し；R³は、場合により、置換されたアリール又はヘテロアリール基であり；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

【0069】

本発明のより好ましい態様は、式(III) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの5位に結合し、Xは、独立して、S又はOを表し；Yは、NHを表し；Aは、独立して、-CO-又はNHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R³は、場合により、置換されたアリール又はヘテロアリール基であり、R⁵、R¹²及びR¹⁵は、Hであり；R¹³及びR¹⁴は、置換されてもよい-O-アルキルである)の化合物である。

10

【0070】

本発明のより好ましい態様は、式(III) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの6位に結合し、Xは、独立して、S又はOを表し；Yは、NHを表し；Aは、独立して、-CO-又はNHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R³は、場合により、置換されたアリール又はヘテロアリール基であり、R⁵、R¹²及びR¹⁵は、Hであり；R¹³及びR¹⁴は、置換されてもよい-O-アルキルである)の化合物である。

【0071】

本発明のより好ましい態様は、式(III) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの5位に結合し、Xは、独立して、S又はOを表し；Yは、NHを表し；Aは、独立して、-CO-又はNHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R³は、場合により、置換されたフェニルであり、R⁵、R¹²及びR¹⁵は、Hであり；R¹³及びR¹⁴は、置換されてもよい-O-アルキルである)の化合物である。

20

【0072】

本発明のより好ましい態様は、式(III) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの6位に結合し、Xは、独立して、S又はOを表し；Yは、NHを表し；Aは、独立して、-CO-又はNHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R³は、場合により、置換されたフェニルアリールであり、R⁵、R¹²及びR¹⁵は、Hであり；R¹³及びR¹⁴は、置換されてもよい-O-アルキルである)の化合物である。

【0073】

本発明の別の好ましい態様は、式(I) (ここで、R³は、場合により、置換されたアリール又はヘテロアリール基である)の化合物である。

30

本発明の別の好ましい態様は、式(I) (ここで、R³は、場合により、置換されたフェニル基である)の化合物である。

【0074】

本発明の別の好ましい態様は、式(I) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの5位に結合する)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式(I) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの6位に結合する)の化合物である。

【0075】

本発明の別の好ましい態様は、式(III) (ここで、R³は、場合により、置換されたアリール又はヘテロアリール基である)の化合物である。

40

本発明の別の好ましい態様は、式(III) (ここで、R³は、場合により、置換されたフェニル基である)の化合物である。

【0076】

本発明の別の好ましい態様は、式(III) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの5位で結合する)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式(III) (ここで、-Y-R¹置換基は、ベンザゾールの6位で結合する)の化合物である。

【0077】

50

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I I) (ここで、Xは、Sを表し；Yは、NHを表し；Aは、-CO-を表し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I I) (ここで、Xは、Sを表し；Yは、NHを表し；Aは、NHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

【0078】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I I) (ここで、Xは、Oを表し；Yは、NHを表し；Aは、-CO-を表し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I I) (ここで、Xは、Oを表し；Yは、NHを表し；Aは、NHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

10

【0079】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I I) (ここで、Xは、Oを表し；Yは、NHを表し；Aは、-CO-を表し；R³は、場合により、置換したアリール又はヘテロアリール基であり；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I a) (ここで、X^aは、Sを表し；Y^aは、NHを表し；A^aは、-CO-を表し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

【0080】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I a) (ここで、X^aは、Sを表し；Y^aは、NHを表し；A^aは、NHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

20

【0081】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I a) (ここで、R³は、場合により、置換されたアリール又はヘテロアリール基である)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I a) (ここで、R³は、場合により、置換されたフェニル基である)の化合物である。

【0082】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I a) (ここで、-Y^a-R^{1a}置換基は、ベンザゾールの5位に結合する)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I a) (ここで、-Y^a-R^{1a}置換基は、ベンザゾールの6位に結合する)の化合物である。

30

【0083】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I) (ここで、X^bは、Sを表し；Y^bは、NHを表し；A^bは、-CO-を表し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I) (ここで、X^bは、Sを表し；Y^bは、NHを表し；A^bは、NHCO-を表し、はR³への結合点を示し；R⁵は、Hを表す)の化合物である。

【0084】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I) (ここで、R³は、場合により置換されたアリール又はヘテロアリール基である)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I) (ここで、R³は、場合により置換されたフェノール基である)の化合物である。

40

【0085】

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I) (ここで、-Y^b-置換基は、ベンザゾールの5位に結合する)の化合物である。

本発明の別の好ましい態様は、式 (I I) (ここで、-Y^b-置換基は、ベンザゾールの6位に結合する)の化合物である。

別の好ましい態様は、本発明の1又はそれより多くの本発明の化合物及び医薬として許容される担体又は希釈剤を含有する組成物である。

【0086】

50

本発明の化合物は、無機若しくは有機酸又は塩基と塩を形成することができる。医薬として許容される塩の例は、限定されないが、非毒性無機又は有機塩、例えば、酢酸から誘導される酢酸塩、アコニット酸から誘導されるアコニット酸塩、アスコルビン酸から誘導されるアスコルビン酸塩、安息香酸から誘導される安息香酸塩、桂皮酸から誘導される桂皮酸塩、クエン酸から誘導されるクエン酸塩、エンボ酸 (e m b o n i c a c i d) から誘導されるエンボ酸塩、ヘプタン酸から誘導されるエナント酸塩、ギ酸から誘導されるギ酸塩、フマル酸から誘導されるフマル酸塩、グルタミン酸から誘導されるグルタミン酸塩、グリコール酸から誘導されるグリコール酸塩、塩酸から誘導される塩化物、臭化水素酸から誘導される臭化物、乳酸から誘導される乳酸塩、マレイン酸から誘導されるマレイン酸塩、マロン酸から誘導されるマロン酸塩、マンデル酸から誘導されるマンデル酸塩、メタンスルホン酸から誘導されるメタンスルホン酸塩、ナルタリン - 2 - スルホン酸から誘導されるナルタリン - 2 - スルホン酸から誘導されるナフタリン - 2 - スルホン酸塩、硝酸から誘導される硝酸塩、過塩素酸から誘導される過塩素酸塩、リン酸から誘導されるリン酸塩、フタル酸から誘導されるフタル酸塩、サリチル酸から誘導されるサリチル酸塩、ソルビン酸から誘導されるソルビン酸塩、ステアリン酸から誘導されるステアリン酸塩、コハク酸から誘導されるコハク酸塩、硫酸から誘導される硫酸塩、酒石酸から誘導される酒石酸塩、p - トルエンスルホン酸から誘導されるトルエン - p - スルホン酸塩等を含む。

10

【 0 0 8 7 】

ホスホノキシ - 及びホスホノキシアルキル基の塩は、アルカリ金属イオン、例えば、ナトリウム又はカリウムを用いて形成したもの、又はアルカリ土類金属イオン、例えば、カルシウム又はマグネシウムを用いて形成したもの、あるいは亜鉛イオンを用いて形成したものであってもよい。

20

【 0 0 8 8 】

本発明の化合物のこのような塩は、無水であるか又は溶媒和されてもよい。このような塩は、当業者に既知の方法及び先行技術文献において記載される方法によって製造することができる。

【 0 0 8 9 】

シュウ酸から誘導されるシュウ酸塩のような他の塩は、医薬として許容されるとは考えられないが、本発明の化合物又はその医薬として許容される塩、あるいはその生理機能的誘導体又は立体異性体の製造に関する中間体として適切であり得る。

30

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物及びそれを用いて調製した薬剤は、一般的に、細胞増殖障害の治療、免疫学的疾患及び状態（例えば、炎症性疾患、神経免疫学疾患、自己免疫疾患等）の治療又は予防に有用である。

【 0 0 9 1 】

本発明の化合物は、悪性細胞増殖、例えば、全ての形体の固形腫瘍、白血病及びリンパ腫によって引き起こされる疾患の治療に有用である。したがって、本発明の化合物及びそれを用いて調製される薬剤は、一般的に、細胞活性化、細胞増殖、細胞生存、細胞分化、細胞周期、細胞成熟及び細胞死を制御するために、あるいは糖、脂質又はタンパク質代謝における変化のような代謝における全身の変化を誘導するために有用である。それらはまた、例えば、毒物、放射線、免疫治療、増殖欠陥、栄養失調、吸収不良、免疫制御異常、貧血等によって引き起こされるような細胞の枯渇又は破壊後の血液細胞増殖及び発生（造血効果）を含む細胞世代ポイエーシス (p o i e s i s) を指示し、あるいは組織発生及び分解の治療的制御、そして、細胞及び組織維持及び血液細胞ホメオスタシスを提要するために使用することができる。

40

【 0 0 9 2 】

これらの疾患及び状態は、限定されないが、血液としての癌（例えば、白血病、ミエローマ）、又はリンパ腫（例えば、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫）、又は固形腫瘍（例えば、乳房、前立腺、肝臓、肺、食道、胃、結腸直腸、泌尿生殖器、胃腸、皮膚、膵臓、

50

脳、子宮、結腸、頭部及び頸部、及び卵巣、メラノーマ、星状細胞腫、小細胞肺癌、神経膠腫、基底及び扁平細胞癌腫、カポジ肉腫及び骨肉腫のような肉腫)を含む。

【0093】

本発明の他の側面は、新規な医薬として活性な試薬として、特に1又は数種のキナーゼ及び/又はホスファターゼの阻害によって治癒又は軽減するための疾患の治療のための医薬組成物を調製するためのベンザゾール誘導体に関する。

【0094】

本発明の別のより好ましい態様において、本発明の化合物は、オーロラA、オーロラB、EGF-R、ERBB2、IGF1-R、PDGFR、FLT3、VEGF-R2、VEGF-R3、EPHB4、Tie2、FAK及びSRCのような1又はそれより多くのキナーゼの阻害による疾患の治療及び/又は予防のために使用されてもよい。

10

【0095】

本発明の化合物又はその医薬として許容される塩若しくは生理機能的誘導体又は立体異性体、必要であれば適切なアジュバント及び添加物と一緒に、ケラチノサイト及び/又はT細胞の過剰増殖によって特徴付けられる疾患、特に、炎症性障害及び免疫障害、好ましくは、アジソン病、円形脱毛症、強直性脊椎炎、溶血性貧血(溶血による貧血)、悪性貧血(悪性である貧血)、アフタ、アフタ性口内炎、関節炎、動脈硬化性障害、骨関節炎、関節リウマチ、アスペルミオゲネーゼ、気管支喘息、自己免疫喘息、自己免疫溶血、ベーチェット病、ベック病、炎症性腸疾患、パーキットリンパ腫、クローン病、脈絡膜炎、潰瘍性大腸炎、小児脂肪便症、クリオグロブリン血症、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、インスリン依存性I型糖尿病、若年性糖尿病、特発性尿崩症、インスリン依存性糖尿病、自己免疫性脱髄疾患、デュプイットラン拘縮、脳脊髄炎、脳脊髄炎アレルギー、水晶体過敏性内眼球炎、腸炎アレルギー、自己免疫腸疾病症候群、癩性結節性紅斑、特発性顔面麻痺、慢性疲労症候群、リウマチ熱、糸球体腎炎、グットバスター症候群、グレーブス病、ハンマン-リッチ病、ハシモト病、ハシモト甲状腺炎、突然聴力損失、感覚中枢性聴力損失、慢性肝炎、ホジキン病、ヘモグロビンウリア発作、性腺機能低下症、限局性回腸炎、虹彩炎、白血球減少症、白血病、播種性紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、皮膚紅斑性狼瘡、リンパ肉芽腫、伝染性単核球症、重症筋無力症、横断性脊髄炎、原発性特発性粘液水腫、ネフローゼ、交感性眼炎、精巣肉芽腫症、睪炎、天疱瘡、尋常性天疱瘡、結節性多発性動脈炎、慢性一次多発性動脈炎、多発性筋炎、急性多発性神経根炎、乾癬、紫斑病、壊疽性膿皮症、カーベン甲状腺炎、ライター症候群、サルコイドーシス、失調性硬化症、進行性全身性硬化症、強膜炎、硬皮症、多発性硬化症、播種性硬化症、後天性スペニック萎縮症、抗精子抗体に起因する不妊症、血小板減少症、特発性血小板減少紫斑病、胸腺腫、急性前部ブドウ膜炎、白斑、AIDSウイルス、HIVウイルス、SCIDウイルス及びエプスタイン-バーウイルス関連疾患、たとえばシェーグレン症候群、ウイルス(AIDS又はEBV)関連B細胞リンパ腫、リーシュマニア属のような寄生虫症、及び同種移植片移植後のウイルス感染のような免疫抑制疾患状態、AIDS、癌、慢性活性肝炎性糖尿病、トキシックショック症候群及び食中毒から成る群から選択される疾患の治療又は予防のための薬剤を製造するために使用される。

20

30

【0096】

本発明に係る「治療」は、疾患の完全若しくは部分的な治療、疾患の予防、あるいは疾患の軽減又は所定の疾患の進行の停止を意味することが意図される。

40

【0097】

本発明の化合物は、さらに、ヒト及び動物において原虫の蔓延によって引き起こされる疾患のために使用することができる。

本発明の化合物はまた、ウイルス感染又は例えば、ニューモシスティス・カリニによって引き起こされる他の感染のために使用することができる。

【0098】

さらに、本発明は、有効量の式(I)の化合物又はその医薬として許容される塩若しくは生理機能的誘導体あるいは立体異性体の投与を含む疾患の治療又は予防の方法に関する

50

。

【0099】

本発明に係る化合物及びそれらの医薬として許容される塩は、経腸又は非経口的使用を可能にし、そして、慣習的に医薬として無害の賦形剤及び添加物に加えて、有効服用量の少なくとも1つの本発明の化合物又はその塩を有効成分として含有する治療薬それ自体として、又は互いに若しくは医薬製剤の形体である混合物として、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに投与することができる。

【0100】

本発明に係る化合物を含有する薬剤の製造及びそれらの応用は、周知な調剤法に従って実行することができる。

治療における使用のための本発明に係る化合物は、加工されていない化合物の形体で投与してもよいが、その一方で、場合により、1以上のアジュバント、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤、及び/又は他の慣習的な製薬補助剤と一緒に、医薬組成物中の生理学的に許容される塩の形体で有効成分を導入することが好ましい。

【0101】

好ましい態様において、本発明は、1以上の医薬として許容される担体、及び場合により他の治療成分及び/又は予防成分と一緒に、本発明に係る化合物又はその医薬として許容される塩若しくは生理機能的誘導体又はそれらの立体異性体を含む薬剤を提供する。担体(又は複数)は、製剤の他の成分と相性がよく、その受領者に無害であるという意味において「許容され」なければならない。

【0102】

本発明の薬剤は、経口、直腸、気管支、鼻腔、局所、口腔、舌下、経皮、腔又は非経口(皮膚、皮下、筋内内、腹腔内、静脈内、動脈内、脳内、眼内注射又は輸液)投与に適するもの、あるいは粉末及び液体エアゾール投与を含む吸入又はガス注入による又は徐放システムによる投与に適する形体のものであってよい。徐放システムの適当な例は、本発明の化合物を含有する固形疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを含み、そのマトリックスは加工品の形体で、例えば、フィルム又はマイクロカプセルであってよい。

【0103】

本発明の化合物から薬剤を製造することに関して、医薬として許容される担体は、固体又は液体のいずれかであり得る。固形製剤は、粉末、錠剤、ピル、カプセル、カッシェ、坐剤及び分散可能な顆粒を含む。固体担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料として作用してもよい1以上の物質であることができる。

【0104】

粉末中に、担体は微粉碎された固体であって、これは微粉碎された有効成分との混合物中にある。錠剤中に、有効成分は適する割合で必要な結合容量を有する担体と混合され、所望の形態と大きさに圧縮される。適した担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、スターチ、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、低融点ロウ、カカオバター等である。用語「製造」は、担体含有又は不含で有効成分と関連する担体によって含有するカプセルを供給する担体としてカプセル化材料を用いる活性化合物の調査を含む。同様にカッシェ及びロゼンジも含まれる。錠剤、粉末、カプセル、ピル、カッシェ及びロゼンジを経口投与に適する固形で使用することができる。

【0105】

坐剤を製造するために、低融点ロウ、例えば脂肪酸グリセリド又はカカオバターの混合物を先ず融解し、有効成分をその中に均一に攪拌によって分散する。次いで、融解された均一な混合物を通常のサイズの型に注ぎ、冷却し、それによって固化する。腔投与に適する組成物を、有効成分に加えて当該技術分野において既知の適した担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレーとして提供してもよい。液剤は、溶液、懸濁液及びエマルジョン、例えば水又は水-プロピレングリコール溶

10

20

30

40

50

液を含む。例えば、非経口注射液剤をポリエチレングリコール水溶液中の溶液として調合することができる。

【0106】

本発明に係る化合物を非経口投与（例えば、注射、例えばボルス注射液又は連続注入による）のために調製し、そして単位投薬形でアンプル、前もって充填された注射器、少量の注入剤中に又は複数投薬の容器中に添加される保存剤と共に提供してもよい。組成物を油状又は水性ベヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルジョンとなし、調製剤、例えば懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤を含有してもよい。その代わりに、有効成分は、無菌固体の無菌単離によって又は使用前に適するベヒクル、例えば発熱性物質不含無菌水を溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形であってよい。

10

【0107】

経口使用に適する水溶液を、水中に有効成分を溶解し、所望に応じて適した着色剤、風味剤、安定化剤及び増粘剤を加えて製造することができる。経口使用に適した水性懸濁液を、微粉碎された有効成分を水中で粘性物質、例えば天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム又は他の周知の懸濁液と共に懸濁化することによって製造することができる。

【0108】

使用する少し前に、経口投与のために液体形体製剤に変えられることが意図される固形製剤も含まれる。このような液体形体は、溶液、懸濁液及びエマルジョンを含む。これらの製剤は、有効成分に加えて、着色剤、風味剤、安定化剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含有してもよい。

20

【0109】

本発明の特に好ましい態様において、薬剤は、局所的に適用される。これは、可能性のある副作用を低減し、必要な治療に影響を与える領域に制限する。

好ましくは、薬剤は、軟膏、ゲル、プラスター、エマルジョン、ローション、フォーム、混合した層又は両親媒性エマルジョン系（油/水-水/油の混合層）のクリーム、リポソーム、トランスファーゾーム、ペースト又は粉末の形体で調製される。

【0110】

軟膏及びクリームは、例えば、適した増粘剤及び/又はゲル化剤の添加とともに水性又は油性ベースを用いて調製してもよい。ローションは、水性又は油性ベースを用いて調製し、これは一般に1以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤又は着色剤を含有するであろう。

30

【0111】

口中への局所投与に適した組成物は、風味ベース、通常、ショ糖及びアカシア又はトラガント中に有効成分を含有するロゼンジ；不活性ベース、例えばゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアカシア中に有効成分を含有するパステル；及び、適した液体担体中に有効成分を含有する洗口剤を含む。

【0112】

溶液又は懸濁液を鼻腔に通常的手段、例えば、点滴器、ピペット又はスプレーによって直接に投与する。組成物は、単回又は複数回投薬形で供給される。点滴器又はピペットの後者の場合、これは前もって決った適当な量の溶液又は懸濁液を投与する患者に投与することによって達成してもよい。スプレーの場合、これは、例えば計量して噴霧するスプレーポンプによって達成してもよい。

40

【0113】

呼吸器官への投与はまた、エアゾール製剤によって達成されてもよく、このエアゾール中に有効成分を適した噴射剤、例えば、クロロフルオロカーボン（CFC）、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン又はジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適した期待で加圧パックして供給する。エアゾールはまた界面活性剤、例えばレシチンを通常含有してもよい。薬剤の投薬量は計量バルブの供給によって調節されてもよい。

50

【0114】

その代わりに、有効成分は、乾燥粉末の形で、例えば適した粉末ベース、例えばラクトース、スターチ、スターチ誘導体、例えば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（PVP）中の化合物の粉末混合物の形で供給してもよい。通常、粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成するであろう。粉末組成物は、単位投薬形の形で、例えばゼラチンのカプセル又はカードリッジ、又はプリスターパックの形で存在し、これから粉末を吸入器によって投与してもよい。

【0115】

呼吸器官への投与を意図する組成物（鼻腔用組成物を含む）中で、化合物は、一般的に、例えば5ミクロン又はそれ未満の大きさの小粒子サイズを有するであろう。このような粒子サイズは、当該技術分野において周知な手法、例えば微粒子化によって得られる。

10

【0116】

所望の場合、有効成分の持続放出を提供するのに適した組成物を使用してもよい。

医薬組成物は、単位投薬形であるのが好ましい。このような形体で、組成物は、有効成分の適した量を含む単位投薬形に再分割される。単位投薬形は、包装された製剤、製剤の別々の量を含む放送、例えば包装された錠剤、カプセル、及びバイアル又はアンブル中の粉末であり得る。単位投薬形はまた、カプセル、錠剤、カッシエ又はロゼンジそれ自体であるか又は包装された形体でこれらのいずれかの適数であり得る。経口投与用錠剤又はカプセル及び静脈内投与用液体及び連続注入剤が好ましい組成物である。

20

【0117】

製剤及び投与技術に関する更に詳しい説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, PA)の最新版中に見出される。

【0118】

医薬組成物はまた、2以上の本発明の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、また他の治療的に活性な物質を含むことができる。

このように、本発明の化合物は、1つの化合物を単独とした形体で、又は他の活性化化合物と併用して、例えば、前述の疾患の治療に関して既に既知の薬剤とともに使用することができ、それによって、後者の場合には、有利な付加的な増幅効果が気づかれる。

30

【0119】

医薬製剤を調製するために、医薬として不活性な無機又は有機賦形剤を使用することができる。ピル、錠剤、被覆した錠剤及び硬質ゼラチンカプセルを調製するために、例えば、ラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を使用することができる。軟質ゼラチンカプセル及び坐剤用の賦形剤は、例えば、油脂、ろう、半固体及び液体ポリオール、天然又は硬化油等である。溶液及びシロップの製造に適した賦形剤は、例えば、水、ショ糖、転化糖、グルコース、ポリオール等である。注射用溶液の製造のための適した賦形剤は、例えば、水、アルコール、グリセロール、ポリオール又は植物油である。

【0120】

服用は、幅広い制限内で変化し得て、各個人の場合において個々の状態に適合されるべきである。上記の使用に関して、適切な服用は、投与様式、治療される患者の状態及び期待される効果に依存して変化するであろう。しかしながら、一般的に、満足できる結果は、動物の体重1kg当り約1~100mg、好ましくは1~50mg/kgの服用率で達成される。より大きな哺乳同ぶう、例えば、ヒトに対して適した服用率は、約10mg~3g/日のオーダーで、慣用的には一度投与され、日に2~4回分割された服用で、又は持続放出の形体である。

40

【0121】

下記の実施例及び図面は、本発明の好ましい態様を示すのに含まれる。実施例に開示された技術は、本発明の実施に十分に機能するような本発明者らによって開示した代表的な技術に従い、つまり、その実施に好ましい様式である考えることができることを当業者は

50

承認すべきである。しかしながら、当業者は、本発明の開示に照らして、多くの変化が、添付した請求の範囲に記載された本発明の精神及び範囲から逸脱することなしに開示される特定の態様になされ得ることを承認する。引用した全ての参考文献は、本明細書中に参照により援用される。

【実施例】

【0122】

実施例

省略形：min、分；h、時間；r.t.、室温； R_t 、保持時間；、偽の；s、一重線；t、三重線；quint、五重線；br.、ブロード；J、カップリング定数；pTLC、調整用薄層クロマトグラフィー；DMAP、4-ジメチルアミノピリジン；IM、中間体。

10

【0123】

NMRスペクトル：Bruker Avance 300MHz。 ^1H NMRスペクトルは、300MHzで記録し、内部標準(CDCl_3 、 $\delta_{\text{H}} = 7.26$)としての残留溶媒ピークを用いた。

【0124】

分析用LC/ESI-MS：2xWaters 600 Multisolvant Delivery System。50 μL サンプルループ。カラム、Chromolith Speed ROD RP18e (Merck, Darmstadt)、50x4.6mm、2 μm のプレフィルター (Merck) を有する。溶離液A、 $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCO_2H ；溶離液B、MeCN。勾配、5%Bから100%B、5分以内；流速、3ml/分。エレクトロスプレー供給源を有するWaters LCZ単一四極子質量分析。MS法、MS8分PM-80-800-20V；陽イオン/陰イオン様式スキャン、m/z 80-800 (1秒)；キャピラリー、3.5kV；コーン電圧、20V；倍増電圧、400V；プローブ及び脱溶媒和気体温度、それぞれ120及び350。Waters 2487 Dual Absorbance Detector、254nmにセット。

20

【0125】

調製用HPLC-MS：調製用ポンプヘッドを有するWaters 600 Multisolvant Delivery System。2000 μl 又は5000 μl のサンプルループ。カラム、X-Terra RP18ガードカートリッジ 7 μm 、19x10mmを有するWaters X-Terra RP18、7 μm 、19x150mm；X-Terra RP18ガードカートリッジ 7 μm 、19x10mmを有する流速20ml/分又はYMC ODS-A、120、40x150mmで使用；流速50ml/分で使用。作製溶媒：MeCN- H_2O - HCO_2H 80:20:0.05 (v:v:v)。溶離液A、 $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCO_2H ；溶離液B、MeCN。異なる直性勾配、5~100%溶離液B、サンプルに適用。注入容積：500 μl -2000 μl 、サンプルによる。エレクトロスプレー供給源を有するWaters ZQ単一四極子質量分析。陽イオン又は陰イオン様式スキャンニング、m/z 80-800 (1秒)；キャピラリー、3.5kV又は3.0kV；コーン電圧、20V；倍増電圧、400V；プローブ及び脱溶媒和気体温度、それぞれ120及び350。質量誘発による分画回収を有するWaters Fraction Collector II。Waters 996光ダイオードアレイ検出器。

30

40

【0126】

中間体の合成

中間体1：N-(6-アミノベンゾキサゾール-2-イル)ベンズアミド

工程1 テトラヒドロフラン(3mL)中の臭化シアン(3.50g、33mmol；注意：毒性が高い、廃棄物処理：過剰のNaOClの臭化シアンの塩基性水溶液への添加)の溶液は、テトラヒドロフラン(20mL)中の2-アミノ-5-ニトロフェノール(4.62g、30mmol)に添加した。室温で1日攪拌後、沈殿が形成し、水(5mL

50

)の添加によって溶解させた。室温でさらに3日間攪拌後、水(10 mL)を添加し、混合物が塩基性になるまでNaOHを添加した。テトラヒドロフランを真空中で除去し、残った水層中で形成した沈殿物をろ過によって分別し、水で洗浄し、メタノール(100 mL)から再結晶した。母液の更なる分別の結晶に応じて、全量3.80 g(21.2 mmol、71%)の2-アミノ-6-ニトロベンゾキサゾールを茶色の固形物として得た。LC/ESI-MS: $m/z = 180 [M+H]^+$; $m/z = 178 [M-H]^-$; $R_f = 2.52$ 分。

【0127】

工程2 塩化ベンゾイル(1.17 mL、10.0 mmol)をピリジン(10 mL)中の2-アミノ-6-ニトロベンゾキサゾール(1.50 g、8.37 mmol)の懸濁液に添加した。80 で24時間攪拌後、この溶液を水(250 mL)中に注いだ。混合物を室温で一晩攪拌し、得られた沈殿物をろ過によって分別した。N-(6-ニトロベンゾキサゾール-2-イル)ベンズアミド(2.08 g、7.32 mmol、88%)を黄色の固形物として得た。LC/ESI-MS: $m/z = 284 [M+H]^+$; $m/z = 282 [M-H]^-$; $R_f = 3.13$ 分。

10

【0128】

工程3 ジメチルホルムアミド(60 mL)中のN-(6-ニトロベンゾキサゾール-2-イル)ベンズアミド(2.03 g、7.17 mmol)の溶液に、炭素上のパラジウム(1.52 g、10% Pd、1.43 mmol Pd)を添加し、空気を水素(1パール)で置換した。混合物を60 で2時間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。パラジウムをセライトのパッドを通してろ過により除去した。20 mLまで濃縮後、水を添加し、得られた沈殿物をろ過によって分別して、N-(6-アミノベンゾキサゾール-2-イル)ベンズアミド(0.823 g、3.25 mmol、45%)を茶色の固形物として得た。LC/ESI-MS: $m/z = 254 [M+H]^+$; $m/z = 252 [M-H]^-$; $R_f = 1.92$ 分。

20

【0129】

中間体2: N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド

工程1 ピリジン(20 mL)中の2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾール(Sigma Aldrich、2.93 g、15 mmol)の懸濁液に、塩化ベンゾイル(1.74 mL、15 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌後、追加の塩化ベンゾイル(1.74 mL、15 mmol)を添加し、混合物を60 で攪拌した。反応が完了した後、混合物を水(250 mL)に注ぎ、室温で一晩攪拌した。得られた沈殿物の分別によって、N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド(3.87 g、12.9 mmol、86%)を黄色の固形物として得た。LC/ESI-MS: $m/z = 300 [M+H]^+$; $m/z = 298 [M-H]^-$; $R_f = 3.93$ 分。

30

【0130】

工程2 N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド(3.77 g、12.6 mmol)、炭素上のパラジウム(2 g、10% Pd、1.88 mmol Pd)、ギ酸ジメチル(80 mL)及び酢酸エチル(20 mL)の混合物を60 で2時間水素化(1パール)した。パラジウムをセライトのパッドを通してろ過により除去した。20 mLまで濃縮後、水を添加して、得られた沈殿物をろ過により分別して、N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(3.15 g、11.7 mmol、93%)を灰色の固形物として得た。LC/ESI-MS: $m/z = 270 [M+H]^+$; $m/z = 268 [M-H]^-$; $R_f = 2.27$ 分。

40

【0131】

中間体3: N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)イソニコチンアミド

工程1 2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾール(Sigma Aldrich、1.95 g、10 mmol)及びピリジン(40 mL)の混合物に、塩化ベンゾイル(2.1 mL、18 mmol)を添加した。80 で5時間攪拌後、水(10 mL)を添加した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、メタノール(30 mL)及び水(50 mL

50

)を添加した。沈殿したN-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)-イソニコチンアミドをろ過によって分別した。粗生成物はジメチルホルムアミド中に採取し、メタノール及び水の添加によって再度沈殿した(2.53 g、8.42 mmol、84%)。LC/ESI-MS: m/z = 301 [M+H]⁺; m/z = 299 [M-H]⁻; R_f = 3.48分。

【0132】

工程2 N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)イソニコチンアミド(2.42 g、8.04 mmol)を酢酸エチル(150 mL)に懸濁させ、溶解が起こるまでジメチルホルムアミドを添加した。炭素上のパラジウム(4.25 g、10% Pd、4 mmol Pd)の添加後、この混合物は、反応が完了するまで、60 で水素化(1パール)された。パラジウムは、セライトのパッドを通してろ過により取り除かれ、溶媒を蒸発させた。全量を少量のメタノールに採取し、水の添加によって沈殿が生じ、N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)イソニコチンアミド(1.73 g、6.4 mmol、80%)を得た。LC/ESI-MS: m/z = 271 [M+H]⁺; m/z = 269 [M-H]⁻; R_f = 1.43分。

10

【0133】

中間体4: N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ニコチンアミド

工程1 2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾール(0.976 g、5 mmol)塩化ニコチノイル・塩酸塩(1.07 g、6 mmol)、トリエチルアミン(1.9 mL、13.8 mmol)、DMA P(触媒量)及びジオキサン(50 mL)の混合物を7時間還流温度まで加熱した。塩化ニコチノイル塩酸塩(0.89 g、5 mmol)及びトリエチルアミン(1.8 mL、12.5 mmol)の添加後、加熱を5時間続けた。室温まで冷却後、沈殿物をろ過によって分別した。固形物を沸騰したメタノール(25 mL)を用いて処理し、可溶性の不純物を除去した。これにより、N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)ニコチンアミド(1.36 g、4.53 mmol、91%)を得た。LC/ESI-MS: m/z = 301 [M+H]⁺; m/z = 299 [M-H]⁻; R_f = 3.54分。

20

【0134】

工程2 N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)ニコチンアミド(0.50 g、1.67 mmol)を加温することによってジメチルスルホキシド(50 mL)に溶解させた。炭素上のパラジウム(0.089 g、10% Pd、0.08 mmol Pd)の添加後、混合物を80 で5.5時間水素化した。パラジウムをシリカのパッドを通して熱したろ過によって除去した。溶媒を除去後、N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ニコチンアミド(0.45 g、1.67 mmol、100%)を茶色味を帯びた固形物として得た。LC/ESI-MS: m/z = 271 [M+H]⁺; m/z = 269 [M-H]⁻; R_f = 1.67分。

30

【0135】

中間体5: N-(5-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド

工程1 チオシアン酸アンモニウム(8.55 g、112.5 mmol)をアセトン(80 mL)中に溶解させ、塩化アセチル(8.83 g、112.5 mmol)を滴下して添加した。室温で1時間攪拌後、固形物をろ過により取り出し、ろ過物をアセトン(45 mL)中の2-フルオロ-5-ニトロアニリンの溶液に添加した。混合物を6時間還流し、次に、この溶液を濃縮して、室温で一晩保存した。沈殿した1-アセチル-3-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)チオウレアをろ過により取り出し、アセトンで洗浄し、乾燥させた。母液を濃縮し、アセトンから再結晶させ、別のバッチの生産物を得た。全量12.55 g(48.8 mmol、43%)の灰色の固形物を得た。LC/ESI-MS: m/z = 258 [M+H]⁺; R_f = 3.42分。

40

【0136】

工程2 メタノール(400 mL)中の1-アセチル-3-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)チオウレア(9.63 g、37.4 mmol)の溶液は、メタノール(10

50

0 mL) 中のメタン酸ナトリウム (濃度、0.5 mol/L) の溶液に素早く注いだ。溶液を攪拌することなしに一晩保存した。沈殿した 2 - アミノ - 5 - ニトロベンゾチアゾールをろ過により取り出し、メタノールで洗浄し、乾燥させた (黄色の結晶、6.87 g、35.2 mmol、94%)。LC/ESI-MS: m/z = 196 [M+H]⁺; m/z = 194 [M-H]⁻; R_f = 2.71 分。

【0137】

工程 3 2 - アミノ - 5 - ニトロベンゾチアゾール (1.52 g、7.8 mmol)、塩化ベンゾイル (1.36 mL、11.7 mmol) 及びピリジン (15 mL) の混合物を 24 時間 60 で加熱した。混合物を水 (250 mL) に注ぎ、得られた沈殿物をろ過によって分別し、N - (5 - ニトロベンゾチアゾール - 2 - イル) ベンズアミドを黄色の固形物として得た (1.83 g、6.12 mmol、78%)。

10

【0138】

工程 4 ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の N - (5 - ニトロベンゾチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (1.79 g、6.00 mmol) 及び炭素上のパラジウム (0.95 g、10% Pd、0.9 mmol Pd) の混合物を 2 時間 100 で水素化 (1 パール) した。パラジウムをセライトのパッドを通してろ過により除去し、ろ過物を少量に濃縮した。水 (200 mL) の添加に応じて、沈殿物が形成し、ろ過により分別した。N - (5 - アミノベンゾチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (1.39 g、5.14 mmol、86%) が灰色の固形物として得られた。LC/ESI-MS: m/z = 300 [M+H]⁺; m/z = 298 [M-H]⁻; R_f = 4.2 分。

20

【0139】

中間体 7 : 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ] キナゾリン

工程 1 ジメチルホルムアミド (25 mL) 中のメチルバニレート (7.29 g、40 mmol) の溶液に炭酸カリウム (8.29 g、60 mmol) 及び臭化ベンジル (5.26 mL、44 mmol) を添加した。この混合物を 3 時間 100 に加熱した。室温まで冷却後、水を添加し、生成物を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥後、溶媒を除去して、4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンゾエート (10.8 g、39.7 mmol、99%) を灰色の固形物として得た。さらに精製することなく使用した。LC/ESI-MS: m/z = 273 [M+H]⁺; R_f = 3.82 分。

30

【0140】

工程 2 米国 02/00260052A1、51 頁、参考実施例 15 に記載されるようにメチル 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンゾエート (10.9 g、40.0 mmol) をメチル 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾエート (11.6 g、36.6 mmol、91%) に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 318 [M+H]⁺; R_f = 3.85 分。

【0141】

工程 3 アルゴンで満たした 1 l のシュリンク・フラスコ中にメチル 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾエート (11.60 g、36.6 mmol) 及び炭素上のパラジウム (1.17 g、10% Pd、1.1 mmol Pd) を合わせ、テトラヒドロフラン (250 mL) を添加した。アルゴンを水素 (1 パール) で置換し、この混合物を反応が完了するまで室温で激しく攪拌した。パラジウムをセライトのパッドを通してろ過によって分別し、溶媒を除去して、メチル 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾエートを得た (6.56 g、36.0 mmol、98%)。さらに精製することなしに使用した。LC/ESI-MS: m/z = 166 [M - CH₄O + H]⁺; R_f = 2.17 分。

40

【0142】

工程 4 ホルムアミド (29 mL)、ギ酸アンモニウム (3.41 g、54 mmol) 及びメチル 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾエート (6.56 g、36

50

. 0 mmol) の混合物を 4 時間 140 に加熱した。室温まで冷却後、水 (75 mL) を添加した。1 時間攪拌後、沈殿した 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オンをろ過により取り出し、水で洗浄し、乾燥させた (灰色の固形物、5.86 g、30.5 mmol、85%)。LC/ESI-MS: m/z = 193 [M + H]⁺; m/z = 191 [M - H]⁻; R_f = 1.53 分。

【0143】

工程 5 ピリジン (4.9 mL、61 mmol) 中の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン (5.86 g、30.5 mmol) 及び無水酢酸 (21.5 mL、229 mmol) の混合物を 4 時間 100 に加熱した。室温まで冷却後、氷水 (200 mL) を添加し、混合物を 1 時間激しく攪拌した。沈殿した 7 - アセトキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オンをろ過により取り出し、水で洗浄し、乾燥させた (灰色の固形物、6.64 g、28.3 mmol、93%)。LC/ESI-MS: m/z = 235 [M + H]⁺; m/z = 233 [M - H]⁻; R_f = 2.88 分。WO04/043472、32 頁も比較されたい。

10

【0144】

工程 6 WO04/043472、32 頁に記載されるように 7 - アセトキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン (2.34 g、10.0 mmol) を 4 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキナゾリンに転換した (1.22 g、5.79 mmol、58%)。LC/ESI-MS: m/z = 211 [M (³⁵Cl) + H]⁺; m/z = 209 [M (³⁵Cl) - H]⁻; R_f = 2.45 分。

20

【0145】

工程 7 ジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレート (0.478 g、2.08 mmol) を室温で、ジクロロメタン (20 mL) 中の 4 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキナゾリン (0.350 g、1.66 mmol)、3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オール (中間体 9、0.276 g、1.74 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.544 g、2.08 mmol) の混合物に分割して添加した。必要に応じて、アルコールをさらに添加した。2 時間攪拌後、この溶液を 10 mL まで濃縮し、シリカに積層し、クロマトグラフィー (勾配、ジクロロメタンからジクロロメタン:メタノール = 3:2、1 時間以内) を行い、4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ]キナゾリン (茶色味を帯びた固形物、0.431 g、1.23 mmol、74%) を得た。LC/ESI-MS: m/z = 351 [M (³⁵Cl) + H]⁺; R_f = 1.88 分。WO04/043472、32 頁も比較されたい。

30

【0146】

中間体 8 : 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ]キナゾリン

工程 1 中間体 7、工程 1 の調製に類似して、メチルイソバニレート (2.73 g、15 mmol) をメチル 3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシベンゾエート (3.91 g、14.4 mmol、96%) に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 273 [M + H]⁺; R_f = 3.90 分。

40

【0147】

工程 2 中間体 7、工程 2 の調製に類似して、メチル 3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシベンゾエート (2.83 g、10.4 mmol) をメチル 5 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾエート (3.08 g、9.71 mmol、94%) に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 318 [M + H]⁺; R_f = 4.00 分。

【0148】

工程 3 中間体 7、工程 3 の調製に類似して、メチル 5 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾエート (4.11 g、13.0 mmol) をメチル 2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾエート (2.56 g、13.0 mmol、100%) に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 166 [M - CH₄O + H]⁺; R_f = 1.9

50

5分。

【0149】

工程4 中間体7、工程4の調製に類似して、2-アミノ-5-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾエート(2.56g、13.9mmol)を6-ヒドロキシ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン(1.91g、9.94mmol、76%)に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 193 [M+H]⁺; m/z = 191 [M-H]⁻; R_f = 1.77分。

【0150】

工程5 中間体7、工程5の調製に類似して、6-ヒドロキシ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン(1.90g、9.86mmol)を6-アセトキシ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン(2.22g、9.48mmol、96%)に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 235 [M+H]⁺; m/z = 233 [M-H]⁻; R_f = 2.20分。

10

【0151】

工程6 中間体7、工程6の調製に類似して、6-アセトキシ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン(0.469g、2.00mmol)を4-クロロ-6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン(0.398g、1.89mmol、95%)に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 211 [M(³⁵Cl)+H]⁺; m/z = 209 [M(³⁵Cl)-H]⁻; R_f = 2.40分。

20

【0152】

工程7 中間体7、工程7の調製に類似して、4-クロロ-6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン(0.373g、1.77mmol)を4-クロロ-7-メトキシ-6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(0.451g、1.29mmol、73%)に転換した。LC/ESI-MS: m/z = 351 [M(³⁵Cl)+H]⁺; R_f = 1.82分。

【0153】

中間体9: 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロパン-1-オール

1-メチルピペラジン(6.99mL、63mmol)をトルエン(30mL)に溶解した。3-プロモプロパノール(2.62mL、30mmol)を徐々に添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。80℃で2時間加熱し、室温まで冷却後、混合物をろ過し、ろ過ケーキをトルエンを用いて十分に洗浄した。溶媒を除去後、残渣を蒸留(b.p. 180/2mmbar)に供し、無色の油状物を得た(4.08g、25.8mmol、86%)。¹H NMR(CDCl₃): δ = 1.70 (quint, J = 5.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.35-2.6 (m, 8H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.09 (s, br., 1H)。

30

【0154】

中間体10: 2-クロロ-4-(4-メチルピペラジニル-イル)ピリミジン

エタノール(13mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(0.967g、6.49mmol)、1-メチルピペラジン(0.65g、6.40mmol)、及びエチルジソプロピルアミン(2.8mL、16.22mmol)の混合物を-10℃で2時間、その後、室温で一晩攪拌した。混合物をH₂O/ブライン(3:1; 100mL)とクロロホルム(3×70mL)で分割した。合わせた有機層をブライン(50mL)で一度洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒を除去して、パール-ベージュ色の固形物を得た。それを酢酸エチル/超音波で洗浄し、所望の生産物を無色の粉末として得て、さらにEt₂Oで洗浄した。付加的な生産物は、洗浄溶液の分別結晶により得た。全量0.741g(3.48mmol、54%)の2-クロロ-4-(4-メチルピペラジニル-イル)ピリミジンを得た。LC/ESI-MS: m/z = 213 [M(³⁵Cl)+H]⁺; R_f = 0.5分。

40

【0155】

50

中間体 11 : (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチルピラゾール - 3 - イル) アミン

エタノール (13 mL) 中の 2, 4 - ジクロロピリミジン (0.967 g、6.49 mmol)、3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール (0.63 g、6.40 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (2.8 mL、16.22 mmol) の混合物を -10 で 2 時間、その後、室温で一晩、最後の 50 で 3.5 時間攪拌した。この混合物を全体積が約 10 mL になるまで濃縮した。ジエチルエーテルを繰り返して添加して、(2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチルピラゾール - 3 - イル) アミン (0.258 g、1.23 mmol、19%) を無色の結晶として得た。LC/ESI-MS : m/z = 210 [M(³⁵Cl) + H]⁺; m/z = 208 [M(³⁵Cl) - H]⁻; R_f = 2.30 分

10

【0156】

中間体 12 : N⁶ - {6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キナゾリン - 4 - イル} - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン塩酸塩
中間体 7 (0.285 mmol) 及びベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (47 mg、0.285 mmol) をブタノール (5 mL) に溶解した。ジオキサン中の HCl (0.214 mL、4 M 溶液) を添加した。反応を 100 で 6 時間後に止めた。得られた沈殿物をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、真空中で乾燥させた (収率 97%)。LC/ESI-MS : m/z = 480 [M + H]⁺。

【0157】

中間体 13 : N⁵ - {6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キナゾリン - 4 - イル} - ベンゾチアゾール - 2, 5 - ジアミン塩酸塩
中間体 7 (0.285 mmol) 及びベンゾチアゾール - 2, 5 - ジアミン (47 mg、0.285 mmol) をブタノール (5 mL) に溶解した。ジオキサン中の HCl (0.214 mL、4 M 溶液) を添加した。反応を 100 で 6 時間後に止めた。得られた沈殿物をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、真空中で乾燥させた (収率 97%)。LC/ESI-MS : m/z = 480 [M + H]⁺。

20

【0158】

中間体 14 : 1 - [6 - (6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - ウレア
4, 6 - ジクロロピリミジン (180 mg、1.21 mmol)、ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (200 mg、1.21 mmol)、ヨウ化ナトリウム (216 mg、1.45 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.25 mL、1.45 mmol) 及び DMF (10 mL) の混合物を 85 で 3 時間加熱した。2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルイソシアネート (0.20 mL、1.33 mmol) を添加し、85 で 3 時間加熱し続けた。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ で処理した。沈殿物を分別した (0.57 g、85%)。LC/ESI-MS : m/z = 411 [M + H]⁺; m/z = 439 [M - H]⁻; R_f = 3.64 分。

30

【0159】

実施例の合成

実施例 1 : N - [6 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルアミノ) ベンゾキサゾール - 2 - イル] ベンズアミドは、エタノール (3 mL) 中の N - (6 - アミノベンゾキサゾール - 2 - イル) ベンズアミド (IM 1、30 mg、0.118 mmol) 及び 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (フルオロケム、26.5 mg、0.118 mmol) の混合物を 2 時間 80 に加熱することによって調製した。得られた沈殿物をろ過によって分別し、エタノールで洗浄し、乾燥させた (黄色の固形物、38 mg、85 μl、72%)。LC/ESI-MS : m/z = 442 [M + H]⁺; m/z = 440 [M - H]⁻; R_f = 2.43 分。

40

【0160】

実施例 2 : N - [6 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルアミノ) ベンゾチア

50

ゾール - 2 - イル]ベンズアミドは、エチレングリコール (0.7 mL) 中の N - (6 - アミノベンゾチアゾール - 2 - イル) (IM 2、30 mg、0.111 mmol) 及び 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (フルオロケム、25 mg、0.111 mmol) の混合物を 2 時間 100 に加熱することによって調製した。ブライン (25 mL) 及び飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) を添加し、生産物をクロロホルム (3 × 40 mL) で抽出した。Na₂SO₄上で乾燥後、溶媒を除去し、残渣を pTLC (石油エーテル : ジクロロメタン : メタノール = 12 : 14 : 3) によって精製し、黄色の固形物を得た (19 mg、41 μmol、37%)。LC/ESI-MS : m/z = 458 [M + H]⁺; m/z = 456 [M - H]⁻; R_f = 2.88 分。

【0161】

実施例 3 : N - [6 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルアミノ)ベンゾチアゾール - 2 - イル]イソニコチンアミドは、エタノール (3 mL) 中の N - (6 - アミノベンゾチアゾール - 2 - イル)イソニコチンアミド (中間体 3、50 mg、0.185 mmol) 及び 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (フルオロケム、42 mg、0.185 mmol) の混合物を 2 時間 80 に加熱することによって調製した。得られた沈殿物をろ過によって分別し、エタノールで洗浄し、乾燥させた (黄色の固形物、82 mg、0.179 mmol、97%)。LC/ESI-MS : m/z = 459 [M + H]⁺; m/z = 457 [M - H]⁻; R_f = 2.65 分。

【0162】

実施例 4 : N - [6 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルアミノ)ベンゾチアゾール - 2 - イル]ニコチンアミドは、エタノール (3 mL) 中の N - (6 - アミノベンゾチアゾール - 2 - イル)ニコチンアミド (IM 4、30 mg、0.111 mmol) 及び 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (フルオロケム、25 mg、0.111 mmol) の混合物を 2 時間 80 に加熱することによって調製した。得られた沈殿物をろ過によって分別し、エタノールで洗浄し、乾燥させた (黄色の固形物、44 mg、96 μmol、87%)。LC/ESI-MS : m/z = 459 [M + H]⁺; m/z = 457 [M - H]⁻; R_f = 2.60 分。

【0163】

実施例 5 : N - (6 - {6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ]キナゾリン - 4 - イル - アミノ}ベンゾチアゾール - 2 - イル)ベンズアミドは、n - ブタノール (3 mL) 中の N - (6 - アミノ - ベンゾチアゾール - 2 - イル)ベンズアミド (IM 2、30 mg、0.111 mmol)、4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ]キナゾリン (中間体 7、39 mg、0.111 mmol)、エチルジイソプロピルアミン (40 μL、0.222 mmol) 及び HCl (84 μL、ジオキサン中の 4 M 溶液、0.333 mmol) の混合物を 2 時間 110 に加熱することによって調製した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、生成物をクロロホルムで抽出した。水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を少量のメタノールに採取し、その後、水を徐々に添加した。混合物を一晩攪拌後、茶色味を帯びた固形物を得た (38 mg、65 μmol、59%)。LC/ESI-MS : m/z = 584 [M + H]⁺; m/z = 582 [M - H]⁻; R_f = 2.27 分。

【0164】

実施例 6 : N - (6 - {7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ]キナゾリン - 4 - イル - アミノ}ベンゾチアゾール - 2 - イル)ベンズアミドは、n - ブタノール (6 mL) 中の N - (6 - アミノ - ベンゾチアゾール - 2 - イル)ベンズアミド (中間体 2、40 mg、0.148 mmol)、4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ]キナゾリン (IM 8、52 mg、0.148 mmol) 及び HCl (112 μL、ジオキサン中 4 M 溶液、0.444 mmol) の混合物を 5 時間 110 に加熱することによって調製した。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。水で洗浄し、N

10

20

30

40

50

a_2SO_4 上で乾燥後、溶媒を除去した。混合物を一晩攪拌後、灰色の固形物を得た(39 mg、66 μmol 、45%)。LC/ESI-MS: $m/z = 584 [M+H]^+$; $m/z = 582 [M-H]^-$; $R_f = 2.26$ 分。

【0165】

実施例7: N-[6-(プリン-6-イルアミノ)ベンゾチアゾール-2-イル]ベンズアミドは、エタノール(3 mL)中のN-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド(IM 2、50 mg、0.186 mmol)及び6-クロロプリン(29 mg、0.186 mmol)の混合物を4時間80 に加熱することによって調製した。得られた沈殿物をろ過によって分別し、エタノール(69 mg、0.178 mmol、96%)で洗浄した。LC/ESI-MS: $m/z = 388 [M+H]^+$; $m/z = 386 [M-H]^-$; $R_f = 3.07$ 分。

10

【0166】

実施例8: N-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゾチアゾール-2-イル}ベンズアミドは、エタノール(3 mL)中のN-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド(IM 2、50 mg、0.186 mmol)及び2-クロロ-4-(4-メチルピペラジニル-イル)ピリミジン(IM 10、40 mg、0.186 mmol)の混合物を4日間80 に加熱することによって調製した。ジメチルホルムアミドの添加によって沈殿物を溶解後、pTLC(ジクロロメタン:メタノール=4:1)は固形物を得た(44 mg、0.100 mmol、54%)。LC/ESI-MS: $m/z = 446 [M+H]^+$; $m/z = 444 [M-H]^-$; $R_f = 2.12$ 分。

20

【0167】

実施例9: N-{6-[4-(5-メチルピラゾール-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゾチアゾール-2-イル}ベンズアミドは、エタノール(3 mL)中のN-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド(IM 2、35 mg、0.13 mmol)及び(2-クロロピリミジン-4-イル)-(5-メチルピラゾール-3-イル)アミン(IM 11、30 mg、0.143 mmol)の混合物を9時間80 に加熱することによって調製した。沈殿物をろ過によって分別し、エタノールで洗浄し乾燥させた(38 mg、85 μmol 、66%)。LC/ESI-MS: $m/z = 443 [M+H]^+$; $m/z = 441 [M-H]^-$; $R_f = 2.80$ 分。

30

【0168】

実施例10: N-[5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルアミノ)ベンゾチアゾール-2-イル]ベンズアミドは、エチレングリコール(0.7 mL)中のN-(5-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド(IM; 5、30 mg、0.111 mol)及び4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(フルオロケム、25 mg、0.111 mmol)の混合物を2時間100 に加熱することによって調製した。ブライン(25 mL)及び飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液(25 mL)を添加し、生成物をクロロホルム(3 x 40 mL)で抽出した。 Na_2SO_4 上で乾燥後、溶媒を除去し、酢酸エチル及び石油エーテルを残渣に添加した。ろ過により黄色の固形物が得られた(28 mg、60 μmol 、55%)。LC/ESI-MS: $m/z = 458 [M+H]^+$; $m/z = 456 [M-H]^-$; $R_f = 3.20$ 分。

40

【0169】

実施例11: N-[5-(プリン-6-イルアミノ)ベンゾチアゾール-2-イル]ベンズアミドは、エタノール(3 mL)中のN-(5-アミノベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド(IM 5、50 mg、0.186 mmol)及び6-クロロプリン(29 mg、0.186 mmol)の混合物を4時間80 に加熱することによって調整した。得られた沈殿物をろ過によって分別し、エタノールで洗浄した(68 mg、0.174 mmol、94%)。LC/ESI-MS: $m/z = 388 [M+H]^+$; $m/z = 386 [M-H]^-$; $R_f = 3.13$ 分。

【0170】

50

実施例 12 : N - { 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] ベンゾチアゾール - 2 - イル } ベンズアミドは、エタノール (3 mL) 中の N - (5 - アミノベンゾチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (IM 5、50 mg、0.186 mmol) 及び 2 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジニル - イル) ピリミジン (IM 10、40 mg、0.186 mmol) の混合物を 4 日間 80 に加熱することによって調製した。ブライン (25 mL) 及び飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) を添加し、生産物をクロロホルム (3 × 40 mL) 及び酢酸エチル (40 mL) で抽出した。合わせた有機層は、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を p T L C (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) によって精製し、固形物を得た (44 mg、99 μmol、53%)。LC / ESI - MS : m / z = 446 [M + H]⁺; m / z = 444 [M - H]⁻; R_f = 2.38 分。

10

【 0 1 7 1 】

実施例 13 : N - { 5 - [4 - (5 - メチルピラゾール - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イルアミノ] ベンゾチアゾール - 2 - イル } ベンズアミドは、エタノール (3 mL) 中の N - (5 - アミノベンゾチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (IM 5、35 mg、0.13 mmol) 及び (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチルピラゾール - 3 - イル) アミン (IM 11、30 mg、0.143 mmol) の混合物を 9 時間 80 に加熱することによって調製した。沈殿物をろ過によって分別し、エタノールで洗浄し、乾燥させた (32 mg、72 μmol、56%)。LC / ESI - MS : m / z = 443 [M + H]⁺; m / z = 441 [M - H]⁻; R_f = 2.92 分。

20

【 0 1 7 2 】

実施例 15 : N - (6 - { 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キナゾリン - 4 - イルアミノ } - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - ベンズアミドは、酸性触媒作用下 (3.0 当量、0.105 mL、ジオキサン中 4 M HCl) で、ブタノール (3 mL) 中の中間体 1 (0.138 mM) と中間体 7 (0.138 mmol) とを 110 で反応させることによって調製した。反応は、5 時間後に止めた。冷却後、反応物を飽和した NaHCO₃ 水溶液と酢酸エチルと間で分割した。層を分別し、水層を酢酸エチルで抽出した、合わせた有機層を中性で水で洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥させた。ろ過し、溶媒を真空中で除去後、生成物を調製用 HPLC によって精製した。

30

【 0 1 7 3 】

実施例 16 : N - (5 - { 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キナゾリン - 4 - イルアミノ } - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ベンズアミドは、n - ブタノール (3 mL) 中の N - (5 - アミノベンゾチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (IM 5、34 mg、0.13 mmol) 及びジオキサン (0.09 mL、0.39 mmol) 中の 4 M HCl の混合物を 5 時間 110 に加熱することによって調製した。生成物の HCl 塩は沈殿した。ろ過によって分別し、CH₂Cl₂で 2 回洗浄した。さらに精製する必要はなかった (65 mg、0.11 mmol、93%)。LC / ESI - MS : m / z = 620 [M + H]⁺; m / z = 618 [M - H]⁻; R_f = 2.43 分。

40

【 0 1 7 4 】

実施例 17 : N - (5 - { 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キナゾリン - 4 - イルアミノ } - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - ベンズアミドは、実施例 15 に記載した手法に従って、中間体 5 及び中間体 7 から調製した。

【 0 1 7 5 】

実施例 18 : 3 - クロロ - N - (6 - { 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キナゾリン - 4 - イルアミノ } - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - ベンズアミドは、トリエチルアミン (100 μL、0.71 mmol) の存在下で、ピリジン及び DMF (1 : 1、全量 4 mL) 中の中間体 12 (30 mg、58

50

μmol)と3-クロロ-ベンゾイルクロリド(8 μL 、63 μmol)とを60 で反応させることによって調製した。反応は、数回調節し、必要に応じて更に塩酸を添加した。反応混合物は、飽和した NaHCO_3 水溶液と DCM との間で分割した。ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層は、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒をろ過後に真空中で蒸発させ、生成物を調製用 HPLC によって精製した(20 mg、収率55%)。

【0176】

実施例19：3-クロロ-N-(5-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キナゾリン-4-イルアミノ}-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドは、実施例18に記載した手法に従って、中間体13から開始して調製した。

【0177】

実施例20：1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-(6-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キナゾリン-4-イルアミノ}-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレアは、トリメチルアミン(5滴)の存在下で、ジクロロメタン中の中間体12(58 μmol 、30 mg)と1-クロロ-4-イソシアネート-2-トリフルオロメチル-ベンゼン(13 mg、58 μmol)との反応によって調製される。生成物は、調製用 HPLC によって精製した(5 mg、収率15%)。

【0178】

実施例21：1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-(5-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キナゾリン-4-イルアミノ}-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレアは、実施例20に記載した手法に従って、中間体13から開始して調製した。

【0179】

実施例22：1-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-3-(6-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キナゾリン-4-イルアミノ}-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレアは、実施例20に記載した手法に従って、中間体12及び2-イソシアネート-1-メトキシ-4-メチル-ベンゼンから開始して調製した。

【0180】

実施例23：1-(6-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キナゾリン-4-イルアミノ}-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(2-メトキシ-フェニル)-ウレアは、実施例20に記載した手法に従って、中間体12及び1-イソシアネート-2-メトキシ-ベンゼンから開始して調製した。

【0181】

実施例24：1-{6-[6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-ウレアは、 IM 14 (100 mg、0.227 mmol)及び3-アミノエタノール(1 mL)の混合物を3時間85 で加熱することによって調製した。生成物は、水の添加によって沈殿させた(47 mg、45%)。

【0182】

実施例25：1-{6-[6-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-ウレアは、 IM 14 (100 mg、0.277 mmol)と3-アミノプロパノール(1 mL)の混合物を3時間85 で加熱することによって調整した。生成物は、水の添加によって沈殿した(42 mg、39%)。

【0183】

10

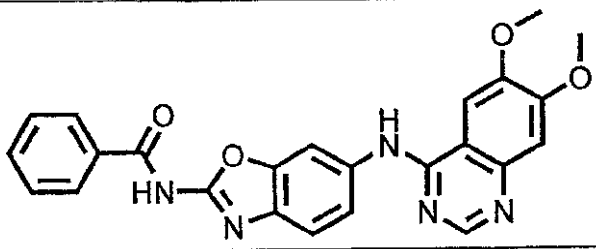
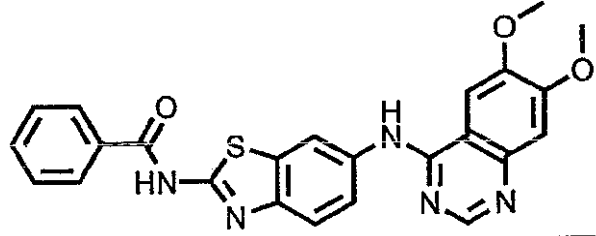
20

30

40

【表 1】

本発明の式 (1) の化合物の分析データ :

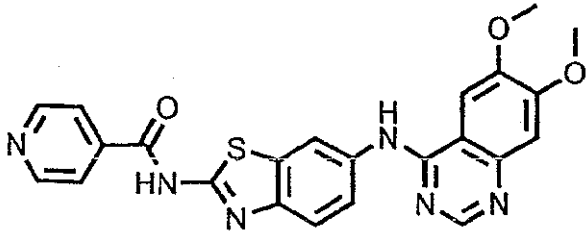
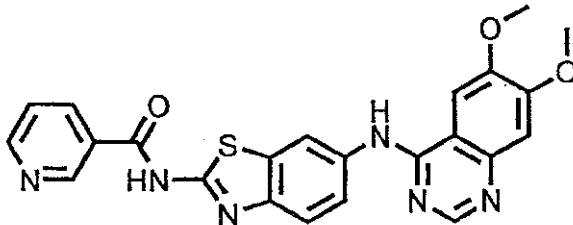
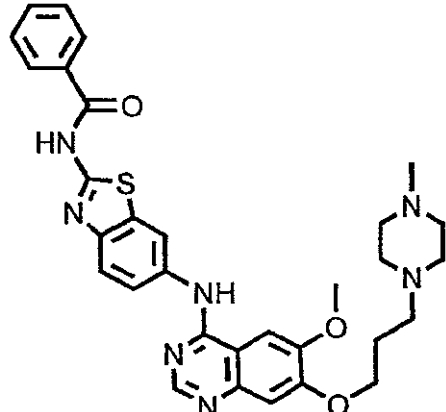
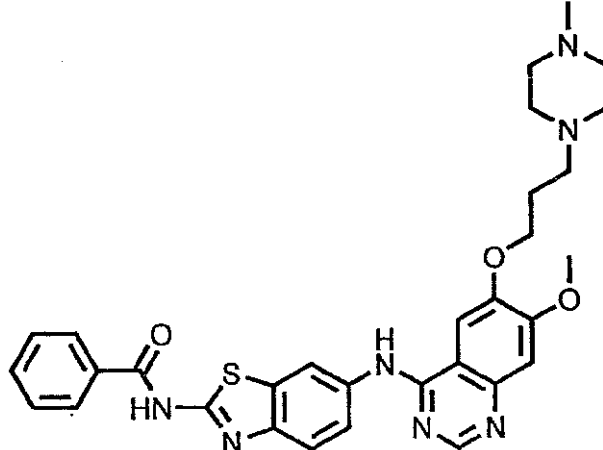
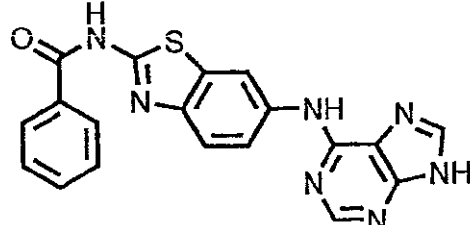
実施例	化合物の構造	LC/ESI-MS: [M+H] m/z =	Rt
1		442	2.43
2		458	2.880

10

20

【 0 1 8 4 】

【表 2】

3		459	2.65
4		459	2.60
5		584	2.27
6		584	2.26
7		388	3.07

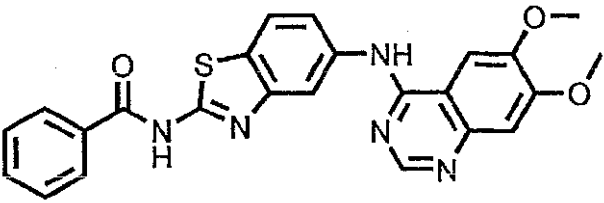
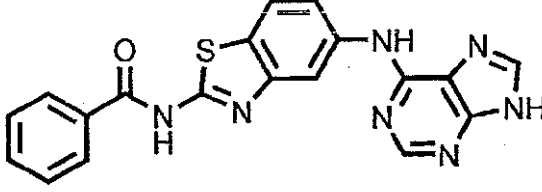
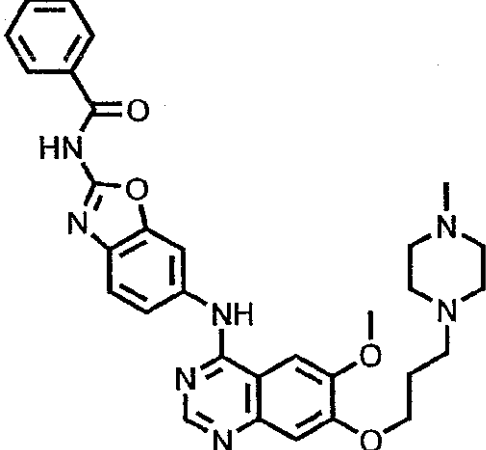
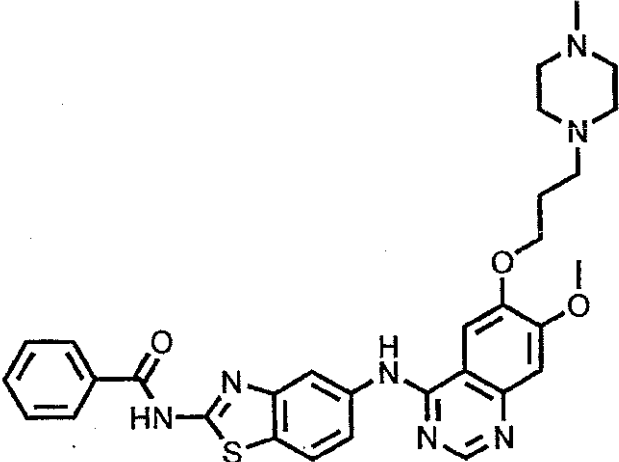
10

20

30

40

【表 3】

10		458	3.20
11		388	3.13
15		568	2.22
16		584	2.43

10

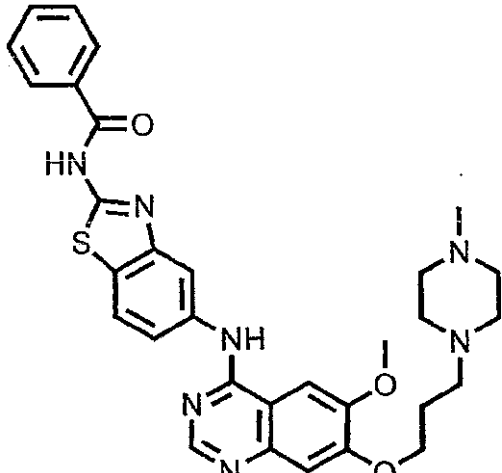
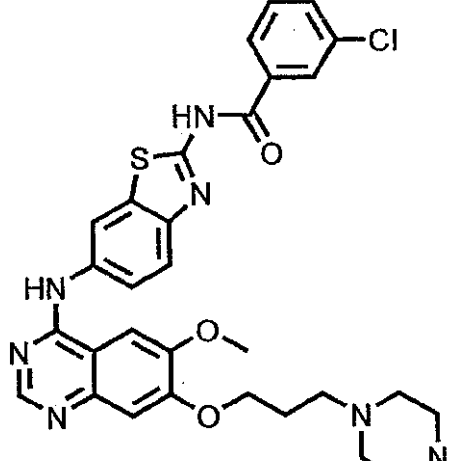
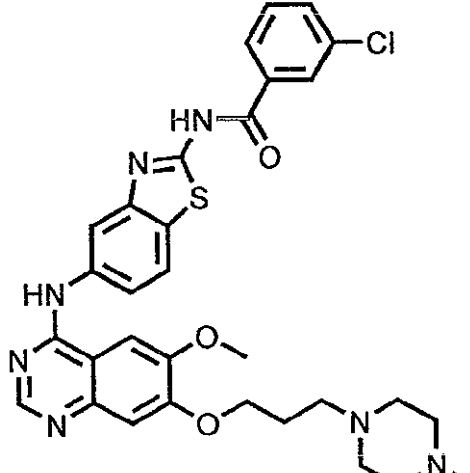
20

30

40

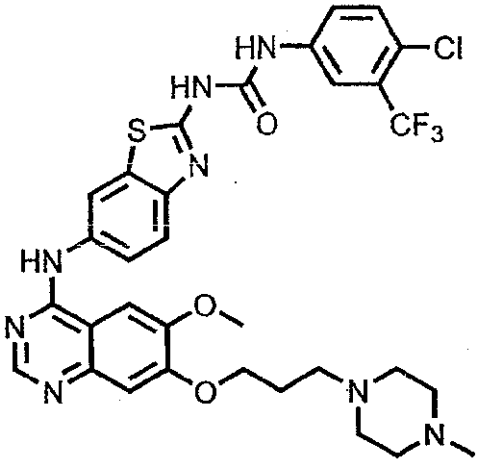
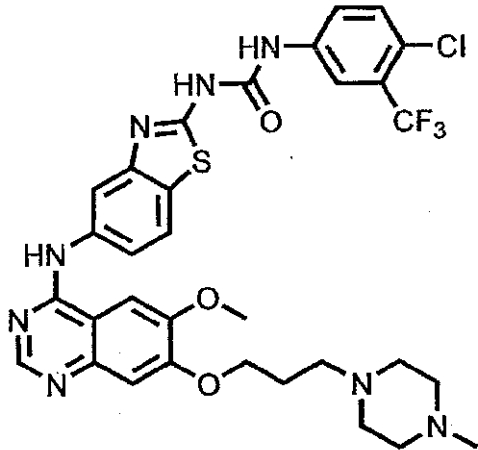
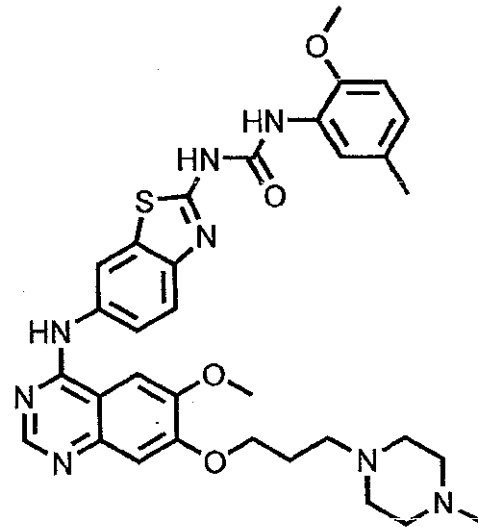
【 0 1 8 6 】

【表 4】

17		584	2.34	10
18		618	3.20	20
19		618	2.27	30

【 0 1 8 7 】

【表 5】

20		701	2.87
21		701	3.07
22		643	2.62

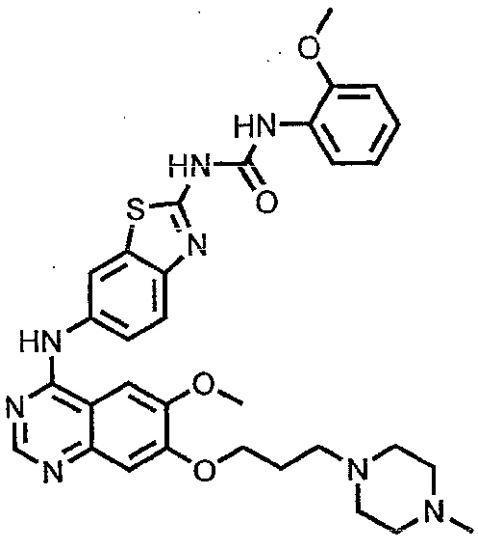
10

20

30

40

【表 6】

23		629	2.52
----	---	-----	------

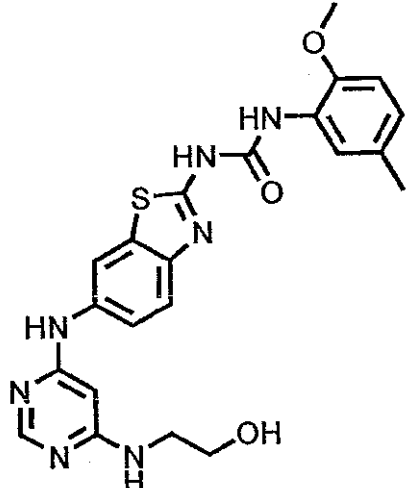
10

【 0 1 8 9 】

20

【表 7】

本発明の式 (1 a) の化合物の分析データ :

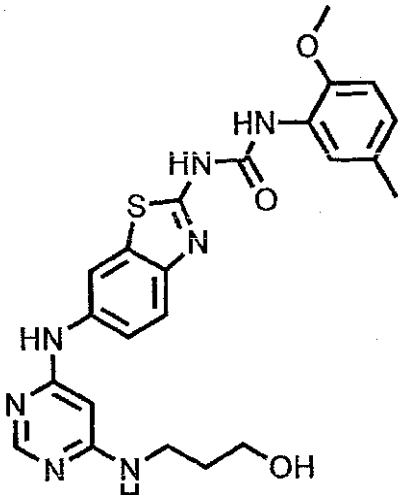
実施例	化合物の構造	LC/ESI-MS: [M+H] m/z =	Rt
24		466	2.87

30

40

【 0 1 9 0 】

【表 8】

25		480	2.94
----	---	-----	------

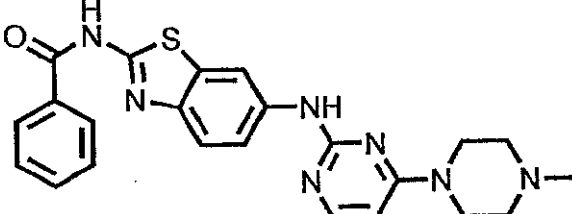
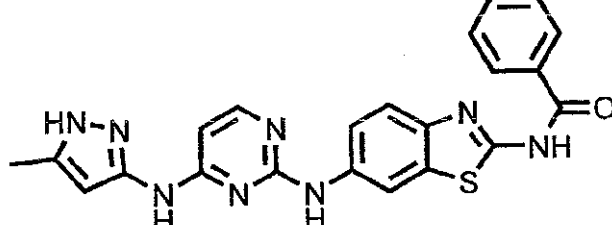
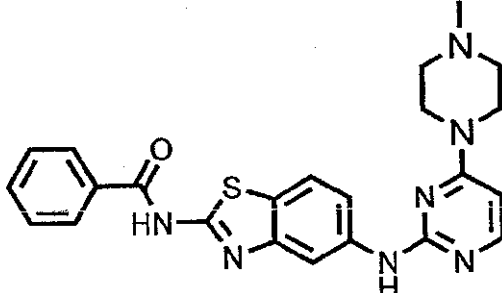
10

【 0 1 9 1 】

【表 9】

20

本発明の式 (II) の化合物の分析データ :

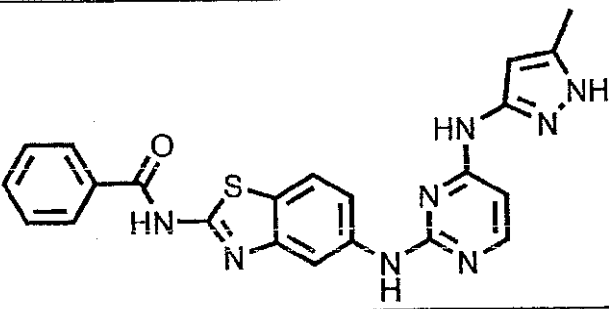
実施例	化合物の構造	LC/ESI-MS: [M+H] m/z =	Rt
8		446	2.12
9		443	2.80
12		446	2.38

30

40

【 0 1 9 2 】

【表 10】

13		443	2.38
----	--	-----	------

10

【0193】

材料及び方法

プロテインキナーゼアッセイ

ベンザゾール誘導体の効果は、組換えヒトプロテインキナーゼに関して試験した。全てのプロテインキナーゼは、ヒト組換え GST 融合タンパク質として、又はバキュロウイルス発現系の手段による His をぶら下げたタンパク質として Sf9 昆虫細胞に発現させた。プロテインキナーゼは、GSH アガロース又は Ni-NTH-アガロースのいずれかを用いてアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。各々の精製及び同定は、SDS-PAGE / 銀染色及び特異的抗体を用いたウェスタンブロット分析によって調べた。

20

【0194】

独自のプロテインキナーゼアッセイ (^{33}P Pan Kinase (登録商標) 活性アッセイ) は、キナーゼ活性を測定するために使用した。全てのキナーゼアッセイは、 $50\ \mu\text{l}$ の反応容積で 96 ウェルの Flash Plates (商標) において実行した。全ての酵素に関するアッセイは、 $60\ \text{mM}$ HEPES-NaOH、 pH 7.5、 $3\ \text{mM}$ MgCl_2 、 $3\ \text{mM}$ MnCl_2 、 $3\ \mu\text{M}$ Na-オルトバナデート、 $1.2\ \text{mM}$ DTT、 $50\ \mu\text{g}/\text{ml}$ PEG₂₀₀₀₀ 及び $1\ \mu\text{M}$ [^{-33}P] - ATP (約 $5 \times 10^5\ \text{cpm}/\text{ウェル}$) を含有した。

30

【0195】

反応カクテルは、30 で 80 分インキュベートした。 $50\ \mu\text{l}$ の 2% (v/v) H_3PO_4 で反応を停止させ、プレートをアスピレートし、 $200\ \mu\text{l}$ の 0.9% (w/v) NaCl を用いて 2 回洗浄した。 ^{33}P i の取り込みは、マイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて測定した。全てのアッセイは、Bechman Coulter / Sagan ロボットシステムを用いて実行した。

【0196】

細胞受容体チロシンキナーゼアッセイ

チアゾール誘導体の効果は、下記の増殖因子受容体: EGF-R、PDGF-R、TIE2、IGF-1R、EPHB4 及び VEGF-R2 を発現した種々の細胞株において異なる受容体チロシンキナーゼ (RTK) の阻害を測定することによって試験した。受容体の自己リン酸化は、各受容体に関する特異的リガンドによって誘導した。細胞の刺激は、阻害剤なしの対照細胞 (高対照) における最大の自己リン酸化に帰着した。明らかリタンパク質レベルを保存する標準的な溶解緩衝剤を用いて細胞を溶解させた。RTK-自己リン酸化は、受容体特異的捕捉抗体及びホスホチロシン抗体を用いたサンドイッチ ELISA を介して定量した。

40

各試験化合物に関する IC_{50} 値の測定を可能にする高対照条件下での自己リン酸化レベルと比較した相対的阻害に基づいた S 字型阻害曲線を作成した。

50

【0197】

細胞のオーロラBキナーゼアッセイ

チアゾール誘導体の効果は、ゲノムDNAの核内倍加(EndoR)における試験化合物の効果測定することによって細胞のオーロラBアッセイにおいて試験した。核内倍加は、4nより高いDNA含量として細胞内で検出可能である。ヨウ化プロビジウム(PI)は、蛍光活性化細胞選別装置(FACS)を用いてDNA含量を定量するために使用した。

【0198】

実験において、HT29結腸癌腫細胞は、3日間、異なった濃度の試験化合物で処理した。5日目に、細胞を回収し、メタノールで固定した。6日目に、再度水和させ、RNAse A及びPIを用いてインキュベートした。取り込まれたPIは、488nmでの励起に基づいて650nmの蛍光放射を測定するFACSによって検出した。各化合物の濃度に関して、全細胞群と比較したEndoR群のパーセントを測定した。オーロラB阻害のIC₅₀値の推定については、EndoR群のパーセントを化合物濃度に対してプロットした。

10

【0199】

細胞のオーロラBキナーゼ・ヒストンH3リン酸化アッセイ

化合物の効果は、セリン10でのオーロラBで置換したタンパク質ヒストンH3(HisH3-pS10)のリン酸化を測定する細胞のオーロラBアッセイで試験した。オーロラBの阻害は、特異的免疫アッセイで検出したHisH3-pS10の減少に帰着する。

20

【0200】

この実験において、HT-29結腸癌腫細胞を1日目に播種し、2日目に異なった濃度の試験化合物を添加した。細胞を試験化合物とともに1時間インキュベートした。その後、カリキュリンAを30分間添加した。HisH3-pS10のDELFLIA(登録商標)検出(PerkinElmer)に関して、ライセートをマイクロタイタープレートに移し、HisH3-pS10に対して指向された検出抗体、及びユウロピウム標識した二次抗IgG抗体とともにインキュベートした。615nmでの放射は、340nmでの励起に基づいて測定し、そして、阻害パーセントは、阻害剤なしの対照と比較した各濃度の試験化合物について計算した。HisH3-pS10パーセントの平均値をIC₅₀値の計算用の化合物濃度に対してプロットした。

30

【0201】

結果

下記の実施例は、オーロラA、オーロラB、EGF-R、ERBB2、PDGFR、IGF1-R、VEGF-R2、VEGF-R3、EPHB4、Tie2及びSRCから選択される少なくとも1つのキナーゼに関して500nMより低いIC₅₀値を示し、あるいは500nMより低いIC₅₀値：1、2、5、6、9、11、15、17、18、20、21、22を有する腫瘍進行の少なくとも2つの異なった分子メカニズムから少なくとも2つのキナーゼを阻害することによって有益な活性プロフィールを提示する。

本発明の化合物は、細胞の受容体チロシンキナーゼアッセイ及び/又は細胞のオーロラBキナーゼアッセイにおいて10µMより低いIC₅₀値を示す。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/12 A61K31/505	C07D417/12 A61K31/52	C07D473/34 A61P35/00
C07D417/14	C07D403/12	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/44156 A (GLAXO GROUP LIMITED; GLAXOSMITHKLINE K.K; CHEUNG, MUI; HARRIS, PHILIP,) 6 June 2002 (2002-06-06) claims 1,69,70	1-14
X	WO 2004/085425 A (AMGEN INC) 7 October 2004 (2004-10-07) claims 1,51	1-14
P,X	WO 2005/030140 A (EXELIXIS, INC; BANNEN, LYNNE CANNE; CHAN, DIVA SZE-MING; CHEN, JEFF; D) 7 April 2005 (2005-04-07) claim 1; examples 37,42,53,88,94,95	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 28 March 2006		Date of mailing of the international search report 04/04/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013922

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0244156	A	06-06-2002	AU 3243902 A 11-06-2002
			EP 1341771 A2 10-09-2003
			JP 2004517080 T 10-06-2004
WO 2004085425	A	07-10-2004	AU 2004223827 A1 07-10-2004
			CA 2518909 A1 07-10-2004
			US 2004209892 A1 21-10-2004
WO 2005030140	A	07-04-2005	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	

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

(72) 発明者 ヘルツ, トーマス
ドイツ連邦共和国, 8 2 1 3 1 シュトックドルフ, テルヘーエ 1 8

(72) 発明者 クラウス, ロルフ
ドイツ連邦共和国, 8 2 1 5 2 ブラネク - マルティンスリート, レントゲンシュトラッセ 7

(72) 発明者 クブタット, ミハエル
ドイツ連邦共和国, 7 9 2 2 7 シャルシュタット, アウフ デル ビーバイト 1 4 アー

(72) 発明者 ランク, マルティン
ドイツ連邦共和国, 8 2 1 6 6 グレーフェルフィンク, ポール - アイパー - ベーク 7

(72) 発明者 スヒューヒテレ, クリストフ
ドイツ連邦共和国, 7 9 1 0 8 フライブルク, ダリバルト 1 6

(72) 発明者 タスラー, シュテファン
ドイツ連邦共和国, 8 2 2 2 9 ゼーフェルト - ヘヒェンドルフ, ホッホライテン 1

(72) 発明者 トツケ, フランク
ドイツ連邦共和国, 7 9 0 9 8 フライブルク, ベルフォルトシュトラッセ 4 2

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG04 HH04
4C063 AA01 AA03 BB09 CC52 CC62 DD12 DD31 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 BC84 CB07 NA14 ZB26 ZC20