

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-510667

(P2007-510667A)

(43) 公表日 平成19年4月26日(2007.4.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 0 6 2
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-538522 (P2006-538522)	(71) 出願人	501412463
(86) (22) 出願日	平成16年11月5日 (2004. 11. 5)		スミスクライン ビーチャム (コーク)
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月19日 (2006. 6. 19)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/037027		アイルランド カウンティ コーク キャ
(87) 国際公開番号	W02005/046678		リガリン カラビニー
(87) 国際公開日	平成17年5月26日 (2005. 5. 26)	(74) 代理人	100091096
(31) 優先権主張番号	60/518, 212		弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日	平成15年11月7日 (2003. 11. 7)	(74) 代理人	100096183
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
		(74) 代理人	100125508
			弁理士 藤井 愛
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌の治療法

(57) 【要約】

本発明は哺乳類において癌を治療する方法およびかかる治療に有用な薬剤の組合せに関する。特に、上記方法は、erbファミリー阻害剤およびPI3Kおよび/またはAkt阻害剤を癌に冒された哺乳類に投与することを含む癌治療法に関する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

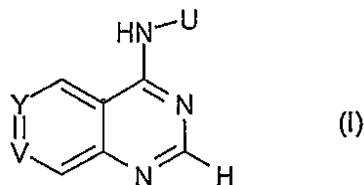
## 【請求項1】

哺乳類に治療上有効な量の (i) 少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および (ii) 少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法。

## 【請求項2】

哺乳類に治療上有効な量の (i) 式 (I)

## 【化1】



10

[式中、

YはCR<sup>1</sup>であり、VはNであり；

または、YはCR<sup>1</sup>であり、VはCR<sup>2</sup>であり；

R<sup>1</sup>は、基CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar-を表し、Arはフェニル、フラン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、それらはそれぞれ場合により1または2個のハロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよく；

20

R<sup>2</sup>は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよびジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノを含む群より選択され；

Uは、フェニル、ピリジル、3H-イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表し、それらはR<sup>3</sup>基により置換され、また、場合により少なくとも1個の独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されており；

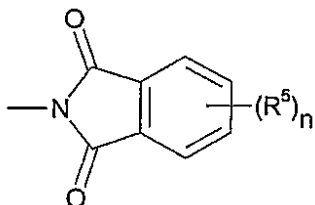
R<sup>3</sup>は、ベンジル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジルオキシならびにベンゼンスルホニルを含む群より選択され；

30

または、R<sup>3</sup>はトリハロメチルベンジルまたはトリハロメチルベンジルオキシを表し；

または、R<sup>3</sup>は、式

## 【化2】



(式中、それぞれのR<sup>5</sup>は独立して、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>1-4</sub>アルコキシから選択され；nは0~3である)

40

の基を表し；

それぞれのR<sup>4</sup>は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルである]

の化合物、またはその塩、溶媒和物、生理的に機能性の誘導体、および

(ii) 少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

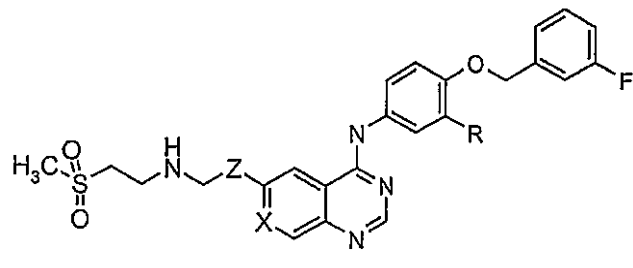
50

を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法。

【請求項3】

哺乳類に治療上有効な量の(i)式(II):

【化3】



10

[式中、Rは-Clまたは-Brであり、XはCH、N、またはCFであり、Zはチアゾールまたはフランである]

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および

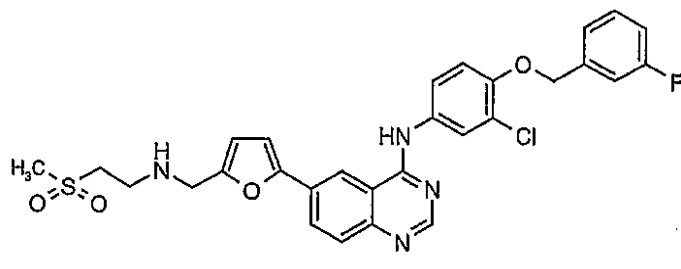
(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法。

【請求項4】

哺乳類に治療上有効な量の(i)式(III):

【化4】



20

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および

(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法。

30

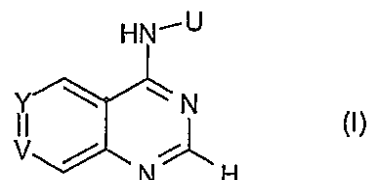
【請求項5】

治療上有効な量の(i)少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を含む癌治療用の組合せ。

【請求項6】

治療上有効な量の(i)式(I)

【化5】



40

[式中、

YはCR<sup>1</sup>であり、VはNであり；

または、YはCR<sup>1</sup>であり、VはCR<sup>2</sup>であり；

R<sup>1</sup>は、基CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Arを表し、Arはフェニル、フラン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、それらはそれぞれ場合により1または2個のハロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノお

50

よびジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノを含む群より選択され；

Uは、フェニル、ピリジル、3H-イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表し、それらはR<sup>3</sup>基により置換され、また、場合により少なくとも1個の独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されており；

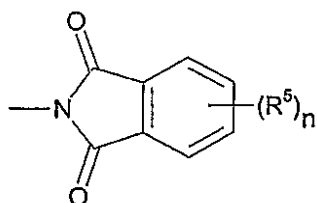
R<sup>3</sup>は、ベンジル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジルオキシならびにベンゼンスルホニルを含む群より選択され；

または、R<sup>3</sup>はトリハロメチルベンジルまたはトリハロメチルベンジルオキシを表し；

または、R<sup>3</sup>は、式

10

【化6】



(式中、それぞれのR<sup>5</sup>は独立して、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>1-4</sub>アルコキシから選択され；nは0~3である)

20

の基を表し；

それぞれのR<sup>4</sup>は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルである]

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体、および

(i)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

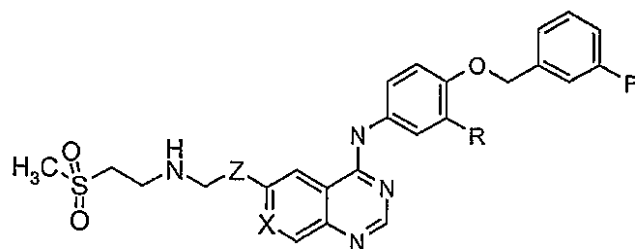
を含む癌治療用の組合せ。

30

【請求項7】

治療上有効な量の(i)式(II)：

【化7】



(II)

40

[式中、Rは-Clまたは-Brであり、XはCH、N、またはCFであり、Zはチアゾールまたはフランである]

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および

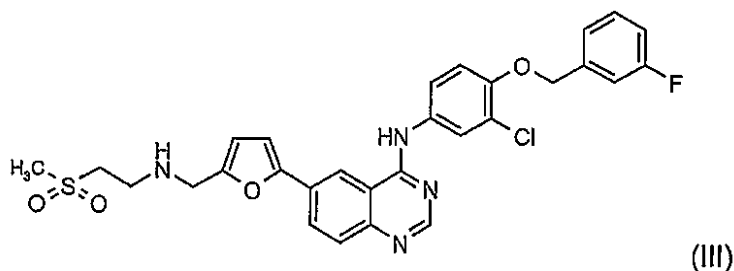
(i)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

を含む癌治療用の組合せ。

【請求項8】

治療上有効な量の(i)式(III)：

## 【化 8】



の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および  
(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤  
を含む癌治療用の組合せ。

10

## 【請求項 9】

治療に使用するための、治療上有効な量の(i)少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を含む癌治療用の組合せ。

## 【請求項 10】

感受性の癌の治療に用いる医薬品の調製における、治療上有効な量の(i)少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を含む癌治療用の組合せ。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、哺乳類における癌の治療法およびかかる治療法に有用な薬剤の組合せに関する。特に、上記方法は、癌に冒されている哺乳類に、erbB-2および/またはEGFR阻害剤をPI3KまたはAkt阻害剤と共に投与することを含む癌の治療法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

癌治療のための有効な化学療法は、腫瘍学の分野における継続的な目標である。一般的に、癌は、細胞分裂、分化およびアポトーシス細胞死を制御する正常なプロセスの脱制御に起因する。アポトーシス(プログラム細胞死)は、胚発生、ならびに変性神経疾患、心循環器疾患および癌などのさまざまな疾病の発病に重要な役割を果たしている。アポトーシスのキナーゼ調節が関係する最も広く研究された経路の一つは、細胞表面の成長因子受容体から核への細胞内シグナル伝達である(CrewsおよびErikson, 1993)。特に、erbBファミリーの成長因子受容体からの細胞内シグナル伝達である。

30

## 【0003】

これらの受容体により仲介される細胞効果を調節するErbBファミリーの間には顕著な相互作用が存在する。EGFRに結合する6個の異なるリガンドには、EGF、形質転換成長因子、アンフィレギュリン、ヘパリン結合性EGF、ベータセルリンおよびエピレグリンが含まれる。ADDIN ENRfu (AlroyおよびYarden, 1997; BurdenおよびYarden, 1997; Klapperら、1999)。別のクラスのリガンドであるヘレグリンは、直接HER3および/またはHER4に結合する。ADDIN ENRfu (Holmesら、1992; Klapperら、1997; Pelesら、1992)。特異的リガンドの結合は、erbBファミリーのメンバー内の受容体のホモまたはヘテロ二量化を誘導する。ADDIN ENRfu (CarrawayおよびCantley, 1994; LemmonおよびSchlessinger, 1994)。他のErbB受容体メンバーとは対照的に、ヘテロ二量化後に転写活性化されると思われるHER2に対する可溶性リガンドはまだ同定されていない。erbB-2受容体のEGFR、HER3およびHER4とのヘテロ二量化は、ホモ二量化よりも生じやすい。ADDIN ENRfu (Klapperら、1999; Klapperら、1997)。受容体の二量化の結果、ATPが受容体の触媒部位に結合し、受容体のチロシンキナーゼが活性化し、C-末端チロシン残基の自己リン酸化が起こる。次に、リン酸化したチロシン残基が、Grb2、Shc、およびホスホリパーゼCなどのタンパク質のドッキング部位として働き、その結果、Ras/MEK/ErkおよびPI3K/Akt経路を含む下流のシグナル伝達系

40

50

を活性化する(図7参照)。上記シグナル伝達系路は転写因子、ならびに増殖、細胞運動、血管形成、細胞生存、および分化などの生物学的反応に關与する他のタンパク質を調節する ADDIN ENRfu (AlroyおよびYarden, 1997; BurgeringおよびCoffer, 1995; Chanら、1999; Lewisら、1998; Liuら、1999; Muthuswamyら、1999; RieseおよびStern, 1998)。

#### 【0004】

AktのErbB仲介活性化には、PI3Kの活性化が必要である ADDIN ENRfu (Knuefermannら、2003)。これは、直接 ADDIN ENRfu (Fediら、1994)、または受容体と細胞内アダプターGab1との相互作用により ADDIN ENRfu (Rodriguesら、2000) PI3Kと結合することができるErbB2またはEGFRのHER3との二量化により起こる。活性化すると、PI3Kは、ホスファチジルイノシトール-4,5-ニリン酸(PIP2)をホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸(PIP3)に変換する。この脂質はAktのプレクストリン相同(PH)ドメインを原形質膜に補充し、そこでそのキナーゼドメインが活性化される ADDIN ENRfu (Chanら、1999)。Aktまたはタンパク質キナーゼBは、よく解析されたセリン/スレオニンキナーゼであって、細胞生存を促進し、3つのイソ型、Akt1、Akt2、およびAkt3を有する。3つのイソ型の活性化はすべて同様で、完全な活性のためには2つの部位、1つは活性化ドメインおよび1つはCOOH末端疎水性モチーフにおけるリン酸化が必要である。Akt1については、ホスホイノシチド依存キナーゼ1による活性化ドメインにおけるT308のリン酸化はPI3-Kの産物に依存する。細胞レベルのPIP<sub>2</sub>およびPIP<sub>3</sub>は腫瘍抑制剤、PIP<sub>2</sub>およびPIP<sub>3</sub>を3'位で脱リン酸化する二重ホスファターゼPTENにより制御される。

10

#### 【0005】

活性化された後、Aktは、いくつかの主要な下流のエフェクターと相互作用し、また、これらをリン酸化することによりアポトーシスを抑制することができる。たとえば、Aktは、細胞生存因子であるBcl-xに結合してその活性を遮断する、プロアポトーシスBcl-2のパートナーであるBadをリン酸化し ADDIN ENRfu (del Pesoら、1997); カスパーゼ-9の開始を不活性化し ADDIN ENRfu (Cardoneら、1998); アポトーシス誘導性Fasリガンドの発現の調節因子であるフォークヘッド転写因子FKHRL-1を抑制し ADDIN ENRfu (Brunetら、1999); I $\kappa$ Bをリン酸化し、I $\kappa$ Bの分解を促進し、それにより周知の細胞生存因子であるNF $\kappa$ Bの活性を増大する ADDIN ENRfu (Ozesら、1999; RomashkovaおよびMakarov, 1999)。アポトーシスに關与することが公知であるこれらの分子に加えて、細胞周期の調節、タンパク質合成、およびグリコーゲン代謝に關与する数多くの基質もまたAktによりリン酸化される(NicholsonおよびAnderson, 2002による最近の総論を参照されたい)。

20

30

#### 【0006】

MAPキナーゼであるERK1およびERK2は、ErbBシグナル伝達にตอบสนองして活性化されるシグナル伝達キナーゼの中心グループをなす(総論としては、ChangおよびKarin, 2001を参照されたい)。ERKの最もよく理解された活性化メカニズムは成長因子受容体またはRasのチロシンキナーゼ活性化によるものである。ERKは、細胞増殖に不可欠な遺伝子の発現に重要な多くの転写因子のリン酸化に關与している ADDIN ENRfu (ChangおよびKarin, 2001)。ERKがアポトーシスから細胞を保護するメカニズムは複雑であって、強力なERK活性化物質であるRasはアポトーシスを促進もする ADDIN ENRfu (Kauffmann-Zehら、1997)。小脳顆粒細胞において、生存因子によるERKの活性化は、プロアポトーシスタンパク質であるBadを不活性化するRSKによりアポトーシスを防止する ADDIN ENRfu (Bonniら、1999)。ERKは、細胞生存を促進する成長因子をも誘導する。

40

#### 【0007】

ErbBファミリー受容体を標的とし、ガン細胞におけるそれらの活性化を遮断するために、モノクローナル抗体(Mab)、免疫複合体、抗EGFワクチン、およびチロシンキナーゼ阻害剤を含むいくつかの戦略が開発された ADDIN ENRfu (総論として、Sridharら、2003)。ErbB2含有ヘテロ二量体は最も安定で、シグナル伝達を開始するのに好ましいので、ErbB2およびEGFRの両方を同時に妨害することは魅力的な治療戦略である。癌の前臨床モデルに有効性を有する一連のキナゾリン二重ErbB-2/EGFR TK阻害剤が合成されている ADDIN ENRfu (Cockerillら、2001; Rusnakら、2001a; Rusnakら、2001b)。GW572016は、経口活性な、

50

EGFRおよびErbB2キナーゼの両方のキナゾリン可逆性二重キナーゼ阻害剤である ADDIN EN Rfu (Rusnakら、2001b)。ヒトの異種移植の研究において、GW572016は用量依存性キナーゼ阻害を示し、EGFRまたはErbB2を過剰発現する腫瘍細胞を選択的に阻害する ADDIN EN Rfu (Rusnakら、2001b; Xiaら、2002)。

【0008】

本発明者らは、AktキナーゼおよびErk1/2 MAPキナーゼの両方の阻害がGW572016による腫瘍細胞のアポトーシスの最適な誘導に必要であるという仮説を立てた。また、まずGW572016がErk1/2 MAPキナーゼによる可逆的成長阻害を起こした腫瘍にAktキナーゼ阻害剤を加えると、臨床的に望ましい反応であるGW572016の細胞死を誘導する能力を増大すると考えられた。Aktキナーゼ阻害剤とGW572016または他のErbBシグナル伝達阻害剤との組合せは、相乗的アポトーシスを作り出すと考えられた。これらの知見は、腫瘍細胞の死またはアポトーシスによる腫瘍の退行が好ましいGW572016の臨床への適用に重要な意味を有する。その結果、ここで、erbファミリーとPI3Kおよび/またはAkt阻害剤との組合せは、それらのどちらか一方による治療と比べて効果が高いことが分かってきた。そこで、本発明者らは新規の薬剤の組合せを用いる、感受性の癌を選択的に治療することができる癌治療の新しい方法を発見した。特に、二重EGFR/erbB-2阻害剤およびPI3Kおよび/またはAkt阻害剤の新規の組合せは上記の腫瘍の増殖を効果的に阻害することが分かり、時には二重EGFR/erbB-2阻害剤およびPI3Kおよび/またはAkt阻害剤の組合せは相乗的に作用する可能性がある。

10

【発明の開示】

20

【0009】

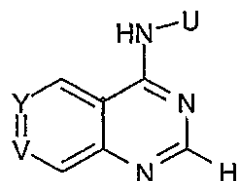
発明の概要

本発明の第1の態様では、哺乳類に治療上有効な量の(i)少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法を提供する。

【0010】

本発明の第2の態様では、哺乳類に治療上有効な量の(i)式(I)

【化1】



(I)

30

【0011】

[式中、

YはCR<sup>1</sup>であり、VはNであり；

または、YはCR<sup>1</sup>であり、VはCR<sup>2</sup>であり；

R<sup>1</sup>は、基CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar-を表し、Arはフェニル、フラン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、それらはそれぞれ場合により1または2個のハロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよく；

40

R<sup>2</sup>は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよびジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノを含む群より選択され；

Uは、フェニル、ピリジル、3H-イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表し、それらはR<sup>3</sup>基により置換され、また、場合により少なくとも1個の独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されており；

R<sup>3</sup>は、ベンジル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベン

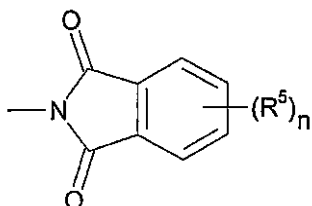
50

ジルオキシならびにベンゼンスルホニルを含む群より選択され；

または、 $R^3$ はトリハロメチルベンジルまたはトリハロメチルベンジルオキシを表し；

または、 $R^3$ は、式

【化2】



10

【0012】

(式中、それぞれの $R^5$ は独立して、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ アルコキシから選択され； $n$ は0~3である)

の基を表し；

それぞれの $R^4$ は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ[ $C_{1-4}$ アルキル]アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-4}$ アルカノイルアミノ、 $N$ -( $C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N$ -ジ( $C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルである]

20

の化合物、またはその塩、溶媒和物、生理的に機能性の誘導体、および

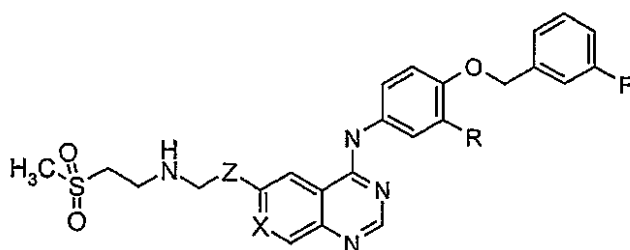
(i)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法を提供する。

【0013】

本発明の第3の態様では、哺乳類に治療上有効な量の(i)式(II):

【化3】



(II)

30

【0014】

(式中、 $R$ は-Clまたは-Brであり、 $X$ はCH、N、またはCFであり、 $Z$ はチアゾールまたはフランである)

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および

(i)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法を提供する。

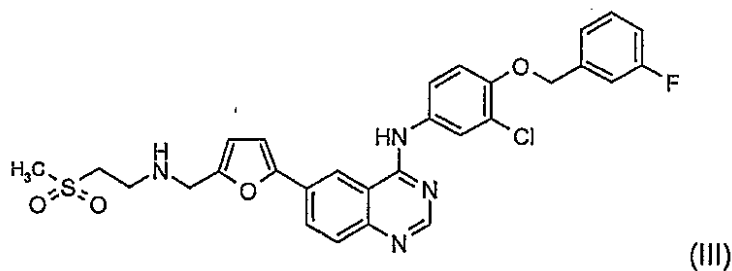
40

【0015】

本発明の第4の態様では、哺乳類に治療上有効な量の(i)式(III):



## 【化4】



## 【0016】

10

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および

(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

を投与することを含む、哺乳類における感受性の癌を治療する方法を提供する。

## 【0017】

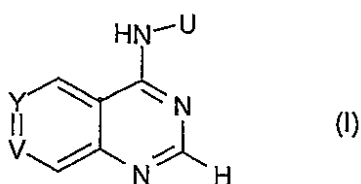
本発明の第5の態様では、治療上有効な量の(i)少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を含む癌治療用の組合せを提供する。

## 【0018】

本発明の第6の態様では、治療上有効な量の(i)式(I)

## 【化5】

20



## 【0019】

[式中、

YはCR<sup>1</sup>であり、VはNであり；

または、YはCR<sup>1</sup>であり、VはCR<sup>2</sup>であり；

R<sup>1</sup>は、基CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar-を表し、Arはフェニル、フラン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、それらはそれぞれ場合により1または2個のハロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよく；

30

R<sup>2</sup>は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよびジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノを含む群より選択され；

Uは、フェニル、ピリジル、3H-イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表し、それらはR<sup>3</sup>基により置換され、また、場合により少なくとも1個の独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されており；

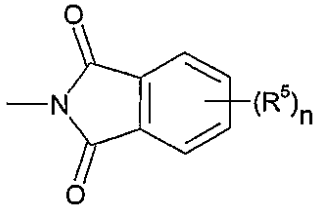
R<sup>3</sup>は、ベンジル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジルオキシならびにベンゼンスルホニルを含む群より選択され；

40

または、R<sup>3</sup>はトリハロメチルベンジルまたはトリハロメチルベンジルオキシを表し；

または、R<sup>3</sup>は、式

## 【化6】



## 【0020】

(式中、それぞれのR<sup>5</sup>は独立して、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>1-4</sub>アルコキシから選択され；nは0~3である)

10

の基を表し；

それぞれのR<sup>4</sup>は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルである]

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体、および

(i)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

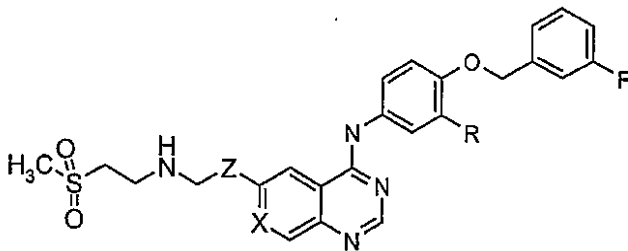
20

を含む癌治療用の組合せを提供する。

## 【0021】

本発明の第7の態様では、治療上有効な量の(i)式(II)：

## 【化7】



(II)

30

## 【0022】

[式中、Rは-Clまたは-Brであり、XはCH、N、またはCFであり、Zはチアゾールまたはフランである]

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および

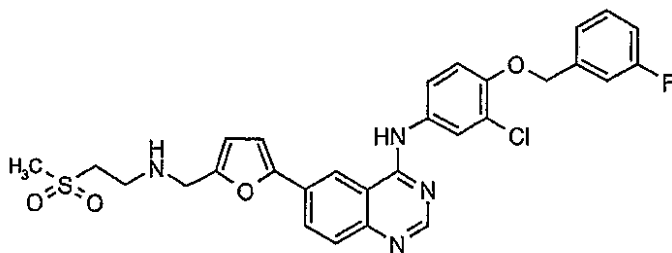
(i)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤

を含む癌治療用の組合せを提供する。

## 【0023】

本発明の第8の態様では、治療上有効な量の(i)式(III)：

## 【化8】



(III)

40

## 【0024】

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および

50

(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を含む癌治療用の組合せを提供する。

【0025】

本発明の第9の態様では、治療に使用するための、治療上有効な量の(i)少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を含む癌治療用の組合せを提供する。

【0026】

本発明の第10の態様では、感受性の癌の治療に用いる医薬品の調製における、治療上有効な量の(i)少なくとも1種のerbファミリー阻害剤および(ii)少なくとも1種のPI3KおよびAkt阻害剤を含む癌治療用の組合せを提供する。

10

【0027】

発明の詳細な説明

本明細書において、「新生物」という用語は、細胞または組織の異常な増殖を指し、良性、すなわち非癌性の増殖、および悪性、すなわち癌性の増殖を含むものと理解される。「新生物の」という用語は新生物に関連することを意味する。

【0028】

本明細書において、「薬剤」という用語は、組織、系、動物、哺乳類、ヒト、または他の被験体に望まれる効果を生じさせる物質を意味するものと理解される。したがって、「抗新生物薬」という用語は、組織、系、動物、哺乳類、ヒト、または他の被験体に抗新生物効果を生じさせる物質を意味するものと理解される。また、「薬剤」は単一の化合物であるか、または2種以上の化合物の組合せもしくは組成物であると理解されるべきである。

20

【0029】

本明細書において、「有効量」という用語は、組織、系、動物またはヒトの、例えば研究者または医師が求めている生物学的または医学的応答を引き出す薬物または医薬品の量を意味する。さらに、「治療上有効な量」という用語は、その量を与えられていない相当する被験体と比較して、疾病、障害、もしくは副作用の改善された治療、治癒、予防、もしくは緩和、または疾病もしくは障害の進行速度の減少が得られるような量を意味する。上記用語はまた、正常な生理機能を増大するのに有効な量も含む。

【0030】

本明細書において、「 $C_x \sim C_y$ 」または「 $C_{x-y}$ 」[式中、xおよびyは整数の値を表す]という用語は、それが付けられている特定の化学用語の中の炭素原子の数を表す。たとえば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」または「 $C_{1-4}$ アルキル」という用語は、少なくとも1個、最高で4個の炭素原子を含有する本明細書に定義された通りのアルキル基を指す。

30

【0031】

本明細書において、「アルキル」という用語は、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキル置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキル置換されたカルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、場合によりアルキル置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキルからなる群より選択される置換基により置換された(多重の置換も可能である)、1~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。本明細書において使用される「アルキル」の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル等が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0032】

本明細書において使用される「アルキレン」という用語は、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキル置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキル置換されたカルバモイル、場合によりアル

50

キル置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキルを含む群より選択される置換基により置換された(多重の置換も可能である)、1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素基を指す。本明細書において使用される「アルキレン」の例には、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン等が含まれるが、これらに限定されない。

【0033】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキル置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキル置換されたカルバモイル、場合によりアルキル置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキルを含む群より選択される置換基により置換された(多重の置換も可能である)、2~10個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭化水素基を指す。本明細書において使用される「アルケニル」の例には、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、およびイソブテニルが含まれる。

10

【0034】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、アリール、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキル置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキル置換されたカルバモイル、場合によりアルキル置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキルを含む群より選択される置換基により置換された(多重の置換も可能である)、2~10個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する炭化水素基を指す。本明細書において使用される「アルキニル」の例には、アセチレニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、および1-ヘキシニルが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0035】

本明細書において使用される「ハロゲン」という用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、またはヨウ素(I)を指し、「ハロ」という用語は、ハロゲン基、すなわちフルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、およびヨード(-I)を指す。

30

【0036】

本明細書において使用される「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個の本明細書に定義された通りのハロ基により置換された、上で定義された通りのアルキル基を指す。本発明に有用な上記の分枝鎖または直鎖ハロアルキル基の例には、独立して1個以上のハロ、たとえば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素により置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよびn-ブチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、場合によりそれを介して結合している $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーを含む、非芳香族炭化水素環を指す。本発明に有用な「シクロアルキル」の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0038】

本明細書において使用される「複素環基」という用語、または「ヘテロシクリル」という用語は、飽和であるかまたは1度以上の不飽和度を有し、S、S(0)、S(0)<sub>2</sub>、O、またはNから選択される1個以上のヘテロ原子置換を含有する3~12員の非芳香族複素環を指し、これらは場合により $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキル置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキル置換されたカルバモイル、場合によりアルキル置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロ

50

ゲン、または $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキルからなる群より選択される置換基により置換されている（多重の置換も可能である）。上記環は場合により1個以上の他の「複素環」またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。「複素環」基の例には、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサソ、1,3-ジオキサソ、ピペリジン、ピペラジン、2,4-ピペラジンジオン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエン等が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0039】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、場合により置換されたベンゼン環、または1個以上の場合により置換されたベンゼン環と縮合した場合により置換されたベンゼン環系、たとえばアントラセン、フェナントレン、またはナフタレン環系を指す。場合による置換基の例には、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホノアミノ、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキサミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルもしくはアシル置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキル、アリールもしくはヘテロアリール置換されたカルバモイル、場合によりアルキル置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、アロイルアミノ、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、場合によりアリール、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル置換されたアリール、ウレイド、アリール尿素、アルキル尿素、シクロアルキル尿素、アルキルチオ尿素、アリールオキシ、またはアルアルコキシが含まれる（多重の置換も可能である）。「アリール」基の例には、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニル、ならびにそれらの置換された誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0040】

本明細書において使用される「アラルキル」という用語は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンリンカー（ $C_1 \sim C_3$ アルキレンは本明細書に定義された通りである）を介して結合する、本明細書に定義された通りのアリールまたはヘテロアリール基を指す。「アラルキル」の例には、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジルメチル、3-イソキサゾリルメチル、5-メチル、3-イソキサゾリルメチル、および2-イミダゾリルエチルが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0041】

本明細書において、「ヘテロアリール」という用語は、単環の5~7員芳香族環、または2個の上記単環の5~7員芳香族環を含む縮合二環または三環芳香族環系を指す。これらのヘテロアリール環は1個以上の窒素、イオウ、および/または酸素ヘテロ原子を含有する。ここで、N-オキシドおよびイオウオキシドおよびジオキシドはヘテロ原子置換として許容される。上記ヘテロアリール環は、場合により $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキル置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキル置換されたカルバモイル、場合によりアルキル置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールからなる群より選択される3個以下の置換基により置換されていてもよい（多重の置換も可能である）。本発明に使用される「ヘテロアリール」基の例には、フラニル、チオフエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インドリル、インダゾリル、およびそれらの置換型が含まれる。

## 【0042】

本明細書において使用される、「アルコキシ」という用語は、基 $R_aO-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。本発明に有用なアルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、および*t*-ブトキシが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0043】

本明細書において使用される「アミノ」という用語は、基 $-NH_2$ を指す。

## 【0044】

本明細書において使用される「アルキルアミノ」という用語は、基 $-NHR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

10

## 【0045】

本明細書において使用される「アリールアミノ」という用語は、基 $-NHR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリールである]を指す。

## 【0046】

本明細書において使用される「アラルキルアミノ」という用語は、基 $-NHR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアラルキル基である]を指す。

## 【0047】

本明細書において使用される「アルアルコキシ」という用語は、基 $R_bR_aO-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルであり、 $R_b$ は上で定義された通りのアリールまたはヘテロアリールである]を指す。

20

## 【0048】

本明細書において使用される「アリールオキシ」という用語は、基 $R_aO-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリールまたはヘテロアリールである]を指す。

## 【0049】

本明細書において使用される「ウレイド」という用語は、基 $-NHC(O)NH_2$ を指す。

## 【0050】

本明細書において使用される「アリール尿素」という用語は、基 $-NHC(O)NHR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリールである]を指す。

## 【0051】

本明細書において使用される「アリールチオ尿素」という用語は、基 $-NHC(S)NHR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリールである]を指す。

30

## 【0052】

本明細書において使用される「アルキル尿素」という用語は、基 $-NHC(O)NHR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

## 【0053】

本明細書において使用される「シクロアルキル尿素」という用語は、基 $-NHC(O)NHR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのシクロアルキルである]を指す。

## 【0054】

本明細書において使用される「シクロアルコキシ」という用語は、基 $R_aO-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのシクロアルキルである]を指す。本発明に有用なシクロアルコキシ基の例には、シクロブトキシおよびシクロペントキシが含まれるが、これらに限定されない。

40

## 【0055】

本明細書において使用される「ハロアルコキシ」という用語は、基 $R_aO-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのハロアルキルである]を指す。本発明に有用なハロアルコキシ基の例には、トリフルオロメトキシが含まれるが、これに限定されない。

## 【0056】

本明細書において使用される「アルキルスルファニル」および「アルキルチオ」という用語は同じ意味であり、基 $R_aS-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

50

## 【0057】

本明細書において使用される「ハロアルキルスルファニル」という用語は、基 $R_aS-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのハロアルキルである]を指す。

## 【0058】

本明細書において使用される「アルキルスルフェニル」という用語は、基 $R_aS(O)-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

## 【0059】

本明細書において使用される「アルキルスルホニル」という用語は、基 $R_aS(O)_2-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

## 【0060】

本明細書において使用される「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、基 $-NHS(O)_2R_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

10

## 【0061】

本明細書において使用される「アリールスルホニルアミノ」という用語は、基 $-NHS(O)_2R_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリールである]を指す。

## 【0062】

本明細書において使用される「アルキルカルボキサミド」という用語は、基 $-NHC(O)R_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキル、アミノ、またはアルキル、アリールもしくはヘテロアリール置換されたアミノである]を指す。

## 【0063】

本明細書において使用される「オキソ」という用語は、基 $=O$ を指す。

20

## 【0064】

本明細書において使用される「メルカプト」という用語は、基 $-SH$ を指す。

## 【0065】

本明細書において使用される「カルボキシ」という用語は、基 $-C(O)OH$ を指す。

## 【0066】

本明細書において使用される「シアノ」という用語は、基 $-CN$ を指す。

## 【0067】

本明細書において使用される「シアノアルキル」という用語は、基 $-CNR_a$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。本発明に有用な「シアノアルキル」基の例には、シアノメチル、シアノエチル、およびシアノイソプロピルが含まれるが、これらに限定されない。

30

## 【0068】

本明細書において使用される「アミノスルホニル」という用語は、基 $-S(O)_2NH_2$ を指す。

## 【0069】

本明細書において使用される「カルバモイル」という用語は、基 $-C(O)NH_2$ を指す。

## 【0070】

本明細書において使用される「スルファニル」という用語は、基 $-S-$ を指す。

## 【0071】

本明細書において使用される「スルフェニル」という用語は、基 $-S(O)-$ を指す。

40

## 【0072】

本明細書において使用される「スルホニル」という用語は、基 $-S(O)_2-$ または $-SO_2-$ を指す。

## 【0073】

本明細書において使用される「アシル」および「アルキルカルボニル」という用語は同じ意味であり、基 $R_aC(O)-$  [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである]を指す。

## 【0074】

本明細書において使用される「アルカノイルアミノ」という用語は、基 $R_aC(O)NH-$  [式中

50

、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

【0075】

本明細書において使用される「アロイル」という用語は、基 $R_aC(O)-$ [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリアルである]を指す。

【0076】

本明細書において使用される「アロイルアミノ」という用語は、基 $R_aC(O)NH-$ [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリアルである]を指す。

【0077】

本明細書において使用される「ヘテロアロイル」という用語は、基 $R_aC(O)-$ [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのヘテロアリアルである]を指す。

10

【0078】

本明細書において使用される「アルコキシカルボニル」という用語は、基 $R_aOC(O)-$ [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキルである]を指す。

【0079】

本明細書において使用される「アシルオキシ」という用語は、基 $R_aC(O)O-$ [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである]を指す。

【0080】

本明細書において使用される「アロイルオキシ」という用語は、基 $R_aC(O)O-$ [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのアリアルである]を指す。

20

【0081】

本明細書において使用される「ヘテロアロイルオキシ」という用語は、基 $R_aC(O)O-$ [式中、 $R_a$ は上で定義された通りのヘテロアリアルである]を指す。

【0082】

本明細書において使用される「場合により」という用語は、その後に記載される事象が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、起こる事象と起こらない事象の両方を含む。

【0083】

本明細書において使用される「生理的に機能性の誘導体」という用語は、哺乳類に投与された場合に本発明の化合物またはその活性代謝物を与えることができる（直接的または間接的に）本発明の化合物の製薬上許容される誘導体、たとえば、エステルまたはアミドを指す。このような誘導体は、「Burgerの医化学および薬物の発見」(Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery)、第5版、第1巻、「原理と実践」の記載を参照することにより、多くの実験をしなくても当業者には明白である。この文献を生理的に機能性の誘導体に関する記載の範囲で参照により本明細書に組み入れる。

30

【0084】

本明細書において、「溶媒和物」という用語は、溶質（本発明においては、式(I)、(I')、(I<sup>a</sup>)、(I<sup>b</sup>)、(II)、(III)、(III')、(III<sup>b</sup>)または(IV)の化合物、またはその塩もしくは生理的に機能性の誘導体)および溶媒により形成されたさまざまな化学量論の複合体を指す。本発明の目的のためには、上記の溶媒は、溶質の生物学的活性に干渉してはならない。好適な溶媒の例には、水、メタノール、エタノール、および酢酸が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、使用される溶媒は製薬上許容される溶媒である。好適な製薬上許容される溶媒の例には、限定するものではないが、水、エタノール、および酢酸が含まれる。使用される最も好ましい溶媒は水である。

40

【0085】

本明細書において使用される「置換された」という用語は、記載された置換基（1個または複数個）による置換で、他に記載されない限り多重の置換をも含むものを指す。

【0086】

本明細書に記載された化合物のあるものは、1個以上のキラル原子を含有する場合があります、またはそれ以外に2つのエナンチオマーとして存在する可能性がある。本発明の化合

50



物には、エナンチオマーの混合物、ならびに精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマーが濃縮された混合物が含まれる。また、本発明の範囲には、式(I)、(I')、(I<sup>a</sup>)、(I'')、(II)、(III)、(III')、(III'')または(IV)により表される化合物の個々の異性体、ならびにそれらの完全にまたは部分的に平衡化された混合物が含まれる。本発明はまた、その1個以上のキラル中心が反転した異性体との混合物としての、上記の式により表される化合物の個々の異性体を含む。また、式(I)、(I')、(I<sup>a</sup>)、(I'')、(II)、(III)、(III')、(III'')または(IV)の化合物のいかなる互変異性体および互変異性体の混合物も式(I)、(I')、(I<sup>a</sup>)、(I'')、(II)、(III)、(III')、(III'')または(IV)の化合物の範囲に含まれるものと理解される。

## 【0087】

上で説明したように、一つの実施形態では、治療上有効な量の少なくとも1種のerbファミリー阻害剤およびPI3KおよびAkt阻害剤の少なくとも一方を投与することを含む癌の治療方法が提供される。

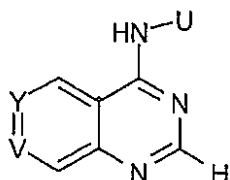
## 【0088】

好ましくは、erbファミリー阻害剤は、erbB-2およびEGFRの二重阻害剤である。一般的に、特異的erbB-2および/またはEGFR阻害活性を有する薬剤であるEGFR/erbB-2阻害剤であればすべて本発明に利用することができる。このようなerbB-2/EGFR阻害剤は、たとえば、米国特許第5,773,476; 5,789,427; 6,103,728; 6,169,091; 6,174,889;および6,207,669号、ならびに国際特許出願 WO 95/24190; WO 98/0234; WO 99/35146; WO 01/04111;およびWO 02/02552に記載されている。上記の特許および特許出願を、それらのerbB-2および/またはEGFR阻害剤化合物ならびにそれを製造する方法に関する開示の範囲で参照により本明細書に組み入れる。

## 【0089】

本発明の一実施形態では、二重EGFR/erbB-2阻害剤化合物は、式(I)

## 【化9】



(I)

## 【0090】

[式中、

YはCR<sup>1</sup>であり、VはNであり；

または、YはCR<sup>1</sup>であり、VはCR<sup>2</sup>であり；

R<sup>1</sup>は、基CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar-を表し、ここで、Arはフェニル、フラン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、それらはそれぞれ場合により1または2個のハロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよびジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノを含む群より選択され；

Uは、フェニル、ピリジル、3H-イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表し、それらはR<sup>3</sup>基により置換され、また、場合により少なくとも1個の独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されており；

R<sup>3</sup>は、ベンジル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジルオキシならびにベンゼンスルホニルを含む群より選択され；

または、R<sup>3</sup>はトリハロメチルベンジルまたはトリハロメチルベンジルオキシを表し；

または、R<sup>3</sup>は、式

10

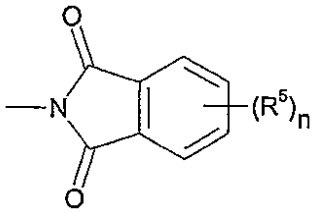
20

30

40

50

## 【化10】



## 【0091】

(式中、それぞれの $R^5$ は独立して、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ アルコキシから選択され； $n$ は0~3である)

10

の基を表し；

それぞれの $R^4$ は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ[ $C_{1-4}$ アルキル]アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-4}$ アルカノイルアミノ、 $N$ -( $C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N$ -ジ( $C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルである]

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体である。

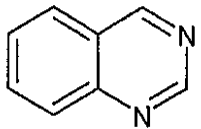
## 【0092】

そこで、 $Y$ および $V$ の定義により、式(1)の化合物には2つの可能な基本的な環系が存在する。特に、上記化合物は下記の基本的な環系：キナゾリン(1)およびピリドピリミジン(2)

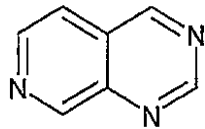
20

:

## 【化11】



(1)



(2)

## 【0093】

を含む。

## 【0094】

好ましい実施形態では、環系は環(1)である。

30

## 【0095】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ の定義の範囲に含まれるものとして上に挙げたさまざまな基の中で好適なものは下記の通りである：

ハロは、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり；好ましくはフッ素、塩素または臭素であり、より好ましくはフッ素または塩素であり；

$C_{1-4}$ アルキルは、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルまたは*tert*-ブチルであり；好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチルであり、より好ましくはメチルであり；

$C_{2-4}$ アルケニルは、たとえば、エテニル、プロパ-1-エニルまたはプロパ-2-エニルであり；好ましくはエテニルであり；

40

$C_{2-4}$ アルキニルは、たとえば、エチニル、プロパ-1-イニルまたはプロパ-2-イニルであり；好ましくはエチニルであり；

$C_{1-4}$ アルコキシは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシまたは*tert*-ブトキシであり；好ましくは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシまたはブトキシであり；より好ましくはメトキシであり；

$C_{1-4}$ アルキルアミノは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノまたはプロピルアミノであり、好ましくはメチルアミノであり；

ジ[ $C_{1-4}$ アルキル]アミノは、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、*N*-メチル-*N*-

50

エチルアミノまたはジプロピルアミノであり；好ましくはジメチルアミノであり；

C<sub>1-4</sub>アルキルチオは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオまたはイソプロピルチオであり、好ましくはメチルチオであり；

C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニルは、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニルまたはイソプロピルスルフィニルであり、好ましくはメチルスルフィニルであり；

C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルは、たとえば、メタンスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルまたはイソプロピルスルホニルであり、好ましくはメタンスルホニルであり；

C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルは、たとえば、メチルカルボニル、エチルカルボニルまたはプロピルカルボニルであり；

C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニルであり；

C<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ（炭素原子の数はCO官能基を含む）は、たとえば、ホルムアミド、アセトアミド、プロピオンアミドまたはブチルアミドであり；

N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイルは、たとえば、N-メチルカルバモイルまたはN-エチルカルバモイルであり；

N,N-ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイルは、たとえば、N,N-ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイルまたはN,N-ジエチルカルバモイルである。

10

【0096】

好ましい実施形態では、YはCR<sup>1</sup>であり、VはCR<sup>2</sup>である（上記の環系(1)）。

20

【0097】

別の実施形態では、YはCR<sup>1</sup>であり、VはNである（上記の環系(2)）。

【0098】

ある実施形態では、R<sup>2</sup>は水素またはC<sub>1-4</sub>アルコキシを表す。

【0099】

好ましい実施形態では、R<sup>2</sup>は水素またはメトキシを表す。

【0100】

別の好ましい実施形態では、R<sup>2</sup>はハロ素を表し；より好ましいR<sup>2</sup>はフッ素である。

【0101】

好ましい実施形態では、基Arは、1個のハロ素、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されている。

30

【0102】

より好ましい実施形態では、基Arは、C<sub>1-4</sub>アルキル基により置換されている。

【0103】

別の好ましい実施形態では、基Arは場合による置換基を有しない。

【0104】

さらに好ましい実施形態では、Arは、それぞれ場合により上記の通りに置換されていてもよいフラン、フェニルまたはチアゾールを表す。

【0105】

さらに好ましい実施形態では、Arは、それぞれ場合により上記の通りに置換されていてもよいフランまたはチアゾールを表す。

40

【0106】

最も好ましい実施形態では、Arは置換されていないフランまたはチアゾールを表す。

【0107】

側鎖CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>はAr基のどの好適な位置に結合してもよい。同様に、基R<sup>1</sup>は、それを担持する炭素原子に、基Arのいかなる好適な位置から結合してもよい。

【0108】

好ましい実施形態では、Arがフランを表す場合、側鎖CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>はフラン環の4-位にあり、基R<sup>1</sup>を担持する炭素原子への結合フラン環の2-位にある。

【0109】

50

別の好ましい実施形態では、Arがフランを表す場合、側鎖 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ はフラン環の3-位にあり、基 $\text{R}^1$ を担持する炭素原子への結合はフラン環の2-位にある。

【0110】

最も好ましい実施形態では、Arがフランを表す場合、側鎖 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ はフラン環の5-位にあり、基 $\text{R}^1$ を担持する炭素原子への結合はフラン環の2-位にある。

【0111】

別の最も好ましい実施形態では、Arがチアゾールを表す場合、側鎖 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ はチアゾール環の2-位にあり、基 $\text{R}^1$ を担持する炭素原子への結合はチアゾール環の4-位にある。

【0112】

$\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ 基は、環系の炭素原子またはヘテロ原子のいずれかにより環系Uに結合し得る。環系そのものは炭素原子またはヘテロ原子のどちらかによって橋かけNH基に結合してもよいが、好ましくは炭素原子により結合する。 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ 基は、Uが二環系を表す場合にはどちらの環に結合してもよいが、そのような場合、好ましくはこれらの基は橋かけNH基に結合していない環に結合する。

【0113】

好ましい実施形態では、Uは、 $\text{R}^3$ 基により置換された、また場合により少なくとも1個の独立して選択される $\text{R}^4$ 基により置換されたフェニル、インドリル、または1H-インダゾリル基を表す。

【0114】

より好ましい実施形態では、Uは、 $\text{R}^3$ 基により置換された、また場合により少なくとも1個の独立して選択される $\text{R}^4$ 基により置換されたフェニルまたは1H-インダゾリル基を表す。

【0115】

より好ましい実施形態では、Uがフェニル基を表す場合、基 $\text{R}^3$ は、Uから連結NH基への結合に対してパラ位に存在する。

【0116】

別のより好ましい実施形態では、Uが1H-インダゾリル基を表す場合、基 $\text{R}^3$ はインダゾリル基の1-位に存在する。

【0117】

好ましい実施形態では、 $\text{R}^3$ はベンジル、ピリジルメチル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ジハロおよびトリハロベンジルオキシ、ならびにベンゼンスルホニルを表す。

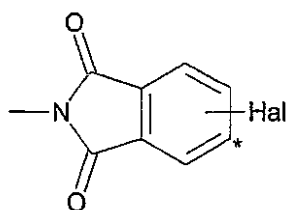
【0118】

別の好ましい実施形態では、 $\text{R}^3$ はトリハロメチルベンジルオキシを表す。

【0119】

別の好ましい実施形態では、 $\text{R}^3$ は、式

【化12】



【0120】

[式中、HalはBrまたはCl、特にClであり、より特定的には、Hal置換基は図示された環の星印の位置に存在する]

の基を表す。

【0121】

より好ましい実施形態では、 $\text{R}^3$ は、ベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシ（特に3-フルオロベンジルオキシ）、ベンジル、フェノキシおよびベンゼンスルホニルを表す。

10

20

30

40

50

## 【0122】

別の好ましい実施形態では、 $R^3$ は、プロモベンジルオキシ（特に3-プロモベンジルオキシ）およびトリフルオロメチルベンジルオキシを表す。

## 【0123】

別の好ましい実施形態では、環Uは $R^4$ 基により置換されていない。特に好ましい実施形態では、Uは $R^4$ 基により置換されていないフェニルまたはインダゾリルである。

## 【0124】

別の好ましい実施形態では、環Uは、ハロまたは $C_{1-4}$ アルコキシ、特に塩素、臭素またはメトキシから選択される $R^4$ 基により置換されている。

## 【0125】

より好ましい実施形態では、環Uは、ハロ、特に3-フルオロを表す $R^4$ 基により置換されている。

## 【0126】

別の好ましい実施形態では、Uは $R^4$ と共にメトキシフェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニルまたはクロロフェニルを表す。

## 【0127】

別の好ましい実施形態では、Uは $R^4$ と共にメトキシフェニルまたはフルオロフェニルを表す。

## 【0128】

別の好ましい実施形態では、基Uは置換基 $R^3$ および $R^4$ と共に、ベンジルオキシフェニル、(フルオロベンジルオキシ)フェニル、(ベンゼンスルホニル)フェニル、ベンジルインダゾリルまたはフェノキシフェニルを表す。

## 【0129】

さらに別の好ましい実施形態では、基Uは置換基 $R^3$ および $R^4$ と共に、ベンジルオキシフェニル、(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル、(ベンゼンスルホニル)フェニルまたはベンジルインダゾリルを表す。

## 【0130】

別の好ましい実施形態では、基Uは置換基 $R^3$ および $R^4$ と共に、(3-プロモベンジルオキシ)フェニル、(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル、または(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニルを表す。

## 【0131】

より好ましい実施形態では、基Uは置換基 $R^3$ および $R^4$ と共に、3-フルオロベンジルオキシ-3-クロロフェニル、ベンジルオキシ-3-クロロフェニル、ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルフェニル、(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル、(3-フルオロベンジルオキシ)-3-フルオロフェニルまたは(3-フルオロベンジル)インダゾリルを表す。

## 【0132】

別の好ましい実施形態では、基Uは置換基 $R^3$ および $R^4$ と共に、ベンジルオキシフェニルまたは(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルを表す。

## 【0133】

好ましい実施形態では、Vが $CR^2$ であって、 $R^2$ が水素、ハロ（特にフルオロ）または $C_{1-4}$ アルコキシ（特にメトキシ）であり；Yが $CR^1$ であって、 $R^1$ が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフェニル、フランまたはチアゾールであり；Uがフェニルまたはインダゾールであり； $R^3$ がベンジル、フルオロベンジル、ベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシ、プロモベンジルオキシ、トリフルオロメチルベンジルオキシ、フェノキシまたはベンゼンスルホニルであり； $R^4$ が存在しないか、またはハロ（特にクロロまたはフルオロ）またはメトキシである式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはは生理的に機能性の誘導体が提供される。

## 【0134】

別の好ましい実施形態では、Vが $CR^2$ であって、 $R^2$ が水素、ハロ（特にフルオロ）または $C_{1-4}$ アルコキシ（特にメトキシ）であり；Yが $CR^1$ であって、 $R^1$ が上で定義された通りであ

10

20

30

40

50

り、ここでArが置換されていないフランまたはチアゾールであり；Uがフェニルであり；R<sup>3</sup>がベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシまたはベンゼンスルホニルであり；R<sup>4</sup>が存在しないか、またはハロ（特にクロロまたはフルオロ）またはメトキシである式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

【0135】

好ましい実施形態では、VがCR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>が水素、ハロ（特にフルオロ）またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ（特にメトキシ）であり；YがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフランまたはチアゾールであり；Uがインダゾールであり；R<sup>3</sup>がベンジルまたはフルオロベンジルであり；R<sup>4</sup>が存在しない式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

10

【0136】

別の好ましい実施形態では、YがCR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>が水素、ハロ（特にフルオロ）またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ（特にメトキシ）であり；VがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフェニル、フランまたはチアゾールであり；Uがフェニルまたはインダゾールであり；R<sup>3</sup>がベンジル、フルオロベンジル、ベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシ、プロモベンジルオキシ、トリフルオロメチルベンジルオキシ、フェノキシまたはベンゼンスルホニルであり；R<sup>4</sup>が存在しないか、またはハロ（特にクロロまたはフルオロ）もしくはメトキシである式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

【0137】

別の好ましい実施形態では、YがCR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>が水素、ハロ（特にフルオロ）またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ（特にメトキシ）であり；VがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフランまたはチアゾールであり；Uがフェニルであり；R<sup>3</sup>がベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシまたはベンゼンスルホニルであり；R<sup>4</sup>が存在しないか、またはハロ（特にクロロまたはフルオロ）もしくはメトキシである式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

20

【0138】

別の好ましい実施形態では、YがCR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>が水素、ハロ（特にフルオロ）またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ（特にメトキシ）であり；VがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフランまたはチアゾールであり；Uがインダゾールであり；R<sup>3</sup>がベンジルまたはフルオロベンジルであり；R<sup>4</sup>が存在しない式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

30

【0139】

別の好ましい実施形態では、YがCR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>が水素、ハロ（特にフルオロ）またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ（特にメトキシ）であり；VがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフランまたはチアゾールであり；Uがフェニルであり；R<sup>3</sup>がフェノキシであり；R<sup>4</sup>が存在しない式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

【0140】

別のより好ましい実施形態では、VがNであり；YがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフェニル、フランまたはチアゾールであり；Uがフェニルまたはインダゾールであり；R<sup>3</sup>がベンジル、フルオロベンジル、ベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシ、プロモベンジルオキシ、トリフルオロメチルベンジルオキシ、フェノキシまたはベンゼンスルホニルであり；R<sup>4</sup>が存在しないか、またはハロ（特にクロロまたはフルオロ）もしくはメトキシである式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

40

【0141】

別の最も好ましい実施形態では、VがNであり；YがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフランまたはチアゾールであり；Uがフェニルであり；R<sup>3</sup>がベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシまたはベンゼンスルホニルであり；

50

R<sup>4</sup>が存在しないか、またはハロ（特にクロロまたはフルオロ）もしくはメトキシである式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

【0142】

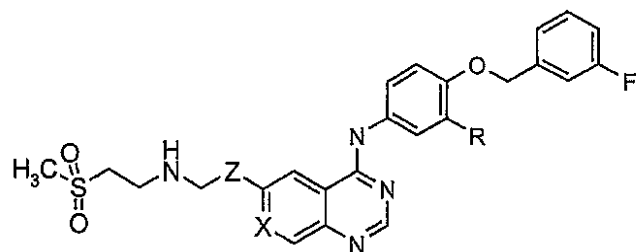
別の最も好ましい実施形態では、VがNであり；YがCR<sup>1</sup>であって、R<sup>1</sup>が上で定義された通りであり、ここでArが置換されていないフランまたはチアゾールであり；Uがインダゾールであり；R<sup>3</sup>がベンジルまたはフルオロベンジルであり；R<sup>4</sup>が存在しない式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

【0143】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式(II)：

10

【化13】



(II)

【0144】

20

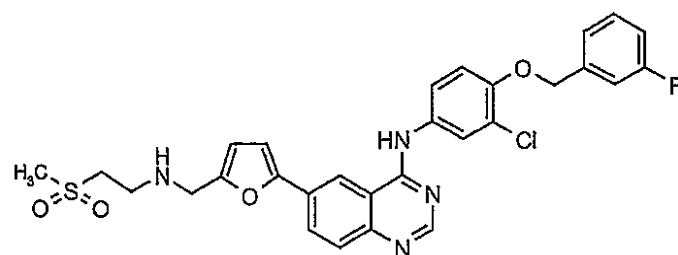
[式中、Rは-Clまたは-Brであり、XはCH、N、またはCFであり、Zはチアゾールまたはフランである]

の化合物、またはそれらの塩もしくは溶媒和物である。

【0145】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式(III)：

【化14】



(III)

30

【0146】

の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物である。

【0147】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式(III)の化合物のジトシレート塩およびその無水物または水和物型である。式(III)の化合物のジトシレート塩は、N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}メチル)-2-フリル]-4-キナゾリンアミンジトシレートという化学名を有する。一つの実施形態では、式(1)の化合物は式(III)の化合物の無水ジトシレート塩である。別の実施形態では、式(1)の化合物は式(III)の化合物のジトシレート塩一水和物である。

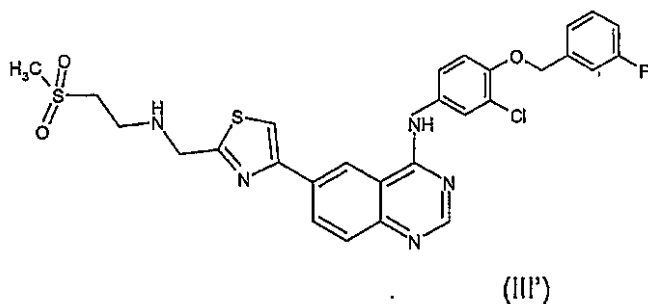
40

【0148】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式(II)において、RがClであり；XがCHであり；Zがチアゾールである化合物である。好ましい実施形態では、式(1)の化合物は、式(II)において、RがClであり；XがCHであり；Zがチアゾールである化合物のジトシレート塩、およびその無水物または水和物型である。上記の式(II)の化合物の化学名は(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-(6-(2-((2-メタンスルホニル)エチル)アミノ)-メチル)-チアゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)-アミンであり、式(III')の化合物である。

50

## 【化15】

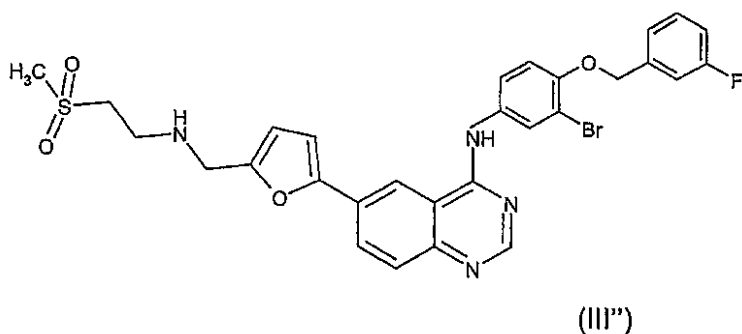


10

## 【0149】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)において、RがBrであり；XがCHであり；Zがフランである化合物である。好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)において、RがBrであり；XがCHであり；Zがフランである化合物のジトシレート塩、およびその無水物または水和物型である。上記の式(II)の化合物の化学名は(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-ブロモフェニル)-(6-(5-((2-メタンスルホニルエチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミンであり、式(III'')の化合物である。

## 【化16】



20

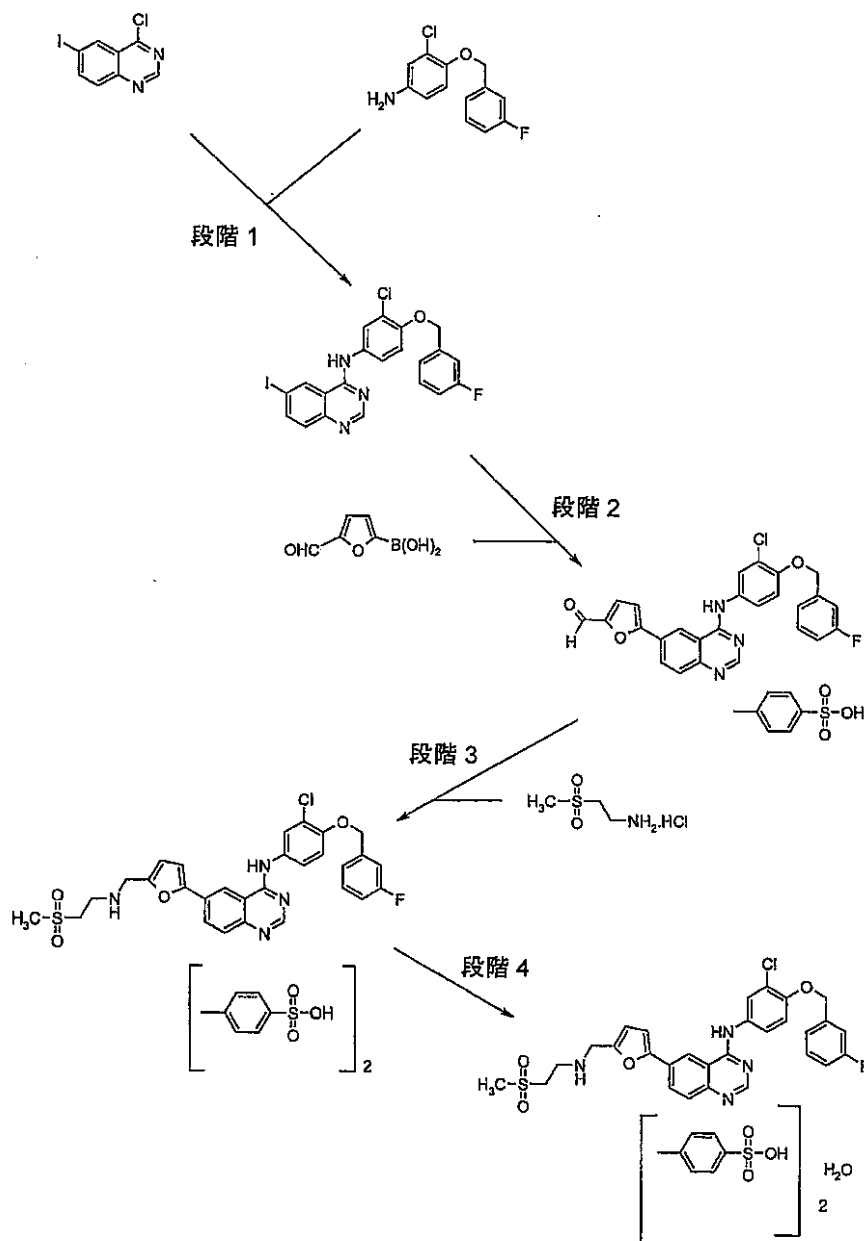
## 【0150】

式(I)、(II)、(III)、(III')および(III'')の化合物の遊離塩基、HCl塩、およびジトシレート塩は、1999年1月8日付けで出願された国際特許出願番号PCT/EP99/00048(1999年7月15日にWO 99/35146として公開された)の方法に従って、上記および2001年6月28日付けで出願された国際特許出願番号PCT/US01/20706(2002年1月10日にWO 02/02552として公開された)を参照して、また下記の該当する実施例に従って調製することができる。式(III)の化合物のジトシレート塩を調製する方法の一つを下記のスキーム1に示す。

30



【化17】  
スキーム1



10

20

30

## 【0151】

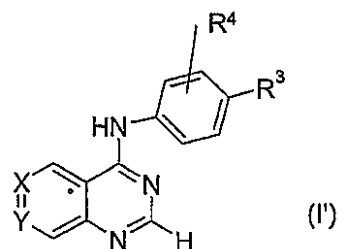
スキーム1において、式(III)の化合物のジトシレート塩の調製は4つの段階で進行する：段階1：図示された二環化合物とアミンの反応により図示されたヨードキノザリン誘導体を得る；段階2：対応するアルデヒド塩の調製；段階3：キノザリンジトシレート塩の調製；および段階4：ジトシレート塩一水和物の調製。

40

## 【0152】

本発明の別の実施形態では、EGFR/erbB-2阻害剤化合物は式I'：

## 【化18】



## 【0153】

[式中、

XはCR<sup>1</sup>であり、YはNであり；

またはXはCR<sup>1</sup>であり、YはCR<sup>2</sup>であり；

R<sup>1</sup>は、基R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar-を表し、ここで、Arはフェニル、フラン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、これらはそれぞれ場合により1または2個の八口、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよく；ZはO、S、NHまたはNR<sup>6</sup>を表し；pは1、2、3または4であり；

R<sup>5</sup>は、場合により1個以上のR<sup>8</sup>基により置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

または、R<sup>5</sup>は、基Hetまたは基Cbc（それぞれが場合により1個以上のR<sup>8</sup>基により置換されていてもよい）により置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

または、R<sup>5</sup>は、基Hetまたは基Cbc（それぞれが場合により1個以上のR<sup>8</sup>基により置換されていてもよい）から選択され；

それぞれのR<sup>8</sup>は、独立して、八口、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ニトリル、NH<sub>2</sub>またはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>から選択され；

R<sup>6</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>C(O)またはCH<sub>3</sub>C(O)であり；

R<sup>7</sup>は、水素またはR<sup>6</sup>であり；

R<sup>2</sup>は、水素、八口、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシから選択され；

R<sup>3</sup>は、ピリジルメトキシ、ベンジルオキシ、八口-、ジ八口-またはトリ八口ベンジルオキシから選択され；

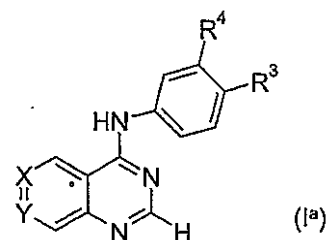
R<sup>4</sup>は、水素、八口ゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキニルまたはシアノから選択される]

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはは生理的に機能性の誘導体である。

## 【0154】

好ましい実施形態では、R<sup>4</sup>は式(I<sup>a</sup>)に示されたフェニル環上に位置する。

## 【化19】



## 【0155】

一つの実施形態では、基R<sup>5</sup>はHetまたはCbc基に連結するアルキレン基であり、上記アルキレン基は、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキレンであり、より好ましくはC<sub>1-3</sub>アルキレン、最も好ましくはメチレンまたはエチレンである。

## 【0156】

そこで、XおよびYの定義により、式(I')の化合物には2つの可能な基本的環系が存在する。特に、上記化合物は下記の基本的環系：キナゾリン(1)およびピリドピリミジン(2)

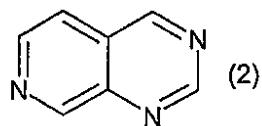
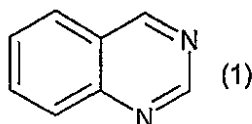
10

20

30

40

## 【化20】



## 【0157】

を含む。

## 【0158】

環系(1)が好ましい。

## 【0159】

基Hetは、飽和、不飽和、または芳香族であり、独立して1個以上の窒素、酸素、またはイオウヘテロ原子を含有しうる1個以上の環を含む。ここで、N-オキシドおよびイオウモノオキシドおよびイオウジオキシドは、それぞれの環における複素環置換として許容される。

10

## 【0160】

好適なHet基の例には、アクリジン、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、カルバゾール、シンノリン、ジオキシン、ジオキサン、ジオキサラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、インドール、インドリン、インドリジン、インダゾール、イソインドール、イソキノリン、イソキサゾール、イソチアゾール、モルホリン、ナプチリジン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ピペラジン、ピペリジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリン、キノリン、キノキサリン、キナゾリン、キノリジン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、トリアゾール、またはトリチアンが含まれる。

20

## 【0161】

好ましいHet基は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、およびインダゾールから選択される芳香族基である。

30

## 【0162】

より好ましいHet基は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジンから選択される芳香族基である。

## 【0163】

最も好ましいHet基は、ピリジンおよびイミダゾールから選択される芳香族基、特に、ピリド-2-イルおよびイミダゾール-2-イルである。

40

## 【0164】

Cbc基は、1個以上の環を含み、これらの環は独立して飽和、不飽和、または芳香族であってよく、また、炭素と水素のみを含有する。

## 【0165】

好ましいCbc基には、フェニル、ピフェニル、ナフチル(1-ナフチルおよび2-ナフチルを含む)およびインデニルから選択される芳香族基が含まれる。

## 【0166】

さらなる好適なCbc基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ

50

ヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラリン、デカリン、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが含まれる。

【0167】

より好ましいCbc基はフェニルである。

【0168】

一つの実施形態では、基 $R^5$ の範囲に含まれるHet基およびCbc基は置換されていない。

【0169】

好ましい実施形態では、Xは $CR^1$ であり、Yは $CR^2$ である(上記の環系(1))。

【0170】

別の好ましい実施形態では、Xは $CR^1$ であり、YはNである(上記の環系(2))。

10

【0171】

好ましい実施形態では、 $R^2$ は水素、ハロゲンまたは $C_{1-4}$ アルコキシを表す。より好ましい実施形態では、 $R^2$ は水素、フッ素またはメトキシを表す。最も好ましい実施形態では、 $R^2$ は水素またはフッ素を表す。

【0172】

好ましい実施形態では、ZはNH、 $NR^6$ またはOを表す。より好ましい実施形態では、ZはNHまたはOを表す。最も好ましい実施形態では、ZはNHを表す。

【0173】

好ましい実施形態では、pは1、2または3である。

【0174】

別の好ましい実施形態では、基Arは場合による置換基を有しない。

20

【0175】

別の好ましい実施形態では、Arはフランまたはチアゾールを表す。

【0176】

好ましい実施形態では、 $R^5$ は、場合により $C_{1-4}$ アルキル基(特にメチル基)により置換された芳香族HetまたはCbc基を表す。

【0177】

より好ましい実施形態では、 $R^5$ はピリジル(特にピリド-2-イル)、フェニル、イミダゾリルまたはN-メチルイミダゾリル(特に、イミダゾール-2-イル)を表す。

【0178】

好ましい実施形態では、 $R^5$ は、場合によりハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトリル、 $NH_2$ または $NR^6R^7$  [式中、 $R^7$ はHまたは $R^6$ を表し、 $R^6$ は上で定義された通りである]から選択される1個以上の基により置換された $C_{1-6}$ アルキルを表す。

30

【0179】

より好ましい実施形態では、 $R^5$ は、場合によりヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $NH_2$ または $NR^6R^7$  [式中、 $R^7$ はHまたは $R^6$ を表し、 $R^6$ は $C_{1-4}$ アルキルを表す]から選択される1個以上の基により置換された $C_{1-6}$ アルキルを表す。

【0180】

最も好ましい実施形態では、 $R^5$ は置換されていない $C_{1-6}$ アルキル;特に、置換されていない $C_{1-4}$ アルキルを表す。

40

【0181】

側鎖 $R^5SO_2CH_2CH_2Z-(CH_2)_p$ は、基Arのいかなる好適な位置に結合していてもよい。同様に、基 $R^1$ は、それを担持する炭素原子に、基Arのいかなる好適な位置から結合してもよい。

【0182】

より好ましい実施形態では、Arがフランを表す場合、側鎖 $R^5SO_2CH_2CH_2Z-(CH_2)_p$ はフラン環の5-位に存在し、 $R^1$ を担持する炭素原子への結合はフラン環の2-位に存在する。

【0183】

別のより好ましい実施形態では、Arがチアゾールを表す場合、側鎖 $R^5SO_2CH_2CH_2Z-(CH_2)_p$ はチアゾール環の2-位に存在し、 $R^1$ を担持する炭素原子への結合はチアゾール環の4-位

50

に存在する。

【0184】

好ましい実施形態では、 $R^3$ はベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシ（特に3-フルオロベンジルオキシ）を表す。

【0185】

特に好ましい実施形態では、 $R^4$ は塩素、臭素、または水素を表す。

【0186】

最も好ましい実施形態では、 $R^3$ はベンジルオキシまたは3-フルオロベンジルオキシを表し、 $R^4$ は塩素または臭素を表す。

【0187】

より好ましい実施形態では、 $Y$ が $CR^2$ であって、 $R^2$ は水素、フッ素またはメトキシであり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、 $Ar$ は置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が水素であり、または塩素もしくは臭素である式(1')の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

10

【0188】

別のより好ましい実施形態では、 $Y$ が $N$ であり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、 $Ar$ は置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が水素であり、または塩素もしくは臭素である式(1')の化合物、またはそれらの塩もしくは溶媒和物が提供される。

20

【0189】

最も好ましい実施形態では、 $Y$ が $CR^2$ であって、 $R^2$ は水素、フッ素またはメトキシであり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、 $Ar$ は置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が塩素または臭素である式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0190】

別の最も好ましい実施形態では、 $Y$ が $N$ であり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、 $Ar$ は置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が塩素もしくは臭素である式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

30

【0191】

より好ましい実施形態では、 $Y$ が $CR^2$ であって、 $R^2$ は水素、フッ素またはメトキシであり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、 $Ar$ は置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が水素であり、または塩素もしくは臭素であり； $R^5$ が置換されていない $C_{1-6}$ アルキルである式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0192】

別のより好ましい実施形態では、 $Y$ が $N$ であり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、 $Ar$ は置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が水素であり、または塩素もしくは臭素であり； $R^5$ が置換されていない $C_{1-6}$ アルキルである式(1')の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

40

【0193】

最も好ましい実施形態では、 $Y$ が $CR^2$ であって、 $R^2$ は水素、フッ素またはメトキシであり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、 $Ar$ は置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が塩素または臭素であり； $R^5$ が置換されていない $C_{1-6}$ アルキルである式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0194】

別の最も好ましい実施形態では、 $Y$ が $N$ であり； $X$ が $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通り

50

であり、ここで、Arは置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が塩素もしくは臭素であり； $R^5$ が置換されていない $C_{1-6}$ アルキルである式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

## 【0195】

より好ましい実施形態では、Yが $CR^2$ であって、 $R^2$ は水素、フッ素またはメトキシであり；Xが $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、Arは置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が水素であり、または塩素もしくは臭素であり； $R^5$ がピリジン、イミダゾール、またはフェニルである式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

## 【0196】

別のより好ましい実施形態では、YがNであり；Xが $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、Arは置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が水素であり、または塩素もしくは臭素であり； $R^5$ がピリジン、イミダゾール、またはフェニルである式(1')の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

## 【0197】

最も好ましい実施形態では、Yが $CR^2$ であって、 $R^2$ は水素、フッ素またはメトキシであり；Xが $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、Arは置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が塩素または臭素であり； $R^5$ がピリジン、イミダゾール、またはフェニルである式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

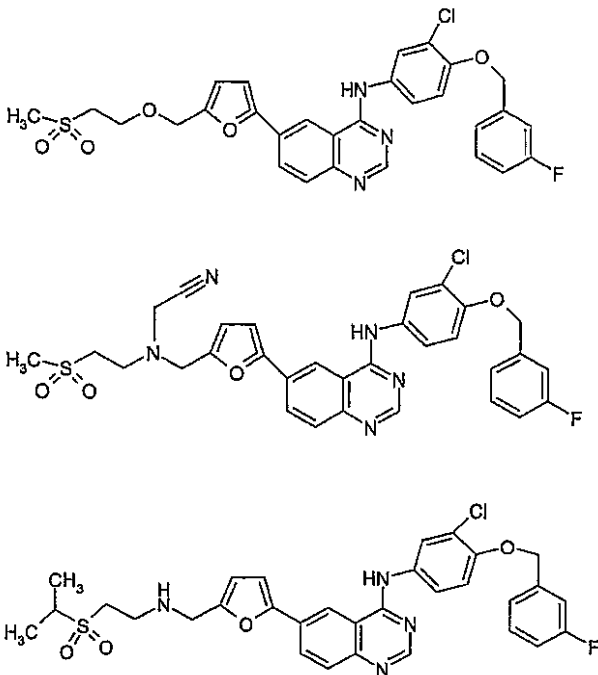
## 【0198】

別の最も好ましい実施形態では、YがNであり；Xが $CR^1$ であって、 $R^1$ は上で定義した通りであり、ここで、Arは置換されていないフランまたはチアゾールであり； $R^3$ がフルオロベンジルオキシであり； $R^4$ が塩素もしくは臭素であり； $R^5$ がピリジン、イミダゾール、またはフェニルである式(1')の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

## 【0199】

式(1')の化合物の好ましい種の群は次の通りである：

## 【化21】



## 【0200】

式(1')および(1<sup>a</sup>)の化合物は、2000年6月30日付で出願された国際特許出願番号PCT/US 00/18128号(2001年1月18日にW0 01/04111として公開された)の方法に従って、上記を参

10

20

30

40

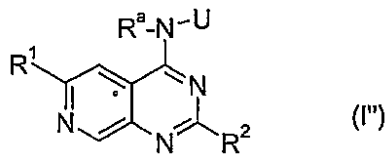
50

照して、および下記の該当する実施例に従って調製することができる。

【0201】

本発明の別の実施形態では、二重EGFR/erbB-2阻害剤化合物は式I”

【化22】



【0202】

[式中、

R<sup>a</sup>は水素またはC<sub>1-8</sub>アルキル基であり；

R<sup>1</sup>は独立して、アミノ、水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、ウレイド、グアニジノ、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ、C<sub>4-8</sub>アルキルシクロアルコキシ、C<sub>1-8</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-8</sub>アルコキシカルボニル、N-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、N,N-ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]カルバモイル、ヒドロキシアミノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシアミノ、C<sub>2-4</sub>アルカノイルオキシアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ、ジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキレン-(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキレン-(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキレン-(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ、フェニル、フェノキシ、4-ピリドン-1-イル、ピロリジン-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、ピペラジン-1-イル、4-C<sub>1-4</sub>アルキルピペラジン-1-イル、ジオキサニル、C<sub>1-8</sub>アルキルチオ、アリールチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキルアルカノイルオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ホルミル-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>アルキル、カルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルキル、N-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルキル、N,N-ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]カルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルキル、アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル、4-ピリドン-1-イル-C<sub>1-4</sub>アルキル、ピロリジン-1-イル-C<sub>1-4</sub>アルキル、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-4</sub>アルキル、ピペリジノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、モルホリノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、チオモルホリノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、チオモルホリノ-1-オキシド-C<sub>1-4</sub>アルキル、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド-C<sub>1-4</sub>アルキル、ピペラジン-1-イル-C<sub>1-4</sub>アルキル、4-C<sub>1-4</sub>アルキルピペラジン-1-イル-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルチオ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルチオ-C<sub>1-4</sub>アルキル、フェノキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、アニリノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、フェニルチオ-C<sub>1-4</sub>アルキル、シアノ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、C<sub>2-4</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、カルボキシ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ホルミル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、カルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、N-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、N,N-ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]カルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル-C<sub>2-4</sub>アルコキシ]アミノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、C<sub>2-4</sub>アルカノイルオキシ、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルオキシ、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、フェノキシ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、アニリノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、フェニルチオ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、4-ピリドン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、ピペリジノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、ピロリジン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、モルホリノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、

10

20

30

40

50

チオモルホリノ-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、チオモルホリノ-1-オキシド-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、ピペラジン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、4-C<sub>1-4</sub>アルキルピペラジン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルコキシ、ハロゲン-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2-4</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、カルボキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、カルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、N-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、N,N-ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]カルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、アミノ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、フェノキシ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、アニリノ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、4-ピリドン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、ピロリジン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、イミダゾール-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、ペペリジノ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、モルホリノ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、チオモルホリノ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、チオモルホリノ-1-オキシド-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、ピペラジン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、4-(C<sub>1-4</sub>アルキル)ピペラジン-1-イル-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、フェニルチオ-C<sub>2-4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホンアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、ハロゲン-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>アルカノイル-(C<sub>1-4</sub>アルキル)-アミノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、カルボキシ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、カルバモイル-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、N-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、N,N-ジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]カルバモイル-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、アミノ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノまたはジ-[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ-C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノを含む群より選択され、ここで、上記ベンズアミドもしくはベンゼンスルホンアミド置換基またはR<sup>1</sup>置換基上のすべてのアニリノ、フェノキシもしくはフェニル基は、場合により1または2個のハロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ置換基を有していてもよく；またここで、Het環を含有するすべての置換基は、場合により1または2個のハロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ置換基を上記環上に有していてもよく；またここで、Het環を含有するすべての置換基は、場合により1または2個のオキソまたはチオキソ置換基を上記環上に有していてもよく；

または、R<sup>1</sup>は、M<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>-M<sup>3</sup>-M<sup>4</sup>、M<sup>1</sup>-M<sup>5</sup>またはM<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>-M<sup>3</sup>'-M<sup>6</sup>から選択される基を表し、ここで、

M<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基を表し、ここで、CH<sub>2</sub>基は場合によりCO基に置き換えられ；

M<sup>2</sup>は、NR<sup>12</sup>またはCR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>を表し、ここで、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はそれぞれ独立してHまたはC<sub>1-4</sub>アルキルを表し；

M<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基を表し；

M<sup>3</sup>'は、C<sub>1-4</sub>アルキル基を表すか、存在せず；

M<sup>4</sup>は、CN、NR<sup>12</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>13</sup>、S(O)<sub>m</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、S(O)<sub>m</sub>R<sup>13</sup>またはCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>を表し、ここで、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>およびmは上記で定義された通りであり、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立してHまたはC<sub>1-4</sub>アルキルを表し、またはR<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれらが結合する窒素原子と一緒に、場合によりさらに1または2個のN、OまたはS(O)<sub>m</sub>から選択されるヘテロ原子を含有する5または6員環を表し、上記環において、存在する窒素原子はすべて、場合によりC<sub>1-4</sub>アルキル基により置換されていてもよく、上記環は場合により1または2個のオキソまたはチオキソ置換基を有していてもよく；

M<sup>5</sup>は、基NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>を表し、ここで、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は上で定義された通りであり、またはM<sup>5</sup>は基

10

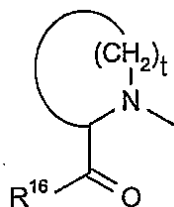
20

30

40



## 【化23】



## 【0203】

(式中、 $t$ は2~4を表し、 $R^{16}$ はOH、 $OC_{1-4}$ アルキルまたは $NR^{14}R^{15}$ を表す)

を表し；

$M^6$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、基 $NR^{14}R^{15}$ （式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は上で定義された通りである）、またはN、OまたはSから選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員Het環系を表し；

$p$ は0~3であり；または $p$ が2または3である場合、2つの隣接する $R^1$ 基は一緒になって場合により置換されたメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ アルコキシを含む群より選択され；

Uは、5から10員の単環または二環系を表し、ここで、場合により、1個以上の炭素原子が独立してN、Oおよび $S(O)_m$ （式中、 $m$ は0、1または2である）から選択されるヘテロ原子により置き換えられており、また、ここで、環系は少なくとも1個の独立して選択される $R^6$ 基により置換されており、場合により少なくとも1個の独立して選択される $R^4$ 基により置換されており；

それぞれの $R^4$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]カルバモイル、カルバミル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり；

それぞれの $R^6$ は独立して基 $ZR^7$ であり、ここで、Zは $(CH_2)_p$ 基を介して $R^7$ に結合し、 $p$ は0、1または2であり、Zは基 $V(CH_2)$ 、 $V(CF_2)$ 、 $(CH_2)V$ 、 $(CF_2)V$ 、 $V(CRR')$ 、 $V(CHR)$ またはVを表し、Rおよび $R'$ はそれぞれ $C_{1-4}$ アルキルであり、Vは0、1または2個の炭素原子を含有するヒドロカルビル基、カルボニル、ジカルボニル、 $CH(OH)$ 、 $CH(CN)$ 、スルホンアミド、アミド、0、 $S(O)_m$ または $NR^b$ であり、 $R^b$ は水素または $C_{1-4}$ アルキルであり； $R^7$ は場合により置換された $C_{3-6}$ シクロアルキル、または場合により置換された5、6、7、8、9または10員CbcもしくはHet部分であり；

または、 $R^6$ は基 $ZR^7$ であり、Zは $NR^b$ であり、 $NR^b$ および $R^7$ は一緒になって場合により置換された5、6、7、8、9または10員炭素環または複素環部分を形成する]

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体である。

## 【0204】

Het基は1個以上の環を含み、上記環は飽和、不飽和、または芳香族であってよく、また、それぞれの環に独立して1個以上のヘテロ原子を含有してよい。

## 【0205】

Cbc基は、独立して飽和、不飽和、または芳香族であってよく、炭素および水素のみを含有する1個以上の環を含む。

## 【0206】

好適には、5、6、7、8、9または10員Het部分は、フラン、ジオキサラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピロリジン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、モルホリン、ペリジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ベンゾフラン、インドール、イソインドール、キノリン、キノリン、イソキノリンおよびケタールを含む群より選択される。

## 【0207】

10

20

30

40

50

好適には、5、6、7、8、9または10員Cbc部分は、フェニル、ベンジル、インデン、ナフトレン、テトラリン、デカリン、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプチルを含む群より選択される。

## 【0208】

ある実施形態では、 $R^1$ は、Het環を有する置換基がすべて該環上に1または2個のオキソまたはチオキソ置換基を有する点を除いて上で定義された通りであり； $R^{14}$ および $R^{15}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5または6員環を表し、該環が1または2個のオキソまたはチオキソ置換基を有する点を除いて上で定義された通りであり； $R^1$ は4-ピリドン-1-イル、4-ピリドン-1-イル- $C_{1-4}$ アルキル、4-ピリドン-1-イル- $C_{2-4}$ アルコキシ、4-ピリドン-1-イル- $C_{2-4}$ アルキルアミノ、2-オキソピロリジン-1-イルまたは2,5-ジオキソピロリジン-1-イルであってよい点を除いて上で定義された通りである。

## 【0209】

別の実施形態では、 $R^1$ は、アミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-8}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-8}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノ、ジオキサニル、ベンジルオキシまたはヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルカノイル-( $C_{1-4}$ アルキル)-アミノを含む群より選択される。

## 【0210】

好ましい実施形態では、 $R^1$ は、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、特に、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、最も好ましくはジメチルアミノまたはメチルエチルアミノを含む群より選択される。

## 【0211】

別の実施形態では、 $R^1$ は、上で定義された通りの $M^1$ - $M^2$ - $M^3$ - $M^4$ 、 $M^1$ - $M^5$ または $M^1$ - $M^2$ - $M^3$ - $M^6$ から選択され、 $p$ は1である。

## 【0212】

別の実施形態では、基 $M^2$ - $M^3$ - $M^4$ は、-、-または-アミノカルボン酸、スルフィン酸もしくはスルホン酸、またはその $C_{1-4}$ アルキルエステル、アミドまたは $C_{1-4}$ アルキル-もしくはジ-( $C_{1-4}$ アルキル)-アミドを表す。

## 【0213】

好ましくは、 $M^1$ は、 $CH_2$ 、 $CO$ 、 $CH_2CH_2$ または $CH_2CO$ 、より好ましくは $CH_2$ を表す。

## 【0214】

好ましくは、 $M^2$ は、 $NR^{12}$ を表し、ここで、 $R^{12}$ は上で定義された通りであり；より好ましくは $R^{12}$ はHまたはメチルを表す。

## 【0215】

好ましくは、 $M^3$ は、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ またはプロピルを表す。

## 【0216】

好ましくは、 $M^3$ は、 $CH_2$ 、エチル、プロピル、イソプロピルを表すか、存在しない。

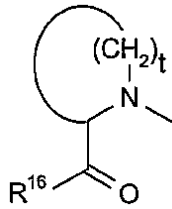
## 【0217】

好ましくは、 $M^4$ は、 $SOR^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $CO_2R^{13}$ または $CONR^{14}R^{15}$ を表し、ここで、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は上で定義した通りであり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立してHまたは $C_{1-4}$ アルキルを表し；より好ましくは $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立してHまたはメチルを表す。

## 【0218】

好ましくは、 $M^5$ は、基 $NR^{14}R^{15}$ を表し、ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合によりNまたはOから選択されるさらなるヘテロ原子を含有する6員環を表し、その環において、存在する窒素原子はいずれも、場合により $C_{1-4}$ アルキル基、好ましくはメチル基により置換されていてもよく；または、 $M^5$ は基

## 【化 2 4】



## 【 0 2 1 9】

[式中、tは2または3を表し、 $R^{16}$ はOH、 $NH_2$ 、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ または $OC_{1-4}$ アルキルを表し；より好ましくは、 $R^{16}$ は $NH_2$ または $N(CH_3)_2$ を表す]

10

を表す。

## 【 0 2 2 0】

また、好ましくは、 $M^5$ は基 $NR^{14}R^{15}$ を表し、ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して水素または $C_{1-4}$ アルキル、より好ましくは水素、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す。

## 【 0 2 2 1】

好ましくは、 $M^6$ は、基 $NR^{14}R^{15}$ を表し、ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して $C_{1-4}$ アルキル、より好ましくはメチルを表し、または、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれらが結合する窒素原子と一緒に、場合によりNまたはOから選択されるさらなるヘテロ原子を含有する5または6員環を表し、その環において、存在する窒素原子はいずれも、場合により $C_{1-4}$ アルキル基、好ましくはメチル基により置換されていてもよく；または、 $M^6$ は、NまたはOから選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員Het環系を表す。

20

## 【 0 2 2 2】

別の好ましい実施形態では、 $M^2$ - $M^3$ - $M^4$ は、-アミノカルボン酸またはそのメチルエステルもしくはアミドを表す。

## 【 0 2 2 3】

別の好ましい実施形態では、 $M^2$ - $M^3$ - $M^4$ は、-、-または-アミノスルフィン酸またはスルホン酸、より好ましくは-または-アミノスルフィン酸またはスルホン酸、最も好ましくは-アミノスルホン酸、またはそのメチルエステルを表す。

## 【 0 2 2 4】

特に好ましい実施形態では、 $M^2$ - $M^3$ - $M^4$ は、メチルスルホニルエチルアミノ、メチルスルフィニルエチルアミノ、メチルスルホニルプロピルアミノ、メチルスルフィニルプロピルアミノ、メチルスルホンアミドエチルアミノ、サルコシンアミド、グリシン、グリシンアミド、グリシンメチルエステルまたはアセチルアミノエチルアミノ基を表す。

30

## 【 0 2 2 5】

別の特に好ましい実施形態では、 $M^5$ は、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、プロリンアミドまたはN,N-ジメチルプロリンアミド基を表す。

## 【 0 2 2 6】

別の特に好ましい実施形態では、 $M^5$ は、イソプロピルアミノまたはN-モルホリニル基を表す。

40

## 【 0 2 2 7】

別の特に好ましい実施形態では、 $M^1$ - $M^5$ は、イソプロピルアセトアミドまたはN-モルホリノアセトアミド基を表す。

## 【 0 2 2 8】

別の特に好ましい実施形態では、 $M^2$ - $M^3$ - $M^6$ は、ピリジルアミノ、シクロプロピルアミノ、N-(ピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノプロパ-2-イルアミノ、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-エチルアミノまたはテトラヒドロフランメチルアミノ基、好ましくはピリジルアミノ基を表す。

## 【 0 2 2 9】

別の実施形態では、それぞれの $R^1$ は独立して、アミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、

50

ホルミル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-8}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-8}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノ、ベンジルオキシ、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルカノイル-( $C_{1-4}$ アルキル)-アミノを含む群より選択される。

## 【0230】

一つの実施形態では、 $R^2$ は、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシまたはハロゲン、好ましくはメチルまたは水素、より好ましくは水素である。

## 【0231】

別の実施形態では、 $R^4$ は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチル、好ましくは水素、ハロゲンまたはメチル、より好ましくは水素である。

10

## 【0232】

好ましい実施形態では、 $R^7$ は、場合により置換されたフェニル、ジオキソラニル、チエニル、シクロヘキシルまたはピリジル基である。

## 【0233】

別の実施形態では、Zは存在しないか、または酸素、 $CH_2$ 、 $NR^b$ 、 $NR^b(CH_2)$ 、 $(CH_2)NR^b$ 、 $C(H)(CH_3)$ 、 $O(CH_2)$ 、 $(CH)CN$ 、 $O(CF_2)$ 、 $(CH_2)O$ 、 $(CF_2)O$ 、 $S(CH_2)$ 、 $S(O)_m$ 、カルボニルまたはジカルボニルを表し、ここで、 $R^b$ は水素または $C_{1-4}$ アルキルである。

## 【0234】

好ましい実施形態では、Zは酸素、ジカルボニル、 $OCH_2$ 、 $CH_2(CN)$ 、 $S(O)_m$ または $NR^b$ であり、ここで、 $R^b$ は水素または $C_{1-4}$ アルキルである。

20

## 【0235】

別の好ましい実施形態では、 $R^6$ は、ベンジル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジル、-メチルベンジル、フェニル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロフェニル、ピリジル、ピリジルメチル、ピリジルオキシ、ピリジルメトキシ、チエニルメトキシ、ジオキソラニルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、フェノキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロフェノキシ、フェニルチオ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジルオキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシベンジルオキシ、フェニルオキサリルまたはベンゼンスルホニル、より好ましくはベンジル、フルオロベンジル、ベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシ、ピリジルメチル、フェニル、ベンゼンスルホニル、フェノキシまたはフルオロフェノキシである。

30

## 【0236】

別の実施形態では、 $R^6$ は、アニリンのNに対してパラ位に存在する。

## 【0237】

基Zが存在しない場合、 $R^6 = R^7$ である。

## 【0238】

単環または二環系Uを含む環の一方または両方は、芳香族または非芳香族である。 $R^4$ および $R^6$ 基は、環系の炭素原子またはヘテロ原子のいずれかにより環系に結合する。環系そのものは炭素原子またはヘテロ原子により橋かけ基に結合する。Uが二環系を表す場合、 $R^4$ および $R^6$ 基はいずれの環に結合してもよいが、このような場合、これらの基は橋かけ基Yに結合していない環に結合するのが好ましい。

40

## 【0239】

好適な単環または二環式基Uの例には、イソインデニル、インデニル、インダニル、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチルもしくは1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、ピロリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、2H-ピラニル、チオフェニル、1H-アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、アゾシニル、2H-オキソシニル、チエノ[2,3-b]フラニル、チアナフテニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インドリジニル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、ベンズオキサゾリル、2,3-ジヒドロベンズオキサゾリル、ベンゾ[c]イソキサゾリル、ベンゾ[d]イソキサゾリル

50

、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾ[c]イソチアゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[c]フラニル、ベンゾ[c][1,2,3]チアジアゾリル、ベンゾ[d][1,2,3]オキサジアゾリル、ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾリル、キノリル、1,2-ジヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、4H-1,4-ベンズオキサジニル、2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジニル、4H-1,4-ベンゾチアジニルまたは2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジニルが含まれる。

【0240】

好適なUは、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表す。

【0241】

ある実施形態では、CbcまたはHet部分の場合による置換基は、上記部分のいずれの可能な位置に存在してもよいが、下記の群：

$(\text{CH}_2)_q \text{S}(\text{O})_m - \text{C}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_q \text{S}(\text{O})_m - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q \text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q \text{CO}_2 \text{R}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q \text{OR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q \text{CONR}^8 \text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q \text{NR}^8 \text{COR}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q \text{COR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q \text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8 \text{SO}_2 \text{R}^9$ および $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^8$

[式中、

qは0~4の整数(0および4を含む)であり；mは0、1または2であり；

$\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は独立して、水素、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、5または6員の飽和または不飽和Het環(同一であっても異なってもよく、N、0または $\text{S}(\text{O})_m$ から選択される1個以上のヘテロ原子を含むが、Het環は2個の隣接する0または $\text{S}(\text{O})_m$ 原子を含有しない)を含む群より選択される]

から選択される。

【0242】

別の実施形態では、CbcまたはHet部分の場合による置換基は、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、オキサチオランおよびそのオキシド、ジチオランおよびそのオキシド、ジオキサソラン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、フラン、チオフラン、ピロール、トリアジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾールならびにチアジアゾールを含む群より選択される。

【0243】

CbcまたはHet部分、および他の場合により置換された基の、他の場合による置換基には、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルチオ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニル、カルボン酸塩および $\text{C}_{1-4}$ アルコキシカルボキシルが含まれるが、これらに限定されない。

【0244】

別の好ましい実施形態では、 $\text{R}^a$ が、水素または $\text{C}_{1-4}$ アルキルであり； $\text{R}^1$ 基が水素、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、カルボキシ、ホルミル、ヒドロキシ- $\text{C}_{1-4}$ アルキル、1,3-ジオキサラン-2-イル、ベンジルオキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $\text{C}_{1-4}$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ- $\text{C}_{1-4}$ アルカノイル( $\text{C}_{1-4}$ アルキル)アミノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ アルキル、ジ( $\text{C}_{1-4}$ アルキル)アミノ- $\text{C}_{1-4}$ アルキル、メチルスルホニルエチルアミノメチル、メチルスルホニルエチルアミノカルボニル、メチルスルフィニルエチルアミノメチル、メチルスルフィニルエチルアミノカルボニル、メチルスルホニルプロピルアミノメチル、メチルスルフィニルプロピルアミノメチル、メチルスルホニルプロピルアミノカルボニル、メチルスルホニルエチル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルホニルエチル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルフィニルエチル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルフィニルエチル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルホニルプロピル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルフィニルプロピル-(メチルアミノ)

)-メチル、メチルスルホニルプロピル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルフィニルプロピル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルホンアミドエチルアミノメチル、メチルスルホンアミドプロピルアミノメチル、サルコシンアミドメチル、グリシニルメチル、グリシンアミドメチル、グリシニルメチルメチルエステル、アセチルアミノエチルアミノメチル、ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルメチル、ピペリジニルメチル、N-(プロリンアミド)メチル、(N,N-ジメチルプロリンアミド)メチル、ピリジルアミノメチル、シクロプロピルアミノメチル、N-(ピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノプロパ-2-イルアミノメチル、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-エチルアミノメチル、イソプロピルアセトアミド、N-モルホリニルアセトアミド、またはテトラヒドロフランメチルアミノメチルから選択され； $R^2$ が水素を表し； $R^4$ が水素またはメチルを表し；Uがインドリル、ベンズイミダゾリルまたはインダゾリル、より好ましくはインダゾリルを表し； $R^6$ がフェニル、ベンジル、 $\alpha$ -メチルベンジル、フルオロベンジル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、フルオロフェノキシ、ベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシを表す、式(1")の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

10

## 【0245】

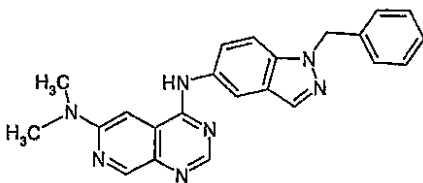
別の特に好ましい実施形態では、 $R^3$ が水素または $C_{1-4}$ アルキルであり； $R^1$ 基が水素、ハロ、ベンジルオキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノまたはヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルカノイル( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ、より好ましくはジメチルアミノから選択され； $R^2$ が水素を表し； $R^4$ が水素またはメチルを表し、Uがインダゾリル、インドリルまたはベンズイミダゾリル、より好ましくはインダゾリルを表し； $R^6$ がベンジル、フルオロベンジル、ピリジニルメチルまたはベンゼンスルホニルを表す、式(1")の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理的に機能性の誘導体が提供される。

20

## 【0246】

式(1")の化合物の好ましい種は：

## 【化25】



30

## 【0247】

である。

## 【0248】

式(1")の化合物は、米国特許第6,174,889号の方法に従って、また、下記の該当する実施例に従って調製することができる。

## 【0249】

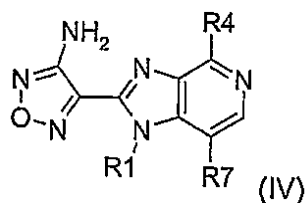
上記のように、本発明の方法および治療の組合せは、少なくとも1種類のPI3KおよびAkt阻害剤をも含む。一般的に、いかなるAkt阻害剤をも、すなわち、特異的Akt阻害活性を有するいかなる薬物をも本発明に利用することができる。このようなAkt阻害剤は、例えば、W02002083064、W02002083138、W02002083140、W02002083139、W02002083675、W02003010281、W0200198290、W003014090、W0200248114、W02003013517、W0200230423、W02002057259、W0200222610、W02003011854、W02003084473、およびW02003011855に記載されている。上記の特許出願を、それらのAkt阻害剤化合物およびその製造および使用方法の開示の範囲で参照により本明細書に組み入れる。

40

## 【0250】

本発明の一つの実施形態では、Akt阻害剤は式IV:

## 【化26】



## 【0251】

[式中、

$R^1$  は、水素；アルキル；ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アシルアミノ、シクロプロピルおよびハロゲンからなる群より選択される1個以上の置換基により置換されたアルキル；シクロアルキル；ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アシルアミノおよびハロゲンからなる群より選択される1個以上の置換基により置換されたシクロアルキル；1~3個のヘテロ原子を含有するシクロアルキル；ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アシルアミノおよびハロゲンからなる群より選択される1個以上の置換基により置換された1~3個のヘテロ原子を含有するシクロアルキル； $C_1 \sim C_{12}$ アリール；およびヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アシルアミノおよびハロゲンからなる群より選択される1個以上の置換基により置換された $C_1 \sim C_{12}$ アリールから選択され；

$R^4$  は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有するシクロアルキル、および3~16個の炭素原子を含有し、場合により1個以上のヘテロ原子を含有する環式または多環式芳香族環から選択され、ただし、炭素原子の数が3である場合、上記芳香族環は少なくとも2個のヘテロ原子を含有し、また、炭素原子の数が4である場合、上記芳香族環は少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、また、場合により、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールオキシ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、アシルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ および保護された-OHからなる群より選択される1個以上の置換基により置換されており、

$n$ は0~2であり、

$R^2$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_{12}$ アリールであり、

$R^5$  および  $R^6$  は独立して、水素、シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アリール、置換シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アリール、アルキル、またはアルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、アリール、置換アリールおよび保護された-OHからなる群より選択される1個以上の置換基により置換されたアルキルであり、

または、 $R^5$  および  $R^6$  はそれらが結合する窒素と一緒にあって、酸素および窒素から選択される1個以下の他のヘテロ原子を含有する5~6員飽和環を表し、上記環は場合によりアミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノから選択される1個以上の置換基により置換され、

$R^2$  および  $R^3$  は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_{12}$ アリールであり、

$n$ は0~2であり；

$R^7$  は水素、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$  および  $-(CH_2)_nOR^8$  から選択され、

$n$ は0~2であり；

$R^8$  は、アルキル、シクロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含むシクロアルキル、ピペリジルおよびピロリジニルであって、それらは場合により、アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、アリール、置換アリールおよび保護された-OHからなる群より選択される1個以上の置

10

20

30

40

50

換基により置換されており、

$R^2$ および $R^3$ は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換 $C_1$ - $C_{12}$ アリアルであり、

$n$ は0~2であり、

$R^9$ および $R^{10}$ は独立して、水素、シクロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有するシクロアルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、置換シクロアルキル、置換 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、アルキル、またはアルコキシ、アシルオキシ、アリアルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、アリアル、置換アリアルおよび保護された-OHからなる群より選択される10

個以上の置換基により置換されたアルキルであり、  
または、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれらが結合する窒素と一緒にあって、酸素および窒素から選択される1個以下の他のヘテロ原子を含有する5~6員飽和環を表し、該環は場合によりアミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノから選択される1個以上の置換基により置換され、

$R^2$ および $R^3$ は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換 $C_1$ - $C_{12}$ アリアルであり、

$n$ は0~2である]

の化合物、またはその製薬上許容される塩および溶媒和物である。

【0252】

本発明の式(IV)の化合物に含まれるのは、

[式中、

$R^1$ が、アルキル；ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アシルアミノ、シクロプロピルおよびハロゲンからなる群より選択される1個以上の置換基により置換されたアルキル；1~3個のヘテロ原子を含有するシクロアルキルおよび $C_1$ - $C_{12}$ アリアルから選択され；

$R^4$ が、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有するシクロアルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、ならびにアルキル、置換アルキル、アリアルオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、ニトロ、シアノおよびハロゲンからなる群より選択される1個以上の置換基により置換される $C_1$ - $C_{12}$ アリアルから選択され；

$R^7$ が、水素、 $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-(CH_2)_nOR^8$ から選択され、

$n$ は0~2であり、

$R^8$ は、アルキル、ピペリジン、イミダゾリジン、ピペリジルおよびピロリジニルであって、それらは場合により、アルコキシ、アシルオキシ、アリアルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ハロゲンおよび $C_1$ - $C_{12}$ アリアルからなる群より選択される1個以上の置換基により置換されており、

$R^9$ および $R^{10}$ は独立して、水素、シクロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有するシクロアルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、置換シクロアルキル、置換 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、アルキル、またはアルコキシ、アシルオキシ、アリアルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^2R^3$ 、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、アリアルおよび置換アリアルからなる群より選択される10

個以上の置換基により置換されたアルキルであり、  
または、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれらが結合する窒素と一緒にあって、酸素および窒素から選択される1個以下の他のヘテロ原子を含有する5~6員飽和環を表し、上記環は場合によりアミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノから選択される1個以上の置換基により置換され、

$R^2$ および $R^3$ は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ アリアル、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換 $C_1$ - $C_{12}$ アリアルである]

の化合物、およびその製薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

【0253】

10

20

30

40

50



好ましい式(IV)の化合物の群は、下記の群：

- 4-{1-エチル-4-フェニル-7-[(3-ピペリジニルメチル)オキシ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテート；  
 4-{4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-[(4-ピペリジニルメチル)オキシ]-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテート；  
 4-[7-[(4-アミノブチル)オキシ]-4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテート；  
 4-{7-[(3-アミノプロピル)オキシ]-1-エチル-4-フェニル-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテート；  
 2-(4-アミノ-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-N-{2-[(フェニルメチル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキサミド；および  
 4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミン  
 およびその塩、溶媒和物、および生理的に機能性の誘導体から選択される。

【0254】

式(IV)の化合物に関して：

「アリアル」という用語は上で定義された通りである。

【0255】

式IVにおいて使用される「 $C_1 \sim C_{12}$ アリアル」という用語は、他に定義しない限り、フェニル、ナフタレン、3,4-メチレンジオキシフェニル、ピリジン、ビフェニル、キノリン、ピリミジン、キナゾリン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾチオフェンおよびテトラゾールを意味する。

【0256】

式IVにおいて使用される「置換」という用語は、他に定義しない限り、対象の化学部分が、 $-CO_2R^{20}$ 、アリアル、 $-C(O)NHS(O)_2R^{20}$ 、 $-NHS(O)_2R^{20}$ 、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、アシルオキシ、アルキル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、N-アシルアミノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_gC(O)OR^{23}$ 、 $-S(O)_nR^{23}$ 、ニトロ、テトラゾール、シアノ、オキソ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび保護された-OHからなる群[式中、gは0~6であり、 $R^{23}$ は水素またはアルキルであり、 $R^{20}$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリアルおよびトリフルオロメチルから選択され、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリアルおよびトリフルオロメチルから選択され、nは0~2である]より選択される1個以上の置換基を有することを意味する。

【0257】

「アルコキシ」という用語は上で定義された通りであり、 $-OCH_3$ および $-OC(CH_3)_2CH_3$ を含む。

【0258】

「シクロアルキル」という用語は上で定義された通りである。

【0259】

本明細書において式IVに使用されるシクロアルキルおよび置換シクロアルキル置換基の例には、シクロヘキシル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-エチルシクロヘキシル、プロピル4-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシシクロヘキシル、4-カルボキシシクロヘキシル、シクロプロピルおよびシクロペンチルが含まれる。

【0260】

「アシルオキシ」という用語は上で定義された通りである。本明細書において式(IV)に使用されるアシルオキシ置換基の例には、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)CH(CH_3)_2$ および $-OC(O)(CH_2)_3CH_3$ が含まれる。

【0261】

本明細書において使用される「N-アシルアミノ」という用語は、 $-N(H)C(O)$ アルキルを意味し、アルキルは本明細書中に記載された通りである。本明細書において使用されるN-

アシルアミノ置換基の例には、 $-N(H)C(O)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)CH(CH_3)_2$ および $-N(H)C(O)(CH_2)_3CH_3$ が含まれる。

【0262】

「アリアルオキシ」という用語は、上記の通りであって、場合により、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アシルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_gC(O)OR^{25}$ 、 $-S(O)_nR^{25}$ 、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび保護された-OHからなる群[式中、gは0~6であり、 $R^{25}$ は水素またはアルキルであり、nは0~2である]より選択される1個以上の置換基により置換されている。式(IV)において使用されるアリアルオキシ置換基の例には、フェノキシ、4-フルオロフェニルオキシおよびピフェニルオキシが含まれる。

10

【0263】

式(IV)において使用される「ヘテロ原子」という用語は、酸素、窒素またはイオウを意味する。

【0264】

「アルキル」という用語は上で定義された通りである。式(IV)において使用されるアルキル置換基の例には、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_3-C$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、および $-C(CH_3)_2-CH_3$ が含まれる。

【0265】

式(IV)の化合物は、下記の実施例8~13と同様にして調製される。

【0266】

本発明に有用なさらなるAkt阻害剤は、4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミンである。

20

【0267】

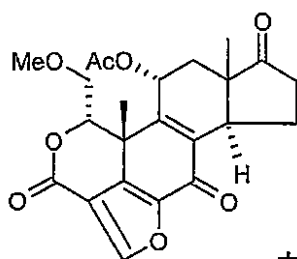
少なくとも1種のPI3K阻害剤はいかなる好適なPI3K阻害剤であってもよく、すなわち、特異的PI3K阻害活性を有するいかなる薬剤を本発明に利用してもよい。

【0268】

本発明に有用に使用される一つのPI3K阻害剤化合物はウォルトマンニン(Wortmannin)である。ウォルトマンニンは、ペニシリウム・フミクロスム(Penicillium fusiculosum)から得られる真菌の代謝物である。ウォルトマンニン(CAS [19545-26-7])は、428.4の分子量を有するオフホワイトから淡黄色の固体である。上記化合物は、たとえば、A.G. Scientific, Inc.から購入することができる。

30

【化27】



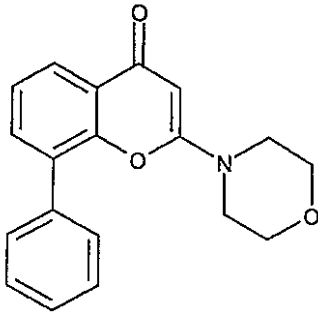
ウォルトマンニン

40

【0269】

本発明に有用に使用されるさらなるPI3K阻害剤化合物はLY294002である。LY294002 (CAS [15447-36-6])は、307.3の分子量を有する選択的PI3K阻害剤であり、例えばCayman Chemicalから購入することができる。

## 【化28】



LY294002

10

## 【0270】

erbファミリー阻害剤、例えば、二重EGFR/erbB-2阻害剤およびPI3Kおよび/またはAkt阻害剤は、本発明に従って、(1)両方の化合物を含有する単一の医薬組成物、または(2)それぞれ一方の化合物を含有する別々の医薬組成物の形で同時に投与することにより組み合わせて使用される。あるいは、上記組合せは、連続的な方式により別々に投与してもよく、例えば、まずPI3KもしくはAkt阻害剤または二重EGFR/erbB-2阻害剤を投与し、次に他方を投与する。このような連続的投与は近接した時間内におこなっても、離れた時間内におこなってもよい。

## 【0271】

典型的には、本発明の塩は製薬上許容される塩である。「製薬上許容される塩」という用語に包含される塩とは、本発明の化合物の毒性のない塩を指す。本発明の化合物の塩は、本発明の化合物の置換基上の窒素に由来する酸付加塩を含む。代表的な塩には以下の塩：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリラルサニレート、ヘキシルレソルシネート、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム塩、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミン塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシレート塩、トリエチオガイド塩、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩が含まれる。製薬上許容されない他の塩は、本発明の化合物の調製に有用である場合があり、これらは本発明のさらなる態様を構成する。

20

30

## 【0272】

治療に用いる場合、治療上有効な量の二重EGFR/erbB2、PI3KまたはAkt阻害剤、ならびにその塩、溶媒和物および生理的に機能性の誘導体を化学物質そのものとして投与することも可能であるが、活性成分を医薬組成物として提供することも可能である。したがって、本発明はさらに、治療上有効な量の二重EGFR/erbB2および/またはPI3KまたはAkt阻害剤およびそれらの塩、溶媒和物および生理的に機能性の誘導体、ならびに1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理的に機能性の誘導体は上記の通りである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と共存可能であり、その受容者に有害でないという意味で許容されるものでなくてはならない。本発明の他の態様によれば、二重EGFR/erbB2および/またはPI3KまたはAkt阻害剤またはその塩、溶媒和物および生理的に機能性の誘導体を、1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む医薬製剤の調製方法が提供される。

40

50

## 【0273】

医薬製剤は、単位用量あたりあらかじめ決定された量の活性成分を含有する単位用量剤形として提供することができる。上記の単位は、例えば、治療される状態、投与経路、ならびに患者の年齢、体重および状態に応じて、0.5 mg~1 g、好ましくは1 mg~700 mg、より好ましくは5 mg~100 mgのEGFR/erbB2および/またはPI3KまたはAkt阻害剤を含有する。または、医薬製剤は、単位用量あたりあらかじめ決定された量の活性成分を含有する単位用量剤形として提供される。好ましい単位用量剤形は、上記のような1日あたりの用量もしくはその分割量、またはそれらの何分の一かの活性成分を含有するものである。さらに、上記の医薬製剤は製薬の技術分野において公知の方法により調製することができる。

10

## 【0274】

二重EGFR/erbB-2阻害剤およびPI3KまたはAkt阻害剤はいかなる適切な経路により投与されてもよい。好適な経路には、経口、直腸、鼻内、局所（口腔および舌下を含む）、腔内、および非経口（皮下、筋内、静脈内、皮内、鞘内および硬膜内を含む）が含まれる。好ましい経路が、例えば、上記組合せの受容者の状態により変化し得ることは理解されるであろう。また、投与される個々の薬物を同一または異なる経路により投与してよいこと、およびerbB-2およびPI3KまたはAkt阻害剤を医薬組成物/製剤中に混合してもよいことも理解されるであろう。

## 【0275】

本発明の方法は、他の癌の治療法と共に使用してもよい。特に、抗新生物治療において、上で述べられたもの以外の、他の化学療法、ホルモン療法、抗体薬ならびに外科的および/または放射線療法との併用療法が想定されている。抗新生物治療については、例えば、2002年1月14日付で出願された国際特許出願番号PCT US 02/01130に記載されており、上記の出願を、その抗新生物治療に関する開示の範囲で参照により本明細書に組み入れる。したがって、本発明の併用療法は、少なくとも1種のerbB-2阻害剤および少なくとも1種のPI3Kおよび/またはAkt阻害剤の投与、ならびに他の抗新生物剤を含む他の治療法の場合による使用を含む。上記の薬剤の組合せは、一緒にまたは別々に投与してよく、別々に投与する場合、これは同時におこなっても連続しておこなってもよく、連続しておこなう場合にはいかなる順番でもよく、時間的に近接していても離れていてもよい。erbB2、PI3K、およびAkt阻害剤ならびに他の薬理活性剤の量、ならびに投与の相対的な時間は、所望の併用治療効果が達成されるように選択される。

20

30

## 【0276】

経口投与に適合した医薬製剤は、カプセルもしくは錠剤などの不連続単位；粉末もしくは顆粒；水性もしくは非水性の液体中の溶液もしくは懸濁液；食用フォームもしくはホイップ；または水中油型液体エマルションもしくは油中水型液体エマルションとして提供することができる。

## 【0277】

たとえば、錠剤またはカプセルの剤形による経口投与用には、活性薬物成分を、エタノール、グリセロール、水等の経口用の、毒性のない製薬上許容される不活性担体と混合することができる。粉末は化合物を好適な微細なサイズまで粉碎し、食用炭水化物、たとえばデンプンまたはマンニトールなどの医薬担体を同様に粉碎したものと混合することにより調製される。着香剤、保存剤、分散剤および着色剤も加えることができる。

40

## 【0278】

カプセルは、上記のように粉末混合物を調製し、形成されたゼラチンの鞘に充填することにより製造される。コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体のポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を充填作業の前に粉末混合物に加えることができる。また、カプセルが摂取された時の医薬のアベイラビリティを改善するために、寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を加えることもできる。

## 【0279】

50

さらに、所望または必要に応じて、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤もまた顆粒化することができる。粉末混合物を打錠機に通すと、不完全に形成されたスラグが得られるので、これを顆粒に粉碎する。顆粒を潤滑化して混合物に混合することができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースまたは -ラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アラビアゴム、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウ等が含まれる。これらの剤形に使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が含まれる。崩壊剤には、限定的ではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガム等が含まれる。錠剤は、たとえば、粉末混合物を調製し、顆粒化またはスラッグ化し、滑沢剤および崩壊剤を加え、錠剤に圧縮することにより製剤される。粉末混合物は、化合物を、好ましくは粉碎して、上記の希釈剤または基剤、および場合によりカルボキシメチルセルロース、アリギン酸塩、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解抑制剤、第四級塩などの再吸収促進剤、および/またはベントナイト、カオリン、またはリン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロース性もしくは高分子材料の溶液などの結合剤を用いて湿らせて、ふるいを通すことにより顆粒化することができる。別の方法として、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることにより打錠金型への付着を防ぐことができる。次に、潤滑化された混合物を錠剤に圧縮する。また、本発明の化合物を流動性の不活性担体と混合して、顆粒化またはスラッグ化の段階を経ずに直接錠剤に圧縮することもできる。セラックの密閉コートからなる透明または半透明の保護コーティング、砂糖または高分子材料のコーティング、およびロウの光沢のあるコーティングを施すことができる。異なる単位用量を識別するために、これらのコーティングに染料を加えることができる。

10

20

#### 【0280】

溶液、シロップ、およびエリキシルなどの経口用の液体は、与えられた量があらかじめ決定された量の上記化合物を含有するように、単位用量剤形に調製することができる。シロップは、上記化合物を好適な風味を付けた水溶液に溶解することにより調製することができる。一方、エリキシルは、無毒のアルコール媒体を使用して調製される。懸濁液は、上記化合物を無毒の媒体に分散することにより製剤することができる。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油などの風味添加物、または天然甘味料、またはサッカリンもしくは他の人工甘味料等を加えることもできる。

30

#### 【0281】

適切な場合には、経口投与のための単位用量製剤はマイクロカプセル化できる。また、製剤は、たとえば、ポリマー、ロウ等による粒子化した材料のコーティングまたは埋め込みにより、放出を延長または遅延させるように調製することができる。

#### 【0282】

また、本発明に従って使用するための薬剤は、小さな一枚膜リポソーム、大きな一枚膜リポソーム、および多重膜リポソームなどのリポソーム送達系の剤形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどのさまざまなリン脂質から形成することができる。

40

#### 【0283】

本発明に従って使用するための薬剤はまた、個別の担体として、上記化合物分子が結合したモノクローナル抗体を使用して送達してもよい。上記化合物はまた、標的化薬物担体としての可溶性ポリマーと結合してもよい。このようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが含まれる。さらに、上記化合物は、薬物の制御放出を

50

達成するのに有用なある種の生物分解性ポリマー、たとえば、ポリ乳酸、ポリイブシロン、カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと結合させてもよい。

【0284】

経皮投与に適合した医薬製剤は、受容者の表皮と長時間緊密な接触を保つように作られた分離パッチとして提供することができる。たとえば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に一般的に記載されるように、活性成分をパッチからイオン導入により送達することができる。

【0285】

局所投与に適合した医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして製剤することができる。

【0286】

目または他の外部組織、たとえば口および皮膚の治療用には、好ましくは製剤を局所用軟膏またはクリームとして適用する。軟膏に製剤される場合、活性成分をパラフィン性または水混和性のいずれかの軟膏基剤と共に用いる。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤を用いてクリームに製剤される。

【0287】

目への局所投与に適合した医薬製剤には、活性成分が好適な担体、特に水性溶媒中に溶解または懸濁している点眼剤が含まれる。

【0288】

口への局所投与に適合した医薬製剤には、トローチ、パステル剤、および口腔洗浄剤が含まれる。

【0289】

肛門投与に適合した医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供することができる。

【0290】

鼻内投与に適合した、担体が固体である医薬製剤には、たとえば20~500ミクロンの粒径を有する粗末が含まれ、上記粗末は、吹入剤を投与する方法により、すなわち、鼻の近くに持ち上げた粉末の容器から鼻道を通して急速に吸入することにより投与される。鼻内スプレーまたは点鼻薬として投与するための、担体が液体である場合の好適な製剤には、活性成分の水または油溶液が含まれる。

【0291】

吸入による投与に適合した医薬製剤には、さまざまなタイプの定量加圧エアロゾル、ネブライザーまたは吸入器を用いて生成し得る微粒子粉剤またはミストが含まれる。

【0292】

腔内投与に適合した医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤として提供することができる。

【0293】

非経口投与に適合した医薬製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および製剤をその想定される受容者の血液と等張にするための溶質を含有してもよい水性および非水性無菌注射溶液；ならびに懸濁剤および増粘剤を含有してもよい水性および非水性無菌懸濁液が含まれる。上記の製剤は一回投与量または複数回投与量容器、たとえば、密閉されたアンプルおよびバイアル瓶に入れて提供することができる。また凍結乾燥した状態で保存し、使用の直前に無菌の液体の担体、たとえば、注射用の水を加えるのみでよい。即席注射溶液および懸濁液は無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製される。

【0294】

上で特に述べた成分に加えて、製剤は、問題の製剤のタイプを考慮して当業者が従来使用している他の物質を含んでもよい、たとえば、経口投与に適した製剤は着香剤を含んでもよいことが理解されるべきである。

【0295】

10

20

30

40

50

また、本発明において、二重erbB-2/EGFR阻害剤などの少なくとも1種のerbファミリー阻害剤、および少なくとも1種のPI3Kおよび/またはAkt阻害剤を含む医薬の組合せが意図されている。別の実施形態では、医薬の組合せは、erbB-2阻害剤、PI3K阻害剤および/またはAkt阻害剤、および場合により少なくとも1種のさらなる抗新生物薬を含む。erb阻害剤、PI3KおよびAkt阻害剤、およびさらなる抗新生物治療は上記の通りである。

【0296】

上記の通り、治療上有効な量の特異的erbファミリー阻害剤およびPI3Kおよび/またはAkt阻害剤は哺乳類に投与される。一般的に、本発明において投与される薬物の一つの治療上有効な量は、例えば、哺乳類の年齢および体重、治療を必要とする正確な状態、状態の重篤度、製剤の性質、および投与経路を含む多くのファクターに依存する。最終的には、治療上有効な量は治療する医師の裁量による。

10

【0297】

一般的に、erbファミリーおよびPI3Kおよび/またはAkt阻害剤は、1日あたり0.1~100 mg/受容体(哺乳類)の体重kgの範囲、より一般的には、1日あたり1~10 mg/体重kgの範囲で与えられる。

【0298】

上記の通り、本発明の癌治療の方法は、いかなる感受性の癌にも使用される。典型的には、上記癌は、EGFR、erbB-2、Aktおよび/またはPI3Kの阻害に影響を受けやすい癌である。本発明の方法および治療の組合せによる治療に好適な癌の例には、頭部および頸部、乳、肺、大腸、卵巣、および前立腺癌が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0299】

下記の実施例は、説明のみを意図するものであって、いかなる意味でも本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0300】

本明細書において、これらの方法、スキームおよび実施例において使用される記号および慣例は、現代の科学文献、たとえば、the Journal of the American Chemical Societyまたはthe Journal of Biological Chemistryにおいて使用されるものと一致している。一般的に、標準的な1文字または3文字の略語を、他に記載しない限りL-配置を有するアミノ酸残基を示すために使用する。他に記載しない限り、すべての出発物質は販売者から購入し、それ以上精製せずに使用した。特に、以下の略語が実施例および明細書全体で使用される。

30

【0301】

g (グラム);	mg (ミリグラム);	
L (リットル);	mL (ミリリットル);	
μL (マイクロリットル);	psi (ポンド/平方インチ);	
M (モル);	mM (ミリモル);	
N (正常な)	Kg (キログラム)	
i. v. (静脈内);	Hz (ヘルツ);	
MHz (メガヘルツ);	mol (モル);	
mmol (ミリモル);	RT (室温);	
min (分);	h (時間);	10
mp (融点);	TLC (薄層クロマトグラフィー);	
Tr (保持時間);	RP (逆相);	
DCM (ジクロロメタン);	DCE (ジクロロエタン);	
DMF (N,N-ジメチルホルムアミド);	HOAc (酢酸);	
TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル);	TMS (トリメチルシリル);	
TIPS (トリイソプロピルシリル);	TBS (t-ブチルジメチルシリル);	
HPLC (高速液体クロマトグラフィー);		
THF (テトラヒドロフラン);	DMSO (ジメチルスルホキシド);	
EtOAc (酢酸エチル);	DME (1,2-ジメトキシエタン);	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	20
FBS	ウシ胎仔血清	
IMDM	Iscove 改変 Dulbecco 培地	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
RPMI	Roswell Park Memorial Institute	
RIPA buffer	*	
RT	室温	

\* 150 mM NaCl、50 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.25% (W/V)-デオキシコール酸塩、1% NP-40、5 mM オルトバナジウム酸ナトリウム、2 mM フッ化ナトリウム、およびプロテアーゼ阻害剤混合物。

【0302】

他に指示しない限り、すべての温度は (セ氏温度) で表す。他に記載しない限り、すべての反応は、不活性雰囲気下、室温でおこなった。

【0303】

<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400 装置、または General Electric QE-300 により記録した。化学シフトは100万分の1 (ppm、ユニット) で表す。結合定数はヘルツ (Hz) を単位とする。分裂パターンは明白な多重度を記載し、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、m (多重線)、または br (幅広) と表す。

【0304】

低解像度質量分析 (MS) は、JOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102、または SCIEX-APIiii 質量分析装置により記録した。高解像度 MS は、JOEL SX-102A 質量分析装置を用いて得た。すべての質量分析は、電子スプレーイオン化 (ESI)、化学イオン化 (CI)、電子衝撃 (EI) または高速原子衝撃 (FAB) 法によりおこなった。赤外線 (IR) スペクトルは、Nicolet 510 FT-IR 分光計により、1-mm NaCl セルを用いて得た。すべての反応を、0.25 mm E. Merck シリカゲルプレート (60F-254) を用いた薄層クロマトグラフィーにより、紫外線、5% リンモリブデン酸エタノール溶液、または p-アニスアルデヒド溶液により可視化してモニターした。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (230-400 mesh、Merck) を用いておこなった。旋光度は、Perkin Elmer Model 241 旋光計を用いて得た。融点は、Mel-Temp II 装置を用いて測定し、補正していない。

10

20

30

40

50



## 【0305】

実施例1~7には本発明に有用な特異的erbB-2/EGFR阻害剤の調製について記載する。

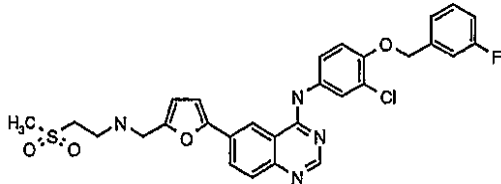
## 【0306】

(実施例1)

N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({[2-(メタンシルホニル)エチル]アミノ}メチル)-2-フリル]-4-キナゾリンアミンのジトシレート塩一水和物(式(III)の化合物のジトシレート塩一水和物)

1(a) N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({[2-(メタンシルホニル)エチル]アミノ}メチル)-2-フリル]-4-キナゾリンアミン(式(III)の化合物の遊離塩基)の調製

## 【化29】



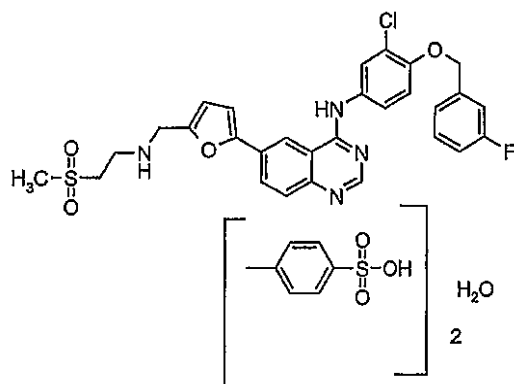
## 【0307】

表題の化合物は、国際特許出願WO 02/02552: 16ページ19行~17ページ3行の方法D、およびWO 99/35146: 56ページ20~32行、および100ページ18~29行の実施例29に従って、5-(4-{3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)-アニリノ}-6-キナゾリニル)-フラン-2-カルバルデヒド(0.6当量)および2-メタンシルホニルエチルアミン(1当量)から調製された。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60 (bs, 1H); 9.32 (bs, 1H); 8.82 (bs, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.0 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.34-7.23 (m, 4H); 7.17 (m, 1H); 6.83 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 4.42 (s, 2H); 3.59 (m, 2H); 3.40 (m, 2H, 水のピークにより不明瞭); 3.12 (s, 3H); MS m/z 581 (M+H<sup>+</sup>)。 20

## 【0308】

1(b) N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({[2-(メタンシルホニル)エチル]アミノ}メチル)-2-フリル]-4-キナゾリンアミンのジトシレート塩一水和物(式(III)の化合物のジトシレート塩一水和物)の調製 30

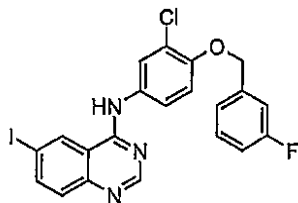
## 【化30】



## 【0309】

段階1: N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-ヨード-4-キナゾリンアミンの調製 40

## 【化31】



## 【0310】

4-クロロ-6-ヨードキナゾリン (1重量) を、約20 で、フルオロベンジルオキシアニリン (0.894重量、1.03当量) のN-メチルピロリジノン (8.26重量、8体積) 溶液に加え、最初の発熱が収まった後に、得られた溶液を20~25 で少なくとも30分間攪拌した。暗色の溶液をトリエチルアミン (0.58体積、1.2当量) により処理し、混合物を20~30分間攪拌した。イソプロパノール (2.5体積) を加えて、混合物を約50 に加熱した。温度を約50 に保ちながら、容器に水 (3体積まで) をゆっくりと10~15分間かけて加えた。結晶化が始まったら添加を止め、得られたスラリーを約50 で30~45分間熟成させた。残りの水 (3体積からの) を加えた後、温度を約50 に維持しながらさらに水 (5体積) を約30分間かけて容器に加えた。得られたスラリーを約30分間かけて約20 に冷却し、約20 で少なくとも30分間熟成させた。濾過により固体を回収し、水 (2×5体積)、次いでイソプロパノール (5体積) により順に洗浄した。生成物を約60 で減圧乾燥して、表題の化合物をクリーム色の結晶性の固体として得た。

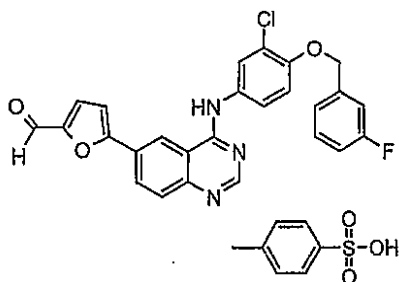
10

20

## 【0311】

段階2: 5-(4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)-アニリノ]-6-キナゾリニル)-フラン-2-カルバルデヒド4-メチルベンゼンスルホネートの調製

## 【化32】



30

## 【0312】

N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-ヨード-4-キナゾリンアミン (1重量)、ボロン酸 (0.37重量、1.35当量)、および炭素担持10%パラジウム (0.028重量、50%水湿潤) の混合物をIMS (15体積) 中にスラリー化した。得られた懸濁液を5分間攪拌し、ジイソプロピルエチルアミン (0.39体積、1.15当量) により処理した後、反応が完了するまで (HPLC分析により測定した)、約3時間、約70 に加熱した。混合物をテトラヒドロフラン (THF、15体積) により希釈した後、濾過 (熱いまま GFA 濾紙を通して) により触媒を除去した。容器をIMS (2体積) によりすすいだ。

40

## 【0313】

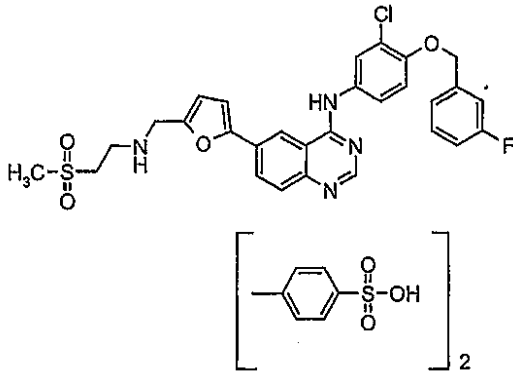
濾過した溶液を65 に維持しながら、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.54重量、4.1当量) の水 (3体積) 溶液を5~10分間かけて加えた。結晶化の後、懸濁液を60~65 で1時間攪拌し、1時間かけて約25 に冷却し、この温度でさらに2時間攪拌した。濾過により固体を回収し、IMS (3体積) により洗浄した後、約50 で減圧乾燥して、表題の化合物を黄橙色の結晶性の固体として得た。

## 【0314】

段階3: N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({[2-(メタンスルホニル)エチル]アミノ}メチル)-2-フリル]-4-キナゾリンアミンのジトシレート塩無水物 (式(III)の化合物のジトシレート塩無水物) の調製

50

## 【化33】



10

## 【0315】

5-(4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)-アニリノ]-6-キナゾリニル)-フラン-2-カルバルデヒド4-メチルベンゼンスルホネート(1重量)および2-(メチルスルホニル)エチルアミンヒドロクロリド(0.4重量、1.6当量)をTHF(10体積)中に懸濁した。次に、酢酸(0.35体積、4当量)およびジイソプロピルエチルアミン(1.08体積、4当量)を加えた。得られた溶液を30~35℃で約1時間攪拌した後、約23℃に冷却した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.66重量、2当量)をおよそ15分間かけて連続的に加えた(この時点でいくらかの沸騰が見られる)。得られた混合物を約22℃で約2時間攪拌した後、サンプリングしてHPLC分析をおこなった。5M水酸化ナトリウム水溶液(5体積)を加えて反応を止め、約30分間攪拌した(水酸化ナトリウムを加え始めた時にいくらかの沸騰が見られる)。

20

## 【0316】

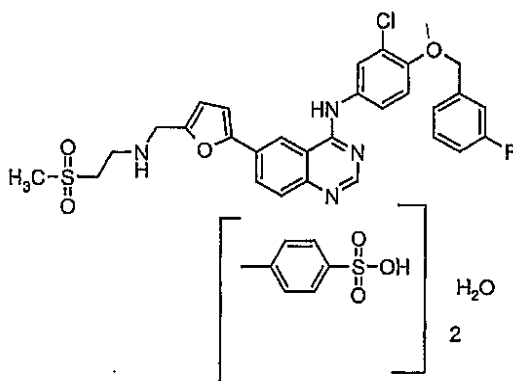
次に、水相を分離し、THF(2体積)により抽出した後、THF抽出物を合わせて10% w/vの塩化ナトリウム水溶液(4体積)により洗浄した。p-トルエンスルホン酸一水和物(pTSA、1.77重量、6当量)のTHF(7体積)<sup>1</sup>溶液を調製し、約55℃に暖めた。N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({2-(メタンスルホニル)エチル}アミノ)メチル]-2-フリル]-4-キナゾリンアミンのTHF溶液を、バッチの温度を約55±3℃<sup>2</sup>に維持しながら、少なくとも30分間かけてpTSA溶液に加えた。得られた懸濁液を約55℃で2時間攪拌し、約60分間かけて20~25℃に冷却し、この温度で約30分間熟成した。固体を濾過により回収し、THF(2×2体積)により洗浄し、約40℃で減圧乾燥して、目的の化合物を淡黄色の結晶性の固体として得た。

30

## 【0317】

段階4: N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({2-(メタンスルホニル)エチル}アミノ)メチル]-2-フリル]-4-キナゾリンアミンのジトシレート塩一水和物(式(III)の化合物のジトシレート塩一水和物)の調製

## 【化34】



40

## 【0318】

50

N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({2-(メタンスルホニル)エチル}アミノ)メチル]-2-フリル]-4-キナゾリンアミンのジトシレート塩無水物(1重量)の、テトラヒドロフラン(THF、14体積)および水(6体積)中の懸濁液を、約55~60 に30分間加熱して溶液を得た。これを濾過により透明にして、ラインをTHF/水(7:3、2体積)により洗浄して結晶化容器に入れた。得られた溶液を加熱還流して、テトラヒドロフラン(9体積、水との95% W/W共沸混合物)を大気圧で蒸発させた。

【0319】

溶液に、N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({2-(メタンスルホニル)エチル}アミノ)メチル]-2-フリル]-4-キナゾリンアミンジトシレート水和物(0.002重量)の種を入れた。結晶化が成立した後、反応温度を55 以上に保ちながら、水(6体積)を加えた。混合物を約2時間かけて5~15 に冷却した。濾過により固体を回収し、テトラヒドロフラン/水(比3:7、2×2体積)により洗浄し、45 で減圧乾燥して、N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({2-(メタンスルホニル)エチル}アミノ)メチル]-2-フリル]-4-キナゾリンアミンジトシレート水和物を、明るい黄色の結晶性の固体として得た。

10

【0320】

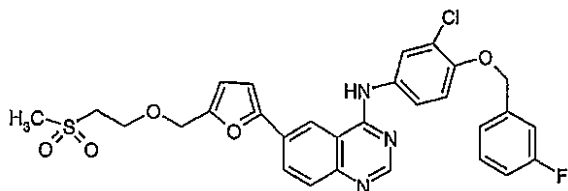
(実施例2)

N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-(5-{[2-(メチルスルホニル)エトキシ]メチル}-2-フリル)-4-キナゾリンアミン

【式35】

20

【0321】



WO 01/04111 (上記参照)の方法0に従って、DMF(3 mL)中の3-[5-(4-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリノ}-6-キナゾリニル)-2-フリル]-2-メテンアルコール(66.8 mg、0.141 mmol)、メチルビニルスルホン(0.015 mL、0.169 mmol)および水素化ナトリウム(60% 鉱油中、0.7 mg、0.017 mmol)を反応させ、クロマトグラフィーにより精製して表題の化合物(51 mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.95 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1 H, s), 7.76-7.68 (2 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.29-7.22 (3 H, m), 7.11 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 6.65 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 5.21 (2 H, s), 4.55 (2 H, s), 3.81 (2 H, t), 3.37 (2 H, t), 2.94 (3 H, s). LC/MS m/z 582 (M+H<sup>+</sup>).

30

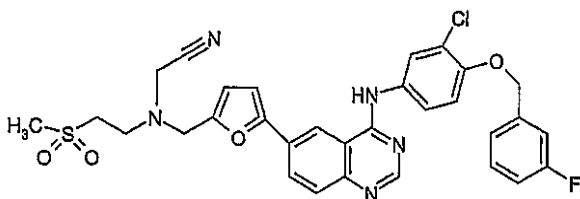
【0322】

(実施例3)

2-{{[5-(4-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリノ}-6-キナゾリニル)-2-フリル]メチル}[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}アセトニトリル

40

【化36】



【0323】

(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-(6-(2-((2-メタンスルホニル)エチル)アミノ)-エチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(116 mg、0.2 mmol)、ク

50

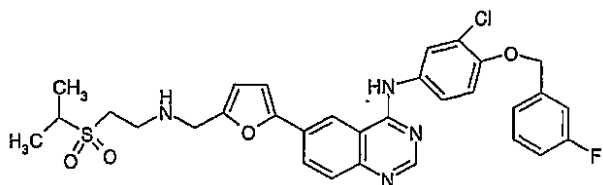
クロロアセトニトリル (0.014 mL, 0.22 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL, 0.2 mmol) を、WO 01/04111 の方法 P に記載された通りに混合して、表題の化合物 (110 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.84 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1 H, m), 7.42 (1 H, m), 7.29-7.22 (3 H, m), 7.13 (1 H, m), 7.03 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.59 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 5.22 (2 H, s), 3.84 (2 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.37 (2 H, t), 2.98 (3 H, s), 2.96 (2 H, t). LC/MS m/z 620 (M+H<sup>+</sup>).

【0324】

(実施例 4)

(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-(6-(2-((2-イソプロピルスルホニルエチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン 10

【化 37】



【0325】

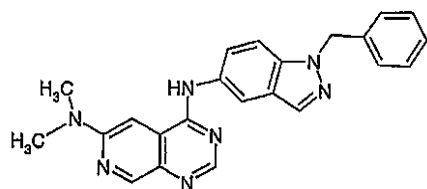
表題の化合物およびその塩酸塩を、WO 01/047111 (97ページ) の方法 D に従って、5-{4-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]-6-キナゾリニル}-2-フルアルデヒド (0.317 mmol, 0.15 g)、イソプロピルスルホニルエチルアミン塩酸塩 (0.475 mmol, 0.105 g) を、Et<sub>3</sub>N (0.95 mmol, 0.13 mL) および NaBH<sub>4</sub> (1.1 mmol, 0.041 g) の存在下、THF/MeOH 中で反応させることにより調製した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.74 (bs, 1H); 9.90 (bs, 2H); 9.63 (s, 1H); 8.91 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 8.04 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.37 - 7.28 (m, 4H); 7.18 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.45 (s, 2H); 3.72 - 3.39 (m, 5H); 1.26 (d, 6H). 電子スプレー MS 609. 20

【0326】

(実施例 5)

N4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-N6,N6-ジメチルピリド[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン 30

【化 38】



【0327】

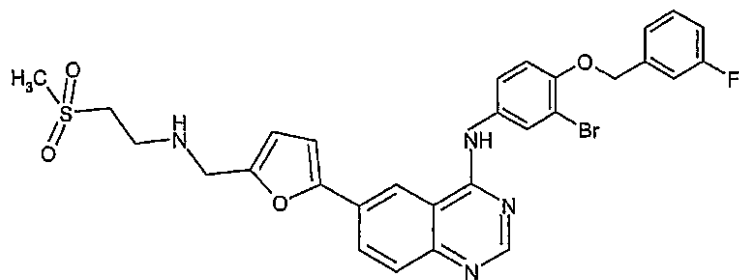
(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-アミン (0.5g) の 33%ジメチルアミン水溶液 (5ml) 中の溶液を反応バイアル中で攪拌しながら 130 で 17 時間加熱した。冷却した混合物をクロロホルムに溶解し、シリカに吸着させてクロマトグラフィーをおこない、表題の化合物を黄色の固体として得た (方法 C: 米国特許第 6,174,889 の 20 段、10-16 行)。<sup>1</sup>H NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 9.00 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.09 (2H, d), 7.55 (1H, dd), 7.25 (7H, m), 6.39 (1H, m), 5.60 (2H, s), 3.20 (6H, s); m/z (M + 1)<sup>+</sup> 396. 40

【0328】

(実施例 6)

(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-プロモフェニル)-(6-(5-((2-メタンスルホニルエチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミンジトシレート (式 (III)) の化合物のジトシレート塩) の調製

## 【化39】



(III'')

## 【0329】

5-(4-[3-ブromo-4-(3-フルオロベンジルオキシ)-アニリノ]-6-キナゾリニル)-フラン-2-カルバルデヒドのHCl塩 (WO 99/35146、56ページの方法Cに従って調製された) を実施例1、段階2の方法に従ってトシレート塩に変換した。得られたトシレートフラン2-カルバルデヒド生成物を使用して、実施例1、段階3の方法に従って (4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-ブromoフェニル)-(6-(5-((2-メタンスルホニルエチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミンジトシレートを調製した。

10

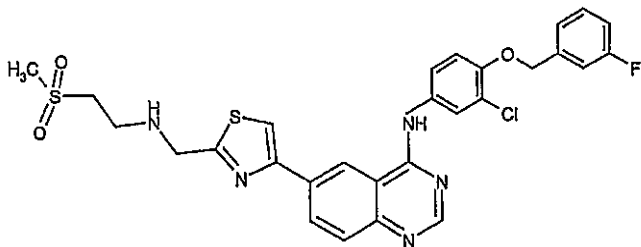
## 【0330】

(実施例7)

(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-(6-(2-((2-メタンスルホニルエチルアミノ)-メチル)-チアゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)アミンジトシレート (式III' の化合物のジトシレート塩) の調製

20

## 【化40】



(III')

30

## 【0331】

(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-(6-(2-((2-メタンスルホニルエチルアミノ)-メチル)-チアゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)アミンのHCl塩をWO 99/35146、57~59ページの方法Fに従って調製した後、実施例1の方法に従って(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-(6-(2-((2-メタンスルホニルエチルアミノ)-メチル)-チアゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)アミンジトシレート塩に変換した。

## 【0332】

実施例8~9に本発明に有用な特異的Akt阻害剤の調製を記載する。

## 【0333】

(実施例8)

2-(4-アミノ-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-N-{2-[(フェニルメチル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩の調製

40

a) シクロプロピルメチル-(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン

4-エトキシ-3-ニトロピリジンヒドロクロリド (14.5 g、70.8 mmol) の酢酸エチル溶液を1N NaHCO<sub>3</sub>により2回洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>により乾燥し、濾過し、溶媒を減圧蒸発させて、11.8 gの淡褐色の固体を得た。EtOH中のこの遊離アミン (11.8 g、69.9 mmol) およびシクロプロパンメチルアミン (5.00 g、70.3 mmol) を、密閉されたチューブの中で80で12時間加熱した。室温に戻した後、溶媒を減圧除去して黄色のオイルを得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン、次いでヘキサン/Et<sub>2</sub>O (1:1:1)、次いで

50

Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1)、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により、13.1gの目的物質を得た。MS (ES) m/z 194.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0334】

b) (3-プロモ-5-ニトロピリジン-4-イル)シクロプロピルメチルアミン

氷酢酸(20 mL)中の実施例8(a)の化合物(13.1 g、68.0 mmol)およびNaOAc (25.1 g、305.5 mmol)に臭素(15.6 g、97.6 mmol)を加えた。反応液を20時間100 に維持した。室温に冷却した後、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により希釈して濾過した。濾液から溶媒を減圧除去して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して9.81 gの目的物質を黄色のオイルとして得た。MS (ES) m/z 272.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0335】

c) 5-プロモ-2-クロロ-N<sup>4</sup>-シクロプロピルメチルピリジン-3,4-ジアミン

実施例8(b)の化合物(3.11 g、11.43 mmol)をエタノール(25 mL)に溶解して0 に冷却した。反応液を0 に維持しながら濃塩酸(25 mL)を加えた。15分後、塩化スズ(II) (6.55 g、34.5 mmol)を加えた。0 に3時間維持した後、反応混合物をNaOH (24 g、600 mmol)の氷水(75 mL)溶液に注いだ。混合物をEtOAcにより抽出し、有機抽出物を合わせてMgSO<sub>4</sub>により乾燥した。溶媒を減圧除去して3.05 gの目的物質を得た。これをさらに精製することなく使用した。MS (ES) m/z 276.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0336】

d) [7-プロモ-4-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]アセトニトリル

シアノ酢酸エチル(10.6 g、93.8 mmol)中の実施例8(c)の化合物(2.60 g、9.40 mmol)を190 に3時間加熱した。反応液を室温に冷却した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、50% Et<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>)により1.62 gの目的物質を得た。MS (ES) m/z 325.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0337】

e) (7-プロモ-4-クロロ-1-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ヒドロキシミノアセトニトリル

MeOH (30 mL)および2N HCl (15mL)中の実施例8(d)の化合物(1.32 g、4.65 mmol)に亜硝酸ナトリウム(0.59 g、8.55 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、濾過により沈殿を回収し、減圧乾燥して1.35 gの目的物質を黄色の粉末として得た。これをさらに精製することなく使用した。MS (ES) m/z 354.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0338】

f) 2-(7-プロモ-4-クロロ-1-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキ-2-ヒドロキシミノ-アセトアミジン

THF (20 mL)中の実施例8(e)の化合物(1.35 g、3.80 mmol)およびEt<sub>3</sub>N (1.46g、14.4 mmol)にヒドロキシルアミン(0.70 mL、10.6 mmol)を加えた。反応液を90 に1時間加熱した。室温に冷却した後、反応液をEtOAcにより希釈して、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水により洗浄した。有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>により乾燥し、溶媒を減圧除去して1.56 gの目的物質を黄色のオイルとして得た。これをさらに精製することなく使用した。MS (ES) m/z 387.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0339】

g) 4-(7-プロモ-4-クロロ-1-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フラザン-3-イルアミン

1,4-ジオキサン中の実施例8(f)の化合物(1.57 g、3.80 mmol)およびEt<sub>3</sub>N (2.18 g、21.5 mmol)を密閉されたチューブの中で150 で1時間加熱した。室温に冷却した後、粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して0.90 gの目的の生成物をクリーム色の固体として得た。MS (ES) m/z 368.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0340】

h) [4-(7-プロモ-4-クロロ-1-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フラザン-3-イル]ジ-tert-ブチルジカルボニルアミン

CHCl<sub>3</sub> (20mL)中の実施例8(g)の化合物(0.90 g、2.43 mmol)に、ジ-tert-ブチルジカー

10

20

30

40

50

ボネート (1.12 g, 5.14 mmol) およびジメチルアミノピリジン (67.7 mg, 0.55 mmol) を加えた。反応液を1時間加熱還流した。室温に冷却した後、溶媒を減圧除去した。熱MeOH中で粉砕して、1.06 gの目的物質を白色の粉末として得た。MS (ES)  $m/z$  569.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0341】

i) 4-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-2-[4-({(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル)アミノ]-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボン酸

実施例8(h)の化合物 (0.84 g, 1.48 mmol) の無水THF (25 mL) 溶液を脱ガスした後、-78 に冷却した。冷却した溶液に*n*-ブチルリチウム (2.50 Mヘキサン溶液を1.50 mL、3.75 mmol) を加えた。5分後、反応液を-78 に維持しながら、反応液にCO<sub>2</sub>ガスを1時間通した。反応液を室温に戻し、EtOAcにより希釈した。有機層を1N NaOHにより洗浄し、MgSO<sub>4</sub>により乾燥した。溶媒を減圧除去した。分取逆相HPLC (Phenomenex<sup>R</sup> Synergi MaxRP 80Aカラム、10% AcCN/H<sub>2</sub>Oから80% AcCN/H<sub>2</sub>O + 0.1% TFAの勾配) により、0.14 gの目的物質を灰色の固体として得た。MS(ES)  $m/z$  435.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0342】

j) 4-(3-クロロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-2-[4-({(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル)アミノ]-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボン酸

実施例8(i)の化合物 (100 mg, 0.23 mmol) および3-クロロフェニルボロン酸 (47.5 mg, 0.30 mmol) のEtOH (10 mL) およびトルエン (10 mL) 中の溶液に、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.70 mL、1.40 mmol) を加えた。混合物を脱ガスし、(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (48.1 mg、0.04 mmol) を加えた。反応液を6時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10%~25% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) により、135 mgの目的物質を白色の固体として得た。MS (ES)  $m/z$  511.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0343】

k) 1,1-ジメチルエチル(4-{4-(3-クロロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-7-[(2-[(フェニルメチル)アミノ]エチル)アミノ]カルボニル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)カルバメート

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> およびDMF中の実施例8(j)の化合物 (37.2 mg, 0.073 mmol) に、*N*-ベンジルエチレンジアミン (20 mg, 0.13 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (17.5 mg, 0.13 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ヒドロクロリド (27.8 mg, 0.15 mmol) およびトリエチルアミン (43.7 mg, 0.43 mmol) を加えた。室温で6日置いた後、溶媒を減圧除去した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) により27.4 mgの目的物質を褐色のオイルとして得た。MS (ES)  $m/z$  643.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0344】

l) 2-(4-アミノ-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-*N*-{2-[(フェニルメチル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩

実施例8(k)の化合物 (27.4 mg) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) およびトリフルオロ酢酸 (10mL) に溶解した。室温で1時間置いた後、溶媒を減圧除去した。Et<sub>2</sub>Oを加えて粉砕して、13.8 mgの表題の化合物を白色の粉末として得た。MS (ES)  $m/z$  543.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0345】

(実施例9)

4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミンの調製

a) エチル(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン

4-メトキシ-3-ニトロピリジン (15.0 g, 97.3 mmol) およびエチルアミン (70%水溶液を46.5 mL、584 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液を、密閉したフラスコ中、85 で2時間攪拌した。すべての揮発成分を減圧除去して表題の化合物 (16.2 g, 99 %) を得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> =  $m/z$  168。



## 【 0 3 4 6 】

## b) エチル(3-ブromo-5-ニトロピリジン-4-イル)アミン

酢酸(140 mL)中のエチル(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン(11.76 g、70 mmol)、酢酸ナトリウム(28.7 g、350 mmol)および臭素(13.44 g、84 mmol)の混合物を、密閉したフラスコ中で100 °Cで18時間加熱した。溶媒の大部分を減圧除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>および水により分配して、水相をNaHCO<sub>3</sub>により塩基性にした。有機抽出物を水、次いで食塩水により洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、すべての揮発成分を減圧除去した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン(2:8)により溶離した)により精製して、表題の化合物(10.4 g、60%)を得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 246。

## 【 0 3 4 7 】

c) 5-ブromo-N<sup>4</sup>-エチルピリジン-3,4-ジアミン

酢酸(100 mL)中のエチル(3-ブromo-5-ニトロピリジン-4-イル)アミン(7.0 g、28.4 mmol)および鉄粉末(<50ミクロン、9.51 g、170 mmol)の混合物を75 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:4)により希釈し、セライトにより濾過した。濾液を減圧濃縮した後、クロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル：メタノール(96:4)により溶離した)により精製して、表題の化合物(5.68 g、92.7%)を得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 216。

## 【 0 3 4 8 】

## c) (7-ブromo-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-アセトニトリル

5-ブromo-N<sup>4</sup>-エチルピリジン-3,4-ジアミン(5.68 g、26.3 mmol)のシアノ酢酸エチル(5.6 mL、52.6 mmol)中の溶液を190 °Cで1時間攪拌した。冷却してEtOAc(50 mL)を加えると生成物が結晶化した。固体を回収してEtOAcにより洗浄した後、乾燥して、表題の化合物(4.15 g、59%)を得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 265。

## 【 0 3 4 9 】

## e) 4-(7-ブromo-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,5]オキサジアゾリジン-3-イルアミン

(7-ブromo-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-アセトニトリル(3.2 g、12.1 mmol)のメタノール(40 mL)溶液に、亜硝酸ナトリウム(1.67 g、24.2 mmol)を少しずつ加えた。得られた混合物を2時間攪拌した後、50% NaOH水溶液によりpH 12に調節した。これに50% NH<sub>2</sub>O水溶液(33 mL)を加えて、混合物を90 °Cで2時間攪拌した。冷却して生成した固体を濾過により回収して、表題の化合物(2.50 g、67%)を得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 309。

## 【 0 3 5 0 】

## f) [4-(7-ブromo-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フラザン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

4-(7-ブromo-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,5]オキサジアゾリジン-3-イルアミン(2.14 g、6.95 mmol)、ジ-t-ブチルジカーボネート(2.27 g、10.43 mmol)およびDMAP(0.85 g、6.95 mmol)の塩化メチレン(10 mL)およびピリジン(20 mL)中の溶液を、密閉されたチューブ中、90 °Cで2.5時間攪拌した。さらにジ-t-ブチルジカーボネート(2.27 g、10.43 mmol)を加えて、90 °Cで18時間攪拌を続けた。生成物混合物をEtOAcおよび水により分配し、相を分離して有機抽出物を水、次いで食塩水により洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、すべての揮発成分を減圧除去した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAc)により精製して表題の化合物(1.60 g、58.4%)を白っぽい固体として得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 409。

## 【 0 3 5 1 】

## g) [4-(1-エチル-7-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-フラザン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

[4-(7-ブromo-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フラザン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(205 mg、0.5 mmol)のTHF(4 mL)溶液を-78 °C、N<sub>2</sub>雰囲気下で攪拌しながら、n-BuLi(2.5 Mのヘキサン溶液を0.5 mL、1.25 mmol)を加えた。これを-

10

20

30

40

50

78 で20分間攪拌した後、ホウ酸トリメチル(168 uL、1.5 mmol)をTHF (1 mL)と共に加えた。1.5時間攪拌を続けながら反応混合物を室温に暖めた。得られた混合物に3N NaOH (0.35 mL)中に30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.1 mL)を含む溶液を加えて、室温で30分間攪拌を続けた。反応混合物をEtOAcにより希釈した後、1N NaOH (3×)により洗浄した。水性抽出物を合わせて6N HClにより酸性化し、生成物をEtOAcにより抽出した。有機抽出物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、すべての揮発成分を減圧除去して、生成物を橙色の固体(144 mg、83%)として得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 347。

【0352】

h) 4-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フラザン-3-イル)-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL)中のトリフェニルホスフィンポリスチレン(2.4 g、1.2 mmol/g、2.88 mmol)の混合物を攪拌しながら、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.15 g、5.76 mmol)、次いでアゾジカルボン酸ジエチル(0.45 mL、2.88 mmol)を加えた。室温に10分間置いた後、混合物を0 に冷却し、[4-(1-エチル-7-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-フラザン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200 mg、0.58 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL)溶液を加えた。これを0 で1.5時間攪拌した後濾過した。樹脂をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により洗浄し、有機抽出物を合わせて1N NaOH溶液、次いで水により洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、すべての揮発成分を除去した。残渣を分取HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0.1% TFAにより溶離した)により精製して、表題の化合物(131 mg、43%)を白っぽい固体として得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 530。

【0353】

i) 4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミン

4-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フラザン-3-イル)-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(130 mg、0.25 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL)溶液をTFA (0.75 mL)とともに室温で40分間攪拌した。すべての揮発成分を除去した後、分取HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>Oにより溶離した)により精製して、表題の化合物(80 mg、97%)を得た。MS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 330。

【0354】

(実施例10)

4-{1-エチル-4-フェニル-7-[(3-ピペリジニルメチル)オキシ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテートの調製

a) エチル(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン

4-エトキシ-3-ニトロピリジン(15.0 g、97.3 mmol)およびEtNH<sub>2</sub> (46.5 mL、70%水溶液、584 mmol)のEtOH (30 mL)溶液を加圧容器中、85 で2時間攪拌した。すべての揮発成分を減圧除去して、表題の化合物(16.2 g、99%)を得た。MS (ES+) m/z 168(M+H)<sup>+</sup>。

【0355】

b) エチル(3-プロモ-5-ニトロピリジン-4-イル)アミン

エチル(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン(11.8 g、70.0 mmol)、酢酸(140 mL)、酢酸ナトリウム(28.7 g、0.35 mol)および臭素(13.4 g、84.0 mmol)の混合物を加圧容器中、100 で18時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>および水に分配した。水層をNaHCO<sub>3</sub>により塩基性(pH~8)にして、さらにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により抽出した。有機抽出物を合わせて、水および食塩水により洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン、シリカゲル)により精製し、10.4 g (60%)の目的の化合物を得た。MS (ES+) m/z 246(M+H)<sup>+</sup>。

【0356】

c) 5-プロモ-2-クロロ-N<sup>4</sup>-エチルピリジン-3,4-ジアミン

エチル(3-プロモ-5-ニトロピリジン-4-イル)アミン(22.0 g、89.4 mmol)の濃塩酸(250 mL)溶液に、塩化スズ(II)二水和物(60.5 g、270 mmol)を少しずつ加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、氷(300 g)の上に注いだ。EtOAc (500 mL)を加えて、混合物を固体の

10

20

30

40

50

NaOHにより塩基性(pH~10)にした。水層をEtOAcにより抽出し、有機層を合わせて、水および食塩水により洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(25% EtOAc/ヘキサン、シリカゲル)により精製して、17.8 g (80%)の目的の化合物を得た。MS (ES+) m/z 250(M+H)<sup>+</sup>。

【0357】

d) N-(5-ブromo-2-クロロ-4-エチルアミノピリジン-3-イル)-シアノアセトアミド

5-ブromo-2-クロロ-N<sup>4</sup>-エチルピリジン-3,4-ジアミン(17.7 g、70.9 mmol)のDMF (100 mL)溶液に、0 でシアノ酢酸(9.06 g、106 mmol)、N-メチルモルホリン(39 mL、350 mmol)およびEDCI (20.3 g、106 mmol)を加えた。冷却浴を除去して3時間攪拌を続けた。反応液をEtOAc (300 mL)により希釈し、水および食塩水により洗浄した。溶媒を減圧除去して固体を得た。EtOAc/ヘキサンから再結晶して目的の化合物(22.5 g)を得た。MS (ES+) m/z 317(M+H)<sup>+</sup>。

10

【0358】

e) (7-ブromo-4-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-アセトニトリル  
N-(5-ブromo-2-クロロ-4-エチルアミノピリジン-3-イル)-シアノアセトアミド(35.6 g、112 mmol)の酢酸(300 mL)溶液を90 で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去して目的の化合物(29.5 g)を得た。これをさらに精製することなく使用した。MS (ES+) m/z 299(M+H)<sup>+</sup>。

【0359】

f) (7-ブromo-4-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ヒドロキシイミノアセトニトリル

20

(7-ブromo-4-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-アセトニトリル(29.5 g、98 mmol)の2N HCl (400 mL)中の混合物に、亜硝酸ナトリウム(14.0 g、203 mmol)を室温で20分間かけて少しずつ加えた。さらに30分間攪拌した後、得られた沈殿を濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥して、目的の化合物(32 g)を得た。これをさらに精製することなく使用した。MS (ES+) m/z 328(M+H)<sup>+</sup>。

【0360】

g) 4-(7-ブromo-4-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン

実施例10(f)の化合物(前段階の粗生成物98 mmol)、Et<sub>3</sub>N (40mL)および50%ヒドロキシルアミン水溶液(16 mL)のTHF (250 mL)溶液を密閉した加圧容器中で1.5時間、90 に加熱した。室温に冷却した後、反応液を水中に注ぎ、EtOAcにより抽出した。有機抽出物を合わせて食塩水により洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧除去した。粗ビスオキシムをジオキサン(200 mL)およびEt<sub>3</sub>N (35 mL)に溶解し、密閉した加圧容器中で1.5時間、150 に加熱した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧除去して固体を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から再結晶して、目的の化合物(17.3 g)を得た。MS (ES+) m/z 343(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0361】

h) 1,1-ジメチルエチル[4-(7-ブromo-4-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]カルバメート

実施例10(g)の化合物(8.50 g、24.7 mmol)、ピリジン(70 mL)、ジ-t-ブチルジカーボネート(21.5 g、98 mmol)およびDMAP (3.01 g、24.7 mmol)の1,2-ジクロロエタン(140 mL)中の溶液を、密閉したフラスコ中、85 で1時間攪拌した。生成物混合物をEtOAcおよび1 N HClにより分配した。相を分離して有機抽出物を1 N HClおよび食塩水により洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧除去し、得られた固体にEtOAcを加えて粉碎して目的の化合物をページュの固体(5.06 g)として得た。元の混合液を蒸発乾固させて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中で2%トリフルオロ酢酸により20時間処理した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>により中和し、食塩水により洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン、シリカゲル)により精製して、さらに目的の化合物(2.45 g)を得た。目的の化合物の合計の収量は8.55 g (78%)であった。MS (ES+) m/z 443 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0362】

50

i) 1,1-ジメチルエチル[4-(4-クロロ-1-エチル-7-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]カルバメート

実施例10(h)の化合物(2.00 g、4.51 mmol)のTHF(60 mL)溶液に、 $-100^{\circ}\text{C}$ でn-BuLi(4.50 mL、ヘキサン中2.5 M、11.3 mmol)を滴下した。5分後、 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1.50 mL、13.5 mmol)のTHF(2 mL)溶液を加えた。10分後、冷却浴を除去した。1.5時間後、3M NaOH(3mL)および30% w/w  $\text{H}_2\text{O}_2$ (9mL)を反応液に加えた。さらに1時間後にEtOAcを加えて反応を止め、1N HCl、 $\text{H}_2\text{O}$ および食塩水により順に洗浄した後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ により乾燥した。溶媒を減圧除去し、残渣にEtOAcを加えて粉碎して目的の化合物(1.45 g)を得た。MS (ES+) m/z 381(M+H)<sup>+</sup>。

【0363】

10

j) 1,1-ジメチルエチル[4-(1-エチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]カルバメート

実施例10(i)の化合物(1.40 g、3.67 mmol)、フェニルボロン酸(0.90 g、7.34 mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.24 g)を1,4-ジオキサン(40 mL)および2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (4.04 mL、8.1 mmol)に加えた。反応容器に窒素を満たし、密閉して18時間、 $90^{\circ}\text{C}$ に加熱した。反応液を室温に冷却した後、固体を濾過により除去した。濾液を減圧濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(75% EtOAc/ヘキサン、シリカゲル)により精製して、目的の化合物(1.16 g)を得た。MS (ES+) m/z 423 (M+H)<sup>+</sup>。

【0364】

k) 4-{1-エチル-4-フェニル-7-[(4-ピペリジニルメチル)オキシ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン

20

高分子に結合した $\text{PPh}_3$ (0.96 g、1.2 mmol/g結合、1.15 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)中の懸濁液に、1,1-ジメチルエチル4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(0.50 g、2.30 mmol)およびDEAD(0.18 mL、1.15 mmol)を滴下した。30分後、懸濁液を $0^{\circ}\text{C}$ に冷却した。実施例10(j)の化合物(0.10 g、0.23 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)溶液を加えた。 $0^{\circ}\text{C}$ で1時間置いた後、濾過により固体を除去し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ により徹底的に洗浄した。濾液を合わせて減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(35% EtOAc/ヘキサン、シリカゲル)により精製して、目的とする表題の化合物をジ-t-ブチルカルバメートとして得た。MS (ES+) m/z 620 (M+H)<sup>+</sup>。

【0365】

30

上で得られたジ-t-ブチルカルバメートをTFA(2 mL)および $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)に溶解した。2時間後、溶媒を減圧除去して、残渣を分取逆相HPLC( $\text{CH}_3\text{CN}$ /水勾配、0.1% TFA)により精製して、34 mgの表題の化合物を白色の固体として得た。MS (ES+) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>。

【0366】

(実施例11)

4-{4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-[(4-ピペリジニルメチル)オキシ]-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテートの調製

表題の化合物は、実施例10と同様の方法により、段階(j)においてフェニルボロン酸の代わりに3-クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ES+) m/z 454.0 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0367】

(実施例12)

4-[7-[(4-アミノブチル)オキシ]-4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテートの調製

表題の化合物は、実施例10と同様の方法により、段階(j)においてフェニルボロン酸の代わりに3-クロロフェニルボロン酸を用い、段階(k)において1,1-ジメチルエチル4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレートの代わりに1,1-ジメチルエチル4-(ヒドロキシブチル)カルバメートを用いて調製した。MS (ES+) m/z 428.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0368】

(実施例13)

50

4-{7-[(3-アミノプロピル)オキシ]-1-エチル-4-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミノトリフルオロアセテートの調製

表題の化合物は、実施例10と同様の方法により、段階(k)において1,1-ジメチルエチル4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジんカルボキシレートの代わりに1,1-ジメチルエチル4-(ヒドロキシプロピル)カルバメートを用いて調製した。MS (ES+) m/z 380.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0369】

(実施例14)

4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミンの調製

a) エチル-(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン

10

エタノール(75 mL)中の4-メトキシ-3-ニトロピリジンヒドロクロリド(11.2 g、58.9 mmol)を70%エチルアミン水溶液(32 mL)により処理し、1時間加熱還流した。さらにエチルアミン溶液(32 mL)を加えて、混合物をさらに2時間加熱還流した。室温に冷却した後、溶媒を減圧除去して残渣を酢酸エチルに溶解し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液により洗浄し(×3)硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧濃縮して表題の化合物を得た(8.7 g、88%); MS (ES+) m/e 168 [M+H]<sup>+</sup>。

【0370】

b) (3-プロモ-5-ニトロピリジン-4-イル)エチルアミン

14(a)の生成物(3.0 g、17.9 mmol)の酢酸(40mL)溶液に臭素(3.12 g、1 mL、19.7 mmol)を加えて、混合物を100 に20分間加熱した。冷却後、溶媒を減圧除去し、残渣をジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液により分配した。有機相を水(×3)により洗浄し、乾燥し、減圧下蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、50%ジクロロメタン/酢酸エチルで溶離して精製し、表題の化合物(1.9 g、43%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.73 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.0 (1H, br), 3.25 (2H, m), 1.16 (3H, t, J 7.2Hz)。

20

【0371】

c) 5-プロモ-N<sup>4</sup>-エチルピリジン-3,4-ジアミン

14(b) 1 の生成物(0.5g、2mmol)のエタノール(8mL)/水(10mL)中の溶液を60 で攪拌し、亜ジチオン酸ナトリウム(2.12g、12.2mmol)を少しずつ加えた。10分後、混合物を室温に冷却し、水およびジクロロメタンにより希釈した。有機相を乾燥して減圧蒸発させ、残渣を次の反応に直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.76 (1H, s), 7.75 (1H, s), 5.0 (2H, br), 4.46 (1H, t, J9.6Hz), 3.26 (2H, m), 1.06 (3H, t, J7.2Hz)。

30

【0372】

d) 4-(7-プロモ-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フラザン-3-イルアミン

14(c)の生成物(500 mg、3.6 mmol)およびシアノ酢酸エチル(620 mg、5.5 mmol)を混合して、190 に20分間加熱した。室温に冷却した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(10%メタノール/酢酸エチルにより溶離した)により精製した。

【0373】

得られた生成物(200 mg、1.1 mmol)をメタノール(4 mL)および2N塩酸(4 mL)に入れて、亜硝酸ナトリウム(150 mg、2.2 mmol)を少しずつ加え、室温で2時間攪拌した。50%水酸化ナトリウム溶液を加えて混合物のpHを12に調節し、50%ヒドロキシルアミン水溶液(3mL)を加えた。混合物を90 で2.5時間加熱し、反応液を室温に冷却した。得られた沈殿を濾過して減圧乾燥し、この段階14(d)の表題の化合物を得た。MH (ES+) m/e 309/311 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0374】

e) 2-(4-アミノフラザン-3-イル)-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-オール

14(d)の生成物(2.6 g、8.41 mmol)のテトラヒドロフラン(180 mL)溶液を、-78 で、2.5M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(8.41 mL、21.03 mmol)により処理した。添加が完了した後、混合物をトリメチルボラート(2.62 g、25.23 mmol)により処理し、室温に戻した。室温で1.5時間置いた後、反応液に3M NaOH水溶液(12.5 mL)を注意深く加えて反応を止め、次いで30%過酸化水素水溶液(4.3 mL)を加えた。45分後、2M塩酸により反応液を酸性

50

化した後、SCXイオン交換カラムに適用し、メタノール、次いでメタノール/0.880アンモニア(9:1)混合物により溶離した。次に、塩基性のフラクションを煮詰め、固体の残渣にジクロロメタンを加えて粉碎し、濾過して、この段階14(e)の表題の化合物(1.2 g、58%)を得た。MS (ES+) m/e 247 [M+H]<sup>+</sup>。

【0375】

f) 4-[2-(4-アミノフラザン-3-イル)-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-イルオキシメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

14(e)の生成物(0.1 g、0.406 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.112 g、0.812 mmol)のアセトン(3 mL)中の混合物を、-78 で4-ヨードメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(Villalobos, Aら、J. Med. Chem., 1994, 37(17), 2721) (0.145 g、0.447 mmol)により処理して18時間加熱還流した。次に、さらに、4-ヨードメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.145g、0.447mmol)を加えて、さらに6時間加熱を続けた。次に、反応液を冷却し、水中に注ぎ、ジクロロメタンにより抽出し、NaSO<sub>4</sub>により乾燥し、煮詰めた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルにより溶離した)により精製し、表題の化合物(0.071 g、39%)を得た。MS (ES+) m/e 444 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0376】

g) 4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミン

14(f)の生成物(0.071 g、0.16 mmol)をトリフルオロ酢酸(0.5 mL)およびジクロロメタン(1 mL)中、室温で1時間攪拌した後、溶液をジクロロメタンと共に3回同時蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0.880アンモニア：メタノール：ジクロロメタン(1:9:90)により溶離した)により精製して、表題の化合物(0.046g、83%)を得た。MS (ES+) m/e 334 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0377】

(実施例15)

方法

GW572016は、N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({2-(メタンシルホニル)エチル}アミノ)メチル]-2-フリル]-4-キナゾリンアミンジトシレート水和物である。

【0378】

GW589522は、(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-プロモフェニル)-(6-(5-((2-メタンシルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミンである。

30

【0379】

GW583340は、(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-(6-(2-((2-メタンシルホニル-エチルアミノ)-メチル)-チアゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)-アミンである。

【0380】

LY294002は、2-(4-モルホリニル)-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オンであって、Biomol Research Laboratoriesより入手した。

【0381】

ウォルトマンニンは、Penicillium fumiculosumから得られた真菌の代謝物であり、Biomol Research Laboratoriesより入手した。

40

【0382】

実施例8の化合物は、2-(4-アミノ-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-N-{2-[(フェニルメチル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩である。

【0383】

実施例9の化合物は、4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミンである。

【0384】

50

実施例10の化合物は、4-{1-エチル-4-フェニル-7-[(3-ピペリジニルメチル)オキシ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテートである。

【0385】

実施例11の化合物は、4-{4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-[(4-ピペリジニルメチル)オキシ]-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテートである。

【0386】

実施例12の化合物は、4-[7-[(4-アミノブチル)オキシ]-4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテートである。 10

【0387】

実施例13の化合物は、4-{7-[(3-アミノプロピル)オキシ]-1-エチル-4-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミントリフルオロアセテートである。

【0388】

実施例14の化合物は、4-[1-エチル-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-フラザン-3-イルアミンである。

【0389】

HN5細胞は、LICR-LON-HN5頭部および頸部癌細胞であり、the Institute of Cancer Research, Surrey, U.K.から贈与されたものである。 20

【0390】

T47D細胞は、the American Type Culture Collectionによりもともと得られたヒト乳管癌細胞である。

【0391】

MDA-MB468細胞は、the American Type Culture Collectionによりもともと得られたヒト乳腺癌細胞である。

【0392】

細胞系は、25 mM HEPES、10 mMグルタミンおよび10%ウシ胎仔血清を補足したRPMI-1640中で、多湿のインキュベーター中、37 °Cおよび5% CO<sub>2</sub>を維持しながら増殖させた。アッセイは、それぞれの細胞系に最適な播種密度で、96ウェルマイクロタイタープレート中でおこなった。 30

【0393】

アポトーシスは、アポトーシスの最中に生成する断片化したヌクレオソームDNAを検出するRoche Cell Death ELISA<sup>PLUS</sup>キット(カタログ1 774 425)を用いて測定した。第2のアッセイは、アポトーシスカスケードの初期に起こるカスパーゼ活性化(Promega Apo-ONE<sup>TM</sup> Homogeneous Caspase-3/7 Assay、カタログG7791)を実証するために使用される。

【0394】

化合物間の相乗的相互作用は、ChouおよびTalalay (Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55, 1984)により記載されたメジアン効果法により分析した。簡単に述べると、2つの化合物がChouの相互排他的モデルに適合する場合に、式 40

$$CI = ((D)_1 / (D_x)_1) + ((D)_2 / (D_x)_2) \quad (1)$$

を用いて組合せ指数(CI)を計算する。式中、(D)<sub>1</sub>は、xパーセントのアポトーシスを与える組合せの薬物1の濃度であり、(D)<sub>2</sub>は薬物2の同じものであり、(D<sub>x</sub>)<sub>1</sub>および(D<sub>x</sub>)<sub>2</sub>は単独で用いた場合にxパーセントのアポトーシスを与える薬物1または2の濃度である。(D)<sub>1</sub>および(D)<sub>2</sub>は組合せの組成から知られ、(D<sub>x</sub>)<sub>1</sub>および(D<sub>x</sub>)<sub>2</sub>は、方程式

$$D_x = D_m \cdot [f_a / (1 - f_a)]^{1/m} \quad (2)$$

から計算することができる。式中、D<sub>m</sub>は50%効果を与える薬物濃度であり、f<sub>a</sub>は影響を受けるフラクションであり、mはlog(f<sub>a</sub>/f<sub>0</sub>)(f<sub>0</sub>は影響を受けないフラクションである)対log(D)のメジアン効果プロット(median effect plots)の傾きである。1未満のCIは相 50

乗性を示し、1に等しい場合には相加性を、1よりも大きい場合には拮抗作用を示す。

【0395】

増感は、AKTキナーゼ阻害剤およびEGFR/erb阻害剤の組合せによるアポトーシスまたはカスパーゼ活性化の観測値と予想値の比として測定する。活性( $A_e$ )の予想値は、

$$A_e = 1 - ((1 - A_1) \times (1 - A_2)) \quad (3)$$

により計算される。式中、 $A_1$ および $A_2$ は組合せて使用された濃度における薬物1および2の単独の活性である(Harvey, R.J., J. Theor. Biol. 74: 411-437, 1978)。1.0の増感比(SR)は2つの阻害剤が独立して作用していることを示唆し、1.0より大きい値は増感を示す。

【0396】

(実施例16)

GW572016およびPI3キナーゼ阻害剤LY294002の投与

GW572016およびLY294002を単独で、および1:2または1:10のモル比(GW572016対LY294002)で、HN5細胞と共に24時間、共インキュベートした。Roche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて細胞死を測定し、メジアン効果分析をおこなった。図1に1:2の組合せ、図2に1:10の組合せについてメジアン効果プロットを示す。表1に1:2および1:10の組合せに対する $D_m$ およびCIの計算を示す。2つの組合せに対する0.78および0.80のCI値は、アポトーシスの誘導における相乗性を示している。

【表1】

表1. HN5細胞に加えたGW572016およびLY294002の1:2および1:10の組合せに対する組合せ指数

系	M	B	$D_m$ , $\mu$ M	CI
<u>1:2 組合せ</u>				
GW572016 単独	1.427	-1.444	10.3	
LY294002 単独	1.072	-2.433	186	
組合せ 1:2	1.586	-2.119	21.7	0.781
組合せ中の GW572016			7.2	
組合せ中の LY294002			14.5	
<u>1:10 組合せ</u>				
GW572016 単独	1.427	-1.444	10.3	
LY294002 単独	1.072	-2.433	186	
組合せ 1:10	1.594	-2.814	58.2	0.799
組合せ中の GW572016			5.3	
組合せ中の LY294002			52.9	

【0397】

また、GW572016およびLY294002の相乗性を、増感比法を用いて実証した。T47D細胞を、さまざまな濃度のGW572016と共に24時間インキュベートした後、さまざまな濃度のLY294002を加えてさらに4時間インキュベートした。アポトーシスをRoche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて測定し、それぞれの組合せについてアポトーシスの相対的パーセンテージを決定した。増感比を上記のように計算し、表2に記載した。10  $\mu$ M GW572016を20、50または100  $\mu$ M LY294002と組み合わせた場合、SR値は、それぞれ3.2、7.3および9.0であった。有意な相乗性を示した。低濃度のGW572016では、より低い程度の相乗性が観察された。図6に、別々に投与した場合にはほとんど効果を有しない10  $\mu$ M GW572016および100  $\mu$ M LY294002の組合せにより誘導された有意なアポトーシスを図示する。MDA-MB468細胞系を用いても同様の結果が見られた(データを示さない)。



【表 2】

表 2. T47D 細胞における GW572016 および LY294002 の組合せの増感比

μM		正味平均	正味	予想	増感比
GW-016	LY-002	A <sub>405</sub> nm	アポトーシス	アポトーシス	
0	0	0.007	0.0%		
2	0	0.013	0.4%		
5	0	0.013	0.3%		
10	0	0.042	2.2%		
0	20	0.041	2.2%		
2	20	0.040	2.1%	2.5%	0.8
5	20	0.071	4.1%	2.5%	1.6
10	20	0.222	13.8%	4.3%	3.2
0	50	0.063	3.6%		
2	50	0.088	5.2%	4.0%	1.3
5	50	0.117	7.1%	3.9%	1.8
10	50	0.659	42.1%	5.8%	7.3
0	100	0.077	4.5%		
2	100	0.114	6.9%	4.9%	1.4
5	100	0.244	15.3%	4.8%	3.2
10	100	0.935	59.9%	6.6%	9.0

10

20

## 【 0 3 9 8 】

( 実施例 1 7 )

GW589522およびPI3キナーゼ阻害剤LY294002の投与

GW589522およびLY294002を単独で、および1:2または1:10のモル比 (GW589522対LY294002) で、HN5細胞と共に24時間、共インキュベートした。Roche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて細胞死を測定し、メジアン効果分析をおこなった。図3に1:2の組合せ、図4に1:10の組合せについてメジアン効果プロットを示す。表3に1:2および1:10の組合せに対するD<sub>m</sub>およびCIの計算を示す。2つの組合せに対する0.68および0.64のCI値は、アポトーシスの誘導における相乗性を示している。

30

## 【表 3】

表 3. HN5 細胞に加えられた GW589522 および LY294002 の 1:2 および 1:10 の組合せに対する組合せ指数

系	M	B	D <sub>50</sub> , μM	CI
<u>1:2 組合せ</u>				
GW589522 単独	2.983	-3.584	15.9	
LY294002 単独	2.573	-5.379	123.2	
組合せ 1:2	2.842	-4.013	25.8	0.681
組合せ中の GW589522			8.6	
組合せ中の LY294002			17.2	
<u>1:10 組合せ</u>				
GW589522 単独	2.983	-3.584	15.9	
LY294002 単独	2.573	-5.379	123.2	
組合せ 1:10	2.542	-4.290	48.8	0.639
組合せ中の GW589522			4.4	
組合せ中の LY294002			44.3	

10

## 【 0 3 9 9 】

20

( 実施例 1 8 )

GW583340 および PI3キナーゼ阻害剤 LY294002 の投与

GW583340 および LY294002 の相乗性を、増感比法を用いて実証した。MDA-MB468 細胞を、さまざまな濃度の GW583340 と共に 24 時間インキュベートした後、さまざまな濃度の LY294002 を加えてさらに 4 時間インキュベートした。アポトーシスを Roche Cell Death ELISA<sup>PIU</sup> キットを用いて測定し、それぞれの組合せについてアポトーシスの相対的パーセンテージを決定した。増感比を上記のように計算し、表 4 に記載した。1、2、または 5 μM GW583340 を 100 μM LY294002 と組み合わせた場合、SR 値は、それぞれ 3.4、4.2 および 5.0 であって、有意な相乗性を示した。低濃度の LY294002 では、より低い程度の相乗性が観察された。T47D 細胞系を用いても同様の結果が見られた。

30

【表 4】

表 4. MDA-MB468 細胞における GW583340 および LY294002 の組合せの増感比

μM		正味平均	正味	予想	増感比
GW-340	LY-002	A <sub>405</sub> nm	アポトーシス	アポトーシス	
0	0	0.237	0.0%		
0	4	0.294	4.8%		
0	10	0.314	6.5%		
0	20	0.338	8.6%		
0	50	0.344	9.0%		
0	100	0.399	13.7%		
1	0	0.294	4.8%		
1	4	0.301	5.4%	9.4%	0.6
1	10	0.393	13.2%	11.1%	1.2
1	20	0.383	12.3%	13.0%	0.9
1	50	0.489	21.3%	13.4%	1.6
1	100	0.950	60.1%	17.8%	3.4
2	0	0.286	4.2%		
2	4	0.374	11.6%	8.8%	1.3
2	10	0.438	17.0%	10.4%	1.6
2	20	0.461	18.9%	12.4%	1.5
2	50	0.654	35.2%	12.8%	2.7
2	100	1.096	72.4%	17.3%	4.2
5	0	0.325	7.4%		
5	4	0.454	18.3%	11.9%	1.5
5	10	0.463	19.1%	13.5%	1.4
5	20	0.659	35.6%	15.4%	2.3
5	50	1.021	66.1%	15.8%	4.2
5	100	1.423	100.0%	20.1%	5.0

10

20

30

## 【 0 4 0 0 】

( 実施例 1 9 )

GW572016および実施例9のAKT阻害剤の投与

GW572016および実施例9の化合物の相乗性を、増感比法を用いて実証した。HN5細胞を、さまざまな濃度のGW572016と共に24時間インキュベートした後、さまざまな濃度の実施例9の化合物を加えてさらに4時間インキュベートした。アポトーシスをRoche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて測定し、それぞれの組合せについてアポトーシスの相対的パーセンテージを決定した。増感比を上記のように計算し、表5に記載した。2μMという低い濃度のGW572016を8μMの実施例9の化合物と組み合わせた場合に有意な相乗性が観察された (SR = 11)。2つの化合物の濃度が高くなると、相乗性の程度が増加した。

40

## 【表 5】

表 5. HN5 細胞における GW572016 および実施例 9 の化合物の組合せの増感比

μM		正味	予想	増感比
GW-016	実施例 9	アポトーシス	アポトーシス	
0	0	0.0%		
0	2	2.7%		
0	4	1.8%		
0	8	3.9%		
0	16	3.7%		
0	20	4.7%		
2	0	-1.0%		
2	2	2.1%	1.7%	1.2
2	4	2.9%	0.9%	3.4
2	8	33.2%	3.0%	11.1
2	16	58.9%	2.8%	21.2
2	20	63.0%	3.8%	16.7
4	0	2.5%		
4	2	3.4%	5.1%	0.7
4	4	8.3%	4.3%	2.0
4	8	65.6%	6.3%	10.4
4	16	86.1%	6.1%	14.1
4	20	100%	7.1%	14.2
10	0	5.1%		
10	2	14.6%	7.7%	1.9
10	4	31.5%	6.8%	4.6
10	8	86.6%	8.8%	9.8
10	16	91.4%	8.6%	10.6
10	20	97.8%	9.6%	10.2

10

20

30

## 【0401】

また、GW572016および実施例9のAkt阻害剤の相乗性を、メジアン効果分析を用いて実証した。HN5細胞を、さまざまな濃度のGW572016を存在させて、または存在させずに、24時間インキュベートした後、実施例9の化合物を単独で、または1:2、1:10および1:20のモル比（GW572016対実施例9の化合物）で加えて、さらに4時間インキュベートした。Roche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて細胞死を測定した。図5に1:10の組合せについてメジアン効果プロットを示す。それぞれの組合せに対する0.29、0.26および0.29のCI値は、アポトーシスの誘導における相乗性を示している。細胞死アッセイの代わりにカスパーゼ活性を用いた場合にも同様の結果が得られ、1:2、1:10および1:20の組合せに対してそれぞれ0.42、0.37および0.39のCI値が得られた。

40

## 【0402】

(実施例20)

GW589522およびPI3キナーゼ阻害剤ウォルトマンニンの投与

GW589522およびウォルトマンニンの相乗性を、増感比法を用いて実証した。HN5細胞を、0、5または10 μMのGW589522と共に24時間インキュベートした後、40 μMのウォルトマンニンを加えてさらに4時間インキュベートした。アポトーシスをRoche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて測定し、それぞれの組合せについてアポトーシスの相対的パーセンテージを決定した。増感比を上記のように計算した。5 μM GW589522の存在下では、4つのプレートの平均SRは7.9 ± 0.9であり；10 μM GW589522の存在下では平均SRは5.8 ± 0.4であっ

50

た。T47D細胞を用いても同様の結果が得られ、平均SRは5 $\mu$ M GW589522で  $3.4 \pm 0.7$ 、10 $\mu$ M GW589522で  $11.7 \pm 3.8$ であった。

【0403】

(実施例21)

GW589522および実施例9のAKT阻害剤の投与

GW589522および実施例9の化合物の相乗性を、増感比法を用いて実証した。HN5細胞を、さまざまな濃度のGW589522と共に24時間インキュベートした後、さまざまな濃度の実施例9の化合物を加えてさらに4時間インキュベートした。アポトーシスをRoche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて測定し、それぞれの組合せについてアポトーシスの相対的パーセンテージを決定した。増感比を上記の通りに計算し、表6に記載した。1.6 $\mu$ Mという低い濃度のGW589522を8 $\mu$ Mの実施例9の化合物と組み合わせた場合に有意な相乗性が観察された(SR = 3.7)。

10

【表6】

表6. HN5細胞におけるGW589522および実施例9のAkt阻害剤の組合せの増感比

$\mu$ M		正味	予想	増感比
GW-522	実施例9	アポトーシス	アポトーシス	
0	0	8.0%		
0	0.5	6.3%		
0	2	8.7%		
0	8	17.9%		
1.56	0	-1.0%		
1.56	0.5	2.1%	5.3%	0.4
1.56	2	2.9%	7.8%	0.4
1.56	8	63.0%	17.0%	3.7
3.12	0	2.5%		
3.12	0.5	3.4%	8.6%	0.4
3.12	2	8.3%	10.9%	0.8
3.12	8	100%	19.9%	5.0
6.25	0	2.5%		
6.25	0.5	3.4%	8.6%	0.4
6.25	2	8.3%	10.9%	0.8
6.25	8	100%	19.9%	5.0
12.5	0	5.1%		
12.5	0.5	14.6%	11.0%	1.3
12.5	2	31.5%	13.3%	2.4
12.5	8	97.8%	22.0%	4.4

20

30

【0404】

(実施例22)

GW589522およびさまざまなAKT阻害剤は相乗性である

GW589522およびいくつかのAKTキナーゼの阻害剤の相乗性を、増感比法を用いて示した。HN5を5 $\mu$ M GW589522に24時間曝露した後、細胞を、さまざまな濃度の、表7に示したAKTキナーゼに対する阻害活性が実証されているいくつかの化合物に4時間曝露した。アポトーシスをRoche Cell Death ELISA<sup>Plus</sup>キットを用いて測定し、それぞれの組合せについてアポトーシスの相対的パーセンテージを決定し、増感比を上記のように計算した。表8に記載したSR値は、HN5におけるアポトーシスの誘導に関して、GW589522がそれぞれの化合物と相乗効果を有することを示している。T47D細胞系においては、相乗性の示し方はより少なく、実施例8の化合物は25 $\mu$ Mで7.1のSRを与えた。

40

50

【表 7】

表 7. さまざまな化合物による AKT イソ型の阻害

化合物	酵素 IC <sub>50</sub> 、 $\mu\text{M}$		
	AKT1	AKT2	AKT3
実施例 9 (三塩酸塩)	0.05	0.27	0.19
実施例 9	0.13	0.39	0.41
実施例 8	8.32	7.94	0.45
実施例 10	0.01	0.03	0.01
実施例 11	0.03	0.02	0.01
実施例 12	0.04	0.04	0.01
実施例 13	0.04	0.02	0.01
実施例 14	0.07	0.27	0.51

10

【表 8】

表 8. GW589522 と相乗性を示す AKT 阻害剤の増感比

HN5 における増感比	
化合物	5 $\mu\text{M}$ GW589522A と共に
実施例 9 (三塩酸塩)	10 @ 8 $\mu\text{M}$
実施例 9	2.6 @ 4 $\mu\text{M}$
実施例 8	27 @ 25 $\mu\text{M}$
実施例 10	3.7 @ 10 $\mu\text{M}$
実施例 11	20 @ 2.5 $\mu\text{M}$
実施例 11	25 @ 5 $\mu\text{M}$
実施例 12	3.6 @ 25 $\mu\text{M}$
実施例 13	12 @ 5 $\mu\text{M}$
実施例 14	4.5 @ $\mu\text{M}$

値は、SR @ 試験濃度である

20

30

## 【図面の簡単な説明】

【0405】

【図 1】 HN5細胞における 1:2 の GW572016 および LY294002 のメジアン効果分析を示す図である。

【図 2】 HN5細胞における 1:10 の GW572016 および LY294002 のメジアン効果分析を示す図である。

【図 3】 HN5細胞における 1:2 の GW589522 および LY294002 のメジアン効果分析を示す図である。

【図 4】 HN5細胞における 1:10 の GW589522 および LY294002 のメジアン効果分析を示す図である。

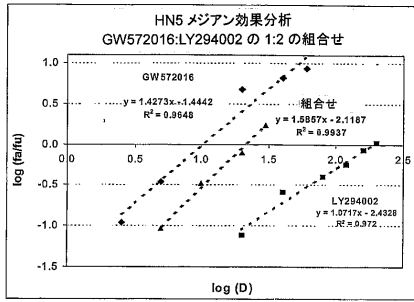
【図 5】 HN5細胞における 1:10 の GW572016 および実施例 9 の化合物のメジアン効果分析を示す図である。

【図 6】 GW572016 および LY294002 の T47D細胞にアポトーシスを誘導する相乗効果を示す図である。

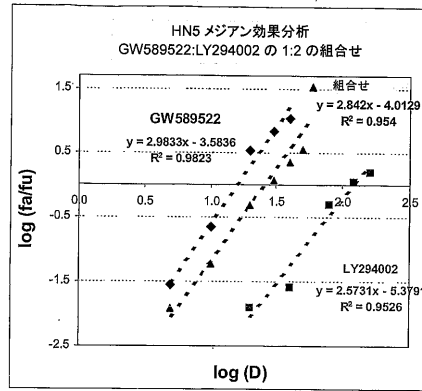
【図 7】 PI3K/Akt 経路を示す図である。

40

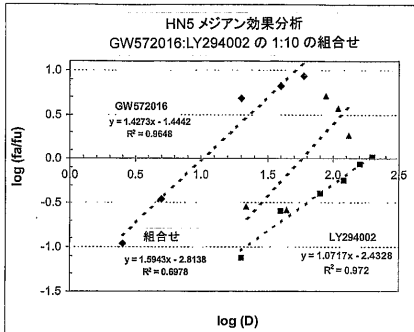
【 図 1 】



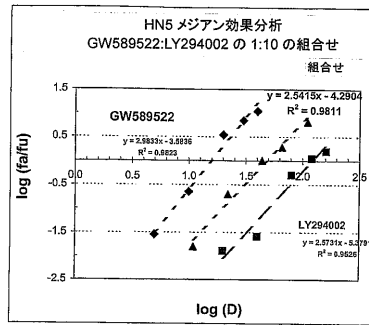
【 図 3 】



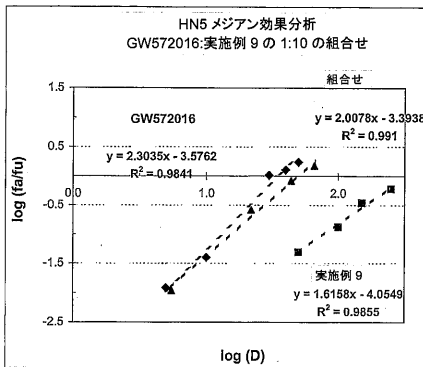
【 図 2 】



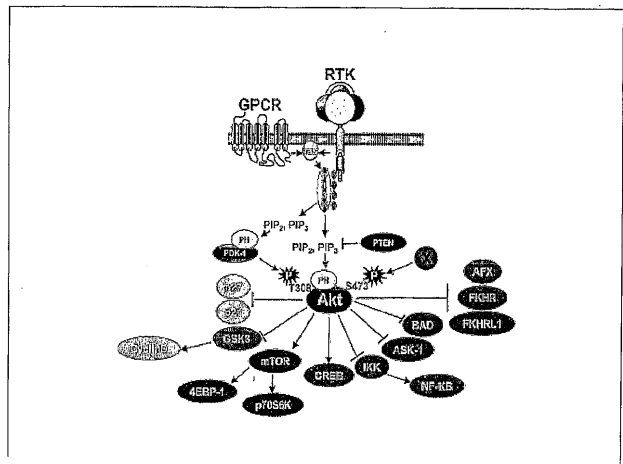
【 図 4 】



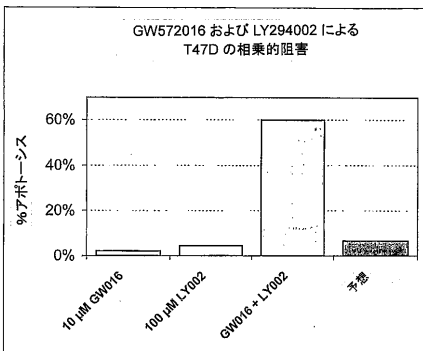
【 図 5 】



【 図 7 】



【 図 6 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/37027
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/415, 31/535 US CL : 514/231.5, 394 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/231.5, 394  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched None  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Database CA on STN, GlaxoSmithKline, Department of Discovey Medicine, (Research Triangle Park, NC, USA), No. 138:280796, XIA, W. et al., "Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways", abstract, Oncogene 21(41), p.6255-6263, 2002.	1-10
Y	WO 99/35146 A1 (CARTER et al.) 15 July 1999, see abstract and pages 1-15.	1-10
Y	Database CANCERLIT on STN, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Maryland-School of Pharmacy, (Baltimore, MD, USA), No. 2002080517, CHEN, X. et al., "Constitutively active Akt is an important regulator of TRAIL sensitivity in prostate cancer", abstract, ONCOGENE, 20(42), pp. 6073-6083, Sep 20, 2001.	1-10
Y	Database CA on STN, Developmental Therapeutics Department, National Cancer Institute, (Bethesda, MD, USA), No. 135:205100, BROGNARD, J. et al., "Akt/protein kinase B is constitutively active in non-small cell lung cancer cells and promotes cellular survival and resistance to chemotherapy and radiation", abstract, Cancer Research 61(10), pp. 3986-3997, 2001.	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 03 March 2005 (03.03.2005)		Date of mailing of the international search report <b>23 MAR 2005</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Dwayne C. Jones <i>[Signature]</i> Telephone No. (703) 308-1123 <i>[Signature]</i>



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US04/37027

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:  
REGISTRY, CA, USPATFULL, BIOSIS, MEDLINE, DRUGU, CANCERLIT chemical name search on REGISTRY with the following terms: wormannin, ly 294002, gw 572016, erb(4a)inhibitor#, pi3k(4a)inhibitor#, akt(4a)inhibitor#

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 311/58 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z
	C 0 7 D 417/04	
	C 0 7 D 471/04	1 0 7 K
	C 0 7 D 311/58	

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

- (72) 発明者 デヴ, インダージット, クマール  
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 7 ノースカロライナ州, デュアラム, コブスクック ドライブ 4 2 1 1
- (72) 発明者 ギルマー, トナ, モルガン  
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 ロードス, クリフォード, ネルソン, ジュニア  
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 タンジック, ロバート, エル.  
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C062 FF05 FF65

4C063 AA01 BB01 CC62 CC75 DD31 EE01

4C065 AA05 BB10 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK01 LL06 PP09

PP13

4C084 AA19 AA20 MA02 NA05 NA14 ZB211 ZB261 ZC021 ZC511 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC73 CB09 GA02 GA07 GA09 GA12

MA02 MA04 NA14 ZB21 ZB26 ZC02 ZC51 ZC75