

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5331680号  
(P5331680)

(45) 発行日 平成25年10月30日(2013.10.30)

(24) 登録日 平成25年8月2日(2013.8.2)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 405/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 405/12	C S P
<b>A 6 1 K 31/4178</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178	
<b>C O 7 D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 413/14	
<b>A 6 1 K 31/4439</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>C O 7 D 413/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 413/12	

請求項の数 10 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-506742 (P2009-506742)
(86) (22) 出願日	平成19年4月18日 (2007.4.18)
(65) 公表番号	特表2009-534406 (P2009-534406A)
(43) 公表日	平成21年9月24日 (2009.9.24)
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/066870
(87) 国際公開番号	W02007/124321
(87) 国際公開日	平成19年11月1日 (2007.11.1)
審査請求日	平成22年3月26日 (2010.3.26)
(31) 優先権主張番号	60/793,667
(32) 優先日	平成18年4月20日 (2006.4.20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	390033008 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンハウトセベーク30
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	イリグ, カール・アール アメリカ合衆国ペンシルベニア州1946 0フェニックスビル・ジヨナサンドライブ 25

最終頁に続く

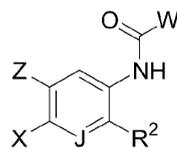
(54) 【発明の名称】 c-fms キナーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

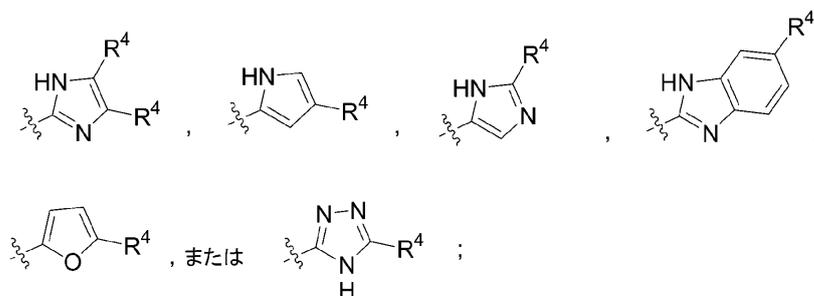
【化1】



I

[ 式中、  
W は、

## 【化2】



であり；かつ

各 R<sup>4</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、SOC<sub>(1-4)</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-3)</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、C-CR<sup>g</sup>またはCNであり；かつ

R<sup>d</sup>は、Hまたは-C<sub>(1-3)</sub>アルキルであり；

R<sup>e</sup>は、Hまたは-C<sub>(1-3)</sub>アルキルであり；

R<sup>f</sup>は、Hまたは-C<sub>(1-3)</sub>アルキルであり；そして

R<sup>g</sup>は、H、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであり；

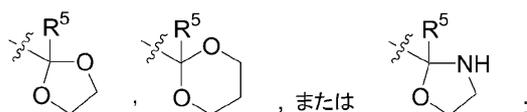
R<sup>2</sup>は、シクロアルキル、スピロ置換シクロアルケニル、ヘテロシクリル、スピロ置換ピペリジニル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジニルまたはジヒドロピラニルであり、これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、C<sub>(1-3)</sub>アルキルおよびC<sub>(1-4)</sub>アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよく；

Zは、H、FまたはCH<sub>3</sub>であり；

Jは、CHまたはNであり；

Xは、

## 【化3】



であり；

R<sup>5</sup>は、H、-C<sub>(1-6)</sub>アルキル、-OC<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CN、-NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>-NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-CONA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>アルキル、-OC<sub>(1-4)</sub>アルキルOR<sup>a</sup>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>(1-4)</sub>アルキル、-N(C<sub>(1-4)</sub>アルキル)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-OC<sub>(1-4)</sub>アルキルNA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、フェニル、イミダゾリル、チアゾリル、4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オニル、4H-ピロロ[2,3-b]ピラジニル、ピラジニル、[1,3,4]オキサジアゾリル、4H-[1,2,4]トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、[1,3,5]トリアジニルまたは[1,3,4]チアジアゾリルであり；

A<sup>3</sup>は、-C<sub>(1-4)</sub>アルキルまたはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>であり；

A<sup>4</sup>は、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、COR<sup>a</sup>、CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOC<sub>(1-4)</sub>アルキルまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキルであるか；あるいは

A<sup>3</sup>とA<sup>4</sup>が一緒になって下記：

10

20

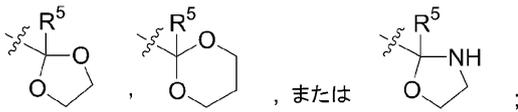
30

40



Xが

【化7】



であり；

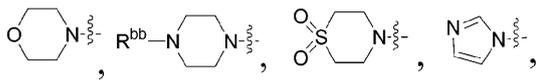
R<sup>5</sup>がH、-C<sub>(1-6)</sub>アルキル、フェニル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ピリジル、イミダゾリル、-CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>または-CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>であり；かつ

A<sup>3</sup>が-CH<sub>3</sub>であり；

A<sup>4</sup>が-COCH<sub>3</sub>または-CH<sub>3</sub>であるか；あるいは

A<sup>3</sup>とA<sup>4</sup>が一緒になって下記

【化8】



から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；

R<sup>a</sup>がHまたは-C<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；

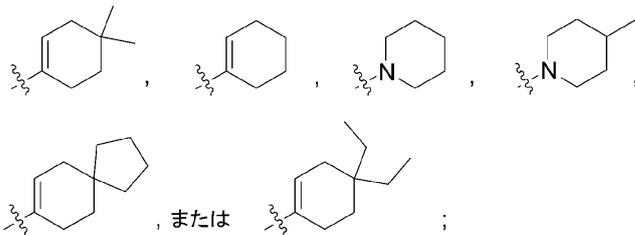
R<sup>bb</sup>が-C<sub>(1-4)</sub>アルキルまたは-COCH<sub>3</sub>である；

請求項1記載の化合物または該化合物の溶媒和物、水化物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R<sup>2</sup>が

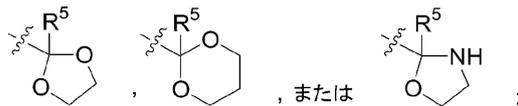
【化9】



であり；

Xが

【化10】



であり；

R<sup>5</sup>が-C<sub>(1-3)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>または-CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>であり；かつA<sup>3</sup>が-CH<sub>3</sub>であり；

A<sup>4</sup>が-COCH<sub>3</sub>または-CH<sub>3</sub>であるか；あるいは

A<sup>3</sup>とA<sup>4</sup>が一緒になって下記：

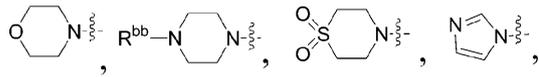
10

20

30

40

## 【化 1 1】



から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；

$R^a$  が H または  $-C_{(1-4)}$  アルキルであり；

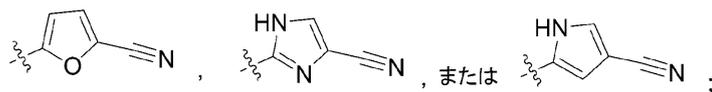
$R^{bb}$  が  $-C_{(1-4)}$  アルキルまたは  $-COCH_3$  である；

請求項 2 記載の化合物または該化合物の溶媒和物、水化物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。 10

## 【請求項 4】

W が

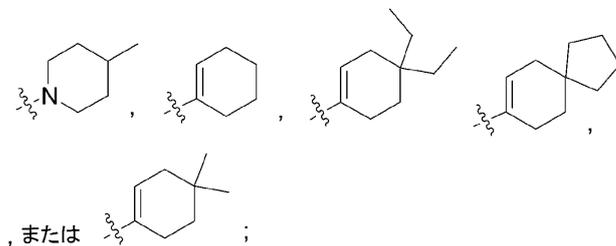
## 【化 1 2】



であり；

$R^2$  が

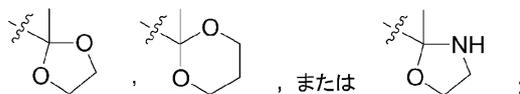
## 【化 1 3】



であり；

X が

## 【化 1 4】



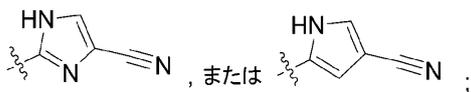
である；

請求項 3 記載の化合物または該化合物の溶媒和物、水化物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。 30

## 【請求項 5】

W が

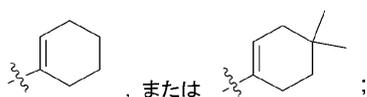
## 【化 1 5】



であり；

$R^2$  が

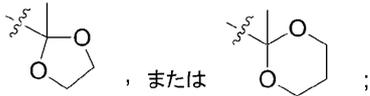
## 【化 1 6】



であり；

X が

## 【化17】



である ;

請求項4記載の化合物または該化合物の溶媒和物、水化物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。

## 【請求項6】

式I

10

## 【化18】



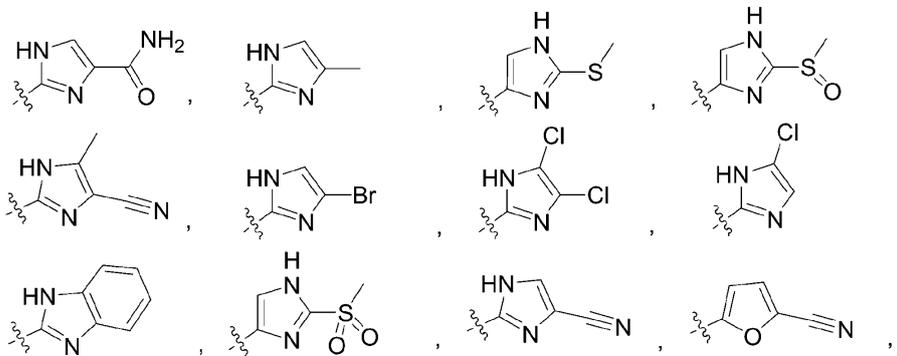
I

[式中、

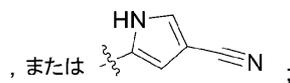
Wは、

20

## 【化19】



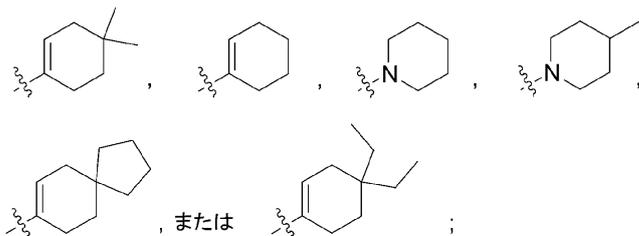
30



であり ;

R<sup>2</sup>は、

## 【化20】



40

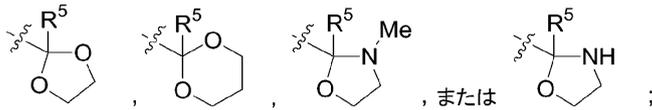
であり ;

Zは、Hであり ;

Jは、CHまたはNであり ;

Xは、

## 【化21】



であり；

$R^5$ は、 $-C_{(1-3)}$ アルキル、 $-CH_2NA^3A^4$ または $-CH_2OR^a$ であり；かつ

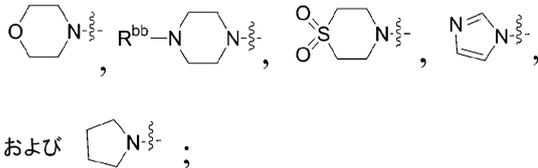
$A^3$ は、 $-CH_3$ であり；

$A^4$ は、 $-COCH_3$ または $-CH_3$ であるか；あるいは

$A^3$ と $A^4$ が一緒になって下記；

10

## 【化22】



から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；

$R^a$ は、Hまたは $-C_{(1-4)}$ アルキルであり；

$R^{bb}$ は、 $-C_{(1-4)}$ アルキルまたは $-COCH_3$ である]

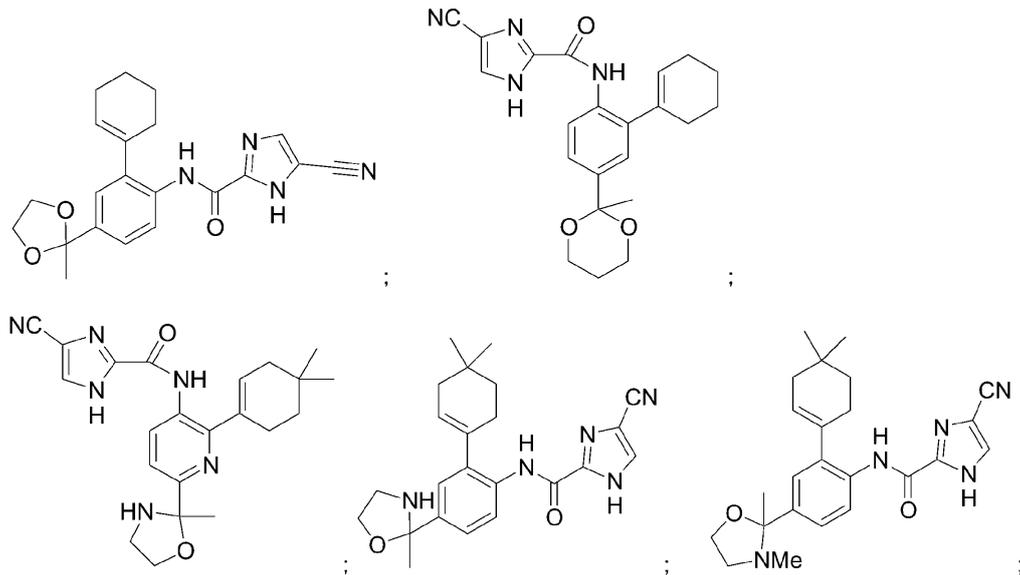
で表される化合物または該化合物の溶媒和物、水化物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項7】

下記；

## 【化23】



30

40

およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択される化合物。

## 【請求項8】

請求項1記載の化合物および製薬学的に許容される担体を含有して成る製薬学的組成物。

## 【請求項9】

請求項1記載の少なくとも1種の化合物を有効成分として含んでなる哺乳動物における炎症を治療するための製薬学的製剤。

## 【請求項10】

請求項1記載の少なくとも1種の化合物を有効成分として含んでなる全身性エリテマト

50

ーデス、関節リウマチおよび他の形態の炎症性関節炎、乾癬、シェーグレン症候群、多発性硬化症並びにブドウ膜炎から成る群より選択される自己免疫病を治療するための製薬学的製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2006年4月20日付けで出願した米国仮出願連続番号60/793,667(この内容は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる)による優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤として機能する新規な化合物に関する。より詳細には、本発明はc-fmsキナーゼの阻害剤として機能する新規な化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

蛋白質キナーゼは、アデノシンの5'-三リン酸塩(ATP)から末端のリン酸塩が蛋白質のチロシン、セリンおよびトレオニン残基が有するヒドロキシ基に移る転移に触媒作用を及ぼすことによってシグナル伝達経路の鍵となる成分として働く酵素である。結果として、蛋白質キナーゼの阻害剤および基質は蛋白質キナーゼ活性化の生理学的因果関係を評価するための価値有るツールである。哺乳動物における正常または変異蛋白質キナーゼの過剰発現または不適切な発現が癌および糖尿病を包含するいろいろな病気の発症に重要な役割を果たしていることが立証されている。

【0004】

蛋白質キナーゼは下記の2種類に分類分け可能である:チロシン残基を優先的にリン酸化するキナーゼ(蛋白質チロシンキナーゼ)およびセリンおよび/またはトレオニン残基を優先的にリン酸化するキナーゼ(蛋白質セリン/トレオニンキナーゼ)。蛋白質チロシンキナーゼは細胞の増殖および分化の刺激から細胞増殖の阻止に及ぶ範囲の多様な機能を果たす。それらは受容体蛋白質チロシンキナーゼまたは細胞内蛋白質チロシンキナーゼのいずれかとして分類分け可能である。受容体蛋白質チロシンキナーゼは20種類のサブファミリーに分配され、それらは細胞外リガンド結合領域および細胞内触媒作用領域を有することに加えて固有のチロシンキナーゼ活性を有する。

【0005】

上皮細胞増殖因子("EGF")ファミリーの受容体チロシンキナーゼ(これにはHER-1、HER-2/neuおよびHER-3受容体が含まれる)は、細胞外結合領域、膜領域および細胞内細胞質触媒作用領域を含有する。受容体の結合によって多数の細胞内チロシンキナーゼ依存リン酸化プロセスが開始し、その結果として最終的に腫瘍遺伝子転写がもたらされる。乳癌、結腸直腸癌および前立腺癌が前記ファミリーの受容体に関係している。

【0006】

インスリン受容体("IR")とインスリン様増殖因子I受容体("IGF-1R")は構造および機能的に関係しているが、異なる生物学的効果を及ぼす。IGF-1Rの過剰発現は乳癌に関係している。

【0007】

血小板由来増殖因子("PDGF")受容体は増殖、移動および生存を包含する細胞反応を媒介し、それにはPDGFR、幹細胞因子受容体(c-kit)およびc-fmsが含まれる。このような受容体はアテローム性動脈硬化症、線維症および増殖性硝子体網膜症の如き病気に関係している。

【0008】

線維芽細胞増殖因子("FGF")受容体は、血管の形成、手足の成長およびいろいろな種類の細胞の増殖および分化に関与する4種類の受容体で構成されている。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 9 】

卵巣癌を包含するいろいろな腫瘍が内皮細胞の効力のあるマイトジェンである血管内皮増殖因子(“ V E G F ”)を多量に産生する。V E G Fの公知受容体はV E G F R - 1 ( F l t - 1 )、V E G F R - 2 ( K D R )、V E G F R - 3 ( F l t - 4 )と表示される。関連した群の受容体である t i e - 1 および t i e - 2 キナーゼが血管内皮および造血細胞内で同定された。V E G F 受容体は脈管形成および血管新生に関係している。

## 【 0 0 1 0 】

細胞内蛋白質チロシンキナーゼはまた非受容体型蛋白質チロシンキナーゼとしても知られる。そのようなキナーゼが24種類以上同定されかつ11種類のサブファミリーに分類分けされた。セリン/トレオニン蛋白質キナーゼは、細胞蛋白質チロシンキナーゼと同様に、主に細胞内に存在する。

10

## 【 0 0 1 1 】

糖尿病、血管新生、乾癬、再狭窄、眼病、統合失調症、関節リウマチ、心臓血管疾患および癌が蛋白質チロシンキナーゼの活性が異常であることに関連して発症する疾患の例である。このように、効力のある選択的低分子蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤の必要性が存在する。特許文献1、2、3、4、5、6および7がそのような阻害剤を合成しようとして最近行われた試みを示すものである。

【特許文献1】米国特許第6,383,790号

【特許文献2】米国特許第6,346,625号

【特許文献3】米国特許第6,235,746号

20

【特許文献4】米国特許第6,100,254号

【特許文献5】PCT国際出願WO01/47897

【特許文献6】PCT国際出願WO00/27820

【特許文献7】PCT国際出願WO02/068406

## 【発明の開示】

## 【 0 0 1 2 】

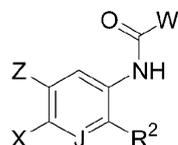
## 発明の要約

本発明は、c - f m s キナーゼの効力のある阻害剤を提供することでそのような現在必要とされている効力のある選択的蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤の必要性を取り扱うものである。本発明は式I:

30

## 【 0 0 1 3 】

## 【化1】



I

## 【 0 0 1 4 】

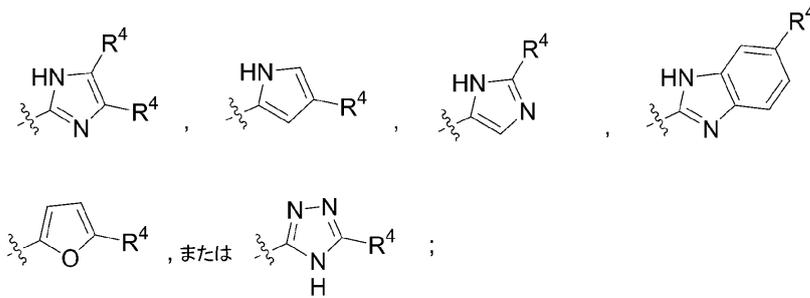
40

[ 式中、

Wは、

## 【 0 0 1 5 】

## 【化2】



## 【0016】

であり；かつ

各  $R^4$  は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $SC(1-4)$  アルキル、 $SOC(1-4)$  アルキル、 $SO_2C(1-4)$  アルキル、 $-C(1-3)$  アルキル、 $CO_2R^d$ 、 $CONR^eR^f$ 、 $CCR^g$  または CN であり；かつ

$R^d$  は、H または  $-C(1-3)$  アルキル であり；

$R^e$  は、H または  $-C(1-3)$  アルキル であり；

$R^f$  は、H または  $-C(1-3)$  アルキル であり；そして

$R^g$  は、H、 $-CH_2OH$  または  $-CH_2CH_2OH$  であり；

$R^2$  は、シクロアルキル、スピロ置換シクロアルケニル、ヘテロシクリル、スピロ置換ピペリジニル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジニルまたはジヒドロピラニルであり、これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、 $C(1-3)$  アルキルおよび  $C(1-4)$  アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよく；

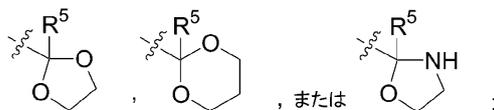
Z は、H、F または  $CH_3$  であり；

J は、CH または N であり；

X は、

## 【0017】

## 【化3】



## 【0018】

であり；

$R^5$  は、H、 $-C(1-6)$  アルキル、 $-OC(1-4)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-NA^3A^4$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-CH_2-NA^3A^4$ 、 $-CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-CONA^3A^4$ 、 $-CH_2OC(1-4)$  アルキル、 $-OC(1-4)$  アルキル  $OR^a$ 、 $-NHCH_2CH_2CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-NHCH_2CH_2OC(1-4)$  アルキル、 $-N(C(1-4)$  アルキル)  $CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-OC(1-4)$  アルキル  $NA^3A^4$ 、 $-OCH_2CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-CH_2CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-CH_2CH_2SO_2C(1-4)$  アルキル、 $-SO_2CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-SOCH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-SCH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-NHSO_2CH_2CH_2NA^3A^4$ 、フェニル、イミダゾリル、チアゾリル、4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オニル、4H-ピロロ[2,3-b]ピラジニル、ピリジニル、[1,3,4]オキサジアゾリル、4H-[1,2,4]トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、[1,3,5]トリアジニルまたは[1,3,4]チアジニルであり；

$A^3$  は、 $-C(1-4)$  アルキル または  $CH_2CH_2OR^a$  であり；

$A^4$  は、 $-C(1-4)$  アルキル、 $COR^a$ 、 $CH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CH_2SC(1-4)$  アルキル、 $-CH_2CH_2SOC(1-4)$  アルキル

10

20

30

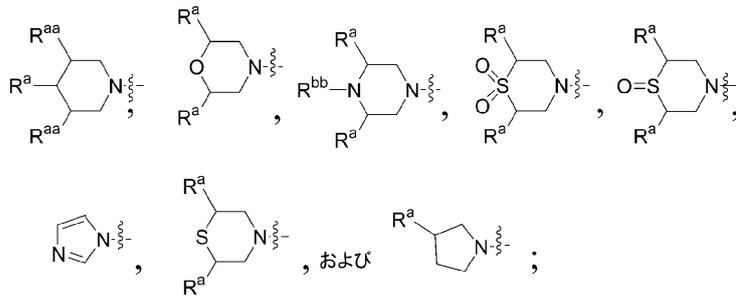
40

50

ルキルまたは  $-CH_2CH_2SO_2C(1-4)$  アルキルであるか；あるいは  
 $A^3$  と  $A^4$  が一緒になって下記：

【0019】

【化4】



10

【0020】

から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；かつ

$R^a$  は、H または  $C(1-4)$  アルキルであり；

$R^{aa}$  は、H または  $C(1-4)$  アルキルであり；そして

$R^{bb}$  は、H、 $-C(1-4)$  アルキル、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)C(1-4)$  アルキルまたは  $CH_2C(O)C(1-4)$  アルキルである]

20

で表される新規な化合物またはこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に許容される塩に向けたものである。

【0021】

本明細書および本出願の全体に渡って変項、例えば  $R^a$  などが式 I の態様の中に 2 回以上現れる場合にはいつでも、そのような置換基の各々を独立して定義する。本明細書および本出願の全体に渡って用語 “Me”、“Et”、“Pr” および “Bu” はそれぞれメチル、エチル、プロピルおよびブチルを指す。

【0022】

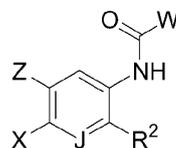
発明の詳細な説明

本発明は式 I：

30

【0023】

【化5】



I

【0024】

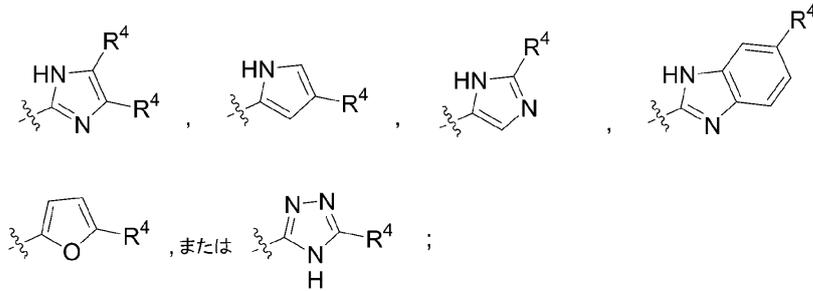
[ 式中、

W は、

【0025】

40

## 【化6】



## 【0026】

であり；かつ

各  $R^4$  は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $SC(1-4)$  アルキル、 $SOC(1-4)$  アルキル、 $SO_2C(1-4)$  アルキル、 $-C(1-3)$  アルキル、 $CO_2R^d$ 、 $CONR^eR^f$ 、 $C-CR^g$  または CN であり；かつ

$R^d$  は、H または  $-C(1-3)$  アルキル であり；

$R^e$  は、H または  $-C(1-3)$  アルキル であり；

$R^f$  は、H または  $-C(1-3)$  アルキル であり；そして

$R^g$  は、H、 $-CH_2OH$  または  $-CH_2CH_2OH$  であり；

$R^2$  は、シクロアルキル（シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルを包含）、スピロ置換シクロアルケニル（スピロ[2.5]オクト-5-エニル、スピロ[3.5]ノノ-6-エニル、スピロ[4.5]デコ-7-エニルおよびスピロ[5.5]ウンデコ-2-エニルを包含）、ヘテロシクリル（ピペリジニルを包含）、スピロ置換ピペリジニル（3-アザ-スピロ[5.5]ウンデカニルおよび8-アザ-スピロ[4.5]デカニルを包含）、チオフエニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニルであり、これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、 $C(1-3)$  アルキルおよび  $C(1-4)$  アルキルの中の各々の1または2個で置換されていてもよく（前記置換されているシクロアルキルには4,4-ジメチルシクロヘキセニル、4,4-ジエチルシクロヘキセニル、4-メチルシクロヘキセニル、4-エチルシクロヘキセニル、4-n-プロピルシクロヘキセニル、4-イソ-プロピルシクロヘキセニルおよび4-t-ブチルシクロヘキセニルが含まれ；前記置換されている

ピペリジニルには4-メチルピペリジニル、4-エチルピペリジニル、4-(1'ヒドロキシエト-2'イル)ピペリジニルおよび4,4ジメチルピペリジニルが含まれる)；

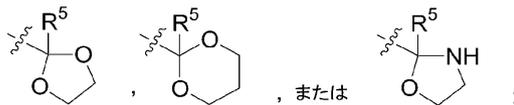
Z は、H、F または  $CH_3$  であり；

J は、CH または N であり；

X は、

## 【0027】

## 【化7】



## 【0028】

であり；

$R^5$  は、H、 $-C(1-6)$  アルキル、 $-OC(1-4)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-NA^3A^4$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-CH_2-NA^3A^4$ 、 $-CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-CONA^3A^4$ 、 $-CH_2OC(1-4)$  アルキル、 $-OC(1-4)$  アルキル  $OR^a$ 、 $-NHCH_2CH_2CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-NHCH_2CH_2OC(1-4)$  アルキル、 $-N(C(1-4)$  アルキル)  $CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-OC(1-4)$  アルキル  $NA^3A^4$ 、 $-OCH_2CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-CH_2CO_2C(1-4)$  アルキル、 $-CH_2CH_2SO_2C(1-4)$  アルキル、 $-SO_2$

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、 $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、フェニル、イミダゾリル、チアゾリル、4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オニル、4H-ピロロ[2,3-b]ピラジニル、ピリジニル、[1,3,4]オキサジアゾリル、4H-[1,2,4]トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、[1,3,5]トリアジニルまたは[1,3,4]チアジアゾリルであり；

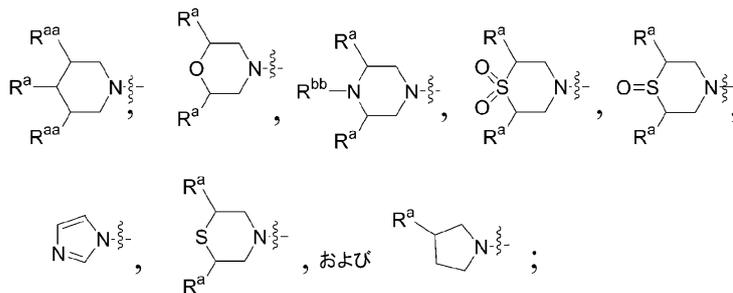
$\text{A}^3$  は、 $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキルまたは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$  であり；

$\text{A}^4$  は、 $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル、 $\text{COR}^a$ 、 $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$  ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  を包含)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_{(1-4)}$  アルキル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  を包含)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_{(1-4)}$  アルキル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3$  を包含) または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$  アルキル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  を包含) であるか；あるいは

$\text{A}^3$  と  $\text{A}^4$  が一緒になって下記：

【0029】

【化8】



【0030】

から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；かつ

$\text{R}^a$  は、Hまたは $\text{C}_{(1-4)}$  アルキルであり；

$\text{R}^{aa}$  は、Hまたは $\text{C}_{(1-4)}$  アルキルであり；そして

$\text{R}^{bb}$  は、H、 $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$  アルキルまたは $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$  アルキルである]

で表される新規な化合物またはこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に許容される塩に向けたものである。

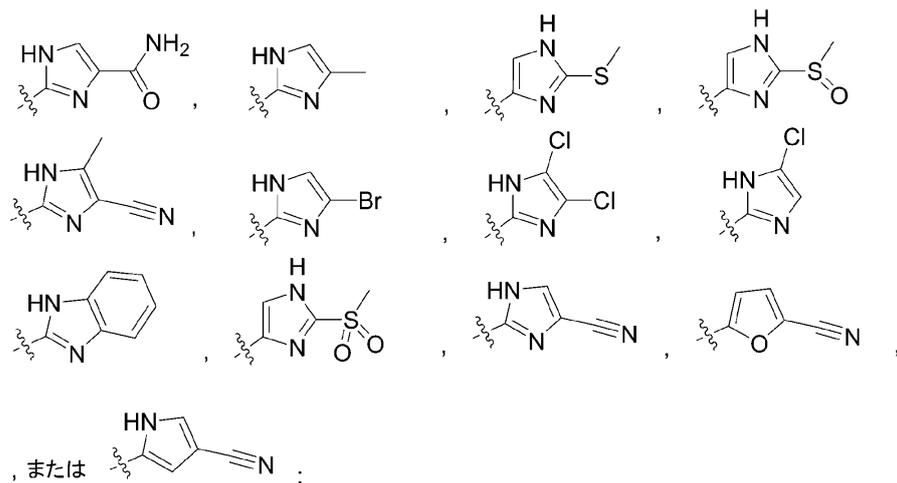
【0031】

本発明の好適な態様は、

Wが

【0032】

【化9】



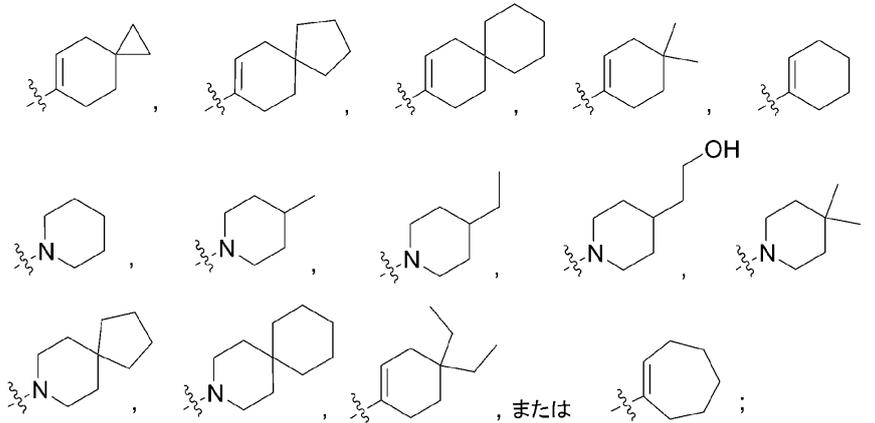
【0033】

であり；

R<sup>2</sup>が

【0034】

【化10】



10

【0035】

であり；

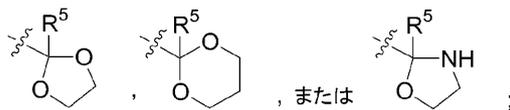
ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが

【0036】

【化11】



【0037】

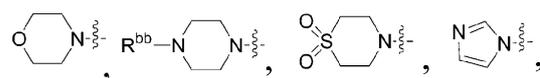
であり；

R<sup>5</sup>がH、-C<sub>(1-6)</sub>アルキル、フェニル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ピリジル、イミダゾリル、-CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>または-CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>であり；かつ

A<sup>3</sup>が-CH<sub>3</sub>であり；A<sup>4</sup>が-COCH<sub>3</sub>または-CH<sub>3</sub>であるか；あるいはA<sup>3</sup>とA<sup>4</sup>が一緒になって下記：

【0038】

【化12】



40

および ;

【0039】

から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；

R<sup>a</sup>がHまたは-C<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；R<sup>b</sup>が-C<sub>(1-4)</sub>アルキルまたは-COCH<sub>3</sub>である；

化合物ばかりでなくこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

【0040】

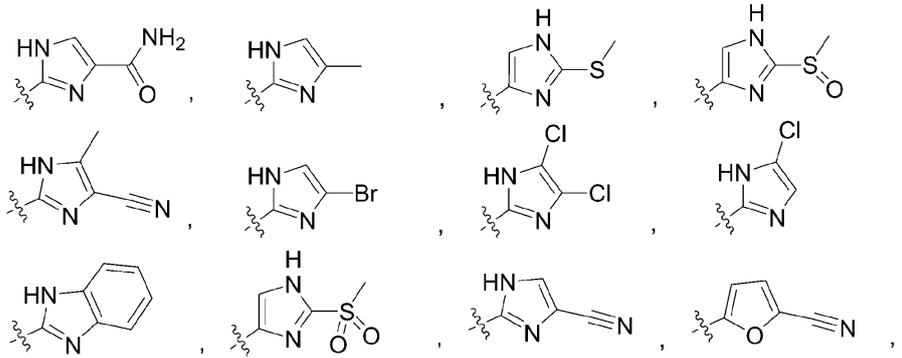
50

本発明の別の態様は、

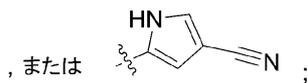
Wが

【0041】

【化13】



10



【0042】

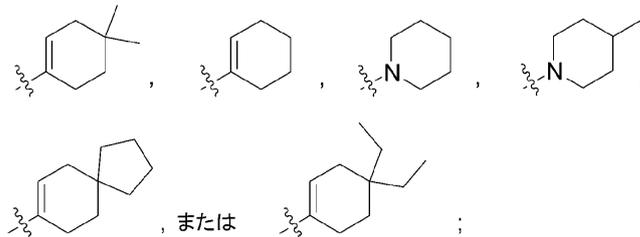
であり；

R<sup>2</sup>が

20

【0043】

【化14】



【0044】

であり；

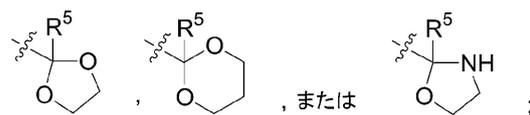
ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが

【0045】

【化15】



40

【0046】

であり；

R<sup>5</sup>が - C<sub>(1-3)</sub>アルキル、- CH<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>または - CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>であり；かつ

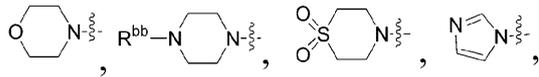
A<sup>3</sup>が - CH<sub>3</sub>であり；

A<sup>4</sup>が - COCH<sub>3</sub>または - CH<sub>3</sub>であるか；あるいは

A<sup>3</sup>とA<sup>4</sup>が一緒になって下記：

【0047】

## 【化16】



および ;

## 【0048】

から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；

$R^a$  が H または  $-C_{(1-4)}$  アルキルであり；

$R^{bb}$  が  $-C_{(1-4)}$  アルキルまたは  $-COCH_3$  である；

化合物ばかりでなくこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

10

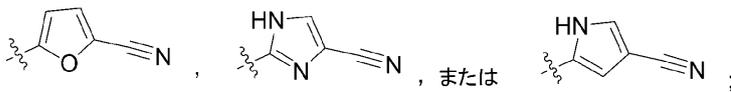
## 【0049】

本発明の別の態様は、

Wが

## 【0050】

## 【化17】



20

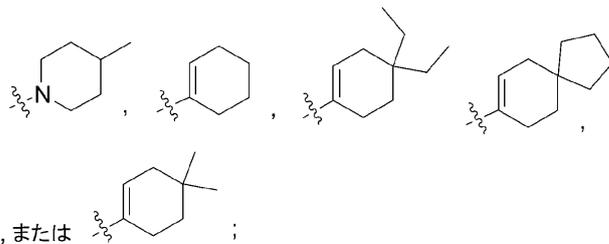
## 【0051】

であり；

$R^2$  が

## 【0052】

## 【化18】



30

## 【0053】

であり；

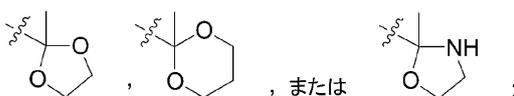
ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが

## 【0054】

## 【化19】



40

## 【0055】

である；

化合物ばかりでなくこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

## 【0056】

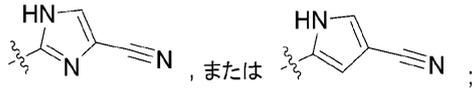
本発明の別の態様は、

Wが

## 【0057】

50

【化20】



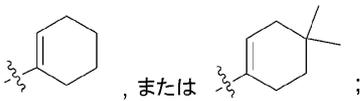
【0058】

であり；

R<sup>2</sup>が

【0059】

【化21】



10

【0060】

であり；

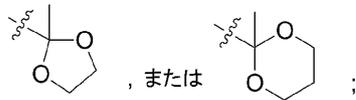
ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが

【0061】

【化22】



20

【0062】

である；

化合物ばかりでなくこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

【0063】

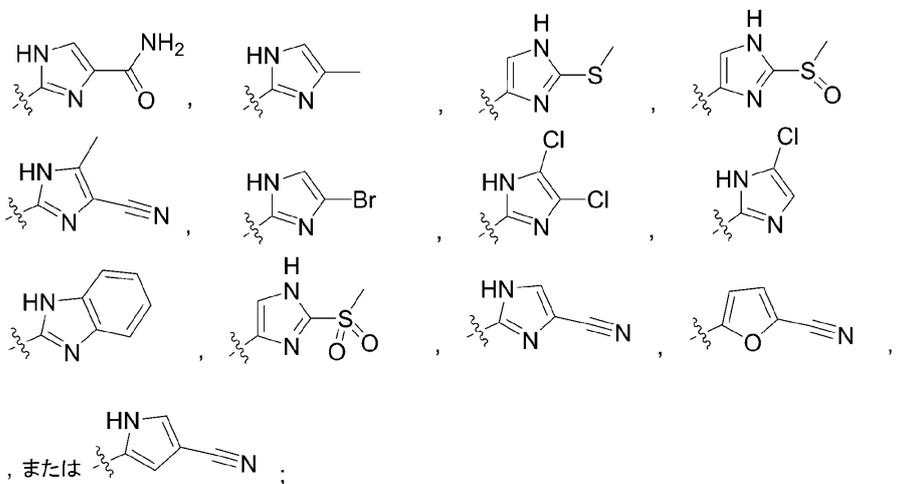
本発明の別の態様は、

Wが

30

【0064】

【化23】



40

【0065】

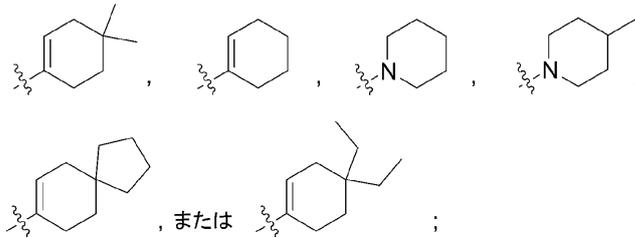
であり；

R<sup>2</sup>が

【0066】

50

## 【化24】



## 【0067】

であり；

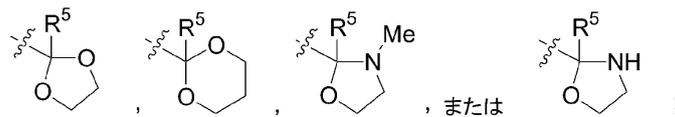
ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが

## 【0068】

## 【化25】



## 【0069】

であり；

$R^5$ が $-C(1-3)$ アルキル、 $-CH_2NA^3A^4$ または $-CH_2OR^a$ であり；かつ

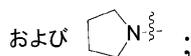
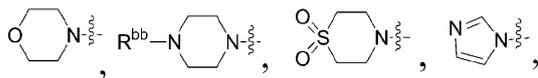
$A^3$ が $-CH_3$ であり；

$A^4$ が $-COCH_3$ または $-CH_3$ であるか；あるいは

$A^3$ と $A^4$ が一緒になって下記：

## 【0070】

## 【化26】



## 【0071】

から選択される窒素含有複素環式環を形成していてもよく；

$R^a$ がHまたは $-C(1-4)$ アルキルであり；

$R^{bb}$ が $-C(1-4)$ アルキルまたは $-COCH_3$ である；

化合物ばかりでなくこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

## 【0072】

本発明の別の態様を実施例番号1、2、3、4、5およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩およびこれらの任意組み合わせで構成させる。

## 【0073】

本発明は、また、哺乳動物に式Iで表される少なくとも1種の化合物を治療的に有効な量で投与することによって蛋白質チロシンキナーゼの活性を阻害する方法にも関する。好適なチロシンキナーゼはc-fmsである。

## 【0074】

本発明は、式Iで表されるあらゆる化合物の鏡像異性体、ジアステレオマーおよび互変異性体形態物ばかりでなくこれらのラセミ混合物も包含すると考えている。加うるに、式Iで表される化合物の数種はプロドラッグ、即ち作用薬に比べて優れた送達能力および治療価値を有する作用薬誘導体であり得る。プロドラッグは生体内の酵素または化学プロセ

10

20

30

40

50

スによって有効薬剤に変化する。

【0075】

#### I. 定義

用語“アルキル”は、特に明記しない限り炭素原子数が12以下、好適には炭素原子数が6以下の直鎖および分枝鎖両方の基を指し、これには、これらに限定するものでないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが含まれる。

【0076】

用語“シクロアルキル”は、炭素原子数が3から8の飽和もしくは部分不飽和環を指す。その環に場合によりアルキル置換基が4個以下の数で存在していてもよい。例にはシクロプロピル、1,1-ジメチルシクロブチル、1,2,3-トリメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよび4,4-ジメチルシクロヘキセニルが含まれる。

10

【0077】

用語“アルキルアミノ”は、アルキル置換基を1個有しかつアミノ基が分子の残りとの結合点であるアミノを指す。

【0078】

用語“アルコキシ”は、酸素原子と結合している特に明記しない限り炭素原子数が12以下の直鎖もしくは分枝鎖基を指す。例にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシおよびブトキシが含まれる。

20

【0079】

用語“スピロ置換シクロアルケニル”は、1個の炭素原子を共有しかつ環の中の少なくとも一方が部分不飽和である1対のシクロアルキル環、例えば：

【0080】

【化27】



【0081】

などを指す。

30

【0082】

用語“スピロ置換ヘテロシクリル”は、1個の炭素原子を共有しているヘテロシクリルとシクロアルキル環、例えば：

【0083】

【化28】



【0084】

などを指す。

40

【0085】

#### II. 治療用途

前記式Iで表される化合物は蛋白質チロシンキナーゼ、例えばc-fmsなどの効力のある新規な阻害剤に相当し、そのようなキナーゼの作用が原因で生じる疾患の予防および治療で用いるに有用であり得る。

【0086】

本発明は、また、蛋白質チロシンキナーゼを阻害する方法も提供し、この方法は、前記蛋白質チロシンキナーゼを有効阻害量の式Iで表される化合物の中の少なくとも1種と接触させることを含んで成る。好適なチロシンキナーゼはc-fmsである。本発明の化合

50

物はまたFLT3チロシンキナーゼ活性の阻害剤でもある。蛋白質チロシンキナーゼを阻害する1つの態様では、式Iで表される化合物の中の少なくとも1種を公知のチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせる。

【0087】

本発明のいろいろな態様において、前記式Iで表される化合物で阻害する蛋白質チロシンキナーゼは細胞内、哺乳動物内または生体外に存在する。哺乳動物（ヒトを包含）の場合、式Iで表される化合物の中の少なくとも1種の製薬学的に許容される形態物を治療的に有効な量で投与する。

【0088】

本発明は、更に、哺乳動物（ヒトを包含）における癌を治療する方法も提供し、この方法は、式Iで表される少なくとも1種の化合物の製薬学的に許容される組成物を治療的に有効な量で投与することによる方法である。典型的な癌には、これらに限定するものでないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、結腸癌、胃癌およびヘアリー細胞白血病が含まれる。本発明は、また、骨髄線維症を包含する特定の癌病変を治療する方法も提供する。本発明の1つの態様では、式Iで表される少なくとも1種の化合物を有効量の化学療法薬と組み合わせる有効量で投与する。

10

【0089】

本発明は、更に、これらに限定するものでないが、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、結腸癌、胃癌およびヘアリー細胞白血病を包含する癌に起因する転移を治療および防止する方法も提供する。

20

【0090】

本発明は、更に、骨粗しょう症、パジェット病および病的状態に骨吸収が介在する他の病気〔関節リウマチおよび他の形態の炎症性関節炎、変形性関節症、人工器官不全、溶骨性肉腫、骨髄腫および骨への腫瘍転移（これらに限定するものでないが、乳癌、前立腺癌および結腸癌を包含する癌の場合にしばしば起こる如き）を包含〕を治療する方法も提供する。

【0091】

本発明は、また、痛み、特に腫瘍の転移または変形性関節症によって引き起こされる骨格痛ばかりでなく内臓、炎症および神経原性疼痛を治療する方法も提供する。

【0092】

本発明は、また、哺乳動物（ヒトを包含）における心臓血管、炎症および自己免疫性疾患を治療する方法も提供し、この方法は、式Iで表される化合物の中の少なくとも1種の製薬学的に許容される形態物を治療的に有効な量で投与することによる方法である。炎症性要素を伴う病気の例には、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、人工器官不全、サルコイドーシス、うつ血性閉塞性肺疾患、突発性肺線維症、喘息、膵炎、HIV感染、乾癬、糖尿病、腫瘍関連血管新生、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、再狭窄、統合失調症またはアルツハイマー型認知症が含まれる。それらを本発明の化合物で有効に治療することができる。有効に治療可能な他の病気には、これらに限定するものでないが、アテローム性動脈硬化症および心臓肥大が含まれる。

30

【0093】

また、自己免疫病、例えば全身性エリテマトーデス、関節リウマチおよび他の形態の炎症性関節炎、乾癬、シェーグレン症候群、多発性硬化症またはブドウ膜炎なども本発明の化合物で治療可能である。

40

【0094】

本明細書で用いる如き用語“治療的に有効な量”は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織系、動物またはヒトに生物学的または医薬的反応（治療すべき病気または障害の軽減、予防、治療または症状の発症もしくは進行の遅延を包含）を引き出す量を意味する。

【0095】

本発明の化合物を蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤として用いる時、これを約0.5mg

50

から約10g、好適には約0.5mgから約5gの投薬範囲内の有効量で日に1回または分割して投与してもよい。その投薬量は投与経路、受益者の健康、体重および年齢、治療頻度および同時治療および非関連治療の存在の如き要因の影響を受けるであろう。

【0096】

また、本発明の化合物またはこれの製薬学的組成物の治療的に有効な量は所望効果に応じて多様であることも当技術分野の技術者に明らかである。従って、当技術分野の技術者は投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、かつ最適な投薬量は使用する個々の化合物、投与様式、製剤の濃度および病気状態の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の被験体に関連した要因の結果として投与量を適切な治療レベルに調整する必要もあり、そのような要因には、被験体の年齢、体重、食事および投与時間が含まれる。従って、この上に示した投薬量は平均的な症例の典型である。勿論、投薬量の範囲を高くするか或は低くする方が有利である個々のケースも存在する可能性があり、それも本発明の範囲内である。

10

【0097】

前記式Iで表される化合物は公知の製薬学的に許容される担体のいずれかを含有して成る製薬学的組成物に構築可能である。典型的な担体には、これらに限定するものでないが、適切な溶媒、分散用媒体、被膜、抗菌剤、抗菌・カビ剤および等張剤のいずれも含まれる。本製剤の成分になり得る典型的な賦形剤には、また、充填剤、結合剤、崩壊剤および滑剤も含まれる。

【0098】

前記式Iで表される化合物の製薬学的に許容される塩には、無機もしくは有機酸もしくは塩基から生じる通常の無毒の塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。そのような酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、樟脳酸、ドデシル硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、しゅう酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、こはく酸塩、硫酸塩および酒石酸塩が含まれる。塩基塩にはアンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウムおよびカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩など、有機塩基との塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩など、およびアミノ酸、例えばアルギニンなどとの塩が含まれる。また、塩基性窒素含有基に第四級化を例えばアルキルハライドなどを用いて受けさせることも可能である。

20

【0099】

本発明の製薬学的組成物は、これの意図した目的を達成する如何なる手段で投与されてもよい。その例には、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、口腔または眼経路による投与が含まれる。投与を経口経路で交互または同時に実施することも可能である。非経口投与に適した製剤には、本活性化合物の水溶性形態物、例えば水溶性塩などが入っている水溶液、酸性溶液、アルカリ性溶液、デキストロース-水溶液、等張性炭水化物溶液およびシクロデキストリン包接錯体が含まれる。

30

【0100】

本発明は、また、製薬学的組成物の製造方法も包含し、この方法は、製薬学的に許容される担体を本発明の化合物のいずれかと混合することを含んで成る。加うるに、本発明は、製薬学的に許容される担体を本発明の化合物のいずれかと混合することで作られた製薬学的組成物も包含する。本明細書で用いる如き用語“組成物”は、これに指定材料を指定量で含有して成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる生成物のいずれも包含させることを意図する。

40

【0101】

多形体および溶媒和物

その上、本発明の化合物は1種以上の多形もしくは非晶形態も取り得、このように、それらを本発明の範囲に包含させることを意図する。加うるに、本化合物は溶媒和物、例えば水との溶媒和物（即ち水化物）または一般的有機溶媒との溶媒和物も形成する可能性がある。本明細書で用いる如き用語“溶媒和物”は、本発明の化合物と1種以上の溶媒分子

50

の物理的結合を意味する。そのような物理的結合は、いろいろな度合のイオンおよび共有結合（水素結合を包含）を伴う。ある場合には、そのような溶媒和物を単離することができ、例えば1個以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に取り込まれている場合などに単離可能である。用語“溶媒和物”に溶液相および単離可能溶媒和物の両方を包含させることを意図する。適切な溶媒和物の非限定例には、エタノラート、メタノラートなどが含まれる。

【0102】

本発明はこれの範囲内に本発明の化合物の溶媒和物を包含することを意図する。従って、本発明の治療方法における用語“投与”は、本発明の化合物または具体的には開示しなかったが本発明の範囲内に明らかに含まれるであろうそれらの溶媒和物を用いて本明細書

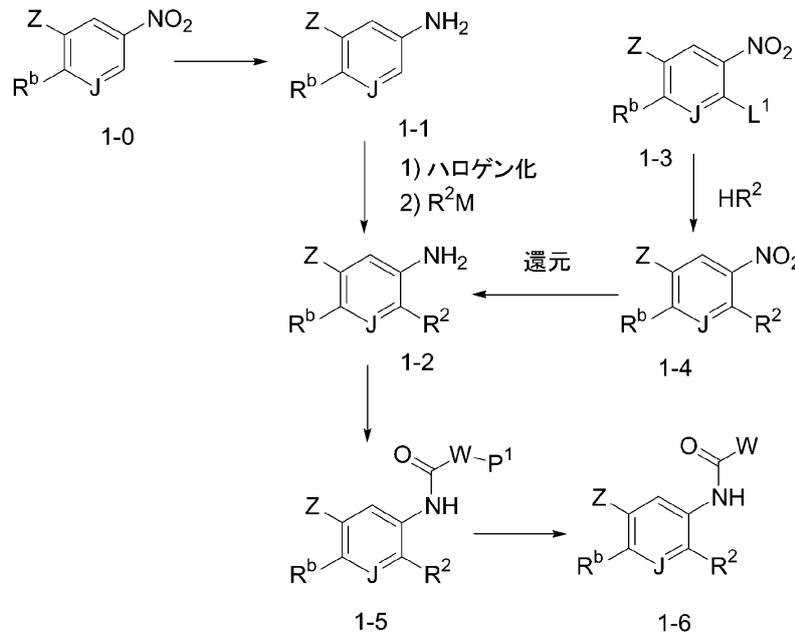
10

調製方法

【0103】

【化29】

スキーム1



20

30

【0104】

スキーム1に、以下に示すスキームで用いるに有用な中間体であるR<sup>b</sup>がXである式Iで表される化合物（Xが出発材料として入手可能であるか或は以下に示すスキームに示すようにして調製可能である場合）またはR<sup>b</sup>が脱離基（好適にはプロモ、クロロまたはフルオロ）である式1-6で表される化合物を生じさせるに適した一般的な方法を例示する。このスキームの方法を例示する目的で、JがCHである化合物に関して反応体および条件を定義する。当技術分野の技術者は、JがNである場合には反応条件を若干修飾しかつ好適な反応体が必要であり得ることを理解するであろう。

40

【0105】

式1-1で表されるアミンは商業的に入手可能であり得るか或は式1-0で表されるニトロ化合物に還元を標準的合成方法（Reductions in Organic Chemistry, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984を参照）を用いて受けさせることで得ることができる。好適な条件は、パラジウム触媒を用いた接触水添を適切な溶媒、例えばメタノールまたはエタノールなど中で実施する条件である。R<sup>b</sup>がハロゲンでありかつ式1-1で表されるアミンとして入手することができない場合には、ニトロの還元を鉄または亜鉛を用いて適切な溶媒、例えば酢酸など中で実施するか或は鉄と塩化アンモニウムを用いてエタノールと水中で実施してもよい。

50

## 【0106】

R<sup>2</sup>がシクロアルキルである式1-2で表される化合物は、式1-1で表されるアミノ化合物にオルソハロゲン化、好適には臭素化を受けさせた後に中間体であるハロ化合物にホウ素酸またはホウ素酸エステル(鈴木反応、R<sup>2</sup>MがR<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub>またはホウ素酸エステルの場合、N. MiyauraおよびA. Suzuki、Chem. Rev.、95:2457(1995); A. Suzuki、Metal-Catalyzed Coupling Reactions、F. Deiderich、P. Stang編集、Wiley-VCH、Weinheim(1988)を参照)または錫反応体(スティール反応、R<sup>2</sup>MがR<sup>2</sup>Sn(アルキル)<sub>3</sub>の場合、J. K. Stille、Angew. Chem、Int. Ed. Engl.、25:508-524(1986)を参照)を用いた金属触媒使用カップリング反応を受けさせることで得ることができる。R<sup>b</sup>がBrの場合、ヨードの導入をそれが前記金属触媒使用カップリング反応中に臭素よりも優先的に反応するように実施してもよい(JがCHの場合の化合物は商業的に入手可能である)。1-1の臭素化に好適な条件は、N-ブロモスクシニミド(NBS)を適切な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン(DCM)またはアセトニトリルなど中に用いる条件である。金属触媒使用カップリング、好適には鈴木反応は、標準的方法に従って、好適にはパラジウム触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)、塩基水溶液、例えばNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液および適切な溶媒、例えばトルエン、エタノール、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン(DME)またはDMFなどの存在下で実施可能である。

10

20

## 【0107】

R<sup>2</sup>がシクロアルキルアミノ(例えばピペリジノ)である式1-2で表される化合物は、ニトロ基で活性化されている式1-3で表される化合物が有する脱離基L<sup>1</sup>(好適にはフルオロまたはクロロ)にシクロアルキルアミン(R<sup>2</sup>H;例えばピペリジン)による求核芳香置換を適切な塩基、例えばK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)またはNEt<sub>3</sub>などの存在下で受けさせることで化合物1-4を生じさせた後にそのニトロ基に還元を上述したようにして受けさせることで得ることができる。

## 【0108】

次に、式1-2で表される化合物が有するアミノ基と複素環式酸P<sup>1</sup>-WCOOH(またはこれの相当する塩P<sup>1</sup>-WCOOM<sup>2</sup>、ここで、M<sup>2</sup>はLi、NaまたはKである)[ここで、P<sup>1</sup>は、Wが例えばイミダゾール、トリアゾール、ピロールまたはベンゾイミダゾールなどの場合には任意の保護基(例えば2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM))であるか、或はP<sup>1</sup>は、Wが例えばフランなどの場合には存在しない]のカップリングを実施してもよい(W用の保護基のリストに関してはTheodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons、Inc.、NY(1991)を参照)。前記カップリングをアミド結合形成に適した標準的手順(論評に関しては下記を参照:M. BodanskyおよびA. Bodansky、The Practice of Peptide Synthesis、Springer-Verlag、NY(1984))に従ってか或は酸クロライドP<sup>1</sup>-WCOClまたは活性エステルP<sup>1</sup>-WCO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>(ここで、R<sup>9</sup>は脱離基、例えばペンタフルオロフェニルまたはN-スクシニミドなどである)との反応で実施することで式1-5で表される化合物を生じさせることができる。P<sup>1</sup>-WCOOHまたはP<sup>1</sup>-WCOOM<sup>2</sup>とのカップリングに好適な反応条件は、Wがフラン(任意の保護基P<sup>1</sup>は存在させない)の場合に塩化オクザリルをジクロロメタン(DCM)中で触媒としてのDMFと一緒に用いることで酸クロライドWCOClを生じさせた後にカップリングをトリアルキルアミン、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)などの存在下で起こさせる条件;Wがピロール(任意の保護基P<sup>1</sup>は存在させない)の場合に塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)を用いる条件;そしてWがイミダゾール、ピロールまたは

30

40

50

ベンゾイミダゾール（任意のP<sup>1</sup>を存在させる）の場合の好適な条件はヘキサフルオロリン酸プロモトリピロリジノホスホニウム（PyBroP）およびDIEAを溶媒、例えばDCMまたはDMFなど中で用いる条件である。

【0109】

式1-5で表される化合物中のWに上述した如き任意の保護基P<sup>1</sup>を含有させた場合には、それをその時点で除去することで式1-6で表される化合物を生じさせることができる。例えば、Wが窒素がSEM基で保護されているイミダゾールの場合、そのSEM基の除去は酸性反応体、例えばトリフルオロ酢酸（TFA）などまたはフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム（TBAF）などのいずれかを用いて実施可能である（前記GreeneおよびWutsを参照）。

10

【0110】

最後に、式Iで表される化合物（即ち、R<sup>b</sup>がXである式1-6）にさらなる誘導体化を受けさせてもよいと理解する。さらなる誘導体化の例には、これらに限定するものではないが、下記が含まれる：式Iで表される化合物がシアノ基を含有する場合には、その基に加水分解を酸性もしくは塩基性条件下で受けさせることでアミドまたは酸を生じさせてもよく、式Iで表される化合物がエステルを含有する場合には、そのエステルに加水分解を受けさせて酸を生じさせそしてその酸をアミド結合形成に関して上述した方法でアミドに変化させてもよい。アミドをCurtiusまたはSchmidt反応（論評に関してはAngew. Chemie Int. Ed., 44(33)、5188-5240、(2005)を参照）でアミンに変化させてもよいが、或はシアノ基に還元を受けさせることでアミンを得ることも可能である（Synthesis, 12、995-6、(1988)およびChem. Pharm. Bull., 38(8)、2097-101、(1990)）。酸に還元を受けさせることでアルコールを生じさせることができ、そしてアルコールに酸化を受けさせることでアルデヒドおよびケトンを生じさせることができる。カルボン酸に還元をシアノ基の存在下で受けさせるに好適な条件には、ホウ水素化ナトリウムおよびクロロ蟻酸エチルをテトラヒドロフラン（THF）中で用いる条件が含まれ；そしてアルコールの酸化をDess-Martinペエオジナン（periodinane）反応体を用いて実施してもよい（Adv. Syn. Catalysis, 346、111-124(2004)）。アルデヒドおよびケトン在第一級もしくは第二級アミンと還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（J. Org. Chem., 61、3849-3862、(1996)を参照）の存在下で反応させることによる還元アミノ化でアミンを得ることができる。オレフィンに接触水添による還元を受けさせることができる。式Iで表される化合物が非環式もしくは環式のスルフィドを含有する場合、前記スルフィドにさらなる酸化を受けさせることで相当するスルホキサイドまたはスルホンを生じさせることができる。スルホキサイドは、適切な酸化剤、例えば1当量のメタ-クロロ過安息香酸（MCPBA）などを用いた酸化でか或はNaIO<sub>4</sub>を用いた処理（例えば、J. Med. Chem., 46:4676-86(2003)を参照）で得ることができ、そしてスルホンは、MCPBAを2当量用いることでか或は4-メチルモルホリンN-オキサイドおよび触媒量の四酸化オスミウムを用いた処理（例えば、PCT出願WO01/47919を参照）で得ることができる。また、スルホキサイドおよびスルホンの両方の調製をチタン（IV）イソプロポキサイドの存在下でH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>をそれぞれ1当量および2当量用いることで実施することも可能である（例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2、1039-1051(2002)を参照）。

20

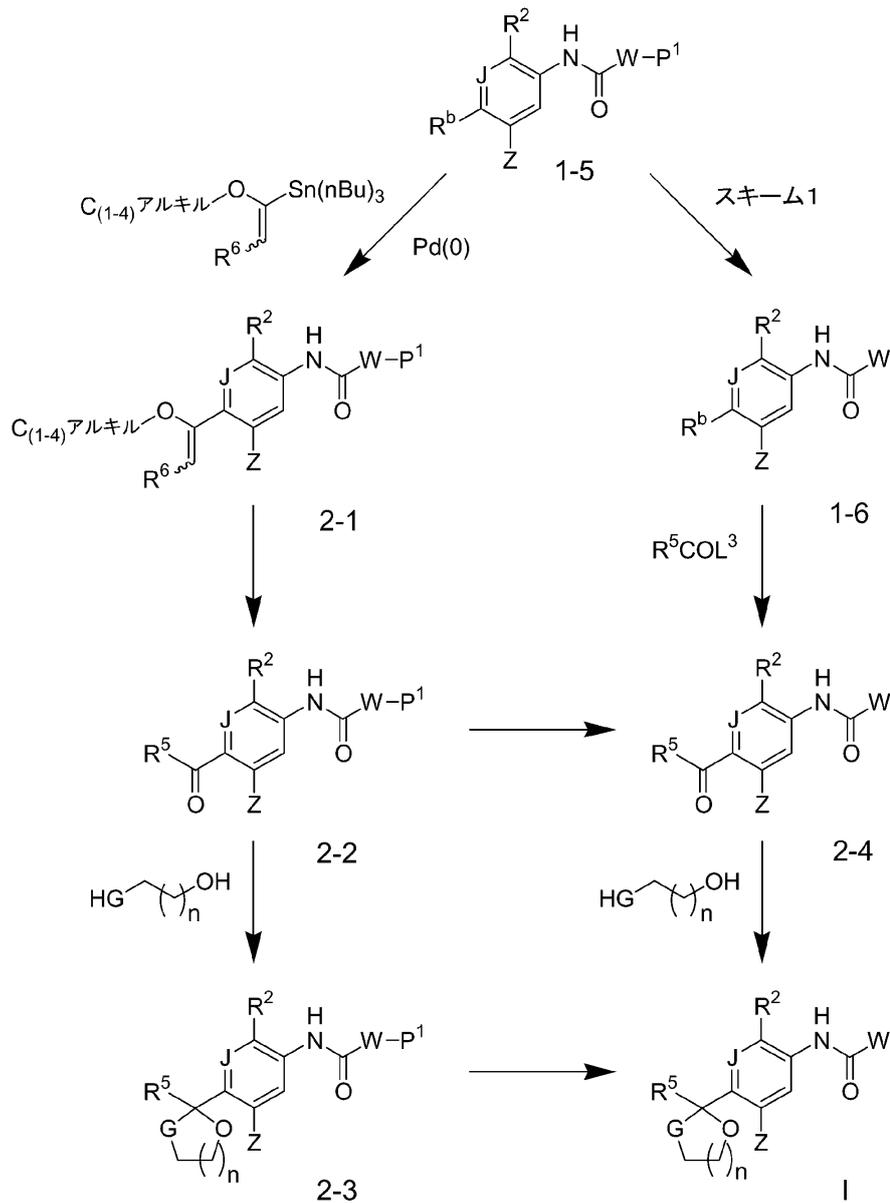
30

40

【0111】

【化30】

## スキーム2

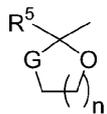


【0112】

スキーム2に、Xが

【0113】

【化31】



【0114】

でありそしてGがO（この場合、nは1 - 2である）またはNR<sup>a</sup>（この場合、nは1である）である式Iで表される化合物の合成を例示する。

【0115】

このスキームにおける合成方策を例示する目的で、JがCHである基質に関して反応体および条件を定義する。JがNの場合にも同様な合成方法を若干の修飾を伴わせて用いることができる。と理解する。

50

## 【0116】

出発材料である化合物1-5 ( $R^b$ がBrである)をスキーム1に記述するようにして得る。任意の保護基 $P^1$ を存在させた場合、その除去をその時点でスキーム1に記述したようにして実施することで化合物1-6を生じさせてもよく、これもまたこの合成手順における出発材料として使用可能である。

## 【0117】

臭化物1-5にアルコキシビニル錫反応体(ここで、 $R^6$ はH、 $C_{1-5}$ アルキル、 $OC_{(1-4)}$ アルキル、 $NA^3A^4$ 、 $CH_2NA^3A^4$ 、 $CO_2C_{(1-4)}$ アルキル、 $CH_2SO_2C_{(1-4)}$ アルキルである)を用いたスティルカップリングを示された(例えばJ. Org. Chem.、48:1559-60(1983)を参照)ようにして受けさせることで化合物2-1を生じさせることができる。化合物2-1中のビニルアルキルエーテル基( $C_{(1-4)}$ アルキル $OC=CH(R^6)$ -)に加水分解を酸性反応体、例えばトリフルオロ酢酸または酢酸などを用いて受けさせることでケトン2-2を生じさせることができる(この場合、 $=CH-R^6$ が $-R^5$ になる)。任意の保護基 $P^1$ が前記加水分解条件に安定な場合、スキーム1に記述したように、その除去もまたその時点で起こさせることで2-4を生じさせてもよい。

10

## 【0118】

別法として、1-6と有機リチウム中間体(スキーム4に示す4-1が生じるように1-6に変換を受けさせる目的で生じさせる如き)の反応を適切な親電子剤 $R^5COL^3$ 、例えば酸クロライド(この場合の $L^3$ はClである;例えばJ. Med. Chem.、48、3930-34(2005)を参照)またはWeinrebアミド(この場合の $L^3$ は $N(OMe)Me$ である;例えばBioorg. Med. Chem. Lett.、14(2):455-8(2004)を参照)などを用いて起こさせることで2-4を直接得ることも可能である。

20

## 【0119】

ケトン2-4をGがOでありそしてnが1-2である式Iで表される5員もしくは6員の環ケタール(Protective Groups in Organic Synthesis、T. H. GreeneおよびPeter G. M. Wuts、John Wiley and Sons、NY(1991)を参照)またはGが $NR^a$ でありそしてnが1である式Iで表される5員の環アミナル(Bergmann、E. D.、Chem. Rev.、309-352(1953)およびGosain、R.他、Tetrahedron Lett.、40、6673-6(1999)を参照)に変化させることができる。前記5員もしくは6員の環ケタール(GがOである)の合成を1,2-エタンジオール(この場合のnは1である)または1,3-プロパンジオール(この場合のnは2である)を用いて適切な酸触媒、好適にはパラ-トルエンスルホン酸などを無水溶媒、好適にはベンゼンまたはトルエン中で用いることで実施する。

30

## 【0120】

同様に、 $P^1$ をこれがケタール生成およびアミナル生成条件に安定であるように選択した時の場合により保護されていてもよい化合物2-2もまた直ぐこの上に記述したようにしてケタールまたはアミナル2-3に変化させることができ、その後、それに脱保護をスキーム1に記述したようにして受けさせることで式Iで表される化合物を生じさせることができる。

40

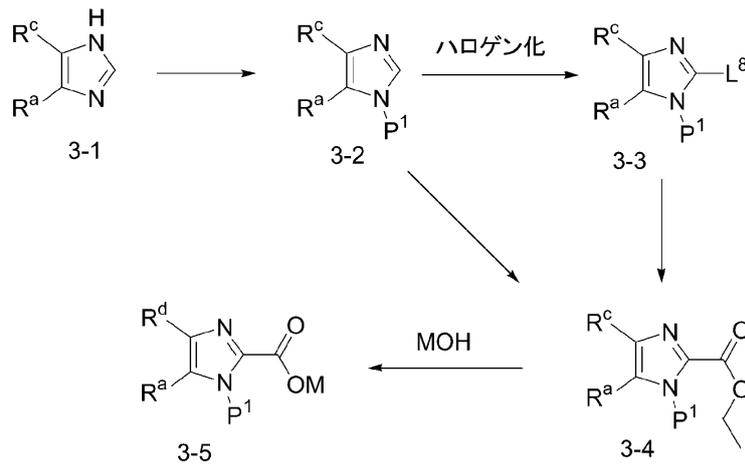
## 【0121】

このスキームに示した化合物の官能基にさらなる誘導体化をスキーム1に概略を示すようにして受けさせることができると理解する。

## 【0122】

## 【化32】

## スキーム3



10

## 【0123】

スキーム3に、 $R^a$ がHまたは $C_{(1-4)}$ アルキルでありそして $R^d$ がH、アルキル、 $-CN$ または $-CONH_2$ である式3-5で表される2-イミダゾールカルボキシレートを生じさせる経路を例示するが、それをWがイミダゾールである式Iで表される化合物を合成する時の中間体として用いる。

20

## 【0124】

$R^a$ がHまたは $C_{(1-4)}$ アルキルでありそして $R^c$ がH、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $-CN$ である式3-1で表されるイミダゾールは商業的に入手可能であるか或は $R^c$ が $-CN$ の場合には商業的に入手可能なアルデヒド( $R^c$ が $CHO$ である3-1)とヒドロキシルアミンを反応させた後に脱水を適切な反応体、例えばオキシ塩化燐または無水酢酸などを用いて起こさせることで容易に得ることができる(Synthesis、677、2003)。式3-1で表されるイミダゾールに適切な基( $P^1$ )、例えばメトキシメチルアミン(MOM)または好適にはSEM基などによる保護を受けさせることで式3-2で表される化合物を生じさせる(Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons、Inc.、NY(1991)を参照)。

30

## 【0125】

$R^c$ が $-CN$ である式3-2で表されるイミダゾールにハロゲン化を適切な反応体、例えばN-ブロモスクシニミドまたはN-ヨードスクシニミドなどを用いて親電子条件下で溶媒、例えばDCMまたは $CH_3CN$ など中で受けさせるか或は開始剤、例えばアゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)の存在下のラジカル条件下で溶媒、例えば $CCl_4$ など中で受けさせることで $L^8$ が脱離基(好適にはブromoまたはヨード)である式3-3で表される化合物を生じさせる。式3-3で表される化合物にハロゲン-マグネシウム交換を受けさせることで有機マグネシウム種を生じさせ後、それを適切な親電子剤と反応させることで式3-4で表される化合物を生じさせる。そのハロゲン-マグネシウム交換に好適な条件は、アルキル-マグネシウム反応体、好適にはイソプロピルマグネシウムクロライドを適切な溶媒、例えばTHFなど中で-78から0の温度で用いる条件である。好適な親電子剤はクロロ蟻酸エチルまたはシアノ蟻酸エチルである。シアノイミダゾールにハロゲン-マグネシウム交換を受けさせる例に関してはJ. Org. Chem. 65、4618、(2000)を参照のこと。

40

## 【0126】

$R^c$ が $-CN$ ではない式3-2で表されるイミダゾールの場合、それに脱プロトンを適切な塩基、例えばアルキルリチウムなどを用いて受けさせた後にそれを親電子剤とこの上

50

に有機マグネシウム種に関して記述したようにして反応させることでそれを式 3 - 4 で表されるイミダゾールに直接変化させることができる。好適な条件は、前記イミダゾールに  $n$ -ブチルリチウムを用いた処理を - 7 8 の THF 中で受けさせた後に結果として生じた有機リチウム種の反応をクロロ蟻酸エチルで消滅させる条件である（例えば、Tetrahedron Lett., 29, 3411 - 3414, (1988) を参照）。

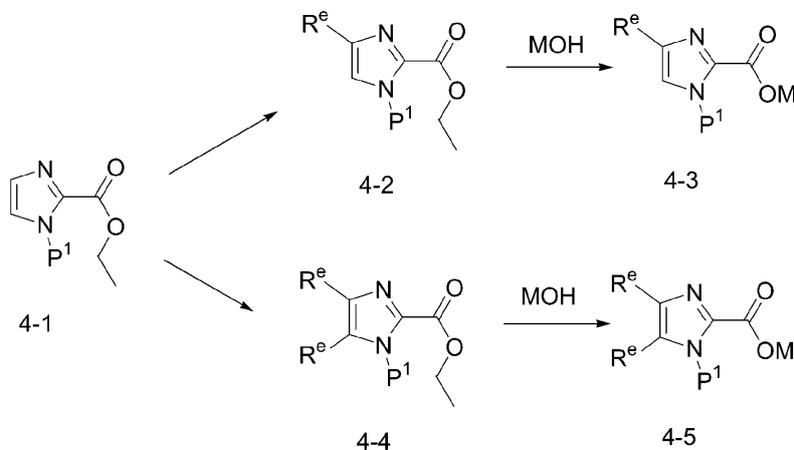
【0127】

次に、前記式 3 - 4 で表されるエステルから式 3 - 5 で表されるカルボン酸（M が H である）またはカルボン酸塩（M が Li、Na または K である）を生じさせる加水分解を 1 当量の金属水酸化物（MOH）水溶液、好適には水酸化カリウム水溶液を用いて適切な溶媒、例えばエタノールまたはメタノールなど中で起こさせることができる。R<sup>d</sup> が -CO-NH<sub>2</sub> である式 3 - 5 で表される化合物の合成を最初に R<sup>c</sup> が -CN である式 3 - 4 で表される化合物に適切なアルコキサイド、例えばカリウムエトキサイドなどを用いた処理を受けさせることでシアノ基をイミデート基に変化（Pinner 反応）させた後にエステルとイミデート基の両方に加水分解を 2 当量の金属水酸化物水溶液を用いて受けさせることで達成する。

【0128】

【化33】

#### スキーム4



【0129】

スキーム 4 に、R<sup>e</sup> がクロロまたはブromoでありそして M が H、Li、K または Na である式 4 - 3 または 4 - 5 で表される 2 - イミダゾールカルボキシレートを生じさせる経路を例示するが、それを W がイミダゾールである式 I で表される化合物を合成する時の中間体として用いる。

【0130】

式 4 - 1 で表される化合物の調製を最初に商業的に入手可能なイミダゾールカルボン酸エチルに保護をスキーム 8 に概略を示した方法に従って好適には SEM 基を用いて受けさせることで実施する。

【0131】

式 4 - 2 で表される化合物の調製を式 4 - 1 で表される化合物と 1 当量の適切なハロゲン化剤、例えば NBS または NCS などを 25 の適切な溶媒、例えば CH<sub>3</sub>CN、DCM または DMF など中で反応させることで実施する。式 4 - 4 で表される化合物の調製を式 4 - 1 で表される化合物と 2 当量の適切なハロゲン化剤、例えば NBS または NCS などを適切な溶媒、例えば CH<sub>3</sub>CN または DMF など中で 30 から 80 の範囲の温度で反応させることで実施する。次に、式 4 - 3 および 4 - 5 で表されるイミダゾールを個々のエステルに加水分解をスキーム 3 に記述したようにして受けさせることで得る。

【0132】

10

20

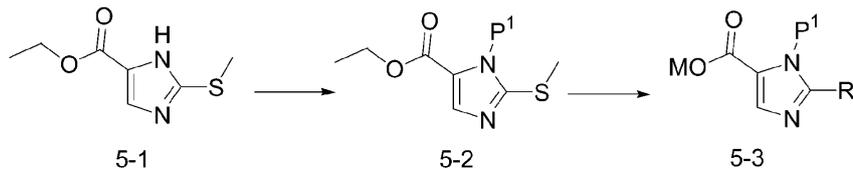
30

40

50

【化34】

## スキーム5



【0133】

スキーム5に、 $R^f$ が $-SCH_3$ 、 $-SOCH_3$ または $-SO_2CH_3$ であり、MがH、Li、KまたはNaである式5-3で表されるイミダゾールを生じさせる方法を例示するが、それをWがイミダゾールである式Iで表される化合物を合成する時の中間体として用いる。

10

【0134】

イミダゾール5-1 (WO1996011932) に保護をスキーム3に記述した方法に従って好適にはSEM保護基を用いて受けさせることで式5-2で表される化合物を生じさせる。エステルに加水分解をスキーム3に示した手順に従って受けさせることで $R^f$ が $-SCH_3$ である式5-3で表される化合物を生じさせる。式5-2で表される2-メチルチオイミダゾールに1当量の適切な酸化剤を用いた酸化を受けさせた後にエステルに加水分解をスキーム3に示した手順に従って受けさせることで $R^f$ が $-SOCH_3$ である式5-3で表される化合物を生じさせる。2当量の適切な酸化剤を用いた酸化を実施した後にエステルの加水分解をスキーム3に示した手順に従って実施することで $R^f$ が $-SO_2CH_3$ である式5-3で表される化合物を生じさせる。この酸化に好適な反応体はDCM中のMCPBAである。スルフィドからスルホキサイドおよびスルホンを生じさせる変換に関してはスキーム1を参照のこと。

20

【0135】

以下の実施例は単に例示の目的であり、決して本発明を限定することを意味するものではない。

【実施例1】

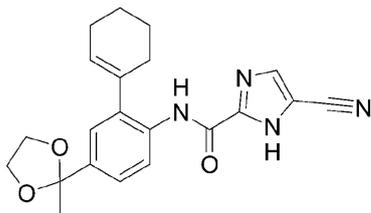
30

【0136】

5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-フェニル]-アミド

【0137】

【化35】



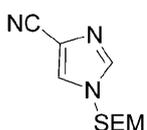
40

【0138】

a) 1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

【0139】

【化36】



50

## 【0140】

フラスコにイミダゾール-4-カルボニトリル(0.50g、5.2ミリモル)(Synthesis、677、2003)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(SEMCl)(0.95mL、5.3ミリモル)、 $K_2CO_3$ (1.40g、10.4ミリモル)およびアセトン(5mL)を仕込んで室温で10時間撹拌した。その混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、水(20mL)そして食塩水(20mL)で洗浄した後、その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。粗生成物を20-g固相抽出(SPE)カートリッジ(シリカ)から30% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.80g(70%)の表題の化合物を無色の油として得た。質量スペクトル(CI( $CH_4$ ))、 $m/z$ ): 下記として計算した値: $C_{10}H_{17}N_3OSi$ 、224.1(M+H)、測定値: 224.1.

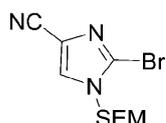
10

## 【0141】

b) 2-プロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

## 【0142】

## 【化37】



20

## 【0143】

1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.70g、3.1ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま)を $CCl_4$ (10mL)に入れることで生じさせた溶液にN-プロモスクシニミド(NBS)(0.61g、3.4ミリモル)およびアゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)(触媒量)を加えた後、その混合物を60 に4時間加熱した。その反応物をEtOAc(30mL)で希釈し、 $NaHCO_3$ (2 x 30mL)そして食塩水(30mL)で洗浄し、その有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20-g SPEカートリッジ(シリカ)から30% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.73g(77%)の黄色固体を得た。質量スペクトル(CI( $CH_4$ ))、 $m/z$ ): 下記として計算した値: $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$ 、302.0/304.0(M+H)、測定値: 302.1/304.1.

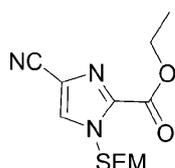
30

## 【0144】

c) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル

## 【0145】

## 【化38】



40

## 【0146】

2-プロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.55g、1.8ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま)をテトラヒドロフラン(THF)(6mL)に入れることで生じさせた-40の溶液にTHF中2Mのi-PrMgCl溶液(1mL)を滴下した。その反応物を-40で10分間撹拌した後、-78に冷却しそしてシアノ蟻酸エチル(0.30g、3.0ミリモル)を加えた。その反応物を室温にした後、1時間撹拌した。飽和 $NH_4Cl$ 水溶液で反応を消滅させ、EtOAc(20mL)を用いた希釈を実施した後、食塩水(2

50

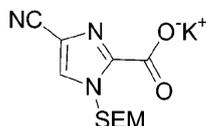
x 20 mL) による洗浄を実施した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を 20 - g SPE カートリッジ (シリカ) から 30% EtOAc / ヘキサンで溶離させることで 0.40 g (74%) の無色の油を得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 、296.1 (M+H)、測定値 : 296.1 .

【0147】

d) 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩

【0148】

【化39】



【0149】

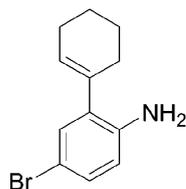
4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル ( 0.40 g、1.3 ミリモル ) ( この上に示した段階で調製したまま ) をエタノール ( 3 mL ) に入れることで生じさせた溶液に 6 M の KOH 溶液 ( 0.2 mL、1.2 ミリモル ) を加え、その反応物を 10 分間攪拌した後、濃縮することで 0.40 g ( 100% ) の表題の化合物を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ; 400 MHz ) 7.98 ( s、1 H )、5.92 ( s、2 H )、3.62 ( m、2 H )、0.94 ( m、2 H )、0.00 ( s、9 H ) . 質量スペクトル ( ESI - neg、m/z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$ 、266.1 ( M - K )、測定値 : 266.0 .

【0150】

e) 4 - プロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニルアミン

【0151】

【化40】



【0152】

4 - プロモ - 2 - ヨード - フェニルアミン ( 2.00 g、6.71 ミリモル )、2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4,4,5,5 - テトラメチル - [ 1,3,2 ] ジオキサボロラン ( 1.40 g、6.71 ミリモル ) および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( 388 mg、0.336 ミリモル ) を 40 mL の 1,4 - ジオキサソリンに入れることで生じさせた混合物に 2.0 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 26.8 mL、53.7 ミリモル ) を加えた。攪拌を Ar 下 80 で 5 時間行った後の反応物を室温に冷却した。その混合物を EtOAc ( 100 mL ) で処理し、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 3 x 30 mL ) そして食塩水 ( 20 mL ) で洗浄した。その有機層を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( 10 - 20% EtOAc / ヘキサン ) で精製することで 1.47 g ( 87% ) の表題の化合物を明褐色の油として得た。質量スペクトル ( ESI、m/z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}$ 、252.0 ( M+H )、測定値 : 252.0 .

【0153】

f) 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 4 - プロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - アミド

10

20

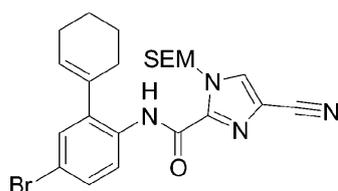
30

40

50

【 0 1 5 4 】

【化 4 1】



【 0 1 5 5 】

4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、1.23 g、4.88ミリモル)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例1の段階(d)で調製したまま、1.49 g、4.88ミリモル)とPyBrOP (2.27 g、4.88ミリモル)を25 mLのDMFに入れることで生じさせた混合物にN, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (2.55 mL、14.6ミリモル)を加えた。攪拌を室温で16時間行った後の混合物を100 mLのEtOAcで処理し、H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL)そして食塩水 (30 mL)で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。有機溶媒を蒸発させた後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (5 - 10% EtOAc / ヘキサン)で精製することで2.21 g (90%)の表題の化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 9.70 (s, 1H)、8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.78 (s, 1H)、7.36 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz)、7.31 (d, 1H, J = 2.3 Hz)、5.94 (s, 2H)、5.86 (m, 1H)、3.66 (t, 2H, J = 8.3 Hz)、2.19 - 2.33 (m, 4H)、1.75 - 1.88 (m, 4H)、0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz)、0.00 (s, 9H)。

10

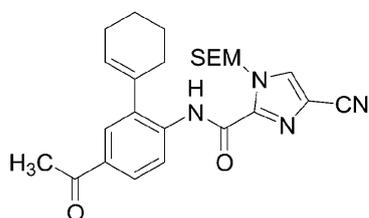
20

【 0 1 5 6 】

g) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - アセチル - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - アミド

【 0 1 5 7 】

【化 4 2】



【 0 1 5 8 】

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - アミド (この上に示した段階で調製したまま、100 mg、0.199ミリモル)、トリブチル (1 - エトキシビニル) スタン (86.3 mg、0.239ミリモル)およびPd (PPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.5 mg、0.0149ミリモル)を2 mLの1, 4 - ジオキサンに入れることで生じさせた混合物をAr下90で2時間攪拌した。室温に冷却した後の反応物をEtOAc (40 mL)で処理した後、15%のクエン酸水溶液 (2 x 10 mL)、H<sub>2</sub>O (10 mL)そして食塩水 (10 mL)で洗浄した。その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (10 - 20% EtOAc / ヘキサン)で精製することで80.1 mg (86%)の表題の化合物を明褐色の油として得た。質量スペクトル (ESI, m/z)

40

50

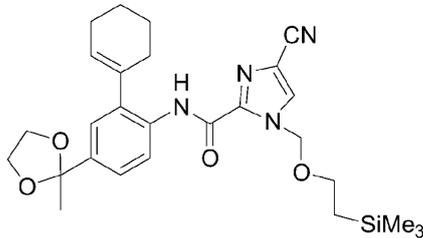
: 下記として計算した値:  $C_{25}H_{32}N_4O_3Si$ 、465.2 (M+H)、測定値: 465.1.

【0159】

h) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-フェニル]-アミド

【0160】

【化43】



10

【0161】

4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(4-アセチル-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-アミド(この上に示した段階で調製したまま、135mg、0.290ミリモル)、エタンジオール(363mg、5.80ミリモル)および触媒量のp-トルエンスルホン酸(PTSA)を21mLのベンゼンに入れることで生じさせた溶液をDean-Stark条件下で還流に4時間加熱した。その反応物をEtOAc(25mL)で希釈し、水(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥( $Na_2SO_4$ )させた後、真空下で濃縮した。その残留物を調製用TLC(10% MeOH- $CHCl_3$ )で精製することで100mg(68%)の表題の化合物を白色固体として得た。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値:  $C_{27}H_{36}N_4O_4Si$ 、509.2 (M+H)、測定値: 509.0.

20

【0162】

i) 5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-フェニル]-アミド

4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま、45mg、0.088ミリモル)を3mLのTHFに入れることで生じさせた溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)(69mg、0.264ミリモル)を加えた。その反応物を室温で14時間攪拌し、その時点で温度を60℃になるまで15分かけて上昇させた後、EtOAc(25mL)で希釈しそして水(3 x 25mL)で洗浄した。その有機層を乾燥( $Na_2SO_4$ )させた後、真空下で濃縮した。その残留物を調製用TLC(10% MeOH- $CHCl_3$ )で精製することで31mg(93%)の表題の化合物を白色固体として得た。 $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ; 400MHz): 9.76 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.97 (d, 1H, J = 8.3 Hz)、7.33 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz)、7.21 (s, 1H, J = 2.0 Hz)、5.77 (s, 1H)、3.98 (m, 2H)、3.72 (m, 2H)、2.20-2.15 (m, 4H)、1.75-1.66 (m, 4H)、1.56 (s, 3H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値:  $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 、379.1 (M+H)、測定値: 379.1.

30

40

【実施例2】

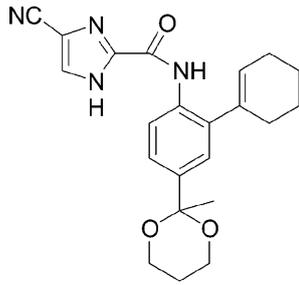
【0163】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-フェニル]-アミド

【0164】

50

## 【化44】



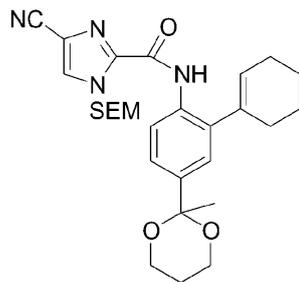
10

## 【0165】

a) 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - メチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル ) - フェニル ] - アミド

## 【0166】

## 【化45】



20

## 【0167】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 4 - アセチル - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - アミド ( 実施例 1 の段階 ( h ) で調製したまま、0.58 ミリモル)、1, 3 - プロパンジオール ( 882 mg、11.6 ミリモル) および触媒量の P T S A を用いて実施例 1 の段階 ( h ) に示した手順に従うことで実施した ( 147 mg、49% )。質量スペクトル ( E S I、m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si、523.2 ( M + H )、測定値 : 523.3。

30

## 【0168】

b) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - メチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル ) - フェニル ] - アミド

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - メチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル ) - フェニル ] - アミド ( この上に示した段階で調製したまま、145 mg、0.276 ミリモル) およびフッ化テトラブチルアンモニウム ( 216 mg、0.820 ミリモル) を用いて実施例 1 の段階 ( i ) に示した手順に従うことで実施した ( 69.4 mg、64% )。<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 9.61 ( s、1 H )、8.36 ( d、1 H、J = 8.4 Hz )、7.74 ( s、1 H )、7.38 ( d d、1 H、J = 8.4、1.9 Hz )、7.26 ( m、1 H )、5.88 ( s、1 H )、3.92 - 3.79 ( m、4 H )、2.34 - 2.26 ( m、4 H )、2.13 ( m、1 H )、1.87 - 1.77 ( m、4 H )、1.52 ( s、3 H )、1.28 ( m、1 H )。質量スペクトル ( E S I、m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、393.1 ( M + H )、測定値 : 393.1。

40

## 【実施例3】

## 【0169】

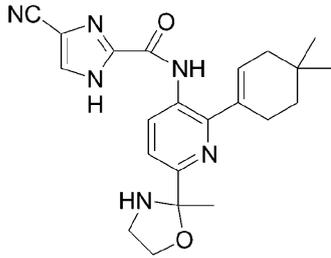
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘ

50

キソ - 1 - エニル) - 6 - ( 2 - メチル - オキサゾリジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【 0 1 7 0 】

【 化 4 6 】



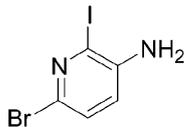
10

【 0 1 7 1 】

a) 6 - プロモ - 2 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミン

【 0 1 7 2 】

【 化 4 7 】



20

【 0 1 7 3 】

6 - プロモ - ピリジン - 3 - イルアミン ( 10 . 2 g、0 . 0 5 8 0 モル ) と  $Ag_2SO_4$  ( 18 . 1 g、0 . 0 5 8 0 モル ) を EtOH ( 150 mL ) に入れることで生じさせた溶液を撈拌しながらこれに  $I_2$  ( 7 . 5 9 g、0 . 0 5 8 0 モル ) を加えた後、その反応物を一晩撈拌した。その時点でヘキサン ( 200 mL ) を加えた後、その結果として得た混合物をセライトに通して濾過した。溶媒を真空下で除去し、 $CHCl_3$  ( 200 mL ) に溶解させ、飽和  $Na_2S_2O_3$  水溶液 ( 100 mL ) そして水 ( 1 x 100 mL ) で洗浄した後、乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) させた。溶媒を真空下で濃縮した後、その残留物を熱 EtOAc ( 100 mL ) に溶解させ、濾過した後、ヘキサン ( 100 mL ) で処理した。濾過を実施することで 11 . 2 g ( 65% ) の 6 - プロモ - 2 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミンを白色結晶性材料として得た。 $^1H-NMR$  (  $CDCl_3$  ; 400 MHz ) : 7 . 1 0 ( d、1 H、 $J = 8 . 2$  Hz )、6 . 7 4 ( d、1 H、 $J = 8 . 2$  Hz )、4 . 0 6 ( b r s、2 H ) .

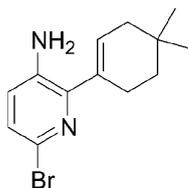
30

【 0 1 7 4 】

b) 6 - プロモ - 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イルアミン

【 0 1 7 5 】

【 化 4 8 】



40

【 0 1 7 6 】

6 - プロモ - 2 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミン ( この上に示した段階で調製したまま、1 . 0 0 g、3 . 3 5 ミリモル ) をトルエン ( 27 mL ) と EtOH ( 13 . 5 mL ) に入れることで生じさせた溶液を 2 . 0 M の  $Na_2CO_3$  水溶液 ( 13 . 4 mL、26 . 8 ミリモル ) および 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸 ( 567 mg、3 . 6 8 ミリモル ) で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、そ

50

れをAr下に置き、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(271mg、0.234ミリモル)で処理した後、80℃に5時間加熱した。その混合物を冷却してEtOAc(100mL)で希釈した後、水(2 x 50mL)で洗浄した。その水層を一緒にしてEtOAc(1 x 100mL)を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をVarian MegaBond Elut 50-gカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて10% EtOAc-ヘキサンを用いることで668mg(71%)の6-ブロモ-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-3-イルアミンを黄褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 7.06(d, 1H, J = 8.3Hz)、6.85(d, 1H, J = 8.3Hz)、5.95(m, 1H)、3.86(br s, 2H)、2.43-2.39(m, 2H)、1.99-1.97(m, 2H)、1.51(t, 2H, J = 6.4Hz)、0.99(s, 6H)。

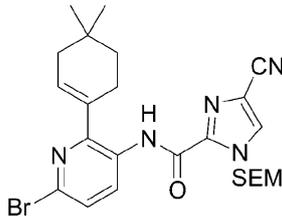
10

【0177】

c) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-ブロモ-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-3-イル]-アミド

【0178】

【化49】



20

【0179】

表題の化合物の調製を6-ブロモ-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-3-イルアミン(この上に示した段階で調製したまま、60mg、0.21ミリモル)、4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム(実施例1の段階(d)で調製したまま、91.0mg、0.290ミリモル)、PyBrOP(157mg、0.330ミリモル)およびDIEA(91.0μL、0.520ミリモル)を用いて実施例1の段階(f)に示した手順に従うことで実施した(84mg、78%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 9.91(s, 1H)、8.64(d, 1H, J = 8.6Hz)、7.79(s, 1H)、7.38(d, 1H, J = 8.6Hz)、6.00(m, 1H)、5.92(s, 2H)、3.67(m, 2H)、2.46(m, 2H)、2.14(m, 2H)、1.62(t, 2H, J = 6.3Hz)、1.12(s, 6H)、0.98(m, 2H)。

30

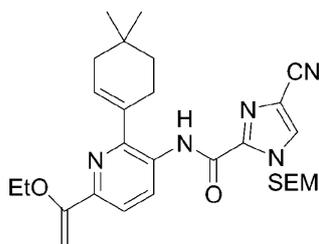
【0180】

d) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(1-エトキシ-ビニル)-ピリジン-3-イル]-アミド

40

【0181】

## 【化50】



## 【0182】

丸底フラスコに4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-プロモ-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-3-イル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま、32mg、0.060ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(7mg、0.006ミリモル)およびトリブチル-(1-エトキシ-ビニル)-スタナン(30mg、0.080ミリモル)を入れて、これにDMF(0.7mL)を加えた後、その結果として生じた溶液を100で一晩攪拌した。その反応物をEtOAc(25mL)で希釈し、水(2 x 25mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮した。その残留物を調製用TLC(20% EtOAc-ヘキサン)で精製することで12mg(43%)の表題の化合物を油として得た。質量スペクトル(ESI、m/z):下記として計算した値: C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si、522.2(M+H)、測定値: 522.3.

10

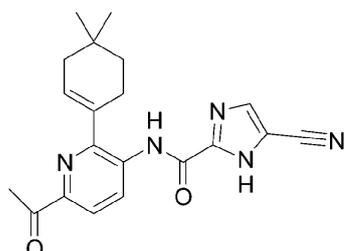
20

## 【0183】

b) 5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-アセチル-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-3-イル]-アミド

## 【0184】

## 【化51】



30

## 【0185】

表題の化合物の調製を5-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(1-エトキシ-ビニル)-ピリジン-3-イル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま、12mg、0.023ミリモル)を10mLのDCMと0.4mLのEtOHと10mLのTFAに入れた溶液として用いてその混合物を室温で1時間攪拌することを通して実施した。その混合物を濃縮した後、Et<sub>2</sub>Oと一緒にして磨り潰すことで(4.4mg、52%)得た。質量スペクトル(ESI、m/z):下記として計算した値: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、364.1(M+H)、測定値: 364.1.

40

## 【0186】

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(2-メチル-オキサゾリジン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

表題の化合物の調製を5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-アセチル-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-3-イル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)および2-アミノエタノールを用いて実施例1の段階(h)に示した手順に従うことで実施する。

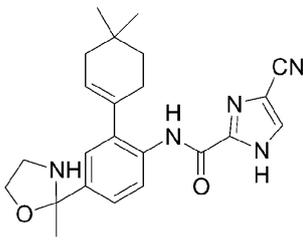
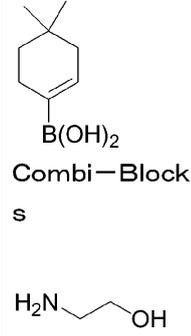
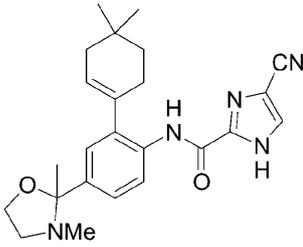
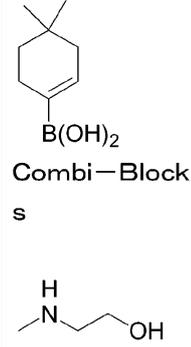
## 【0187】

50

下記の実施例の製造を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例の手順に従うことで実施する：

【 0 1 8 8 】

【 表 1 】

実施例番号	名称	構造	手順参照	反応体
4	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(4,4-ジメチルシクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-メチル-オキサゾリジン-2-イル)-フェニル]-アミド		実施例1の段階(e-i)	
5	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(4,4-ジメチルシクロヘキソ-1-エニル)-4-(2,3-ジメチル-オキサゾリジン-2-イル)-フェニル]-アミド		実施例1の段階(e-i)	

10

20

【 0 1 8 9 】

IV. 結果

#### 蛍光偏光競合免疫測定法

式 I で表される選択した化合物が示す c - f m s 阻害能力を測定する目的で自己燐酸化蛍光偏光競合免疫測定法を用いた。この検定を黒色の 96 穴マイクロプレート ( L J L B i o S y s t e m s ) を用いて実施した。用いた検定用緩衝液は 100 m M の 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン 1 - エタンスルホン酸 ( H E P E S ) ( p H 7 . 5 ) 、 1 m M の 1 , 4 - ジチオ - D L - トレイトール ( D T T ) 、 0 . 0 1 % ( 体積 / 体積 ) の T w e e n - 2 0 であった。検定を実施する直前に化合物をジメチルスルホキシド ( D M S O ) を 4 % 含有させておいた検定用緩衝液で希釈した。各穴に化合物を 5 μ L 加えた後、検定用緩衝液に c - f m s ( J o h n s o n & J o h n s o n P R D ) を 33 n M と M g C l 2 ( S i g m a ) を 16 . 7 m M 入れることで生じさせた混合物を 3 μ L 添加した。検定用緩衝液中 5 m M の A T P ( S i g m a ) を 2 μ L 添加することでキナーゼ反応を開始させた。検定液中の最終濃度は 10 n M の c - f m s 、 1 m M の A T P 、 5 m M の M g C l 2 、 2 % の D M S O であった。各プレート毎に対照反応を実施し、正および負対照の穴には当該化合物の代わりに検定用緩衝液 ( D M S O 中 4 % になるように作成 ) を用いることに加えて正対照の穴には 50 m M のエチレンジアミンテトラ酢酸 ( E D T A ) を 1 . 2 μ L 入れた。

30

40

【 0 1 9 0 】

前記プレートを室温で 45 分間インキュベートした。インキュベーションが終了した時点で 50 m M の E D T A を 1 . 2 μ L 用いて反応を消滅させた ( この時点で正対照の穴には E D T A を添加しなかった、上を参照 ) 。インキュベーションを 5 分間実施した後、各穴に抗 - ホスホチロシン抗体 ( 10 X ) と P T K 緑色トレーサー ( 10 X 、 渦流 ) と F P 希釈用緩衝液がそれぞれ 1 : 1 : 3 の混合物を 10 μ L 入れた ( 全部 P a n V e r a か

50

ら入手、カタログ番号P2837)。前記プレートにカバーを付け、室温で30分間インキュベートした後、蛍光偏光をAnalystで読み取った。その装置の設定は下記であった：485nmの励起フィルター；530nmの発光フィルター；Z高：穴の中央部；Gファクター：0.93。そのような条件下で正対照および負対照が示した蛍光偏光値はそれぞれ約300および150であり、それらを用いてc-fms反応の100%阻害および0%阻害を定義した。報告するIC<sub>50</sub>値は独立した3測定の平均である。

【0191】

C S F - 1 誘発骨髄由来マクロファージ検定

FCSを10%と組換え型マウスCSF-1を50ng/ml補充しておいたアルファ-MEMを細菌学用皿に入れてその中でマウス骨髄を培養することを通してマクロファージを得る。6日目にマクロファージを皿から脱離させ、洗浄した後、FCS含有量が10%のアルファ-MEMに入れて細胞数が1ml当たり0.05百万個になるように再懸濁させる。細胞懸濁液を96穴培養プレートに穴1個当たり100ulになるように分配する。穴にCSF-1を15ng/mlとインドメタシンを3uMと試験化合物の一連の希釈液を3Xの量で入れておいた培地を50ul添加することによるさらなる補充を受けさせる。その細胞を37度において5%のCO<sub>2</sub>下で30時間培養する。最後の6時間の間に培養物にブロモデオキシウリジン(BrdU)の1:500希釈液を入れておいた培地を追加的に30ul用いた補充を受けさせる。この培養期間が終了した時点で前記プレートを1000RPMで1分間回転させた後、ピペットで培地を130ul除去しそして150ulの定着用溶液を代わりに入れて室温に1時間置く。次に、その定着剤を前記プレートから除去した後、そのプレートを空気で乾燥させる。その定着させて乾燥させた細胞の中に取り込まれたBrdUを特異的ELISAで量化する。

【0192】

表2に、本発明の代表的な化合物が示した検定結果を示す。

【0193】

【表2】

表2

実施例番号	1nM c-fms; ペプチドP検定 IC-50(μM)	mCSF誘発増殖 BMDM(マウス) IC-50(μM)
1	0.0034	0.048
2	0.0039	0.044

【0194】

この上の明細書に本発明の原理を例示の目的で示した実施例を伴わせて教示してきたが、本発明の実施は本請求項およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、応用形および/または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

【0195】

この上の明細書に開示した出版物は全部引用することによって完全に本明細書に組み入れられる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K	31/422
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
		A 6 1 P	29/00 1 0 1

- (72)発明者 チエン, ジンシエンゲ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19341エクストン・フェアウインドレーン11
- (72)発明者 デスジャーレイス, レネー・ルイーズ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19087セントデイビズ・コーンウォールサークル11
- (72)発明者 ウイルソン, ケネス  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19063メディア・バリープレイス119

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 国際公開第2004/096795(WO, A1)  
米国特許出願公開第2005/0131022(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C 0 7 D  
A 6 1 K  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )  
M A R P A T ( S T N )