

(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2007-525460
(P2007-525460A)

(43) 公表日 平成19年9月6日(2007.9.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 207/42 (2006.01)	CO7D 207/42	4CO23
CO7D 405/12 (2006.01)	CO7D 405/12 C S P	4CO37
CO7D 307/68 (2006.01)	CO7D 307/68	4CO50
CO7D 307/72 (2006.01)	CO7D 307/72	4CO55
CO7D 261/18 (2006.01)	CO7D 261/18	4CO56
審査請求 有 予備審査請求 未請求		(全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-513302 (P2006-513302)
 (86) (22) 出願日 平成16年4月26日 (2004. 4. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年10月24日 (2005. 10. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/012729
 (87) 国際公開番号 W02004/096795
 (87) 国際公開日 平成16年11月11日 (2004. 11. 11)
 (31) 優先権主張番号 60/465, 204
 (32) 優先日 平成15年4月25日 (2003. 4. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598093026
 オーソー・マクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869-0602ラリタン・ユーエスルートナンバー202
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 プレーヤー, マーク・アール
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19460フェニックスビル・スワンドライブ5022

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 c - f m s キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【化1】



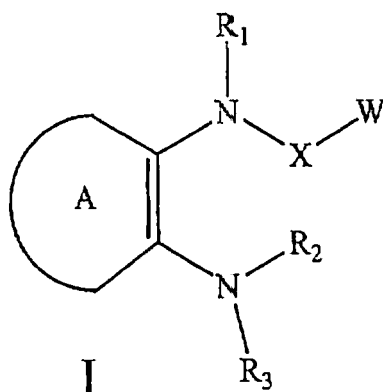
本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ、とりわけ c - f m s キナーゼを阻害する、式 (I)、(I I) および (I I I) [式中 A、R₁、R₂、R₃、R₄、X、Y および W は明細中に示される] の化合物、ならびにこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは製薬学的に許容できる塩に向けられる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

20

30

40

50

[式中

A は

それぞれ、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはビフェニル；または N、O 若しくは S から選択される 1 から 4 個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、5 ないし 7 員の単若しくは 8 ないし 10 員の二環性の芳香族複素環

であり；

 R_1 は

$-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であり；

X は

$-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$

であり；

 R_2 および R_3 は、独立に

$-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であるか；または

 R_2 および R_3 は結合された窒素と一緒に、

$-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$

- アルキル、-OCO-アルキルアミノ、-OCO-アルキルアミド、-COR_a、-CN、-COOR_a、-CONR_aR_b、-N(R_a)COR_b、-NO₂、-SO₂R_a、-SO₃R_a若しくは-SO₂NR_aR_bで場合によっては置換されうる、N、O若しくはSから選択される1から3個までのヘテロ原子を含有する5ないし7員の複素環若しくは芳香族複素環

を形成し；そして

Wは

それぞれ、C₁-4アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、-CF₃、アルコキシ、アリーロキシ、アリールアルコキシ、-OCF₃、-COR_a、-CN、-C(NH)NH₂、-COOR_a、-CONR_aR_b、-NHCOR_aR_b、-NH₂SO₂R_a、-NO₂、-SOR_a、-SO₃R_a若しくは-SO₂NR_aR_bの1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはビフェニル；または

10

N、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ-C₁-6アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、-CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、-OCF₃、-OCO-アルキル、-OCO-アルキルアミノ、-OCO-アルキルアミド、-COR_a、-CN、-C(NH)NH₂、-COOR_a、-CONR_aR_b、-N(R_a)COR_b、-NO₂、-SO₂R_a、-SO₃R_a若しくは-SO₂NR_aR_bで場合によっては置換されうる、5ないし6員の単若しくは8ないし10員の二環性の複素環若しくは芳香族複素環

20

であり、かつ、

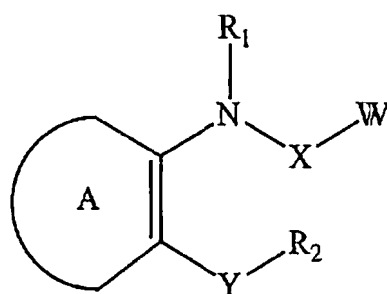
R_aおよびR_bは独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである]

の化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

式II：

【化2】



30

II

40

[式中

Aは

それぞれ、-C₁-6アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、-CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、-OCF₃、-OCO-アルキル、-COR_a、-CN、-C(NH)NH₂、-COOR_a、-CONR_aR_b、-N(R_a)COR_b、-NO₂、-SO₂R_a、-SO₃R_a若しくは-SO₂NR_aR_bの1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはビフェニル；または

50

N、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ-C₁-6アル

キル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、5 ないし 7 員の単若しくは 8 ないし 10 員の二環性の芳香族複素環

であり；

R_1 は

$-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ 10

であり；

X は

$-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$

であり；

Y は

$-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 若しくは直接結合

であり；

R_2 は

それぞれ、1 個若しくはそれ以上のハロゲンで場合によっては置換されうる、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリール

であり；そして

W は

それぞれ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_aR_b$ 、 $-NH(SO_2)R_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはビフェニル；または

N 、 O 若しくは S から選択される 1 から 4 個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、5 ないし 6 員の単若しくは 8 ないし 10 員の二環性の複素環若しくは芳香族複素環

であり、かつ、

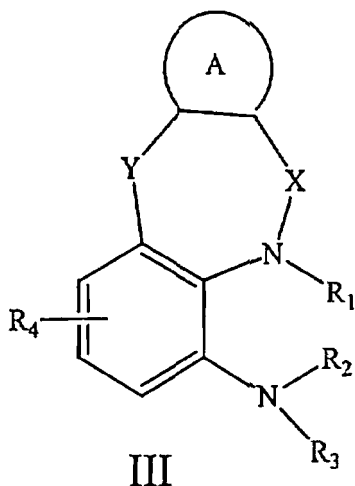
R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである] 40

の化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

式 III :

【化3】



10

[式中

A は

N、O 若しくは S から選択される 1 から 4 個までのヘテロ原子を有しかつ - C₁ - 6 アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、- CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、- OCF₃、- OCO - アルキル、- OCO - アルキルアミノ、- OCO - アルキルアミド、- COR_a、- CN、- C(NH)NH₂、- COOR_a、- CONR_aR_b、- N(R_a)COR_b、- NO₂、- SO₂R_a、- SO₃R_a 若しくは - SO₂NR_aR_b で場合によっては置換されうる、5 ないし 6 員の芳香族複素環

20

であり；

X は

- CO -、- C(=NH) -、- SO₂ - 若しくは - CS -

であり；

Y は

直接結合、- CH₂ -、- CH₂CH₂ -、- CH=CH -、- NR_a -、- O -、- S -、- SO -、- SO₂ -、- CH₂O -、- OCH₂ -、- NR_aCH₂ -、- CH₂NR_a -、- CONR_a - 若しくは - NR_aCO -

30

であり；

R₁ は

- H、アリール、- COR_a、- COR_a、- COOR_a、- CONR_aR_b、- SO₂R_a 若しくは - SO₂NR_aR_b

であり；

R₂ および R₃ は、独立に

- H、- C₁ - 6 アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- COR_a、- COR_a、- COOR_a、- CONR_aR_b、- SO₂R_a 若しくは - SO₂NR_aR_b

40

であるか；または

R₂ および R₃ は、結合された窒素と一緒に、

- C₁ - 6 アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、- CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、- OCF₃、- OCO - アルキル、- OCO - アルキルアミノ、- OCO - アルキルアミド、- COR_a、- CN、- COOR_a、- CONR_aR_b、- N(R_a)COR_b、- NO₂、- SO₂R_a、- SO₃R_a 若しくは - SO₂NR_aR_b で場合によっては置換されうる、N、O 若し

50

くはSから選択される1から3個までのヘテロ原子を含有する5ないし7員の複素環若しくは芳香族複素環

を形成し、そして

R_4 は

- H、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上

10

であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである]

の化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

A がフェニルであり；

R_1 が - H であり；そして

R_2 および R_3 が、結合された窒素と一緒にあって、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン若しくはイミダゾリン環を形成し、かつ、

20

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである、

請求項1に記載の化合物。

30

【請求項5】

W が、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、フェニル、フラン、チオフエン、イソキサゾール、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン若しくはトリアジン環であり、かつ、

40

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである、

請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

A がフェニルであり；

R_1 が - H であり；そして

W が、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$

50

、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、フェニル、フラン、チオフェン、イソキサゾール、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン若しくはトリアジン環であり、かつ、 R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アララルキル、ヘテロアララルキル若しくはヘテロアリーールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 が $-H$ であり；そして

R_2 および R_3 が、結合された窒素と一緒に、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリーール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アララルキル、ヘテロアララルキル、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン若しくはイミダゾリン環を形成し、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アララルキル、ヘテロアララルキル若しくはヘテロアリーールである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド；
 4 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド；
 ；
 5 - クロロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 ；
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (trans - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド；
 3 - ニトロ - N - (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - ベンズアミド；
 5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 ；
 5 - アセチル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (cis - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド；
 4 - ニトロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 5 - ホルミル - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；
 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルカルバモイル) - フラン - 2 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

- イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 10
 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - アゼパン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル } - アミド ; 20
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル] - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - アミド ;
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 30
 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - アミド ; 40
 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 50

4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル)
- ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - アミド ;

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - メチルスルホンアミドメチル - 2 - ピペリジン
- 1 - イル - フェニル) - アミド ;

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - グアニジノメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イ
ル - フェニル) - アミド ;

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル
- 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル)] - アミド ;

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェ
ニル) - アミド ;

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (4 - クロロ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニ
ル) - アミド ;

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - シアノ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニ
ル) - アミド ;

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 { 5 - [(2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルアミノ
- メチル) - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル] } - アミド ;

5 - ニトロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル
- アミド ;

の 1 種である、請求項 1 に記載の化合物 ;

およびそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - クロロ - 1 , 1 , 2 - トリフルオロ
- エチルスルファニル) - フェニル] - アミド ;

5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - エトキシフェニル) - アミド

の 1 種である、請求項 2 に記載の化合物 ;

およびそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 つに記載の化合物および製薬学的に許容できる担体を含
んでなる製薬学的組成物。

【請求項 11】

有効な阻害量の請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物とキナーゼ
を接触させることを含んでなる、タンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害方法。

【請求項 12】

タンパク質チロシンキナーゼが c - f m s である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

治療上有効な量の請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物を哺乳動
物に投与することを含んでなる、哺乳動物における炎症の治療方法。

【請求項 14】

治療上有効な量の請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物を哺乳動
物に投与することを含んでなる、哺乳動物における癌の治療方法。

【請求項 15】

治療上有効な量の請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物を哺乳動
物に投与することを含んでなる、哺乳動物における心血管系疾患の治療方法。

【請求項 16】

治療上有効な量の請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物を哺乳動
物に投与することを含んでなる、哺乳動物における糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬
、糖尿病、腫瘍関連の血管新生、再狭窄、統合失調症若しくはアルツハイマー痴呆の治療
方法。

【請求項 17】

製薬学的に許容できる担体、および約 0 . 5 m g から約 1 0 g までの請求項 1 ないし 3

10

20

30

40

50

のいずれか1つに記載の最低1種の化合物を含んでなる製薬学的投薬形態物。

【請求項18】

非経口若しくは経口投与に適合されている、請求項17に記載の投薬形態物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明者

Mark R. Player、Nand Baidur、Benjamin M. B
randt、Naresh Chadha、Raymond J. Patch、Dav
oud AsgariおよびTaxiarchis Georgiadis

10

関連出願

本出願は、米国仮出願第60/406,033号(2002年8月27日出願)および
米国仮出願第60/384,171号(2002年5月31日出願)(それらの双方はこ
れによりそっくりそのまま引用することにより組込まれる)の利益を主張する。

発明の分野

本発明はタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤として機能する新規化合物に関する。より
具体的には、本発明はc-fmsキナーゼの阻害剤として機能する新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼは、ATPからタンパク質のチロシン、セリンおよびトレオニン残
基への末端リン酸の転移を触媒することによりシグナル伝達経路の重要な成分として働く
酵素である。結果として、タンパク質キナーゼ阻害剤および基質はタンパク質キナーゼの
活性化の生理学的結果を評価するための貴重なツールである。哺乳動物における正常な若
しくは変異体のタンパク質キナーゼの過剰発現若しくは不適切な発現は、癌および糖尿病
を包含する多くの疾患の発症において重要な役割を演じていることが示されている。

20

【0003】

タンパク質キナーゼは、2つの分類、すなわちチロシン残基を優先的にリン酸化するも
の(タンパク質チロシンキナーゼ)ならびにセリンおよび/若しくはトレオニン残基を優
先的にリン酸化するもの(タンパク質セリン/トレオニンキナーゼ)に分割し得る。タン
パク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停止までの範囲
にわたる多彩な機能を遂行する。それらは、受容体タンパク質チロシンキナーゼ若しくは
細胞内タンパク質チロシンキナーゼのいずれかとして分類し得る。細胞外リガンド結合ド
メインおよび固有のチロシンキナーゼ活性をもつ細胞内触媒ドメインを有する受容体タン
パク質チロシンキナーゼは20のサブファミリーに割当てられている。

30

【0004】

HER-1、HER-2/neuおよびHER-3受容体を包含する上皮成長因子(「
EGF」)ファミリーの受容体チロシンキナーゼは、細胞外結合ドメイン、膜貫通ドメイ
ンおよび細胞内の細胞質触媒ドメインを含有する。受容体結合は複数の細胞内チロシンキ
ナーゼ依存性のリン酸化過程の開始に至り、それが最終的に癌遺伝子転写をもたらす。乳
房、結腸直腸および前立腺癌はこのファミリーの受容体に結びつけられている。

40

【0005】

インスリン受容体(「IR」)およびインスリン様増殖因子I受容体(「IGF-1R
」)は構造的および機能的に関連しているが、しかし別個の生物学的影響を発揮する。I
GF-1Rの過剰発現は乳癌と関連づけられている。

【0006】

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
応答を媒介し、そしてPDGFR、幹細胞因子受容体(c-kit)およびc-fmsを
包含する。これらの受容体は、アテローム硬化症、線維症および増殖性硝子体網膜症のよ
うな疾患に結びつけられている。

【0007】

50

線維芽細胞増殖因子(「FGF」)受容体は、血管の産生、四肢の生長、ならびに多数の細胞型の増殖および分化の原因である4種の受容体よりなる。

【0008】

内皮細胞の強力なミトジェン、血管内皮細胞増殖因子(「VEGF」)は、卵巣癌を包含する多くの腫瘍により上昇された量で産生される。VEGFの既知の受容体は、VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)と呼称されている。関連する一群の受容体、tie-1およびtie-2キナーゼが血管内皮および造血細胞で同定されている。VEGF受容体は血管形成および血管新生に結びつけられている。

【0009】

細胞内タンパク質チロシンキナーゼは非受容体タンパク質チロシンキナーゼとしてもまた知られている。24を超えるこうしたキナーゼが同定されており、そして11のサブファミリーに分類されている。セリン/トレオニンタンパク質キナーゼは、細胞性タンパク質チロシンキナーゼのように、優先的に細胞内にある。

【0010】

糖尿病、血管新生、乾癬、再狭窄、眼疾患、統合失調症、慢性関節リウマチ、心血管系疾患および癌は、異常なタンパク質チロシンキナーゼ活性と結びつけられている病理学的状態を例示する。従って、選択的かつ強力な小分子タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤に対する必要性が存在する。特許文献1；特許文献2；特許文献3；特許文献4ならびに特許文献5、特許文献6および特許文献7は、こうした阻害剤を合成するための最近の試みを暗示している。

【特許文献1】米国特許第6,383,790号明細書

【特許文献2】米国特許第6,346,625号明細書

【特許文献3】米国特許第6,235,746号明細書

【特許文献4】米国特許第6,100,254号明細書

【特許文献5】PCT国際出願第WO 01/47897号明細書

【特許文献6】PCT国際出願第WO 00/27820号明細書

【特許文献7】PCT国際出願第WO 02/068406号明細書

【発明の開示】

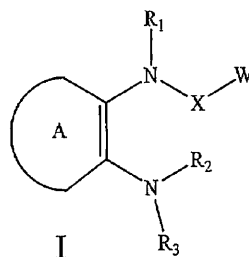
【0011】

[発明の要約]

本発明は、c-fmsキナーゼの強力な阻害剤を提供することにより選択的かつ強力なタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤に対する現在の必要性を取り扱う。本発明の一態様は、式I:

【0012】

【化1】



【0013】

[式中

Aは

それぞれ、-C₁₋₆アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニョアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、-CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ア

10

20

30

40

50

リールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；または N、O 若しくは S から選択される 1 から 4 個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_2$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、5 ないし 7 員の単若しくは 8 ないし 10 員の二環性の芳香族複素環

10

であり；

R_1 は

$-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であり；

X は

$-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$

20

であり；

R_2 および R_3 は、独立に

$-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であるか；または

R_2 および R_3 は結合された窒素と一緒に、

$-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、N、O 若しくは S から選択される 1 から 3 個までのヘテロ原子を含有する 5 ないし 7 員の複素環若しくは芳香族複素環

30

を形成し；そして

W は

それぞれ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_aR_b$ 、 $-NHCO_2R_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；または

40

N、O 若しくは S から選択される 1 から 4 個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、5 ないし 7 員の複素環若しくは芳香族複素環

50

いし6員の単若しくは8ないし10員の二環性の複素環若しくは芳香族複素環であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アララルキル、ヘテロアララルキル若しくはヘテロアリールである]

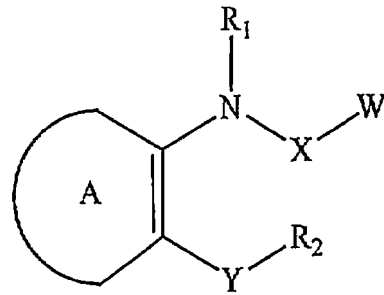
の新規化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩に向けられる。

【0014】

別の態様において、本発明は、式II:

【0015】

【化2】



II

【0016】

[式中

Aは

それぞれ、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アララルキル、ヘテロアララルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；または

R_1 は

$-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であり；

Xは

$-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$

であり；

Yは

$-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 若しくは直接結合

10

20

30

40

50

であり；

R_2 は

それぞれ、1個若しくはそれ以上のハロゲンで場合によっては置換されうる、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリール

であり；そして

Wは

それぞれ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_aR_b$ 、 $-NHSO_2R_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはビフェニル；または

N、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、5ないし6員の単若しくは8ないし10員の二環性の複素環若しくは芳香族複素環

であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである]

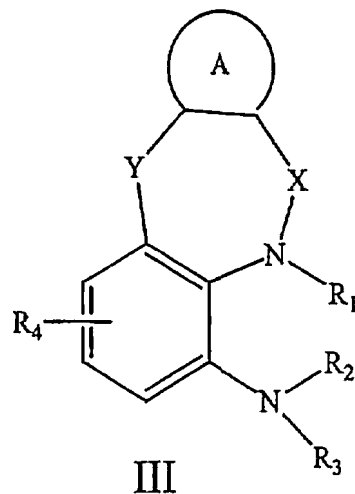
の新規化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩に向けられる。

【0017】

本発明のなお別の態様は、式III：

【0018】

【化3】



【0019】

[式中

Aは

N、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアル

コキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ によって置換されうる、5ないし6員の芳香族複素環であり；

Xは
 $-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CS-$

であり；

Yは

直接結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-O-$ 、 $-S$ 10
 $-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NR_aCH_2-$ 、 $-CH_2NR_a-$ 、 $-CONR_a-$ 若しくは $-NR_aCO-$

であり；

R_1 は

$-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であり；

R_2 および R_3 は、独立に

$-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリー 20
 ル、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であるか；または

R_2 および R_3 は、結合された窒素と一緒に、

$-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキ 30
 ル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラキル、ヘテロアラキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ によって置換されうる、N、O 若しくは S から選択される 1 から 3 個までのヘテロ原子を含有する 5 ないし 7 員の複素環若しくは芳香族複素環

を形成し；そして

R_4 は

$-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシア 40
 ルキル、スルホンアミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラキル、ヘテロアラキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上

であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラ 40
 キル、ヘテロアラキル若しくはヘテロアリールである]

の化合物、

またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩に向け 40
 られる。

【0020】

式 I および II の化合物は c-fms タンパク質チロシンキナーゼのとりわけ強力な阻 40
 害剤である。式 III の化合物は同様の阻害効力を表すことが期待される。

【0021】

本発明はまた、治療上有効な量の式 I、II 若しくは III の最低 1 種の化合物の投与 50

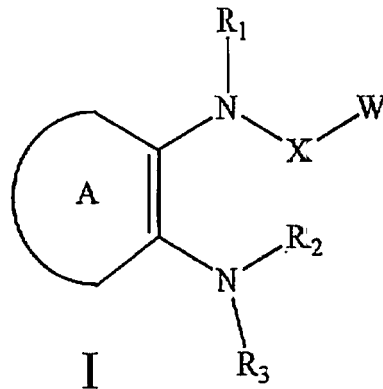
による、哺乳動物におけるタンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害方法にも関する。

[発明の詳細な記述]

本発明は、式 I :

【 0 0 2 2 】

【 化 4 】



10

【 0 0 2 3 】

[式中

A は

それぞれ、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはビフェニル；または N、O 若しくは S から選択される 1 から 4 個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、5 ないし 7 員の単若しくは 8 ないし 10 員の二環性の芳香族複素環

であり；

R_1 は

$-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ であり；

X は

$-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$ であり；

R_2 および R_3 は、独立に

$-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ であるか；または

R_2 および R_3 は結合された窒素と一緒に、

$-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキ

40

50

ル、ヘテロアリアル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリアルオキシ、アリアルアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ - アルキル、 $-OCO$ - アルキルアミノ、 $-OCO$ - アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、N、O 若しくは S から選択される 1 から 3 個までのヘテロ原子を含有する 5 ないし 7 員の複素環若しくは芳香族複素環

を形成し；そして

W は

それぞれ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリアルオキシ、アリアルアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_aR_b$ 、 $-NH SO_2R_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはビフェニル；または

N、O 若しくは S から選択される 1 から 4 個までのヘテロ原子を有しかつ C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリアル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリアルオキシ、アリアルアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ - アルキル、 $-OCO$ - アルキルアミノ、 $-OCO$ - アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、5 ないし 6 員の単若しくは 8 ないし 10 員の二環性の複素環若しくは芳香族複素環

であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリアルである]

の新規化合物、

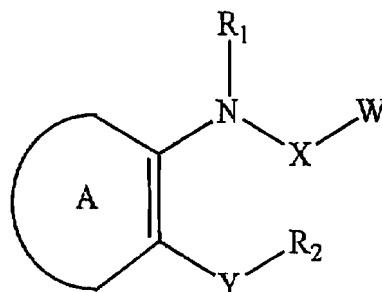
またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩に向けられる。

【0024】

別の態様において、本発明は、式 I I :

【0025】

【化5】



II

【0026】

[式中

A は

それぞれ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリアル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ア

リールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；または N、O 若しくは S から選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、5ないし7員の単若しくは8ないし10員の二環性の芳香族複素環

10

であり；

R_1 は

$-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であり；

X は

$-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$

20

であり；

Y は

$-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 若しくは直接結合

であり；

R_2 は

それぞれ1個若しくはそれ以上のハロゲンで場合によっては置換されうるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリール

であり；そして

W は

それぞれ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_aR_b$ 、 $-NH(SO_2)R_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；または

30

N、O 若しくは S から選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、5ないし6員の単若しくは8ないし10員の二環性の複素環若しくは芳香族複素環

40

であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである]

の新規化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩に向けられる。

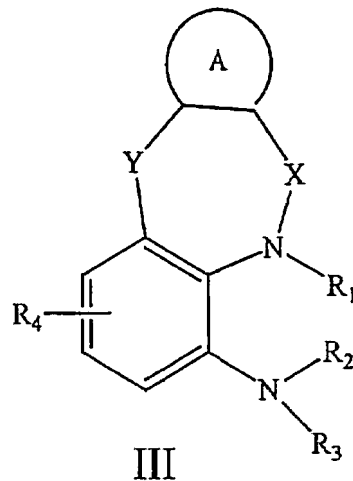
【0027】

本発明のなお別の態様は、式 I I I :

50

【 0 0 2 8 】

【 化 6 】



10

【 0 0 2 9 】

[式 中

A は

N、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ - C₁ - 6 アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、- CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、- OCF₃、- OCO - アルキル、- OCO - アルキルアミノ、- OCO - アルキルアミド、- COR_a、- CN、- C(NH)NH₂、- COOR_a、- CONR_aR_b、- N(R_a)COR_b、- NO₂、- SO₂R_a、- SO₃R_a若しくは- SO₂NR_aR_bで場合によっては置換されうる、5ないし6員の芳香族複素環であり；

20

X は

- CO -、- C(=NH) -、- SO₂ - 若しくは - CS -

30

であり；

Y は

直接結合、- CH₂ -、- CH₂CH₂ -、- CH=CH -、- NR_a -、- O -、- S -、- SO -、- SO₂ -、- CH₂O -、- OCH₂ -、- NR_aCH₂ -、- CH₂NR_a -、- CONR_a - 若しくは - NR_aCO -

であり；

R₁ は

- H、アリール、- COR_a、- COOR_a、- COOR_a、- CONR_aR_b、- SO₂R_a若しくは- SO₂NR_aR_b

であり；

40

R₂ および R₃ は、独立に

- H、- C₁ - 6 アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- COR_a、- COOR_a、- COOR_a、- CONR_aR_b、- SO₂R若しくは- SO₂NR_aR_b

であるか；または

R₂ および R₃ は、結合された窒素と一緒に、

- C₁ - 6 アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、- CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、- OCF₃、- OCO - アルキル、- OCO - アルキルアミノ、- OCO - アルキルアミド、- COR_a、- C

50

N、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、N、O 若しくは S から選択される 1 から 3 個までのヘテロ原子を含有する 5 ないし 7 員の複素環若しくは芳香族複素環を形成し、そして

R_4 は

- H、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の 1 種若しくはそれ以上

であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである]

の化合物、

またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩に向けられる。

【0030】

式 I の好ましい化合物は、

A がフェニルであり；

R_1 が - H であり；そして

R_2 および R_3 が、結合された窒素と一緒に、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうるピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン若しくはイミダゾリン環を形成し、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである、ものである。

【0031】

式 I のとりわけ好ましい化合物は、

A がフェニルであり；

R_1 が - H であり；

R_2 および R_3 が、結合された窒素と一緒に、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-CN(NH)NH_2$ 、 $-COR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうるピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン若しくはイミダゾリン環を形成し；そして

W が、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、-

OCO - アルキル、 - OCO - アルキルアミノ、 - OCO - アルキルアミド、 - COR_a、
 - CN、 - C(NH)NH₂、 - COOR_a、 - CONR_aR_b、 - N(R_a)COR_b、 - NO₂、 - SO₂R_a、 - SO₃R_a 若しくは - SO₂NR_aR_b で場合によっては置換されうるフェニル、フラン、チオフェン、イソキサゾール、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン若しくはトリアジン環であり、かつ、
 R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアラールキル若しくはヘテロアリールである、
 ものである。

【0032】

10

式 I I の好ましい化合物は、

A がフェニルであり；

R₁ が - H であり；そして

W が、 - C₁₋₆ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 - CF₃、アルコキシ、アリール、アラールキル、ヘテロアラールキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 - OCF₃、 - OCO - アルキル、 - OCO - アルキルアミノ、 - OCO - アルキルアミド、 - COR_a、 - CN、 - C(NH)NH₂、 - COOR_a、 - CONR_aR_b、 - N(R_a)COR_b、 - NO₂、 - SO₂R_a、 - SO₃R_a 若しくは - SO₂NR_aR_b で場合によっては置換されうるフェニル、フラン、チオフェン、イソキサゾール、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン若しくはトリアジン環であり、かつ、
 R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアラールキル若しくはヘテロアリールである、
 ものである。

20

【0033】

式 I I I の好ましい化合物は、式 I および I I の好ましい化合物に比較して類似の若しくは同一の R₂ および R₃ 置換基を有するであろうことが期待される。

【0034】

式 I の最も好ましい化合物は、限定されるものでないが、5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド；4 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド；5 - クロロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (trans - 2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド；3 - ニトロ - N - (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - ベンズアミド；5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - アセチル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (cis - 2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド；4 - ニトロ - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - ホルミル - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルカルバモイル) - フラン - 2 - カルボン酸；イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド；5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド；5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド；5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸

30

40

50

[2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - アゼパン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル } - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル] - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - ニトロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - アミド ; 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ; 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - メチルスルホンアミドメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - グアニジノメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル] - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (4 - クロロ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - シアノ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ; 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 { 5 - [(2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルアミノ) - メチル] - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル } - アミド ; 5 - ニトロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド、およびそれらの製薬学的に許容できる塩を挙げることができる。

【 0 0 3 5 】

式 I I の最も好ましい化合物は、5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - クロロ - 1 , 1 , 2 - トリフルオロ - エチルスルファニル) - フェニル] - アミド ; 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - エトキシフェニル) - アミド、およびそれらの製薬

学的に許容できる塩を包含する。

【0036】

本発明はまた、治療上有効な量の式I、II若しくはIIIのいずれか1種の化合物の投与による、哺乳動物におけるタンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害方法にも関する。好ましいチロシンキナーゼはc-fmsである。

【0037】

本発明は、式I、IIおよびIIIの全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、ならびにそれらのラセミ混合物を包含するとみなされる。加えて、式I、IIおよびIIIにより表される化合物のいくつかは、プロドラッグ、すなわち作用する薬物に比較して優れた送達能力および治療価値を有する作用する薬物の誘導体でありうる。プロドラッグは、in vivoの酵素的若しくは化学的過程により活性の薬物に変換される。

10

I. 定義

「アルキル」という用語は、別の方法で示されない限り、12個までの炭素原子の直鎖状および分枝状双方の鎖の基を指し、そして限定され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、sec-ブチル、tert-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を挙げることができる。

【0038】

「シクロアルキル」という用語は、3から8個までの炭素原子から構成される飽和若しくは部分的に不飽和の環を指す。アルキル置換基が場合によっては環上に存在してもよい。例は、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、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルを包含する。

20

【0039】

「ヘテロシクリル」という用語は、3から7個までの炭素原子およびN、O若しくはSから選択される最低1個のヘテロ原子から構成される非芳香族（すなわち飽和若しくは部分的に不飽和の）環を指す。アルキル置換基が場合によっては環上に存在してもよい。例は、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、ピペリジル、2,5-ジメチルピペリジル、モルホリニル、ペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリジニルおよびイミダゾリニルを包含する。

30

【0040】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語はヘテロシクリル置換基を含有するC₁₋₆アルキル基を指す。例はジヒドロピラニルエチルおよび2-モルホリニルプロピルを包含する。

【0041】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキル鎖に沿ったいずれかの炭素原子に結合した最低1個のヒドロキシル基を指す。

【0042】

「アミノアルキル」という用語は、アルキル鎖に沿ったいずれかの炭素原子に結合した最低1個の1級若しくは2級アミノ基を指す。

40

【0043】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルキル鎖に沿ったいずれかの炭素原子に結合した最低1個のアルコキシ基を指す。

【0044】

「ポリアルコキシアルキル」という用語は長鎖アルコキシ化合物を指し、そして分散したすなわち単分散した大きさのポリエチレングリコールを包含する。

【0045】

「チオアルキル」という用語は、アルキル鎖に沿ったいずれかの炭素原子に結合した最低1個のイオウ基を指す。イオウ基はいずれの酸化状態でもよく、そしてスルホキシド、スルホンおよびスルフェートを包含する。

50

【0046】

「カルボキシアルキル」という用語は、アルキル鎖に沿ったいずれかの炭素原子に結合した最低1個のカルボキシレート基を指す。「カルボキシレート基」という用語は、カルボン酸、およびアルキル、シクロアルキル、アリール若しくはアラルキルカルボン酸エステルを包含する。

【0047】

「芳香族複素環」若しくは「ヘテロアリール」という用語は、5ないし7員の単若しくは8ないし10員の二環性の芳香族環系を指し、そのいずれかの環がN、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子よりなることができ、ここで窒素およびイオウ原子はいかなる許容される酸化状態でも存在し得る。例は、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、チアゾリルおよびチエニルを包含する。

10

【0048】

「ヘテロアラルキル」という用語はヘテロアリール置換基を有する C_{1-6} アルキル基を指す。例はフリルエチルおよび2-キノリニルプロピルを包含する。

【0049】

「ヘテロ原子」という用語は窒素原子、酸素原子若しくはイオウ原子を指し、ここで窒素およびイオウ原子はいかなる許容される酸化状態でも存在し得る。

【0050】

「アルコキシ」という用語は、酸素原子に結合した、別の方法で示されない限り12個までの炭素原子の直鎖状若しくは分枝状鎖の基を指す。例は、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を包含する。

20

【0051】

「アリール」という用語は、環中に6から12個までの炭素を含有する単環若しくは二環性の芳香族環系を指す。アルキル置換基が場合によっては環上に存在してもよい。例は、ベンゼン、ピフェニルおよびナフタレンを包含する。

【0052】

「アラルキル」という用語は、1個のアリール置換基を含有する C_{1-6} アルキル基を指す。例は、ベンジル、フェニルエチル若しくは2-ナフチルメチルを包含する。

30

【0053】

「ヘテロアラルキル」という用語は、1個のヘテロアリール置換基を含有する C_{1-6} アルキル基を指す。例はフリルメチルおよびピリジルプロピルを包含する。

【0054】

「アリールオキシ」という用語は1個のアリール置換基に結合した酸素原子を指す。例はフェノキシおよびベンジルオキシを包含する。

【0055】

「アリールアルコキシ」という用語は1個のアリール置換基に結合したアルコキシ基を指す。例はフェニルメチルエーテルを包含する。

【0056】

「アシル」という用語は、 R_a がアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである基- $C(O)R_a$ を指す。「アシル化剤」は分子に- $C(O)R_a$ 基を付加する。

40

【0057】

「スルホニル」という用語は、 R_a が水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである基- $S(O)_2R_a$ を指す。「スルホニル化剤」は分子に- $S(O)_2R_a$ 基を付加する。

II. 治療的用途

式I、IIおよびIIIの化合物は、c-fmsのようなタンパク質チロシンキナーゼの新規の強力な阻害剤を表し、そしてこれらのキナーゼの作用に由来する障害の予防およ

50

び処置において有用でありうる。

【0058】

本発明はまた、有効な阻害量の式 I、II 若しくは III の化合物の最低 1 種とタンパク質チロシンキナーゼを接触させることを含んでなるタンパク質チロシンキナーゼの阻害方法も提供する。好ましいチロシンキナーゼは c - f m s である。タンパク質チロシンキナーゼを阻害する一態様においては、式 I、II 若しくは III の化合物の最低 1 種を既知のチロシンキナーゼ阻害剤と組合せる。

【0059】

本発明の多様な態様において、式 I、II および III の化合物により阻害されるタンパク質チロシンキナーゼは細胞中、哺乳動物中若しくは *in vitro* に位置する。ヒトを包含する哺乳動物の場合、治療上有効な量の製薬学的に許容できる形態の式 I、II 若しくは III の化合物の最低 1 種を投与する。 10

【0060】

本発明はさらに、治療上有効な量の式 I、II 若しくは III の最少の 1 種の化合物の製薬学的に許容できる組成物の投与による、ヒトを包含する哺乳動物における癌の治療方法を提供する。例示的癌は、限定されるものでないが乳癌、結腸癌、胃癌、毛様細胞性白血病および非小細胞肺癌を挙げることができる。本発明の一態様においては、有効量の式 I、II 若しくは III の最低 1 種の化合物を、有効量の化学療法剤とともに投与する。

【0061】

本発明はまた、治療上有効な量の製薬学的に許容できる形態の式 I、II 若しくは III の化合物の最低 1 種の投与による、ヒトを包含する哺乳動物における心血管系および炎症性疾患の治療方法も提供する。効果的に治療されうる疾患の例は、糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病、腫瘍関連の血管新生、再狭窄、統合失調症およびアルツハイマー痴呆を包含する。 20

【0062】

タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤として使用される場合、本発明の化合物は、単一若しくは分割した 1 日用量中約 0.5 mg から約 10 g まで、好ましくは約 0.5 mg ないし約 5 g の間の投薬量範囲内の有効量で投与しうる。投与される投薬量は、投与経路、レシピエントの健康状態、重量および年齢、処置の頻度ならびに同時のかつ無関係の処置の存在のような因子により影響を受けるであろう。 30

【0063】

式 I、II および III の化合物はいずれかの既知の製薬学的に許容できる担体を含んでなる製薬学的組成物に処方しうる。例示的担体は、限定されるものでないが、いずれかの適する溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤ならびに等張剤を挙げることができる。製剤の成分でもまたありうる例示的賦形剤は、増量剤、結合剤、崩壊剤および滑沢剤を包含する。

【0064】

式 I、II および III の化合物の製薬学的に許容できる塩は、無機若しくは有機酸若しくは塩基から形成される慣習的な非毒性の塩若しくは四級アンモニウム塩を包含する。こうした酸付加塩の例は、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、カンファー酸塩、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、シュウ酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩および酒石酸塩を包含する。塩基塩は、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩、ならびにアルギニンのようなアミノ酸との塩を包含する。また、塩基性窒素含有基を例えばアルカリハロゲン化物で四級化してもよい。 40

【0065】

本発明の製薬学的組成物は、それらの意図される目的を達成するいかなる手段によっても投与しうる。例は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、頬側若しくは眼経 50

路による投与を包含する。あるいは、若しくは同時に、投与は経口経路によってもよい。非経口投与に適する製剤は、水溶解性の形態、例えば水溶解性の塩、酸性溶液、アルカリ性溶液、ブドウ糖 - 水溶液、等張の炭水化物溶液およびシクロデキストリン包接複合体中の有効成分の水性溶液を包含する。

I 1 1 . 製造方法

式 I、II および III の化合物は、固相支持体の方法論若しくは溶液相合成のいずれによっても製造しうる。本発明のアミドを生成させるための例示的合成経路を下述する。

【実施例 1】

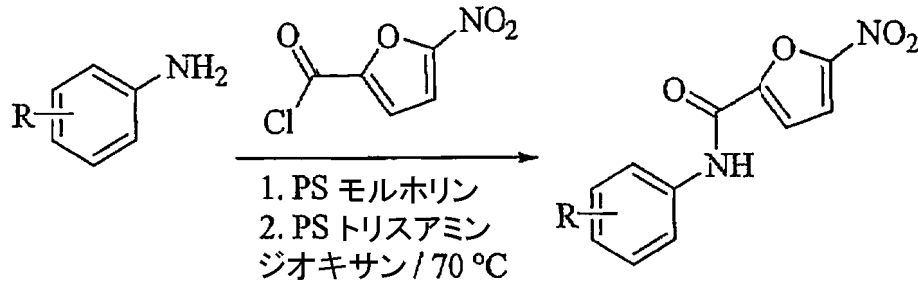
【0066】

(アミドの一般的製造手順)

5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸フェニルアミド

【0067】

【化 7】



【0068】

ジオキサン (0 . 5 m L) 中のアニリン (1 0 m g , 0 . 0 6 9 m m o l) の溶液をポリスチレン (「 PS 」) モルホリン樹脂 (Aldrich) (5 0 m g , 0 . 1 4 m m o l) で処理し、次いでジオキサン (0 . 5 m L) 中の塩化 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボニル (Lancaster) (1 5 m g , 0 . 0 8 6 m m o l) の溶液を添加した。反応を 2 時間 7 0 に加熱しかつ攪拌した。反応を P S トリスアミン (Aldrich) (2 5 m g , 0 . 1 2 m m o l) で処理しかつ 7 0 に追加の 2 時間加熱した。濾過は > 8 0 % の収率で所望の生成物を与えた。

【実施例 2】

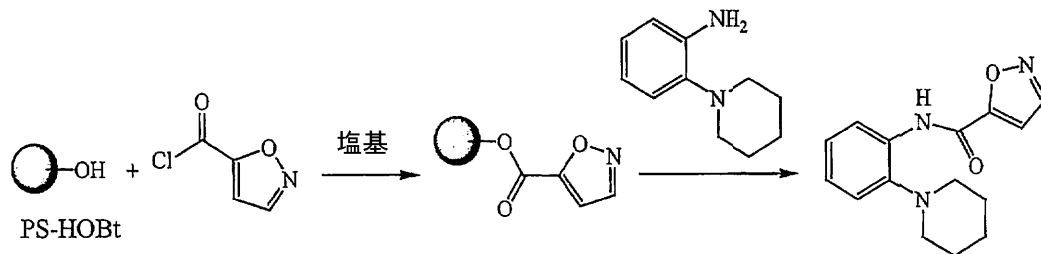
【0069】

(アミドの製造手順 2)

イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド

【0070】

【化 8】



【0071】

P S - H O B t 樹脂 (0 . 1 m m o l) に無水ジクロロメタン (「 D C M 」) (1 m L) 、次いでピリジン (0 . 5 m m o l) および塩化イソキサゾール - 5 - カルボニル (Lancaster) (0 . 3 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 時間振とうし、そしてその後濾過した。樹脂をテトラヒドロフラン (「 T H F 」) (3 回) および D C M (3 回) で連続して洗浄し、そして真空中で乾燥した。このアシル化した樹脂に無水 T H F (1 m L) 中の 2 - ピペリジノアニリン (Lancaster) (0 . 0 5 m m o l 、 0

10

20

30

40

50

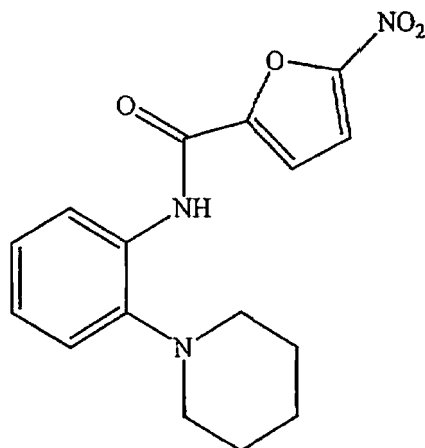
．5等量)の溶液を添加し、そして混合物を室温で16時間振とうした。その後混合物を濾過し、そして樹脂を上述べたとおりTHFおよびDCMで洗浄した。合わせた濾液および洗液を減圧下に濃縮して生成物を生じた。収率：100%。MS：272(M+1)。LC/MS純度：100%。¹HNMR(CDC1₃、300MHz)：8.2(d、1H)、7.85(t、2H)、7.55(m、1H)、7.4(m、2H)、3.8-3.2(bm、4H)、2.7-1.9(bm、4H)。

実施例2-A

5-ニトロ-フラン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド

【0072】

10



20

【0073】

該化合物は塩化5-ニトロ-フラン-2-カルボニルおよび2-ピペリジノアニリンから実施例2に記述した手順に従って製造した。収率：100%。MS：316(M+1)。LC/MS純度：100%。¹HNMR(CDC1₃、300MHz)：8.2(d、1H)、7.85(d、1H)、7.55(m、1H)、7.4(m、3H)、3.8-3.2(bm、4H)、2.7-1.9(bm、6H)。

【実施例3】

30

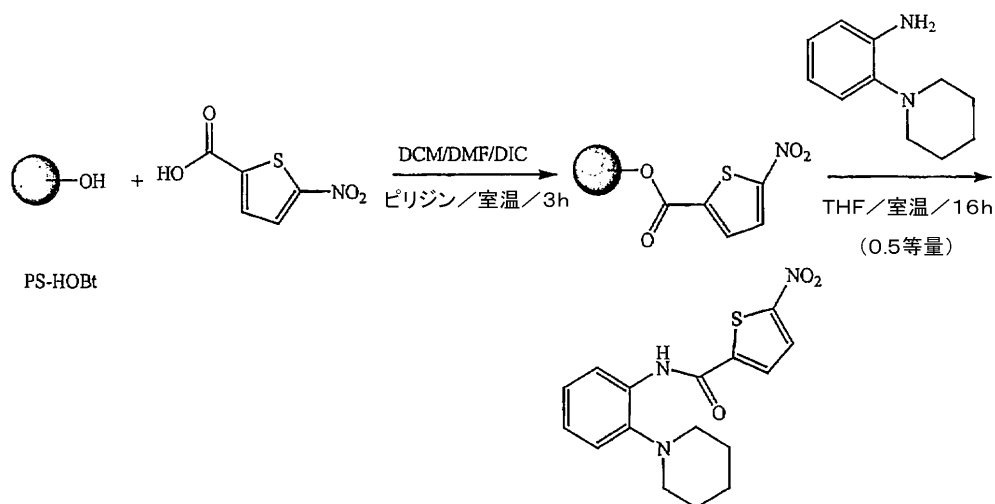
【0074】

(アミドの製造手順3)

5-ニトロ-チオフェン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド

【0075】

【化10】



40

50

【0076】

PS-HOBT樹脂(0.15mmol)に、DCM中のピリジン(0.09mmol)の溶液2mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド(「DMF」)中のカルボン酸(0.23mmol)の溶液0.6mLを添加した。混合物を、DCM中の1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(「DIC」)(0.66mmol)の溶液0.4mLの添加前に5分間室温で振とうした。混合物を室温で3時間振とうしかつ濾過した。樹脂をDMF(3回)、THF(3回)およびDCM(3回)で洗浄しかつ真空中で乾燥した。このアシル樹脂に、無水THF(1mL)中の2-ピペリジノアニリン(0.075mmol; 0.5等量)の溶液を添加し、そして混合物を室温で16時間振とうした。反応をその後濾過しかつ樹脂をTHFおよびDCMで洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空中で濃縮して生成物を生じた。MS: 332(M+1)。LC/MS: 100%純度。¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): 7.95(d, 2H)、7.5(m, 2H)、7.2(m, 2H)、2.85(m, 4H)、1.8-1.6(bm, 4H)、1.5(bm, 2H)。

10

【実施例4】

【0077】

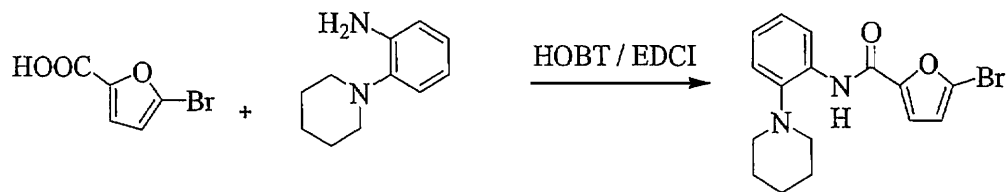
(アミドの製造手順4)

5-ブロモフラン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド

【0078】

【化11】

20



【0079】

DCM(10mL)中の5-ブロモフコ酸(Aldrich)(1.0mmol)、2-ピペリジノアニリン(1.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(「HOBT」)(1.2mmol)およびトリエチルアミン(「Et₃N」)(2mmol)の溶液を室温で10分間攪拌した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(「EDCI」)(1.2mmol)をその後添加し、そして生じる橙色の溶液を一夜攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム(「NaHCO₃」)溶液(10mL)で処理しそしてDCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥しかつ減圧下に濃縮して、粗生成物を橙色固形物として提供した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製は純粋な黄色生成物を85%収率で提供した。MS: 349(M+1)。¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): 9.75(br s, 1H)、8.45(d, 1H)、7.22-7.05(m, 4H)、6.50(d, 1H)、3.00-2.80(m, 4H)、1.95-1.80(m, 4H)、1.75-1.60(m, 2H)。

30

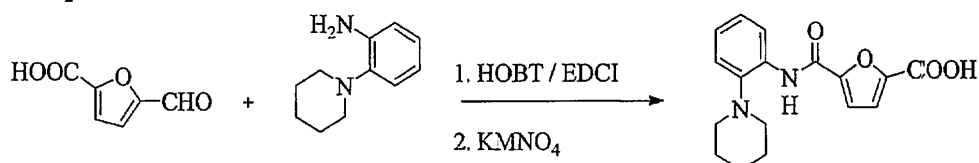
40

実施例4-A

5-(2-ピペリジン-1-イル-フェニルカルバモイル)-フラン-2-カルボン酸

【0080】

【化12】



【0081】

50

DCM (10 mL) 中の 5 - ホルミル - 2 - フランカルボン酸 (TCI) (1.0 mmol)、2 - ピペリジノアニリン (1.0 mmol)、HOBt (1.2 mmol) および Et₃N (2 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌した。EDCI (1.2 mmol) をその後添加し、そして生じる橙色の溶液を一夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で処理しかつ DCM で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥しかつ減圧下に濃縮して、粗生成物を橙色固形物として提供した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製はアミドアルデヒド生成物を 80% 収率で提供した。該アルデヒド生成物 (1 mmol) を、炭酸ナトリウム (「Na₂CO₃」) (2 mol) を含有する H₂O / ジメトキシエタン (「DME」) (2 : 1、5 mL) に溶解した。別個のフラスコ中で過マンガン酸カリウム (「KMnO₄」) (1.3 mmol) を H₂O (5 mL) に溶解し、そして 45 °C で反応フラスコにゆっくりと添加した。反応を室温で一夜攪拌し、セライトの栓を通して濾過し、そしてその後塩酸 (「HCl」) 溶液 (1 N) を使用して 3 ないし 4 の pH まで酸性化した。白色固形物として沈殿した生成物を濾過し、H₂O で洗浄し、そして高真空下に乾燥して純粋な生成物を提供した。MS : 315 (M + 1)。¹H NMR (DMSO - d₆、300 MHz) : 13.60 (br s、1 H)、9.90 (s、1 H)、8.25 (dd、1 H)、7.36 (dd、2 H)、7.35 - 7.25 (m、1 H)、7.20 - 7.10 (m、2 H)、2.85 - 2.65 (m、4 H)、1.85 - 1.65 (m、4 H)、1.65 - 1.45 (m、2 H)。

10

【実施例 5】

【0082】

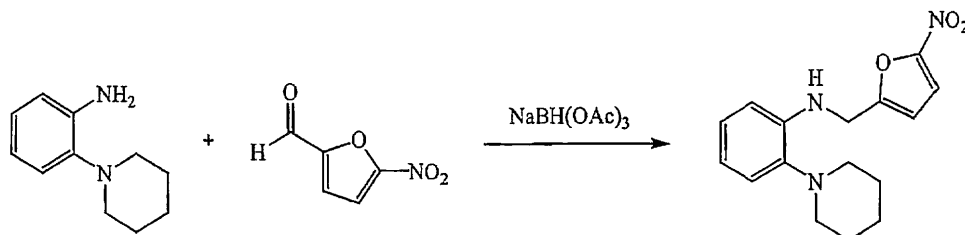
20

(還元アミドの製造手順)

5 - (ニトロ - フラン - 2 - イルメチル) - (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン

【0083】

【化 13】



30

【0084】

無水 DCM (10 mL) 中の 2 - ピペリジノアニリン (1 mmol)、5 - ニトロ - フラン - 2 - カルブアルデヒド (1.1 mmol) および トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (「NaBH(OAc)₃」) (2 mmol) の溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物をその後、MgSO₄ で乾燥する前に水、希水性水酸化ナトリウム (「NaOH」)、水および塩水で連続して洗浄し、濾過しかつ減圧下に濃縮した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる残余の油状物の精製が生成物を生じた。MS : 301 (M + 1)。LC / MS 純度 : 100%。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) : 7.25 (d、1 H)、7.15 - 6.95 (m、2 H)、6.75 (t、1 H)、6.55 (d、1 H)、6.4 (d、1 H)、5.4 (bs、1 H)、4.45 (s、2 H)、2.8 (bm、4 H)、1.8 - 1.5 (bm、6 H)。

40

【実施例 6】

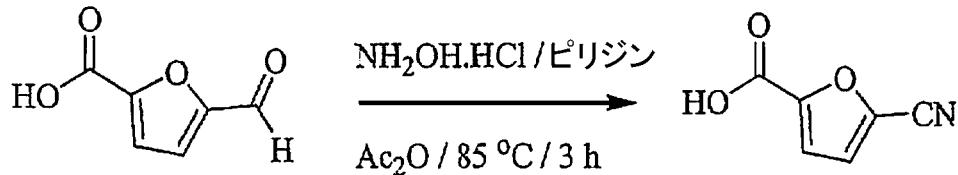
【0085】

(5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミドの製造)

A. 2 - シアノ - 5 - フランカルボン酸

【0086】

【化14】



【0087】

ピリジン (5.0 mL) 中の 2-ホルミル-5-フランカルボン酸 (0.28 g、2.0 mmol) の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (「 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 」) (0.27 g、4.0 mmol) を添加した。混合物を、無水酢酸 (4.0 mL) の添加前に 85 に加熱した。反応混合物を 85 で 3 時間攪拌し、60 に冷却しかつ水 (25 mL) 中に注いだ。混合物を室温に冷却しかつ一夜攪拌した (溶液の pH は 5 ~ 6 であることが測定された)。4/1 DCM/イソプロパノールの溶液 (3 x 30 mL) で不純物を抽出した。水層をその後、NaOH 溶液 (2 N) で約 9 の pH まで塩基性化し、そして 4/1 DCM/イソプロパノールの溶液 (3 x 30 mL) でピリジンを抽出した。水性溶液をその後約 2 の pH まで酸性化し、そして生成物を 3/1 DCM/イソプロパノールの溶液 (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、そして溶媒を蒸発させて、純粋な生成物を淡褐色固形物として 90% の収率で提供した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 13.80 (bs、1H)、7.75 (d、1H)、7.40 (d、1H)。IR (純) : (cm^{-1}) 3200、2250、1053、1025、1006。

10

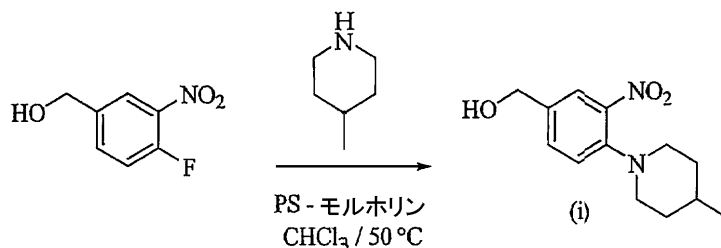
20

30

40

B. 4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-ニトロ-フェニル]-メタノール
【0088】

【化15】



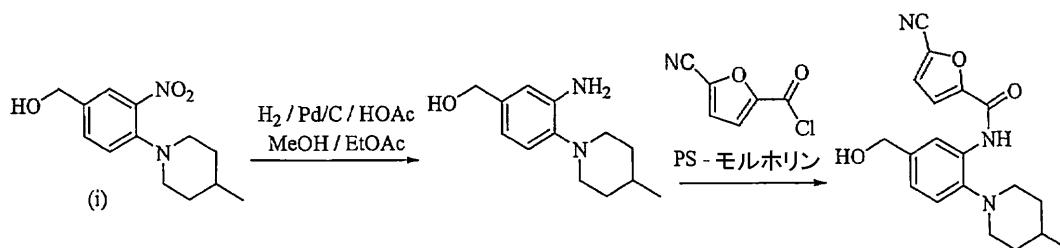
【0089】

(4-フルオロ-3-ニトロ-フェニル)-メタノール (171 mg、1 mmol)、4-メチルピペリジン (95 mg、0.96 mmol) PSモルホリン (400 mg、1 mmol) およびクロロホルム (3 mL) の攪拌した懸濁液を 50 で 2 時間加熱した。反応をセライト上で蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して [4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-ニトロ-フェニル]-メタノール (i) を生じた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) : 7.8 (s、1H)、7.4 (d、1H)、7.1 (d、1H)、4.6 (s、2H)、3.2 (d、2H)、2.8 (dd、2H)、1.8 - 1.3 (m、5H)、1.0 (d、3H)。

C. 5-シアノ-フラン-2-カルボン酸 [5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

【0090】

【化 16】



【0091】

10

5% Pd/C (5.0 mg、 2.3×10^{-3} mmol)、[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-ニトロ-フェニル]-メタノール (i) (95 mg、0.38 mmol)、酢酸 (「HOAc」) (23 mg、0.38 mmol)、メタノール (1 mL) および酢酸エチル (4 mL) の懸濁液を水素雰囲気中で3時間攪拌した。反応を濾過し、真空中で濃縮し、そして生じる [3-アミノ-4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-メタノールをさらなる精製なしに次の段階で使用した。[3-アミノ-4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-メタノール、塩化5-シアノ-2-フロイル (64 mg、0.44 mmol)、PSモルホリン (600 mg、1.50 mmol) およびDCM (10 mL) の懸濁液を室温で30分間攪拌した。反応をセライト上で蒸発させ、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製して5-シアノ-フラン-2-カルボン酸 [5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミドを生じた。MS: 340 (M+1)、 ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz): 9.9 (s br、1H)、8.4 (s、1H)、7.3 (s、1H)、7.25-7.1 (m、3H)、4.7 (s、2H)、3.0 (m、2H)、2.8 (m、2H)、1.9 (d、2H)、1.8-1.4 (m、3H)、1.1 (d、3H)。

20

【実施例7】

【0092】

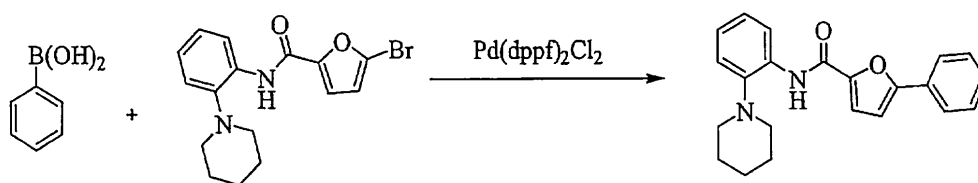
(ピアリアルアミドの製造手順)

5-フェニル-フラン-2-カルボン酸 (2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド

30

【0093】

【化 17】



【0094】

40

5-プロモ-フラン-2-カルボン酸 (2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド (1.0 mmol)、フェニルボロン酸 (1.2 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) [「Pd(dppf)₂Cl₂」] (Aldrich) (0.05 mmol) および Na₂CO₃ (3.0 mmol) を THF/H₂O の溶液 (4:1、5 mL; アルゴンで飽和させた) に溶解し、そして80 に5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を減圧下に濃縮し、そして生じる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物を提供した。収率: 75%。MS: 347 (M+1)。 ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz): 9.90 (br s、1H)、8.50 (d、1H)、7.82 (d、2H)、7.50-7.28 (m、4H)、7.24-7.05 (m、3H)、6.82 (d、1H)、3.00-

50

2.80 (m, 4H)、1.95 - 1.80 (m, 4H)、1.75 - 1.60 (m, 2H)。

【実施例 8】

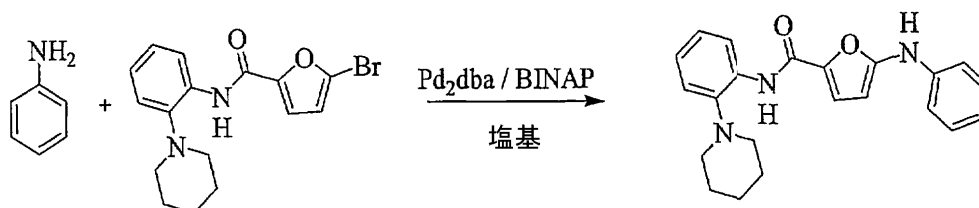
【0095】

(アミノ化による芳香環の伸長手順)

5-フェニルアミノ-フラン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド

【0096】

【化18】



10

【0097】

トルエン(7.5 mL)中の5-ブロモ-フラン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド(1.0 mmol)の溶液に、アニリン(1.3 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(「Pd₂dba」)(Aldrich)(0.05 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(「BINAP」)(0.1 mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(「t-BuOK」)(1.5 mmol)を添加し、そして生じる混合物を一夜還流した。反応をその後室温に冷却し、シリカの栓を通過させかつ濃縮した。HPLCによる濃褐色残渣の精製が生成物を提供した。収率：40%。MS：362(M+1)。

20

【実施例 9】

【0098】

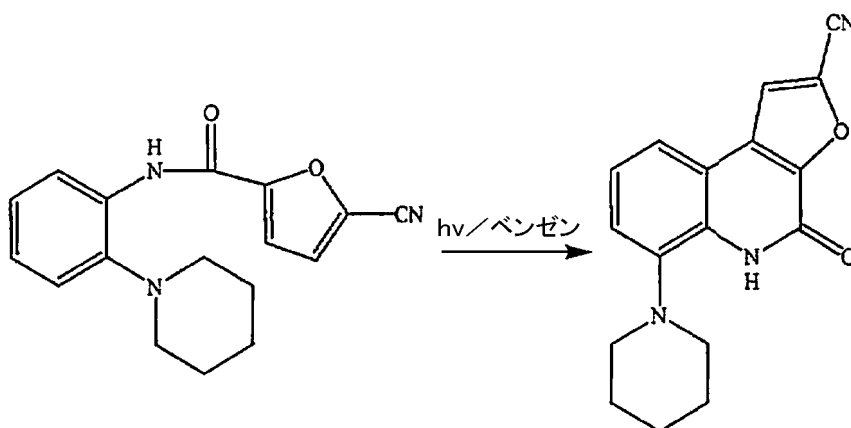
(式IIIの化合物の製造手順1)

4-オキソ-6-ピペリジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-フロ[2,3-c]キノリン-2-カルボニトリル

30

【0099】

【化19】



40

【0100】

5-シアノ-フラン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド(200 mg)をベンゼン(180 mL)およびエタノール(20 mL)の混合物に溶解する。該溶液を、KanokaとItoh[*Synthesis*, 36(1972)]により記述された方法に従って、100 Wの高圧水銀ランプで室温で10時間照射する。溶媒を真空中で除去し、そして残渣を調製的薄層クロマトグラフィー(「TLC」)(シ

50

リカゲル)により精製して、純粋な生成物を生じる。

【実施例10】

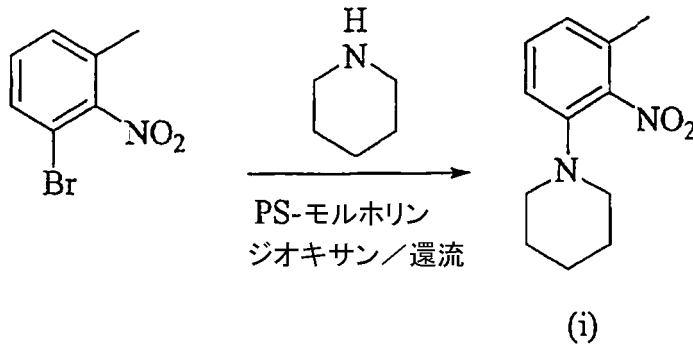
【0101】

(式IIIの化合物の製造手順2)

4-オキソ-6-ピペリジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-フロ[2,3-c]キノリン-2-カルボニトリル

【0102】

【化20】



10

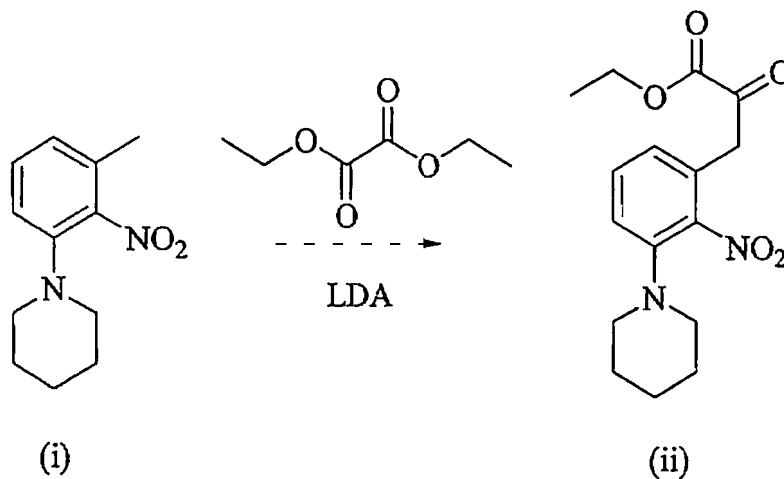
【0103】

2-ニトロ-3-プロモトルエン(1.8g、8.3mmol)、ピペリジン(10mL、101mmol)およびジオキサン(85mL)の溶液を還流に56時間加熱した。反応を濾過し、濃縮しかつセライト(Celite)上で蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィーが1-(3-メチル-2-ニトロ-フェニル)-ピペリジン(i)を生じた。

20

【0104】

【化21】



30

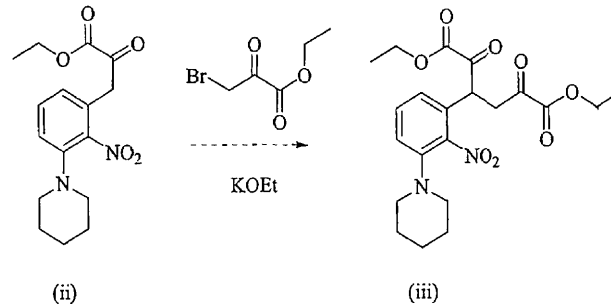
【0105】

THF中の1-(3-メチル-2-ニトロ-フェニル)-ピペリジン(i)の溶液を、0でリチウムジイソプロピルアミド(「LDA」)(1等量)、次いでシュウ酸ジエチル(1.05等量)で処理する。反応を90分にわたって室温に温ませる。反応を水およびエーテルで希釈し、分配し、そして水層をエーテルで洗浄する。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過しかつ濃縮する。クロマトグラフィーが3-(2-ニトロ-3-ピペリジン-1-イル-フェニル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(ii)を生じる。

40

【0106】

【化22】



10

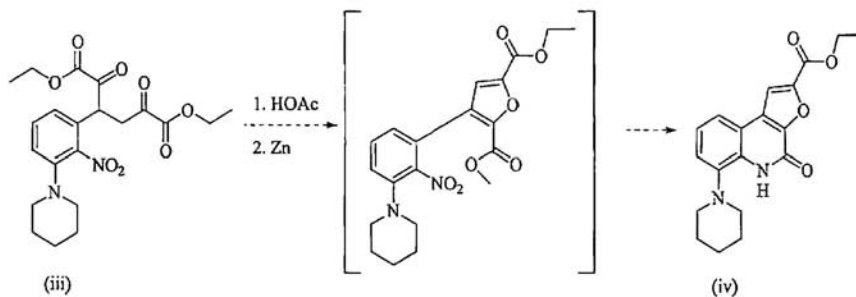
【0107】

THF中の3-(2-ニトロ-3-ピペリジン-1-イル-フェニル)-2-オキソプロピオン酸エチルエステル(i i)の溶液を、0 でカリウムエトキシド(「K O E t」)(1等量)、次いでピルビン酸プロモエチル(1.05等量)で処理する。反応を90分にわたって室温に温ませる。反応を水およびエーテルで希釈し、分配し、そして水層をエーテルで洗浄する。合わせた有機層をM g S O₄で乾燥し、濾過しかつ濃縮する。クロマトグラフィーが3-(2-ニトロ-3-ピペリジン-1-イル-フェニル)-2,5-ジオキソ-ヘキサン二酸ジエチルエステル(i i i)を生じる。

【0108】

【化23】

20



【0109】

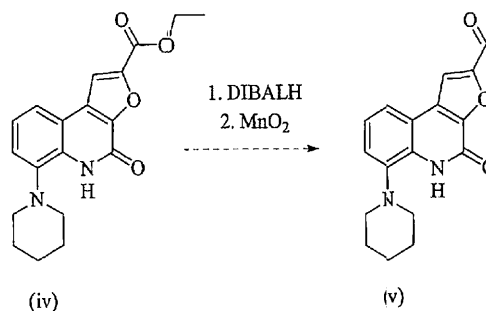
30

THF中の3-(2-ニトロ-3-ピペリジン-1-イル-フェニル)-2,5-ジオキソ-ヘキサン二酸ジエチルエステル(i i i)の溶液を酢酸(「H O A c」)で処理し、そして室温で4時間攪拌する。反応を亜鉛粉末(10等量)で処理しそして追加の2時間攪拌する。反応をD C M、半飽和塩水で希釈しそして分配する。有機層を飽和水性N a H C O₃で洗浄し、M g S O₄で乾燥し、濾過しかつ濃縮する。クロマトグラフィーが4-オキソ-6-ピペリジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-フロ[2,3-c]キノリン-2-カルボン酸エチルエステル(i v)を生じる。

【0110】

【化24】

40



【0111】

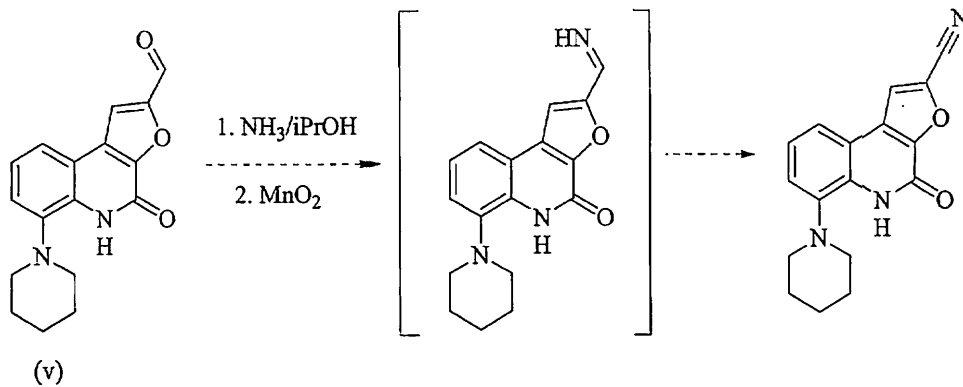
0 のD C M中の4-オキソ-6-ピペリジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-フロ[

50

2, 3 - c]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (i v) の溶液を水素化ジイソブチルアルミニウム (「 D I B A L - H 」) で処理し、そして室温に温ませる。反応を酒石酸ナトリウムカリウムの飽和溶液でクエンチしかつ分配する。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過しかつ二酸化マンガン (「 MnO_2 」) で処理する。室温で 16 時間攪拌した後、反応を濾過しかつ濃縮して、4 - オキソ - 6 - ピペリジン - 1 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c]キノリン - 2 - カルブアルデヒド (v) を生じる。

【 0 1 1 2 】

【 化 2 5 】



10

【 0 1 1 3 】

イソプロパノール (「 i P r O H 」) 中の 4 - オキソ - 6 - ピペリジン - 1 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c]キノリン - 2 - カルブアルデヒド (v) の溶液を室温でアンモニアガスで処理する。90分後に反応を MnO_2 で処理しかつ追加の 16 時間攪拌する。反応を濾過しかつセライト上で蒸発させる。シリカゲルでのクロマトグラフィーが 4 - オキソ - 6 - ピペリジン - 1 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c]キノリン - 2 - カルボニトリルを提供する。

20

I V . 結果

自己リン酸化、蛍光偏光競合イムノアッセイを使用して、式 I および I I の選択された化合物により表される c - f m s 阻害の効力を測定した。該アッセイは黒色 96 ウェルマイクロプレート (L J L B i o S y s t e m s) 中で実施した。使用したアッセイ緩衝液は 100 m M H E P E S、p H 7.5、1 m M D T T、0.01% (v / v) T w e e n - 20 であった。化合物は 4% D M S O を含有するアッセイ緩衝液でアッセイ直前に希釈した。各ウェルに 5 μ L の化合物を添加し、次いでアッセイ緩衝液中 33 n M の c - f m s (3 D P) および 16.7 m M $MgCl_2$ (S i g m a) を含有する混合物 3 μ L を添加した。アッセイ緩衝液中 5 m M A T P (S i g m a) 2 μ L を添加することによりキナーゼ反応を開始した。アッセイでの最終濃度は、10 n M c - f m s、1 m M A T P、5 m M $MgCl_2$ 、2% D M S O であった。対照反応を各プレート中で行った。すなわち、陽性および陰性対照ウェルではアッセイ緩衝液 (D M S O 中 4% とした) を化合物の代わりに用い；加えて、陽性対照は 1.2 μ L の 50 m M E D T A を受領した。

30

40

【 0 1 1 4 】

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の終了時に、反応を 1.2 μ L の 50 m M E D T A でクエンチした (E D T A はこの点で陽性対照ウェルに添加しなかった；上を参照されたい)。5 分のインキュベーション後に、各ウェルは、それぞれ 10 倍希釈抗ホスホチロシン抗体、10 倍希釈 P T K 緑色トレーサー (g r e e n t r a c e r) (ボルテックス攪拌)、F P 希釈緩衝液 (全部 P a n V e r a から、カタログ番号 P 2 8 3 7) の 1 : 1 : 3 混合物 10 μ L を受領した。プレートを反転させ (c o n v e r t)、室温で 30 分間インキュベートし、そして蛍光偏光を A n a l y s t で読取った。該装置の設定は：485 nm 励起フィルター；530 nm 測定フィルター；Z 高さ：ウェル中央；G 係数：0.93 であった。これらの条件下で、陽性および陽

50

性対照の蛍光偏光値はそれぞれおよそ300および150であり、そしてc - f m s反応の100%および0%阻害を定義するのに使用した。報告されたIC₅₀値は3回の独立した測定の平均である。

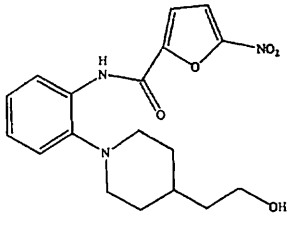
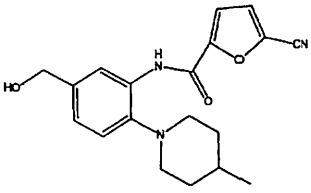
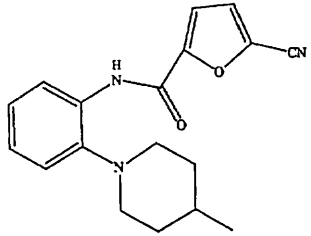
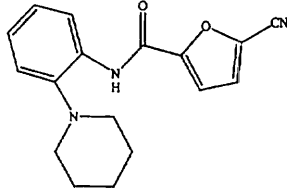
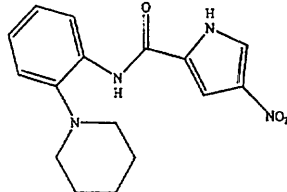
【0115】

表1は本発明の式IおよびIIの代表的化合物を列挙する。

【0116】

【表 1】

表1

化合物	IC ₅₀ (μ M)	% 阻害 (10 μ Mで)
	A	100
	A	100
	A	97
	A	99
	A	99

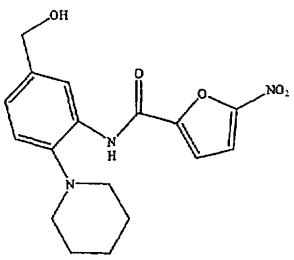
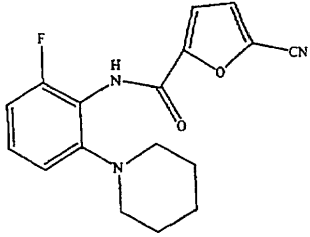
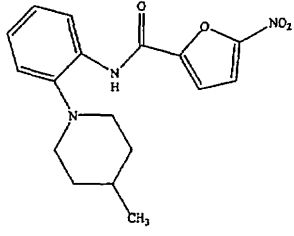
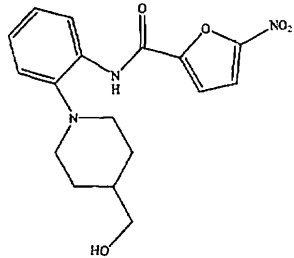
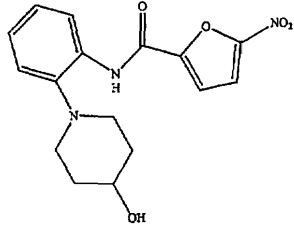
10

20

30

40

【表 2】

	A	100
	B	61
	A	92
	A	100
	A	98

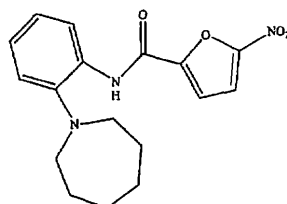
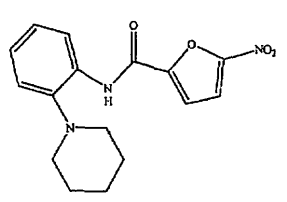
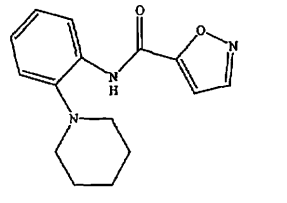
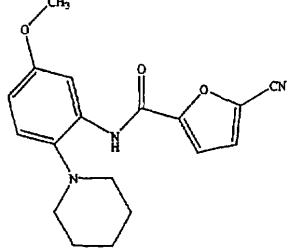
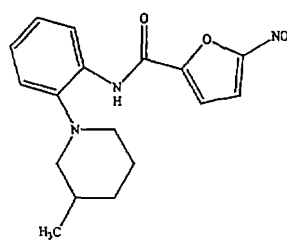
10

20

30

40

【表 3】

	A	100
	A	91
	A	89
	A	99*
	A	96

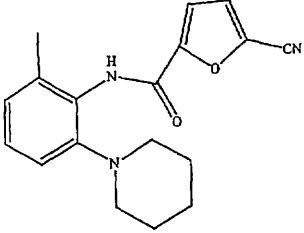
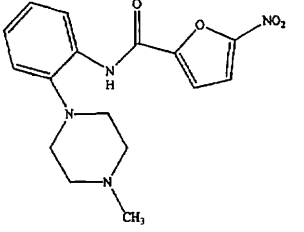
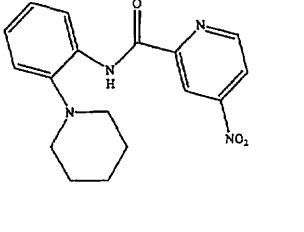
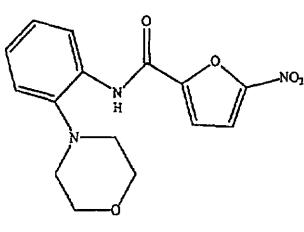
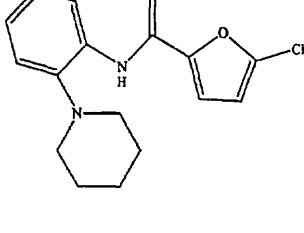
10

20

30

40

【表 4】

	B	50
	A	100
	B	90
	B	89
	B	88

10

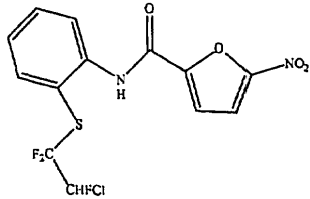
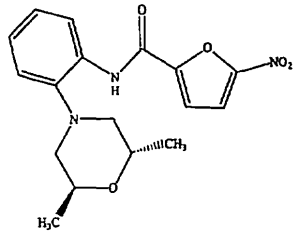
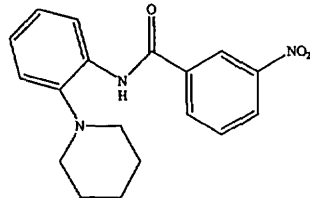
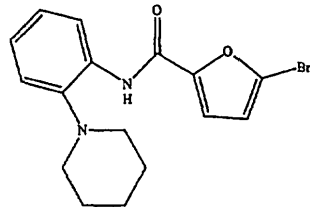
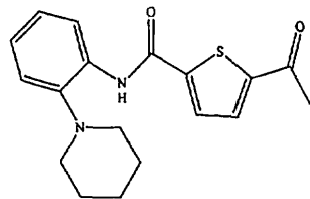
20

30

40

【 0 1 2 0 】

【表 5】

	B	87
	B	80
	B	77
	B	68
	B	60

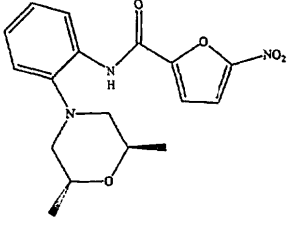
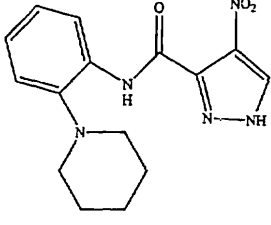
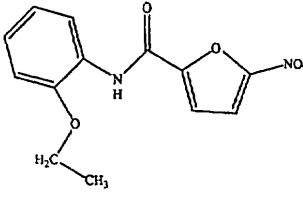
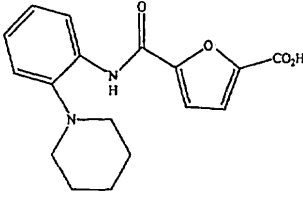
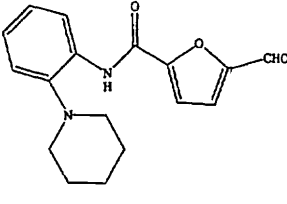
10

20

30

40

【表 6】

	B	72
	B	61
	B	56
	B	24
	B	86

10

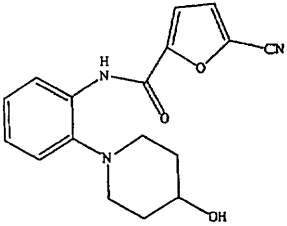
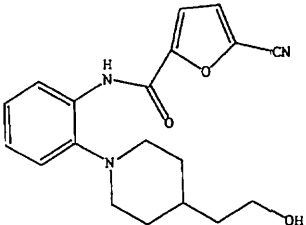
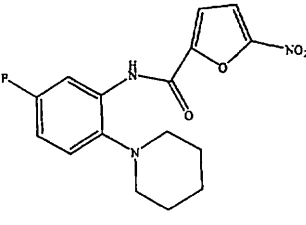
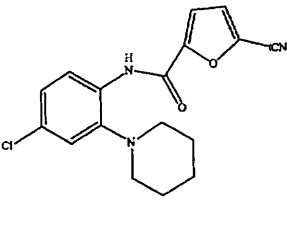
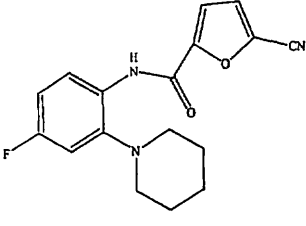
20

30

40

【 0 1 2 2 】

【表 7】

	B	90*
	A	97*
	A	ND
	A	90*
	A	94*

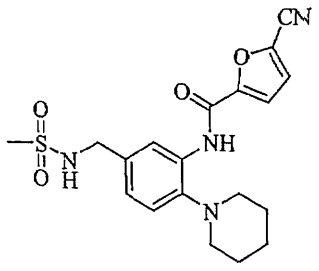
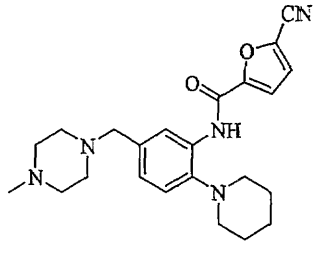
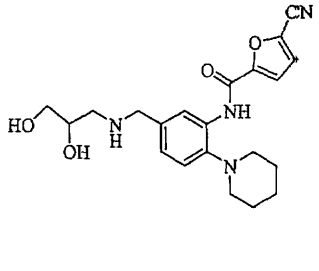
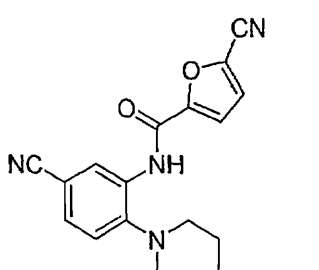
10

20

30

40

【表 8】

	A	100*
	A	94*
	A	93*
	A	95*

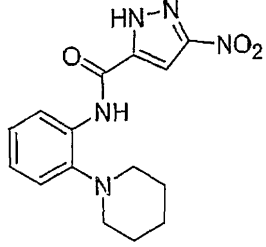
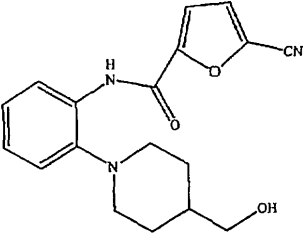
10

20

30

40

【表 9】

	B	50*
	A	93*

A: <math><1 \mu\text{M}</math>

B: >1 μM * = 2 μM での阻害%

ND: 未測定

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月27日(2007.3.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

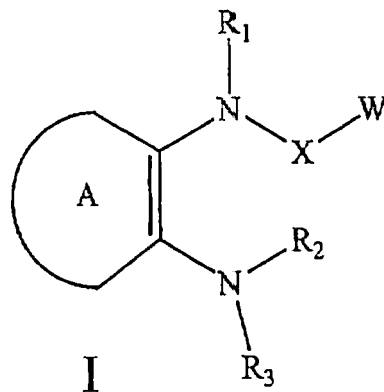
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



〔式中〕

Aはそれぞれ、-C₁₋₆アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、-CF₃、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、-OCF₃、-OCO-アルキル、-COR_a、-

10

20

CN、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；またはN、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、5ないし7員の単若しくは8ないし10員の二環性の芳香族複素環であり；

R_1 は $-H$ 、アリーール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であり；

Xは $-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$ であり；

R_2 および R_3 は、独立に $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$

であるか；または

R_2 および R_3 は結合された窒素と一緒に、

$-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリーール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、N、O若しくはSから選択される1から3個までのヘテロ原子を含有する5ないし7員の複素環若しくは芳香族複素環を形成し；そして

Wはそれぞれ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_aR_b$ 、 $-NH(SO_2R_a)$ 、 $-NO_2$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；またはN、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリーール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、5ないし6員の単若しくは8ないし10員の二環性の複素環若しくは芳香族複素環であり、かつ、

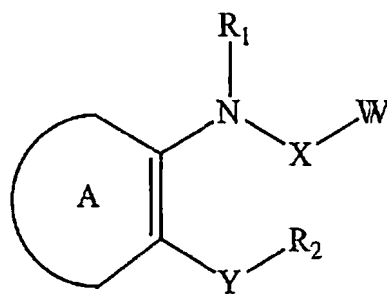
R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリーールである]

の化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

式II：

【化 2】



II

[式中

Aはそれぞれ、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；またはN、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホンアミドアルキル、グアジニノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、5ないし7員の単若しくは8ないし10員の二環性の芳香族複素環であり；

R_1 は $-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ であり；

Xは $-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CON(R_a)-$ 、 $-CS(NR_a)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CR_aR_b-$ であり；

Yは $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 若しくは直接結合であり；

R_2 はそれぞれ、1個若しくはそれ以上のハロゲンで場合によっては置換されうる、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリールであり；そして

Wはそれぞれ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_aR_b$ 、 $-NHCO_2R_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上で場合によっては置換されうる、フェニル、ナフチルもしくはピフェニル；またはN、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、5ないし6員の単若しくは8ないし10員の二環性の複素環若しくは

芳香族複素環であり、かつ、

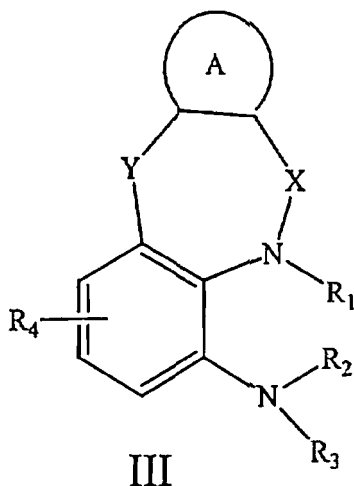
R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラ
ルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである]

の化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容でき
る塩。

【請求項3】

式III:

【化3】



[式中

AはN、O若しくはSから選択される1から4個までのヘテロ原子を有しかつ $-C_{1-6}$ アル
キル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、スルホン
アミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$
、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリール
アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -
アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$
 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で
場合によっては置換されうる、5ないし6員の芳香族複素環であり；

Xは $-CO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-CS-$ であり；

Yは直接結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$
 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NR_aCH_2-$ 、 $-CH_2NR_a-$
 $-CONR_a$ 若しくは $-NR_aCO-$ であり；

R_1 は $-H$ 、アリール、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2$
 R_a 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ であり；

R_2 および R_3 は、独立に $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシ
クリル、ヘテロアリール、 $-COR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-S$
 O_2R_a 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ であるか；または

R_2 および R_3 は、結合された窒素と一緒に、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノア
ルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロ
キシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ
、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ
、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N$
 $(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ で場合によ
っては置換されうる、N、O若しくはSから選択される1から3個までのヘテロ原子を
含有する5ないし7員の複素環若しくは芳香族複素環を形成し、そして

R_4 は $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキ
シアルキル、スルホンアミドアルキル、グアニジノアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン

、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の1種若しくはそれ以上であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである]

の化合物、またはそれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

Aがフェニルであり；

R_1 が $-H$ であり；そして

R_2 および R_3 が、結合された窒素と一緒にあって、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の場合によっては置換されうる、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン若しくはイミダゾリン環を形成し、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Wが、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の場合によっては置換されうる、フェニル、フラン、チオフエン、イソキサゾール、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン若しくはトリアジン環であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである、

請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

Aがフェニルであり；

R_1 が $-H$ であり；そして

Wが、 $-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCO$ -アルキル、 $-OCO$ -アルキルアミノ、 $-OCO$ -アルキルアミド、 $-COR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-N(R_a)COR_b$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_3R_a$ 若しくは $-SO_2NR_aR_b$ の場合によっては置換されうる、フェニル、フラン、チオフエン、イソキサゾール、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン若しくはトリアジン環であり、かつ、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 が - H であり ; そして

R_2 および R_3 が、結合された窒素と一緒にあって、- C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ、- CF_3 、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、- OCF_3 、- OCO - アルキル、- OCO - アルキルアミノ、- OCO - アルキルアミド、- COR_a 、- CN 、- $COOR_a$ 、- $CONR_aR_b$ 、- $N(R_a)COR_b$ 、- NO_2 、- SO_2R_a 、- SO_3R_a 若しくは $SO_2NR_aR_b$ で場合によっては置換されうる、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン若しくはイミダゾリン環を形成し、

R_a および R_b は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル若しくはヘテロアリールである、

請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 4 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - クロロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (trans - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 3 - ニトロ - N - (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - ベンズアミド ;
- 5 - プロモ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - アセチル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (cis - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 4 - ニトロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - ホルミル - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルカルバモイル) - フラン - 2 - カルボン酸 ;
- イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド ;

) - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル] - アミド ;
5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (4 - クロロ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (5 - シアノ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;
5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 { 5 - [(2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルアミノ) - メチル] - 2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル } - アミド ;
5 - ニトロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミド ;

の 1 種である、請求項 1 に記載の化合物 ; またはその製薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - クロロ - 1 , 1 , 2 - トリフルオロ - エチルスルファニル) - フェニル] - アミド ;
5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボン酸 (2 - エトキシフェニル) - アミドの 1 種である、請求項 2 に記載の化合物 ; またはその製薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 つに記載の化合物および製薬学的に許容できる担体を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物のタンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害用製薬学的製剤の製造における使用。

【請求項 12】

タンパク質チロシンキナーゼが c - f m s である、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物の哺乳動物における炎症の治療用製薬学的製剤の製造における使用。

【請求項 14】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物の哺乳動物における癌の治療用医薬製剤の製造における使用。

【請求項 15】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物の哺乳動物における心血管系疾患の治療用製薬学的製剤の製造における使用。

【請求項 16】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物の哺乳動物における糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病、腫瘍関連の血管新生、再狭窄、統合失調症若しくはアルツハイマー痴呆の治療用製薬学的製剤の製造における使用。

【請求項 17】

製薬学的に許容できる担体、および約 0 . 5 m g から約 1 0 g までの請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物を含んでなる製薬学的投薬形態物。

【請求項 18】

非経口若しくは経口投与に適合されている、請求項 17 に記載の投薬形態物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PC/US2004/012729
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D307/72 C07D307/68 C07D261/18 C07D213/81 C07D295/14 C07D231/16 C07D405/12 C07D207/42 C07D401/12 C07D207/34 C07D491/04 A61K31/55 A61P35/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002307086 Order Numbers: t0370-0639, t0369-0732. & "Ambinter Stock Screening Collection" 1 January 2004 (2004-01-01), AMBINTER, 46 QUAI LOIUS BLERLOT, F-75016 PARIS, FRANCE	1, 4, 5
P, X	----- WO 03/103648 A (MUTO SUSUMU; ITAI AKIKO (JP); INST OF MEDICINAL MOLECULAR DE (JP)) 18 December 2003 (2003-12-18) Abstract; examples e.g. pages 103-104, examples 126 and 127, page 129, example 378. -/--	1, 4, 5
P, X	----- WO 03/103648 A (MUTO SUSUMU; ITAI AKIKO (JP); INST OF MEDICINAL MOLECULAR DE (JP)) 18 December 2003 (2003-12-18) Abstract; examples e.g. pages 103-104, examples 126 and 127, page 129, example 378. -/--	1, 10-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 November 2004		09/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, T

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC/US2004/012729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002307087 retrieved from STN Database accession no. 140:27850 Abstract; and RN's 439144-91-9, 634185-05-0, 634185-10-7, 634185-14-1.	
P,X	WO 03/103658 A (MUTO SUSUMU; ITAI AKIKO (JP); INST OF MEDICINAL MOLECULAR DE (JP)) 18 December 2003 (2003-12-18) Abstract; examples e.g. pages 105-106, examples 126 and 127, page 131, example 378. -& DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002307891 retrieved from STN Database accession no. 140:42204 Abstract; and RN's 439144-91-9, 634185-05-0, 634185-10-7, 634185-14-1.	1,10-18
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002307088 Order Number CHS2296111. & "ChemStar Product List" 24 April 2003 (2003-04-24), CHEMSTAR, LTD. , LENINGRADSKII PROSPEKT 47, OFFICE 465, MOSKOW, 125167, RUSSIA	1,4,5,8
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002307089 Database Accession No. 290139 (BRN). & CHEM. BER., vol. 24, 1891, page 2101,	1,4,5
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002307090 Database Accession Nos. 1012247, 1257241, 1319746, 1322924 (BRN's). & J. CHEM. SOC., 1963, pages 4666-4669,	1,4,5
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002307091 Database Accession Nos. 551856, 578613, 1257241, 1322924, 1324197 (BRN's).	1,4,5

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/012729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>& J. CHEM. SOC., 1964, page 2609,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307092 Database Accession Nos. 1601543, 2983204, 2983987 (BRN's).</p> <p>& J. CHEM. SOC. C, 1969, pages 1444-1448,</p>	1,4,5
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307093 Database Accession Nos. 702242, 705174, 715898 (BRN's).</p> <p>& JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., vol. 699, 1966, page 88,</p>	1
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307094 Database Accession Nos. 1261414, 1662045 (BRN's).</p> <p>& J. CHEM. SOC. B, 1971, page 696,</p>	1
X	<p>US 4 172 947 A (LUBER EDWARD J JR ET AL) 30 October 1979 (1979-10-30) Table II, Nos. 34-63, 190, and 117; table IV, Nos. 69-192.</p>	1
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307095 Database Accession Nos. 5608933, 5609095 (BRN's).</p> <p>& CHEM. PHARM. BULL., vol. 31, no. 9, 1983, pages 3160-3167,</p>	1
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307096 Database Accession No. 5966001 (BRN).</p> <p>& CHEM. PHARM. BULL., vol. 36, no. 9, 1988, pages 3248-3252,</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC/US2004/012729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MELIK-ORGANDZHANYAN, R. G. ET AL.: "New Method for the Synthesis of Polyfunctional 5-Aminopyrimidines" CHEM. HETEROCYCL. COMPD. ENGL. TRANSL., 1983, pages 100-102, XP009040286 Page 101, compounds VII a-f; and page 101, last paragraph.	1,10-12, 14,17,18
X	YOSHINO, H. ET AL.: "Novel Sulfonamides as Potential, Systematically Active Antitumor Agents" J. MED. CHEM., vol. 35, 1992, pages 2496-2497, XP002307083 Page 2497, table I, compounds 1-3 and 6.	1
X	HODSON, S. J. ET AL.: "Alpha1-Adrenoceptor Activation: A Comparison of 4-(Anilinoethyl)imidazoles and 4-(Phenoxyethyl)imidazoles to Related 2-Imidazolines" BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 12, 2002, pages 3449-3452, XP002307084 Page 3450, compounds 6, 8, 22.	1,2,4-6, 10,17,18
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002307097 Database Accession Nos. 282633, 402265, 403511 (BRN's). & HELV. CHIM. ACTA, vol. 61, 1978, page 2887,	1,2,6
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002307098 Database Accession Nos. 6972518, 6973696, 6974212, 6975313, 6975875 (BRN's). & FARMACO ED. SCI., vol. 42, no. 3, 1987, pages 231-236,	2,6
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002307099 Database Accession Nos. 1112966, 1378557, 1384830, 2732875, 2743259, 2743836, 2746021, 2752729, 2755871, 2774906 (BRN's). & BULL. SOC. CHIM. FR., 1973, pages 3017-3018,	2,6
	----- -/-	

2

Form PGT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/012729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307100 Database Accession Nos. 4875002, 4878430, 4878634, 4880771, 4881664, 4884524 (BRN's). & J. MED. CHEM., vol. 35, no. 5, 1992, pages 804-807, -----	2,6,10, 17,18
X	DE 26 35 818 A (IHARA CHEMICAL IND CO; KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO) 17 November 1977 (1977-11-17) Pages 24 and 26: "Verbindung Nr. 1, 4, 7, 19". -----	2,6
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307101 Database Accession No. 177103 (BRN). & ARH. CHEM., vol. 27, 1955, page 33, -----	2,6
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307102 Database Accession Nos. 28308, 252444 (BRN's). & PROC.-INDIAN ACAD. SCI. SECT. A, vol. 38, 1953, page 58, -----	2,6
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307103 Database Accession Nos. 22169, 3751528 (BRN's). & J. AM. CHEM. SOC., vol. 40, 1980, page 566, -----	2,6
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02307104 Database Accession Nos. 197306, 3795001 (BRN's). & GAZZ. CHIM. ITAL., vol. 80, 1950, page 456, -----	2,6
	-/--	

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC/US2004/012729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 193 246 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 3 April 2002 (2002-04-03) Abstract; page 3, paragraphs '0003!-'0005!; page 11, paragraphs '0041!, '0042!; claims; and e.g. compounds 145-147.	2,10-18
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002307105 retrieved from STN Order Number 2022-2088. & "Interchim Intermediates" 9 July 2002 (2002-07-09), INTERCHIM, 213 AVENUE KENNEDY, BP 1140, MONTLUCON, CEDEX, 03103, FRANCE	2,6,9
X	KLUNDER, J. M. ET AL.: "Novel Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. 2. Tricyclic Pyridobenzoxazepinones and Dibenzoxazepinones." J. MED. CHEM., vol. 35, 1992, pages 1887-1897, XP002307085 Page 1890, compound XXVI, page 1893, compounds 64, 75, 79.	3,10,17, 18
X	WO 00/62778 A (BRISTOL MYERS SQUIBB CO) 26 October 2000 (2000-10-26) Abstract; claims, e.g. claim 1, formula (I) with R4 = H, R5 = R6 = Z1 substituted aryl, Z1 = -OZ6, -SZ6, -Z4 NZ7Z8, Z4 = bond, NZ7Z8 = 3-8-membered ring; page 89, example 141, page 115, example 255.	1,2,4-18
A	WO 95/19169 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ; BIOSIGNAL LTD (HU); YISSUM RES DEV CO (IL);) 20 July 1995 (1995-07-20) Abstract; page 15, "group 1 compounds".	1-18
A	TRAXLER P: "TYROSINE KINASE INHIBITORS IN CANCER TREATMENT (PART II)" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 12, 1998, pages 1599-1625, XP001183544 ISSN: 1354-3776 Page 1601, compound 80 (CGP57148), compound 89 (SU101); pages 1617-1618, chapter 8 (SU101).	1-18

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC 04/012729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHOWALTER ET AL: "Tyrosine Kinase Inhibitors. 16. 6,5,6-Tricyclic Benzothieno'3,2-d!pyrimidines and Pyrimido'5,4-b!- and -'4,5-b!indoles as Potent Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, 1999, pages 5464-5474, XP002210181 ISSN: 0022-2623 The whole document. -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/012729

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 11-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC17/US2004/012729

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03103648	A	18-12-2003	WO 03103648 A1	18-12-2003
WO 03103658	A	18-12-2003	WO 03103658 A1	18-12-2003
US 4172947	A	30-10-1979	AU 521807 B2	29-04-1982
			AU 3233178 A	19-07-1979
			BE 862608 A1	03-07-1978
			CA 1149385 A1	05-07-1983
			CA 1164877 A2	03-04-1984
			CH 636102 A5	13-05-1983
			CH 640229 A5	30-12-1983
			CS 200232 B2	29-08-1980
			DE 2800480 A1	13-07-1978
			DE 2858766 C2	05-04-1990
			DK 4278 A ,B,	08-07-1978
			FI 780023 A ,B,	08-07-1978
			FI 821308 A ,B,	14-04-1982
			FR 2376858 A1	04-08-1978
			GB 1579498 A	19-11-1980
			GB 1579499 A	19-11-1980
			GR 73168 A1	14-02-1984
			IE 46191 B1	23-03-1983
			IE 46192 B1	23-03-1983
			JP 1030825 B	22-06-1989
			JP 1545999 C	28-02-1990
			JP 61171470 A	02-08-1986
			JP 1450207 C	11-07-1988
			JP 53087398 A	01-08-1978
			JP 62059110 B	09-12-1987
			LU 78813 A1	18-09-1978
			NL 7800114 A	11-07-1978
			SE 436359 B	03-12-1984
			SE 7800138 A	08-07-1978
			SE 460477 B	16-10-1989
			SE 8300945 A	21-02-1983
			US 4225724 A	30-09-1980
			US 4236015 A	25-11-1980
			US 4229452 A	21-10-1980
			US 4198508 A	15-04-1980
			US 4191766 A	04-03-1980
			US 4191767 A	04-03-1980
			US 4160097 A	03-07-1979
			US 4200750 A	29-04-1980
			US 4197403 A	08-04-1980
			YU 2178 A1	30-04-1990
			ZA 7800027 A	31-01-1979
DE 2635818	A	17-11-1977	JP 1114381 C	29-09-1982
			JP 52133939 A	09-11-1977
			JP 57007630 B	12-02-1982
			BR 7606503 A	21-03-1978
			CA 1076600 A1	29-04-1980
			CH 619925 A5	31-10-1980
			DD 126514 A5	20-07-1977
			DE 2635818 A1	17-11-1977
			DK 383476 A ,B,	31-10-1977
			ES 450949 A1	16-09-1977
			FR 2349570 A1	25-11-1977

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC 17 US2004/012729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE 2635818	A	GB 1508947 A	26-04-1978	
		IT 1065711 B	04-03-1985	
		SU 755194 A3	07-08-1980	
EP 1193246	A	03-04-2002	AU 757680 B2	27-02-2003
			AU 5572600 A	22-01-2001
			CA 2376553 A1	11-01-2001
			EP 1193246 A1	03-04-2002
			US 6720424 B1	13-04-2004
			CN 1371357 T	25-09-2002
			WO 0102344 A1	11-01-2001
			JP 2001072653 A	21-03-2001
			WO 0062778	A
BR 0009721 A	13-02-2002			
CA 2366932 A1	26-10-2000			
CN 1348370 T	08-05-2002			
CZ 20013677 A3	12-06-2002			
EP 1169038 A1	09-01-2002			
HU 0202708 A2	28-12-2002			
ID 30460 A	06-12-2001			
JP 2002542193 T	10-12-2002			
NO 20014970 A	10-12-2001			
NZ 513639 A	27-02-2004			
PL 351126 A1	24-03-2003			
TR 200102969 T2	21-08-2002			
WO 0062778 A1	26-10-2000			
US 2004024208 A1	05-02-2004			
US 2004077875 A1	22-04-2004			
US 2004073026 A1	15-04-2004			
US 2004054186 A1	18-03-2004			
US 6596746 B1	22-07-2003			
ZA 200107204 A	02-12-2002			
WO 9519169	A	20-07-1995	US 5700823 A	23-12-1997
			AT 192925 T	15-06-2000
			AU 690958 B2	07-05-1998
			AU 1563395 A	01-08-1995
			AU 718272 B2	13-04-2000
			AU 7883298 A	08-10-1998
			CA 2180658 A1	20-07-1995
			CN 1128496 A ,B	07-08-1996
			DE 69517054 D1	21-06-2000
			DE 69517054 T2	18-01-2001
			DK 804191 T3	25-09-2000
			EP 0804191 A1	05-11-1997
			EP 1000617 A2	17-05-2000
			ES 2149966 T3	16-11-2000
			GR 3034215 T3	29-12-2000
			IL 112277 A	28-03-2004
			PT 804191 T	31-10-2000
			WO 9519169 A2	20-07-1995
			US 5990141 A	23-11-1999
			US 5610173 A	11-03-1997
US 5932602 A	03-08-1999			
US 5700822 A	23-12-1997			
US 5958959 A	28-09-1999			
US 6335356 B1	01-01-2002			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/012729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9519169	A	US 5783592 A	21-07-1998

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C 0 7 D 213/81	4 C 0 6 3
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	4 C 0 6 9
C 0 7 D 333/40	(2006.01)	C 0 7 D 333/40	4 C 0 8 6
C 0 7 D 231/14	(2006.01)	C 0 7 D 231/14	
C 0 7 D 307/71	(2006.01)	C 0 7 D 307/71	
C 0 7 D 231/16	(2006.01)	C 0 7 D 231/16	
C 0 7 D 491/048	(2006.01)	C 0 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/345	(2006.01)	A 6 1 K 31/345	
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/4741	(2006.01)	A 6 1 K 31/4741	
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 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
		A 6 1 P 25/28	

(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, 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 ベインダー, ナンド
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 2 4 ケンドールパーク・ジヤードブルーバード 7
- (72) 発明者 ブラント, ベンジャミン・エム
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 9 0 4 ハイランドパーク・ローレンスアベニュー 9 7
- (72) 発明者 チヤダ, ナレシユ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 0 4 5 モンビル・ティンバーロード 3
- (72) 発明者 パッチ, レイモンド・ジエイ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 7 ヤードリー・ピナクルサークル 1 5 7
- (72) 発明者 アスガリ, ダブード
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 3 6 ペインズボロ・クエイルリツジドライブ 1 2 0 8
- (72) 発明者 ジョージアデイス, タシアーチス
アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 2 0 2 インディアナポリス・バーンヒルドライブ 6 3 5

Fターム(参考) 4C023 HA02

4C037 MA03 NA04

4C050 AA01 AA07 BB07 CC16 DD10 EE01 FF03 GG03 HH04

4C055 AA01 BA02 BA58 BB10 CA01 DA51

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA01 FB18 FC01

4C063 AA01 BB09 CC75 DD10 DD54 EE01

4C069 AC07 BC02 BD06

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC31 BC36 BC50 BC67 BC73 CB22

GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA52 MA55 NA14

ZA16 ZA18 ZA36 ZA81 ZA89 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC35