

(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2009-533362

(P2009-533362A)

(43) 公表日 平成21年9月17日(2009.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C07D 401/12 CSP	4C063
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A61K 31/4439	4C084
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	4C086
<b>A61P 17/04 (2006.01)</b>	A61P 17/04	
<b>A61P 19/02 (2006.01)</b>	A61P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 161 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-504594 (P2009-504594)  
 (86) (22) 出願日 平成19年3月26日 (2007.3.26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月10日 (2008.12.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/002647  
 (87) 国際公開番号 WO2007/115670  
 (87) 国際公開日 平成19年10月18日 (2007.10.18)  
 (31) 優先権主張番号 06007695.7  
 (32) 優先日 平成18年4月12日 (2006.4.12)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

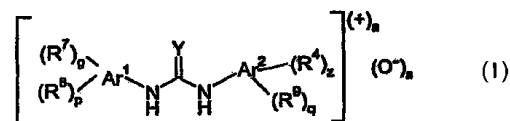
(71) 出願人 591032596  
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ  
 ト ベシュレンクテル ハフツング  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschrae  
 nkter Haftung  
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ  
 ルムシュタット フランクフルター シュ  
 トラーセ 250  
 Frankfurter Str. 25  
 0, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany  
 (74) 代理人 100123788  
 弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ媒介性疾患を治療するための複素環式置換ビスアリアル尿素のN-オキシド

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)の複素環式置換N-オキシド、1種または複数のキナーゼの阻害剤としての式Iの化合物の使用、医薬組成物を製造するための式(I)の化合物の使用、および前記医薬組成物を患者に投与することを含む治療方法に関する。

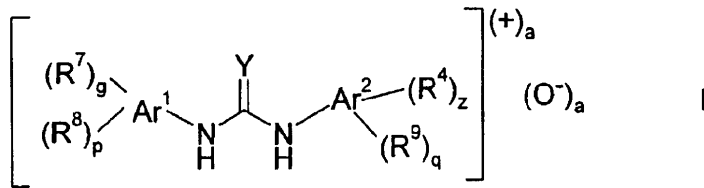


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の N - オキシド、ならびにそれらの薬学的に許容できる誘導体、塩、溶媒和物および互変異性体：

## 【化 1】



10

(式中、

$\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ は、相互に独立に、5 から 14 個の炭素原子を含む不飽和または芳香族環状炭化水素、ならびに 2 から 10 個の炭素原子と、N、O および S から独立に選択される 1 種または複数のヘテロ原子、好ましくは 1 から 5 個のヘテロ原子とを含有する不飽和または芳香族複素環残基から選択され、

$R^4$ は、式  $(X - \text{Ar}^3) - (R^{10})_r$  の残基から独立に選択され、ここで、

$\text{Ar}^3$ は、 $\text{Ar}^1$  および / または  $\text{Ar}^2$  に関して示した意味から独立に選択され、

$r$  は、0、1 または 2 であり、

20

$R^{10}$ は、 $R^8$  および  $R^9$  に関して示した意味から独立に選択され、

$r$  は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

$z$  は、0、1、2、3、4 または 5 であり、

$R^7$ は、窒素原子を介して  $\text{Ar}^1$  に直接結合している窒素含有複素環部分であり、前記窒素含有複素環部分は、 $\text{Het}^1$ 、 $\text{Het}^2$  および  $\text{Het}^3$  から独立に選択され、ここで、

$\text{Het}^1$ は、1 から 4 個の窒素原子を含有し、O および S から選択される 1 個または 2 個の追加ヘテロ原子を含有していてもよい 5、6 または 7 個の環原子を含む不飽和または芳香族複素環残基であり、この場合、前記不飽和または芳香族複素環残基は、非置換であるか、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N - R^{14}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2$ 、 $A$ 、 $\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$  および  $\text{OOCR}^{15}$  からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、

30

$\text{Het}^2$ は、3 から 10 個の炭素原子、1 から 4 個の窒素原子を含み、O および S から選択される 1 または 2 個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和、不飽和または芳香族二環残基であり、この場合、前記二環残基は、非置換であるか、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N - R^{14}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$  および  $\text{OOCR}^{15}$  からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、

$\text{Het}^3$ は、2 から 6 個の炭素原子、1 から 4 個の窒素原子を含み、O および S から選択される 1 または 2 個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和単環残基であり、この場合、前記単環残基は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N - R^{14}$  からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$  および  $\text{OOCR}^{15}$  から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、

40

$R^8$  および  $R^9$  は、独立に、H、A、3 から 7 個の炭素原子を含むシクロアルキル、 $\text{Hal}$ 、 $\text{CH}_2\text{Hal}$ 、 $\text{CH}(\text{Hal})_2$ 、 $\text{C}(\text{Hal})_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)$

50

$n\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{CO}$   
 $\text{R}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{A}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}$   
 $\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}$   
 $(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{11}$ 、 $\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$   
 $-\text{OA}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{N}-\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}$   
 $\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{11})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)$   
 $)_n\text{N}(\text{R}^{11})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{R}^{13})\text{HCOOR}^{12}$ 、 $(\text{C}$   
 $\text{H}_2)_n\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{R}^{13})\text{HCOR}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{11})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}$   
 $\text{H}_2\text{COOR}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{11})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCOOR}^{13}$ 、  
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^{13}$ 、  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COOR}^{13})\text{COOR}^{14}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)$   
 $)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^{13})\text{COOR}^{14}$ 、 $(\text{CH}_2)$   
 $)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ 、 $(\text{C}$   
 $\text{H}_2)_n\text{CHR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^{13}\text{COOR}^{14}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^{13}\text{CH}_2\text{O}$   
 $\text{R}^{14}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OCN}(\text{CH}_2)_n\text{NCO}$ 、 $\text{Het}^9$ 、 $\text{OHet}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^{11})\text{Het}^9$ 、  
 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{Het}^9$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{Het}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^{11})(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{Het}^9$ 、 $(\text{C}$   
 $\text{R}^5\text{R}^6)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{OR}^{13}$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}(\text{C}$   
 $\text{R}^5\text{R}^6)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{R}^{13}$ 、 $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)$   
 $)_k\text{OR}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}(\text{CR}^5\text{R}^6)_k\text{OR}^{13}$ からなる群から選択され、ここで、

10

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ は、いずれの場合もそれぞれ相互に独立に、HおよびAから選択され、

20

$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ は、独立に、H、A、 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^7$ および $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^9$ からなる群  
 から選択されるか、あるいは $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ では、

$\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、5、6または7員の  
 複素環を形成し、これは、N、OおよびSから選択される1または2個の追加ヘテロ原子  
 を含有していてもよく、この場合、前記複素環残基は、A、 $\text{R}^{13}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ および $=\text{N}$   
 $-\text{R}^{14}$ から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ は、独立に、H、Hal、A、 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^8$ および $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^9$ か  
 らなる群から選択され、

Aは、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルコキ  
 シ、アルコキシアルキルおよび飽和ヘテロシクリルからなる群から、好ましくはアルキル  
 、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルコキシおよびアルコキ  
 シアルキルからなる群から選択され、

30

$\text{Ar}^7$ 、 $\text{Ar}^8$ は、相互に独立に、5から12個、好ましくは5から10個の炭素原子を  
 含む芳香族炭化水素残基であり、これは、A、Hal、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$   
 $^6$ 、 $\text{COOR}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2$   
 $\text{A}$ 、 $\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$ および $\text{OOCR}^{15}$ からなる群から選択され  
 る1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$\text{Het}^9$ は、好ましくは1から3個のヘテロ原子、さらに好ましくは1または2個のヘ  
 テロ原子を含有し、ここで、ヘテロ原子は好ましくはN、OおよびSから、さらに好まし  
 くはNおよびOから選択される飽和、不飽和または芳香族複素環残基であり、この場合、  
 前記複素環残基は、A、 $\text{R}^{13}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}-\text{R}^{14}$ 、Hal、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{OR}^{15}$   
 $^6$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、  
 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$ および $\text{OOCR}^{15}$ からなる群  
 から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

40

$\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ は、独立に、H、Aおよび $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^6$ からなる群から選択され、こ  
 こで、

$\text{Ar}^6$ は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、tert-ブチル、Hal、C  
 N、OH、 $\text{NH}_2$ および $\text{CF}_3$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換さ  
 れられていてもよい5または6員環の芳香族炭化水素であり、

$k$ 、 $n$ および $m$ は、相互に独立に、0、1、2、3、4または5であり、

50

Xは、結合を表すか、 $(CR^{11}R^{12})_h$ または $(CHR^{11})_h - Q - (CHR^{12})_i$ であり、ここで、

Qは、O、S、 $N - R^{15}$ 、 $(CHal)_j$ 、 $(O - CHR^{18})_j$ 、 $(CHR^{18} - O)_j$ 、 $CR^{18} = CR^{19}$ 、 $(O - CHR^{18}CHR^{19})_j$ 、 $(CHR^{18}CHR^{19} - O)_j$ 、 $C = O$ 、 $C = S$ 、 $C = NR^{15}$ 、 $CH(OR^{15})$ 、 $C(OR^{15})(OR^{20})$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R^{15})$ 、 $N(R^{15})C(=O)$ 、 $OC(=O)N(R^{15})$ 、 $N(R^{15})C(=O)O$ 、 $CH = N - O$ 、 $CH = N - NR^{15}$ 、 $OC(O)NR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)O$ 、 $S = O$ 、 $SO_2$ 、 $SO_2NR^{15}$ および $NR^{15}SO_2$ からなる群から選択され、ここで、

h、iは、相互に独立に、0、1、2、3、4、5または6であり、

jは、1、2、3、4、5または6であり、

Yは、O、S、 $NR^{21}$ 、 $C(R^{22}) - NO_2$ 、 $C(R^{22}) - CN$ および $C(CN)_2$ から選択され、ここで、

$R^{21}$ は、独立に、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ に関して示した意味から選択され、

$R^{22}$ は、独立に、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ に関して示した意味から選択され、

aは、1、2または3であり、

gは、1、2または3であり、

pは、0、1、2、3、4または5であり、

qは、0、1、2、3または4であり、

uは、0、1、2または3であり、

Halは、独立に、F、Cl、BrおよびIからなる群から選択される)。

#### 【請求項2】

$Ar^1$ は、独立に、5から12個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素、ならびに3から8個の炭素原子と、N、OおよびSから独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有する不飽和または芳香族複素環残基から選択され、

$Ar^2$ は、独立に、5から12個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素、ならびに2から8個の炭素原子と、N、OおよびSから独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有する不飽和または芳香族複素環残基から選択され、

$R^4$ は、式 $(Ar^3) - (R^{10})_r$ の残基から独立に選択され、ここで、

$Ar^3$ は、 $Ar^1$ および/または $Ar^2$ に関して示した意味から独立に選択され、さらに好ましくは5から14個の炭素原子を含有する非置換または置換の不飽和または芳香族環炭化水素；ならびに2から10個の炭素原子と、N、OおよびSから独立に選択される1個または複数のヘテロ原子とを含有する非置換または置換の不飽和または芳香族複素環残基から独立に選択され、

は、0、1または2であり、

$R^{10}$ は、 $R^8$ および $R^9$ に関して示した意味から独立に選択され、さらに好ましくは、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ および $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ からなる群から選択され、

rは、0、1、2、3、4または5であり；

zは、0、1、2、3、4または5、s0、1、2、3、4または5、さらに好ましくは0、1、2または3、特に1、2または3であり；

$R^7$ は、窒素原子を介して $Ar^1$ に直接結合している窒素含有複素環部分であり、前記窒素含有複素環部分は、 $Het^1$ 、 $Het^2$ および $Het^3$ から独立に選択され、ここで、

$Het^1$ は、1から4個の窒素原子を含有し、OおよびSから選択される1または2個の追加ヘテロ原子を含有していてもよい、5または6個の環原子を含む不飽和または芳香

10

20

30

40

50

族複素環残基であり、この場合、前記不飽和または芳香族複素環残基は、非置換であるか、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$ および $OOCR^{15}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されており、

$Het^2$ は、4から9個の炭素原子、1から4個の窒素原子を含み、 $O$ および $S$ から選択される1または2個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和、不飽和または芳香族二環残基であり、この場合、前記二環残基は、非置換であるか、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$ および $OOCR^{15}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されており、

$Het^3$ は、2から6個の炭素原子、1から4個の窒素原子を含み、 $O$ および $S$ から選択される1または2個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和単環残基であり、この場合、前記単環残基は、 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されており、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^8$ および $R^9$ は、独立に、 $H$ 、 $A$ 、3から7個の炭素原子を含むシクロアルキル、 $Hal$ 、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、 $C(Hal)_3$ 、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}COR^{13}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}SO_2A$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nSR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNHOA$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OCF_3$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nN(COOR^{13})COOR^{14}$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2COOR^{13})COOR^{14}$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nCHR^{13}COR^{14}$ 、 $(CH_2)_nCHR^{13}COOR^{14}$ および $(CH_2)_nCHR^{13}CH_2OR^{14}$ からなる群から選択され、かつ/または $Het^9$ 、 $OHet^9$ 、 $N(R^{11})Het^9$ 、 $(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $O(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $N(R^{11})(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CR^5R^6)_kOR^{13}$ 、 $O(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $O(CR^5R^6)_kR^{13}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kR^{13}$ 、 $O(CR^5R^6)_kOR^{13}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kOR^{13}$ からなる群から選択され、ここで、 $R^5$ および $R^6$ は、上記/下記で定義した通りであり、ここで、

$n$ および/または $k$ は、独立に、0、1、2、3または4、好ましくは0、1、2または3、さらに好ましくは0または2であり；

$X$ は、結合を表すか、 $(CR^{11}R^{12})_h$ または $(CHR^{11})_h-Q-(CHR^{12})_i$ であり、ここで、

$Q$ は、 $O$ 、 $S$ 、 $N-R^{15}$ 、 $(CHal)_j$ 、 $(O-CHR^{18})_j$ 、 $(CHR^{18}-O)_j$ 、 $CR^{18}=CR^{19}$ 、 $(O-CHR^{18}CHR^{19})_j$ 、 $(CHR^{18}CHR^{19}-O)_j$ 、 $C=O$ 、 $C=NR^{15}$ 、 $CH(OR^{15})$ 、 $C(OR^{15})(OR^{20})$ 、 $C(=O)N(R^{15})$ 、 $N(R^{15})C(=O)$ 、 $CH=N-NR^{15}$ 、 $S=O$ 、 $SO_2$ 、 $SO_2NR^{15}$ および $NR^{15}SO_2$ からなる群から選択され、ここで、

$h$ 、 $i$ は、相互に独立に、0、1、2、3、4、5または6、好ましくは0、1、2または3であり、

10

20

30

40

50

j は、1、2、3、4、5 または 6、好ましくは 1、2、3 または 4 であり、

q は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり、

g は、1 または 2、好ましくは 1 であり、

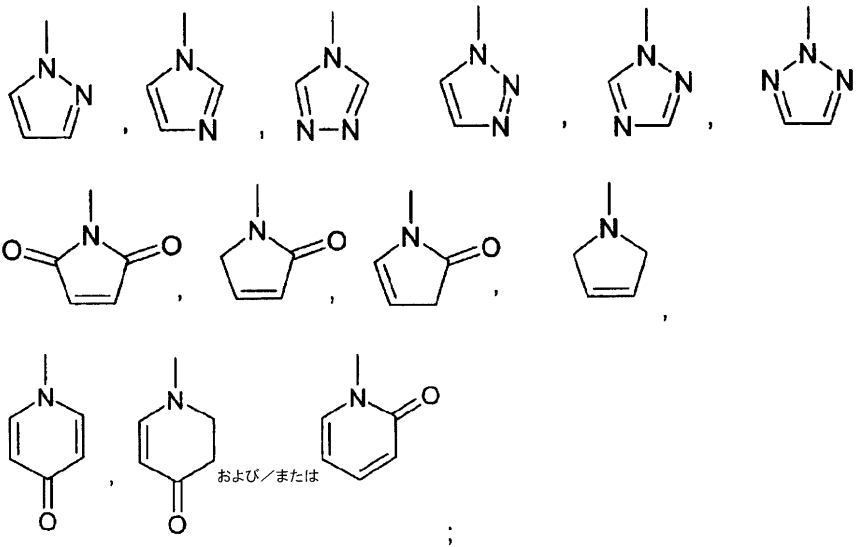
p は、1、2 または 3、好ましくは 1 または 2 である、

請求項 1 に記載の N - オキシド、ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、互変異性体および立体異性体。

【請求項 3】

H e t <sup>1</sup> が、

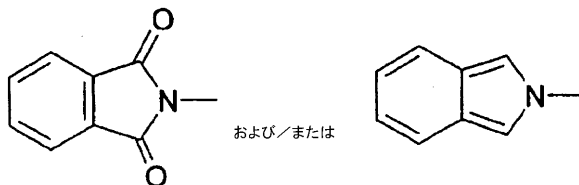
【化 2】



ならびに、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から選択される 1 から 4 個の置換基を含むこれらの誘導体から選択され、

H e t <sup>2</sup> が、

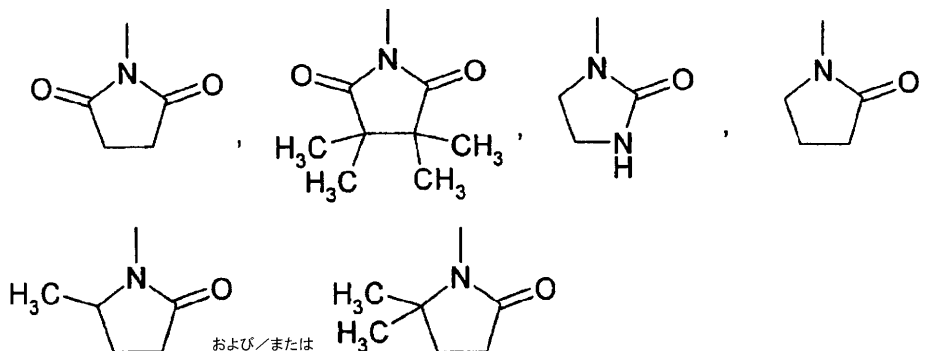
【化 3】



ならびに、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から選択される 1 から 4 個の置換基を含むこれらの誘導体から選択され、

H e t <sup>3</sup> が、

【化 4】

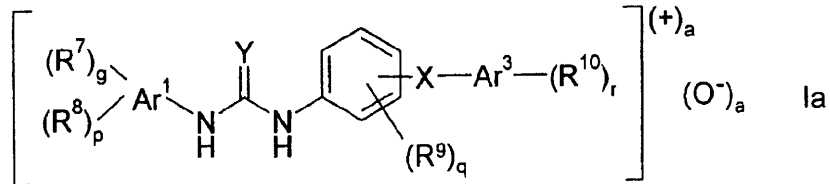


ならびに、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から選択される1から4個の置換基を含むこれらの誘導体から選択される、請求項1または2に記載のN-オキシド。

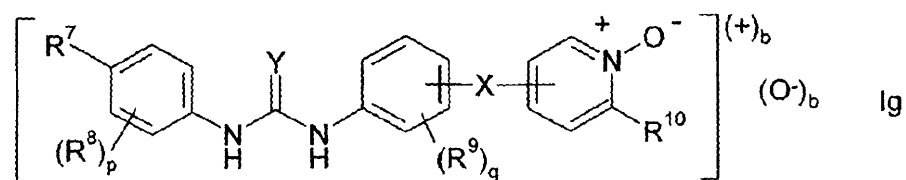
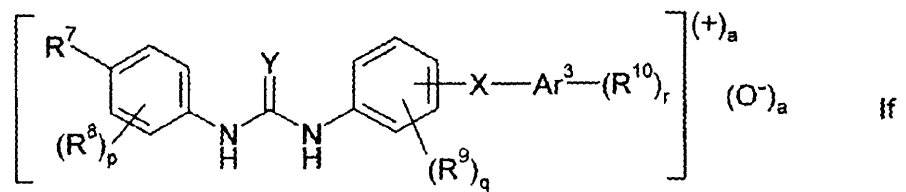
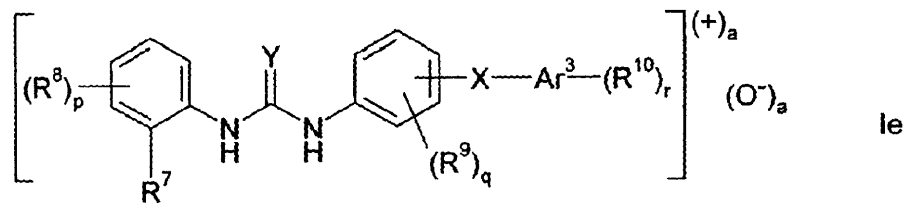
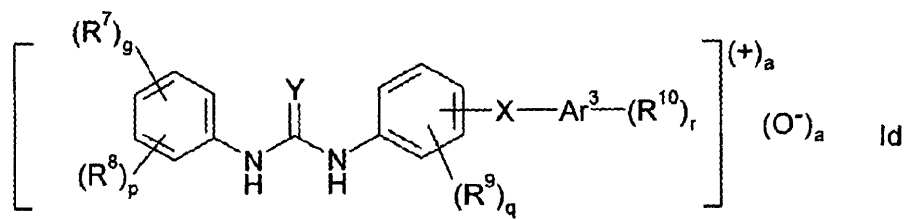
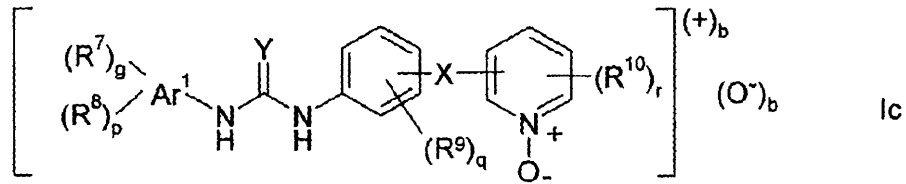
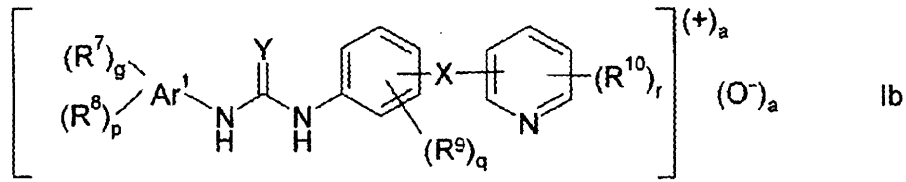
【請求項4】

式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im、In、Io、Ip、Iq、Ir、Is、It、Iu、Iv、Iw、Ix、Iy、IzおよびIaaからIssの化合物

【化5-1】



【化 5 - 2】



10

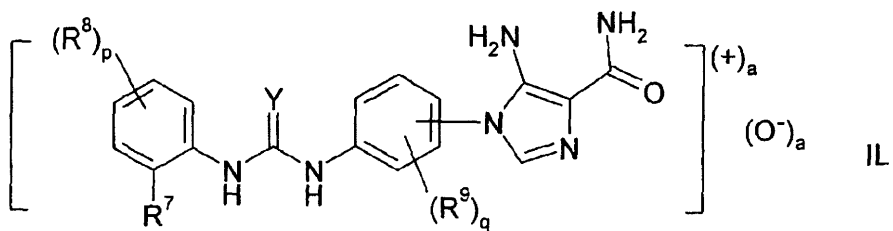
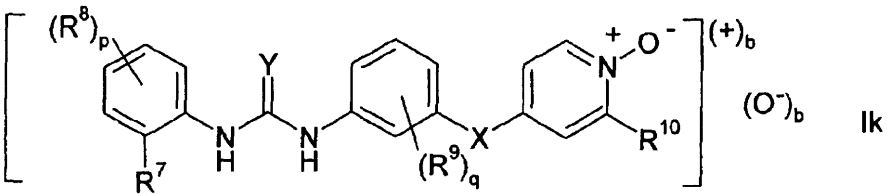
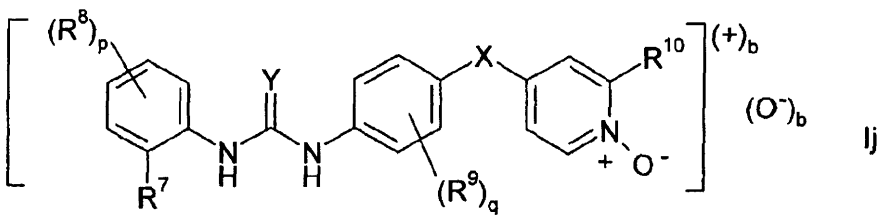
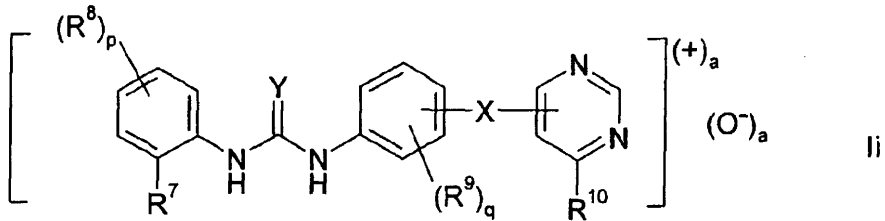
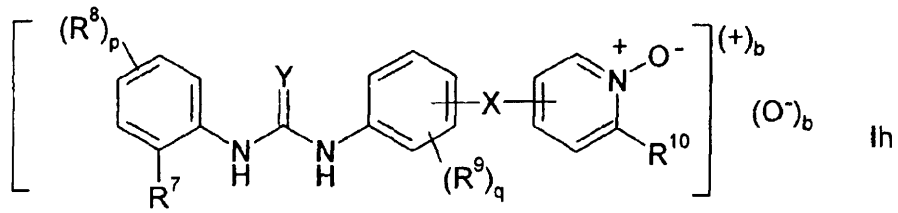
20

30

40



【化 5 - 3】

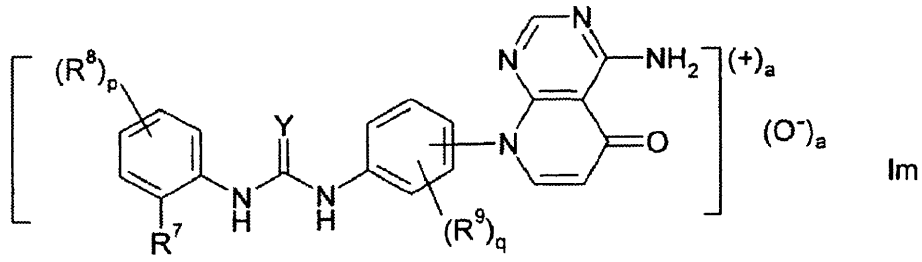


10

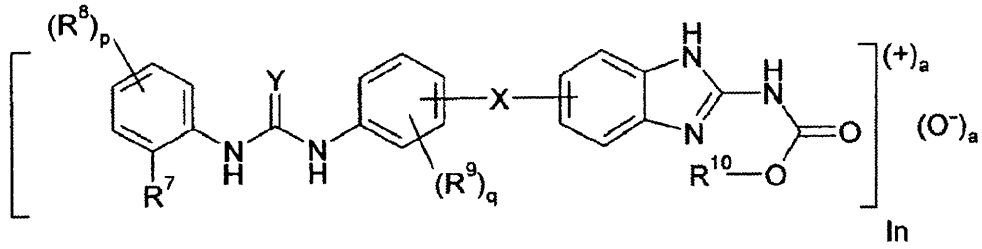
20

30

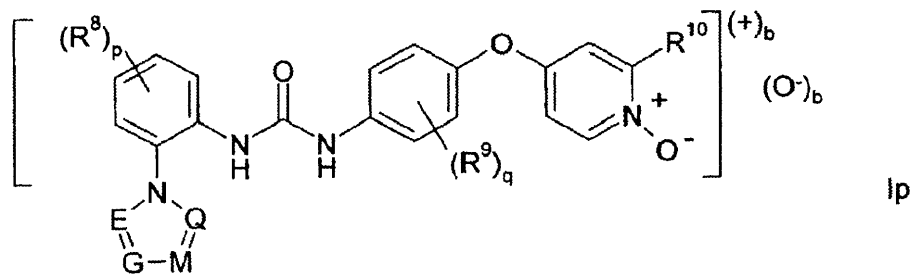
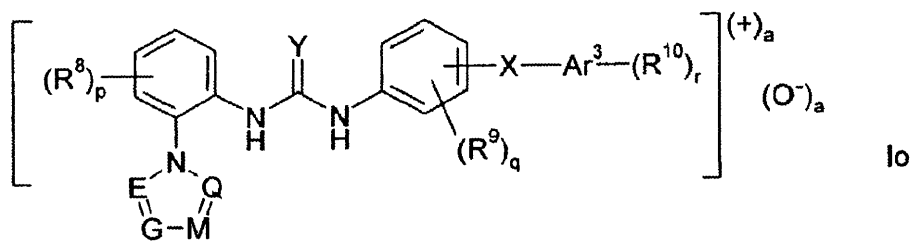
【化 5 - 4】



10

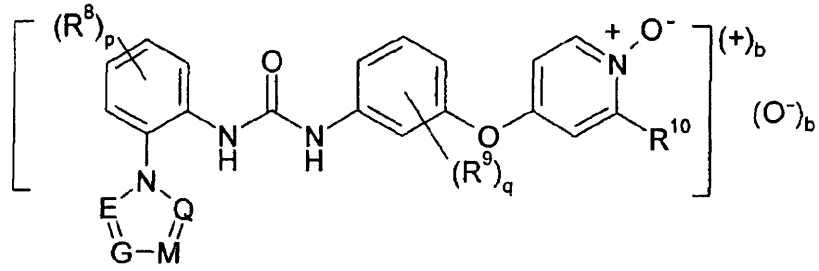


20

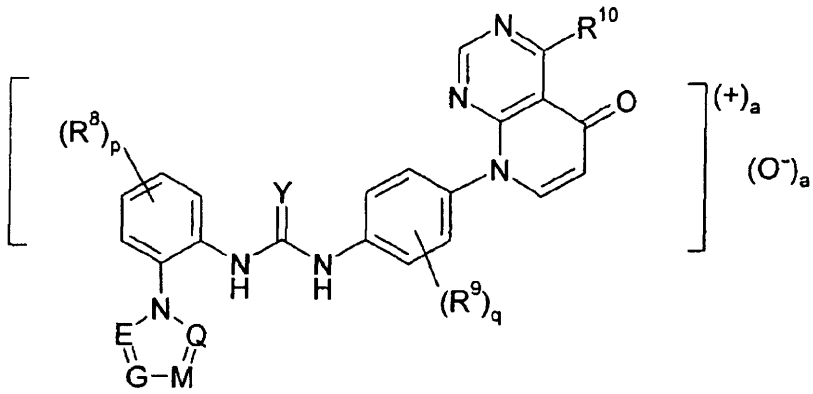


30

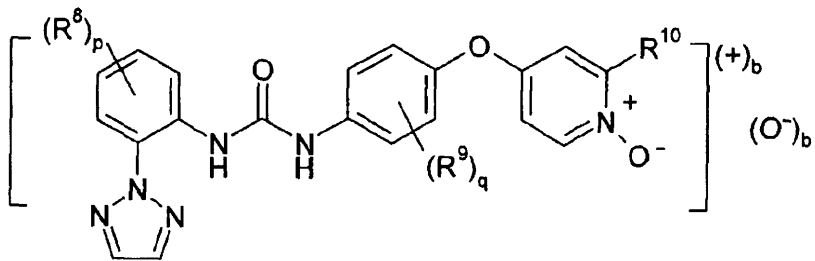
【化 5 - 5】



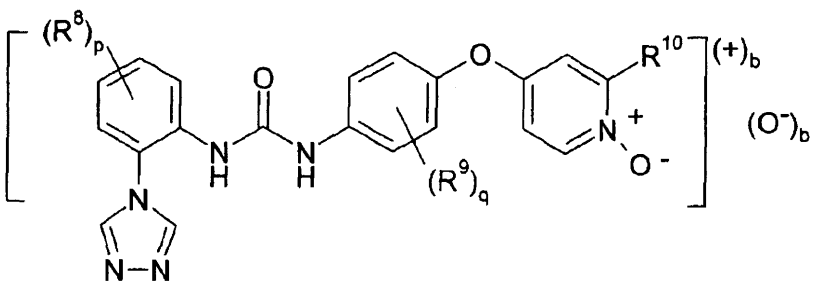
10



20

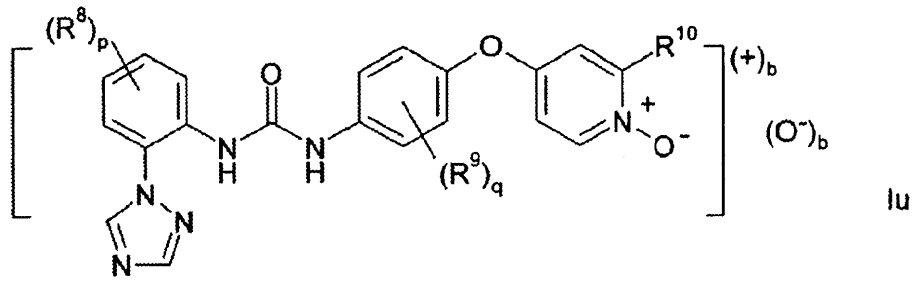


30

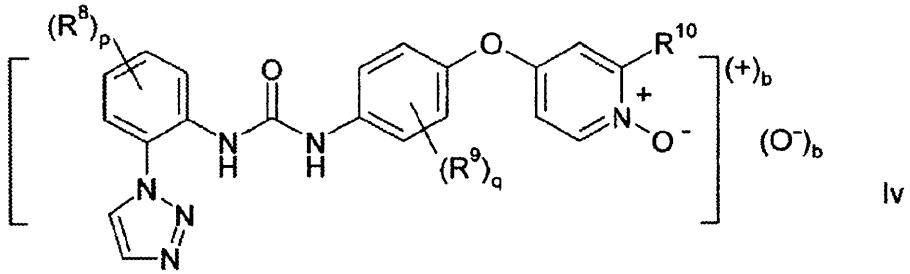


40

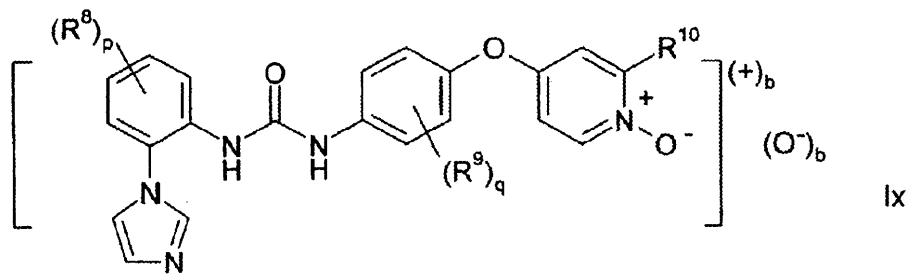
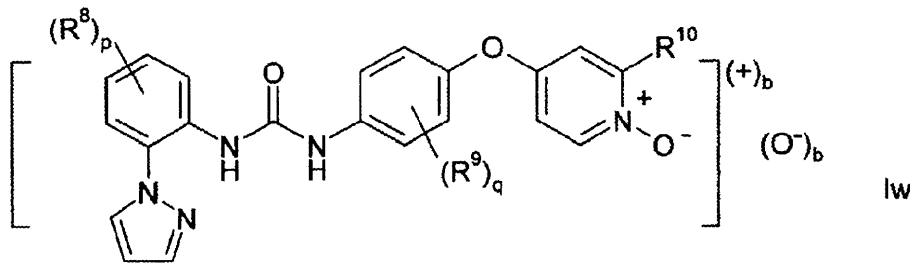
【化 5 - 6】



10

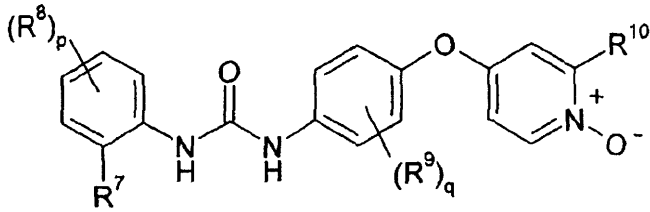


20

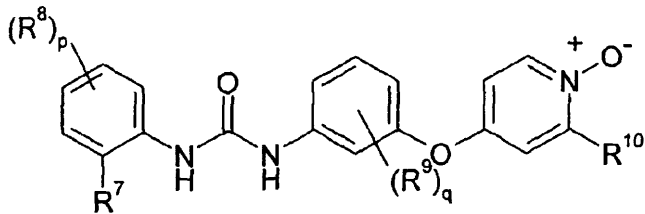


30

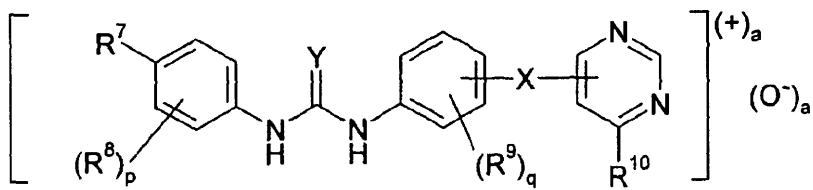
【化 5 - 7】



ly

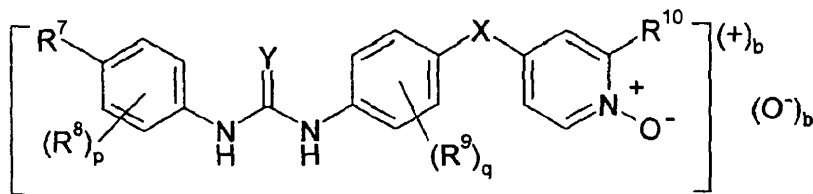


lz

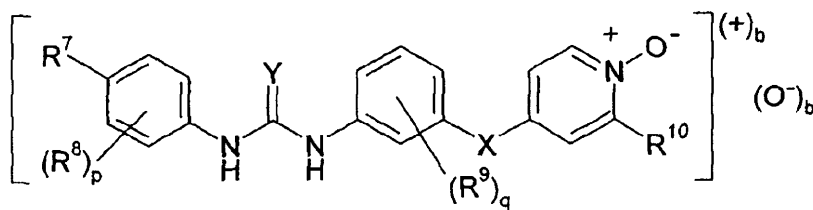


laa

20

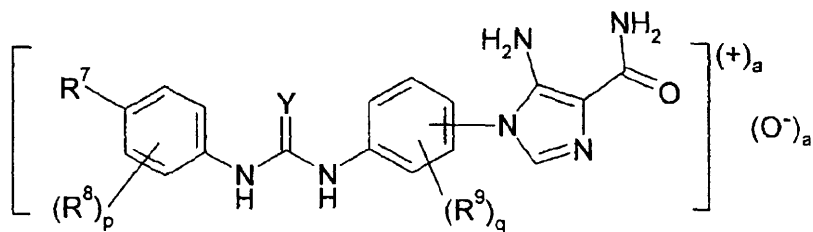


lbb



lcc

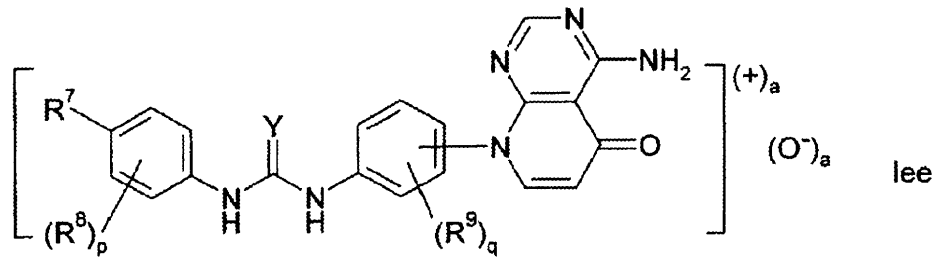
30



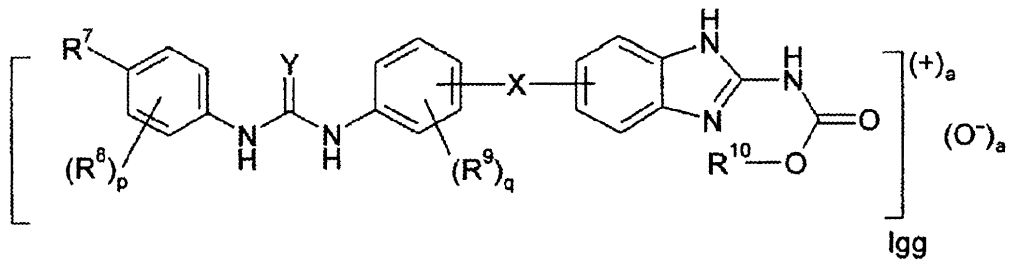
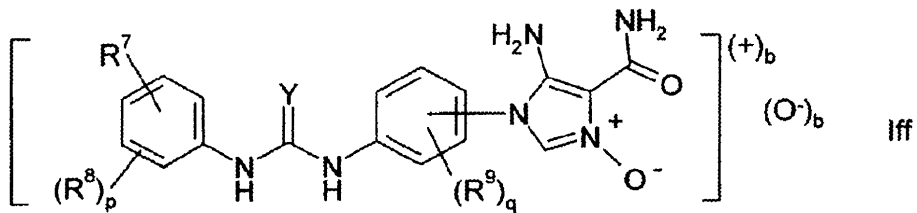
ldd

40

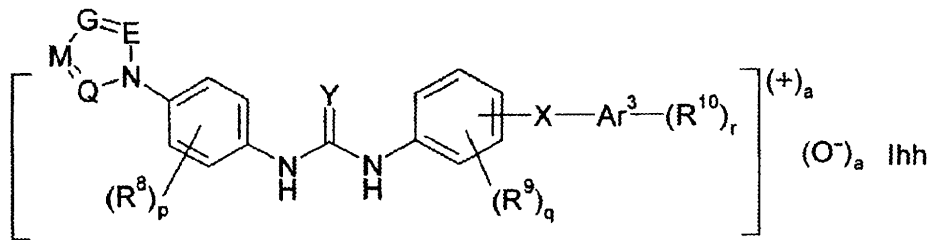
【化 5 - 8】



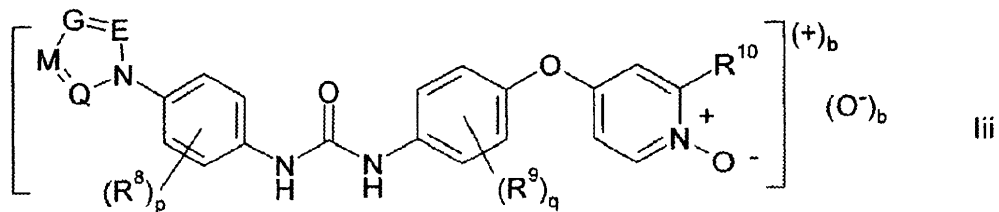
10



20

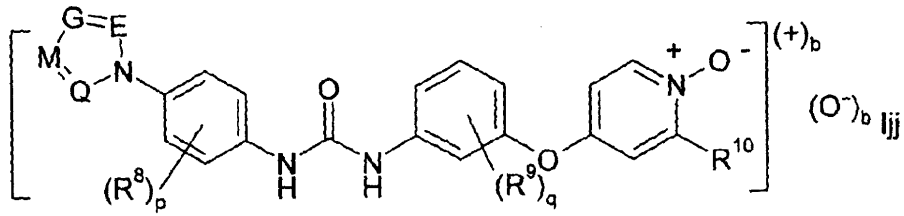


30

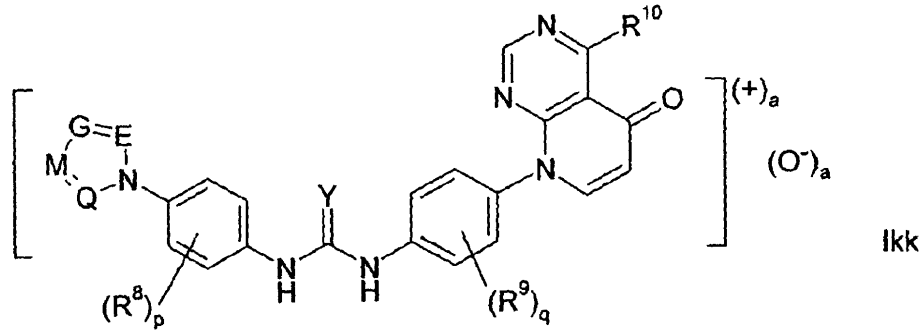


40

【化 5 - 9】

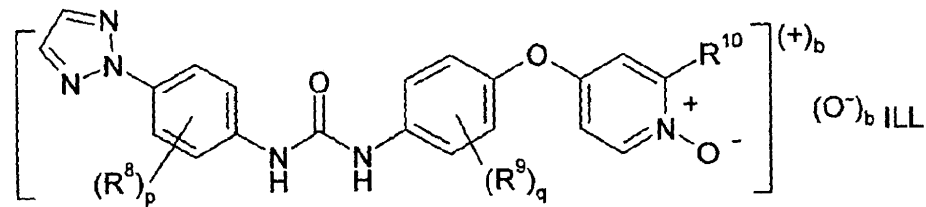


10



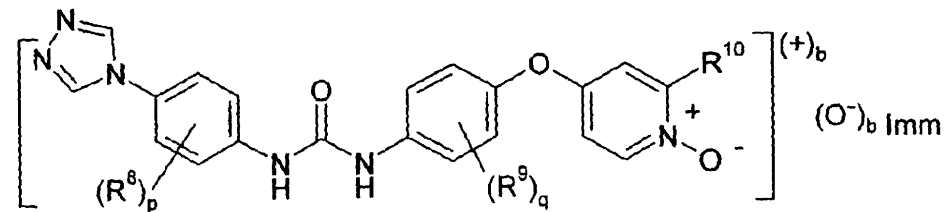
Ikk

20



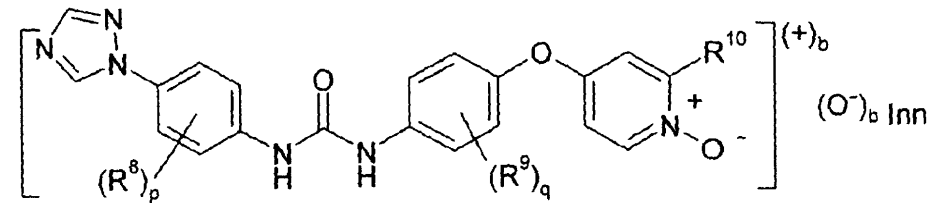
(O<sup>-</sup>)<sub>b</sub> ILL

30



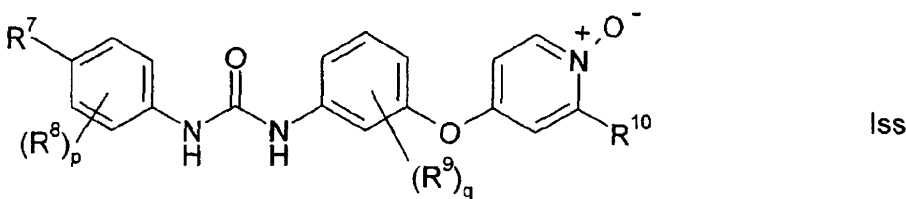
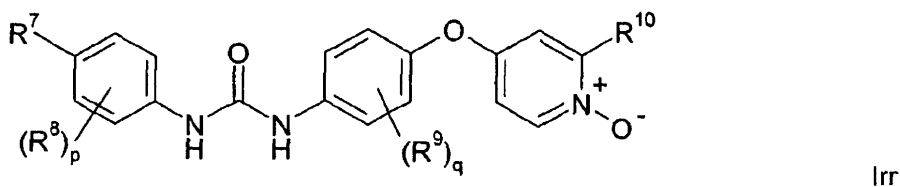
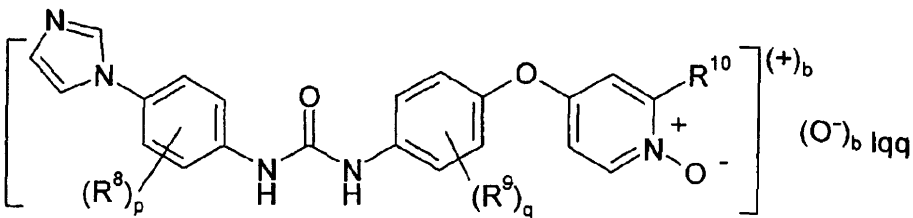
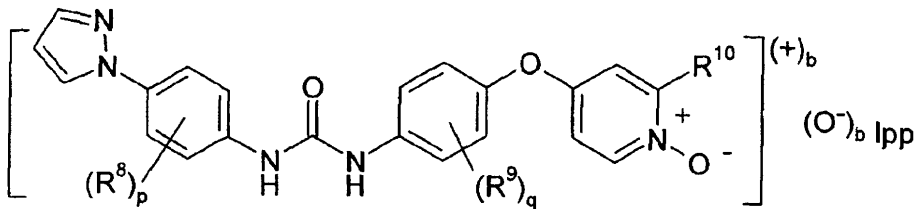
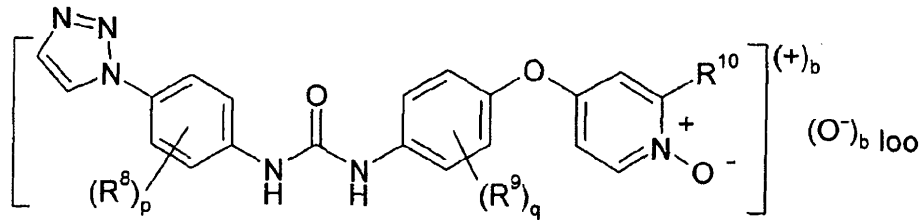
(O<sup>-</sup>)<sub>b</sub> Imm

40



(O<sup>-</sup>)<sub>b</sub> Inn

## 【化5 - 10】



(式中、bは、0、1または2であり、またR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>3</sup>、Y、X、R<sup>9</sup>、a、g、p、qおよびrは、請求項1から3の一項で定義した通りであり、R<sup>10</sup>はHであるか、請求項1から3の一項で定義した通りであり；E、G、MおよびQは、NおよびCR<sup>30</sup>から相互に独立に選択されるが、但し、E、G、MおよびQのうちの1個または複数は窒素原子以外である)

から選択される、請求項1から3の一項に記載のN-オキド、ならびにそれらの薬学的に許容できる誘導体、塩、溶媒和物および互変異性体。

## 【請求項5】

1-オキシ-4-{4-[3-(2-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレイド]-フェノキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

1-オキシ-4-{4-[3-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレイド]-フェノキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メ

10

20

30

40

50





- 1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;
- 4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;
- 1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;
- 1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクト - 2 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;
- 1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 3 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - 尿素 ;
- 4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;
- 1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 5 - アミノ - 3 - オキシ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;
- 5 - アミノ - 3 - オキシ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;
- 5 - アミノ - 3 - オキシ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;
- 1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 1 - [ 4 - ( 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;
- 1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミ

ジン - 4 - イルアミノ) - フェニル] - 3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

1 - [4 - (3 - オキシ - 5 - オキソ - 5, 8 - ジヒドロ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル] - 3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

1 - [4 - (4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 8 - イル) - フェニル] - 3 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 8 - イル) - フェニル] - 3 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

1 - [4 - (4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 8 - イル) - フェニル] - 3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 8 - イル) - フェニル] - 3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

(3 - オキシ - 5 - {4 - [3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - {4 - [3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - {4 - [3 - (2 - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - {4 - [3 - (2 - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - {4 - [3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - {4 - [3 - (2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - {4 - [3 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - {4 - [3 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - {4 - [3 - (2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - {4 - [3 - (2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

から選択される、請求項 1 から 4 の一項に記載の N - オキシド、ならびにそれらの薬学的に許容できる誘導体、塩、溶媒和物および互変異性体。

【請求項 6】

10

20

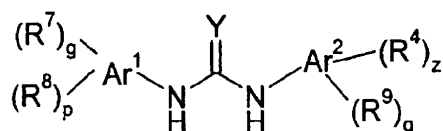
30

40

50

次式の化合物

【化 6】



(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^4$ 、 $Y$ 、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $g$ 、 $p$ 、 $q$ および $z$ は、請求項1、2または3の一項または複数項で定義した通りである)

を約25において、3-クロロ過安息香酸、 $H_2O_2$ から選択される酸化剤の存在下で、酢酸および $H_2O_2$ を含むギ酸中で酸化させることにより得ることができるN-オキシド。

10

【請求項7】

医薬品としての請求項1から6の一項に記載のN-オキシド。

【請求項8】

キナーゼ阻害剤としての請求項1から6の一項に記載のN-オキシド。

【請求項9】

前記キナーゼが、rafキナーゼ、Tieキナーゼ、PDGFRキナーゼおよびVEGFRキナーゼから選択されることを特徴とする、請求項8に記載のN-オキシド。

【請求項10】

請求項1から6の一項に記載の1種または複数の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物。

20

【請求項11】

生理学的に許容できる賦形剤、補助剤、助剤、担体および請求項1から6の一項に記載の化合物以外の医薬活性成分からなる群から選択される1種または複数の追加化合物を含有することを特徴とする、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項12】

請求項1から6の一項に記載の1種または複数の化合物、ならびに担体、賦形剤、補助剤および請求項1から6の一項に記載の化合物以外の医薬活性成分からなる群から選択される1種または複数の化合物を機械的な手段で加工して、患者に適用および/または投与する剤形として適当な医薬組成物にすることを特徴とする、医薬組成物の製造方法。

30

【請求項13】

医薬製剤としての請求項1から6の一項に記載の化合物の使用。

【請求項14】

疾患の治療および/または予防における請求項1から6の一項に記載の化合物の使用。

【請求項15】

疾患を治療および/または予防する医薬組成物を製造するための、請求項1から6の一項に記載の化合物の使用。

【請求項16】

前記疾患が、rafキナーゼ、Tieキナーゼ、PDGFRキナーゼおよびVEGFRキナーゼから選択される1種または複数のキナーゼにより誘発、媒介および/または伝播されることを特徴とする、請求項14または15に記載の使用。

40

【請求項17】

前記疾患が過剰増殖性疾患および非過剰増殖性疾患からなる群から選択されることを特徴とする、請求項14、15または16に記載の使用。

【請求項18】

前記疾患が癌であることを特徴とする、請求項14、15、16または17に記載の使用。

【請求項19】

前記疾患が非癌性であることを特徴とする、請求項14、15、16または17に記載の使用。

50

## 【請求項 20】

前記疾患が、乾癬、関節炎、炎症、子宮内膜症、瘢痕化、ヘリコバクターピロリ感染、A型インフルエンザ、良性前立腺過形成、免疫疾患、自己免疫疾患および免疫不全疾患からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 14、15、16、17または19に記載の使用。

## 【請求項 21】

前記疾患が、黒色腫、脳癌、肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、結腸直腸癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、婦人科系癌、卵巣癌 (ovarian cancer)、卵巣癌 (ovary cancer)、子宮癌、前立腺癌、甲状腺癌、リンパ腫、慢性白血病および急性白血病からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 14 から 18 の一項に記載の使用。

10

## 【請求項 22】

前記疾患が、関節炎、再狭窄；線維症；メサンギウム細胞増殖疾患、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性細小血管症候群、臓器移植拒絶、糸球体症、代謝性疾患、炎症、固形腫瘍、関節リウマチ、糖尿病性網膜症および神経変性疾患からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 14 から 19 の一項に記載の使用。

## 【請求項 23】

前記疾患が、慢性関節リウマチ、炎症、自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、炎症性腸疾患、線維症、アテローム硬化症、再狭窄、血管疾患、心臓血管疾患、炎症、腎疾患および血管新生障害からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 14 から 17 の一項に記載の使用。

20

## 【請求項 24】

キナーゼ阻害剤としての請求項 1 から 6 の一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 25】

前記 raf キナーゼが、raf キナーゼ、Tie キナーゼ、PDGFR キナーゼ、VEGFR キナーゼおよび p38 - キナーゼからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 24 に記載の使用。

## 【請求項 26】

請求項 1 から 6 の一項に記載の 1 種または複数の化合物を、そのような治療を必要とする患者に投与することを特徴とする、障害の治療および / または予防方法。

30

## 【請求項 27】

前記請求項 1 から 6 の一項に記載の 1 種または複数の化合物が請求項 10 または 11 に記載の医薬組成物として投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記疾患が請求項 16 から 23 の一項に定義した通りであることを特徴とする、請求項 27 に記載の疾患の治療および / または予防方法。

## 【請求項 29】

前記疾患が、Tie キナーゼ、PDGFR キナーゼおよび / または VEGFR キナーゼにより媒介される癌性細胞増殖であることを特徴とする、請求項 28 に記載の治療方法。

40

## 【請求項 30】

固形腫瘍を治療する医薬品を調製するための請求項 1 から 6 の一項に記載の N - オキシドの使用であって、治療有効量の前記複素環式置換ピスアリアル尿素誘導体を、放射線療法、ならびに / あるいは、1) エストロゲン受容体調整剤、2) アンドロゲン受容体調整剤、3) レチノイド受容体調整剤、4) 細胞毒性剤、5) 抗増殖剤、6) プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、7) HMG - CoA - レダクターゼ阻害剤、8) HIV プロテアーゼ阻害剤、9) 逆転写酵素阻害剤および 10) 他の血管新生阻害剤からなる群からの化合物と組み合わせて投与する使用。

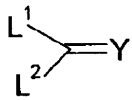
## 【請求項 31】

式 I の化合物の製造方法であって、

a) 式 I I の化合物

50

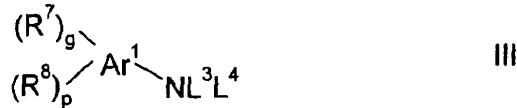
【化 7】



(式中、 $L^1$ および $L^2$ は、相互に独立に脱離基を表すか、一緒になって脱離基を表し、 $Y$ は上記/下記で定義した通りである)を、

b) 式 I I I の化合物

【化 8】

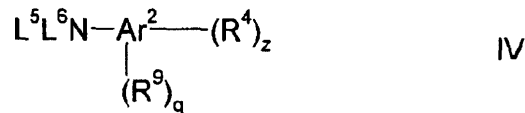


10

(式中、 $L^3$ および $L^4$ は、相互に独立に、 $H$ または金属イオンであり、ここで、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $g$ 、 $p$ および $Ar^1$ は、請求項 1 で定義した通りである)、および

c) 式 I V の化合物

【化 9】



20

(式中、 $L^5$ および $L^6$ は、相互に独立に、 $H$ または金属イオンであり、 $R^9$ 、 $q$ 、 $Ar^2$ 、 $R^4$ および $z$ は、請求項 1 で定義した通りである)と反応させ、

d) 前記反応により得られた化合物を酸化剤により処理して式 I の  $N$ -オキシドを得、場合により、

e) 前記反応により得られた式 I の  $N$ -オキシドを酸で単離および/または処理してその塩を得る

30

ことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複素環式置換ビスアリアル尿素の  $N$ -オキシド(以下、 $N$ -オキシドという)、薬剤としての前記  $N$ -オキシド、1種または複数のキナーゼ阻害剤としての前記  $N$ -オキシド、医薬品を製造するための本発明による  $N$ -オキシドの使用、前記  $N$ -オキシドを含有する医薬組成物を製造する方法、前記方法により得られる医薬組成物、および前記医薬組成物を投与することを含む治療方法に関する。

【0002】

40

本発明は、好ましくはキナーゼ、特に受容体チロシンキナーゼおよび/またはセリン/トレオニンキナーゼのシグナル伝達と相互作用し、阻害し、制御し、かつ/または調整することができる化合物、前記化合物を含む医薬製剤、ならびにキナーゼにより誘発、媒介および/または伝播される疾患を治療するための前記化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

hallmarks of cancer [Hanahan & Weinberg Cell 20 100, 57~70 (2000)] のメカニズムの部分にあるように、Ser/Thrキナーゼおよび受容体チロシンキナーゼ(RTK)が細胞のシグナル伝達において重要なリン酸化酵素である。細胞周期、生存、増殖および細胞死は、組織を成長させ、

50

再生させ、ホメオスタシスにあるようにするための基本的な細胞プロセスであって、細胞シグナル伝達によって制御されている。それ故、一部のキナーゼは哺乳動物の治療において極めて適切な標的である [Dumas Curr. Opin. Drug Disc Dev 4、378~389 (2001)、Fabbro & Garcia-Echeverria Curr. Opin. Drug Disc Dev. 5、701~712 (2002)、Grosios & Traxler Drugs of the Future 28、679~697 (2003)、Shawver Cancer Cell 1、117~123 (2002)、Krause N. Engl. J. Med. 353、172~187 (2005)]。

【0004】

タンパク質リン酸化は細胞機能を制御する基本的プロセスである。タンパク質キナーゼおよびホスファターゼ双方の協調的作用がリン酸化レベルを調節し、それにより特定の標的タンパク質の活性を調節する。タンパク質リン酸化の主な役割の1つはシグナル伝達であって、そこで細胞外シグナルが、例えばras/raf経路におけるタンパク質リン酸化現象および脱リン酸化現象のカスケードにより増幅され、伝播される。

【0005】

Rasプロト癌遺伝子は、高等真核生物における受容体タイプおよび非受容体タイプのチロシンキナーゼにより惹起された増殖および分化シグナルを変換するために、機能的に損なわれていないC-Raf-1プロト癌遺伝子を必要とする。C-Raf-1プロト癌遺伝子を活性化するためには活性化したRasが必要であるが、RasがRaf-1タンパク質(Ser/Thr)キナーゼを活性化する生化学的ステップは、現在かなり明らかにされている。Rafキナーゼのシグナル伝達を、非活性化抗体をRafキナーゼに投与することによるか、またはRafキナーゼの基質であるドミナントネガティブなRafキナーゼもしくはドミナントネガティブなMEKの同時発現により阻害することで活性なRasの効果を阻害することによって、形質転換した細胞の正常な増殖表現型への復帰がもたらされることが示されている。Daumら、(1994)Trends Biochem. Sci., 19, 474~80; Fridmanら、(1994)J Biol. Chem., 269, 30105~8、Kolchら、(1991)Nature, 349, 426~28)および総説は、Weinstein-Oppenheimerら、Pharm. & Therap. (2000), 88, 229~279を参照されたい。

【0006】

同様に、Rafキナーゼの阻害(アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドによる)は、さまざまなヒト腫瘍タイプの増殖の阻害とインビトロおよびインビボにおいて関連している: Moniaら、Nat. Med. 1996, 2, 668~75; Geigerら、(1997)、Clin. Cancer Res. 3(7): 1179~85; Lauら、(2002)、Antisense Nucl. Acid. Drug Dev. 12(1): 11~20; McPhillipsら、(2001)、Br. J. Cancer 85(11): 1753~8)。

Rafセリンおよびスレオニン特異的タンパク質キナーゼは、さまざまな細胞系における細胞増殖を刺激する細胞質内酵素である(Rapp, U.R.ら、(1988)The Oncogene Handbookにおいて; T. Curran, E.P. ReddyおよびA. Skalka (編者) Elsevier Science Publishers; The Netherlands, pp. 213~253; Rapp, U.R.ら、(1988)Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53: 173~184; Rapp, U.R.ら(1990)Inv. Curr. Top. Microbiol. Immunol. PotterおよびMelchers (編者), Berlin, Springer-Verlag 166: 129~139)。

【0007】

3つのアイソザイム:

C-Raf (Raf-1、c-raf-1またはc-raf1としても知られている)(

10

20

30

40

50

Bonner, T.I.ら、(1986) *Nucleic Acids Res.* 14: 1009 ~ 1015)、A-Raf(Beck, T.W.ら、(1987) *Nucleic Acids Res.* 15: 595 ~ 609)、およびB-Raf(Qkawa, S.ら、(1998) *Mol. Cell. Biol.* 8: 2651 ~ 2654; Sithanandam, G.ら、(1990) *Oncogene*: 1775)が明らかである。これらの酵素はさまざまな組織中でそれらの発現が異なる。Raf-1は試験したすべての臓器およびすべての細胞株中で発現し、A-RafおよびB-Rafはそれぞれ泌尿生殖器組織および脳組織に発現する(S torm, S.M.(1990) *Oncogene* 5: 345 ~ 351)。

#### 【0008】

Raf遺伝子はプロト癌遺伝子であり、それらは、特別に改変された形態で発現するとき、細胞の悪性転換を惹起することができる。発癌活性化をもたらす遺伝的障害は、タンパク質のN-末端の負の制御ドメインの除去またはそれとの干渉により、構造的に活性なタンパク質キナーゼを発生する(Heidecker, G.ら、(1990) *Mol. Cell. Biol.* 10: 2503 ~ 2512; Rapp, U.R.ら、(1987) *Oncogenes and Cancer*において; S.A.Aaronson, J.Bishop, T.Sugimura, M.Terada, K.ToyoshimaおよびP.K.Vogt(編者)、Japan Scientific Press、東京)。大腸菌発現ベクターにより用意された発癌作用があるが野生型ではないRafタンパク質の異形をNIH3T3中に微量注入することにより、形態変換が生じ、DNAの合成が促進される(Rapp, U.R.ら、(1987) *Oncogenes and Cancer*において; S.A.Aaronson, J.Bishop, T.Sugimura, M.Terada, K.ToyoshimaおよびP.K.Vogt(編者)、Japan Scientific Press、東京; Smith, M.R.ら、(1990) *Mol. Cell. Biol.* 10: 3828 ~ 3833)。B-Rafの活性化変異体は、広範囲のヒトの癌、例えば大腸癌、卵巣癌、黒色腫および肉腫において確認されている(Davies, H.ら、(2002)、*Nature* 417 949 ~ 945。2002年6月9日オンラインで公開、10.1038/nature00766)。その優性変異は、構成的キナーゼ活性およびNIH3T3細胞の形質転換をもたらす、キナーゼ活性化ドメイン(V599E)における単一疑似リン酸化(phosphomimetic)置換である。

#### 【0009】

そのような訳で、活性化されたRaf-1は細胞増殖の細胞内活性化因子である。Raf-1タンパク質セリンキナーゼは、Raf腫瘍遺伝子、細胞突然変異(Ras復帰変異体細胞)または抗Ras抗体の微量注入のいずれかによる細胞Ras活性の妨害に起因する成長停止に打ち勝つため、分裂促進因子のシグナル伝達の下流のエフェクターの候補である(Rapp, U.R.ら、(1988) *The Oncogene Handbook*において、T.Curran, E.P.ReddyおよびA.Skalicka(編者)、Elsevier Science Publishers; オランダ、pp.213 ~ 253; Smith, M.R.ら、(1986) *Nature*(ロンドン) 320: 540 ~ 543)。

#### 【0010】

C-Raf機能は、さまざまな膜結合型腫瘍遺伝子による形質転換および血清中に含まれる分裂促進因子による増殖促進に対して必要である(Smith, M.R.ら、(1986) *Nature*(ロンドン) 320: 540 ~ 543)。Raf-1タンパク質セリンキナーゼ活性は、分裂促進因子によりリン酸化反応を介して制御され(Morrison, D.K.ら、(1989) *Cell* 58: 648 ~ 657)、それは、また、細胞内分布にも影響を及ぼす(Olah, Z.ら、(1991) *Exp. Brain Res.* 84: 403; Rapp, U.R.ら、(1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53: 173 ~ 184)。Raf-1活性化増殖因子としては、血小板由来増殖因子(PDGF)(Morrison, D.K.ら、(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8855 ~ 8859)、コロニー刺激因子(Baccarini, M.ら、(1990) *EMBO J.* 9: 3649 ~ 3657)、インスリン(Blackshear,



P. J.ら、(1990) *J. Biol. Chem.* 265: 12115~12118)、上皮細胞増殖因子(EGF)(Morrison, R. K.ら、(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8855~8859)、インターロイキン-2(Turner, B. C.ら、(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 1227)およびインターロイキン-3、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(Carroll, M. P.ら、(1990) *J. Biol. Chem.* 265: 19812~19817)などが挙げられる。

#### 【0011】

Raf-1を細胞外の分裂促進因子によって活性化するには、少なくとも2つの独立した経路、タンパク質キナーゼC(PKC)を含有する1つおよびタンパク質チロシンキナーゼにより惹起される2番目が存在する(Blackshear, P. J.ら、(1990) *J. Biol. Chem.* 265: 12131~12134; Kovacina, K. S.ら、(1990) *J. Biol. Chem.* 265: 12115~12118; Morrison, D. K.ら、(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8855~8859; Siegel, J. N.ら、(1990) *J. Biol. Chem.* 265: 18472~18480; Turner, B. C.ら、(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 1227)。いずれの場合においても活性化にはRaf-1タンパク質のリン酸化反応を必要とする。Raf-1リン酸化反応は、自己リン酸化により増幅されるキナーゼカスケードの結果であり得る、または、ジアシルグリセロールによるPKC活性化に類似した推定上の活性化リガンドのRaf-1制御ドメインへの結合により惹起される自己リン酸化によりもっぱら引き起こされ得る(Nishizuka, Y. (1986) *Science* 233: 305~312)。

10

20

#### 【0012】

血管新生のプロセスは、既存の血管構造からの新たな血管の発生(一般的には毛細血管)である。血管新生とは、(i)内皮細胞の活性化;(ii)血管浸透性の増大;(iii)その後の基底膜の溶解および血漿成分の血管外遊走と、それにより生じるフィブリンゲル細胞外基質の形成;(iv)内皮細胞の増殖と移動化;(v)移動した内皮細胞の再編成と、それによる機能的毛細血管の形成;(vi)毛細血管ループ形成;および(vii)基底膜の付着および血管周囲細胞の新形成血管への供給を含むものとして定義される。

30

#### 【0013】

正常な血管新生は、胚発生から成熟期までの組織成長期間中に活性化され、次いで成人期中の相対的静止期間に入る。

#### 【0014】

また、正常な血管新生は、創傷治癒の間および女性の生殖周期の一定の段階においても活性化される。不適切または病的な血管新生はいくつかの病態と関連があるとされてきており、それらの病態としては、各種網膜症;虚血性疾患;アテローム性動脈硬化症;慢性炎症性疾患;関節リウマチおよび癌が挙げられる。疾患における血管新生の役割は、例えば、Fanら、*Trends in Pharmacol Sci.* 16: 54-66; Shawverら、*DOT* 第2巻、第2号、1997年2月;Folkman、1995、*Nature Medicine* 1: 27~31で検討されている。

40

#### 【0015】

さまざまな受容体型チロシンキナーゼおよびそれらに結合する増殖因子が、あるものは血管新生を間接的に促進するかもしれないが、血管新生における役割を果たすことが提唱されている(Mustonen および Alitalo、*J. Cell Biol.* 129: 895~898、1995)。これらの受容体型チロシンキナーゼの1つは、FLK-1とも呼ばれる胎児肝臓キナーゼ1である。ヒトのFLK-1の類似体は、それが高い親和性でVEGFに結合するために、血管内皮細胞増殖因子受容体2(vascular endothelial cell growth factor receptor 2)またはVEGFR-2としても知られるキナーゼ挿入ドメイン含有受容体(kinase insert domain-containing receptor)KDRである。最後に、この受容体のネズミのバージョンはまた、NYKとも呼ばれている(Oelrichs

50

ら、Oncogene 8(1):11~15,1993)。VEGFおよびKDRは、血管内皮細胞の増殖と血管の形成および出芽に極めて重要な役割を果たすリガンド受容体のペアであり、それぞれ血管形成および血管新生と呼ばれる。

#### 【0016】

血管新生は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の過剰活性を特徴とする。VEGFは実はリガンドのファミリーからなる(KlagsburnおよびD'Amore、Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259~270,1996)。VEGFは、高い親和力の膜貫通のチロシンキナーゼ受容体KDRと、Flt-1または血管内皮細胞増殖因子受容体1(VEGFR-1)としても知られる同類のfmsチロシンキナーゼ-1とを結合する。細胞培養および遺伝子ノックアウト実験により、各受容体は血管新生の異なる態様の一因となっていることが示されている。KDRはVEGFの分裂促進機能を媒介し、一方Flt-1は細胞癒着と関連するもの等の非分裂促進機能を調節するようである。KDRの抑制はしたがって分裂を促進するVEGFの活動のレベルを調節する。実際に、腫瘍増殖はVEGF受容体拮抗薬の抗血管新生効果により影響されやすいことが示されている(Kimら、Nature 362,pp.841~844,1993)。

10

#### 【0017】

固形腫瘍は、それ故、これらの腫瘍がその増殖を支えるために必要な血管の形成のための血管新生に依存するため、チロシンキナーゼ阻害薬により治療することができる。これらの固形腫瘍としては、単球性白血病、脳、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および肺の癌腫が挙げられ、肺腺癌および小細胞腺癌を含む。さらなる例として、Raf活性化腫瘍遺伝子(例えば、K-ras、erb-B)の過剰発現または活性化が見られる癌腫が挙げられる。これらの癌腫としては膵臓癌および乳癌が挙げられる。したがって、これらのチロシンキナーゼの阻害薬は、これらの酵素によって引き起こされる増殖性疾患の予防および治療に適している。VEGFは糖尿病性網膜症における網膜内またはその付近に生ずる血管新生作用の主な原因となる。

20

#### 【0018】

網膜内のこの血管増殖は視覚退化を最高にして失明に導く。眼のVEGFのmRNAおよびタンパク質のレベルは、霊長類における網膜静脈閉鎖症およびマウスにおける減少したpO<sub>2</sub>レベル等の新血管新生をもたらす条件により上昇する。抗VEGFモノクローナル抗体またはVEGF受容体免疫融合体の眼球内注射は、霊長類およびげっ歯類モデルの両方における眼の新血管新生を阻害する。ヒトの糖尿病性網膜症におけるVEGFの誘発の原因とは関係なく、眼のVEGFを阻害することは、この疾患の治療に対して適切である。

30

#### 【0019】

VEGFの発現はまた、壊死の部位と隣接する動物およびヒトの腫瘍の低酸素領域において著しく増加する。加えて、VEGFは、腫瘍遺伝子のRas、Raf、Srcおよび変異体p53(それらはすべて癌との闘いにおいて重要である)の発現により上方制御される。抗VEGFモノクローナル抗体は、ヌードマウスにおけるヒト腫瘍の増殖を阻害する。同じ腫瘍細胞が培養液中でVEGFを発現し続けるものの、その抗体はそれらの分裂速度を低下しない。したがって、腫瘍から誘導されたVEGFは自己分泌分裂促進因子としては機能しない。VEGFは、それ故そのパラ分泌血管内皮細胞の走化活性および分裂促進活性を通して血管新生を促進することによりインビボの腫瘍の増殖に寄与する。これらのモノクローナル抗体はまた、無胸腺マウスにおいて、一般的にはよく血管新生されていないヒト結腸癌の増殖を阻害し、接種した細胞から起こる腫瘍の数を減少する。

40

#### 【0020】

細胞質のチロシンキナーゼドメインを取り除くために切断されているが膜アンカーを保持しているマウスKDR受容体のホモログである、Flk-1、Flt-1のVEGF結合コンストラクトのウイルス中の発現は、おそらく膜貫通内皮細胞VEGF受容体との異種二量体形成の優勢な負のメカニズムによって、マウスにおける移植可能な神経膠芽腫の

50

増殖を事実上停止する。

【0021】

ヌードマウスにおける固形腫瘍として通常は増殖する胚性幹細胞は、両方のVEGF対立遺伝子がロックアウトされている場合は検知される腫瘍を生じない。総合すれば、これらのデータは固形腫瘍の増殖におけるVDGFの役割を示している。KDRまたはFlt-1の阻害は、病的血管新生に関与し、腫瘍の増殖は血管新生に依存することが知られているため、これらの受容体は、血管新生が全体的な病変の一部である疾患、例えば、炎症、糖尿病網膜血管新生、ならびにさまざまな形態の癌の治療に適している(Weidnerら、N.Engl.J.Med., 324, pp.1~8, 1991)。

【0022】

癌において固形腫瘍の増殖は血管新生に依存していることが明らかになっている。(Folkman, J., J.Nat'l.Cancer Inst., 1990, 82, 4~6を参照)。したがって、前血管新生経路を標的とすることは、これらの領域の未だ対処されていない最大の医学的ニーズにおいて新たな治療方法を提供するために広く取り組まれている戦略である。

【0023】

Rafは血管新生プロセスに関与している。内皮増殖因子(例えば、血管内皮増殖因子VEGFまたは塩基性線維芽細胞増殖因子bFGF)は、Ras/Raf/Mek/Erkキナーゼカスケードを介して受容体チロシンキナーゼ(例えばVEGFR-2)およびシグナルを活性化し、シグナルを送り、内皮細胞をアポトーシスから保護する(Alaviら、(2003)、Science 301、94~96; Hood, J.D.ら、(2002)、Science 296、2404; Mikula, M.ら、(2001)、EMBO J.20、1952; Hauser, M.ら、(2001)、EMBO J.20、1940; Wojnowskiら、(1997)、Nature Genet.16、293)。VEGFによるVEGFR-2の活性化は、腫瘍血管新生を開始するシグナル伝達経路における重要なステップである。VEGF発現は腫瘍細胞にとって本質的であり、一定の刺激に応答して上方制御され得る。そのような刺激の1つは低酸素状態であり、その場合、VEGF発現は腫瘍および関連する宿主組織の両方において上方制御される。VEGFRリガンドは、VEGFR-2をその細胞外VEGF結合部位と結合することによって活性化する。これにより、VEGFRの受容体二量体化とVEGFR-2の細胞内キナーゼドメインにおけるチロシン残基の自己リン酸化が起こる。そのキナーゼドメインは、リン酸をATPからチロシン残基に移すように働き、その結果、血管新生の開始を最終的に引き起こすVEGFR-2の下流のシグナル伝達タンパク質に結合部位を提供する(McMahon, G., The Oncologist, 第5巻、第90001号、3~10、2000年4月)。

【0024】

癌において固形腫瘍の増殖は血管新生に依存していることが明らかになっている。(Folkman, J., J.Nat'l.Cancer Inst., 1990, 82, 4~6を参照)。したがって、前血管新生経路を標的とすることは、これらの領域の未だ対処されていない最大の医学的ニーズにおいて新たな治療方法を提供するために広く取り組まれている戦略である。固形腫瘍の血管新生および血管形成に関与するチロシンキナーゼの役割に関心もたれてきた。最近まで、この分野における最大の関心は、血管内皮増殖因子(VEGF)と、例えば血管内皮増殖因子受容体(群)(VEGFR)と呼ばれるその受容体などの増殖因子に注目が集まっていた。ポリペプチドであるVEGFは、インビトロにおいては内皮細胞のためのマイトジェン因子であり、インビボにおいては血管新生応答を刺激する。また、VEGFは不適切または病的な血管新生にも関係がある(Pinedo, H.M.ら、The Oncologist, 第5巻、第90001号、1~2、2000年4月)。VEGFR(群)はタンパク質チロシンキナーゼ(PTK)である。PTKは、細胞増殖および分化の制御に関与しているタンパク質中の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する(A.F.Wilks, Progress in Growth Factor R

10

20

30

40

50

research、1990、2、97~111; S.A.Courtneidge、Dev. Supp. I、1993、57~64; J.A.Cooper、Semin.Cell Biol.、1994、5(6)377~387; R.F.Paulson、Semin.Immunol.、1995、7(4)、267~277; A.C.Chan、Curr.Opin.Immunol.、1996、8(3)、394~401)。

#### 【0025】

VEGFに関する3種類のPTK受容体が同定されている: VEGFR-1(Flt-1); VEGFR-2(Flk-1またはKDR)およびVEGFR-3(Flt-4)。これらの受容体は血管新生に関与しており、シグナル伝達に関係している(Mustonen, Tら、J.Cell Biol.1995:129:895~898)。

10

#### 【0026】

内皮細胞で主に発現される膜貫通受容体PTKであるVEGFR-2が特に重要である。VEGFによるVEGFR-2の活性化は、腫瘍血管新生を開始するシグナル伝達経路における重要なステップである。VEGF発現は腫瘍細胞にとって本質的であり、一定の刺激に应答して上方制御され得る。そのような刺激の1つは低酸素状態であり、その場合、VEGF発現は腫瘍および関連する宿主組織の両方において上方制御される。VEGFリガンドは、VEGFR-2をその細胞外VEGF結合部位と結合することによって活性化する。これにより、VEGFRの受容体二量体化とVEGFR-2の細胞内キナーゼドメインにおけるチロシン残基の自己リン酸化が起こる。そのキナーゼドメインは、リン酸をATPからチロシン残基に移すように働き、その結果、血管新生の開始を最終的に引き起こすVEGFR-2の下流のシグナル伝達タンパク質に結合部位を提供する(McMahon, G.、The Oncologist、第5巻、第90001号、3~10、2000年4月)。

20

#### 【0027】

内皮特異的受容体チロシンキナーゼTie-2(またはTIE-2)のリガンドであるアンジオポイエチン1(Ang1)は、新規血管新生因子である(Davisら、Cell、1996、87:1161~1169; Partanenら、Mol.Cell Biol.、12:1698~1707(1992); 米国特許第5521073号; 同第5879672号; 同第5877020号; および同第6030831号)。その頭文字のTie(TIE)は、「IgおよびEGF相同ドメインを含有するチロシンキナーゼ」を表す。Tieは、もっぱら血管内皮細胞および初期造血細胞中で発現する受容体のチロシンキナーゼの種類を同定するために用いられる。典型的には、Tie受容体キナーゼは、鎖間のジスルフィド結合により安定化されている細胞外の折り畳み単位からなるEGF様のドメインおよび免疫グロブリン(IG)様ドメインが存在することを特徴とする(Partanenら、Curr.Topics Microbiol.Immunol.、1999、237:159~172)。血管発生の初期段階に機能するVEGFとは異なり、Ang1およびその受容体Tie-2は血管発生の後期に、即ち血管リモデリング(リモデリングとは、既存の血管系の退縮と新たな血管の形成を意味する)中に、および成熟中に機能する(Yancopoulosら、Cell、1998、93:661~664; Peters, K.G.、Circ.Res.、1998、83(3):342~3; Suriら、Cell 87、1171~1180(1996))。

30

40

#### 【0028】

内皮細胞(EC)および周皮細胞(PC)は、既存の血管からの成熟、新芽形成、架橋および成長と相互作用し、関与する(Jain、Nat Med.2003年6月; 9(6):685~93)。

#### 【0029】

Ang1はTie-2のアゴニストであるので、内皮細胞およびその形成を安定化または促進する。一方、Ang2はTie-2のアンタゴニストであるので、内皮細胞およびその形成を不安定にする。Tie-2はVEGF制御によるEC増殖をアンタゴナイズする。さもないれば、周皮細胞と相互作用するECは安定化され、それ以上VEGFに应答

50

しない。

【0030】

VEGFレベルが低く(刺激に十分でない)、VEGFR-2が活性でなければ、Tie-2阻害剤により血管退縮が起こるはずである。

【0031】

それ故、Tie-2の阻害は、血管新生によって開始される周皮細胞との相互作用および新しい血管系の成熟を阻止する役目を果たし、それにより血管新生プロセスが阻止されることが予測される。さらに、VEGFR-2のキナーゼドメイン結合部位における阻害はチロシン残基のリン酸化を遮断し、血管新生の開始を阻止する働きをするであろう。したがって、Tie-2および/またはVEGFR-2の阻害は腫瘍血管新生を妨げ、腫瘍増殖を遅延または根絶する働きをするはずである。

10

【0032】

受容体チロシンキナーゼは、異なる生物活性を有する多数の膜貫通受容体を含む。20種類を上回る受容体チロシンキナーゼの異なるサブファミリーが同定されている。HERサブファミリーと命名されているチロシンキナーゼサブファミリーは、EGFR、HER2、HER3およびHER4からなる。この受容体サブファミリーのリガンドには、上皮増殖因子、TGF- $\beta$ 、アンフィレグリン、HB-EGF、ベータセルリンおよびヘレグリンが属している。INS-R、IGF-IRおよびIR-Rが含まれるインスリンサブファミリーは、受容体チロシンキナーゼの別のサブファミリーである。PDGFサブファミリーには、PDGF- $\alpha$ および- $\beta$ 受容体、CSFIR、c-kit、ならびにFLK-1が含まれる。さらに、キナーゼ挿入ドメイン受容体(KDR)、胎児肝臓キナーゼ-1(FLK-1)、胎児肝臓キナーゼ-4(FLK-4)およびfms-チロシンキナーゼ-1(flt-1)からなるFLKファミリーがある。PDGFファミリーおよびFLKファミリーは、その類似性により、両群が通常一緒に検討される。受容体チロシンキナーゼに関するより詳細な議論については、Plowmanらによる論文、DN&P 7(6):334~339、1994(その開示は引用により本明細書に援用するものとする)を参照されたい。

20

【0033】

細胞質チロシンキナーゼも、Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、AckおよびLIMKなどの多数のサブファミリーからなる。これらのサブファミリーはそれぞれ、種々の受容体にさらに分類される。例えば、Srcサブファミリーは最も大きなファミリーの1つである。これには、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、FgrおよびYrkが含まれる。Src酵素サブファミリーは腫瘍形成と関連付けて議論されている。細胞質チロシンキナーゼのより詳細な議論については、Bohlenによる論文、Oncogene、8:2025~2031(1993)(その開示は引用により本明細書に援用するものとする)を参照されたい。

30

【0034】

受容体チロシンキナーゼおよび細胞質チロシンキナーゼは、細胞の観点からシグナル伝達経路に関与しており、癌、乾癬、過剰免疫応答および自己免疫疾患などの様々な疾患に関連している。

40

【0035】

VEGFR-1(flt-1); VEGFR-2(Flk-1またはKDR)およびVEGFR-3(flt-4)が同定されているVEGFRのこれら3種類のPTK(タンパク質チロシンキナーゼ)受容体のうち、VEGFR-2が特に重要である。

【0036】

よって、ヒトのキノーム(kinome)[Manning Science 298、1912~1934(2002)]の一部である、キナーゼの種々のファミリーのうち、受容体チロシンキナーゼKDR(VEGF受容体2とも呼ばれる)は、VEGFにより細胞外でライゲートされた場合に、内皮細胞の生存および増殖の刺激が可能となる。次い

50

で、リガンド結合が細胞内のリン酸化現象、シグナル伝達カスケードを誘導し、最終的には増殖を誘導する [Zachary *I Drugs* 6、224~231 (2003)]。このKDRシグナル伝達の阻害が各種治療において試みられている [Rosen *The Oncologist* 10、382~391 (2005)、Hicklin & Ellis、*J. Clin. Onc.* 23、1011~1027 (2005)、McMahon、*The Oncologist* 5 (suppl 5) 3~10 (2000)]。内皮細胞の機能にとって重要な他のキナーゼおよびリガンドは、TIE2キナーゼおよびアンジオポイエチン、PDGF受容体およびPDGFとPIGF、エフリン受容体キナーゼおよびエフリン、とりわけEphB4およびエフリン-B2である。 [Peters、*Circ. Res.* 83、342~343 (1998)、Gale & Yancopoulos *Genes & Development* 13、1055~1066 (1999)、Pietras *Cancer Cell* 3、439~443 (2003)]。

10

## 【0037】

腫瘍形成における血管形成および血管新生スイッチの分子メカニズムは、Hanahan および Folkman *Cell* 86、353~364 (1996)、Risau *Science* 386、671~674 (1997)、Bussolinoら、*TIBS* 22、251~256 (1997)、Augustin *Circ. Res.* 89、645~647 (2001)、Bergeres および Benjamin *Nat. Rev. Cancer* 3、401~410 (2003)、Carmeliet *Nature* 438、932~936 (2005)により詳細に論じられている。血管パターン形成は、Eph受容体チロシンキナーゼおよびエフリンリガンドにより、例えば、Eph B4 および Eph B1を介したエフリン-B2シグナル伝達により制御されている。Eph B4は、生後の血管新生期間に血管形態形成を調節する。 [Adams *Sem., Cell Development Bio* 13、55~60 (2002)、Erber *EMBO J.* 25、628~641 (2006)]。

20

## 【0038】

血管新生または血管形成によって形成される新生血管構造の成熟には、壁細胞（周細胞、平滑筋細胞）、細胞間マトリックスの生成、構造支持体用の血管壁の分化および血管機能の制御が必要である。それらのプロセスの制御、ならびに、内皮細胞とその壁細胞との相互作用にはいくつかのリガンドキナーゼのペア（例えば、VEGF/VEGFR1、R2、エフリンB2/EphB4、PDGFR/PDGFR、アンジオポイエチン/TIE2、TGF/ TGF R- Alk1/ Alk5）が関与している。血管構築、毛細管形成、新芽形成、安定化および不安定化、退行さえもこれらのキナーゼとリガンドの機能的バランスによって制御されている [Jain、*Nat. Med.* 9、685~693 (2003)、Saharinen、*J. Clin. Invest* 111、1277~1280 (2003)、Ramsauer および D'Amore、*J. Clin. Invest* 110、1615~1617 (2002)]。

30

## 【0039】

リンパ管形成は、VEGF受容体3およびそのリガンドのVEGF CとD、ならびにTIE2およびそのリガンドのアンジオポイエチン1、2によって制御される。VEGFR3および/またはTIE2のシグナル伝達の阻害、その結果としてのリンパ管形成の阻害は、腫瘍細胞の転移を阻止する手段となり得る [Jones、*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2、257~267 (2001)]。

40

## 【0040】

[Ferrara および Kerbel、*Nature* 438、967~974 (2005)]に加えて、病的血管形成に関する情報全体からは、血管新生の阻害が癌および他の疾患の治療における有望な戦略であることが推測される。

適応症および病理、腫瘍の直接ターゲティング、抗血管新生による間接ターゲティング：

腫瘍増殖は、突然変異または他の遺伝的改変によるRTKシグナル伝達の乱れによる無秩序な、即ち、自律的細胞増殖を特徴とし得る。シグナル伝達に關与する32000種の

50

ヒトコード遺伝子のうち、520種を超えるプロテインキナーゼと130種のプロテインホスファターゼがタンパク質リン酸化に対して統制的かつ可逆的な調節を示す。チロシンリン酸化およびセリン/トレオニンリン酸化について、選択性が確認されている。ヒトゲノムには90種を超える公知のPTK遺伝子があり、50種以上は20種類のサブファミリーに分類されている膜貫通RPTKをコードしており、32種は10種類のサブファミリーの細胞質非受容体PTKをコードしている。例えば、Trk Aは甲状腺癌および神経芽細胞腫において重要な役割を果たしており、Eph B2およびB4は癌で過剰表現され、AxIおよびLckは白血病で過剰表現される[Blume-JensenおよびHunter、Nature 411、355~364(2001)]。

#### 【0041】

血管新生(既存の血管からの新しい血管の発生)は、胚発生、器官形成および創傷治癒における血管発生で重要である。[Breier、Placenta 21、Suppl. A、Trophoblast Res. 14、S11~S15(2000)。]

これら生理学的プロセスに加えて、血管新生は腫瘍増殖、転移および炎症にとっても重要であり、胸部、子宮頸部、子宮体(子宮内膜)、卵巣、肺、気管支、肝臓、腎臓、皮膚、口腔および咽頭、前立腺、膵臓、膀胱、血液細胞、結腸、直腸、骨、脳、中枢神経系および末梢神経系の腫瘍のような疾患、乳癌、結腸直腸癌、神経膠腫、リンパ腫などが例として挙げられる疾患、ならびに慢性関節リウマチおよび乾癬などの炎症性疾患、または黄斑変性および糖尿病性網膜症などの眼科疾患のような疾患が生じる。

#### 【0042】

したがって、本発明の好ましい態様は、VEGFR-2の活性の無秩序または混乱に関連のある疾患を予防および/または治療するためのVEGFR-2の制御、調整および/または阻害方法に関する。

#### 【0043】

さらに、ストレス活性化タンパク質キナーゼ(SAPK)経路もまたかなり重要である。SAPK(「junN末端キナーゼ」または「JNK」とも呼ばれる)は、c-jun転写因子の活性化およびc-junにより制御される遺伝子の発現をもたらす、シグナル伝達経路において最後から2番目のステップを意味するタンパク質キナーゼのファミリーである。特に、c-junは、遺伝毒性損傷により損傷を受けたDNAの修復に関与しているタンパク質をコードする遺伝子の転写に関係している。本願明細書に記載のように、細胞においてSAPK活性を阻害する薬剤は、DNA修復を妨げ、電離放射線;シス-白金、ならびにN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソ-グアニジン(MNNG)およびメチルメタンスルホネート(MMS)などのアルキル化剤をはじめとする、DNAと架橋するか、さもなければDNAを直接的に損傷する化学的薬剤;1-アラビノフラノシルシトシン(AraC)などのDNA鎖停止剤、カンプトテシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、ならびにメトトレキセート(MTX)および5-フルオロウラシル(5-FU)などのヌクレオシド類似体またはそのような類似体の前駆体をはじめとする、DNA合成を妨害する薬剤など、DNA損傷を誘発することにより作用する癌治療手段に対して細胞を感作させる。

#### 【0044】

好ましくは、SAPK経路もまた癌細胞をはじめとする特定細胞の分裂応答に関与している。例えば、その細胞表面にEGF受容体を発現するヒトA549腫瘍細胞は、EGFに対して分裂によって応答する。しかし、SAPK経路が細胞内でのドミナントネガティブc-jun突然変異体の発現により阻害されると、分裂応答(但し基礎増殖でないもの)は阻害される。したがって、癌治療手段に対する腫瘍細胞の感作に加えて、SAPK経路の阻害もまた、例えば、自己分泌増殖因子への応答における腫瘍細胞の有糸分裂誘発も遮断することができ、それにより、癌治療手段で治療を受けている個人に治療上の恩恵をもたらされる。さらに、SAPK経路は、様々な転写因子を活性化させることができ、そのうちの数種は、細胞成長および増殖に関与している。

#### 【0045】

10

20

30

40

50

SAPK経路は、遺伝毒性薬剤、例えば、紫外線照射および様々な癌治療手段に応答して活性化される(例えば、Derijard et al., Cell 76:1025~1037(1994); Adler et al., J. Biol. Chem. 270:26071~26077(1995); van Dam et al., EMBO J. 14:1798~1811(1995); Kharabanda et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 93:6898~6901(1996)を参照されたい)。SAPK(JNK)は、セリン残基63および73でc-junをリン酸化する(Smeal et al., Nature 354:494~496(1991))。次いで、SAPK経路におけるc-jun活性化から逆に作用して、SAPKはSAPKキナーゼ(SAPKK; JNKK)のリン酸化により活性化されるが、SAPKキナーゼはそれ自体、SAPKKキナーゼ(SAPKKK; JNKKK; MEKK1とも呼ばれ、本明細書では「MEKK1」と称する; GenBank Accession No. U29671(これは、引用により本明細書に援用するものとする)、米国特許第5405941号明細書(これは、引用により本明細書に援用するものとする)を参照されたい)のリン酸化により活性化される。この経路のさらなるステップによりMEKK1の活性化が先行し(Liu et al., Cell 87:565~576(1996))、下記で述べるように、MEKK1も第2の経路のための分岐点として働く。

10

## 【0046】

SAPK1(JNK; SAPK1 1; GenBank Accession No. 226318; また、米国特許第5534426号明細書(これは引用により本明細書に援用するものとする)も参照)、SAPK2(SAPK2 1; U34821)およびSAPK3(SAPK3 1; U34820)、ならびに関連のアイソザイム、SAPK1 2(U34822)、SAPK1 1(U35004)、SAPK1 2(U35005)、SAPK2 1(U35002)、SAPK2 2(U35003)およびSAPK3 2(U34819)(これらはそれぞれ、引用により本明細書に援用するものとする)をはじめとする、様々なSAPKが記載されている(Gupta et al., EMBO J. 15:2760~2770(1996)を参照; さらにCuenda et al., EMBO J. 16:295~305(1997)も参照)。細胞での1種または複数のSAPKの活性化は、ストレス後のDNA修復および細胞生存に関与している様々な遺伝子の発現の誘発に関連しており、これらには、c-jun(Chou et al., Mol. Endocrinol. 8:59(1994))、p21(Waf1/Cip1)(El-Deiry et al., Cancer Res. 55:2910(1995))、ATF2、ATF3(Gately et al., Brit. J. Cancer 70:1102(1994))、PCNA(Huang et al., Mol. Cell. Biol. 14:4233(1994))、サイクリン-A、サイクリン-D1(Herbert et al., Oncogene 9:1295(1994))、サイクリン-GおよびGADD153(Luethy et al., Cancer Res. 54:1902S(1994); Gately et al., 上掲、1994)をコードする遺伝子が含まれる。

20

30

## 【0047】

したがって、本明細書に記載したSAPK経路を阻害する組成物は、癌細胞における増殖、成長またはDNA修復を阻害し、それによってそのような損傷を含む癌細胞を死滅させる可能性を高めるのに有用であり得る。

40

## 【0048】

p38(またはP38)(CSBPまたはRKともいう)は、セリン/トレオニンマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)であり、これは前炎症性サイトカインを制御することが判明している。p38はリポ多糖類(LPS)で処理した後にマウス単球内でチロシンリン酸化されるキナーゼとして初めて同定された。p38とサイトカインに対する細胞応答との結びつきは、Saklatvala J. et al., Cell, 78:1039~1049(1994)によって初めて証明されたが、著者らはIL-1がタンパク質キナーゼカスケードを活性化し、それが結果的に、おそらくはマイトジェン活性化タン

50



パク質活性化タンパク質キナーゼ2 (MAPKAPキナーゼ-2)により小型の熱ショックタンパク質であるHsp27のリン酸化を引き起こすことを示した。精製キナーゼに由来するペプチド配列の分析から、これはマウス単球でLPSにより活性化されたp38MAPKに関連していることが示唆された、Han, Jら、Science、265:808~811(1994)。同時に、p38MAPKは、それ自体が紫外線への曝露および浸透圧衝撃をはじめとする様々な細胞ストレスに応答して上流キナーゼにより活性化されることが判明し、Hsp27を直接的にリン酸化するキナーゼのアイデンティティは、MAPKAPキナーゼ-2と確認された、Rouse, J.ら、Cell、78:1027~1037(1994)。次いで、SmithKline Beechamの研究者らが、p38MAPKは、LPS攻撃されたヒト単球からのTNF産生を阻害する一連のピリジニルイミダゾール化合物の分子標的であることを示した、Lee, J.ら、Nature、372:739~746。これは鍵となる重要な発見であり、p38MAPKの多数の選択的阻害剤の開発とサイトカインシグナル伝達におけるその役割の解明につながった。

10

#### 【0049】

現在、それぞれ個別の遺伝子によりコードされている複数の形態のp38MAPK(、 、 )が、浸透圧ストレス、紫外線およびサイトカイン媒介性現象をはじめとする様々な刺激に対する細胞応答に関与しているキナーゼカスケードの一部を形成することが知られている。これら4種類のp38のアイソフォームは、細胞内シグナル伝達の異なる態様を制御していると考えられる。その活性化は、他のキナーゼおよび転写因子を含む下流基質をリン酸化することによりTNF-p38機能のような前炎症サイトカインを合成および産生させるシグナル伝達現象のカスケードの一部である。p38キナーゼを阻害する薬剤は、インビトロおよびインビボモデルにおいて、TNF-、IL-6、IL-8およびIL-1をはじめとする(但し、これらに限定されるものではない)サイトカインの産生を遮断することが明らかになっている; Adams, J.L.ら、Progress in Medicinal Chemistry、38:1~60(2001)。

20

#### 【0050】

末梢血単球(PBMC)は、インビトロでリポ多糖類(LPS)により刺激されると、前炎症性サイトカインを発現および分泌することが判明している。LPSで刺激する前にPBMCをそのような化合物で予め処理すると、p38阻害剤はこの作用を有効に遮断する、Lee, J.C.ら、Int.J.Immunopharmacol.、10:835~843(1988)。炎症性疾患の動物モデルにおけるp38阻害剤の効力は、これらの阻害剤の作用を説明することができる、基礎機序の研究を促している。IL-1およびTNFに対する細胞応答におけるp38の役割が、ピリジニルイミダゾール阻害剤を用いて炎症性応答に関する多数の細胞系で研究されている: 内皮細胞およびIL-8(Hashimoto, S.ら、J.Pharmacol.Exp.Ther.、293:370~375(2001))、線維芽細胞およびIL-6/GM-CSF/PGE2(Beyaert, R.ら、EMBO J.、15:1914~1923(1996))、好中球およびIL-8(Albanyan, E.A.ら、Infect.Immun.、68:2053~2060(2000))、マクロファージおよびIL-1(Caivano, M.およびCohen, P.、J.Immunol.、164:3018~3025(2000))、ならびに平滑筋細胞およびRANTES(Maruoka, S.ら、Am.J.Respir.Crit.Care Med.、161:659~668(1999))。多くの疾患の破壊作用は、前炎症性サイトカインの過剰産生により引き起こされる。p38阻害剤は、この過剰産生を制御するの能力により疾患調整剤の優れた候補となっている。したがって、p38阻害剤は、好ましくは、炎症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、癌、自己免疫疾患の治療に、さらに他のサイトカイン媒介性疾患の治療に有用である。

30

40

#### 【0051】

Braf遺伝子に標的破壊のあるマウスは、成長中に血管欠損により死亡する(Woj

50

nowski, L.ら、1997、Nature genetics 16、293~296頁)。これらのマウスは、血管系の形成において欠損を示し、血管新生においては、例えば、血管拡張および分化内皮細胞のアポトーシス死の増大を示す。

#### 【0052】

シグナル伝達経路を同定し、他のシグナル伝達経路とのクロストークを検出するための適切なモデルまたはモデル系は多くの科学者により開発されている。例えば、細胞培養モデル（例えば、Khawajaら、EMBO、1997、16、2783~93）およびトランスジェニック動物モデル（例えば、Whiteら、Oncogene、2001、20、7064~7072）である。シグナル伝達カスケードにおける特定のステップを試験するには、妨害化合物をシグナル調整に用いることができる（例えば、Stephensら、Biochemical J.、2000、351、95~105）。また本発明による化合物は、動物および/または細胞培養モデルで、または本出願に挙げられている臨床的障害のいずれかにおいて、キナーゼ依存性シグナル伝達経路の試験用試薬として使用することもできる。

10

#### 【0053】

キナーゼ活性の測定は、当業者が実施可能な周知の技術である。基質、例えばヒストン（例えば、Alessiら、FEBS Lett. 1996、399、3、333~8頁）またはミエリン塩基性タンパク質を使用するキナーゼ活性検出の一般的試験系は、文献に詳しく記載されている（例えば、Campos-Gonzalez, R. および Glenney, Jr., J.R. 1992 J. Biol. Chem. 267、14535頁）。

20

#### 【0054】

キナーゼ阻害剤の同定には、様々なアッセイ系を利用することができる（例えば、Waltersら、Nature Drug Discovery 2003、2; 259~266頁を参照されたい）。例えば、シンチレーション近接アッセイ（例えば、Sorgら、J. of Biomolecular Screening、2002、7、11~19）またはフラッシュプレートアッセイでは、基質としてのタンパク質またはペプチドとATPとの放射性リン酸化反応を測定することができる。阻害剤化合物の存在下では、シグナルは検出されないか、低い放射性シグナルが検出される。さらに、ホモジニアス時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（HTR-FRET）技術および蛍光偏光（FP）技術がアッセイ法に有用である（例えば、Sillsら、J. of Biomolecular Screening、2002、191~214）。

30

#### 【0055】

他の非放射性ELISAベースのアッセイ法は、特異的ホスホ抗体（AB）を使用する。ホスホ-ABはリン酸化基質にのみ結合する。この結合は、二次的ペルオキシダーゼ複合抗体を用いて検出することができ、例えば化学発光により測定される（例えば、Rossら、Biochem. J.、2002、366、977~981）。

#### 【0056】

国際公開第02/44156号には、Tie-2および/またはVEGFR2阻害剤としてベンズイミダゾール誘導体が記載されている。国際公開第99/32436号には、Raf-キナーゼ阻害剤として置換フェニル尿素誘導体が記載されている。国際公開第02/062763号および国際公開第02/085857号には、rafキナーゼ阻害剤としてのキノリン-、イソキノリン-およびピリジルまたはフェニル尿素誘導体が記載されている。国際公開第02/85859号には、ヘテロアリアル尿素がp38キナーゼ阻害剤として記載されている。国際公開第00/42012号および国際公開第00/41698号には、それぞれ、rafキナーゼ阻害剤およびp38キナーゼ阻害剤としてカルボキシアリアル-ジフェニル-尿素が記載されている。さらに、アリアルおよびヘテロアリアル置換されている尿素がrafキナーゼ阻害剤として国際公開第99/32455号に、p38キナーゼ阻害剤として国際公開第99/32110号にそれぞれ記載されている。さらに、ジフェニル尿素誘導体が国際公開第99/32463号および国際公開第99/32111号により公知である。

40

50

## 【発明の開示】

## 【0057】

本発明は、好ましくはキナーゼ阻害剤であり、さらに好ましくは本明細書で定義した1種または複数のキナーゼの阻害剤である、アリールおよび/またはヘテロアリール誘導体を含む、通常、N-オキシドと記載されている化合物を提供する。この阻害剤は、好ましくは、1種または複数のキナーゼ経路の阻害が、例えば1種または複数のキナーゼが媒介している腫瘍および/または癌細胞増殖の治療に適応とされる、ヒトまたは家畜に使用するための医薬組成物において有用である。特に、本化合物は、好ましくは、ヒトまたは動物の固形腫瘍（例えばマウスの癌）の治療で有用である。というのは、これらの癌の進行がそれぞれのシグナル伝達カスケードに依存しているため、前記1種または複数のカスケードを中断することによる、即ち、前記1種または複数のキナーゼを阻害することによる治療を受けやすい。したがって、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩を、1種または複数のキナーゼ経路の媒介による疾患、特に癌、好ましくは固形癌、例えば、癌腫（例えば肺癌、膵癌、甲状腺癌、膀胱癌または結腸癌）、骨髓疾患（例えば骨髓性白血病）または腺腫（例えば絨毛結腸腺腫）、病的血管新生および転移性細胞遊走を治療するために投与することができる。さらに、本化合物は、好ましくは、とりわけ補体活性依存性慢性炎症（Niculescuら、(2002)、Immunol.Res., 24:191:199）およびHIV-1（ヒト免疫不全症ウイルス1型）誘発免疫不全症（Popikら、(1998)、J.Virology, 72:6406~6413）および感染症、A型インフルエンザウイルス（Pleschka, S.ら、(2001)、Nat.Cell Biol, 3(3):301~5）およびヘリコバクターピロリ感染（Wessler, S.ら、(2002)、FASEB J., 16(3):417~9）の治療で有用である。

10

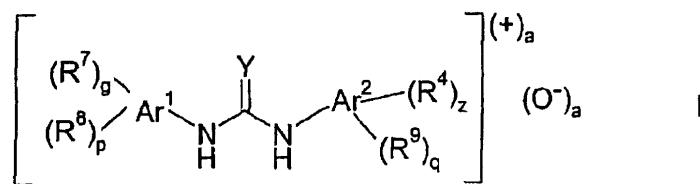
20

## 【0058】

したがって、本発明の主題は式IのN-オキシドならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含む互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくはその生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である：

## 【0059】

## 【化1】



30

## 【0060】

(式中、

Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>は、相互に独立に、5から14個の炭素原子を含む不飽和または芳香族環状炭化水素、ならびに2から10個の炭素原子と、N、OおよびSから独立に選択される1種または複数のヘテロ原子、好ましくは1から5個のヘテロ原子とを含有する不飽和または芳香族複素環残基から選択され、

40

R<sup>4</sup>は、式(X-Ar<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(R<sup>10</sup>)<sub>r</sub>の残基から独立に選択され、ここで、

Ar<sup>3</sup>は、Ar<sup>1</sup>および/またはAr<sup>2</sup>に関して示した意味から独立に選択され、

rは、0、1または2であり、

R<sup>10</sup>は、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>に関して示した意味から独立に選択され、

rは、0、1、2、3、4または5であり；

zは、0、1、2、3、4または5であり、

R<sup>7</sup>は、窒素原子を介してAr<sup>1</sup>に直接結合している窒素含有複素環部分であり、前記窒素含有複素環部分は、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>およびHet<sup>3</sup>から独立に選択され、ここで

50

H e t <sup>1</sup> は、1 から 4 個の窒素原子を含有し、O および S から選択される 1 個または 2 個の追加ヘテロ原子を含有していてもよい 5、6 または 7 個の環原子を含む不飽和または芳香族複素環残基であり、この場合、前記不飽和または芳香族複素環残基は、非置換であるか、A、R <sup>1 3</sup>、= O、= S、= N - R <sup>1 4</sup>、H a l、N O <sub>2</sub>、C N、O R <sup>1 5</sup>、N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、C O O R <sup>1 5</sup>、C O N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 5</sup> C O R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 5</sup> C O N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 6</sup> S O <sub>2</sub> A、C O R <sup>1 5</sup>、S O <sub>2</sub> N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、S ( O ) <sub>u</sub> A および O O C R <sup>1 5</sup> からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、

H e t <sup>2</sup> は、3 から 10 個の炭素原子、1 から 4 個の窒素原子を含み、O および S から選択される 1 または 2 個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和、不飽和または芳香族二環残基であり、この場合、前記二環残基は、非置換であるか、A、R <sup>1 3</sup>、= O、= S、= N - R <sup>1 4</sup>、H a l、N O <sub>2</sub>、C N、O R <sup>1 5</sup>、N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、C O O R <sup>1 5</sup>、C O N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 5</sup> C O R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 5</sup> C O N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 6</sup> S O <sub>2</sub> A、C O R <sup>1 5</sup>、S O <sub>2</sub> N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、S ( O ) <sub>u</sub> A および O O C R <sup>1 5</sup> からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、

H e t <sup>3</sup> は、2 から 6 個の炭素原子、1 から 4 個の窒素原子を含み、O および S から選択される 1 または 2 個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和単環残基であり、この場合、前記単環残基は、= O、= S、= N - R <sup>1 4</sup> からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、A、R <sup>1 3</sup>、H a l、N O <sub>2</sub>、C N、O R <sup>1 5</sup>、N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、C O O R <sup>1 5</sup>、C O N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 5</sup> C O R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 5</sup> C O N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、N R <sup>1 6</sup> S O <sub>2</sub> A、C O R <sup>1 5</sup>、S O <sub>2</sub> N R <sup>1 5</sup> R <sup>1 6</sup>、S ( O ) <sub>u</sub> A および O O C R <sup>1 5</sup> から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0061】

R <sup>8</sup> および R <sup>9</sup> は、独立に、H、A、3 から 7 個の炭素原子を含むシクロアルキル、H a l、C H <sub>2</sub> H a l、C H ( H a l ) <sub>2</sub>、C ( H a l ) <sub>3</sub>、N O <sub>2</sub>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C N、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O ( C H <sub>2</sub> ) <sub>k</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N R <sup>1 1</sup> ( C H <sub>2</sub> ) <sub>k</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O ( C H <sub>2</sub> ) <sub>k</sub> O R <sup>1 1</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N R <sup>1 1</sup> ( C H <sub>2</sub> ) <sub>k</sub> O R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C O O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C O N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N R <sup>1 1</sup> C O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N R <sup>1 1</sup> C O N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N R <sup>1 1</sup> S O <sub>2</sub> A、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S O <sub>2</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S ( O ) <sub>u</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S ( O ) <sub>u</sub> R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O C ( O ) R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S R <sup>1 1</sup>、C H = N - O A、C H <sub>2</sub> C H = N - O A、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N H O A、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C H = N - R <sup>1 1</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O C ( O ) N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N R <sup>1 1</sup> C O O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( R <sup>1 1</sup> ) C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( R <sup>1 1</sup> ) C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O C F <sub>3</sub>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( R <sup>1 1</sup> ) C ( R <sup>1 3</sup> ) H C O O R <sup>1 2</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( R <sup>1 1</sup> ) C ( R <sup>1 3</sup> ) H C O R <sup>1 1</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( R <sup>1 1</sup> ) C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> N ( R <sup>1 2</sup> ) C H <sub>2</sub> C O O R <sup>1 1</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( R <sup>1 1</sup> ) C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、C H = C H C O O R <sup>1 3</sup>、C H = C H C H <sub>2</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、C H = C H C H <sub>2</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、C H = C H C H <sub>2</sub> O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( C O O R <sup>1 3</sup> ) C O O R <sup>1 4</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( C O N H <sub>2</sub> ) C O O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( C O N H <sub>2</sub> ) C O N H <sub>2</sub>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( C H <sub>2</sub> C O O R <sup>1 3</sup> ) C O O R <sup>1 4</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( C H <sub>2</sub> C O N H <sub>2</sub> ) C O O R <sup>1 3</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N ( C H <sub>2</sub> C O N H <sub>2</sub> ) C O N H <sub>2</sub>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C H R <sup>1 3</sup> C O R <sup>1 4</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C H R <sup>1 3</sup> C O O R <sup>1 4</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C H R <sup>1 3</sup> C H <sub>2</sub> O R <sup>1 4</sup>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O C N ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N C O、H e t <sup>9</sup>、O H e t <sup>9</sup>、N ( R <sup>1 1</sup> ) H e t <sup>9</sup>、( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> H e t <sup>9</sup>、O ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> H e t <sup>9</sup>、N ( R <sup>1 1</sup> ) ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> H e t <sup>9</sup>、( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> O R <sup>1 3</sup>、O ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、N R <sup>1 1</sup> ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup>、O ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> R <sup>1 3</sup>、N R <sup>1 1</sup> ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> R <sup>1 3</sup>、O ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> O R <sup>1 3</sup>、N R <sup>1 1</sup> ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>k</sub> O R <sup>1 3</sup> からなる群から選択され、ここで、

10

20

30

40

50

$R^5$ 、 $R^6$  は、いずれの場合もそれぞれ相互に独立に、HおよびAから選択され、  
 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  は、独立に、H、A、 $(CH_2)_m Ar^7$  および  $(CH_2)_m Het^9$  からなる群から選択されるか、あるいは  $NR^{11}R^{12}$  では、  
 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、5、6または7員の複素環を形成し、これは、N、OおよびSから選択される1または2個の追加ヘテロ原子を含有していてもよく、この場合、前記複素環残基は、A、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$  および  $=N-R^{14}$  から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、  
 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  は、独立に、H、Hal、A、 $(CH_2)_m Ar^8$  および  $(CH_2)_m Het^9$  からなる群から選択される。

## 【0062】

Aは、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキルおよび飽和ヘテロシクリルからなる群から、好ましくはアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルコキシおよびアルコキシアルキルからなる群から選択され、

$Ar^7$ 、 $Ar^8$  は、相互に独立に、5から12個、好ましくは5から10個の炭素原子を含む芳香族炭化水素残基であり、これは、A、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$  および  $OOCR^{15}$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$Het^9$  は、好ましくは1から3個のヘテロ原子、さらに好ましくは1または2個のヘテロ原子を含有し、ここで、ヘテロ原子は好ましくはN、OおよびSから、さらに好ましくはNおよびOから選択される飽和、不飽和または芳香族複素環残基であり、この場合、前記複素環残基は、A、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$  および  $OOCR^{15}$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{15}$ 、 $R^{16}$  は、独立に、H、Aおよび  $(CH_2)_m Ar^6$  からなる群から選択され、ここで、

$Ar^6$  は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、tert-ブチル、Hal、CN、OH、 $NH_2$  および  $CF_3$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい5または6員環の芳香族炭化水素であり、

k、nおよびmは、相互に独立に、0、1、2、3、4または5であり、

Xは、結合を表すか、 $(CR^{11}R^{12})_h$  または  $(CHR^{11})_h - Q - (CHR^{12})_i$  であり、ここで、

Qは、O、S、 $N-R^{15}$ 、 $(CHal_2)_j$ 、 $(O-CHR^{18})_j$ 、 $(CHR^{18}-O)_j$ 、 $CR^{18}=CR^{19}$ 、 $(O-CHR^{18}CHR^{19})_j$ 、 $(CHR^{18}CHR^{19}-O)_j$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NR^{15}$ 、 $CH(OR^{15})$ 、 $C(OR^{15})(OR^{20})$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R^{15})$ 、 $N(R^{15})C(=O)$ 、 $OC(=O)N(R^{15})$ 、 $N(R^{15})C(=O)O$ 、 $CH=N-O$ 、 $CH=N-NR^{15}$ 、 $OC(O)NR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)O$ 、 $S=O$ 、 $SO_2$ 、 $SO_2NR^{15}$  および  $NR^{15}SO_2$  からなる群から選択され、ここで、

h、iは、相互に独立に、0、1、2、3、4、5または6であり、

jは、1、2、3、4、5または6であり、

Yは、O、S、 $NR^{21}$ 、 $C(R^{22})-NO_2$ 、 $C(R^{22})-CN$  および  $C(CN)_2$  から選択され、ここで、

$R^{21}$  は、独立に、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  に関して示した意味から選択され、

$R^{22}$  は、独立に、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  に関して示した意味から選択され、

aは、1、2または3、好ましくは1または2であり、

10

20

30

40

50

g は、1、2 または 3、好ましくは 1 または 2 であり、  
 p は、0、1、2、3、4 または 5 であり、  
 q は、0、1、2、3 または 4、好ましくは 0、1 または 2 であり、  
 u は、0、1、2 または 3、好ましくは 0、1 または 2 であり、  
 H a l は、独立に、F、Cl、Br および I からなる群から選択される)。

## 【0063】

好ましくは、本発明はまた、本発明による N - オキシドのプロドラッグおよび / または代謝産物に関する。

## 【0064】

本発明による N - オキシドは、好ましくは、1 個または複数の、とりわけ 1、2 または 3 個の窒素原子、例えば、尿素基の 1 個または複数の窒素原子、Ar<sup>1</sup> 中に含有されていてもよい 1 個もしくは複数の窒素原子、Ar<sup>2</sup> 中に含有されていてもよい 1 個もしくは複数の窒素原子、および / または残基 R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> および R<sup>4</sup> 中に含有されていてもよい 1 個もしくは複数の窒素原子は、それぞれの N - オキシド基に酸化される、式 I の角括弧中に示したビスアリアル尿素化合物である。

## 【0065】

したがって、構造の周囲の用語「[ ]<sup>(+)</sup><sub>a</sub>(O<sup>-</sup>)<sub>a</sub>」とは、角括弧内の構造が 1 回 N - オキシド化されるか ( a = 1 の場合)、2 回 N - オキシド化されるか ( a = 2 の場合)、あるいは 3 回 N - オキシド化される ( a = 3 の場合) ことを意味する。よって、角括弧内の構造の特定部位に既に N - オキシド部分を含む構造の周囲の用語「[ ]<sup>(+)</sup><sub>b</sub>(O<sup>-</sup>)<sub>b</sub>」とは、それぞれの N - オキシドが、特定の部位の 1 個以外にさらなる N - オキシド基を含まない ( b = 0 の場合) ことを意味するか、あるいは、特定の部位の 1 個以外にもう 1 つの N - オキシド基を含んでいる ( b = 1 の場合) ことを意味するか、あるいは、特定の部位の 1 個以外に 2 個以上の N - オキシド基を含んでいる ( b = 2 の場合) ことを意味する。また b = 0 の場合、用語「(+)<sub>b</sub>(O<sup>-</sup>)<sub>b</sub>」は実際的意味を有さないため、角括弧の周囲の用語には意味がないか、あるいは機能のないことを表す。したがって、b = 0 の場合、本発明による化合物は、構造または式を単独で、その周囲に角括弧 / 用語を記載しないで十分に特徴付けるのが好ましい。

## 【0066】

さらに好ましくは、本発明による N - オキシドは、それぞれの N - オキシド基へ酸化される 1 個または複数の窒素原子が第二級アミノ基、さらに好ましくは第三級アミノ基、例えば脂肪族第三級アミノ基、オレフィン族第三級アミノ基および芳香族第三級アミノ基などである、上で定義した N - オキシドである。

## 【0067】

したがって、本発明による好ましい N - オキシドは、そのような脂肪族第三級アミノ基、オレフィン族第三級アミノ基および / または芳香族第三級アミノ基から誘導され得る少なくとも 1 個の第四級 N - オキシド基を有する、上で定義した N - オキシドである。

## 【0068】

しかし、用語「N - オキシド」には、対応する互変体構造体、例えばヒドロキシルアミンなどを含むことを意味すると理解されたい。したがって、例えば、N - オキシド化基「ピリジン - 1 - オキシド」(本発明による第四級 N - オキシド基の一例) は、当技術分野で 1 - オキシ - ピリジンおよび 1 - ヒドロキシ - ピリジンなどと呼ばれるそれらの構造体を含むことを意味する。好ましくは、同様に、本発明によるすべての N - オキシド基または N - オキシド化基にそれぞれ同様の原則が当てはまる。- NH - 基の N - オキシド (例えば尿素部分の - NH - 基の 1 つ) は、それぞれの N - オキシド形態 (- HN<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)-)、またはヒドロキシルアミン (即ち、- N(OH)-) 形態のいずれかで記載することができ、これらは相互に互変異性型である。第一級アミンおよび第二級アミンの N - オキシドの場合、ヒドロキシルアミン形態は一様に安定性の高い互変異性型である。しかし、これらのすべての形態は、好ましくは本発明の範囲内である。

## 【0069】

好ましくは、本発明による化合物は、4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド以外であり、好ましくはその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、互変異性体および立体異性体以外である。

## 【0070】

本発明による化合物では、Het<sup>3</sup>は、好ましくは非置換および/または置換スクシンイミジル以外である。

## 【0071】

本発明による化合物では、Het<sup>3</sup>は、さらに好ましくは非置換スクシンイミジル以外である。

10

## 【0072】

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>および/またはR<sup>9</sup>は、好ましくは非置換および/または置換スクシンイミジル以外である。

## 【0073】

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>および/またはR<sup>9</sup>は、好ましくは非置換スクシンイミジル以外である。

## 【0074】

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはHet<sup>9</sup>は、さらに好ましくは非置換および/または置換スクシンイミジル以外である。

## 【0075】

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはHet<sup>9</sup>は、さらに好ましくは非置換スクシンイミジル以外である。

20

## 【0076】

これに関連して、スクシンイミジルという用語は、好ましくは、スクシンイミドイル、2,5-ジオキソ-ピロリジニルおよび/または2,5-ピロリジンジオニルを意味し、さらに好ましくは、スクシンイミドイル、スクシンイミド-1-イル、2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルおよび/または2,5-ピロリジンジオン-1-イルを意味する。これに関連して、スクシンイミド-1-イル(succinimid-1-yl)、2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)および/または2,5-ピロリジンジオン-1-イル(2,5-Pyrrolidindion-1-yl)という用語は、好ましくはそれぞれ、スクシンイミド-1-イル(succinimide-1-yl)、2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル(2,5-Dioxo-pyrrolidine-1-yl)および/または2,5-ピロリジンジオン-1-イル(2,5-Pyrrolidindione-1-yl)という用語と同等と見なされる。さらにこれに関連して、スクシンイミドイル(succinimidoyl)およびスクシンイミド-1-イル(succinimido-1-yl)という用語は、好ましくはそれぞれ、スクシンイミジル(succinimidy l)およびスクシンイミド-1-イル(succinimid-1-yl)という用語と同等と見なされる。

30

## 【0077】

本明細書で使用される用語の「有効量」とは、例えば、研究者または臨床医によって探求されている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬剤または医薬品の量を意味する。さらに、用語の「治療有効量」とは、そのような量を投与されていない対応する被験者と比較した場合、疾患、障害、または副作用の改良された治療、回復、予防または改善、あるいは疾患または障害の進行程度の低下をもたらす任意の量を意味する。その用語はまた、正常な生理機能を高めるのに有効な量もその範囲に含める。

40

## 【0078】

本明細書で使用される用語の「アルキル」とは、好ましくは、1個から12個の炭素原子を有しており、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルフェニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、オキソ、

50

ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、多重置換が可能な直鎖または分岐鎖炭化水素を意味する。本明細書で使用される「アルキル」の例としては、これらに限定されるものではないが、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチルなどが挙げられる。

【0079】

本明細書で使用される用語の「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」とは、好ましくは、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する上で定義したアルキル基を意味する。本発明で有用な分岐鎖または直鎖の「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」基の例としては、これらに限定されるものではないが、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、イソブチル、 $n$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチルおよびイソペンチルが挙げられる。

10

【0080】

本明細書で使用される用語の「アルキレン」とは、好ましくは、1個から10個の炭素原子を有しており、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、多重置換が可能な直鎖または分岐鎖二価炭化水素基を意味する。本明細書で使用される「アルキレン」の例としては、これらに限定されるものではないが、メチレン、エチレン、 $n$ -プロピレン、 $n$ -ブチレンなどが挙げられる。

20

【0081】

本明細書で使用される用語の「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」とは、好ましくは、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子をそれぞれ含有する、上で定義したアルキレン基を意味する。本発明で有用な「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」基の例としては、これらに限定されるものではないが、メチレン、エチレンおよび $n$ -プロピレンが挙げられる。

【0082】

本明細書で使用される用語の「ハロゲン」または「hal」とは、好ましくは、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)またはヨウ素(I)を意味する。

30

【0083】

本明細書で使用される用語の「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」とは、好ましくは、少なくとも1個のハロゲン(ハロゲンは、本明細書で定義した通りである)で置換されている、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する、上で定義したアルキル基を意味する。本発明で有用な分岐鎖または直鎖の「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」基の例としては、これらに限定されるものではないが、1個または複数のハロゲン、例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素で独立に置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよび $n$ -ブチルが挙げられる。

【0084】

本明細書で使用される用語の「シクロアルキル」または「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」は、好ましくは、3から7個の炭素原子を有している非芳香族環状炭化水素であって、それは、結合の媒体となり得る $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーを含んでいてもよい。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、上で定義した通りである。例示的な「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」基としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。また、本明細書で使用される用語の「シクロアルキル」には、好ましくは、1または2個の炭素原子がO、NおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子によって置換されており、アルキル、=O、=Sおよび置換もしくは非置換イミノ基から好ましくは選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよい、上で定義したシクロアルキル基から好ましくは選択される

40

50



飽和複素環基も含まれる。

【0085】

本明細書で使用される用語の「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン」とは、3から7個の炭素原子を有しており、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンまたは低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、多重置換が可能な非芳香族脂環式二価炭化水素基を好ましくは意味する。本明細書で使用される「シクロアルキレン」の例としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル-1,1-ジイル、シクロプロピル-1,2-ジイル、シクロブチル-1,2-ジイル、シクロペンチル-1,3-ジイル、シクロヘキシル-1,4-ジイル、シクロヘプチル-1,4-ジイル、またはシクロオクチル-1,5-ジイルなどが挙げられる。

10

【0086】

本明細書で使用される用語の「複素環(式)」または「ヘテロシクリル」とは、好ましくは、不飽和度が1またはそれ以上であり、S、SO、SO<sub>2</sub>、OまたはNから選択される1個または複数のヘテロ原子置換を含有しており、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、多重置換が可能な、3から12員の複素環を意味する。そのような環は、1個または複数の他の「複素環」環(群)またはシクロアルキル環(群)に縮合されていてもよい。「複素環」部分の例としては、これらに限定されるものではないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエンなどが挙げられる。

20

【0087】

本明細書で使用される用語の「ヘテロシクリレン」とは、好ましくは、不飽和度が1またはそれ以上であり、S、SO、SO<sub>2</sub>、OまたはNから選択される1個または複数のヘテロ原子置換を含有しており、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンまたは低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、多重置換が可能な、3から12員の複素環二端遊離基を意味する。そのような環は、1個または複数のベンゼン環に、または1個または複数の別の「複素環式」環またはシクロアルキル環に縮合されていてもよい。「ヘテロシクリレン」の例としては、これらに限定されるものではないが、テトラヒドロフラン-2,5-ジイル、モルホリン-2,3-ジイル、ピラン-2,4-ジイル、1,4-ジオキサン-2,3-ジイル、1,3-ジオキサン-2,4-ジイル、ピペラジン-2,4-ジイル、ピペリジン-1,4-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、モルホリン-2,4-ジイルなどが挙げられる。

30

40

【0088】

本明細書で使用される用語の「アリアル」とは、好ましくは、置換されていてもよいベンゼン環を意味するか、あるいは1個または複数の置換されていてもよいベンゼン環に縮合し、例えばアントラセン、フェナントレンまたはナフタレン環系を形成する、置換されていてもよいベンゼン環系を意味する。例示的な任意の置換基としては、 $C_1 \sim C_6$ アル

50

キル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールが挙げられ、多重置換が可能である。「アリール」基の例としては、これらに限定されるものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニル、ならびにこれらの置換誘導体が挙げられる。

**【0089】**

本明細書で使用される用語の「アリーレン」とは、好ましくは、ベンゼン環二端遊離基を意味するか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールを含む群から選択される置換基によって置換されていてもよい、多重置換が可能で、1個または複数の置換されていてもよいベンゼン環に縮合されているベンゼン環系二端遊離基を意味する。「アリーレン」の例としては、これらに限定されるものではないが、ベンゼン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,8-ジイル、アントラセン-1,4-ジイルなどが挙げられる。

**【0090】**

本明細書で使用される用語の「アラルキル」とは、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$  アルキルリンカー（ここで、 $C_1 \sim C_6$  アルキルは、本明細書で定義した通りである）を介して結合している、本明細書で定義したアリール基またはヘテロアリール基を意味する。「アラルキル」の例としては、これらに限定されるものではないが、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジルメチル、3-イソオキサゾリルメチル、5-メチル-3-イソオキサゾリルメチルおよび2-イミダゾリルエチルが挙げられる。

**【0091】**

本明細書で使用される用語の「ヘテロアリール」とは、好ましくは、単環式で5から7員の芳香環を意味するか、あるいは2個のそのような単環式の5から7員の芳香環を含む縮合二環式芳香環系を意味する。これらのヘテロアリール環は、1個または複数の窒素、硫黄および/または酸素のヘテロ原子を含有し、この場合、N-オキシドおよび硫酸化物および二酸化物が許容可能なヘテロ原子置換であって、かつ $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールからなる群から選択される最大3個のメンバーで置換されていてもよく、多重置換が可能である。本明細書で使用される「ヘテロアリール」基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、およびこれらの置換型が挙げられる。

**【0092】**

本明細書で使用される用語の「ヘテロアリーレン」とは、好ましくは、5から7員の芳香環二端遊離基を意味するか、あるいは1個または複数の窒素、酸素、または硫黄のヘテロ原子を含有し、この場合、N-オキシドおよび一酸化硫黄および二酸化硫黄が許容可能なヘテロ原子置換であって、かつ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルによって置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルによって置換されていてもよいカルバモイル、アルキルによって置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリーレンまたはアリーレンからなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、多重置換が可能な、多環式複素環芳香環二端遊離基を意味する。多環式芳香族環系二端遊離基では、1個または複数の環が1個または複数のヘテロ原子を含有していてもよい。本明細書で使用される「ヘテロアリーレン」の例は、フラン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル、1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジイル、1,3-チアゾール-2,5-ジイル、ピリジン-2,4-ジイル、ピリジン-2,3-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル、ピリミジン-2,4-ジイル、キノリン-2,3-ジイルなどである。

10

## 【0093】

本明細書で使用される用語の「アルコキシ」は、好ましくは、基  $R_aO-$  (式中、 $R_a$  は上で定義したアルキルである) を意味し、用語の「 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ」とは、好ましくは、アルキル部分が、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義したアルコキシ基を意味する。本発明で有用な例示的な  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基としては、これらに限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシおよび  $t$ -ブトキシが挙げられる。

20

## 【0094】

本明細書で使用される用語の「ハロアルコキシ」は、好ましくは、基  $R_aO-$  (式中、 $R_a$  は上で定義したハロアルキルである) を意味し、用語の「 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ」とは、好ましくは、ハロアルキル部分が、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義したハロアルコキシ基を意味する。本発明で有用な例示的な  $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ基としては、これらに限定されるものではないが、1個または複数のハロ基によって置換されているメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシおよび  $t$ -ブトキシ、例えばトリフルオロメトキシが挙げられる。

30

## 【0095】

本明細書で使用される用語の「アラルコキシ」とは、好ましくは、基  $R_cR_bO-$  (式中、 $R_b$  は上で定義したアルキルであり、 $R_c$  は上で定義したアリーレンである) を意味する。

## 【0096】

本明細書で使用される用語の「アリーレンオキシ」とは、好ましくは、基  $R_cO-$  (式中、 $R_c$  は上で定義したアリーレンである) を意味する。

40

## 【0097】

本明細書で使用される用語の「アルキルスルファニル」とは、好ましくは、基  $R_aS-$  (式中、 $R_a$  は上で定義したアルキルである) を意味し、用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルファニル」とは、好ましくは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義したアルキルスルファニル基を意味する。

## 【0098】

本明細書で使用される用語の「ハロアルキルスルファニル」とは、好ましくは、基  $R_dS-$  (式中、 $R_d$  は上で定義したハロアルキルである) を意味し、用語「 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルスルファニル」とは、好ましくは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義したハロアルキルスルファニル基を意味する。

50

## 【0099】

本明細書で使用される用語の「アルキルスルフェニル」とは、好ましくは、基  $R_A S(O)$  - (式中、 $R_A$  は上で定義したアルキルである) を意味し、用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフェニル」とは、好ましくは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義したアルキルスルフェニル基を意味する。

【0100】

本明細書で使用される用語の「アルキルスルホニル」とは、好ましくは、基  $R_A S O_2$  - (式中、 $R_A$  は上で定義したアルキルである) を意味し、用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル」とは、好ましくは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義したアルキルスルホニル基を意味する。

【0101】

本明細書で使用される用語の「オキソ」とは、好ましくは、基 = O を意味する。

【0102】

本明細書で使用される用語の「メルカプト」とは、好ましくは、基 - SH を意味する。

【0103】

本明細書で使用される用語の「カルボキシ」とは、好ましくは、基 - COOH を意味する。

【0104】

本明細書で使用される用語の「シアノ」とは、好ましくは、基 - CN を意味する。

【0105】

本明細書で使用される用語の「シアノアルキル」とは、好ましくは、基 -  $R_B CN$  (式中、 $R_B$  は上で定義したアルキレンである) を意味する。本発明で有用な例示的な「シアノアルキル」基としては、これらに限定されるものではないが、シアノメチル、シアノエチルおよびシアノイソプロピルが挙げられる。

【0106】

本明細書で使用される用語の「アミノスルホニル」とは、好ましくは、基 -  $S O_2 N H_2$  を意味する。

【0107】

本明細書で使用される用語の「カルバモイル」とは、好ましくは、基 -  $C(O) N H_2$  を意味する。

【0108】

本明細書で使用される用語の「スルファニル」とは、基 - S - を意味するものとする。

【0109】

本明細書で使用される用語の「スルフェニル」とは、基 -  $S(O)$  - を意味するものとする。

【0110】

本明細書で使用される用語の「スルホニル」とは、基 -  $S(O)_2$  - または -  $S O_2$  - を意味するものとする。

【0111】

本明細書で使用される用語の「アシル」とは、好ましくは、基  $R_F C O$  - (式中、 $R_F$  は本明細書で定義したアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである) を意味する。

【0112】

本明細書で使用される用語の「アロイル」とは、好ましくは、基  $R_C C(O)$  - (式中、 $R_C$  は本明細書で定義したアリールである) を意味する。

【0113】

本明細書で使用される用語の「ヘテロアロイル」とは、好ましくは、基  $R_E C(O)$  - (式中、 $R_E$  は本明細書で定義したヘテロアリールである) を意味する。

【0114】

本明細書で使用される用語の「アルコキシカルボニル」とは、好ましくは、基  $R_A O C(O)$  - (式中、 $R_A$  は本明細書で定義したアルキルである) を意味する。

10

20

30

40

50

## 【0115】

本明細書で使用される用語の「アシルオキシ」とは、好ましくは、基  $R_F C(O)O-$  (式中、 $R_F$  は本明細書で定義したアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである) を意味する。

## 【0116】

本明細書で使用される用語の「アロイルオキシ」とは、好ましくは、基  $R_C C(O)O-$  (式中、 $R_C$  は本明細書で定義したアリールである) を意味する。

## 【0117】

本明細書で使用される用語の「ヘテロアロイルオキシ」とは、好ましくは、基  $R_E C(O)O-$  (式中、 $R_E$  は本明細書で定義したヘテロアリールである) を意味する。

10

## 【0118】

本明細書で使用される用語の「カルボニル」または「カルボニル部分」とは、好ましくは、基  $C=O$  を意味する。

## 【0119】

本明細書で使用される用語の「チオカルボニル」または「チオカルボニル部分」とは、好ましくは、基  $C=S$  を意味する。

## 【0120】

本明細書で使用される用語の「アミノ」または「アミノ基」または「アミノ部分」とは、好ましくは、基  $NR_G R_G$  を意味し、ここで  $R_G$  および  $R_G$  は、互いに独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、シアノアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アシルおよびアロイルからなる群から好ましくは選択される。 $R_G$  および  $R_G$  の両方が水素である場合、 $NR_G R_G$  はまた、「非置換アミノ部分」または「非置換アミノ基」を意味する。 $R_G$  および  $R_G$  が水素以外である場合、 $NR_G R_G$  はまた、「置換アミノ部分」または「置換アミノ基」を意味する。

20

## 【0121】

本明細書で使用される用語の「イミノ」または「イミノ部分」とは、基  $C=NR_G$  を好ましくは意味し、ここで  $R_G$  は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、シアノアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アシルおよびアロイルからなる群から好ましくは選択される。 $R_G$  が水素である場合、 $C=NR_G$  はまた「非置換イミノ部分」を意味する。 $R_G$  が水素以外の残基である場合、 $C=NR_G$  はまた「置換イミノ部分」を意味する。

30

## 【0122】

本明細書で使用される用語の「不飽和」は、好ましくはエチレン性不飽和を意味する。

## 【0123】

本明細書で使用される用語の「基」、「残基」および「ラジカル」または「基群」、「残基群」および「ラジカル群」は、当技術分野で慣用となっているように、それぞれ、通常同義語として用いられる。

## 【0124】

本明細書で使用される用語の「～されていてもよい」とは、続いて記されている1つまたは複数の内容が起こっても起こらなくてもよく、起こる内容および起こらない内容の両方が含まれることを意味する。

40

## 【0125】

本明細書で使用される用語の「生理学的に機能する誘導体」とは、本発明の化合物の医薬品として許容される任意の誘導体、例えば、哺乳動物に投与された場合、本発明の化合物またはその活性代謝産物を(直接的または間接的に)提供することができるエステルまたはアミドを好ましくは意味する。そのような誘導体は、必要以上の実験を行わなくとも、それが生理学的に機能する誘導体について教示する範囲内において、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery、第5版、第1巻: Principles and Practice (本明細書に引用に

50

より援用するものとする)の教示を参照することにより当業者には明らかである。

【0126】

本明細書で使用される用語の

本明細書で使用される用語の「溶媒和物」とは、溶質(本発明においては、式Iの化合物またはその塩もしくは生理学的に機能する誘導体)および溶媒により形成される各種の化学量論組成の複合体である。本発明の目的におけるそのような溶媒は、溶質の生物活性を妨げることはないであろう。適当な溶媒の例としては、これらに限定されるものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、使用される溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。適当な薬学的に許容される溶媒としては、これらに限定されるものではないが、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

10

【0127】

本明細書で使用される用語の「置換(された)」とは、示した1個または複数の置換基による置換を意味し、特に明記しない限り多重置換が可能である。

【0128】

本明細書に記載されている特定の化合物は、1個または複数のキラル原子を含んでいてもよく、さもなければ、通常は鏡像異性体および/またはジアステレオマーである2種以上の立体異性体として存在してもよい。

【0129】

したがって、本発明の化合物としては、立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、ならびに精製した立体異性体、特に精製した鏡像異性体または立体異性体の濃厚な混合物、特に鏡像異性体の濃厚な混合物を含む。また、本発明の範囲に含まれるものとしては、上の式Iによって表される化合物の個々の異性体ならびにその完全なまたは部分的な平衡混合物がある。本発明はまた、1個または複数のキラル中心が反転しているその異性体との混合物としての、上の式により表される化合物の個々の異性体も対象とする。また、式Iの化合物のすべての互変異性体および互変異性体の混合物が、式Iの化合物、好ましくはそれに相当する式およびサブ式の化合物の範囲に含まれるものと理解されたい。

20

【0130】

得られたラセミ化合物は、それ自体は公知の方法によって機械的または化学的に異性体に分割することができる。ジアステレオマーは、光学活性分割剤との反応によりラセミ混合物から好ましくは形成する。適当な分割剤の例は、光学活性酸、例えば酒石酸のD型およびL型、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、マレイン酸、乳酸など、または各種の光学活性カンファースルホン酸、例えば -カンファースルホン酸などである。また、光学活性分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラムを用いる鏡像異性体分割が有利であり、適当な溶離液の例は、ヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリル混合物である。

30

【0131】

また、ジアステレオマーの分割は、標準的な精製方法、例えばクロマトグラフィーまたは分別晶出などにより行うことができる。

【0132】

式Iの光学活性化合物を、上記の方法により、既に光学活性である出発材料を用いて得ることも勿論可能である。

40

【0133】

他に明示しない限り、式Iの化合物への言及は、好ましくは、式I'、I''、I'''、I''''、および/またはI''''''の化合物への言及も含むものと理解されたい。他に明示しない限り、式I、I'、I''、I'''およびI''''''の化合物への言及は、好ましくは、それに対応するサブ式、例えばサブ式I.1からI.20、好ましくは式IaからIzへの言及も含むものと理解されたい。また、使用および組成物をはじめとする以下の実施形態は、式Iに関連して記載されているが、好ましくは、式I'、I''、I'''、I''''および/またはI''''''ならびに/あるいはサブ式I.1からI.20、好ましくは

50

式 I a から I z にも適用できることを理解されたい。

【 0 1 3 4 】

他に明示しない限り、式 I の化合物への言及は、好ましくは、式 I ' ' ' ' ' の化合物への言及も含むものと理解されたい。他に明示しない限り、式 I 、 I ' 、 I ' ' 、 I ' ' ' 、 I ' ' ' ' 、 および / または I ' ' ' ' ' の化合物への言及は、好ましくは、それに対応するサブ式、例えばサブ式 I . 1 から I . 2 0 、好ましくは 1 つまたは複数の式 I a から I z および / または式 I a a から I s s への言及も含むものと理解されたい。また、使用および組成物をはじめとする以下の実施形態は、式 I に関連して記載されているが、好ましくは、式 I ' 、 I ' ' 、 I ' ' ' 、 I ' ' ' ' および / または I ' ' ' ' ' 、好ましくはサブ式 I . 1 から I . 2 0 、また好ましくは式 I a から I z 、 および / または式 I a a から I s s にも適用できることを理解されたい。

10

【 0 1 3 5 】

さらに好ましいのは、

$A r^1$  は、独立に、5 から 12 個、好ましくは 6 から 10 個、特に 6 個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素、ならびに 3 から 8 個、特に 4 から 6 個の炭素原子と、N、O および S から、特に N および O から独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子、好ましくは 1 または 2 個のヘテロ原子とを含有する不飽和または芳香族複素環残基から選択され、

$A r^2$  は、独立に、5 から 12 個、好ましくは 6 から 10 個、特に 6 個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素、ならびに 2 から 8 個、特に 3 から 6 個の炭素原子、特に 4 または 5 個の炭素原子と、N、O および S から、特に N および O から独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子、好ましくは 1 または 2 個のヘテロ原子とを含有する不飽和または芳香族複素環残基から選択され、

20

$R^4$  は、独立に、式  $(A r^3) - (R^{10})_r$  の残基から選択され、ここで、

$A r^3$  は、 $A r^1$  および / または  $A r^2$  に関して示した意味から独立に選択され、さらに好ましくは 5 から 14 個の炭素原子、好ましくは 6 から 10 個の炭素原子を含有する非置換または置換、好ましくは置換不飽和または芳香族環炭化水素；ならびに 2 から 10 個の炭素原子と、N、O および S から、さらに好ましくは N および O から独立に選択される、1 個または複数のヘテロ原子、好ましくは 1 から 4 個のヘテロ原子、さらに好ましくは 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含有する非置換または置換、好ましくは置換不飽和または芳香族複素環残基から独立に選択され、

30

は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1、特に 1 であり、

$R^{10}$  は、 $R^8$  および  $R^9$  に関して示した意味から独立に選択され、さらに好ましくは、H、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、 $H a l$ 、 $C H_2 H a l$ 、 $C H (H a l)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $N O_2$ 、 $(C H_2)_n C N$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n O (C H_2)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} (C H_2)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n O (C H_2)_k O R^{11}$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} (C H_2)_k O R^{12}$ 、 $(C H_2)_n C O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n C O O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n C O N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n S (O)_u N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n S O_2 N R^{11} R^{12}$  および  $(C H_2)_n S (O)_u R^{13}$ 、好ましくは 1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、 $(C H_2)_n N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n O (C H_2)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n C O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n C O O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n C O N R^{11} R^{12}$ 、特に、 $(C H_2)_n C O N R^{11} R^{12}$  からなる群から選択されるか、かつ / または  $H e t^9$ 、 $O H e t^9$ 、 $N (R^{11}) H e t^9$ 、 $(C R^5 R^6)_k H e t^9$ 、 $O (C R^5 R^6)_k H e t^9$ 、 $N (R^{11}) (C R^5 R^6)_k H e t^9$ 、 $(C R^5 R^6)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $(C R^5 R^6)_k O R^{13}$ 、 $O (C R^5 R^6)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $N R^{11} (C R^5 R^6)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $O (C R^5 R^6)_k R^{13}$ 、 $N R^{11} (C R^5 R^6)_k R^{13}$ 、 $O (C R^5 R^6)_k O R^{13}$ 、 $N R^{11} (C R^5 R^6)_k O R^{13}$  からなる群から選択され、ここで、

40

$R^5$ 、 $R^6$  は、いずれの場合もそれぞれ相互に独立に、H および A から選択される。

50

## 【0136】

r は、0、1、2、3、4 または 5、さらに好ましくは 0、1、2 または 3、特に 1、2 または 3 であり；

z は、0、1、2、3、4 または 5、好ましくは 0、1、2、3、4 または 5、さらに好ましくは 0、1、2 または 3、さらに一層好ましくは 1、2 または 3、特に 1 であり；

R<sup>7</sup> は、窒素原子を介して Ar<sup>1</sup> に直接結合している窒素含有複素環部分であり、前記窒素含有複素環部分は、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup> および Het<sup>3</sup> から独立に選択され、ここで

Het<sup>1</sup> は、1 から 4 個の窒素原子を含有し、O および S から選択される 1 または 2 個の追加ヘテロ原子を含有していてもよいが、好ましくは追加ヘテロ原子を含有しない、5 または 6 個の環原子を含む不飽和または芳香族複素環残基であり、この場合、前記不飽和または芳香族複素環残基は、非置換であるか、A、R<sup>1 3</sup>、=O、=S、=N-R<sup>1 4</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>1 5</sup>、NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、COOR<sup>1 5</sup>、CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>COR<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>1 5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、S(O)<sub>u</sub>A および OOCR<sup>1 5</sup> から選択されるか、さらに好ましくは、=O、=S、=N-R<sup>1 4</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>1 5</sup>、NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、COOR<sup>1 5</sup>、CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>COR<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>1 5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup> および S(O)<sub>u</sub>A からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されており、

Het<sup>2</sup> は、4 から 9 個の炭素原子、さらに好ましくは 5 から 8 個の炭素原子、1 から 4 個の窒素原子を含み、O および S から選択される 1 または 2 個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和、不飽和または芳香族二環残基であり、この場合、前記二環残基は、非置換であるか、A、R<sup>1 3</sup>、=O、=S、=N-R<sup>1 4</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>1 5</sup>、NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、COOR<sup>1 5</sup>、CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>COR<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>1 5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、S(O)<sub>u</sub>A および OOCR<sup>1 5</sup> からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されているか、好ましくは 1 から 6 個の置換基で置換されており、

Het<sup>3</sup> は、2 から 6 個の炭素原子、好ましくは 3 から 5 個の炭素原子、1 から 4 個の窒素原子を含み、O および S から選択される 1 または 2 個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和単環残基であり、この場合、前記単環残基は、=O、=S および =N-R<sup>1 4</sup> からなる群から選択される 1 個または複数の置換基、好ましくは 1 または 2 個の置換基で置換されており、A、R<sup>1 3</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>1 5</sup>、NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、COOR<sup>1 5</sup>、CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>COR<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>1 5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

## 【0137】

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、独立に、H、A、3 から 7 個の炭素原子を含むシクロアルキル、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、C(Hal)<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>CONR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>SO<sub>2</sub>A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)R<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHOA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1 1</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1 1</sup>)C(R<sup>1 3</sup>)HCOOR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1 1</sup>)C(R<sup>1 3</sup>)HCOOR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(COOR<sup>1 3</sup>)COOR<sup>1 4</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CONH<sub>2</sub>)COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>CO

10

20

30

40

50



OR<sup>13</sup>)COOR<sup>14</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>13</sup>COOR<sup>14</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>13</sup>CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>からなる群から選択され、かつ/またはHet<sup>9</sup>、OHet<sup>9</sup>、N(R<sup>11</sup>)Het<sup>9</sup>、(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>Het<sup>9</sup>、O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>Het<sup>9</sup>、N(R<sup>11</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>Het<sup>9</sup>、(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>13</sup>、O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>R<sup>13</sup>、NR<sup>11</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>R<sup>13</sup>、O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>13</sup>、NR<sup>11</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>13</sup>からなる群から選択され、ここで、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、上記/下記で定義した通りであり、ここで、

nおよび/またはkは、独立に、0、1、2、3または4、好ましくは0、1、2または3、さらに好ましくは0または2であり；

Xは、結合を表すか、(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>h</sub>または(CHR<sup>11</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>12</sup>)<sub>i</sub>であり、ここで、

Qは、O、S、N-R<sup>15</sup>、(CHaI<sub>2</sub>)<sub>j</sub>、(O-CHR<sup>18</sup>)<sub>j</sub>、(CHR<sup>18</sup>-O)<sub>j</sub>、CR<sup>18</sup>=CR<sup>19</sup>、(O-CHR<sup>18</sup>CHR<sup>19</sup>)<sub>j</sub>、(CHR<sup>18</sup>CHR<sup>19</sup>-O)<sub>j</sub>、C=O、C=NR<sup>15</sup>、CH(OR<sup>15</sup>)、C(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>20</sup>)、C(=O)N(R<sup>15</sup>)、N(R<sup>15</sup>)C(=O)、CH=N-NR<sup>15</sup>、S=O、SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>およびNR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>からなる群から選択され、ここで、

h、iは、相互に独立に、0、1、2、3、4、5または6、好ましくは0、1、2または3であり、

jは、1、2、3、4、5または6、好ましくは1、2、3または4であり、

qは、0、1または2、好ましくは0または1であり、

gは、1または2、好ましくは1であり、

pは、1、2または3、好ましくは1または2である、

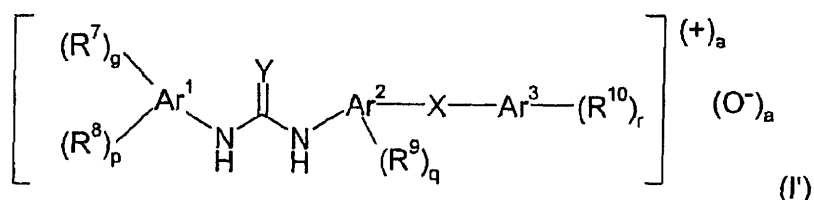
式Iの化合物、ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、あらゆる比の混合物を含む互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である。

【0138】

式Iの化合物としてさらに好ましいのは、式I'の化合物である：

【0139】

【化2】



【0140】

(式中、Ar<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、g、R<sup>8</sup>、p、Y、R<sup>9</sup>、q、Ar<sup>3</sup>、X、R<sup>10</sup>、rおよびaは、上記/下記で定義した通りであり、好ましくは、Xは、結合であるか、CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>j</sub>、O、S、N-R<sup>15</sup>、(CHHaI)<sub>j</sub>、(CHaI<sub>2</sub>)<sub>j</sub>、(O-CHR<sup>18</sup>)<sub>j</sub>、(CHR<sup>18</sup>-O)<sub>j</sub>、CR<sup>18</sup>=CR<sup>19</sup>、(O-CHR<sup>18</sup>CHR<sup>19</sup>)<sub>j</sub>、(CHR<sup>18</sup>CHR<sup>19</sup>-O)<sub>j</sub>、C=O、C=NR<sup>15</sup>、CH(OR<sup>15</sup>)から選択され、特にXは、結合であるか、CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、O、S、N-R<sup>15</sup>、(CHHaI)<sub>j</sub>、(CHaI<sub>2</sub>)<sub>j</sub>、(O-CHR<sup>18</sup>)<sub>j</sub>、(CHR<sup>18</sup>-O)<sub>j</sub>、C=O、C=NR<sup>15</sup>、CH(OR<sup>15</sup>)から選択され、jは、好ましくは1または2である)。

10

20

30

40

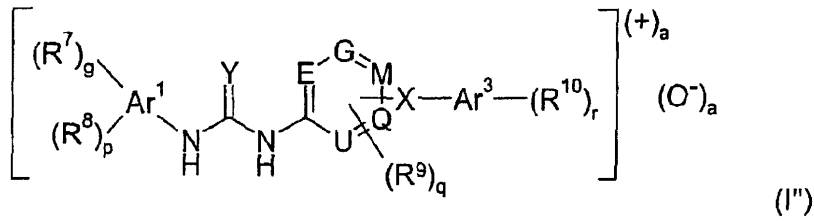
50

【 0 1 4 1 】

式 I の化合物としてさらに好ましいのは、式 I ' ' の化合物：

【 0 1 4 2 】

【 化 3 】



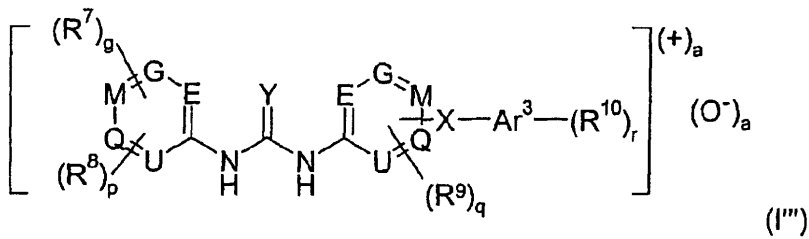
10

【 0 1 4 3 】

特に、式 I ' ' ' の化合物である

【 0 1 4 4 】

【 化 4 】



20

【 0 1 4 5 】

(式中、Ar<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、g、R<sup>8</sup>、p、Y、R<sup>9</sup>、q、Ar<sup>3</sup>、X、R<sup>10</sup>、rおよびaは、上記/下記で定義した通りであり、

また式中、E、G、M、QおよびUは、それぞれ、相互に独立に、炭素原子および窒素原子から選択されるが、但し、各E、G、M、QおよびUを含有する6員環のそれぞれでは、E、G、M、QおよびUのうちの1個または複数が炭素原子であり、さらに、Xならびに好ましくは置換基(R<sup>7</sup>)<sub>g</sub>および(R<sup>8</sup>)<sub>p</sub>は、それぞれ炭素原子に結合している)。さらに好ましくは、R<sup>7</sup>で1回または複数回置換されているE、G、M、QおよびUを含有する6員環では、UはCR<sup>7</sup>であり、ここで、R<sup>7</sup>は上記/下記で定義した通りである。

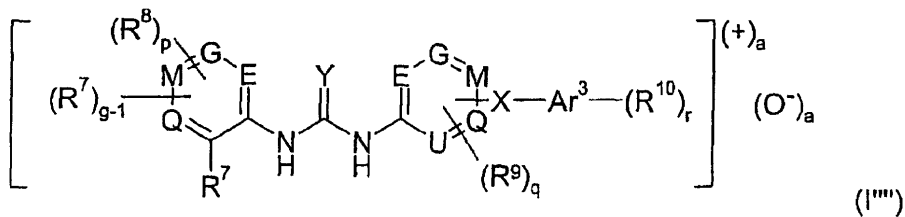
30

【 0 1 4 6 】

したがって、式 I の化合物として、式 I ' ' ' ' の化合物が特に好ましい：

【 0 1 4 7 】

【 化 5 】



40

【 0 1 4 8 】

(式中、各残基R<sup>7</sup>は、独立に、上記/下記で示した意味から選択される)。式中、gは、好ましくは1または2、特に1である。

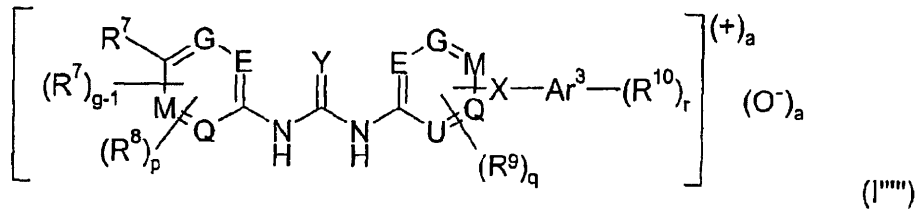
【 0 1 4 9 】

50

したがって、式 I の化合物として、式 I ' ' ' ' の化合物が特に好ましい：

【 0 1 5 0 】

【 化 6 】



10

【 0 1 5 1 】

(式中、残基 R<sup>7</sup> は、それぞれ、上記 / 下記で示した意味から独立に選択される)。この式中、g は、好ましくは 1 または 2、特に 1 である。

【 0 1 5 2 】

好ましくは、E、G、M、Q および U は、E および U が結合している炭素原子と一緒にあって、6 員の二価芳香環または窒素含有複素芳香環を構成する。好ましくは E、G、M、Q および U の 1 個または複数、さらに好ましくは E、G、M、Q および U の 2 個以上、特に E、G、M、Q および U の 3 個以上は炭素原子である。特に好ましくは、E、G、M、Q および U はどれもが窒素原子でないか、1 個が窒素原子である。特に好ましくは、E、G、M、Q および U は、E および U が結合している炭素原子と一緒にあって、フェニレン、ピリジニレンおよびピリミジレンからなる群から選択される 6 員の芳香環または窒素含有複素芳香環を構成し、ここで、X は好ましくは炭素原子に結合している。置換基 R<sup>9</sup> は、好ましくは炭素原子に結合している。

20

【 0 1 5 3 】

式 I の化合物において、用語のアルキルは、非分岐または分岐のアルキル残基、好ましくは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個、好ましくは 1、2、3、4、5 または 6 個、より好ましくは 1、2、3 または 4 個、特に 1 または 2 個の炭素原子を含む非分岐アルキル残基、または 3、4、5、6、7、8、9 または 10 個、好ましくは 3、4、5 または 6 個、より好ましくは 3 または 4 個の炭素原子を含む分岐アルキル残基を好ましくは意味する。そのアルキル残基は、特に 1 個または複数のハロゲン原子により例えば過ハロアルキルまで、1 個または複数のヒドロキシ基により、または 1 個または複数のアミノ基で置換されていてもよく、そのすべてが、アルキルで置換されていてもよい。アルキル残基がハロゲンで置換されている場合、それは、通常、アルキル残基の炭素原子の数に応じて、1、2、3、4 または 5 個のハロゲン原子を含む。例えば、メチル基は、1、2 または 3 個のハロゲン原子を含み、エチル基 (2 個の炭素原子を含むアルキル残基) は、1、2、3、4 または 5 個のハロゲン原子を含むことができる。アルキル残基がヒドロキシ基によって置換されている場合は、それは、通常、1 または 2 個、好ましくは 1 個のヒドロキシ基を含む。ヒドロキシ基がアルキルによって置換されている場合、アルキル置換基は、好ましくは 1 から 4 個の炭素原子を含み、好ましくは、非置換であるか、ハロゲンで置換されているが、より好ましいのは非置換である。アルキル残基がアミノ基によって置換されている場合、それは、通常、1 または 2 個、好ましくは 1 個のアミノ基を含む。アミノ基が、アルキルによって置換されている場合、アルキル置換基は、好ましくは 1 から 4 個の炭素原子を含み、好ましくは非置換であるか、ハロゲンによって置換されているが、より好ましいのは非置換である。式 I の化合物によれば、アルキルは、好ましくは、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、イソプロピル、tert-ブチル、2-アミノエチル、N-メチル-2-アミノエチル、N,N-ジメチル-2-アミノエチル、N-エチル-2-アミノエチル、N,N-ジエチル-2-アミノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチルおよび 2-エトキシエチルからなる群から選択され、さらに好ましくは 2-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル

30

40

50

、ヘキシルおよび  $n$  - デシルからなる群から選択され、より好ましくはメチル、エチル、トリフルオロメチル、イソプロピルおよび *tert* - ブチルからなる群から選択される。

【0154】

式 I の化合物において、アルケニルは、好ましくは、アリル、2 - または 3 - ブテニル、イソブテニル、*sec* - ブテニル、さらに好ましくは、4 - ペンテニル、イソペンテニルおよび 5 - ヘキセニルからなる群から選択される。

【0155】

式 I の化合物において、アルキレンは、好ましくは非分岐であり、より好ましくはメチレンまたはエチレンであり、さらにより好ましくはプロピレンまたはブチレンである。

【0156】

式 I の化合物において、アルキレンシクロアルキルは、好ましくは 5 から 10 個の炭素原子を有しており、好ましくは、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、さらに好ましくは、メチレンシクロペンチル、メチレンシクロヘキシルまたはメチレンシクロヘプチル、さらにまた、エチレンシクロプロピル、エチレンシクロブチル、エチレンシクロペンチル、エチレンシクロヘキシルまたはエチレンシクロヘプチル、プロピレンシクロペンチル、プロピレンシクロヘキシル、ブチレンシクロペンチルまたはブチレンシクロヘキシルである。

【0157】

式 I の化合物において、用語の「アルコキシ」は、式 O - アルキル（ここで、アルキルは上で定義したアルキル基である）の基を好ましくは含む。より好ましくは、アルコキシは、メトキシ、エトキシ、 $n$  - プロポキシ、イソプロポキシ、2 - ブトキシ、*tert* - ブトキシおよびそれらのハロゲン化誘導体、特に過ハロゲン化誘導体からなる群から選択される。好ましい過ハロゲン化誘導体は、O - CCl<sub>3</sub>、O - CF<sub>3</sub>、O - C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>、O - C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、O - C(CCl<sub>3</sub>)<sub>3</sub> および O - C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> からなる群から選択される。

【0158】

式 I の化合物において、用語「アルコキシアルキル」は、分岐残基および非分岐残基、より好ましいのは、式 C<sub>u</sub>H<sub>2u+1</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub> の非分岐残基を好ましくは含む。前記式中、 $u$  および  $v$  は、互いに独立に 1 から 6 である。特に好ましくは  $u = 1$  であり、 $v$  は 1 から 4 である。

【0159】

式 I の化合物において、用語「アルコキシアルキル」は、1 個または複数の水素原子が、ハロゲンにより、例えば過ハロアルコキシアルキルにより置換されている、上で定義したアルコキシアルキル基を含む。

【0160】

式 I の化合物において、シクロアルキルは、好ましくは 3 ~ 7 個の炭素原子を有しており、好ましくはシクロプロピルまたはシクロブチル、さらに好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシル、さらにまたシクロヘプチルであり、特に好ましくはシクロペンチルである。用語の「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、好ましくはまた、1 または 2 個の炭素原子が、O、NH、NA および S（ここで、A は、上記 / 下記で定義した通りである）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置換されている飽和複素環基を含む。本明細書で定義したシクロアルキル残基は置換されていてもよく、その置換基は、A、R<sup>13</sup>、= O、= S、= N - R<sup>14</sup>、CN および hal から好ましくは選択される。

【0161】

式 I の化合物において、Ar<sup>6</sup> から Ar<sup>8</sup> は、互いに独立に、A、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、S(O)<sub>u</sub>A および OOCR<sup>15</sup> からなる群から選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよい、フェニル、ナフチルおよびビフェニルから好ましくは選

10

20

30

40

50

択される。

【0162】

式Iの化合物において、Het<sup>9</sup>は、好ましくは、置換されていてもよい芳香族複素環残基、さらにより好ましくは、置換されていてもよい飽和複素環残基である。置換飽和複素環残基において、その置換基は、A、R<sup>13</sup>、=O、=S、=N-R<sup>14</sup>、CNおよびhalから好ましくは選択される。さらにより好ましくは、Het<sup>9</sup>は、1-ピペリジル、4-ピペリジル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-ピペラジル、1-(4-メチル)-ピペラジル、4-メチルピペラジン-1-イルアミン、1-(4-(2-ヒドロキシエチル))-ピペラジル、4-モルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリジニル、1-(2-メチル)-ピラゾリジニル、1-イミダゾリジニルまたは1-(3-メチル)-イミダゾリジニル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、2-ピリダジル、4-ピリダジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、2-ピラジニルおよび3-ピラジニルからなる群から選択される。さらに好ましくは、上で定義したHet<sup>9</sup>は、A、R<sup>13</sup>、=O、=S、=N-R<sup>14</sup>、CNおよびhalから好ましくは選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよい。より好ましくは、Het<sup>9</sup>は、非置換であるか、=Oによって1回もしくは2回置換されているかのいずれかである。

10

20

【0163】

式Iの化合物において、飽和複素環は、Het<sup>9</sup>の定義において上で示した飽和基から好ましくは選択される、好ましくは置換または非置換の飽和複素環残基、より好ましくは非置換飽和複素環残基である。さらに好ましくは、上で定義した飽和複素環は、A、R<sup>13</sup>、=O、=S、=N-R<sup>14</sup>、CNおよびhalから好ましくは選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよい。より好ましくは、飽和複素環は、非置換であるか、=Oによって1回もしくは2回置換されているかのいずれかである。

【0164】

式Iの化合物において、6から14個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素、ならびに3から10個の炭素原子と、N、OおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子とを含有する不飽和残基または芳香族複素環残基は、アリール、ヘテロアリールおよび/またはHet<sup>9</sup>に関して本明細書で示した定義から好ましくは選択される。ヘテロアリールは、より好ましくは、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、さらにより好ましくは、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよび/またはイミダゾリルである。アリールは、より好ましくは、置換されていてもよいベンゼン環を意味するか、または1個または複数の置換されていてもよいベンゼン環に縮合して、例えば、アントラセン、フェナントレン、またはナフタレン環系を形成している、置換されていてもよいベンゼン環系を意味する。さらにより好ましくは、アリールは、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニルからなる群から選択される。

30

40

【0165】

式Iの化合物において、Ar<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、特に、フェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサゾリルから好ましくは選択される。特に好ましくは、Ar<sup>1</sup>はフェニルまたはピリジニルである。式Iの化合物では、またA

50

$r^1$  は、 $= O$ 、 $= S$ 、および/または  $= N - R^{1-4}$  で置換されたそれらの誘導体から好ましくは選択される。

【0166】

式 I の化合物では、 $Ar^2$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、さらに好ましくはフェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルから好ましくは選択される。式 I の化合物では、また  $Ar^2$  は、 $= O$ 、 $= S$ 、および/または  $= N - R^{1-4}$  で置換されたそれらの誘導体から好ましくは選択される。

【0167】

式 I の化合物では、 $Ar^3$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルならびにこれらの炭素縮環されている誘導体およびヘテロ縮環されている誘導体からなる群から、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルならびにその炭素縮環されている誘導体およびヘテロ縮環されている誘導体から、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルならびにその炭素縮環されている誘導体およびヘテロ縮環されている誘導体から好ましくは選択される。これに関連して、炭素縮環されている誘導体とは、上で示した不飽和または芳香族炭素環または複素環部分が、不飽和または芳香族炭素環、好ましくは 5 または 6 員の不飽和または芳香族炭素環と縮合している縮環または縮合環系を意味しており、例えば、シクロペンタジエニル縮合誘導体およびベンゾ縮合誘導体ならびに前記シクロペンタジエニル縮合誘導体およびベンゾ縮合誘導体のジヒドロ誘導体およびテトラヒドロ誘導体である。式 I の化合物では、 $Ar^3$  はまた、 $= O$ 、 $= S$  および/または  $= N - R^{1-4}$  で置換された誘導体から好ましくは選択される。

【0168】

式 I の化合物では、 $Ar^3$  は、さらに好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルから、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルからなる群から選択される。式 I の化合物では、また  $Ar^3$  は、 $= O$ 、 $= S$  および/または  $= N - R^{1-4}$  で置換されたそれらの誘導体から好ましくは選択される。

【0169】

式 I の化合物では、 $Ar^7$  は、さらに好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルから選択される。式 I の化合物では、また  $Ar^7$  は、 $= O$ 、 $= S$  および/または  $= N - R^{1-4}$  で置換されたそれらの誘導体から好ましくは選択される。

【0170】

式 I の化合物では、 $Ar^8$  は、好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルから選択される。式 I の化合物では、また  $Ar^8$  は、 $= O$ 、 $= S$  および/または  $= N - R^{1-4}$  で置換された誘導体から好ましくは選択される。

【0171】

$R^5$  および/または  $R^6$  が A である場合、A は、いずれの場合にも相互に独立に、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアリルおよび飽和複素環からなる群から、さらに好ましくはアルキル、シクロアルキル、アルコキシおよびアルコキシアリルから好ましくは選択され、特にアルキルである。

10

20

30

40

50

## 【0172】

好ましくは、1個の残基中のhおよびiの和は0を上回る。

## 【0173】

好ましくは、1個の残基中のnおよびkの和は0を上回る。

## 【0174】

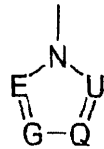
R<sup>7</sup>では、Het<sup>1</sup>は、好ましくは、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよいが、好ましくは追加ヘテロ原子は含まない、5または6個の環原子を含む不飽和または芳香族複素環残基である。

## 【0175】

Het<sup>1</sup>が非置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これは好ましくは、1から4個の窒素原子を含み、好ましくは他のヘテロ原子を含まない、5員の不飽和または芳香族複素環残基から選択され、さらに好ましくはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、さらに一層好ましくはイミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、特にイミダゾリル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択される。Het<sup>1</sup>が非置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これはさらに一層好ましくは、

## 【0176】

## 【化7】



## 【0177】

から選択される：

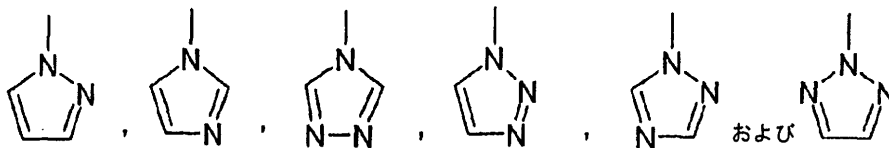
(式中、E、G、QおよびUは、相互に独立に、窒素原子および炭素原子から、特にNおよびCHから選択されるが、但し、E、G、QおよびUのうちの1個または複数は、窒素原子以外、特にN以外である)。

## 【0178】

Het<sup>1</sup>が非置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これはさらに一層好ましくは、

## 【0179】

## 【化8】



## 【0180】

から選択される。

## 【0181】

Het<sup>1</sup>が置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これは好ましくは、1から4個の窒素原子を含み、好ましくは他のヘテロ原子を含まず、群 = O、= Sおよび = N - R<sup>14</sup>から選択される、かつ/または群 A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから選択される、1個または複数、好ましくは1から4個の置換基を含む、5または6員の不飽和または芳香族複素環残基から選択される。

10

20

30

40

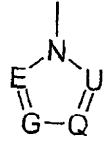
50

## 【0182】

Het<sup>1</sup> が置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これはさらに一層好ましくは、下記に示す a)、a1)、b)、b1)、b2)、b3)、c)、c1) および d) から選択される：

## 【0183】

## 【化9】



10

## 【0184】

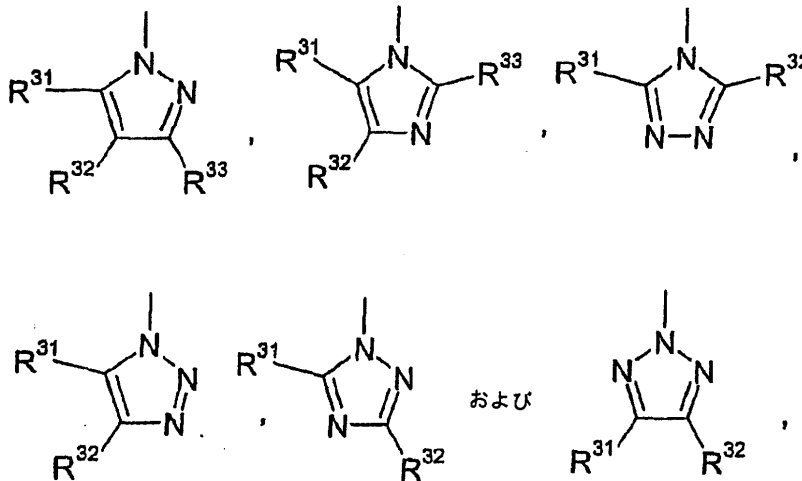
(式中、E、G、Q および U は、相互に独立に、窒素原子および炭素原子から、特に N および CR<sup>30</sup> から選択され、ここで、R<sup>30</sup> は、独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から、特に A、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup> および CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> から選択されるが、但し、E、G、Q および U のうちの 1 個または複数は窒素原子以外、特に N 以外であり、さらに但し、残基 R<sup>30</sup> および / または R<sup>31</sup> のうちの 1 個または複数は、H 以外である)、

20

## 【0185】

## 【化10】

## a1)



30

## 【0186】

(式中、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> および R<sup>33</sup> は、独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から、特に A、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup> および CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> から選択されるが、但し、残基 R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> および R<sup>33</sup> のうちの 1 個または複数は、H 以外である)；

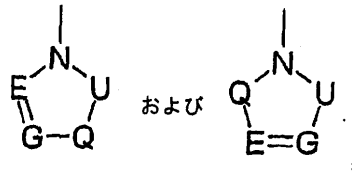
40

## 【0187】



【化 1 1】

b)



【0188】

10

(式中、EおよびGは、相互に独立に、Nおよび $CR^{30}$ から選択され、ここで、 $R^{30}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択され、

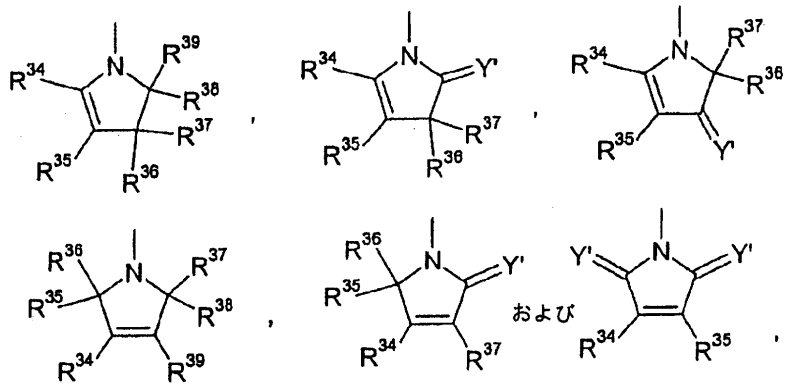
またQおよびUは、相互に独立に、 $NR^{30}$ 、 $CR^{31}R^{32}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ および $C=N-R^{14}$ から選択され、ここで、 $R^{14}$ は上記/下記で定義した通りであり、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択されるが、但し、E、G、QおよびUのうちの1個または複数は窒素原子以外であり、さらに残基 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ のうちの1個または複数は、H以外である)、

20

【0189】

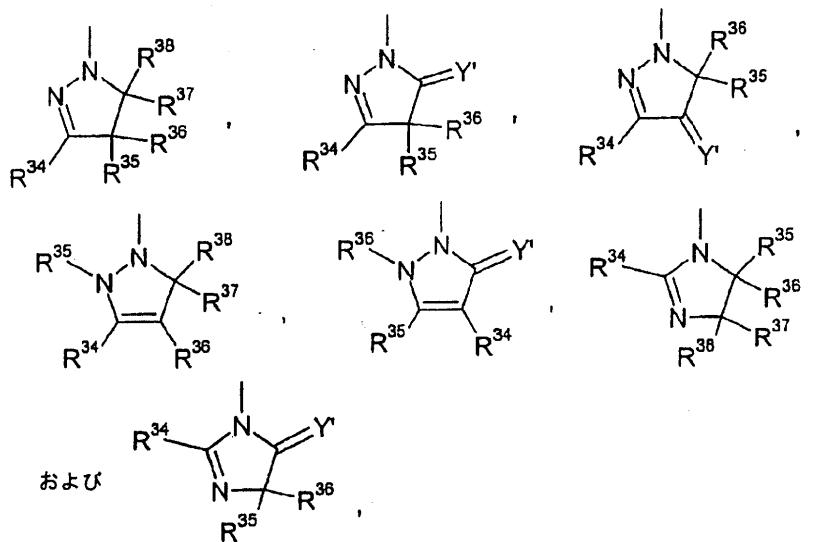
【化 1 2】

b1)



10

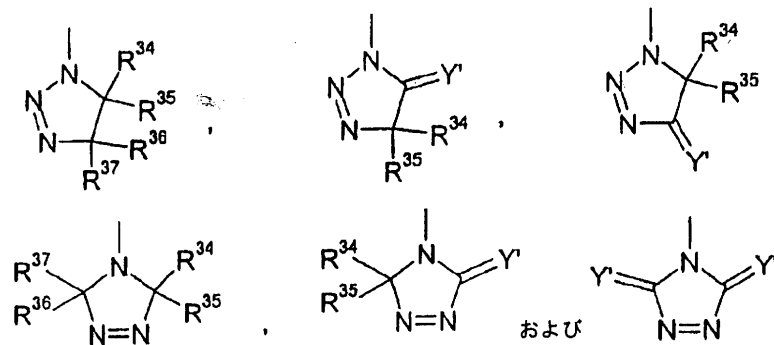
b2)



20

30

b3)



40

【 0 1 9 0 】

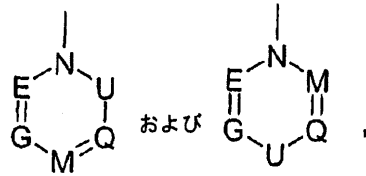
(b1)、b2) および b3) では、式中、置換基 R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup> および R<sup>39</sup> は、独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup> COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup> CONR<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup> SO<sub>2</sub> A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub> NR<sup>15</sup> R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub> A から、特に A、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup> およ

50

び CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> から選択されるが、但し、残基 R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup> および R<sup>39</sup> のうちの 1 個または複数 は H 以外であり、Y' は、独立に = O、= S および = N - R<sup>14</sup> から選択され、ここで、R<sup>14</sup> は上記 / 下記で定義した通りである ) ;

【 0 1 9 1 】

【 化 1 3 】



10

【 0 1 9 2 】

( 式中、E、G、M および Q は、相互に独立に、N および CR<sup>30</sup> から選択され、ここで、R<sup>30</sup> は、独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から、特に A、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup> および CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> から選択され、また U は、NR<sup>30</sup>、CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、C=O、C=S および C=N-R<sup>14</sup> から選択され、ここで、R<sup>14</sup> は上記 / 下記で定義した通りであり、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup> および R<sup>32</sup> は、独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から、特に A、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup> および CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> から選択されるが、但し、E、G、M、Q および U のうちの 1 個または複数、好ましくは E、G、M、Q および U のうちの 2 個以上は窒素原子以外であり、さらに但し、残基 R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup> および R<sup>32</sup> のうちの 1 個または複数 は、H 以外である )、

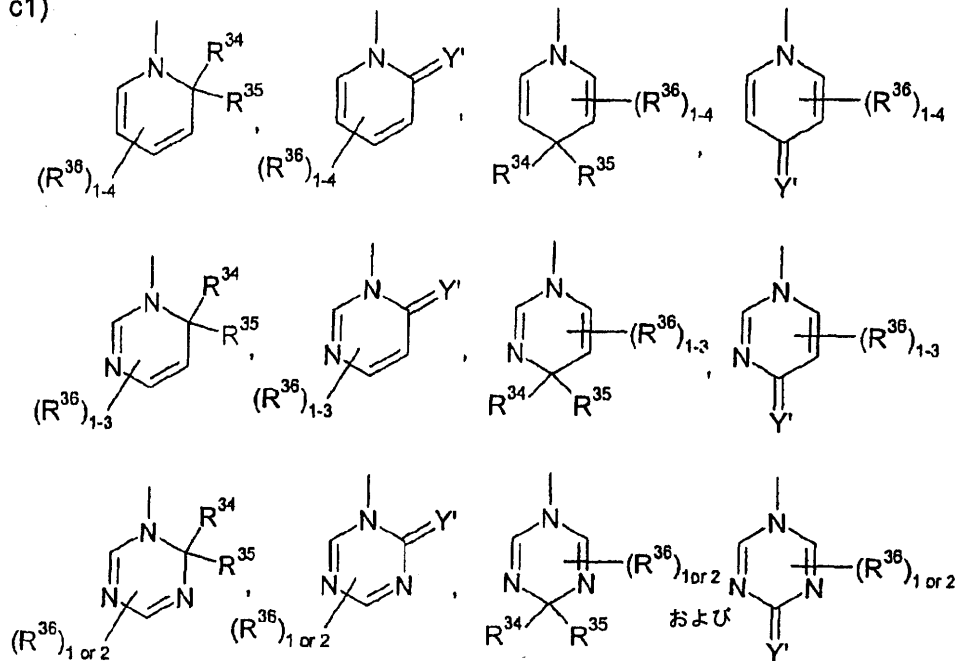
20

【 0 1 9 3 】

【 化 1 4 】

30

c1)



40

【 0 1 9 4 】

50

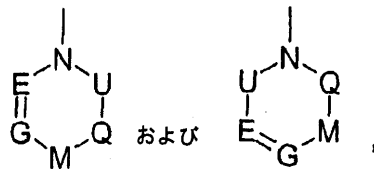
(c1)では、式中、置換基 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択されるが、但し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ および $R^{36}$ のうちの1個または複数はH以外であり、Y'は、独立に、 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ から選択され、ここで、 $R^{14}$ は上記/下記で定義した通りである)；

【0195】

【化15】

10

d)



【0196】

(式中、EおよびGは、相互に独立に、Nおよび $CR^{30}$ から選択され、ここで $R^{30}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択され、またM、QおよびUは、相互に独立に、 $NR^{30}$ 、 $CR^{31}R^{32}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ および $C=N-R^{14}$ から選択され、ここで、 $R^{14}$ は上記/下記で定義した通りであり、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択されるが、但し、E、G、M、QおよびUのうちの1個または複数、好ましくはE、G、M、QおよびUのうちの2個以上は窒素原子以外であり、さらに残基 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ のうちの1個または複数は、H以外である)。

20

30

【0197】

$R^7$ では、Het<sup>2</sup>は、好ましくは、4から10個、好ましくは5から9個の炭素原子、1から4個、好ましくは1から3個の窒素原子を含み、好ましくは他のヘテロ原子を含まない飽和、不飽和または芳香族二環残基であって、これは、群 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ から相互に独立に選択されるか、かつ/または群A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から選択される、1個または複数、好ましくは1から4個の置換基を含む。飽和二環残基は、好ましくは、ピシクロ[3.1.0]ヘキサン、ピシクロ[3.2.0]ヘプタン、ピシクロ[4.1.0]ヘプタン、ピシクロ[3.3.0]オクタン、ピシクロ[4.3.0]ノナンおよびピシクロ[4.4.0]デカンの非置換および置換モノアザ-、ジアザ-、トリアザ-およびテトラアザ誘導体から選択される。

40

【0198】

不飽和または芳香族二環残基は、好ましくは、ピシクロ[3.1.0]ヘキセン、ピシクロ[3.2.0]ヘプテン、ピシクロ[4.1.0]ヘプテン、ピシクロ[3.3.0]オクテン、ピシクロ[4.3.0]ノネンおよびピシクロ[4.4.0]デセン、ピシクロ[3.2.0]

50

0]ヘプタジエン、ビシクロ[4.1.0]ヘプタジエン、ビシクロ[3.3.0]オクタジエン、ビシクロ[4.3.0]ノナジエンおよびビシクロ[4.4.0]デカジエン、ビシクロ[4.3.0]ノナトリエンおよびビシクロ[4.4.0]デカトリエンおよびビシクロ[4.4.0]デカテトラエンの非置換および置換モノアザ -、ジアザ -、トリアザ - およびテトラアザ誘導体から選択される。不飽和または芳香族二環二環残基は、さらに好ましくは、非置換および置換キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フトラジニルならびにそれらのジヒドロ -、テトラヒドロ -、ヘキサヒドロ - およびオクタヒドロ誘導体；インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリルならびにそれらのジヒドロ -、テトラヒドロ - およびヘキサヒドロ誘導体；ならびにそれらのオキソ - およびジオキソ誘導体から選択される。アザビシクロ[4.3.0]ノナトリエンのジオキソ誘導体またはジヒドロ - イソインドールのジオキソ誘導体の好ましい例は、フタルイミドイル残基である。

10

## 【0199】

Het<sup>2</sup>が飽和または不飽和二環残基である場合、これはまた好ましくは、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクテンおよびビシクロ[2.2.2]オクタジエンの非置換および置換モノアザ -、ジアザ - およびトリアザ誘導体から選択され、これらは、群 = O、= S および = N - R<sup>14</sup> から相互に独立に選択され、かつ/または群 A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から選択される、1個または複数、好ましくは1から4個の置換基を含む。前記ビシクロ[2.2.2]オクタンの非置換誘導体の好ましい例は、3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 2 - イル残基である。

20

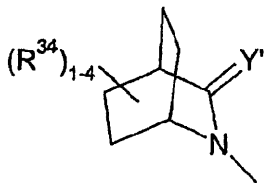
## 【0200】

Het<sup>2</sup>は、さらに好ましくは、

## 【0201】

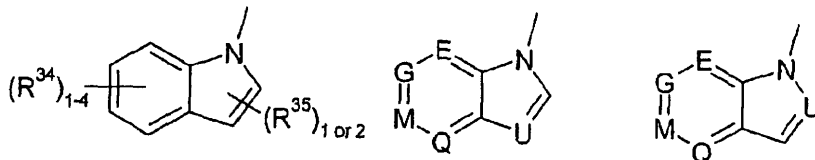
## 【化16-1】

e)



30

f)

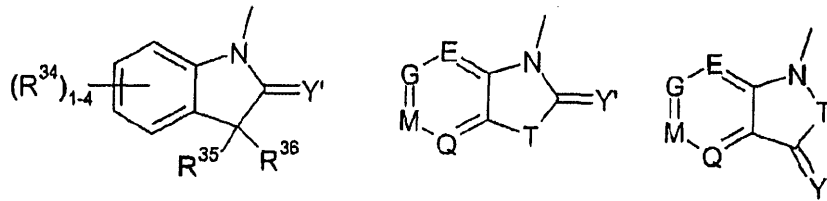


40

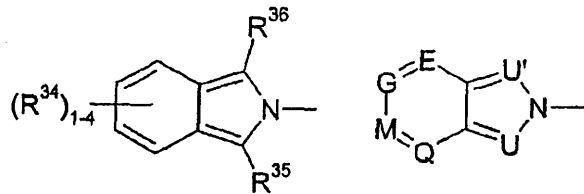
## 【0202】

## 【化16-2】

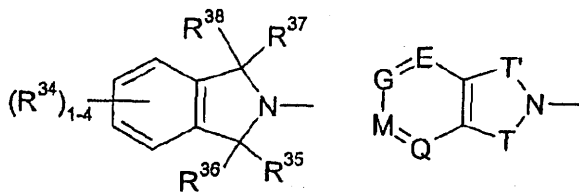
g)



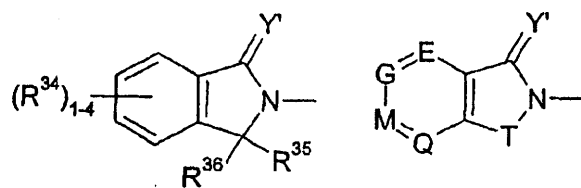
h)



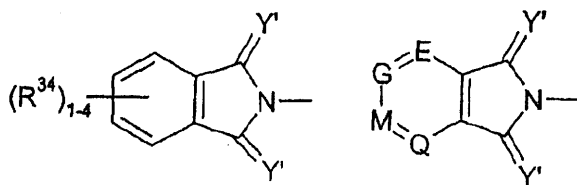
i)



j)



および k)



## 【0203】

から選択される

(式中、E、G、M、Q、UおよびU'は、相互に独立に、Nおよび $CR^{30}$ から選択され、ここで、 $R^{30}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択され、またTおよびT'は、 $NR^{30}$ 、 $CR^{31}R^{32}$ から選択され、 $Y'$ は、相互に独立に、 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ から選択され、ここで、 $R^{14}$ は、上記/下記で定義した通りであり、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ お

10

20

30

40

50

よび  $R^{38}$  は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特に A、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択されるが、但し、E、G、M、Q、U、U'、T および T' のうちの 1 個または複数、2 個以上、特に 3 個以上は窒素原子以外であり、さらに但し、残基  $Het^2$  は、4 個を上回る、好ましくは 3 個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、 $Het^2$  は、全部で 1、2 または 3 個、特に 1 または 2 個の窒素原子を含む)。

【0204】

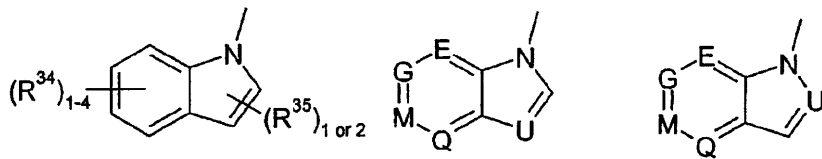
10

$Het^2$  は、さらに好ましくは

【0205】

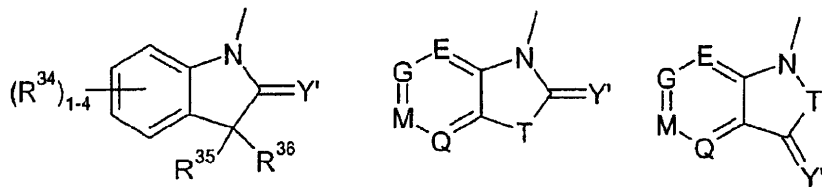
【化17-1】

f)



20

g)

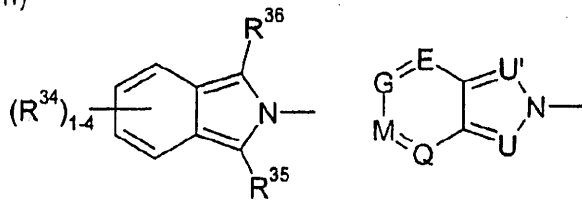


【0206】

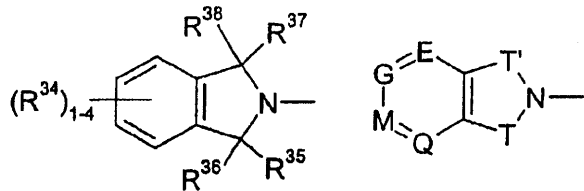
30

## 【化17-2】

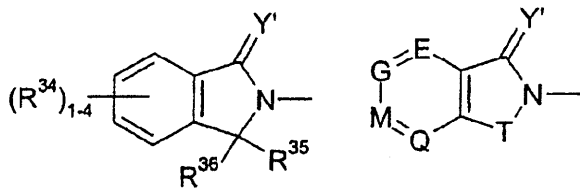
h)



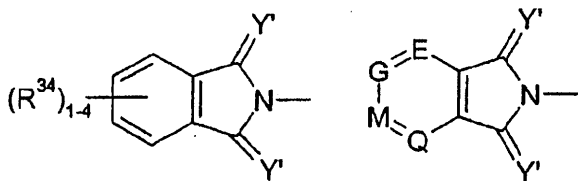
i)



j)



および k)



## 【0207】

から選択される

(式中、E、G、M、Q、UおよびU'は、相互に独立に、Nおよび $CR^{30}$ から選択され、ここで、 $R^{30}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択され、またTおよびT'は、 $NR^{30}$ 、 $CR^{31}R^{32}$ から選択され、 $Y'$ は、相互に独立に、 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ から選択され、ここで、 $R^{14}$ は上記/下記で定義した通りであり、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択されるが、但し、E、G、M、Q、U、U'、TおよびT'のうちの1個または複数、2個以上、特に3個以上は窒素原子以外であり、さらに但し、残基 $Het^2$ は、4個を上回る、好ましくは3個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、 $Het^2$ は、全部で1、2または3個、特に1または2個の窒素原子を含む)。

10

20

30

40

50



## 【0208】

$R^7$ では、 $Het^3$ は、好ましくは、1から3個、好ましくは1または2個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和5、6または7員の単環残基であり、これは=O、=Sおよび=N-R<sup>14</sup>からなる群から選択される1または2個、好ましくは2個の置換基で置換されている。 $Het^3$ は、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にAおよびHalから選択される1から6個、好ましくは1から4個の追加置換基を含んでいてもよい。

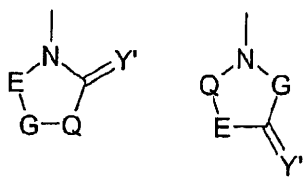
## 【0209】

さらに好ましくは、 $Het^3$ は、

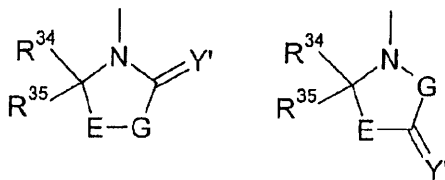
## 【0210】

## 【化18-1】

e)



e1)



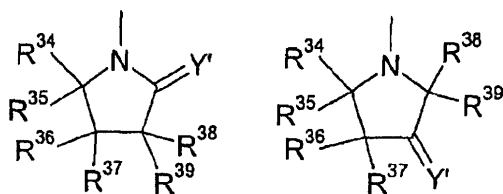
## 【0211】

および

## 【0212】

## 【化18-2】

e2)



## 【0213】

から選択される

(式中、E、GおよびQは、相互に独立に、NR<sup>30</sup>およびCR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>から選択され、ここで、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は、独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択され、Y'は、相互に独立に、=O、=Sおよび=N-R<sup>14</sup>から選択され、ここで、R<sup>14</sup>は上記/下記で定義した通りで

10

20

30

40

50

あり、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  および  $R^{38}$  は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択されるが、但し、E、G および Q のうちの1個または複数、好ましくは2個以上は窒素原子以外であり、さらに但し、e)、e1) および e2) に記載の残基  $Het^3$  は、4個を上回る、好ましくは3個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、e)、e1) および e2) に記載の  $Het^3$  は、全部で1、2または3個、特に1または2個の窒素原子を含む)。

【0214】

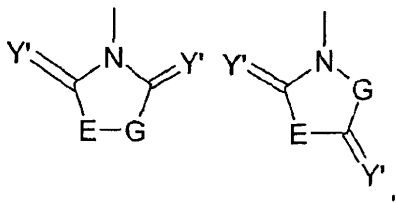
10

さらに一層好ましくは、 $Het^3$  は、

【0215】

【化19-1】

f)



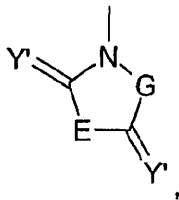
20

【0216】

とくに、

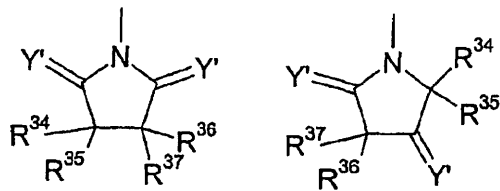
【0217】

【化19-2】



30

f1)



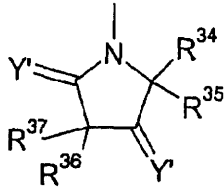
40

【0218】

とりわけ

【0219】

## 【化19-3】



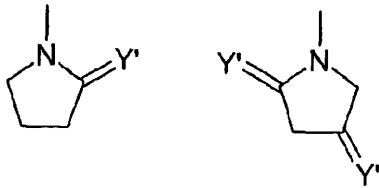
【0220】

および

【0221】

【化19-4】

f2)



【0222】

から選択される

(式中、EおよびGは、相互に独立に、 $NR^{30}$  および  $CR^{31}R^{32}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択され、 $Y'$  は、相互に独立に、 $=O$ 、 $=S$  および  $=N-R^{14}$  から選択され、ここで  $R^{14}$  は上記/下記で定義した通りであり、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$  および  $R^{37}$  は、独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択されるが、但し、EおよびGのうちの1個または複数は窒素原子以外であり、さらに但し、f)、f1)およびf2)に記載の残基  $Het^3$  は、4個を上回る、好ましくは3個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、e)、e1)およびe2)に記載の  $Het^3$  は、全部で1、2または3個、特に1または2個の窒素原子を含む)。

【0223】

好ましくは、e)、e1)およびe2)に記載の残基  $Het^3$  は、4個を上回る、好ましくは3個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、e)、e1)およびe2)に記載の  $Het^3$  は、全部で1、2または3個、特に1または2個の窒素原子を含む。

【0224】

好ましくは、f)、f1)およびf2)に記載の残基  $Het^3$  は、3個を上回る、好ましくは2個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、f)、f1)およびf2)に記載の  $Het^3$  は、全部で1または2個、特に1個の窒素原子を含む。

【0225】

10

20

30

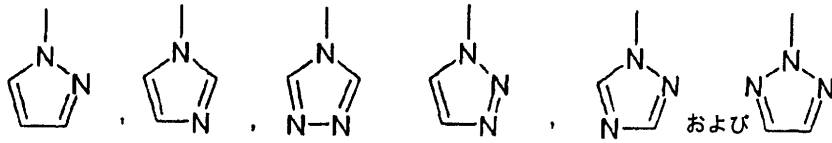
40

50

特に好ましくは、Het<sup>1</sup>は、

【0226】

【化20-1】



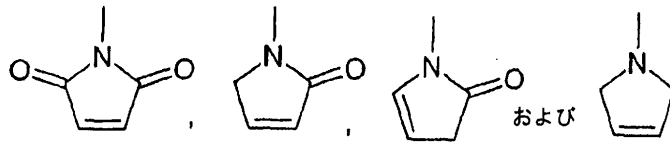
【0227】

および/または

10

【0228】

【化20-2】



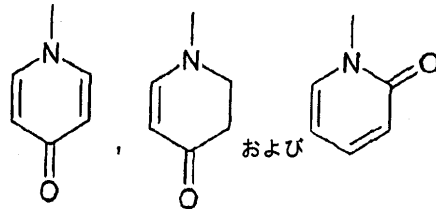
【0229】

および/または

20

【0230】

【化20-3】



【0231】

30

および/または、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択される1から4個、好ましくは1から3個、特に1または2個の置換基を含む、それらの誘導体から選択される。

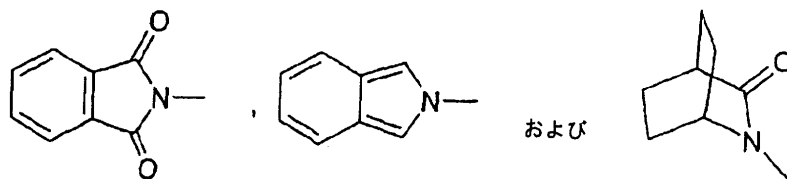
【0232】

特に好ましくは、Het<sup>2</sup>は、

【0233】

【化21】

40



【0234】

および/または、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、

50

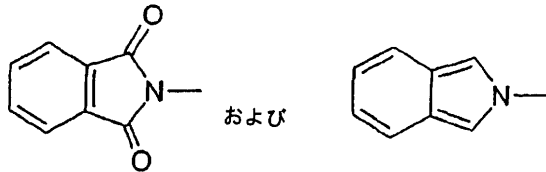
NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択される1から4個、好ましくは1から3個、特に1または2個の置換基を含む、それらの誘導体から選択される。

【0235】

さらに一層好ましくは、Het<sup>2</sup>は、

【0236】

【化22】



10

【0237】

および/または、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択される1から4個、好ましくは1から3個、特に1または2個の置換基を含む、それらの誘導体から選択される。

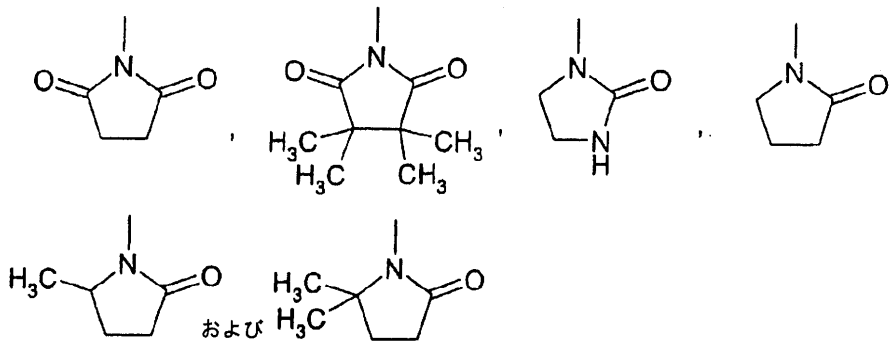
20

【0238】

特に好ましくは、Het<sup>3</sup>は、

【0239】

【化23】



30

【0240】

および/または、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択される1から4個、好ましくは1から3個、特に1または2個の置換基を含む、それらの誘導体から選択される。

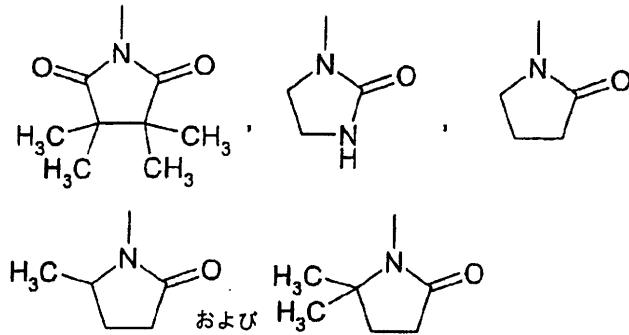
40

【0241】

特に好ましくは、Het<sup>3</sup>は、

【0242】

## 【化24】



10

## 【0243】

および/または、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択される1から4個、好ましくは1から3個、特に1または2個の置換基を含む、それらの誘導体から選択される。

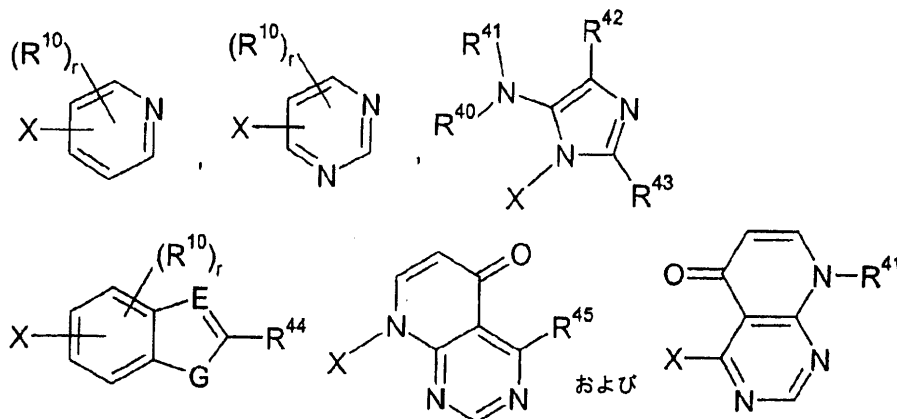
## 【0244】

本発明によれば、 $X-Ar^3$  は、好ましくは、

20

## 【0245】

## 【化25】



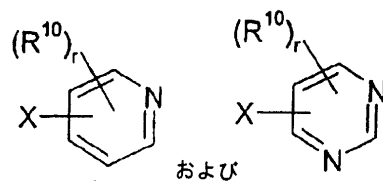
30

## 【0246】

からなる群、さらに好ましくは、

## 【0247】

## 【化26】



40

## 【0248】

からなる群から選択される

(式中、X、 $R^{10}$  および r は、上記/下記で定義した通りであり；Eは、Nおよび  $CR^{30}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$  は上記/下記で定義した通りであり、特にHまたはAであり；Gは  $NR^{30}$  および  $CR^{31}R^{32}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  およ

50

び  $R^{32}$  は上記/下記で定義した通りであり；  $R^{40}$ 、  $R^{41}$ 、  $R^{42}$ 、  $R^{43}$ 、  $R^{44}$  および  $R^{45}$  は、相互に独立に、  $R^8$ 、  $R^9$  および  $R^{10}$  に関して示した意味から選択される。さらに好ましくは、  $X$  は結合または  $O$  であり；  $R^{10}$  は  $H$  であるか、好ましくは  $A$ 、  $Hal$ 、  $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$  から、特に  $CONR^{11}R^{12}$  から選択され；  $r$  は  $0$ 、  $1$  または  $2$ 、特に  $1$  または  $2$  であり；  $R^{40}$ 、  $R^{41}$  および  $R^{43}$  は、相互に独立に、  $H$ 、  $A$  および  $R^{13}$  から選択され；  $R^{10}$  および  $R^{42}$  は、相互に独立に、  $H$ 、  $R^{13}$ 、  $A$ 、  $Hal$  および  $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$  から、特に  $H$ 、  $A$ 、  $CONR^{11}R^{12}$ 、  $CONHA$  および  $CONHMe$  から選択され；  $R^{44}$  は、好ましくは、  $(CH_2)_n NR^{11}R^{12}$ 、  $NR^{11}R^{12}$ 、  $(CH_2)_n NR^{11}COR^{13}$ 、  $(CH_2)_n NR^{11}CONR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_n NR^{11}COOR^{13}$  から、特に  $NR^{11}R^{12}$ 、  $NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、  $NR^{11}COOR^{13}$  および  $NR^{11}COOA$  から選択され；  $R^{45}$  は、好ましくは、  $A$ 、  $Hal$ 、  $(CH_2)_n NR^{11}R^{12}$ 、  $(CH_2)_n NR^{11}COR^{13}$ 、  $(CH_2)_n NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、  $(CH_2)_n NR^{11}COOR^{13}$  および  $NR^{11}R^{12}$  から、特に  $NR^{11}R^{12}$ 、  $NHA$  および  $NH_2$  から選択される。

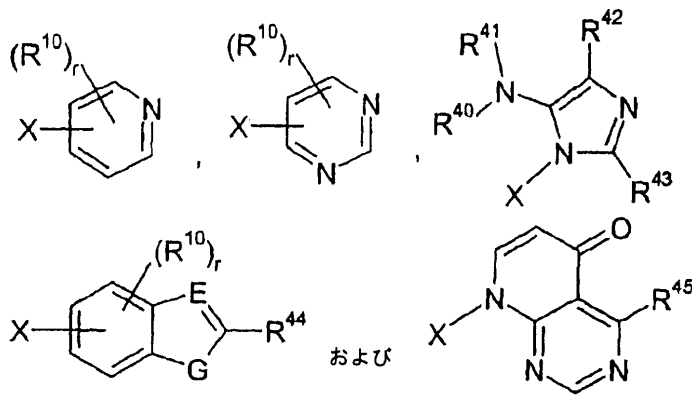
10

【0249】

本発明によれば、  $X - Ar^3$  は、好ましくは、

【0250】

【化27】



20

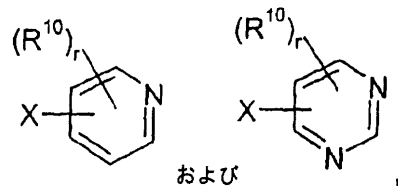
30

【0251】

からなる群、さらに好ましくは、

【0252】

【化28】



40

【0253】

からなる群から選択される

(式中、  $X$ 、  $R^{10}$  および  $r$  は、上記/下記で定義した通りであり；  $E$  は、  $N$  および  $CR^{30}$  から選択され、ここで、  $R^{30}$  は上記/下記で定義した通りであり、特に  $H$  または  $A$  であり；  $G$  は  $NR^{30}$  および  $CR^{31}R^{32}$  から選択され、ここで、  $R^{30}$ 、  $R^{31}$  および  $R^{32}$  は上記/下記で定義した通りであり；  $R^{40}$ 、  $R^{41}$ 、  $R^{42}$ 、  $R^{43}$ 、  $R^{44}$  および  $R^{45}$  は、相互に独立に、  $R^8$ 、  $R^9$  および  $R^{10}$  に関して示した意味から選択される。さらに好ましくは、  $X$  は結合または  $O$  であり；  $R^{10}$  は  $H$  であるか、好ましくは  $A$ 、  $Hal$ 、  $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$  から、特に  $CONR^{11}R^{12}$  から選択され

50

; r は 0、1 または 2、特に 1 または 2 であり;  $R^{40}$ 、 $R^{41}$  および  $R^{43}$  は、相互に独立に、H、A および  $R^{13}$  から選択され;  $R^{10}$  および  $R^{42}$  は、相互に独立に、H、 $R^{13}$ 、A、Hal および  $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  から、特に H、A、 $CONR^{11} R^{12}$ 、CONHA および CONHMe から選択され;  $R^{44}$  は、好ましくは、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} CONR^{11} R^{12}$  および  $(CH_2)_n NR^{11} COOR^{13}$  から、特に  $NR^{11} R^{12}$ 、 $NR^{11} CONR^{11} R^{12}$ 、 $NR^{11} COOR^{13}$  および  $NR^{11} COOA$  から選択され;  $R^{45}$  は、好ましくは、A、Hal、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} COOR^{13}$  および  $NR^{11} R^{12}$  から、特に  $NR^{11} R^{12}$ 、NHA および  $NH_2$  から選択される)。

10

## 【0254】

好ましくは、 $(CR^5 R^6)_n$  および / または  $(CR^5 R^6)_k$  は、直鎖または分枝鎖アルキレン、好ましくは直鎖または分枝鎖  $C_1 \sim C_4$  アルキレンであり、これは、上記 / 下記のように置換されていてもよいが、好ましくは非置換である。

## 【0255】

本発明の他の好ましい態様は、残基  $R^8$ 、 $R^9$  および / または  $R^{10}$  中で、特に  $R^{10}$  中で n が 0 である、式 I の化合物に関する。

## 【0256】

本発明の他の好ましい態様は、残基  $R^8$  中で n が 1、2 または 3、特に 2 である、式 I の化合物に関する。

20

## 【0257】

本発明の他の好ましい態様は、好ましくは、 $Ar^1$  が結合している尿素部分に対してオルト、メタまたはパラ位で  $Ar^1$  に結合している 1 または 2 個、好ましくは 1 個の残基  $R^7$  を含む、式 I の化合物に関する。さらに好ましくは、残基  $R^7$  は、 $Ar^1$  が結合している尿素部分に対してオルトまたはパラ位で、特にオルト位で  $Ar^1$  に結合している。

## 【0258】

本発明の他の好ましい態様は、パラ位で  $Ar^1$  に結合している 1 個の残基  $R^7$  を含む、式 I の化合物に関する。

## 【0259】

本発明の他の好ましい態様は、X が、 $(CR^{11} R^{12})_h$  または  $(CHR^{11})_h - Q - (CHR^{12})_i$  から選択される架橋基を表す、式 I の化合物に関する。

30

## 【0260】

本発明は特に、前記基の少なくとも 1 個が前記好ましい意味のものを有する、式 I の化合物に関する。

## 【0261】

化合物のいくつかのさらに好ましい群は、式 I に対応する以下のサブ式 I . 1) から I . 20) により表すことができるが、その場合、詳細に記載されていない基は式 I で定義した通りである。式中、

## I . 1)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり;

40

## 【0262】

## I . 2)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノ

50



リニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2または3であり；。

【0263】

I . 3 )

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2または3であり；

R<sup>8</sup> は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup>からなる群から選択され；。

【0264】

I . 4 )

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2または3であり；

R<sup>8</sup> は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup>からなる群から選択され；。

【0265】

I . 5 )

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2または3であり；

R<sup>8</sup> は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

10

20

30

40

50

$S(O)_u R^{13}$  からなる群から選択され；ここで、  
n は、0 または 1 であり；。

## 【0266】

I. 6)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2 または 3 であり；

10

$R^8$  は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、 $Hal$ 、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および  $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$  からなる群から選択され；ここで、

n は、0 または 1 であり；

u は、0 であり；。

20

## 【0267】

I. 7)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2 または 3 であり；

$R^8$  は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、 $Hal$ 、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および  $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$  からなる群から選択され；ここで、

n は、0 または 1 であり；

u は、0 であり；

q は、0 または 1 であり；

X は、結合であるか、または  $O$ 、 $S$ 、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2 CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2 O$ 、 $OCH_2 CH_2$ 、 $CH_2 CH_2 O$ 、好ましくは、 $O$ 、 $S$  および  $CH_2$ 、特に、 $O$  および  $S$  からなる群から選択され；。

40

## 【0268】

I. 8)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2 または 3 であり；

50

$R^8$  は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、 $Hal$ 、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および  $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$  からなる群から選択され；ここで、

$n$  は、0 または 1 であり；

$u$  は、0 であり；

$q$  は、0 または 1 であり；

$X$  は、結合であるか、または  $O$ 、 $S$ 、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2 CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2 O$ 、 $OCH_2 CH_2$ 、 $CH_2 CH_2 O$ 、好ましくは、 $O$ 、 $S$  および  $CH_2$ 、特に、 $O$  および  $S$  からなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

【0269】

I.9)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

$p$  は、1、2 または 3 であり；

$R^8$  は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、 $Hal$ 、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および  $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$  からなる群から選択され；ここで、

$n$  は、0 または 1 であり；

$u$  は、0 であり；

$q$  は、0 または 1 であり；

$X$  は、結合であるか、または  $O$ 、 $S$ 、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2 CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2 O$ 、 $OCH_2 CH_2$ 、 $CH_2 CH_2 O$ 、好ましくは、 $O$ 、 $S$  および  $CH_2$ 、特に、 $O$  および  $S$  からなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$  は、 $H$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、 $Hal$ 、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および  $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、好ましくは、1 から 4 個の炭素原子を有するアルキル、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、特に  $(CH_2)_n$

10

20

30

40

50

$n$  CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> からなる群から選択され；。

【0270】

I. 10)

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2または3であり；

R<sup>8</sup> は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup> からなる群から選択され；ここで、

10

n は、0または1であり；

u は、0であり；

q は、0または1であり；

X は、結合であるか、またはO、S、NR<sup>1 1</sup>、CHOR<sup>1 1</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは、O、SおよびCH<sub>2</sub>、特に、OおよびSからなる群から選択され；

20

Ar<sup>2</sup> は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>1 0</sup> は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup>、好ましくは、1から4個の炭素原子を有するアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、特に (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> からなる群から選択され；ここで、

30

n は、0、1または2、好ましくは0または1であり；。

【0271】

I. 11)

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

40

p は、1、2または3であり；

R<sup>8</sup> は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup> からなる群から選択され；ここで、

50

)<sub>n</sub> S(O)<sub>u</sub> NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SO<sub>2</sub> NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> S(O)<sub>u</sub> R<sup>1 3</sup> からなる群から選択され；ここで、

n は、0 または 1 であり；

u は、0 であり；

q は、0 または 1 であり；

X は、結合であるか、または O、S、NR<sup>1 1</sup>、CHOR<sup>1 1</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは、O、S および CH<sub>2</sub>、特に、O および S からなる群から選択され；

Ar<sup>2</sup> は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>1 0</sup> は、H、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup>、好ましくは、1 から 4 個の炭素原子を有するアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、特に (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> からなる群から選択され；ここで、

n は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり；

r は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり；。

#### 【0272】

I. 12)

p は、1、2 または 3 であり；

R<sup>8</sup> は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup> からなる群から選択され；ここで、

n は、0 または 1 であり；

u は、0 であり；

q は、0 または 1 であり；

X は、結合であるか、または O、S、NR<sup>1 1</sup>、CHOR<sup>1 1</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは、O、S および CH<sub>2</sub>、特に、O および S からなる群から選択され；

Ar<sup>2</sup> は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>1 0</sup> は、H、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup>、好ましくは、1 から 4 個の炭素原子を有するアルキル、(CH

10

20

30

40

50

$(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n CO R^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、特に $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ からなる群から選択され；ここで、  
 nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；  
 rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；。

【0273】

I. 13)

$R^8$ は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$ および $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ からなる群から選択され；ここで、

10

nは、0または1であり；  
 uは、0であり；  
 qは、0または1であり；

Xは、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2 CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2 O$ 、 $OCH_2 CH_2$ 、 $CH_2 CH_2 O$ 、好ましくは、O、SおよびC

20

$Ar^2$ は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$ は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$ および $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、好ましくは、1から4個の炭素原子を有するアルキル、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n CO R^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、特に $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ からなる群から選択され；ここで、

30

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；  
 rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；。

【0274】

I. 14)

$R^8$ は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$ および $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ からなる群から選択され；ここで、

40

uは、0であり；  
 qは、0または1であり；

Xは、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2 CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2 O$ 、 $OCH_2 CH_2$ 、 $CH_2 CH_2 O$ 、好ましくは、O、SおよびC

50

H<sub>2</sub>、特に、OおよびSからなる群から選択され；

Ar<sup>2</sup>は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>10</sup>は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>13</sup>、好ましくは、1から4個の炭素原子を有するアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、特に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>からなる群から選択され；ここで、

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；。

【0275】

I.15)

R<sup>8</sup>は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>13</sup>からなる群から選択され；ここで、

qは、0または1であり；

Xは、結合であるか、またはO、S、NR<sup>11</sup>、CHOR<sup>11</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは、O、SおよびCH<sub>2</sub>、特に、OおよびSからなる群から選択され；

Ar<sup>2</sup>は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>10</sup>は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>13</sup>、好ましくは、1から4個の炭素原子を有するアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、特に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>からなる群から選択され；ここで、

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；。

【0276】

I.16)

qは、0または1であり；

Xは、結合であるか、またはO、S、NR<sup>11</sup>、CHOR<sup>11</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは、O、SおよびC

10

20

30

40

50

H<sub>2</sub>、特に、OおよびSからなる群から選択され；

Ar<sup>2</sup>は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>10</sup>は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>13</sup>、好ましくは、1から4個の炭素原子を有するアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、特に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>からなる群から選択され；ここで、

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；。

【0277】

I.17)

Xは、結合であるか、またはO、S、NR<sup>11</sup>、CHOR<sup>11</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは、O、SおよびC

H<sub>2</sub>、特に、OおよびSからなる群から選択され；

Ar<sup>2</sup>は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>10</sup>は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>13</sup>、好ましくは、1から4個の炭素原子を有するアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、特に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>からなる群から選択され；ここで、

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；。

【0278】

I.18)

Ar<sup>2</sup>は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

R<sup>10</sup>は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>13</sup>、好ましくは、1から4個の炭素原子を含むアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、特に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO

10

20

30

40

50



$NR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

$n$  は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり；

$r$  は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり；。

【0279】

I. 19)

$R^{10}$  は、H、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、特に  $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

$n$  は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり；

$r$  は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり；。

【0280】

I. 20)

$R^{10}$  は、H、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、特に  $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

$r$  は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 である。

【0281】

本発明の 1 つの好ましい実施形態は、 $p$  が 1、2 または 3 であり、 $R^8$  が、独立に、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ、ペルフルオロtert-ブトキシ ( $OC(CF_3)_3$ )、メチルスルファニル ( $SCH_3$ )、エチルスルファニル ( $SCH_2CH_3$ )、アセチル ( $COCH_3$ )、プロピオニル ( $COCH_2CH_3$ )、ブチリル ( $COCH_2CH_2CH_3$ ) からなる群から選択される、式 I の化合物、好ましくはサブ式 I. 1) から I. 20) の 1 種または複数の化合物に関する。 $p$  が、2 または 3 である場合、すべての置換基は同一であってもよいし、異なってもよい。

【0282】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $X$  が S、 $N-R^{21}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$  および  $CH_2O$  からなる群から選択される、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I. 1) から I. 20) の化合物に関する。

【0283】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $X$  が結合であり、即ち、 $Ar^3$  が  $Ar^2$  に直接的に結合している、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I. 1) から I. 20) の化合物に関する。

【0284】

10

20

30

40

50

本発明の他の好ましい実施形態は、XがS、CH<sub>2</sub>からなる群から選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0285】

別の本発明のさらに好ましい実施形態は、XがOである、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0286】

別の本発明の好ましい実施形態は、YがC(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>、C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-CNおよびC(CN)<sub>2</sub>からなる群から選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0287】

別の本発明のさらに好ましい実施形態は、YがO、SおよびNR<sup>2</sup>からなる群から選択される式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0288】

別の本発明のさらに好ましい実施形態は、YがOおよびSからなる群から選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0289】

別の本発明のさらに好ましい実施形態は、YがOである、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0290】

別の本発明の好ましい実施形態は、Ar<sup>3</sup>がピリジニルである、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0291】

別の本発明の好ましい実施形態は、rが0または1である、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。rが1である場合、R<sup>1</sup>は好ましくは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、特に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>であり、ここで、nは0である。この実施形態では、R<sup>1</sup>は、好ましくは、HおよびAからなる群から、さらに好ましくはHおよびアルキルからなる群から選択され、R<sup>2</sup>は、好ましくは、HおよびAからなる群から、さらに好ましくはHおよびアルキルからなる群から選択される。残基R<sup>0</sup>として特に好ましいのは、カルバモイル、さらに好ましくはアルキルカルバモイルまたはジアルキルカルバモイル、さらに好ましくはメチルカルバモイルまたはジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル、特に好ましくはメチルカルバモイル(-CONHCH<sub>3</sub>)である。この実施形態はAr<sup>2</sup>がピリジニルである場合に特に好ましい。Ar<sup>2</sup>がピリジニルである場合、R<sup>0</sup>は、好ましくは、ピリジニル基の窒素原子に近接した位置で、即ち、ピリジニル残基の2位および/または6位に結合している。

【0292】

別の本発明の好ましい実施形態は、Ar<sup>1</sup>がフェニルである、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0293】

別の本発明の好ましい実施形態は、Ar<sup>1</sup>が、好ましくはAr<sup>1</sup>が結合している尿素部分に対して3位および/または5位で1個または複数、好ましくは1個の残基CF<sub>3</sub>で置換されている6員のアリールまたはヘテロアリール部分である、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0294】

別の本発明の好ましい実施形態は、Ar<sup>2</sup>がフェニルである、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0295】

別の本発明の好ましい実施形態は、qが0であり、即ち、尿素部分に結合しているAr

10

20

30

40

50

<sup>2</sup> または 6 員の芳香族 E、G、M、Q および U 含有基が非置換である、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。

【 0 2 9 6 】

別の本発明の好ましい実施形態は、残基 R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> および / または R<sup>10</sup> の定義が H を含まない、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。この実施形態は、好ましくは、サブ式 I a から I z には当てはまらず、特にサブ式 I a から I z 中の R<sup>10</sup> の定義には当てはまらない。というのも、前記サブ式中の定義が H を明らかに包含しているためである。

【 0 2 9 7 】

別の本発明の好ましい実施形態は、q が 1 であり、即ち、尿素部分に結合している Ar<sup>2</sup> または 6 員の芳香族 E、G、M、Q および U 含有基が 1 個の置換基、好ましくは前で定義した置換基、さらに好ましくはアルキルおよび hal から、特に CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> および hal から選択される置換基で置換されている、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。

【 0 2 9 8 】

別の本発明の好ましい実施形態は、(R<sup>8</sup>)<sub>p</sub> - Ar<sup>1</sup> が 5 - トリフルオロメチル - フェニル - 、 3 - トリフルオロメチル - フェニル、 4 - メチル - 5 - クロロ - フェニル、 4 - クロロ - 5 - メチル - フェニル、 4 - クロロ - 5 - メチル - フェニル、 4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、 3 - アセチル - フェニル、 4 - アセチル - フェニル、 2 - ブロモ - フェニル、 3 - ブロモ - フェニル、 4 - ブロモ - フェニル、 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル、 4 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル、 4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、 2 - クロロ - フェニル、 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル、 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、 3 - クロロ - フェニル、 3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、 3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、 3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、 4 - クロロ - フェニル、 4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル、 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル、 5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、 2, 3 - ジクロロ - フェニル、 2, 4 - ジクロロ - フェニル、 2, 5 - ジクロロ - フェニル、 3, 4 - ジクロロ - フェニル、 3, 5 - ジクロロ - フェニル、 2, 4, 5 - トリクロロ - フェニル、 4 - フルオロ - フェニル、 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、 4 - エトキシ - フェニル、 2 - メトキシ - フェニル、 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、 4 - メトキシ - フェニル、 2, 5 - ジメトキシ - フェニル、 2 - トリフルオロメチル - フェニル、 3 - トリフルオロメチル - フェニル、 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、 4 - トリフルオロメチル - フェニル、 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、 3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル、 3 - メトキシ - フェニル、 3 - メチルスルファニル - フェニル、 4 - メチルスルファニル - フェニル、 o - トリル ( 2 - メチル - フェニル )、 m - トリル ( 3 - メチル - フェニル )、 p - トリル ( 4 - メチル - フェニル )、 2, 3 - ジメチル - フェニル、 2, 3 - ジメチル - フェニル、 2, 5 - ジメチル - フェニル、 3, 4 - ジメチル - フェニル、 3, 5 - ジメチル - フェニル、 2 - エチル - フェニル、 3 - エチル - フェニル、 4 - エチル - フェニル、 4 - イソプロピル - フェニル、 4 - tert - ブチル - フェニル および 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルからなる群から選択される、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。

【 0 2 9 9 】

さらに好ましいのは、(R<sup>8</sup>)<sub>p</sub> - Ar<sup>1</sup> が上で示した残基から選択され、1 または 2 個、好ましくは 1 個の置換基 R<sup>7</sup>、特に、本明細書で好ましい、さらに好ましい、または特に好ましいと記載されている 1 または 2 個、好ましくは 1 個の置換基 R<sup>7</sup> を含む、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物である。

【 0 3 0 0 】

別の本発明のさらに好ましい実施形態は、(R<sup>8</sup>)<sub>p</sub> - Ar<sup>1</sup> が 5 - トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

ル - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メチル - 5 - クロロ - フェニル、4 - クロロ - 5 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 5 - メチル - フェニルおよび 4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルからなる群から選択される、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数の式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。加えて、さらに好ましいのは、 $(R^8)_p - Ar^1$  が上で示した残基から選択され、1 または 2 個、好ましくは 1 個の置換基  $R^7$ 、特に本明細書で好ましい、さらに好ましい、または特に好ましいと記載されている 1 または 2 個、好ましくは 1 個の置換基  $R^7$  を含む、式 I の化合物、好ましくは 1 個または複数の式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物である。

【0301】

別の本発明の特に好ましい実施形態は、 $(R^8)_p - Ar^1$  が 5 - トリフルオロメチル - フェニルおよび 3 - トリフルオロメチル - フェニルからなる群から選択される、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数の式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。加えて、特に好ましいのは、 $(R^8)_p - Ar^1$  が上で示した残基から選択され、1 または 2 個、好ましくは 1 個の置換基  $R^7$ 、特に、本明細書で好ましい、さらに好ましい、または特に好ましいと記載されている 1 または 2 個、好ましくは 1 個の置換基  $R^7$  を含む、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数の式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物である。

10

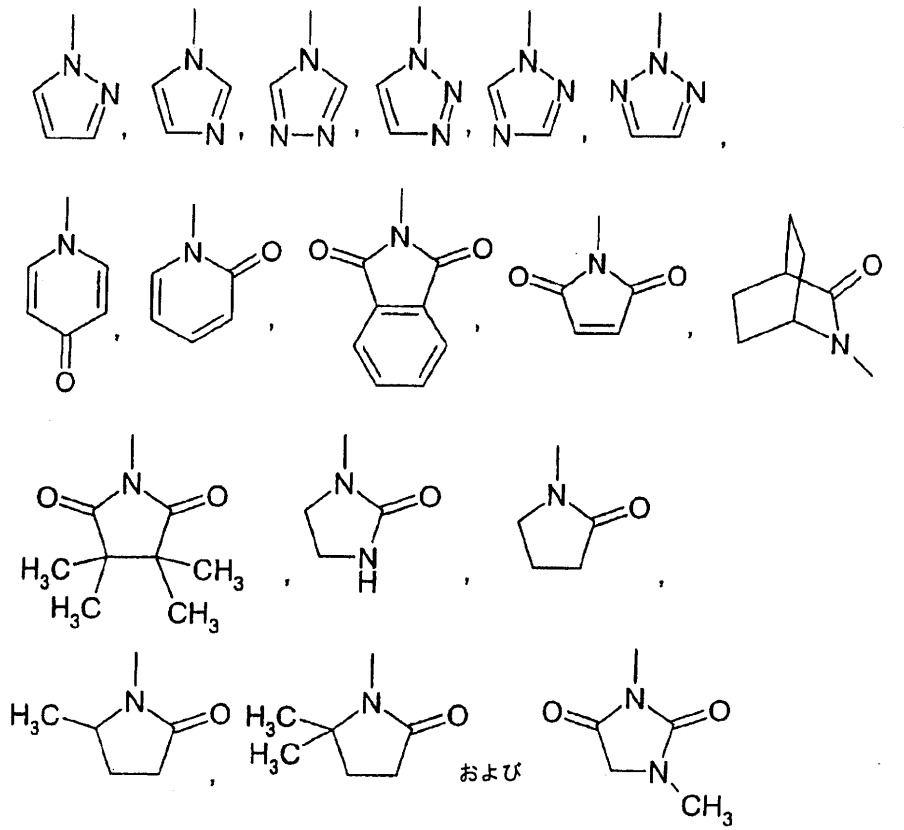
【0302】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $(R^8)_p - Ar^1$  が上で定義した通りであるが、1 個または複数の追加残基、好ましくは 1 個の追加残基を含む、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。追加残基は、好ましくは、 $R^7$  に関して示した意味から選択され、さらに好ましくは、

20

【0303】

【化 2 9】



30

40

【0304】

から選択される。

【0305】

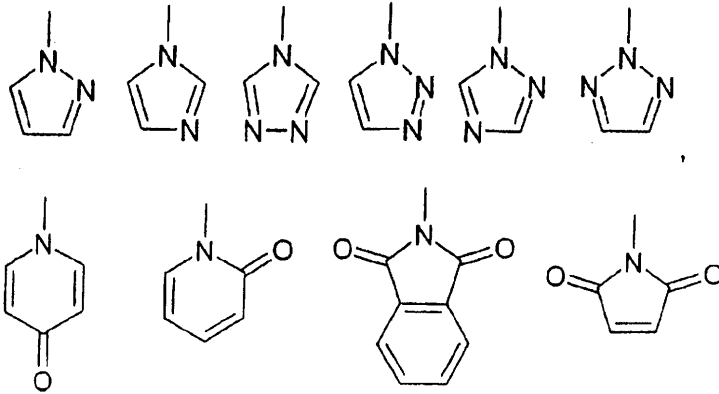
別の本発明の好ましい実施形態は、 $(R^8)_p - Ar^1$  が上で定義した通りであるが、

50

1個または複数の追加残基、好ましくは1個の追加残基を含む、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。追加残基は、好ましくは、 $R^7$  に関して示した意味からされ、さらに好ましくは、

【0306】

【化30-1】



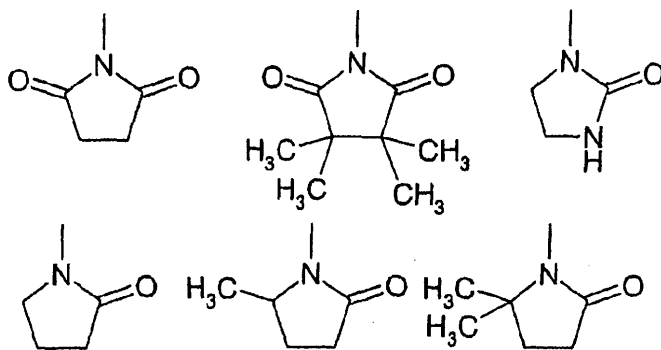
10

【0307】

および/または

【0308】

【化30-2】



20

30

【0309】

から選択される。

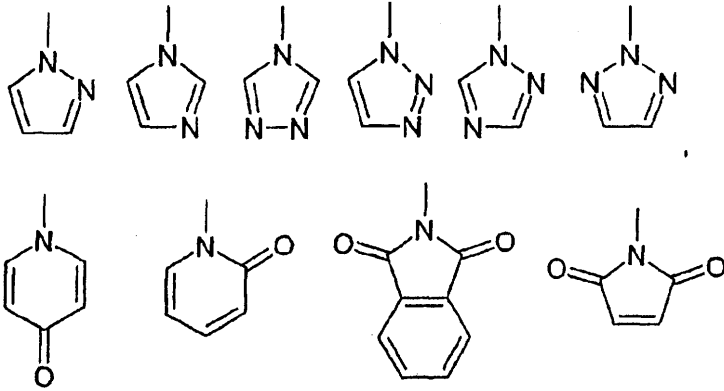
【0310】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $(R^8)_p - Ar^1$  が上で定義した通りであるが、1個または複数の追加残基、好ましくは1個の追加残基を含む、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。その追加残基は、好ましくは、 $R^7$  に関して示した意味から選択され、さらに好ましくは、

【0311】

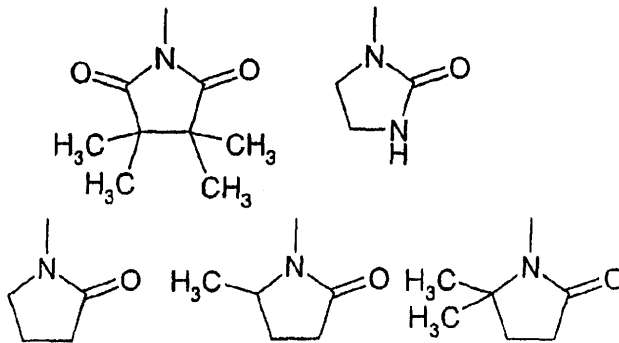
40

## 【化 3 1】



10

および/または



20

## 【0 3 1 2】

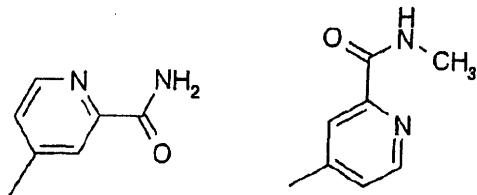
から選択される。

## 【0 3 1 3】

別の本発明の好ましい実施形態は、残基  $Ar^3 - (R^{10})_r$  が次式

## 【0 3 1 4】

## 【化 3 2】



30

## 【0 3 1 5】

および/または  $R^{10}$  に関して示した意味から独立に選択される 1 または 2 個、好ましくは 1 個の追加置換基を含む前記構造の残基からなる群から選択される、式 I の化合物およびその関連するサブ式の化合物、好ましくは 1 種または複数の式 I. 1) から I. 20) の化合物に関する。

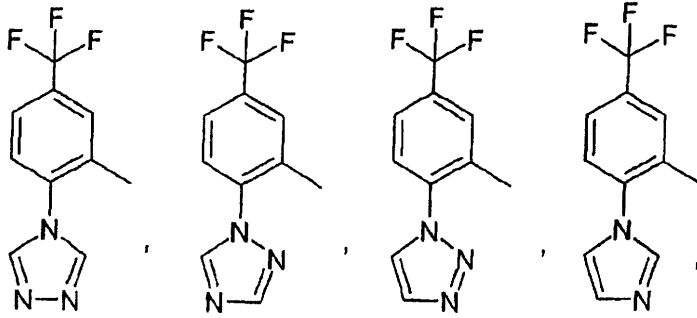
40

## 【0 3 1 6】

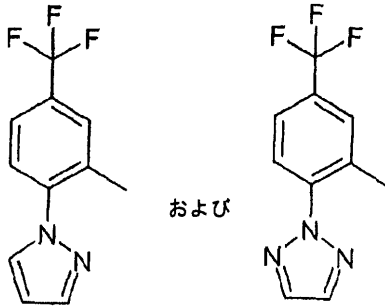
別の本発明の好ましい実施形態は、残基  $(R^8)_p - Ar^1 - (R^7)_g$  が次式

## 【0 3 1 7】

## 【化 3 3】



10



20

## 【0318】

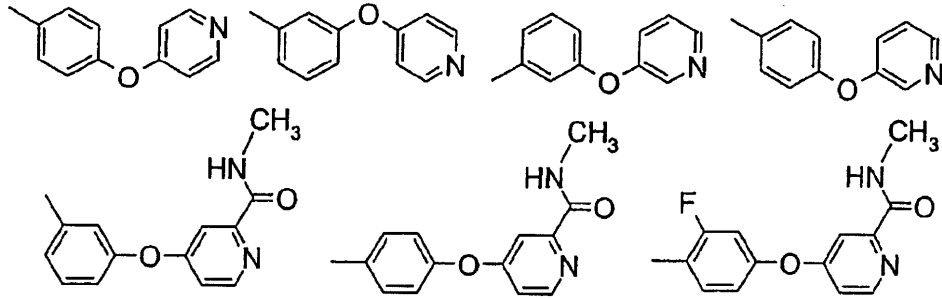
ならびに / あるいは  $R^7$  および / または  $R^8$  に関して示した意味から独立に選択される 1 または 2 個、好ましくは 1 個の追加置換基を含む前記構造の残基から選択される、式 I の化合物およびその関連するサブ式の化合物、好ましくは 1 種または複数の式 I. 1 ) から I. 2 0 ) の化合物に関する。

## 【0319】

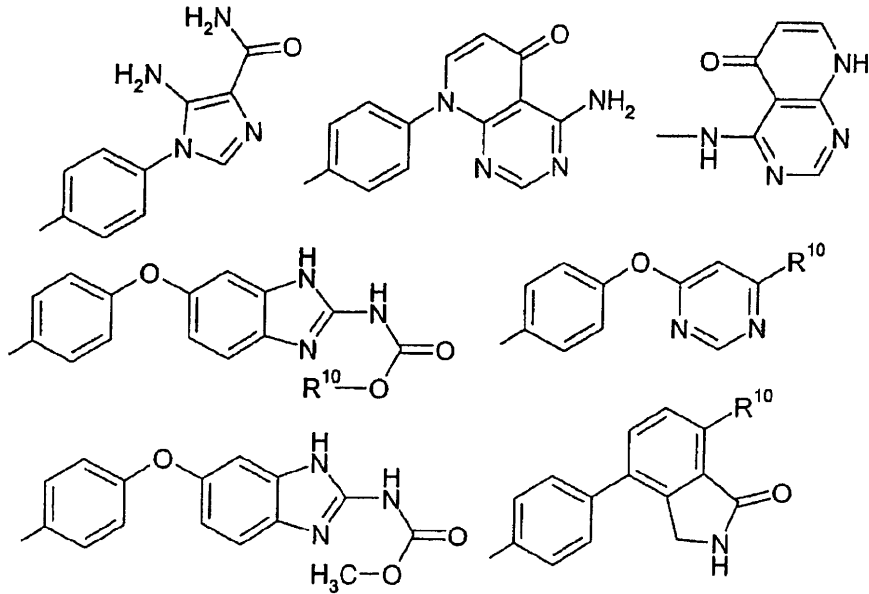
本発明の他の好ましい実施形態は、A が、これに関連する前記パラグラフで定義された  $(R^8)_p - Ar^1 - (R^7)_g$  の意味から選択され、B が次式

## 【0320】

## 【化 3 4】



および/または



10

20

## 【 0 3 2 1 】

から選択される、式 A - NH - CO - NH - B の化合物に関する。

30

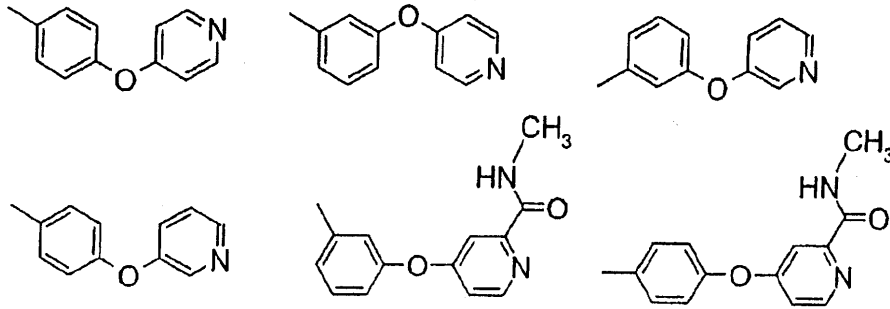
## 【 0 3 2 2 】

別の本発明の好ましい実施形態は、A が、これに関連する前記パラグラフで定義された  $(R^8)_p - Ar^1 - (R^7)_g$  の意味から選択され、B が次式

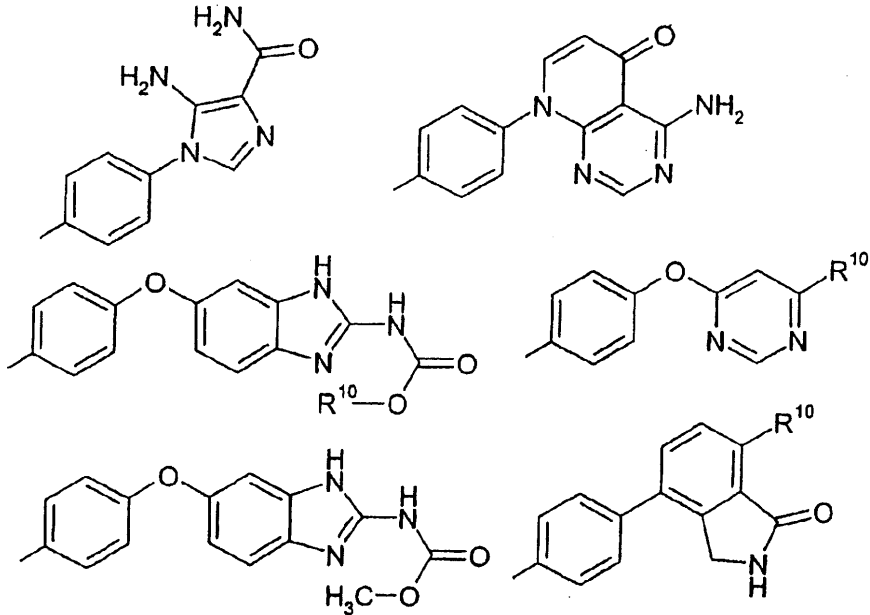
## 【 0 3 2 3 】



## 【化 3 5】



および/または



10

20

## 【 0 3 2 4 】

から選択される、式 A - NH - CO - NH - B の化合物に関する。

30

## 【 0 3 2 5 】

別の本発明の好ましい実施形態は、Bが、これに関する前記2つのパラグラフのうちの1種または複数から選択され、Aが、好ましくは、

## 【 0 3 2 6 】



合物に関する。

【0332】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^1$ が1個または複数の置換基 $R^8$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^8$ が $SO_2CH_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、 $OSO_2CH_3$ 、 $OSO_2CF_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $SO_2N(CH_2CH_3)_2$ および4-モルホリン-4-スルホニルからなる群から選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。

【0333】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^3$ が2個以上の縮合6員環系を含まない(即ち、相互に縮合(または縮環)している2個以上の6員環系を含まない)、式Iの化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

10

【0334】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^3$ が相互に縮合(または縮環)している6員および5員の環系を含まない、式Iの化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0335】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^3$ が縮合または縮環している環系を含まない、式Iの化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0336】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^3$ が1個または複数の置換基 $R^{10}$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^{10}$ が非置換または置換カルバモイル部分から選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。置換カルバモイル部分は、好ましくは $CONHR^{23}$ または $CONR^{23}R^{24}$ 、好ましくは $CONHR^{23}$ から選択され、ここで、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立に、 $R^8$ に関して示した定義から選択され、より好ましくはアルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピルおよびブチル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ および $(CH_2)_nOR^{12}$ から選択され、ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ およびnは上で定義した通りである。この実施形態では、nは好ましくは0ではなく、さらに好ましくは1から3であり、特に1または2である。 $R^{23}$ の好ましい例は、メチル、エチル、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ および $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群から選択される。

20

30

【0337】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^3$ が1個または複数の置換基 $R^{10}$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^{10}$ が置換カルバモイル部分から選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。置換カルバモイル部分は、好ましくは $CONHR^{23}$ から選択され、ここで、 $R^{23}$ は好ましくは非置換 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、特にメチルである。

【0338】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^3$ が1個または複数の置換基 $R^{10}$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^{10}$ が置換カルバモイル部分から選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。置換カルバモイル部分は、好ましくは $CONHR^{23}$ から選択され、ここで $R^{23}$ は、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ および $(CH_2)_nOR^{12}$ から選択され、ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ およびnは上で定義した通りである。この実施形態では、nは好ましくは0ではなく、さらに好ましくは1から3、特に1または2である。 $R^{23}$ の好ましい例は、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ および $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群から選択される。

40

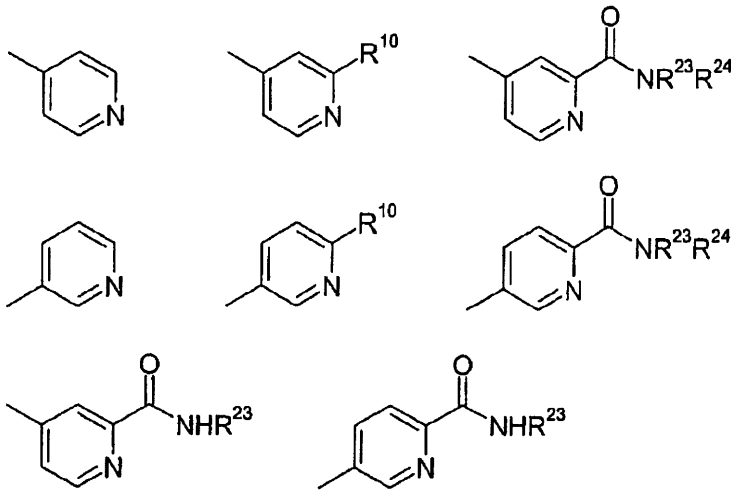
【0339】

50

別の本発明の好ましい実施形態は、 $-Ar^3 - (R^{10})$  が次式

【0340】

【化38】



10

【0341】

(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、前記および下記で定義した通りである)

から選択される、式 I の化合物、好ましくは 1 種または複数のサブ式 I.1) から I.20) の化合物に関する。

20

【0342】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $R^7$  が 3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ [ 2.2.2 ] オクト - 2 - イルである、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0343】

別の本発明の他の好ましい実施形態は、 $R^7$  が 3 - メチル - 2,5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イルである、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0344】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $R^9$  が F であり、q が上記/下記で定義した通りであり、好ましくは 1 である、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

30

【0345】

別の本発明の好ましい実施形態は、残基  $R^7$  が OH、NH および / または  $NH_2$  基を含まない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0346】

別の本発明の好ましい実施形態は、残基  $R^8$  が OH、NH および / または  $NH_2$  基を含まない、式 I の化合物、およびそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0347】

別の本発明の好ましい実施形態は、残基  $R^9$  が OH、NH および / または  $NH_2$  基を含まない、式 I の化合物、およびそれに関連のサブ式の化合物に関する。

40

【0348】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^1$  および / または  $Ar^2$  ( および、それぞれ  $Ar^2$  の好ましい意味である、6 員芳香族 E、G、M、Q および U 含有基または尿素部分に結合しているフェニル基 ) が、尿素部分に対してオルト位で OH 基を含まない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0349】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $Ar^1$  および / または  $Ar^2$  ( および、それぞれ  $Ar^2$  の好ましい意味である、6 員芳香族 E、G、M、Q および U 含有基または尿素部分に

50

結合しているフェニル基)が、尿素部分に対してオルト位で -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>- 部分を含まない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0350】

別の本発明の好ましい実施形態は、Ar<sup>1</sup> および / または Ar<sup>2</sup> (および、それぞれ Ar<sup>2</sup> の好ましい意味である、6員芳香族 E、G、M、Q および U 含有基または尿素部分に結合しているフェニル基)が、イオン化水素および 10 以下の pKa を有する尿素部分に対してオルト位である部分を含まない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0351】

別の本発明の好ましい実施形態は、尿素部分に直接結合している芳香族基が両方とも、OH、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>- 部分を含む置換基、イオン化水素および 10 以下の pKa を有する部分を含む置換基から選択される、尿素部分に対するオルト位で置換基を含まない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

10

【0352】

別の本発明の好ましい実施形態は、R<sup>7</sup> が、Ar<sup>1</sup> が結合している尿素部分に対してオルト位で結合している 2,5-ジメチルピロール-1-イル部分ではない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0353】

別の本発明の好ましい実施形態は、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> および / または Het<sup>9</sup> が、2,5-ジメチルピロール-1-イルではない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

20

【0354】

別の本発明の好ましい実施形態は、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> および / または Het<sup>9</sup> が置換および / または非置換ピロール-1-イル部分ではない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0355】

別の本発明の好ましい実施形態は、R<sup>7</sup> が 2,5-ジメチルピロール-1-イルではない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

【0356】

別の本発明の好ましい実施形態は、R<sup>7</sup> が置換および / または非置換ピロール-1-イル部分ではない、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式の化合物に関する。

30

【0357】

別の本発明の特に好ましい実施形態は、前記および下記に記載した実施形態の 1 種または複数の特徴が 1 種の化合物中で組み合わされている、式 I の化合物、好ましくはそれに関連のサブ式、さらに好ましくは 1 種または複数のサブ式 I.1) から I.20) および / または Ia から Iz の化合物に関する。

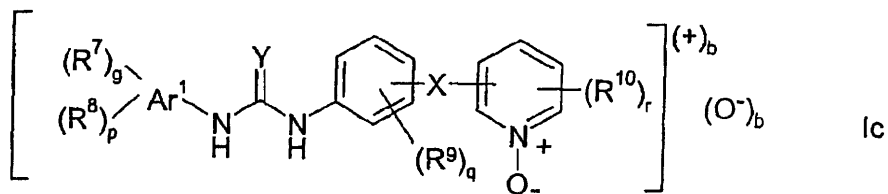
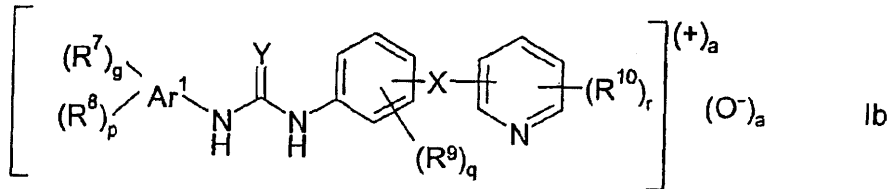
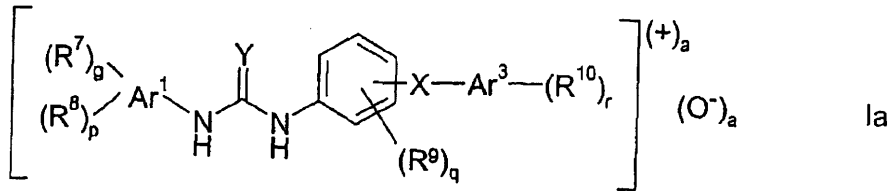
【0358】

したがって、本発明の主題は、好ましくは、1 種または複数の式 Ia、Ib および Ic による式 I の化合物

【0359】

40

【化 3 9】



10

20

【0360】

(式 I c では、式中、b は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 であり、式 I a、I b および I c では、式中、Ar<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、p、g、Y、X、R<sup>9</sup>、q、Ar<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>、a および r は上記および下記で定義した通りであり、好ましくはサブ式 I.1) から I.20) および / またはそれに関連の実施形態で定義した通りである)

ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含むその互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および / または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および / または溶媒和物である。

【0361】

30

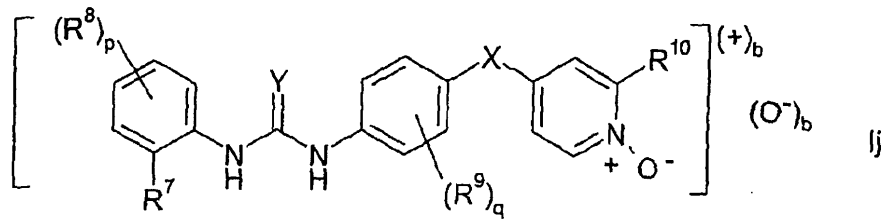
したがって、本発明の主題は、特に好ましくは、1 種または 2 種以上の式 I d、I e および I f による式 I の化合物：

【0362】

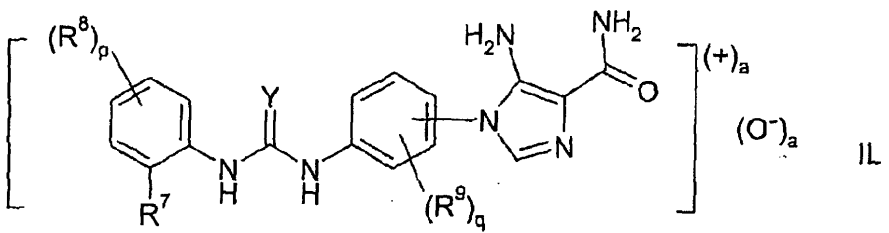
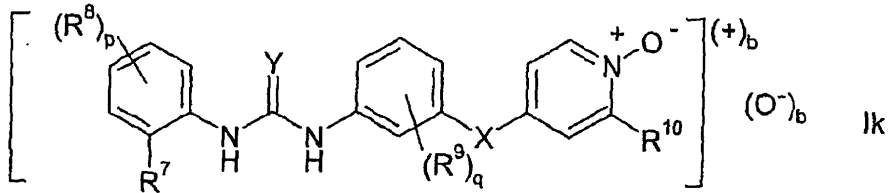


【 0 3 6 5 】

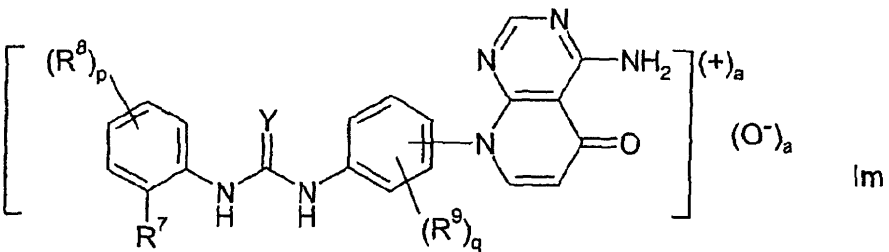
【 化 4 1 - 2 】



10



20

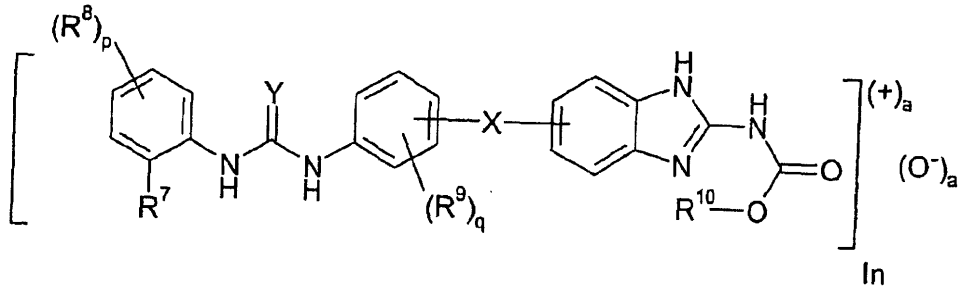


30

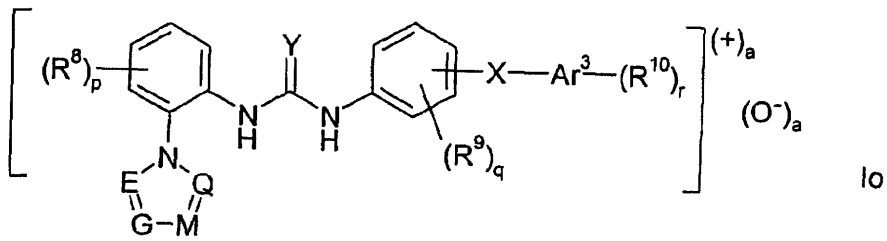
【 0 3 6 6 】



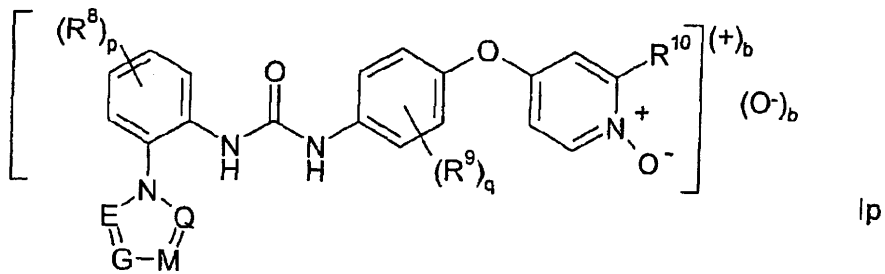
【化 4 1 - 3】



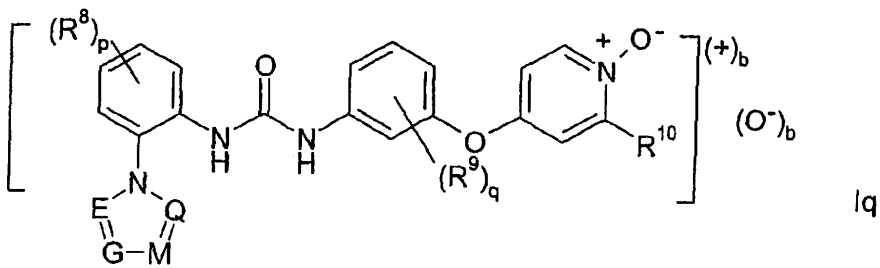
10



20

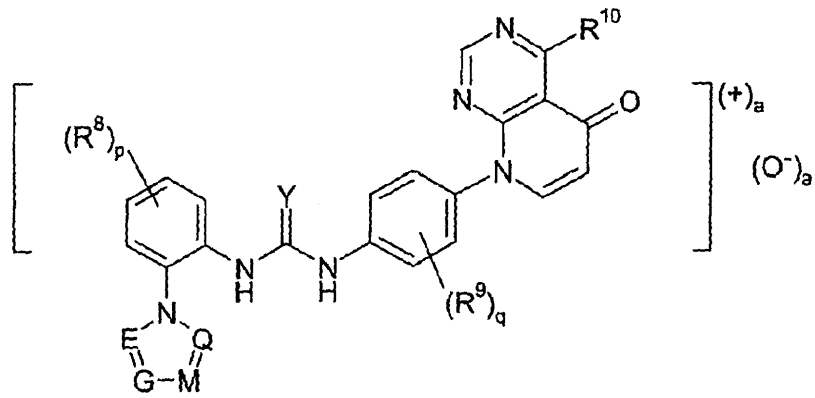


30



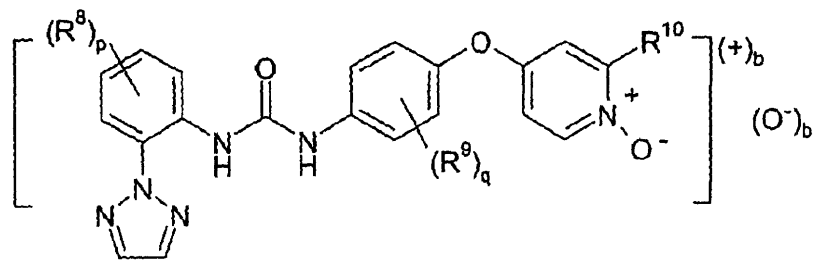
【 0 3 6 7 】

【化 4 1 - 4】



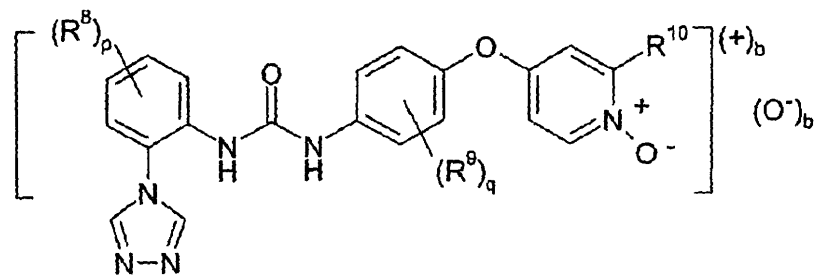
Ir

10



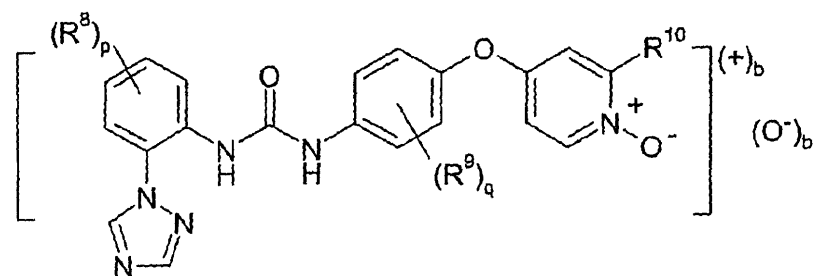
Is

20



It

30

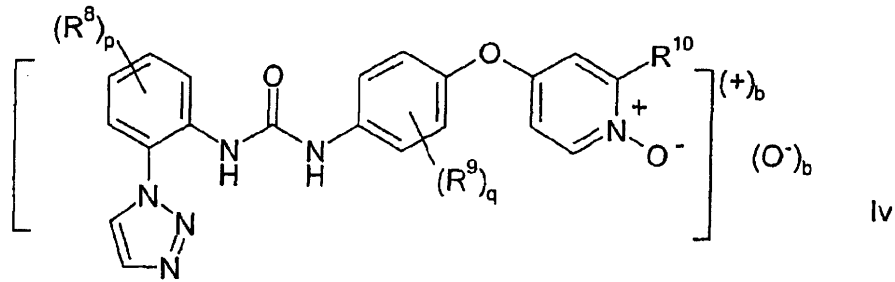


Iu

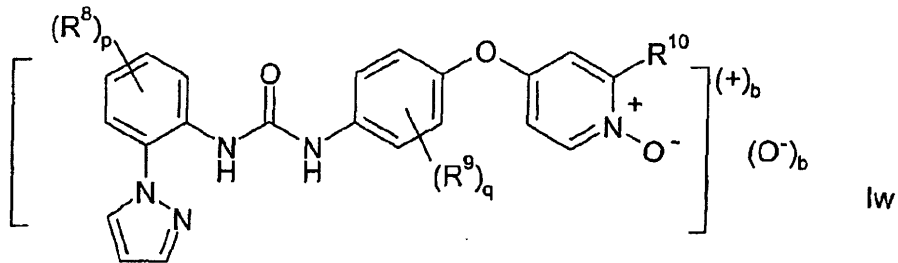
40

【 0 3 6 8 】

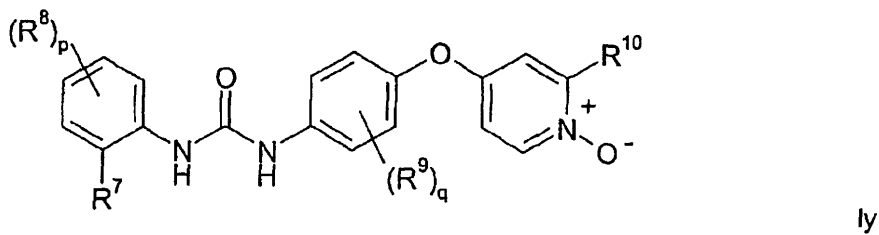
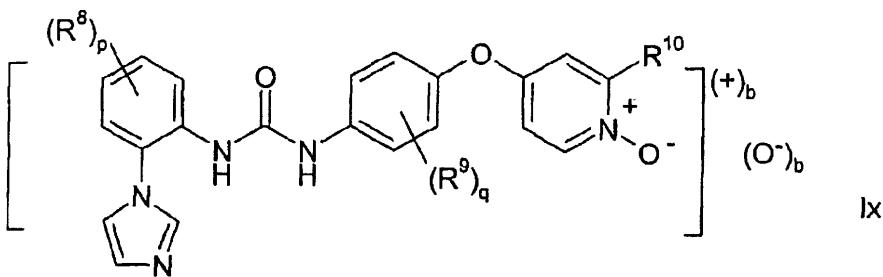
【化 4 1 - 5】



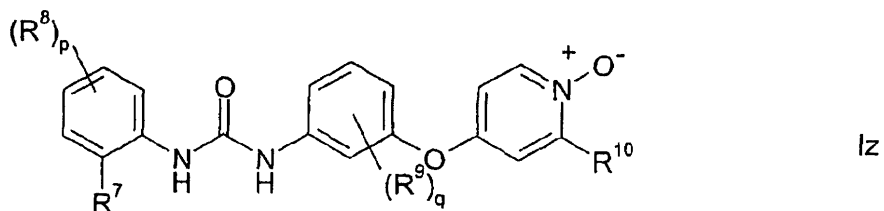
10



20



30



40

【 0 3 6 9 】

(式中、bは、0、1または2、好ましくは0または1であり、またR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar<sup>3</sup>、Y、X、R<sup>9</sup>、p、a、qおよびR<sup>10</sup>は、上記および後記で定義した通りであり、さらに好ましくは、R<sup>10</sup>はHであるか、上記/下記で定義した通りであり、好ましくは、サブ式I.1)からI.20)および/またはそれに関連の実施形態で定義した通りであり、またE、G、MおよびQは、相互に独立に、NおよびCR<sup>30</sup>から、特にNおよびCHから選択されるが；但し、1個または複数、好ましくは2個以上、特に2個または3個のE、G、MおよびQは窒素原子以外である)

50

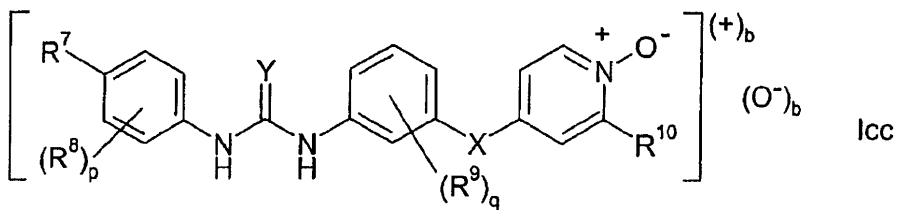
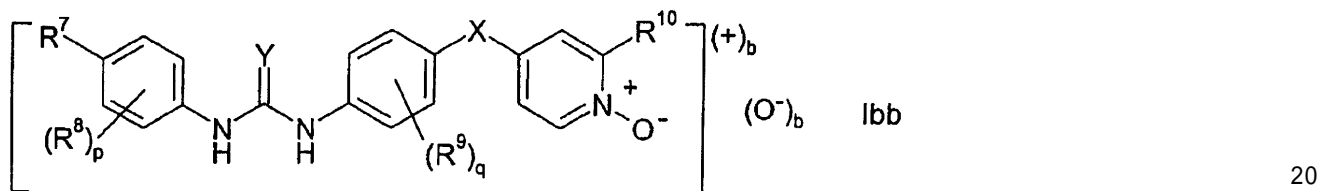
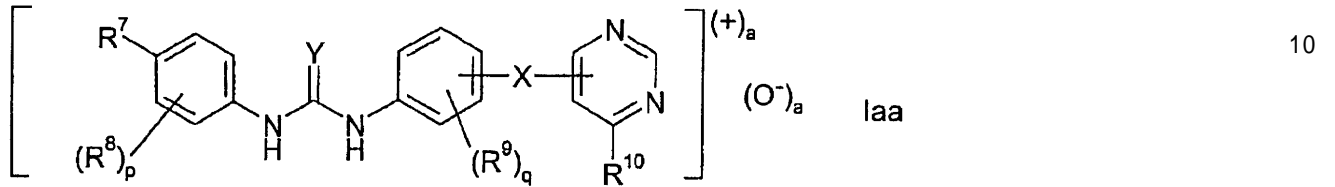
ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、あらゆる比のその混合物を含む互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である。

【0370】

したがって、本発明の主題は、1種または複数の式 I a a から I s s による特に好ましい式 I の化合物：

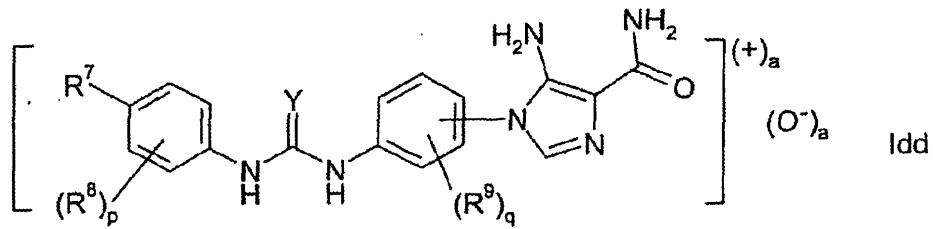
【0371】

【化42-1】

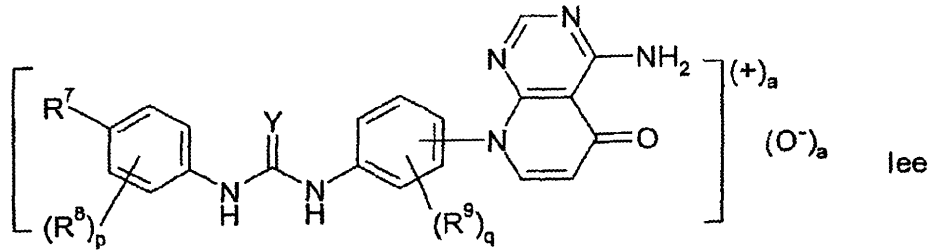


【0372】

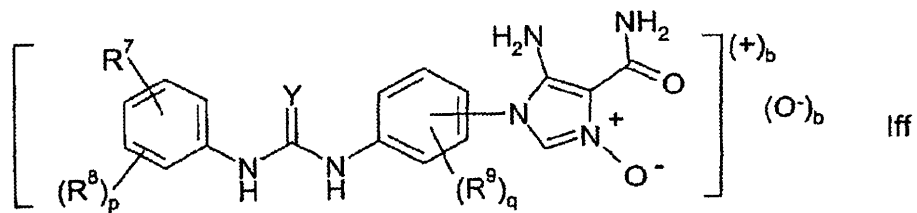
【化 4 2 - 2】



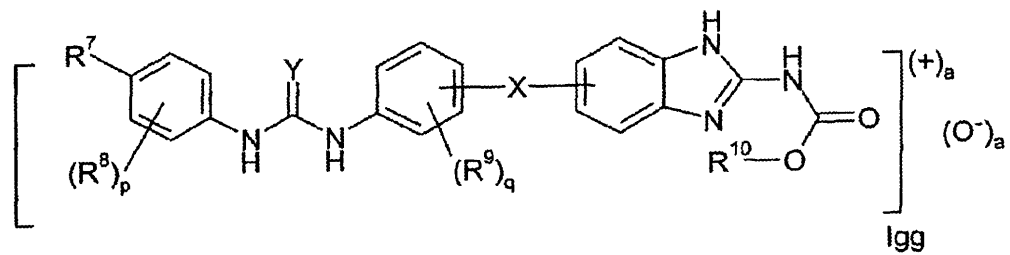
10



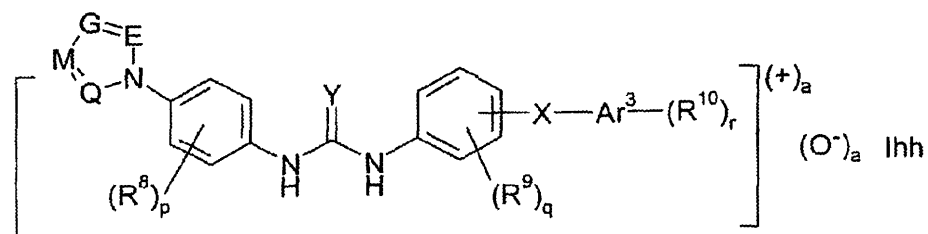
20



30

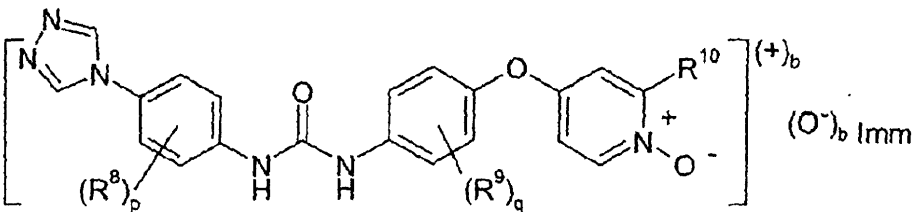
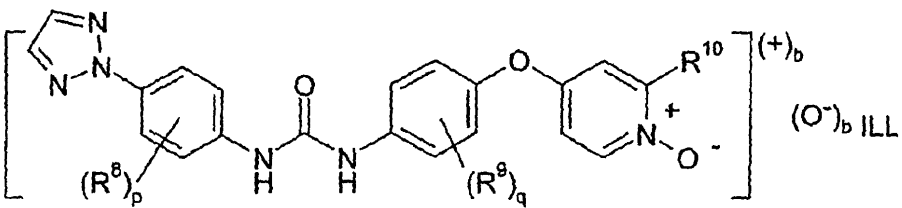
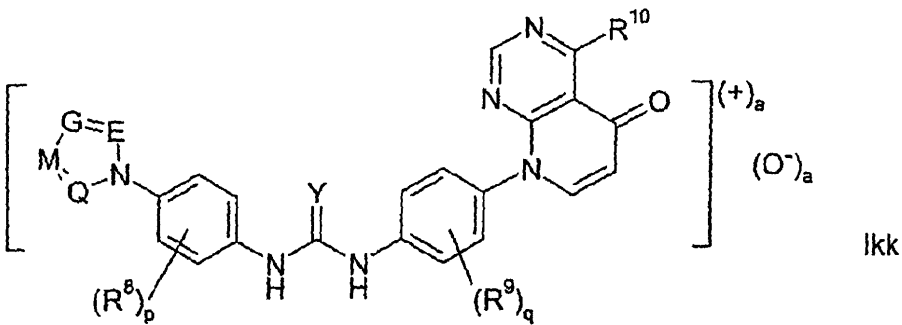
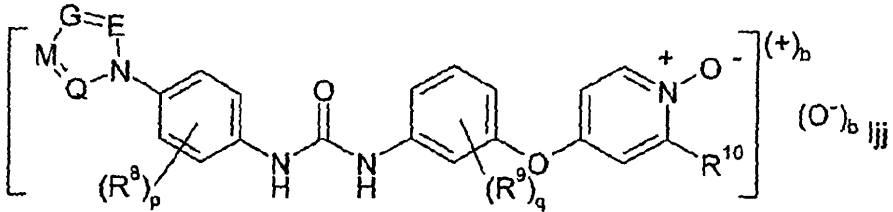
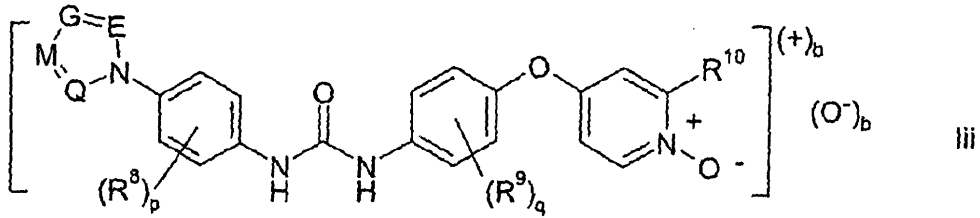


40



【 0 3 7 3 】

【化 4 2 - 3】



【 0 3 7 4 】

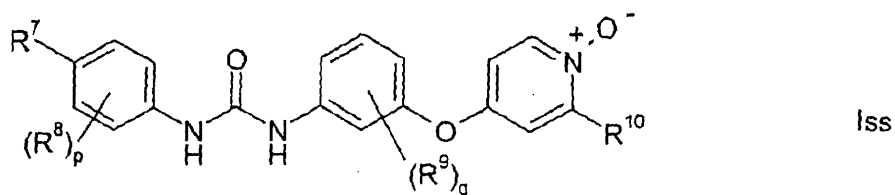
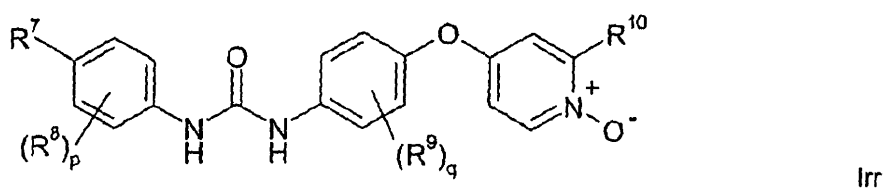
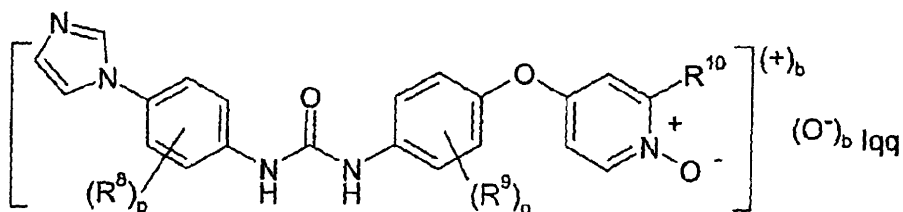
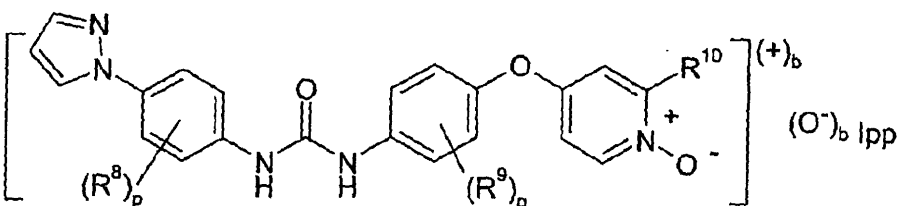
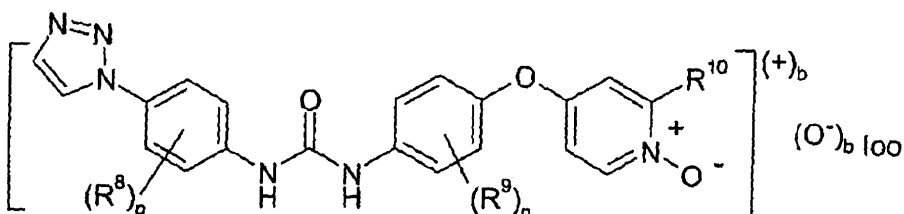
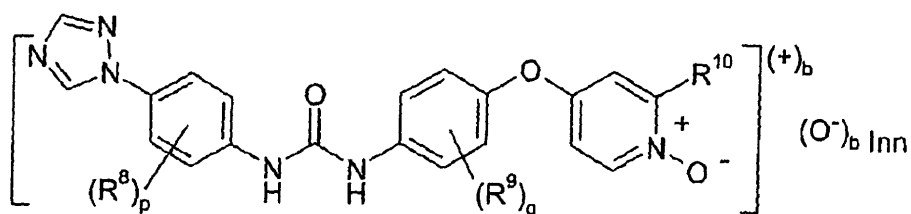
10

20

30

40

## 【化 4 2 - 4】



## 【 0 3 7 5】

(式中、bは、0、1または2、好ましくは0または1であり、またR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar<sup>3</sup>、Y、X、R<sup>9</sup>、p、a、qおよびR<sup>10</sup>は、上記および後記で定義した通りであり、さらに好ましくは、R<sup>10</sup>はHであるか、上記/下記で定義した通りであり、好ましくは、サブ式I.1)からI.20)および/またはそれに関連の実施形態で定義した通りであり、またE、G、MおよびQは、相互に独立に、NおよびCR<sup>30</sup>から、特にNおよびC

10

20

30

40

50

Hから選択されるが；但し、1個または複数、好ましくは2個以上、特に2個または3個のE、G、MおよびQは窒素原子以外である)

ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、あらゆる比のその混合物を含む互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である。

【0376】

好ましくは、bは0または1であり、特に0である。

【0377】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $R^{10}$ が置換カルバモイル部分 $CONHR^{23}$ または $CONR^{23}R^{24}$ 、好ましくは $CONHR^{23}$ であり、ここで、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立に、 $R^8$ に関して示した定義から選択され、さらに好ましくは $CH_3$ および $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ から選択され、ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ およびnは上で定義した通りである、式Iの化合物に、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)ならびにIb、Ie、If、Ig、Ih、In、Io、Iq、Ir、Is、It、Iu、Iv、Iw、Ix、IyおよびIzの化合物に関する。この実施形態では、nは好ましくは0ではなく、さらに好ましくは1から3、特に1または2である。 $R^{23}$ の好ましい例は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ および $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群から選択される。好ましくは、この実施形態はまた、1種または複数のサブ式Iaa、Ibb、IccおよびIggからIssに関する。

【0378】

別の本発明の好ましい実施形態は、 $R^7$ が[1,2,3]トリアゾール-2-イル、[1,2,4]トリアゾール-4-イル、[1,2,4]トリアゾール-1-イル、[1,2,3]トリアゾール-1-イル、2-イミダゾール-1-イル、2-ピラゾール-1-イル、フタルイミド-1-イル、スクシンイミド-1-イル、マレインイミド-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イル、ピリジン-2-オン-1-イル、ピリジン-4-オン-1-イル、ピロリジン-2,5-ジオン-1-イル、3,3',4,4'-テトラメチル-ピロリジン-2,5-ジオン-1-イル、5-メチル-ピロリジン-2-オン-1-イル、5,5'-ジメチル-ピロリジン-2-オン-1-イルおよびイミアゾリジン-2-オン-1-イルから選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)およびIaからIn、IyおよびIzの化合物に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、1種または複数のサブ式IaaからIgg、IrrおよびIssに関する。

【0379】

別の本発明の特に好ましい実施形態は、 $R^7$ が[1,2,3]トリアゾール-2-イル、[1,2,4]トリアゾール-4-イル、[1,2,4]トリアゾール-1-イル、[1,2,3]トリアゾール-1-イル、2-イミダゾール-1-イル、2-ピラゾール-1-イル、フタルイミド-1-イル、マレインイミド-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イル、ピリジン-2-オン-1-イル、ピリジン-4-オン-1-イル、ピロリジン-2,5-ジオン-1-イル、3,3',4,4'-テトラメチル-ピロリジン-2,5-ジオン-1-イル、5-メチル-ピロリジン-2-オン-1-イル、5,5'-ジメチル-ピロリジン-2-オン-1-イルおよびイミアゾリジン-2-オン-1-イルから選択される、式Iの化合物、好ましくは1種または複数のサブ式I.1)からI.20)およびIaからIn、IyおよびIzの化合物に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、1種または複数のサブ式IaaからIgg、IrrおよびIssに関する。

【0380】

別の本発明の好ましい実施形態は、いずれの場合にも $R^{10}$ が独立にH、Hal、A、 $NR^{11}R^{12}$ および $NH_2$ から選択される、サブ式Im、InおよびIpの化合物に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、1種または複数のサブ式If、Igg、IiiおよびIkkに関する。



## 【0381】

本発明の別の好ましい実施形態は、

$R^7$  がアゾール、好ましくは [ 1, 2, 3 ] - トリアゾール、[ 1, 2, 4 ] - トリアゾール、[ 1, 3, 4 ] - トリアゾールまたは [ 1, 3 ] - イミダゾールであり、

$R^8$  が独立に  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、A、OA および  $SO_2A$  から選択され、ここで、A は好ましくは 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する非分岐または分枝のアルキル残基であり、さらに好ましくは、独立に  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $C(CH_3)_3$  および  $OC(CH_3)_3$  から選択され、

p が 1 または 2、好ましくは 1 であり；

$R^9$  が Hal、好ましくは F であり、

q が 0 または 1 であり、

$R^{10}$  が H、 $COOR^{11}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{11}$  または  $CONR^{11}R^{12}$ 、好ましくは  $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHA$  または  $CONA_2$  である、

式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im、In、Io、Ip、Iq、Ir、Is、It、Iu、Iv、Iw、Ix、Iy、Iz、Iaa、Ibb、Icc、Idd、Iee、Iff、Igg、Ihh、Iii、Ijj、Ikk、ILL、Imm、Inn、Ioo、Ipp、Iqq、Irr および Iss から選択される 1 種または複数の式による化合物、ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、あらゆる比でのそれらの混合物を含むその互変異性体および立体異性体、より好ましくは、その塩および / または溶媒和物、特に好ましくはその生理学的に許容できる塩および / または溶媒和物に関する。

10

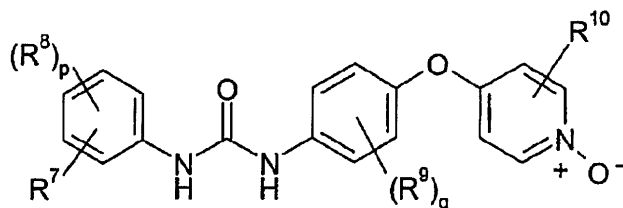
20

## 【0382】

別の本発明の好ましい実施形態は、次式の化合物：

## 【0383】

## 【化43】



30

## 【0384】

(式中、

$R^7$  がアゾール、好ましくは [ 1, 2, 3 ] - トリアゾール、[ 1, 2, 4 ] - トリアゾール、[ 1, 3, 4 ] - トリアゾールまたは [ 1, 3 ] - イミダゾールであり、

$R^8$  が独立に  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、A、OA および  $SO_2A$  から選択され、ここで、A は好ましくは 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する非分岐または分枝のアルキル残基であり、さらに好ましくは、独立に  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $C(CH_3)_3$  および  $OC(CH_3)_3$  から選択され、

p が 1 または 2、好ましくは 1 であり；

$R^9$  が Hal、好ましくは F であり、

q が 0 または 1 であり、

$R^{10}$  が H、 $COOR^{11}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{11}$  または  $CONR^{11}R^{12}$ 、好ましくは  $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHA$  または  $CONA_2$  である)

ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、あらゆる比でのそれらの混合物を含むその互変異性体および立体異性体、より好ましくは、その塩および / または溶媒和物、特に好ましくはその生理学的に許容できる塩および / または溶媒和物に関する。

40

## 【0385】

残基、例えば  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$  または  $R^{23}$  が 1 種または複数の式 I および

50

それに対応するサブ式中に2回以上含まれている場合、これは、いずれの場合にも、それぞれ相互に独立に、個々の基に関して示した意味から選択されることを理解されたい。例えば、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、H、A、 $(CH_2)_m Ar^7$ および $(CH_2)_m Het^9$ からなる群から独立に選択されると定義される。このため、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_m NR^{12} R^{12}$ は、 $(CH_2)_n NA (CH_2)_m NA_2$  ( $R^{11} = A$ 、 $R^{12} = A$ および $R^{12} = A$ の場合)、ならびに $(CH_2)_n NA (CH_2)_m NHA$  ( $R^{11} = A$ 、 $R^{12} = H$ および $R^{12} = H$ の場合)、または $(CH_2)_n NA (CH_2)_m NH (CH_2)_m Het^9$  ( $R^{11} = A$ 、 $R^{12} = H$ および $R^{12} = (CH_2)_m Het^9$ の場合)が可能である。したがって、式Iの化合物が1個の残基 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ を含む場合、例えば、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はすべて $(CH_2)_n COOR^{13}$ であってよく、ここで、残基 $R^{13}$ は同じであるか(例えば $CH_2 Hal$ 、式中、 $Hal$ はClである；したがって、残基 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はすべて同じである)、異なっているか(例えば $CH_2 Hal$ 、式中、 $R^8$ では、 $Hal$ はClであり； $R^9$ では、 $Hal$ はFであり； $R^{10}$ では、 $Hal$ はBrである；したがって、残基 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はすべて異なる)；あるいは、例えば、 $R^8$ は $(CH_2)_n COOR^{13}$ であり、 $R^9$ は $NO_2$ であり、 $R^{10}$ は $(CH_2)_n SR^{11}$ であり、ここで、 $R^{11}$ および $R^{13}$ は同じであるか(例えば、両方ともHであるか、両方ともメチルであるAである)、異なっている(例えば、 $R^{11}$ はH、 $R^{13}$ はメチルであるAであってよい)。

【0386】

他に記載がない場合、式Iの化合物に関する言及は、好ましくは、それに関連のサブ式、特にサブ式I.1)からI.20)およびIaからIzも含む。

【0387】

他に記載がない場合、式Iの化合物に関する言及は、好ましくは、それに関連のサブ式、特にサブ式IaaからIssも含む。

【0388】

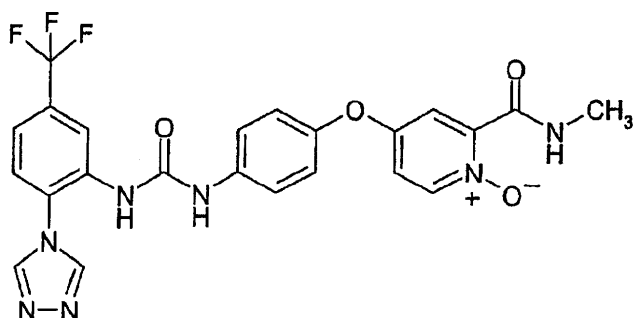
本発明の主題は特に、前記式中に記載した残基の少なくとも1個が、上記および下記で示した好ましい意味、または特に好ましい意味の1つを有する、それらの式Iの化合物、好ましくはさらにそれに関連のサブ式の化合物である。

【0389】

本発明による化合物として特に好ましいのは、下記に示した化合物、ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩、あらゆる比でのそれらの混合物を含むその互変異性体および立体異性体、より好ましいのは、その塩および/または溶媒和物、特に好ましいのはその生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である：

【0390】

【化44】

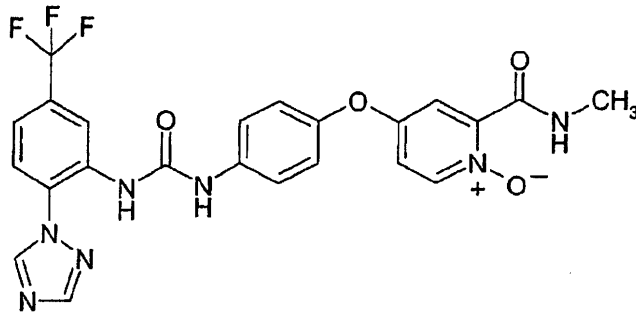


【0391】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド；

【0392】

【化 4 5】



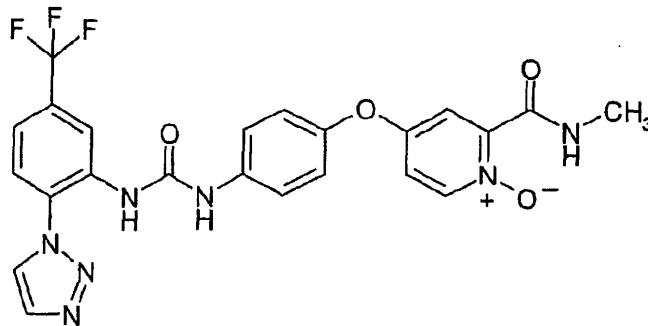
10

【0393】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0394】

【化 4 6】



20

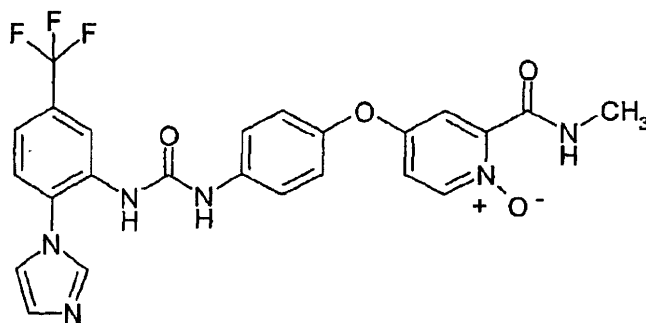
【0395】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

30

【0396】

【化 4 7】



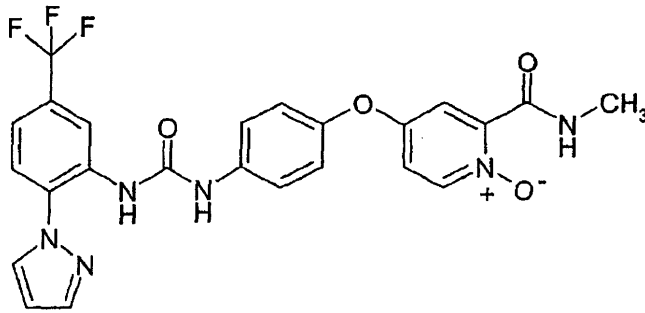
40

【0397】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0398】

【化48】



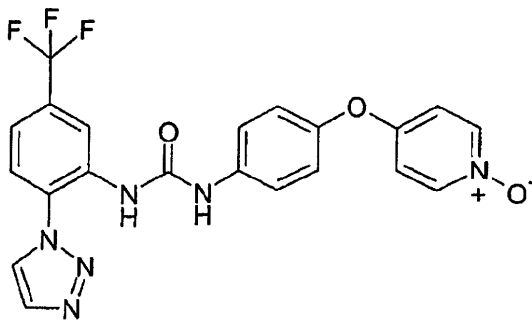
10

【0399】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0400】

【化49】



20

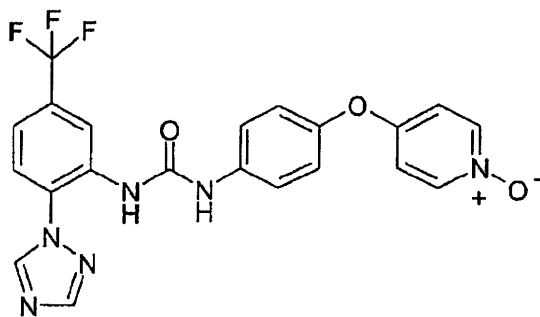
【0401】

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0402】

30

【化50】



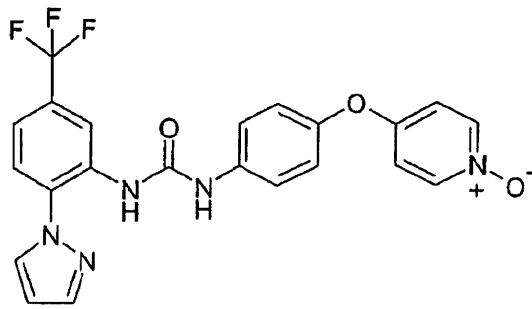
40

【0403】

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0404】

【化51】



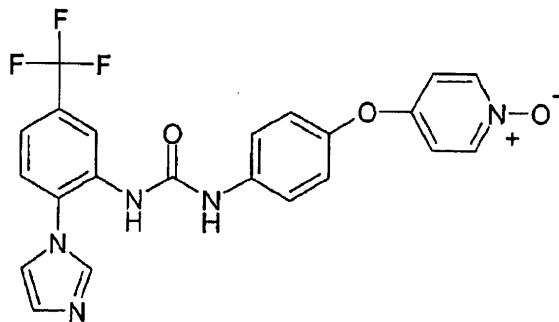
10

【0405】

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0406】

【化52】



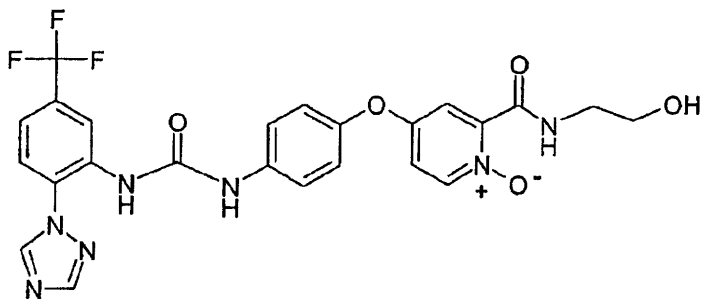
20

【0407】

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0408】

【化53】



30

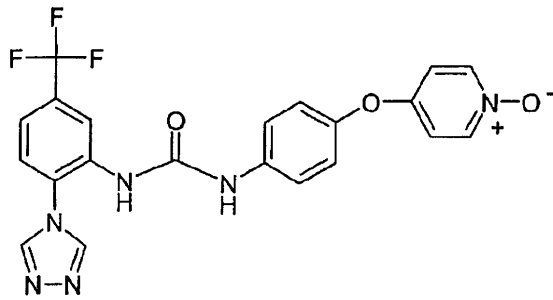
【0409】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ;

40

【0410】

【化54】



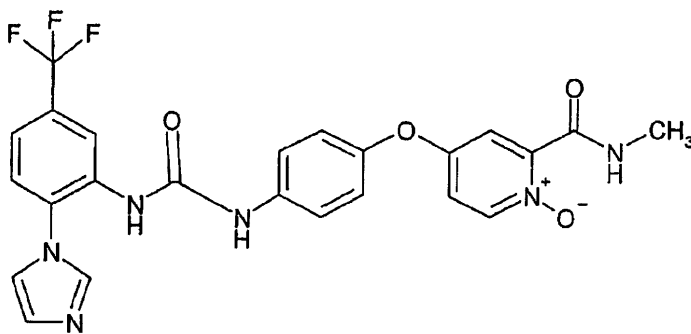
10

【0411】

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0412】

【化55】



20

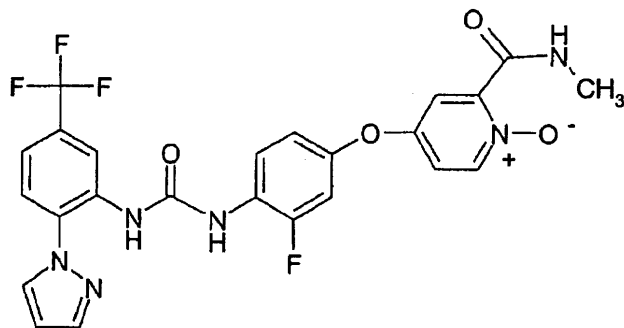
【0413】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0414】

30

【化56】



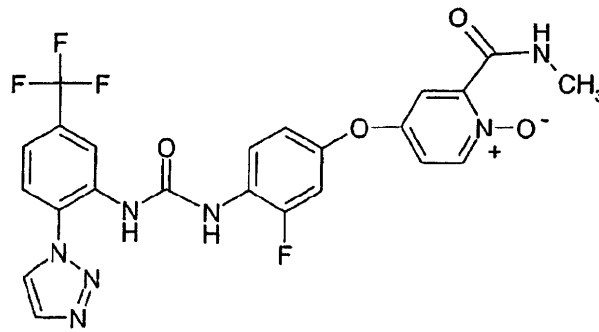
40

【0415】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0416】

【化57】



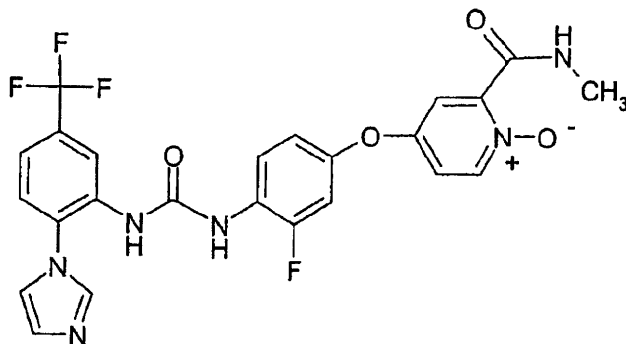
10

【0417】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0418】

【化58】



20

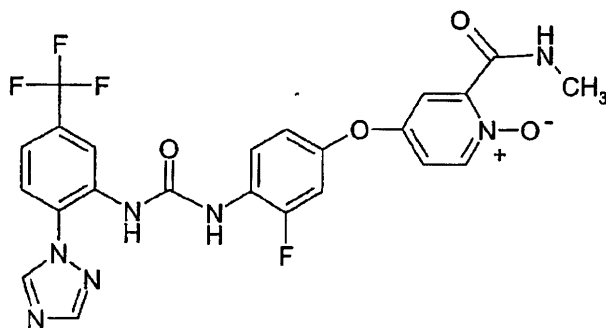
【0419】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

30

【0420】

【化59】



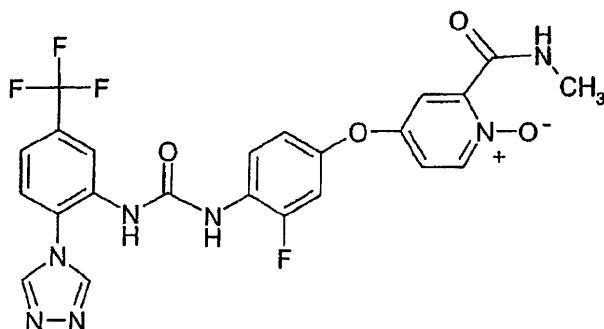
40

【0421】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0422】

【化60】



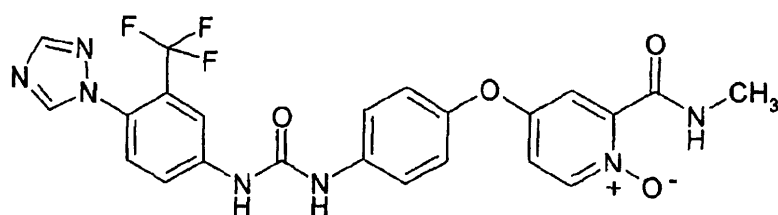
10

【0423】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0424】

【化61】



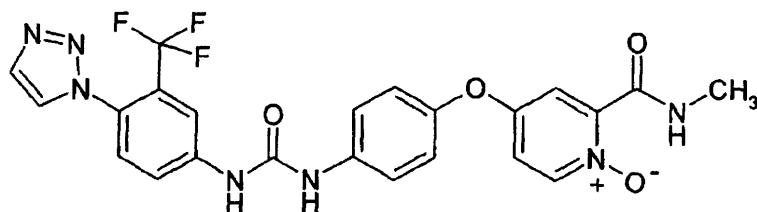
20

【0425】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0426】

【化62】



30

【0427】

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。

40

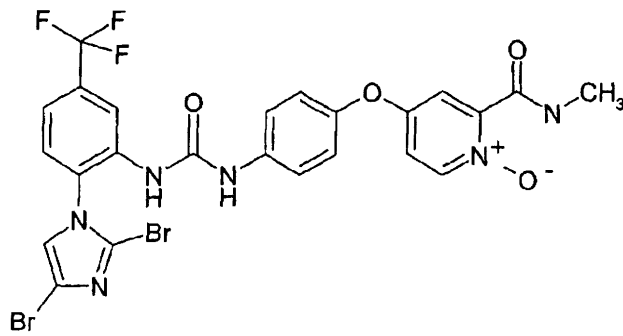
【0428】

本発明によるさらに特に好ましい化合物は、下記に示す化合物、ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含む互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物から選択される :

【0429】



## 【化 6 3】



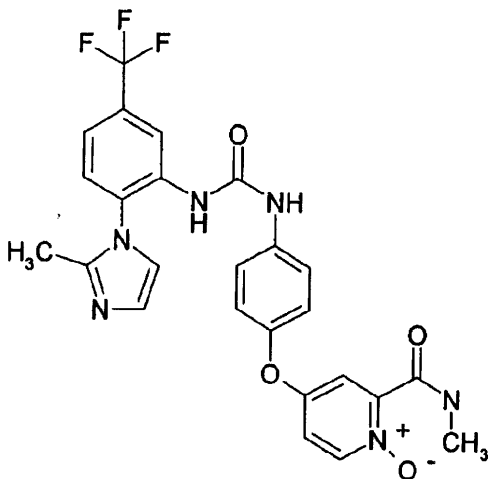
10

## 【 0 4 3 0】

1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジブロモ - イミダゾール - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸

## 【 0 4 3 1】

## 【化 6 4】



20

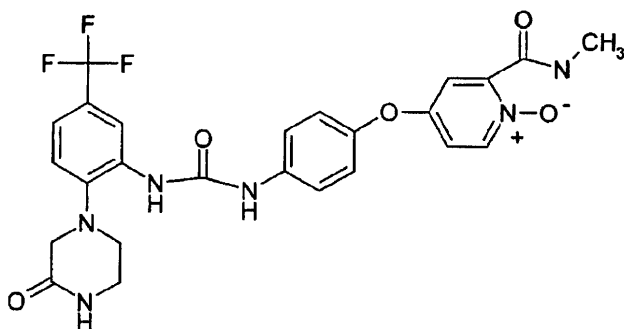
30

## 【 0 4 3 2】

1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

## 【 0 4 3 3】

## 【化 6 5】



40

## 【 0 4 3 4】

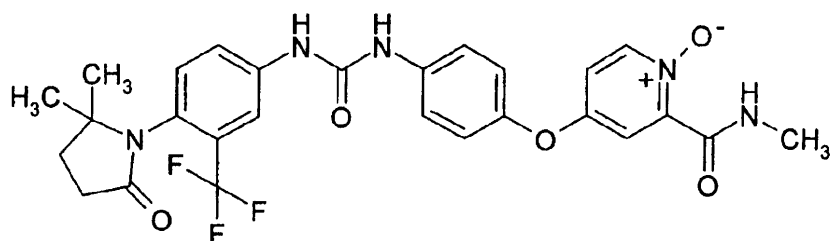
1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メ

50

チルアミド

【0435】

【化66】



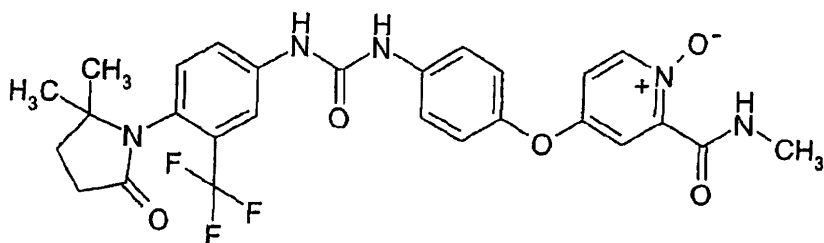
10

【0436】

1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0437】

【化67】



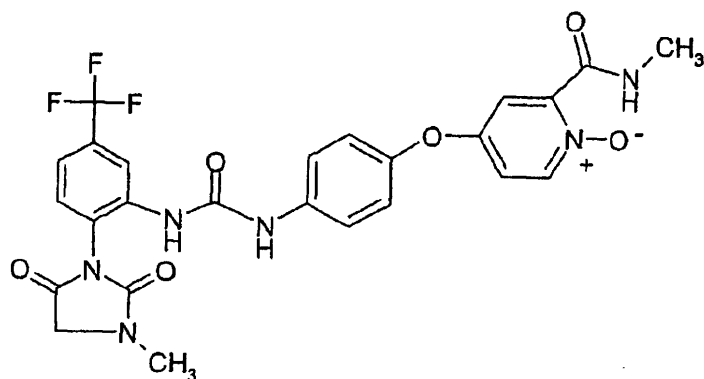
20

【0438】

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0439】

【化68】



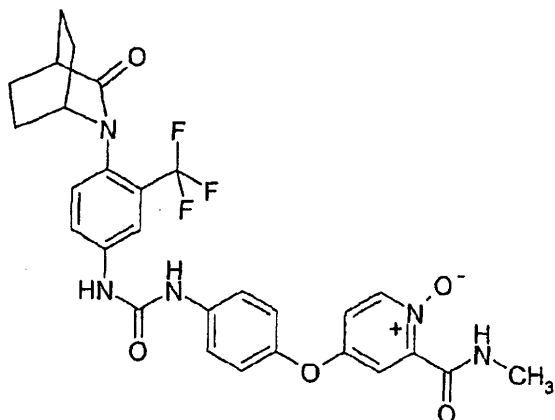
40

【0440】

1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0441】

【化69】



10

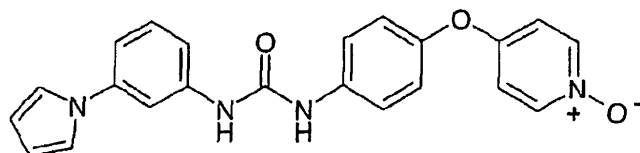
【0442】

1 - オキシ - 4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクト - 2 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0443】

【化70】

20



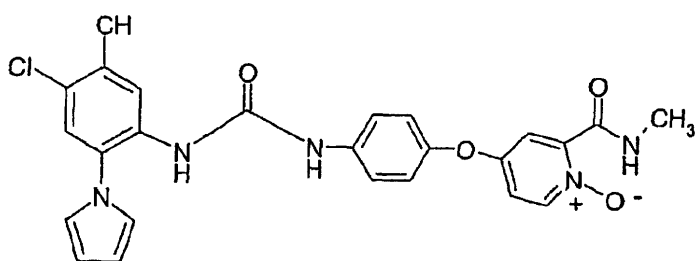
【0444】

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 3 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) 尿素 ;

【0445】

【化71】

30



【0446】

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド .

【0447】

本発明によるさらに特に好ましい化合物は下記に示した化合物 :

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

40

50

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

5 - アミノ - 3 - オキシ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;

5 - アミノ - 3 - オキシ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;

5 - アミノ - 3 - オキシ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【 0 4 4 8 】

1 - [ 4 - ( 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 1 - オキシ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

( 3 - オキシ - 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - カルバミン酸メチルエステル ;

( 3 - オキシ - 6 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 -

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;。

【0449】

(3 - オキシ - 6 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

(3 - オキシ - 6 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

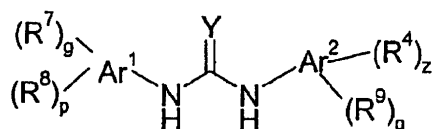
ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含む互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物から選択される。

【0450】

さらに本発明による特に好ましい化合物は、次式の化合物

【0451】

【化72】



【0452】

(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>4</sup>、Y、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、g、p、qおよびzは、本明細書に記載の定義の通りである)

を25において、3 - クロロ過安息香酸およびH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>から選択される酸化剤(酸化剤は、式に記載の酸化される化合物のモル重量に対して、好ましくは1.2 ~ 5当量、より好ましくは2 ~ 4当量、特に好ましくは2.2 ~ 3当量のモル比で用いる)の存在下で酸化させることにより得ることができるN - オキシド、ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含むその互変異性体および立体異性体、好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である。

【0453】

さらに、本発明による特に好ましい化合物は、下記から選択される化合物：

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素；

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素；

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素；

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素；

5 - アミノ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド；。

【 0 4 5 4 】

5 - アミノ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド；

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素；

1 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 尿素；

5 - アミノ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド；

1 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 尿素；

1 - [ 4 - ( 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素；

1 - [ 4 - ( 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素；

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド；

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 -

10

20

30

40

50

イル) - フェニル] - 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル) - フェニル] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素;。

【 0 4 5 5 】

( 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

( 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

( 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

( 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

( 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - カルバミン酸メチルエステル;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;。

【 0 4 5 6 】

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ} - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - ウレイド} - フェノキシ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ウレイド} - フェノキシ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド;

10

20

30

40

50

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクト - 2 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 3 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - 尿素 ;

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

を、3 - クロロ過安息香酸および  $H_2O_2$  から選択される酸化剤（酸化剤は、式に記載の酸化される化合物のモル重量に対して、好ましくは 1 . 2 ~ 5 当量、より好ましくは 2 ~ 4 当量、特に好ましくは 2 . 2 ~ 3 当量のモル比で用いる）の存在下で酸化させることにより得ることができる N - オキシド、ならびにその薬学的に許容できる誘導體、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含むその互変異性体および立体異性体、より好ましくはその塩および / または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および / または溶媒和物である。

10

【 0 4 5 7 】

さらに好ましくは、前記 N - オキシドは、約 25 において 3 ~ 10 日、好ましくは 4 ~ 9 日、さらに好ましくは 6 ~ 8 日の範囲の、特に約 7 日の反応時間で、好ましくはジクロロメタンおよび / または酢酸などの好適な溶媒を用いて、3 - クロロ過安息香酸（好ましくはその 2 . 3、2 . 6 または 2 . 8 当量を用いる）との酸化により得ることができる。

20

【 0 4 5 8 】

特に好ましくは、前記 N - オキシドは、（好ましくは酸化される化合物のモル重量に対して）2 . 3 当量の 3 - クロロ過安息香酸を  $CH_2Cl_2$  ( 10 ml / g ) および酢酸 ( 4 ml / g ) 中で 7 日間、周囲温度（例えば、実施例の節に記載した温度）で用いて酸化することにより得ることができる。

【 0 4 5 9 】

本発明による N - オキシドへ酸化を有利にすすめることができるさらなる化合物は、PCT / EP 2005 / 010744（その開示は引用により本明細書に援用するものとする）に記載されている。

30

【 0 4 6 0 】

化合物、特に本発明による化合物を定義するために本明細書で使用している命名法は、一般に、化学化合物、特に有機化合物に関する IUPAC 機関の規則に基づいている。

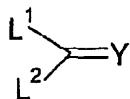
【 0 4 6 1 】

本発明の別の態様は、

a ) 式 I I の化合物

【 0 4 6 2 】

【 化 7 3 】



40

【 0 4 6 3 】

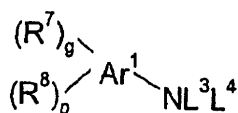
（式中、 $L^1$  および  $L^2$  は、相互に独立に脱離基を表すか、一緒になって脱離基を表し、Y は上記 / 下記で定義した通りである）を、

b ) 式 I I I の化合物

【 0 4 6 4 】



【化74】



III

【0465】

(式中、 $L^3$  および  $L^4$  は、相互に独立に、Hまたは金属イオンであり、ここで、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $g$ 、 $p$  および  $Ar^1$  は、上記および下記で定義した通りである)

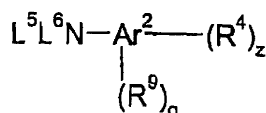
および、

10

c) 式IVの化合物

【0466】

【化75】



IV

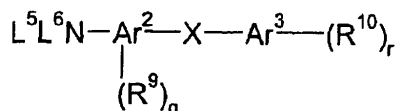
【0467】

より好ましくは、式IV'の化合物

【0468】

20

【化76】



IV'

【0469】

(式中、 $L^5$  および  $L^6$  は、相互に独立に、Hまたは金属イオンであり、 $R^9$ 、 $q$ 、 $Ar^2$ 、 $R^4$  および  $z$ 、より好ましくは  $R^9$ 、 $q$ 、 $Ar^2$ 、 $X$ 、 $Ar^3$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は、上記および下記で定義した通りである)

と反応させ、

30

d) 前記反応により得られた化合物を酸化剤により処理して式IのN-オキシドを得、場合により、

e) 前記反応により得られた式IのN-オキシドを酸で単離および/または処理してその塩を得ることを特徴とする、

式Iの化合物の製造方法に関する。

【0470】

式Iの化合物およびそれらを調製するための出発材料も、それ自体は公知である方法により、即ち、文献(例えば、Houben-Weyl、Methoden der organischen Chemie [有機化学の方法]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgart等の標準的な著作物)に記載されている方法により、正確には前記反応に関して公知であって、かつ適した反応条件下で調製することができる。それ自体は公知の変法を本発明で使用することもできるが、本明細書ではこれ以上詳しく記載することはしない。

40

【0471】

ステップd)の処理に関し、酸化剤および反応条件および試薬(例えば溶媒)は当技術分野で公知である。好ましい酸化剤としては、これらに限定されるものではないが、ペルオキシカルボン酸、例えば過安息香酸、好ましくは3-クロロ過安息香酸、および過酸化物、例えば $H_2O_2$ などが挙げられる。好適な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、有機溶媒、例えば塩素化炭化水素、アルコール、アセトニトリルおよびDMSO、ならびに有機酸、例えば酢酸およびギ酸、ならびにそれらの混合物が挙げられる。好

50

ましくは、ジクロロメタンと、酢酸およびギ酸から選択される 1 種の有機酸との混合物を、酸化剤としての 3 - クロロ過安息香酸と一緒に用いる。

【0472】

しかし、各種の好適な酸化条件および酸化剤が当技術分野で公知である。いくつかの例を下に記す。ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルムなどの塩素化溶剤に溶解したメタクロロ過安息香酸などの過酸 (Markgrafら、Tetrahedron 1991、47、183)。ジクロロメタンなどの塩素化溶剤に溶解した触媒量の過レニウム酸の存在下における  $(Me_3SiO)_2$  (Coperetra、Tetrahedron Lett. 1998、39、761)。ハロゲン化溶媒のいくつかの組合せに溶解したペルフルオロ - シス - 2 - ブチル - 3 - プロピルオキサジリジン (Amonera、Tetrahedron 1998、54、7831)。クロロホルム中の次亜フッ素酸 (Hypofluoric acid) - アセトニトリル複合体 (Dayanら、Synthesis 1999、1427)。水に溶解した、KOHなどの塩基の存在下のオキゾン (Oxone) (Robkerら、J. Chem. Res., Synop. 1993、IO、412)。氷酢酸の存在下のマグネシウムモノペルオキシフタレート (Klemmら、J. Heterocyclic Chem. 1990、6、1537)。水および酢酸の存在下の過酸化水素 (Lin A. J., Org. Prep. Proced. Int. 1991、23(1)、1114)。アセトンに溶解したジメチルジオキシラン (Boydら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1991、9、2159)。

10

【0473】

上記の酸化に関する出発物質は、好ましくは、本明細書に記載され、かつ/または PCT/EP2005/010744号(この開示は、引用により本明細書に援用するものとする)の中に記載されている、N - オキシド化されていない複素環式置換ビスアリアル尿素である。

20

【0474】

必要に応じて、出発材料はまた、それらが反応混合物から分離せず、それよりむしろ直ちに式 I の化合物にさらに転化するように *in situ* で形成させることもできる。他方では、反応を段階的に実施することができる。

【0475】

本発明による化合物は、本明細書に記載されている製造方法によって、有利な方法で製造または生成させることができる。

30

【0476】

本明細書に記載の式 I の化合物を製造するための反応は、アミンのカルボニル化反応、あるいはアミンの二酸化炭素、二硫化炭素またはそれらの誘導体もしくは類似体との反応として特徴付けることができる。

【0477】

本発明による方法の一態様によれば、式 I I の化合物において、 $L^1$  および  $L^2$  は、好ましくは、相互に独立に適当な脱離基から選択される。このタイプの反応に対する適当な脱離基  $L^1$  および  $L^2$  は、例えば上で引用した文献から当技術分野で公知である。より好ましくは、 $L^1$  および  $L^2$  は、独立に、ハロゲン、 $OR^{2,5}$  および  $O-SO_2-OR^{2,5}$  から選択される。残基  $R^{2,5}$  は、置換または非置換アルキル基、および置換または非置換アリアル基、好ましくは置換アルキル基および置換アリアル基から好ましくは選択される。この点でアルキル基として好ましいのは  $C_1 \sim C_4$  アルキル基である。この点でアリアル基として好ましいのはフェニルである。置換アルキル基の適当な置換基は、電気陰性基および/または電子求引性基から好ましくは選択される。置換アルキル基の電気陰性基および/または電子求引性基の例としては、これらに限定されるものではないが、ハロゲン、特に  $Cl$  および/または  $F$ 、シアノ基ならびにニトロ基が挙げられる。置換アリアル基の適当な置換基は、アルキル基、好ましくは  $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ならびに電気陰性基および/または電子求引性基から好ましくは選択される。置換アリアル基の電気陰性基および/または電子求引性基の例としては、これらに限定されるものではないが、ハロゲン

40

50

、特にClおよび/またはF、シアノ基ならびにニトロ基が挙げられる。R<sup>25</sup>が非置換アルキル基の場合、それは好ましくはメチルである。R<sup>25</sup>が置換アルキル基の場合、それは好ましくはCF<sub>3</sub>またはCCl<sub>3</sub>である。R<sup>25</sup>が非置換アリール基の場合、それは好ましくはフェニルである。R<sup>25</sup>が置換アリール基の場合、それはパラ-トリル-（即ち、p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>）およびパラ-ニトロ-フェニル（即ち、p-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>）から好ましくは選択される。

【0478】

さらにより好ましくは、脱離基OR<sup>25</sup>は、パラ-トシル-（即ち、p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>-）基、パラ-ニトロ-フェノレート-（即ち、p-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-）基およびトリフェート-（即ち、F<sub>3</sub>C-SO<sub>3</sub>-）基から選択される。

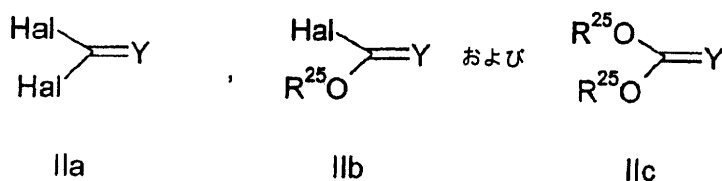
10

【0479】

好ましくは、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>が相互に独立に適切な脱離基から選択される式IIの化合物は、化合物IIa、IIbおよびIIc

【0480】

【化77】



20

【0481】

（式中、Y、HalおよびOR<sup>25</sup>は、上記/下記で定義した通りである）から選択される。

【0482】

本発明による方法の別の態様によれば、式IIの化合物において、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、一緒になって脱離基を表す。この態様において、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、一緒になって脱離基としてのYを好ましくは表し、ここで、脱離基Yは上記/下記で定義した通りであり、より好ましくはOまたはSである。

30

【0483】

本発明による方法のこの態様によれば、式IIの化合物は、式II'の化合物

【0484】

【化78】



【0485】

であり、式中、各Yは、独立に上記/下記で示した意味から選択され、特に独立にOおよびSから選択される。

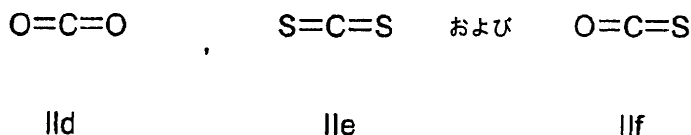
40

【0486】

本発明による方法のこの態様によれば、式IIの化合物は、式II d、式II eおよび式II fの化合物

【0487】

【化79】



【0488】

から好ましくは選択され、より好ましくは式 I I d および式 I I e から選択される。この態様では、式 I I a の化合物が特に好ましい。

10

【0489】

式 I I の化合物において、Y は、好ましくは O および S から選択され、より好ましくは O である。

【0490】

しかしながら、Y が O 以外である式 I I の化合物を所望の場合は、Y が O である式 I I の化合物を選択する本発明による反応を行い、式 I の化合物中の対応する C = O 基（即ち、Y が O である C = Y 基）を、例えば、Houben - Weyl の Methods of Organic Chemistry などにより当技術分野で公知の方法に従って、C = NR<sup>2 1</sup>、C = C (R<sup>2 2</sup>) - NO<sub>2</sub>、C = C (R<sup>2 2</sup>) - CN または C = C (CN)<sub>2</sub> 基に変化または転化させるのが有利である。

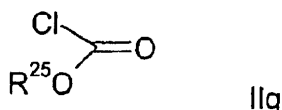
20

【0491】

本発明による製造方法において、式 I I の化合物は、さらにより好ましくは、式 I I g の化合物

【0492】

【化80】



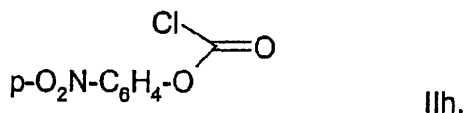
30

【0493】

(式中、R<sup>2 5</sup> は、上記 / 下記で定義されている通りである)、特に式 I I h の化合物

【0494】

【化81】



40

【0495】

である。

【0496】

式 I V の化合物において、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup> および / または L<sup>3</sup> は、H または結合しているアミノ基を活性化する部分、例えば金属イオンである。適当な金属イオンは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンおよびアルミニウムイオンからなる群から好ましくは選択される。特に好ましい金属イオンはアルカリ金属イオンであり、Li、Na および K のものが特に好ましい。多価金属イオンの場合、その金属イオンおよび式 I V の化合物は、1 種または複数の式 I V の化合物および 1 種または複数の金属イオンを含有する錯体を形成し、この場合、式 I V の化合物と金属イオンの間の比率は、化学量論および / または電気的中性の規則に従って、金属イオン（群）のイオン価によって決まる。好ましくは、少

50

なくとも1個のL<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>の少なくとも1個、より好ましくはL<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>のうちの少なくとも2個、より好ましくはL<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>は水素である。

【0497】

詳細には、式II、式IIIおよび式IVの化合物の反応は、好ましくは不活性溶媒の存在下または不存在下で、約-20 から約200、好ましくは-10 から150、特に0 または室温(25)から120の温度で行う。多くの場合、1種の式IIの化合物を1種の式IVの化合物と、示した温度範囲の低い方、好ましくは-20 から75、より好ましくは0 から60、特に10 から40、例えばほぼ室温で混合し、その混合物を、示した温度範囲の高い方、好ましくは65 から180、より好ましくは75 から150、特に80 から120、例えば約80、約90 または約100の温度まで加熱して混合することが有利である。式IIの化合物が式II'の化合物の場合にはこのような方法を行うのが有利である。式IIの化合物が式II'の化合物ではない場合、その反応は、通常、高い温度への加熱を長く続けることなく行うことができる。例えば、それは、-10 から60、より好ましくは-5 から40、さらにより好ましくは約0 またはほぼ室温で好ましくは行うことができる。この示した温度範囲は、式IIの化合物が式IIa、IIb、IIcの化合物から選択され、特に式IIgまたはIIhの化合物である場合に特に有利である。

10

【0498】

本発明による製造法は、酸結合手段の存在下で、例えば1個または複数の塩基の存在下で好ましくは実施される。これは、式IIの化合物が式IIa~IIcの化合物から選択される場合、さらに好ましくはその化合物が式IIgまたは式IIhの化合物から選択される場合に特に有利である。

20

【0499】

適当な酸結合手段は当技術分野で公知である。酸結合手段として好ましいのは、無機塩基、および特に有機塩基である。無機塩基の例は、アルカリまたはアルカリ土類水酸化物、アルカリまたはアルカリ土類炭酸塩およびアルカリおよびアルカリ土類重炭酸塩または弱酸とアルカリまたはアルカリ土類金属の他の塩であり、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムまたはセシウムのものである。有機塩基の例は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ジアザピシクロウンデセン(DBU)、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリンである。有機塩基を使用する場合、反応中に用いられる最高反応温度より高い沸点を有する塩基を使用するのが一般に有利である。有機塩基として特に好ましいのは、ピリジンおよびDIPEAである。多くの場合、2種類の異なる有機塩基を用いること、特にピリジンとDIPEAを使用するのが有利である。

30

【0500】

反応時間は、それぞれの化合物の反応性およびそれぞれの反応条件に応じて、一般に数分から数日間の範囲である。適当な反応時間は、当技術分野で公知の方法、例えば反応モニタリングにより容易に決定することができる。上で示した反応温度に基づき、適当な反応時間は、一般に10分から36時間、好ましくは30分から24時間、特に45分から18時間の範囲にあり、例えば約1時間、約2時間、約4時間、約6時間または約18時間である。

40

【0501】

好ましくは、式IIIの化合物とIVの化合物の反応は、好ましくは不活性である適当な溶媒の存在下で、それぞれの反応条件下にて行う。適当な溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等の炭化水素類；トリクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロメタン等の塩素化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサン等のエーテル類；エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)等のグリコールエーテル類；アセトンまたはブタノン等のケトン類；

50

アセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（DMF）またはN-メチルピロリドン（NMP）等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド（DMSO）等のスルホキシド類；ニトロメタンまたはニトロベンゼン等のニトロ化合物類；酢酸エチル等のエステル類、あるいは前記溶媒の混合物である。極性溶媒が一般に好ましい。適当な極性溶媒の例は、塩素化炭化水素類、アルコール類、グリコールエーテル類、ニトリル類、アミド類およびスルホキシド類またはそれらの混合物である。より好ましいのは、塩素化炭化水素類、特にジクロロメタンおよびアミド類、特にDMFである。

## 【0502】

一般に、式IIIの化合物および/または式IVの化合物は新規である。いずれの場合も、それらは当技術分野の公知の方法によって調製することができる。

10

## 【0503】

式IIIの化合物は、当技術分野の公知の方法によって得ることができる。有利な方法において、それらの化合物は1種または複数の下記の反応経路によって容易に得ることができる。

## 【0504】

式IIIの化合物は、下記で示した合成順序により容易に得ることができる。

## 【0505】

式(A)の誘導体

## 【0506】

## 【化82】

20



## 【0507】

（式中、HalはCl、BrまたはF、特にFであり、またg、R<sup>8</sup>、pおよびAr<sup>1</sup>は上記/下記で定義した通りである）の式(B)のp化合物

## 【0508】

## 【化83】

30



## 【0509】

（式中、R<sup>7</sup>は上記/下記で定義した通りであり、L<sup>7</sup>は好ましくは、L<sup>7</sup>がR<sup>7</sup>の酸素原子に、またはR<sup>7</sup>の窒素原子に結合している場合には、Hまたは金属イオンから選択され、L<sup>7</sup>がR<sup>7</sup>の炭素原子に結合している場合には、炭素原子活性化基から選択される）とを反応させると、式(C)の化合物

## 【0510】

## 【化84】

40



## 【0511】

が生じる。

## 【0512】

50

このタイプの反応に適した炭素原子活性化基は当技術分野で公知である。適当な金属イオンは、好ましくは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンおよびアルミニウムイオンからなる群から選択される。好ましい金属イオンはアルカリ金属イオンであり、このうちLi、Naおよび/またはKが特に好ましい。L<sup>7</sup>としてHがより好ましい。

## 【0513】

したがって、本発明による製造方法で好ましい式(B)の化合物は、ヒドロキシ基、第1級アミノ基または第2級アミノ基を含む化合物である。したがって、HO-、H<sub>2</sub>N-基、HNR<sup>11</sup>-基またはHNR<sup>12</sup>-基を含む式(B)の化合物、特に末端HO-、H<sub>2</sub>N-基、HNR<sup>11</sup>-基またはHNR<sup>12</sup>-基を含む化合物が特に好ましく、ここで、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は上記/下記で定義した通りである。

10

## 【0514】

このタイプの反応は、通常、芳香族置換として知られている。式(A)の化合物と式(B)の化合物との反応に適した反応条件は、当技術分野で公知である。

## 【0515】

次いで、式(C)の化合物を当技術分野で公知の方法により式IIIの化合物に変換することができる。

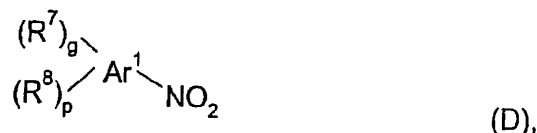
## 【0516】

有利には、次いで、式(C)の化合物をニトロ化反応により式(D)の化合物

## 【0517】

## 【化85】

20



## 【0518】

に変換することができる。ニトロ化反応に適した方法および反応条件は、当技術分野で公知である。有利には、式(D)の化合物は、式(C)の化合物をニトロ化酸と、または濃硫酸および硝酸カリウムの組合せと反応させることにより得ることができる。濃硫酸と硝酸カリウムとの組合せを使用する場合、相対的に低い温度、例えば-20から+50、好ましくは-10から室温、さらに好ましくは-5から0で反応を行うことが有利である。

30

## 【0519】

次いで、好ましくは還元反応または水素化反応、好ましくは水素化反応により、式(D)の化合物を式中のL<sup>3</sup>およびL<sup>4</sup>が水素である式(III)の化合物に変換することができる。NO<sub>2</sub>部分をNH<sub>2</sub>部分に水素化する方法および反応条件は、当技術分野で公知である。通常、適当な触媒、例えばPd/Cまたはラネーニッケル、好ましくはラネーニッケルの存在下で、水素雰囲気中で水素化反応を実施することが有利である。通常、そのような水素化反応は適当な溶剤中で実施する。水素化反応に適当な溶剤は、当技術分野で公知である。適当な溶剤は、例えば、アルコール、特にメタノールおよびエタノール、ならびにエーテル、特にTHF、ならびにこれらの混合物である。溶媒として好ましいのは、THF/メタノールの混合物であり、好ましくはほぼ等量で存在するものである。通常、水素化反応は、ほぼ標準圧またはやや高い圧力で、例えば標準圧力から3バール圧力(約300kPa)の圧力で実施する。水素化反応は、通常、-20から150、好ましくは0から50の温度範囲で実施する。式中のL<sup>3</sup>およびL<sup>4</sup>が水素である得られた式IIIの化合物は、単離および/または精製してもよく、次いで、例えば本明細書に記載の方法および反応条件に従い、式中のL<sup>3</sup>およびL<sup>4</sup>が水素以外である式IIIの化合物に変換してもよい。

40

## 【0520】

50

式Vおよび/または式VIの出発原料の一部は知られており、好ましくは市販されている。これらが知られていない場合には、それ自体は公知の方法によりこれらを調製することができる。

#### 【0521】

通常、式IVおよび/またはIV'の化合物は当技術分野で公知の方法に従い得ることができる。例えば、これらは、Jerchelら、Chem. Ber. 1956、2921~2928、国際公開第02/044156号、国際公開第03/099771号、国際公開第00/42012号、Curtinら、Bioorg. Med. Chem. Lett. (近刊)に記載されている方法に従い、または同様の方法で調製することができる。本発明による化合物の合成に用いることができるさらなる合成方法および手法は、PCT/EP2005/010744号および国際公開第03/068229号に記載されている。前記開示は引用により本明細書に援用するものとする。

10

#### 【0522】

選択した反応経路とは無関係に、多くの場合には、残基R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはR<sup>10</sup>を上記の1種または複数の化合物に導入するか、あるいは化合物が既に1種または複数の残基R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはR<sup>10</sup>を含む場合には、追加残基R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはR<sup>10</sup>を前記化合物に導入することが可能であるか、または適してさえいる。追加残基の導入は、当技術分野で公知の方法により、特に芳香族置換、例えば求核性芳香族置換または求電子芳香族置換により容易に行うことができる。例えば、Ar<sup>1</sup>を含み、このAr<sup>1</sup>が1種または複数のハロゲン、好ましくはフッ素置換基を含む化合物においては、1個または複数のハロゲン/フッ素置換基を、ヒドロキシ、チオおよび/またはアミノ置換炭化水素、および/または化合物H-R<sup>7</sup>ならびにそれらの金属塩で容易に置換することができる。

20

#### 【0523】

一方、多くの場合に、1個または複数の残基R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはR<sup>10</sup>を元々存在するもの以外の残基R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはR<sup>10</sup>に修飾または誘導体化することが可能であるか、適してさえいる。例えば、CH<sub>3</sub>基を酸化させてアルデヒド基またはカルボン酸基、チオ原子含有基にすることができ、例えば、S-アルキルまたはS-アリール基をそれぞれ酸化させてSO<sub>2</sub>-アルキルまたはSO<sub>2</sub>-アリール基にすることができ、カルボン酸基を誘導体化してカルボン酸エステル基またはカルボン酸アミド基にすることができ、カルボン酸エステル基またはカルボン酸アミド基を加水分解して対応するカルボン酸基にすることができる。そのような修飾または誘導体化を行う方法は、例えばHouben-Weyl、Methods of Organic Chemistryなどから当技術分野で公知である。

30

#### 【0524】

本明細書に記載のすべての反応ステップの後に、1種または複数の後処理手順および/または単離手順を続けてもよい。適切なそのような手順は、Houben-Weyl、Methoden der organischen Chemie [有機化学の方法]、Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)などの標準的な研究から当技術分野で公知である。そのような手順の例としては、これらに限定されるものではないが、溶剤の蒸発、蒸留、結晶化、分別結晶化、抽出手順、洗浄手順、温浸手順、濾過手順、クロマトグラフィー、HPLCによるクロマトグラフィーおよび乾燥手順、特に真空および/または高温での乾燥手順が挙げられる。

40

#### 【0525】

式Iの塩基は、酸を使用して、例えば、当量の塩基および酸を好ましくはエタノールなどの不活性溶剤中で反応させ、続いて蒸発させることにより、関連の酸付加塩に変換することができる。この反応に適した酸は、特に、生理学的に許容できる塩が得られるものである。したがって、無機酸、例えば、硫酸、亜硫酸、ジチオン酸、硝酸、塩化水素酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、例えばオルトリン酸などのリン酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に、脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族または複素環式一塩基性

50



または多塩基性カルボン酸、スルホン酸または硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン-またはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリメトキシ安息香酸、アダマンタンカルボン酸、p-トルエンスルホン酸、グリコール酸、エンボン酸、クロロフェノキシ酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、グリオキシル酸、パルミチン酸、パラクロロフェノキシイソ酪酸、シクロヘキサンカルボン酸、グルコース1-リン酸、ナフタレンモノ-および-ジスルホン酸またはラウリルスルホン酸を使用することができる。

10

**【0526】**

生理学的に許容されない酸との塩、例えば、ピクリン酸塩を、式Iの化合物の単離および/または精製に使用することもできる。一方、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)を使用して、式Iの化合物を対応する金属塩、特に、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩に、あるいは対応するアンモニウム塩に変換することができる。適当な塩はさらに、置換アンモニウム塩、例えば、ジメチル-、ジエチル-およびジイソプロピルアンモニウム塩、モノエタノール-、ジエタノール-およびジイソプロパノールアンモニウム塩、シクロヘキシル-およびジシクロヘキシルアンモニウム塩、ジベンジルエチレンジアンモニウム塩、さらに例えば、アルギニンまたはリシンの塩である。

20

**【0527】**

一方、所望により、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)を使用して、式Iの遊離塩基をその塩から遊離させることができる。

**【0528】**

本発明は、医薬品としての式Iの化合物ならびにその生理学的に許容できる塩および溶媒和物に関する。

**【0529】**

また本発明は、キナーゼ阻害剤としての式Iの化合物ならびにその生理学的に許容できる塩および溶媒和物に関する。

30

**【0530】**

さらに本発明は、医薬組成物および/または医薬製剤を特に非化学的方法で調製するために、式Iの化合物ならびにその生理学的に許容できる塩および溶媒和物を使用することに関する。この場合、本発明による1種または複数の化合物を、少なくとも1種の固体、液体および/または半固体賦形剤または補助剤を用いて、所望により、1種または複数のさらなる活性成分と組み合わせて適切な剤形に変換することができる。

**【0531】**

さらに本発明は、医薬組成物および/または医薬製剤を、特に非化学的経路により製造するために、遊離塩基としての式Iの化合物、式Iの化合物の溶媒和物、式Iの化合物の塩からなる群から選択される、1種または複数の本発明による化合物を使用することに関する。通常、医薬組成物および/または医薬製剤を製造するための非化学的経路は、1種または複数の本発明による化合物をそのような治療を必要とする患者への投与に適した剤形に変換する当技術分野で公知の適切な機械的手段での処理ステップを含む。通常、1種または複数の本発明による化合物をそのような剤形に変換することは、担体、賦形剤、補助剤および本発明による化合物以外の医薬活性成分からなる群から選択される1種または複数の化合物を加えることを含む。適切な処理ステップとしては、これらに限定されるものではないが、個々の活性成分と非活性成分の組合せ、粉碎、混合、顆粒化、溶解、分散、均質化、成形および/または圧縮が挙げられる。これに関して、活性成分は、好ましくは少なくとも1種の本発明による化合物、ならびに有効な医薬特性を示す本発明による化合物以外の1種または複数の追加化合物、好ましくは本明細書に記載の本発明による化合

40

50

物以外の医薬活性剤である。

【0532】

医薬組成物および/または医薬製剤の調製方法は、好ましくは、組合せ、粉碎、混合、顆粒化、溶解、分散、均質化および圧縮からなる群から選択される、1種または複数の処理ステップを含む。1種または複数の処理ステップは、好ましくは本発明による医薬組成物および/または医薬製剤を形成するための1種または複数の成分で好ましくは行う。より好ましくは、前記処理ステップは、本発明による医薬組成物および/または医薬製剤を形成するための2種以上の成分で行うが、この場合、前記成分は、本発明による1種または複数の化合物と、追加的に好ましくは本発明による化合物以外の活性成分、賦形剤、補助剤、助剤および担体からなる群から選択される1種または複数の化合物を含む。前記処理ステップを行う機械的手段は、例えば、Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry、第5版などにより当技術分野で公知である。

10

【0533】

親化合物の特性を高めるためにプロドラッグの形成は、当技術分野で公知である。そのような特性としては、溶解度、吸光度、バイオスタビリティおよび放出時間が挙げられる(「Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems」(第6版)、Anselら編、Williams & Wilkins 発行、27~29頁、(1995)を参照。これは引用により本明細書に援用するものとする。)本発明によるN-オキシドの通常用いられるプロドラッグは、主要な薬剤生体内変換反応を利用するように設計されており、これはまた本発明の範囲内と考えるものとする。主要な薬剤生体内変換反応としては、N-脱アルキル化、O-脱アルキル化、脂肪族ヒドロキシル化、芳香族ヒドロキシル化、N-酸化、S-酸化、脱アミノ、加水分解反応、グルクロニド化、硫酸化およびアセチル化が挙げられる(Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版)、Molino f f ら編、McGraw-Hill 発行、11~13頁、(1996)(これは引用により本明細書に援用するものとする)を参照)。

20

【0534】

好ましくは、1種または複数の本発明による化合物は、賦形剤、補助剤、助剤および担体、特に固体、液体および/または半液体の賦形剤、補助剤、助剤および担体からなる群から選択される少なくとも1種の化合物と共に、また所望により、1種または複数のさらなる成分と組み合わせて適切な剤形に変換する。

30

【0535】

適切な剤形としては、これらに限定されるものではないが、例えば下記のような、当技術分野で公知の方法により製造することができる錠剤、カプセル剤、半固体剤、坐剤、エアロゾル剤が挙げられる。

【0536】

錠剤：活性成分(群)と補助剤を混合し、前記混合物を圧縮して錠剤にする(直接圧縮)、混合物を一部顆粒化した後圧縮してもよい。

40

【0537】

カプセル剤：活性成分(群)と補助剤を混合し、フロアブル粉末を得、場合により粉末を顆粒化し、粉末/顆粒を開口カプセルに充填し、カプセルに蓋をする。

【0538】

半固体剤(軟膏、ジェル、クリーム)：水性または脂肪担体中で活性成分(群)を溶解/分散させる。その後、水相/脂肪相を補足的脂肪質のそれぞれの水相と混合し、均質化する(クリームのみ)。

【0539】

坐剤(直腸用および膣用)：加熱して液化した担体材料中に活性成分(群)を溶解/分散させ(直腸用：担体の材料は通常ワックス；膣用：担体は通常ゲル化剤の加熱した溶液

50

)、前記混合物を坐剤の型に注ぎ込み、アニールして型から坐剤を取り出す。

【0540】

エアロゾル剤：噴射剤中に活性成分(群)を分散/溶解させ、前記混合物をアトマイザ中に詰める。

【0541】

したがって、本発明は、少なくとも1種の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物を含む医薬組成物および/または医薬品製剤に関する。

【0542】

好ましくは、本発明による医薬組成物および/または医薬品製剤は、治療的に有効な量の本発明による1種または複数の化合物を含有する。前記治療的に有効な量の本発明による1種または複数の化合物は、当業者に公知であるか、当技術分野で公知の標準的方法により容易に決定することができる。例えば、本発明による化合物は、rafキナーゼ阻害剤として有効な他の化合物と同様の方法で、特に国際公開第00/42012号(Bayer)に記載の化合物と同様の方法により患者に投与することができる。通常、治療的に有効な適当な投与量は、1単位容量当たり0.0005mgから1000mg、好ましくは0.005mgから500mg、特に0.5から100mgの範囲にある。日用量は、好ましくは0.001mgを超え、より好ましくは0.01mgを超え、さらにより好ましくは0.1mgを超え、特に1.0mgを超え、例えば2.0mgを超え、5mgを超え、10mgを超え、20mgを超え、50mgを超え、または100mgを超え、好ましくは1500mg未満であり、より好ましくは750mg未満、さらにより好ましくは500mg未満、例えば400mg未満、250mg未満、150mg未満、100mg未満、50mg未満または10mg未満である。

10

20

【0543】

しかし、個々の患者に対する特定の投与量は、多数の要因、例えば使用する特定の化合物の効能に、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事の種類に、投与の時間および経路に、排泄率、投与および投与する剤形の種類、医薬品の組合せ、ならびにその治療を適用する特定の疾患の重症度に依存する。個々の患者に対する特定の治療的に有効な投与量は、日常的な実験により、例えばその治療処置に助言または参加する医師または内科医により容易に決定され得る。

30

【0544】

しかし、個々の患者に対する特定の投与量は、多数の要因、例えば使用する特定の化合物の効能に、年齢、体重、全身の健康状態、性別に、食事に、投与の時間および方法に、排泄率、医薬品の組合せ、ならびにその治療を適用する特定の疾患の重症度に依存する。非経口投与は好ましい。経口投与は特に好ましい。

【0545】

これらの組成物および/または製剤は、ヒト用の薬剤または動物薬として使用することができる。適当な賦形剤は、経腸(例えば、経口)、非経口または局所投与に適し、かつ本新規化合物と反応しない有機または無機物質であり、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセート、ゼラチン、ラクトースもしくはデンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはワセリンである。特に経口投与に適する適当な剤形の例は、とりわけ、錠剤、ピル、被覆錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ、ジュースまたは点滴剤である。さらに直腸投与に特に適する適当な剤形の例は座薬であり、さらに非経口的投与に特に適する適当な剤形の例は溶液、好ましくは油性または水性溶液、さらに懸濁液、エマルションまたはインプラントであり、局所適用に適するのは軟膏、クリームまたは粉剤である。また本新規化合物は、凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を、例えば注射用製剤の調製に使用することもできる。示した組成物および/または製剤は、滅菌され、かつ/または潤滑剤、防腐剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧調整用の塩、緩衝物質、着色剤および着香料、ならびに/あるいは1種または複数のさらなる活性成分、例えば1種

40

50

または複数のビタミンなどの補助物質 ( a s s i s t a n t s ) を含んでもよい。

【 0 5 4 6 】

吸入スプレーとして投与するためには、活性成分を噴霧ガスまたは噴霧ガス混合物（例えば、CO<sub>2</sub>またはクロロフルオロカーボン）中に溶解または懸濁させたスプレーを使用することができる。活性成分は、ここでは微細化した形態で使用するのが有利であり、この場合、1種または複数のさらなる生理学的に許容できる溶媒、例えばエタノールを存在させてもよい。吸入溶液は、慣用の吸入器を用いて投与することができる。

【 0 5 4 7 】

式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容できる塩および溶媒和物は、1種または複数の疾患、例えば、アレルギー性疾患、乾癬および他の皮膚疾患、特に黒色腫、自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、真性糖尿病または潰瘍性大腸炎などの治療に使用することができる。

10

【 0 5 4 8 】

一般に、本発明による物質は、好ましくは単位用量当たり1から500mg、特に5から100mgの化合物ロリプラムに対応する投与量で投与される。1日の投与量は、好ましくは体重1kg当たり約0.02から10mgである。しかし、各患者に対する特定の投与量は、多数の要因、例えば使用する特定の化合物の効能に、年齢、体重、全身の健康状態、性別に、食事に、投与の時間と方法に、排泄率、薬剤の組合せ、ならびにその治療を適用する特定の疾患の重症度に依存する。経口投与が好ましい。

【 0 5 4 9 】

請求項1に記載の式 I の化合物および/またはそれらの生理学的に許容できる塩はまた、特に腫瘍、再狭窄、糖尿病性網膜症、黄斑変性疾患または関節リウマチにおける血管新生により維持または伝播される病理過程においても使用される。

20

【 0 5 5 0 】

当業者であれば容易に理解することであるが、用量レベルは、特定の化合物、症状の重症度および対象の副作用に対する感受性に依りて変動し得る。ある特定の化合物は、他のものよりも一層効能がある。示した化合物に関する好ましい投与量は、当業者により種々の手段によって簡単に決定することができる。好ましい手段は、示した化合物の生理学的効能を測定することである。

【 0 5 5 1 】

主題の方法における使用に対して、主題の化合物は、本発明による化合物以外の医薬活性剤、特に他の転移抑制剤、制癌剤または抗血管新生剤と共に製剤化することができる。該当する血管新生阻害化合物としては、アンジオスタチン、エンクロスタチン、コラーゲンのカルボキシ末端ペプチド ( X V ) などが含まれる。該当する細胞毒性剤および細胞増殖抑制剤としては、アドリアマイシン、アレラン ( a l e r a n )、Ara - C、B I C N U、ブスルファン、C N N U、シスプラチン、サイトキサン、ダウノルビシン、D T I C、5 - F U、ハイドレア、イフォスファミクル、イホスファミド、メトトレキセート、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ナイトロジェンマスタード、ベルバン ( v e l b a n )、ピンクリスチン、ピンブラスチン、V P - 1 6、カルボプラチン、フルダラビン、ゲムシタピン、イダルビシン、イリノテカン、ロイスタチン、ナベルピン、タキソール、タキソテール、トポテカンなどが挙げられる。

30

40

【 0 5 5 2 】

本発明の化合物は、インビボでの異種移植片腫瘍モデルにおいて増殖抑制効果を有することが示されている。本主題の化合物は、過剰増殖性疾患を有する患者に、例えば、腫瘍成長を阻害するため、リンパ増殖性障害を伴う炎症を減少するため、組織修復などによる移植片拒絶または神経障害を抑制するために投与される。本化合物は、予防または治療目的で有用である。本明細書で使用する用語の「治療」とは、疾患の予防および既存症状の治療の両方を意味する。増殖の阻止は、明らかな疾患の進行の前に、例えば、腫瘍の再生を防止し、転移性増殖を防止し、心臓血管手術に随伴する再狭窄を軽減するために、主題の化合物を投与することにより達成される。あるいは、本化合物は、患者の臨床症状を安

50

定化または改善することによって進行中の疾患を治療するために用いられる。

【0553】

宿主、即ち患者は、任意の哺乳動物の種、例えば、霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコ；などであってもよい。動物モデルは、ヒトの疾患の治療用モデルを提供する実験研究において重要である。

【0554】

主題の化合物による治療に対する特定の細胞の感受性は、インビトロ試験により測定することができる。一般的には、細胞の培養物を主題の化合物と各種濃度で、活性剤が細胞死の誘発または遊走の阻止を可能にする十分な時間、通常、約1時間から1週間にわたって組み合わせる。インビトロ試験においては、バイオプシー試料からの培養細胞を使用することができる。次いで、処理後に残った生存細胞を数える。

10

【0555】

投与量は、利用する特定の化合物、特定の障害、患者の状態等によって変わる。一般的に、薬用量は、患者の生存を維持しながら、標的組織中の望ましくない細胞集団を実質的に減少させるのに十分なものである。治療は、通常、細胞負荷に実質的な減少、例えば少なくとも50%の減少があるまで継続し、体内で検出される望ましくない細胞が基本的になくなるまで続けることができる。

【0556】

本発明による化合物は、好ましくはヒトまたはヒト以外の動物に、より好ましくは哺乳動物、特にヒトに投与される。

20

【0557】

本化合物にはまた、タンパク質キナーゼが媒介するシグナル伝達経路の特異的障害における使用も見出される。タンパク質キナーゼは、細胞外シグナルおよび細胞周期チェックポイントへの応答といった重要なそのような細胞活性に対するシグナル伝達経路に参与する。特定のタンパク質キナーゼの障害は、例えば、細胞外シグナルの影響を遮断すること、細胞周期チェックポイントから細胞を放出することなど、これらのシグナル伝達経路中に介入する手段を提供した。タンパク質キナーゼの活性の欠失は、タンパク質キナーゼが媒介するシグナル伝達に異常がある各種の病理症状または臨床症状を伴う。そのような症状としては、細胞周期の制御または細胞外シグナルに対する応答における異常と関係するもの、例えば、免疫疾患、自己免疫疾患および免疫不全症；乾癬、関節炎、炎症、子宮内膜症、癍痕、癌などをはじめとする過剰増殖性疾患が挙げられる。本発明の化合物は、精製キナーゼタンパク質、好ましくは本明細書中で検討しているキナーゼ、特にraf-キナーゼ、Tie-キナーゼ、PDGFR-キナーゼおよびVEGFR-キナーゼから選択されるキナーゼを障害する活性を示し、例えば、本化合物の存在下では特定基質のリン酸化に減少がみられる。本発明の化合物はまた、シグナル伝達または本出願書類全体に挙げたいずれかの臨床疾患を研究するための試薬としても有用であり得る。

30

【0558】

細胞増殖の制御不全を伴う多くの障害が存在する。重要な症状としては、これらに限定されるものではないが、下記の症状が挙げられる。本主題の化合物は、平滑筋細胞および/または炎症細胞の血管内膜層中への増殖および/または遊走があり、それによって血管中の血液の流れが抑制される様々な症状、例えば新生内膜閉塞性障害の治療に有用である。重要な閉塞性血管症状としては、アテローム性動脈硬化症、移植後の移植片冠動脈血管疾患、静脈移植片狭窄、吻合部周囲補綴移植片狭窄、血管形成術またはステント留置術後の再狭窄などが挙げられる。

40

【0559】

生殖組織における過剰増殖および組織のリモデリングまたは修復のある疾患、例えば、子宮癌、精巣癌および卵巣癌、子宮内膜症、扁平上皮癌および子宮頸部の腺上皮癌などは、主題の化合物を投与することによって細胞数が減少する。神経系細胞の成長および増殖もまた対象である。

【0560】

50

腫瘍細胞は、無制御化増殖、周囲組織への浸潤および遠隔部位への転移性伝播を特徴とする。増殖と拡大には、急増だけでなく、細胞死（アポトーシス）を下方調整し、血管新生を活性化して腫瘍新生血管系を形成する能力が必要である。

#### 【0561】

治療の対象となる腫瘍としては、癌、例えば、結腸癌、十二指腸癌、前立腺癌、乳癌、黒色腫、腺管癌、肝臓癌、膵臓癌、腎臓癌、子宮内膜癌、胃癌、異型口腔粘膜癌、ポリープ症、浸潤性口腔癌、非小細胞肺癌、移行上皮および扁平上皮尿路癌等；神経悪性腫瘍、例えば、神経芽細胞腫、神経膠腫など；血液悪性腫瘍、例えば、小児急性白血病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、悪性皮膚T細胞、菌状息肉腫、非MF皮膚T細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、T細胞増大皮膚リンパ球腫、水疱性類天疱瘡、円板状紅斑性狼瘡、扁平苔癬などが挙げられる。

10

#### 【0562】

神経組織の腫瘍で特に重要なのは、例えば神経膠腫、神経腫などである。特に重要ないくつかの癌としては、本来腺癌の亜型である乳癌などが挙げられる。in situの腺管癌は非浸潤性乳癌の最も一般的なタイプである。DCISでは、悪性細胞は管壁を通過して胸部の脂肪組織中に転移していない。浸潤（または侵襲性）腺管癌（IDC）は、管壁を通過して転移し、胸部の脂肪組織中に侵入している。浸潤（または侵襲性）小葉癌（ILC）はIDCと似ており、その場合、それは体内の他所に転移する可能性がある。侵襲性乳癌の約10%から15%が侵襲性小葉癌である。

20

#### 【0563】

また重要なのは非小細胞肺癌である。非小細胞肺癌（NSCLC）は肺癌の一般的な3種類のサブタイプにより構成されている。類表皮癌（扁平上皮癌とも呼ばれる）は、通常、より大きい気管支の1つで始まり、比較的ゆっくり増殖する。これらの腫瘍の大きさは、ごく小さいものからかなり大きいものまで変わり得る。腺癌は肺の外層近くで増殖を開始し、大きさおよび増殖速度は共に変わり得る。ゆっくり増殖する一部の腺癌は、肺胞細胞癌として記載されている。大細胞癌は肺の表面近くで始まり、急速に増殖し、その増殖は、診断の時点で通常はかなり大きくなっている。それほど一般的ではない他の肺癌の種類は、カルチノイド、円柱腫、粘表皮癌および悪性中皮腫である。

30

#### 【0564】

黒色腫はメラニン細胞の悪性腫瘍である。殆どの黒色腫は皮膚で起こるが、それらはまた粘膜表面または神経堤細胞が遊走する他の部位においても起こり得る。黒色腫は主に成人で発生し、半数を超える症例で皮膚の明らかな正常域に起こる。予後は、臨床要因および組織学的要因ならびに病変の解剖学的位置により影響を受ける。黒色腫の浸潤の厚さおよび/または程度、分裂指数、腫瘍浸潤リンパ球および原発部位における潰瘍形成または出血が予後に影響を及ぼす。臨床病期は、腫瘍が局所リンパ節または遠隔部位まで広がったかどうかに基づく。臨床的に原発部位に限定された疾患については、黒色腫の局所浸潤の厚さおよび深さが大きいほどリンパ節転移の機会が高く、予後は悪い。黒色腫は（リンパ管を介する）局所拡大および/または遠隔部位への血行経路により広がることもあり得る。いずれの臓器も転移に関係し得るが、肺および肝臓がよく起こる部位である。

40

#### 【0565】

他の重要な過剰増殖性疾患は、表皮性の過剰増殖、組織、リモデリングおよび修復に関する。例えば、乾癬の慢性皮膚炎は、増殖性の表皮性ケラチノサイトならびにCD4+記憶T細胞、好中球およびマクロファージをはじめとする、浸潤性単核細胞と関連がある。

#### 【0566】

免疫細胞の増殖は、多数の自己免疫性およびリンパ増殖性疾患を随伴する。重要な疾患としては、多発性硬化症、関節リウマチおよびインスリン依存性糖尿病が挙げられる。証拠から、アポトーシスの異常が全身性エリテマトーデス（SLE）の発病の一翼を担っていることが明らかとなっている。他のリンパ増殖性疾患は、自己免疫リンパ増殖性症候群であるリンパ球アポトーシスの遺伝性疾患、ならびに多数の白血病およびリンパ腫がある。環境要因および食品要因に対するアレルギー症候群、ならびに炎症性腸疾患もまた、本

50

発明の化合物により緩和され得る。

【0567】

意外にも、本発明によるN - オキシドは、シグナル伝達経路、特に本明細書に記載のシグナル伝達経路、好ましくはT i e - 2、V E G F R - 2および/またはr a fキナーゼシグナル伝達経路と相互に作用し得ることがわかった。本発明によるN - オキシドは、当技術分野で公知の方法により、例えば酵素系のアッセイにより容易に証明することができる有利な生物活性を好ましくは示す。適当なアッセイ法は、例えば本明細書に引用した文献およびその文献に引用されている参考文献により当技術分野で公知であるか、それらと同様の方法で展開し、かつ/または実施することができる。そのような酵素系のアッセイにおいて、本発明によるN - オキシドは、適当な範囲の、好ましくはマイクロモルの範囲、より好ましくはナノモルの範囲のI C<sub>50</sub>値により通常は記録される効果、好ましくは調整効果、特に阻害効果を示す。

10

【0568】

一般に、本発明による化合物は、それらが1種または複数のキナーゼ、好ましくは1種または複数のr a fキナーゼに対して、I C<sub>50</sub>値として測定して100 μm o l以下、好ましくは10 μm o l以下、より好ましくは3 μm o l以下、さらにより好ましくは1 μm o l以下、最も好ましくはナノモルの範囲にある効果または活性を示す場合に、本発明による適当なキナーゼ調整物質、特に適当なキナーゼ阻害剤と見なされる。本発明による使用について特に好ましいのは、1種または複数のキナーゼ、好ましくは本明細書で検討したキナーゼ、より好ましくはT i e - 2、V E G F R - 2および/またはr a fキナーゼをはじめとする、またはそれらからなる1種または複数のキナーゼに対して、I C<sub>50</sub>値として測定した活性を0.5 μm o l以下、特に0.1 μm o l以下の範囲で示す上記/下記で定義したキナーゼ阻害剤である。多くの場合、示した範囲の下限でのI C<sub>50</sub>値が有利であり、場合によっては、1種のI C<sub>50</sub>値が可能な限り小さいか、または複数のI C<sub>50</sub>値が可能な限り小さいことが特に望ましいが、通常、所望の薬剤活性を示すためには、前記上限と下限との間にあるI C<sub>50</sub>値が0.0001 μm o l、0.001 μm o l、0.01 μm o lまたは0.1 μm o lの範囲にあるのが十分である。しかし、測定する活性は、選択したそれぞれの試験系またはアッセイによって変わり得る。

20

【0569】

あるいは、本発明による化合物の有利な生物活性は、インビトロ増殖アッセイまたはインビトロ成長アッセイ等のインビトロアッセイで容易に証明することができる。適当なインビトロアッセイは、例えば本明細書に引用した文献およびその文献に引用されている参考文献により当技術分野で公知であるか、以下に記載のように実施することができるか、またはそれらと同様の方法で展開し、かつ/または実施することができる。

30

【0570】

インビトロ成長アッセイの例として、ヒト腫瘍細胞系、例えば、変異K - R a s遺伝子を含むH C T 1 1 6、D L D - 1またはM i a P a C aを、例えばプラスチック上の足場依存性成長または軟寒天中の足場非依存性成長の標準的な増殖アッセイで使用することができる。

【0571】

ヒト腫瘍細胞系は、例えばA T C C (ロックビル、米国メリーランド州)から市販されており、また当技術分野で公知の方法により、例えば、10%の加熱非活性化ウシ胎仔血清および200 m Mのグルタミンを含むR P M I中で培養することができる。細胞培養培地、ウシ胎仔血清および添加剤は、例えばI n v i t r o g e n / G i b c o / B R L (カルルスルーエ、ドイツ)および/またはQ R H B i o s c i e n c e s (レネクサ、米国カンザス州)から市販されている。足場依存性成長に対する標準的な増殖アッセイにおいては、3 × 10<sup>3</sup>個の細胞を96ウェルの組織培養プレート中に播種し、例えば5% C O<sub>2</sub>インキュベーター中に37 °Cで一晩置いたままにすることができる。化合物は、希釈系列の培地中に滴下し、96ウェルの細胞培養物に加えることができる。細胞は、例えば1日から5日間成長させ、一般的には、新鮮な化合物含有培地を成長期間の約半分の時

40

50

間に、例えば細胞を5日間成長させる場合には3日目に供給する。増殖は、当技術分野で公知の方法、例えば、 $1 \mu\text{Cu}$ の $^3\text{H}$ -チミジンによる8時間培養後のDNA中への $^3\text{H}$ -チミジンの取込み、細胞をセルハーベスター使用によりガラス繊維マット上に回収、液体シンチレーション計測またはクリスタルヴァイオレット染色等の染色法で測定によって、OD490/560の標準的ELISAプレートリーダーにより測定する、標準的なXTT比色アッセイ(Boehringer Mannheim)で代謝活性を測定するなどしてモニターすることができる。他の適当な細胞アッセイ系も当技術分野で公知である。

#### 【0572】

あるいは、足場非依存性細胞成長に関しては、例えば、24ウェルの組織培養プレート内のRPMI完全培地中にわずかに0.64%の寒天を含有する底層を覆っている0.4% Seaplaqueアガロース含有RPMI完全培地中に、細胞を $1 \times 10^3$ 個から $3 \times 10^3$ 個で播種することができる。希釈した一連の化合物を加えた完全培地をウェルに加え、例えば5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中に37で十分な時間、例えば10~14日間、好ましくは、新鮮な化合物含有培地の供給を一般的には3~4日の間隔で繰り返しながらインキュベートすることができる。コロニー形成および全細胞量はモニター可能であって、当技術分野で公知の方法、例えば、画像取込技術および画像分析ソフトウェアを用いて平均のコロニーの大きさおよびコロニーの数を定量化することができる。画像取込技術および画像分析ソフトウェアは、例えばイメージプロプラス(Image Pro Plus)またはメディアサイバネティクス(media Cybernetics)である。

10

20

#### 【0573】

本発明による化合物の有利な特性は、他の適切なアッセイ系、例えば下記のアッセイ系で追加的に明らかにすることもできる。好ましくは、本発明による化合物は、1種または複数のアッセイ系で阻害活性を示す。適切なアッセイは文献から公知であり、当業者は容易に実施することができる(例えば、Dhanabalら、Cancer Res. 59:189~197; Xinら、J. Biol. Chem. 274:9116~9121; Sheuら、Anticancer Res. 18:4435~4441; Ausprunkら、Dev. Biol. 38:237~248; Gimbroneら、J. Natl. Cancer Inst. 52:413~427; Nicosiaら、In Vitro 18:538~549を参照されたい)。

30

#### 【0574】

実施例に記載の本発明による化合物は、下記のアッセイによって試験し、キナーゼ阻害活性を有することがわかる。他のアッセイは文献から公知であり、当業者は容易に実施することができる(例えば、Dhanabalら、Cancer Res. 59:189~197; Xinら、J. Biol. Chem. 274:9116~9121; Sheuら、Anticancer Res. 18:4435~4441; Ausprunkら、Dev. Biol. 38:237~248; Gimbroneら、J. Natl. Cancer Inst. 52:413~427; Nicosiaら、In Vitro 18:538~549を参照されたい)。

40

#### 【0575】

##### VEGF受容体キナーゼアッセイ

4:1のポリグルタミン酸/チロシン基質(pEY)に放射性標識リン酸を取込むことにより、VEGF受容体キナーゼ活性を測定する。そのリン酸化pEY生成物は、濾過膜上に取り集め、放射性標識リン酸の取込みをシンチレーションカウントによって定量する。

#### 【0576】

材料:

VEGF受容体キナーゼ

ヒトKDRの細胞間チロシンキナーゼドメイン(Terman, B.I.ら、Oncog

50



ene(1991)Vol.6, pp.1677~1683.)およびFlt-1(Shibuya, M.ら、Oncogene(1990)Vol.5, pp.519~524)は、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)遺伝子融合タンパク質としてクローン化した。これは、GST遺伝子のカルボキシル末端におけるインフレーム融合物としてのKDRキナーゼの細胞質ドメインをクローン化することによって達成された。可溶性組換え型GSTキナーゼドメイン融合タンパク質を、バキュロウイルス発現ベクター(pAcG2T、PharMingen社)を使用してヨトウガ(Spodoptera frugiperda(Sf21))由来昆虫細胞(Invitrogen社)中に発現させた。

#### 【0577】

##### 溶解緩衝液

50 mMのトリス(pH7.4)、0.5 MのNaCl、5 mMのDTT、1 mMのEDTA、0.5%のトリトンX-100、10%のグリセロール、ロイペプチン、ペプスタチン、アプロチニンの各10 mg/ml、および1 mMのフェニルメチルスルホニルフッ化物(すべてSigma社)。

#### 【0578】

##### 洗浄緩衝液

50 mMのトリス(pH7.4)、0.5 MのNaCl、5 mMのDTT、1 mMのEDTA、0.05%のトリトンX-100、10%のグリセロール、ロイペプチン、ペプスタチン、アプロチニンの各10 mg/ml、および1 mMのフェニルメチルスルホニルフッ化物

##### 透析用緩衝液

50 mMのトリス(pH7.4)、0.5 MのNaCl、5 mMのDTT、1 mMのEDTA、0.05%のトリトンX-100、50%のグリセロール、ロイペプチン、ペプスタチン、アプロチニンの各10 mg/ml、および1 mMのフェニルメチルスルホニルフッ化物。

#### 【0579】

##### 10×反応緩衝液

200 mMのトリス(pH7.4)、1.0 MのNaCl、50 mMのMnCl<sub>2</sub>、10 mMのDTTおよび5 mg/mlのウシ血清アルブミン[BSA](Sigma社)

##### 酵素希釈緩衝液

50 mMのトリス(pH7.4)、0.1 MのNaCl、1 mMのDTT、10%のグリセロール、100 mg/mlのBSA。

#### 【0580】

##### 10×基質

750 μg/mlのポリ(グルタミン酸/チロシン; 4:1)(Sigma社)

##### 停止溶液

30%トリクロロ酢酸、0.2 Mのピロリン酸ナトリウム(いずれもFisher社)

##### 洗浄溶液

15%トリクロロ酢酸、0.2 Mのピロリン酸ナトリウム

##### フィルタープレート

ミリポア#MAFC NOB、GF/Cグラスファイバー 96-ウェルプレート。

#### 【0581】

##### 方法A-タンパク質精製

1. Sf21細胞に、5ウイルス粒子/細胞の感染多重度の組換えウイルスにより感染させ、27℃で48時間培養した。

#### 【0582】

2. すべてのステップを4℃で実施した。感染した細胞は、1000×gで遠心分離することにより収集し、1/10容の溶解緩衝液により4℃で30分間溶解させ、続いて100,000×gで1時間の遠心分離をした。その上清を次に溶解緩衝液で平衡化させたグルタチオンセファローズカラム(Pharmacia社)に通し、5容の同じ緩衝液、続いて5容の洗浄緩衝液

10

20

30

40

50

で洗浄した。組換え型 GST - KDR タンパク質を洗浄緩衝液 / 10 mM の還元グルタチオン (Sigma 社) により溶出し、透析用緩衝液に向かって透析させた。

【0583】

方法 B - VEGF 受容体キナーゼアッセイ

1. 50% DMSO 中のアッセイに 5  $\mu$ l の阻害薬または対照を加える
2. 5  $\mu$ l の 10 $\times$  反応緩衝液、5  $\mu$ l の 25 mM ATP / 10  $\mu$ Ci [ <sup>33</sup>P ] ATP (Amersham 社) および 5  $\mu$ l の 10 $\times$  基質を含有する 35  $\mu$ l の反応混合物を加える
3. 酵素希釈緩衝液中の 10  $\mu$ l の KDR (25 nM) を添加することにより反応を開始させる
4. 混合し、室温で 15 分間培養する
5. 50  $\mu$ l の停止溶液を加えて反応を停止させる
6. 4 で 15 分間培養する
7. 90  $\mu$ l のアリコート用フィルタープレートに移す
8. 吸引し、洗浄溶液により 3 回洗浄する
9. 30  $\mu$ l のシンチレーションカクテルを加え、プレートをシールし、Wallace Microbeta シンチレーションカウンターで数える。

10

【0584】

ヒト臍静脈内皮細胞有糸分裂誘発アッセイ

増殖因子に対して細胞分裂応答を仲介する VEGF 受容体の発現は、血管内皮細胞に大部分は限定される。培養液中のヒト臍静脈内皮細胞 (HUVEC) は、VEGF の処置により増殖し、VEGF 刺激に対する KDR キナーゼ阻害薬の影響を数量化するアッセイ系として使用することができる。記載されているアッセイにおいて、静止状態の HUVEC の単層は、VEGF または塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の添加 2 時間前に、媒体または試験化合物で処理する。VEGF または bFGF に対する細胞分裂の応答は、[ <sup>3</sup>H ] チミジンの細胞 DNA への取り込みを計量することによって測定する。

20

【0585】

材料

HUVEC

初代培養単離品としての凍結 HUVEC を、クロネティクス社 (Clonetics Corp.) から購入する。その細胞は、内皮増殖培地 (EGM; クロネティクス社) で得られ、継代 3 ~ 7 における分裂促進アッセイに使用する。

30

【0586】

培養皿

NUNC LON 96 ウェルポリスチレン組織培養皿 (NUNC # 167008)

アッセイ培地

1 g / ml のグルコース (低グルコース DMEM; Mediatech 社) と 10% (V / V) のウシ胎仔血清 (Clonetics 社) を含有するダルベッコ変法イーグル培地

試験化合物

試験化合物の作業原液は、100% ジメチルスルホキシド (DMSO) 中に、それらの望ましい最終濃度の 400 倍の大きさに希釈する。1 倍濃度への最終の希釈は、細胞に加える直前にアッセイ培地中で行った。

40

【0587】

10 $\times$  増殖因子

ヒト VEGF 165 (500 ng / ml; R & D Systems 社) および bFGF (10 ng / ml; R & D Systems 社) の溶液をアッセイ培地中で調製する。

10 $\times$  [ <sup>3</sup>H ] チミジン

[ メチル - <sup>3</sup>H ] チミジン (20 Ci / mmol; Dupont-NEN 社) を低グルコース DMEM 培地中 80  $\mu$ Ci / ml に希釈する。

【0588】

細胞洗浄培地

50

1 mg / ml のウシ血清アルブミン (Boehringer-Mannheim社) を含有するハंकの平衡塩類溶液 (Hank ' s balanced saltsolution )

細胞溶解液

1 N NaOH、2 % (w / v ) の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 。

【 0 5 8 9 】

方法 1

E G M 中に保存した H U V E C 単層を、トリプシン化によって収集し、96 ウェルプレートに1ウェル当たり100  $\mu\text{l}$  のアッセイ培地につき4000個の細胞密度で蒔く。5%の  $\text{CO}_2$  を含有する湿った雰囲気中、37 で24時間にわたり細胞増殖を阻止する。

【 0 5 9 0 】

方法 2

増殖阻止培地を、媒体 (0.25 % [v / v] の D M S O ) または望ましい最終濃度の試験化合物のいずれかを含有する100  $\mu\text{l}$  のアッセイ培地により置換する。測定はすべて3回繰り返し行う。細胞を次に、試験化合物が細胞に入るようにするため、37 / 5 %  $\text{CO}_2$  で2時間培養する。

【 0 5 9 1 】

方法 3

2時間にわたる前処理の後、細胞を、アッセイ培地、10  $\times$  V E G H 溶液または10  $\times$  b F G F 溶液のいずれかの10  $\mu\text{l}$  / ウェルを添加して刺激する。細胞を次に37 / 5 %  $\text{CO}_2$  で培養する。

【 0 5 9 2 】

方法 4

24時間後、増殖因子の存在下、10  $\times$  [  $^3\text{H}$  ] チミジン (10  $\mu\text{l}$  / ウェル) を加える。

【 0 5 9 3 】

方法 5

[  $^3\text{H}$  ] チミジンの添加3日後、培地を吸引により除去し、細胞を細胞洗浄培地で2度洗浄する (400  $\mu\text{l}$  / ウェルに続いて200  $\mu\text{l}$  / ウェル)。洗浄した接着細胞を、次に、細胞溶解液 (100  $\mu\text{l}$  / ウェル) を加え、37 に30分加温して可溶化する。細胞溶解物を、150  $\mu\text{l}$  の水を含有する7mlのシンチレーションガラス瓶に移す。シンチレーションカクテル (5ml / ガラス瓶) を加え、細胞関連放射能を液体シンチレーション分光法により測定する。

【 0 5 9 4 】

これらのアッセイによれば、式 I の化合物は V E G F の阻害薬であり、したがって、眼疾患、例えば糖尿病性網膜症の治療、および癌腫、例えば固形腫瘍の治療等における血管新生の阻害に適している。本化合物は、培養液中のヒト血管内皮細胞の V E G F 刺激の有糸分裂誘発を0.01 ~ 5.0  $\mu\text{M}$  の I C 5 0 値で阻害する。これらの化合物はまた、関係するチロシンキナーゼについての選択性を示す (例えば、F G F R 1 および S r c ファミリー ; S r c キナーゼと V E G F R キナーゼの関係、E l i c e i r i r a , M o l e c u l a r C e l l , V o l . 4 , p p . 9 1 5 ~ 9 2 4 , D e c e m b e r 1 9 9 9 参照)。

【 0 5 9 5 】

T I E - 2 酵素アッセイ ( T I E 2 - E )

T I E - 2 酵素アッセイは、L A N C E 法 ( W a l l a c ) および G S T - T I E 2 ( G S T により標識されているヒト T I E 2 の細胞内ドメインのパキユロウイルス発現組換え構築物 (アミノ酸762 ~ 1104、GenBank Accession # L06139) ) を使用する。この方法により、ATPからピオチン化合成ペプチドのD1 ~ 15 (ピオチン - C 6 - L E A R L V A Y E G W V A G K K K アミド) 内のチロシン残基への - リン酸の移動を触媒する精製酵素の能力を測定する。このペプチドリソ酸化は次の手順を使用して検出する : 酵素の予備活性化に関しては、G S T - T I E 2 を室温で30分間、2 mM の A T P 、 5 mM の M g C l 2 および12.5 mM の D T T と共に、22 .

10

20

30

40

50

5 mMのHEPES緩衝液(pH 7.4)中でインキュベーションする。予備活性化されたGST-TIE2を室温で30分間、96ウェルプレート中、1 μMのD1~15ペプチド、80 μMのATP、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、0.1 mg/mlのBSAおよび試験化合物(DMSO中、10 mMストックから希釈、最終DMSO濃度は2.4%)と共に、1 mMのHEPES(pH 7.4)中でインキュベーションする。EDTAの添加(最終濃度45 mM)により反応を停止する。次いで、ストレプトアビジン結合-APC(アロフィコシアニン、分子プローブ)およびユーロピウム標識-抗リン酸化チロシン抗体(Wallac)をそれぞれ最終濃度17 μg/ウェルおよび2.1 μg/ウェルで加える。ARVOマルチラベルカウンタ(例えばWallac Berthold、日本)を使用してAPCシグナルを測定する。活性の阻害パーセントを、ブランクの対照ウェルに対して算出する。非線形回帰(Levernberg-Marquardt)および式 $y = V_{max} (1 - x / (K + x)) + Y_2$ (ここで「K」はIC<sub>50</sub>である)を使用して、活性の50%を阻害する試験化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)を補間する。次いで、IC<sub>50</sub>値を好ましくはpIC<sub>50</sub>値に、即ちモル濃度で $- \log IC_{50}$ に変換する。

【0596】

本明細書で検討されているように、これらのシグナル伝達経路は様々な障害に関連している。したがって、1種または複数の前記シグナル伝達経路との相互作用により、本発明によるN-オキドは、前記シグナル伝達経路に依存している疾患の予防および/または治療に使用することができる。

【0597】

本発明による化合物は、好ましくはキナーゼ調整剤、さらに好ましくはキナーゼ阻害剤である。本発明による化合物は、さらに好ましくは、キナーゼ、好ましくはセリン/トレオニンキナーゼおよび受容体チロシンキナーゼからなる群から選択されるキナーゼの調整剤、特に阻害剤である。

【0598】

本発明では、受容体チロシンキナーゼは、好ましくはTie-キナーゼ、VEGFR-キナーゼおよびPDGFR-キナーゼから選択される。

【0599】

本発明では、セリン/トレオニンキナーゼは、好ましくはraf-キナーゼ、SAPK-キナーゼおよびp38-キナーゼから選択される。

【0600】

本発明では、キナーゼとしては、これらに限定されるものではないが、1種または複数のRafキナーゼ、1種または複数のTieキナーゼ、1種または複数のVEGFRキナーゼ、1種または複数のPDGFR-キナーゼ、p38キナーゼおよび/またはSAPK2が挙げられる。

【0601】

これに関連するRafキナーゼには、好ましくは、A-Raf、B-Rafおよびc-Raf1が含まれるか、それらからなる。

【0602】

これに関連するTieキナーゼには、好ましくは、Tie-2キナーゼが含まれるか、それらからなる。

【0603】

これに関連するVEGFRキナーゼには、好ましくは、VEGFR-2キナーゼが含まれるか、それらからなる。

【0604】

したがって、本発明による化合物は、好ましくは、A-Raf、B-Raf、c-Raf1、Tie-1、Tie-2、Tie-3、PDGFR、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、p38-キナーゼおよびLtk-キナーゼからなる群から選択される1種または複数のキナーゼの調整剤、さらに好ましくは阻害剤である。

【0605】

10

20

30

40

50

さらに好ましくは、本発明による化合物は、二重特異性またはオリゴ特異性調整剤であり、さらに好ましくは、A - R a f、B - R a f、c - R a f 1、T i e - 1、T i e - 2、T i e - 3、P D G F R、V E G F R - 1、V E G F R - 2、V E G F R - 3、p 3 8 - キナーゼおよびL t k - キナーゼからなる群から選択されるか、さらに好ましくはT i e - 2、P D G F R、V E G F R - 2およびp 3 8 - キナーゼから選択されるか、特にT i e - 2、P D G F RおよびV E G F R - 2から選択される2種以上のキナーゼ、好ましくは2種、3種または4種のキナーゼの阻害剤である。

【0606】

さらに一層好ましくは、本発明による化合物は、T i e - 2、V E G F R - 2および/またはP D G F Rキナーゼの極めて強力がつ/または特異的な阻害剤である。

10

【0607】

特に好ましくは、本発明による化合物は、T i e - 2およびV E G F R - 2の極めて強力がつ/または特異的な阻害剤である。

【0608】

特に好ましくは、本発明による化合物は、T i e - 2およびK D Rの極めて強力がつ/または特異的な阻害剤である。

【0609】

本発明による化合物のキナーゼ調整特性または阻害特性により、本発明による化合物は、好ましくは細胞シグナル伝達経路である1種または複数のシグナル伝達経路と、好ましくはシグナル伝達経路を下方制御するか阻害することにより相互作用する。このようなシグナル伝達経路の例としては、これらに限定されるものではないが、r a f - キナーゼ経路、T i eキナーゼ経路、V E G F Rキナーゼ経路、P D G F Rキナーゼ経路、p 3 8 - キナーゼ経路、S A P K 2 経路および/またはR a s - 経路が挙げられる。

20

【0610】

r a fキナーゼ経路の調整は、様々な癌および非癌疾患、好ましくは皮膚腫瘍、血液腫瘍、肉腫、扁平上皮癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、リンパ腫、卵巣癌、子宮癌および/または前立腺癌などの癌疾患において重要な役割を果たす。r a fキナーゼ経路の調整は、黒色腫、結腸直腸癌、肺癌、脳癌、膵臓癌、乳癌、婦人科系癌、卵巣癌、甲状腺癌、慢性白血病および急性白血病、膀胱癌、肝臓癌および/または腎臓癌などのr a fキナーゼ依存性シグナル伝達の構成的活性化を示す様々な癌の種類においてさらに重要な役割を果たす。r a fキナーゼ経路の調整はさらに、感染疾患、好ましくは上記/下記の感染疾患、特に消化性潰瘍疾患中のヘリコバクターピロリ感染などのヘリコバクターピロリ感染で重要な役割を果たす。

30

【0611】

T i e - 2 - キナーゼ経路の調整は、様々な癌性および非癌性疾患、好ましくは癌性疾患、特に新生血管形成および/または血管透過性を伴う疾患の領域での細胞増殖を特徴とする疾患において重要な役割を果たす。そのような疾患としては、好ましくは、関節炎および再狭窄をはじめとする血管増殖疾患；肝硬変およびアテローム硬化症をはじめとする線維症；糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性細小血管症候群、臓器移植拒絶および糸球体症をはじめとするメサングウム細胞増殖疾患；ならびに乾癬、真性糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性疾患をはじめとする代謝性疾患が挙げられる。

40

【0612】

1種または複数の上記/下記のシグナル伝達経路、特にV E G F Rキナーゼ経路は、血管新生において重要な役割を果たす。したがって、本発明による化合物のキナーゼ調整特性または阻害特性の結果、本発明による化合物は、例えば抗血管新生を誘導することにより、血管新生が誘発し、媒介し、かつ/または伝播させる病理学的プロセスまたは疾患の障害を予防および/または治療するのに適している。血管新生が誘発し、媒介し、かつ/または伝播させる病理学的プロセスまたは疾患としては、これらに限定されるものではないが、腫瘍、特に、固形腫瘍、関節炎、特に関節リウマチまたは慢性関節リウマチ、糖尿病性網膜症、乾癬、再狭窄；線維症；メサングウム細胞増殖疾患、糖尿病性腎症、悪性腎

50

硬化症、血栓性細小血管症候群、臓器移植拒絶、糸球体症、代謝性疾患、炎症および神経変性疾患、特に固形腫瘍、関節リウマチ、糖尿病性網膜症および乾癬が挙げられる。

【0613】

p38 - シグナル伝達経路の調整は、様々な癌疾患で、さらに線維症、アテローム硬化症、再狭窄、血管疾患、心臓血管疾患、炎症、腎疾患および/または血管新生などの様々な非癌疾患で、特に、慢性関節リウマチ、炎症、自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息および/または炎症性腸疾患などの非癌疾患で重要な役割を果たす。

【0614】

PDGFシグナル伝達経路の調整は、様々な癌疾患で、さらに慢性関節リウマチ、炎症、自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息および/または炎症性腸疾患などの様々な非癌疾患で、特に、線維症、アテローム硬化症、再狭窄、血管疾患、心臓血管疾患、炎症、腎疾患および/または血管新生などの非癌疾患で重要な役割を果たす。

10

【0615】

本発明のさらに好ましい主題は、A - r a f、B - r a f および c - r a f 1 からなる群から選択される1種または複数の r a f キナーゼの促進剤または阻害剤、好ましくは阻害剤としての本発明によるN - オキシドである。本発明の特に好ましい主題は、c - r a f 1 または B - r a f の促進剤または阻害剤、好ましくは阻害剤としての本発明によるN - オキシドである。

【0616】

したがって、本発明の主題は、医薬品としての本発明によるN - オキシドである。本発明の主題は、医薬品活性成分としての本発明によるN - オキシドである。本発明のさらなる主題は、製剤としての1種または複数の本発明によるN - オキシドの使用である。さらなる本発明の主題は、障害、好ましくは本明細書に記載の障害、さらに好ましくは本明細書で検討したシグナル経路により誘発、媒介および/または伝播される障害、さらに一層好ましくは、セリン/トレオニンキナーゼおよび受容体チロシンキナーゼから好ましくは選択される1種または複数のキナーゼにより誘発、媒介および/または伝播される障害、特に、r a f - キナーゼ、特に B - r a f および/または c - r a f 1、T i e - キナーゼ、特に T i e - 2 および/または V E G F R - キナーゼ、特に V E G F R - 2 により誘発、媒介および/または伝播される障害の治療および/または予防における本発明による1種または複数のN - オキシドの使用である。

20

30

【0617】

通常、本明細書で検討した疾患は、2つの群、即ち過剰増殖性疾患および非過剰増殖性疾患に分けられる。これに関連して、乾癬、関節炎、炎症、子宮内膜症、瘢痕化、良性前立腺過形成、免疫疾患、自己免疫疾患および免疫不全疾患は非癌疾患と見なすことができ、そのうち、関節炎、炎症、免疫疾患、自己免疫疾患および免疫不全疾患は通常、非過剰増殖性疾患と見なされる。これに関連して、脳癌、肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、結腸直腸癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、婦人科系癌、甲状腺癌、リンパ腫、慢性白血病および急性白血病は癌疾患と見なすことができ、これらはすべて、通常、過剰増殖性疾患と見なされる。特に、癌細胞増殖、特に r a f キナーゼが媒介する癌細胞増殖は、本発明の標的とする疾患である。したがって、本発明の主題は、前記疾患の治療および/または予防における医薬品および/または医薬品活性成分としての本発明によるN - オキシド、ならびに前記疾患を治療および/または予防する製剤を製造するための本発明によるN - オキシドの使用、さらに、本発明による1種または複数のN - オキシドをそのような投与を必要とする患者に投与することを含む、前記疾患の治療方法である。

40

【0618】

したがって、本発明の主題は、前記疾患の治療および/または予防における医薬品および/または医薬品活性成分としての本発明によるN - オキシド、ならびに前記疾患を治療および/または予防する製剤を製造するための本発明によるN - オキシドの使用、さらに、本発明による1種または複数のN - オキシドをそのような投与を必要とする患者に投与

50

することを含み、前記疾患の治療方法である。

【0619】

本発明の主題は、好ましくは、N - オキシドを含み、場合により生理学上許容可能なビヒクル（担体）を含む、受容体チロシンキナーゼおよびセリン/トレオニンキナーゼファミリーの1種または複数のプロテインキナーゼによって制御されているヒトまたは他の哺乳動物の疾患を治療するための医薬組成物であって、その結果、それらのキナーゼの調整により改善され得る。

【0620】

本発明の主題は、好ましくは、N - オキシドを含み、場合により担体を含む、プロテインキナーゼTIE2、KDR、PDGFR、SAPK2a、SAPK2b、TrkA、TrkB、EphB2、EphB4、VEGFR1、VEGFR3、Lck、Fms、Flt3、RafC、Metの1種または複数によって制御されているヒトまたは他の哺乳動物の疾患を治療するための医薬組成物である。

10

【0621】

本発明の主題は、好ましくは、制御異常のキナーゼシグナル伝達を本発明による化合物または製剤で標的とすることによる、癌、炎症、心臓血管系、末梢および中枢神経系の領域の疾患を治療する方法である。

【0622】

本発明の主題は、好ましくは、制御異常のキナーゼシグナル伝達を本発明による化合物または製剤で標的とすることによる、ヒトまたは他の哺乳動物の器官および組織、例えば、皮膚、血液、胸部、子宮頸部、子宮体（子宮内膜）、卵巣、肺、気管支、胃、腸、肝臓、胆嚢、腎臓、皮膚、口腔および咽頭、前立腺、膵臓、膀胱、血液細胞、結腸、直腸、骨、脳、眼部、中枢神経系および末梢神経系の疾患、例えば乳癌、結腸直腸癌、神経膠腫、リンパ腫などの疾患、ならびに慢性関節リウマチおよび乾癬などの炎症性疾患、または黄斑変性および糖尿病性網膜症などの眼科疾患を治療する方法である。

20

【0623】

本発明の主題は、好ましくは、腫瘍細胞のキナーゼを直接標的とし、または脈管系のキナーゼを標的とし、また間質細胞のキナーゼを標的とし、それによって過剰増殖性疾患、炎症性疾患および/または血管新生障害を治療または予防することによる、癌の治療方法である。

30

【0624】

本発明の主題は、好ましくは、本発明による化合物または製剤をヒトまたは他の哺乳動物に投与することによる、キナーゼシグナル伝達を調整する方法である。

【0625】

本発明の主題は、好ましくは、本発明による化合物および製剤を投与し、それによってキナーゼシグナル伝達を調整することによる、ヒトまたは他の哺乳動物の疾患を診断、治療または予防する方法である。

【0626】

本発明の主題は、好ましくは、本発明による化合物または製剤を、高分子量の他の化合物（NBE、タンパク質、抗体、融合タンパク質、免疫サイトカイン）、または低分子量の他の化合物（NCE）、例えば抗癌剤、抗血管新生剤、心血管作動薬、PNS剤、CNS剤、免疫調節剤（抗炎症剤、免疫刺激剤、免疫鎮静効力剤など）、または光線力学的治療、または非薬物療法、例えば切除、放射療法もしくは放射免疫療法と組み合わせて投与する前記方法である。

40

【0627】

本発明による化合物は、それらのキナーゼ調整特性が有利であること、とりわけTie-2およびKDR調整特性に関して有利であることから、上記の主題において特に有利である。

【0628】

したがって、本発明の主題は、本発明による1種または複数のN - オキシドを含む医薬

50

組成物である。本発明の主題は、特に、本発明による 1 種または複数の N - オキシドと、好ましくは、生理学的に許容できる賦形剤、補助剤、助剤、担体および本発明による化合物以外の薬剤活性成分からなる群から選択される 1 種または複数の追加化合物（本発明による化合物以外）とを含有する医薬組成物である。

【0629】

したがって、本発明の主題は、本発明による 1 種または複数の N - オキシドと、好ましくは、担体、賦形剤、補助剤、助剤および本発明による化合物以外の薬剤活性成分からなる群から選択される 1 種または複数の化合物（本発明による化合物以外）とを含有する医薬組成物を製造する方法である。

【0630】

したがって、過剰増殖性疾患の治療における本発明による化合物の使用が本発明の主題である。

【0631】

したがって、過剰増殖性疾患を治療する医薬品を製造するために本発明による化合物の使用が本発明の主題である。

【0632】

本発明による化合物は、好ましくは、有利な方法で、公知の抗癌剤と組み合わせることもできる。そのような公知の抗癌剤としては、エストロゲン受容体調整剤、アンドロゲン受容体調整剤、レチノイド受容体調整剤、細胞毒性剤、抗増殖剤、プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG - CoA - レダクターゼ阻害剤、HIV - プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、別の血管新生阻害剤が挙げられる。好ましくは、本発明による化合物は、放射線療法と組み合わせて投与するのに特に適している。

【0633】

「エストロゲン受容体調整剤」との用語は、好ましくは、個々の作用機序にかかわらず、エストロゲンと個々の受容体との結合を調整するか、好ましくは阻害する化合物を意味する。これに関して、エストロゲン受容体調整剤の例としては、これらに限定されるものではないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4 - [7 - (2,2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ - 4 - メチル - 2 - [4 - [2 - (1 - ピペリジニル)エトキシ]フェニル] - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - イル]フェニル - 2,2 - ジメチル - プロパノエート、4,4' - ジヒドロキシベンゾフェノン - 2,4 - ジニトロフェニルヒドラゾンおよびSH646が挙げられる。

【0634】

「アンドロゲン受容体調節剤」との用語は、好ましくは、個々の作用機序にかかわらず、アンドロゲンと個々の受容体との結合を調整するか、好ましくは阻害する化合物を意味する。これに関して、アンドロゲン受容体調整剤としては、これらに限定されるものではないが、5 - レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾールおよび酢酸アピラテロンが挙げられる。

【0635】

「レチノイド受容体調整剤」との用語は、好ましくは、個々の作用機序にかかわらず、レチノイドと個々の受容体との結合を調整するか、好ましくは阻害する化合物を意味する。これに関して、レチノイド受容体調整剤としては、これらに限定されるものではないが、ベキサロテン、トレチノイン、13 - シス - レチノイン酸、9 - シス - レチノイン酸、- ジフルオロメチルオルニチン、ILX23 - 7553、トランス - N - (4' - ヒドロキシフェニル)レチナミドおよびN - 4 - カルボキシフェニルレチナミドが挙げられる。

【0636】

「細胞毒性剤」との用語は、好ましくは、細胞機能との好ましくは直接作用によって細胞死（アポトーシス）を引き起こすか、あるいは細胞有系分裂を調整、もしくは好ましくは阻害する化合物を意味する。これに関して、細胞毒性剤としては、これらに限定される

10

20

30

40

50



ものではないが、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、挿入剤、マイクロチューブリン阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤が挙げられる。

【0637】

これに関して、細胞毒性剤の例としては、これらに限定されるものではないが、チラパザミン、セルテネフ、カケクチン、イフォスアミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジプロモズルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモロゾマイド、ヘプタプラチン(heptaplatin)、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロフォスファミド、ニムスチン、塩化ジプロスピジウム(dibrospidium chloride)、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシフォスファミド、シス-アミンジクロロ(2-メチルピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルフォスファミド、GPX100、(トランス, トランス, トランス)ビス- $\mu$ -(ヘキサン-1, 6-ジアミン) $\mu$ -[ジアミン白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロリド、ジアリジジニルスベルミン(diarizidinylspermine)、三酸化ヒ素、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ピサントレン、ミトザントロン、ピラルピシン、ピナフィド(pinafide)、バイルピシン(valrubicin)、アムルピシン、アンチネオブラストン、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルピシン(galarubicin)、エリナフィド、MEN10755および4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニルダウノルピシンが挙げられる(WO00/50032参照)。

10

20

【0638】

これに関して、マイクロチューブリン阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルピンカロイコプラスチン、ドセタキソール、リゾキシシン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボプリン、オウリスターチン(auristatin)、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ピンプルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、無水ピンブラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258およびBMS188797が挙げられる。

30

40

【0639】

これに関して、トポイソメラーゼ阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、トポテカン、ヒカプタミン(hycaptamine)、イリノテカン、ルビテカン、6-エトキシプロピオニル-3',4'-O-エキソベンジリデンシャルトルーシン(chartreusin)、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':b,7]インドリジノ[1,2b]キノリン-10,13(9H,15H)ジオン、ルルトテカン(lurtotecan)、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル](20S)-カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトポシド、テニボシド、ソブゾキサシ、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシエトポシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボキシアミド、アスラクライン(asulacriline)、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル]-5,5a,6,8,8a,9-ヘキソヒドロフロ(3',4':6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-ジオキソール-6-オン、2,3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]フェナントリジニウム、6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7,10-ジヒドロキシ

50

- 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノメチル) - 6 H - ピラゾロ[4, 5, 1 - デ]アクリジン - 6 - オン、N - [1 - [2 (ジエチルアミノ)エチルアミノ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 4 - イルメチル]フォルムアミド、N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル)アクリジン - 4 - カルボキシアミド、6 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ[2, 1 - c]キノリン - 7 - オンおよびジメスナである。

【0640】

「抗増殖剤」との用語としては、好ましくは、これらに限定されるものではないが、siRNA、アンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド、例えばG3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231、INX3001など、および、代謝拮抗物質、例えば、エノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビンオクフォスファート、フォステアピン水酸化ナトリウム(fosteabine sodium hydrate)、ラルチトレキセド、パルチトレキシド(paltitrexid)、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [5 - (2, 3 - ジヒドロベンゾリル)スルホニル] - N' - (3, 4 - ジクロロフェニル)尿素、N6 - [4 - デオキシ - 4 - [N2 - [2(E), 4(E) - テトラデカジエノイル]グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マンノヘプトピラノシル]アデニン、アピリジン、エクチナサイジン、トロキサシタピン(troxacitabine)、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ[5, 4 - b] - 1, 4 - チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2, 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、11 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - フォルミル - 6 - メトキシ - 14 - オキサ - 1, 11 - ジアザテトラシクロ(7.4.1.0.0)テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワンソニン、ロメトレキサール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシン、3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアアルデヒドチオセミカルバゾンなどが挙げられる。好ましくは、「抗増殖剤」としてはさらに、トラスツズマブなど「血管新生阻害剤」に関して挙げた抗体以外の増殖因子に対するモノクローナル抗体、ならびに組換えウイルス媒介遺伝子導入を介して投与し得るp53などの腫瘍抑制遺伝子(例えば米国特許第6069134号を参照)が挙げられる。

【0641】

本発明による化合物は、好ましくは、有利な方法で、放射線療法および/または公知の抗癌剤、好ましくは本明細書に記載の公知の抗癌剤と組み合わせることができる。

【0642】

放射線療法との用語の意味は、当技術分野では公知である。本発明では、放射線療法との用語としては、好ましくは、これらに限定されるものではないが、外照射療法、放射性同位元素放射性核種などの放射性物質の投与および/または放射免疫療法(RIT)が挙げられる。

【0643】

したがって、本発明の化合物を既存の癌化学療法との相加作用、好ましくは相乗作用を得るため使用可能であり、かつ/または既存の癌化学療法および放射線の効力を回復させるために使用することができる。

【0644】

上記および下記において、温度はすべて °C で示す。下記の実施例において、「慣用の後処理」とは、有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で、所望により水および飽和NaCl溶液で洗浄し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥、蒸発させ、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより、分取HPLCにより、かつ/または結晶化により生成物を精製することを意味する。

【0645】

10

20

30

40

50

本発明は、式 I の N - オキシド、1 種または複数のキナーゼの阻害剤としての式 I の化合物の使用、医薬組成物を製造するための式 I の化合物の使用、前記医薬組成物を患者に投与することを含む治療方法に関する。

【0646】

以下の実施例は、例示することで当業者が本発明をより深く理解できるようにするために記載する。これらの実施例は、請求項によって付与される保護の範囲を限定することを意図するものではない。実施例で定義した化合物および用途に関して例示した特徴、特性および利点は、実施例で具体的に記載および/または定義されていないが、請求項で定義されているものの範囲下に入る他の化合物および使用に帰属され得る。

【実施例】

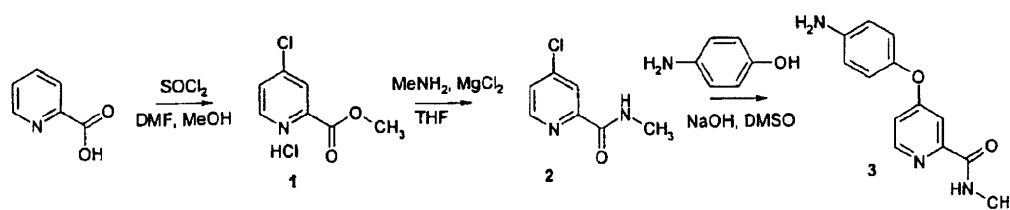
【0647】

実施例

i) ピリジン単位の合成

【0648】

【化86】



【0649】

a) 塩化チオニル 750 ml を N<sub>2</sub> 雰囲気下で 45 に加熱し、DMF 23 ml を滴加する。次いで、ピリジン - 2 - カルボン酸 250 g (2.031 mol) を少量ずつ加え、反応混合物を 45 でさらに 15 分間、80 で 24 時間攪拌する。黄色懸濁液を蒸発させ、残留物をトルエンと複数回混ぜ合わせる。この油性残留物をトルエン 180 ml に溶解し、溶液を 0 に冷却し、メタノール 110 ml を滴加する。懸濁液をさらに 1 時間攪拌し、沈殿した固体を吸引濾過し、トルエンでリンスする。得られた粗製生成物をアセトンから複数回再結晶させ、真空乾燥キャビネット中で乾燥させる。

収量：140 g (33%) の 1、淡色の結晶。

【0650】

b) 140 g (0.673 mol) の上記 1 を塩化マグネシウム 32 g (0.336 mol) および 2 L の THF と共に室温で攪拌する。5 分後、メチルアミン 1.36 L (2.369 mol) を 20 分かけて滴加する。懸濁液を室温でさらに 16 時間攪拌する。水 1.3 L および 1 N の HCl 溶液 680 ml を反応混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出する (3 × 1 L)。合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、濾過し、蒸発させる。粗製生成物を酢酸エチル 300 ml に入れ、1 N の HCl 溶液 200 ml で抽出する。25% NH<sub>4</sub>OH 溶液を使用して、水性相を pH 9 に調節し、酢酸エチル (2 × 400 ml) で抽出する。硫酸ナトリウムを使用して有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させる。

収量：93 g (81%) の 2、茶色油状物。

【0651】

c) 50 g (0.293 mol) の上記 2 および 32.6 g (0.293 mol) の 4 - アミノフェノールを DMSO に溶解し、水酸化ナトリウム 29.3 g (0.733 mol) を徐々に加える。次いで、溶液を 100 に一晩加熱する。水酸化ナトリウム 29.3 g (0.733 mol) を加えた後、反応混合物を再び 100 で一晩攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、氷水を加え、混合物をジエチルエーテルで複数回抽出する。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、濾過し、蒸発させる。

収量：36 g (51%) の 3、茶色油状物。

10

20

30

40

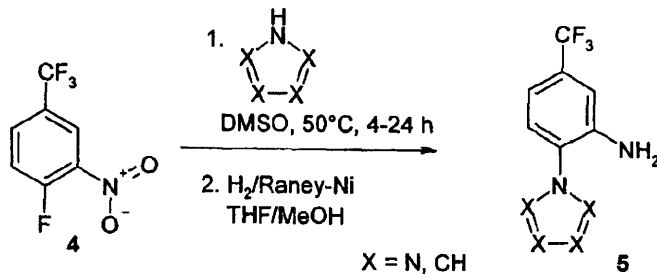
50

【 0 6 5 2 】

i i ) アニリンの合成

【 0 6 5 3 】

【 化 8 7 】



10

【 0 6 5 4 】

4 - フルオロ - 3 - ニトロベンゾトリフルオリドを DMSO ( 1 . 5 m l / m m o l ) に溶解し、個々のアゾール 1 当量で処理し、50 で 4 ~ 2 4 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水 ( 5 ~ 1 0 m l / m m o l ) で処理し、酢酸エチル ( 1 0 ~ 2 0 m l / m m o l ) で 2 回抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させる。残留物は、さらにシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

20

【 0 6 5 5 】

こうして得られたニトロ化合物を、H<sub>2</sub> および炭素上の Pd ( 5 % 、水で加湿 ) を用いて、THF 中室温で、完全な変換が達成されるまで水素化する。濾過により触媒を除去し、メタノールでリンスし、濾液を蒸発乾固させる。得られた残留物は、さらに精製することなく次のステップで使用することができる。

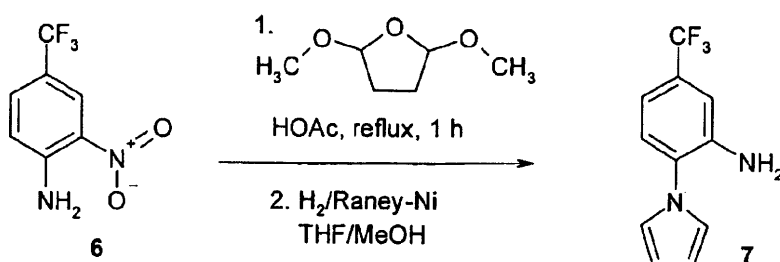
【 0 6 5 6 】

【表 1】

Nr.	R <sup>7</sup> -H	構造	HPLC	HPLC-MS
5a			2.20 (方法A)	229 (M+H)
5b			2.35 (方法A)	229 (M+H)
5c			2.47 (方法A)	229 (M+H)
5d			2.06 (方法A)	228 (M+H)
5e			2.39 (方法B)	228 (M+H)
5f				

【 0 6 5 7 】

【 化 8 8 】



10

20

30

40

50

## 【0658】

4-フルオロ-2-ニトロアニリン6 (1.03 g、5 mmol) を酢酸10 ml に溶解し、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(647 μl、5 mmol) で慎重に処理し、還流のため60分間加熱した。反応混合物を冷却した後、溶媒を減圧下で蒸留により除去する。残留物を酢酸エチル50 ml に入れ、得られた溶液を半濃縮NaHCO<sub>3</sub> 溶液30 ml およびブライン30 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、蒸発乾固させる。

収率：1.12 g、茶色油状物、HPLC：2.85 (方法B)、HPLC-MS：257 (M+H)。

## 【0659】

こうして得られたニトロ化合物を、H<sub>2</sub> および炭素上のPd (5%、水で加湿) を用いて、THF 中室温で、完全な変換が達成されるまで水素化する。濾過により触媒を除去し、メタノールでリンスし、濾液を蒸発乾固させる。

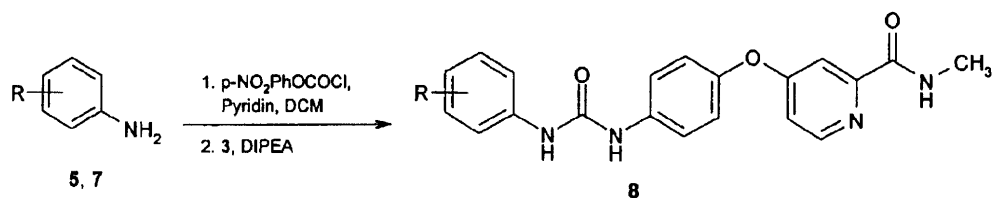
収率：1.0 g、茶色油状物、HPLC：2.81 (方法B)、HPLC-MS：227 (M+H)。

## 【0660】

尿素の合成

## 【0661】

## 【化89】



## 【0662】

200 μmol の個々のアニリン5a~e または上記7 をクロロギ酸 p-ニトロフェニル220 μmol と共にジクロロメタンに溶解し、ピリジン220 μmol で室温にて処理し、20~35分攪拌する。反応終了後、200 μmol の上記3 およびDIPEA 400 μmol を加え、完全な変換が達成されるまで(30分~17時間)、反応混合物を室温で攪拌する。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、順次、1NのNaOHで2回、水で1回、ブラインで1回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。こうして得られた粗製生成物は、下記の態様に従い精製する：

態様A：残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製する

態様B：残留物を分取HPLC (水/アセトニトリル、0.01% HCOOH) により精製する。

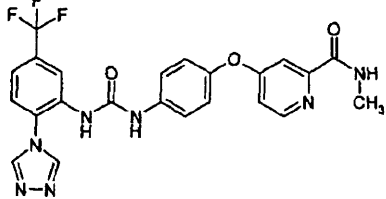
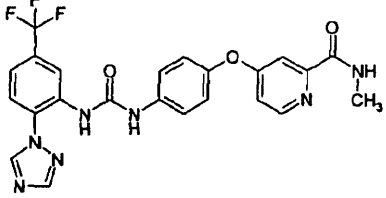
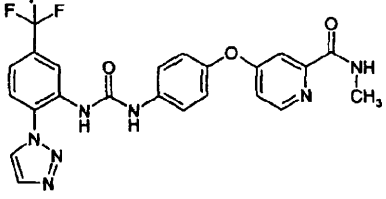
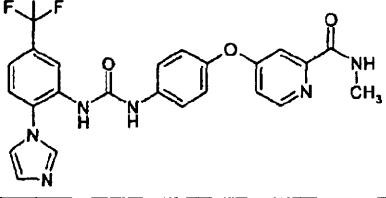
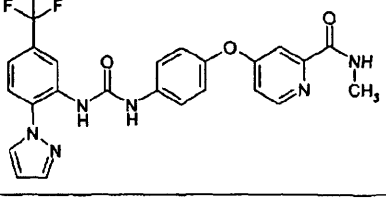
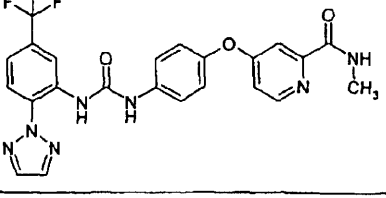
## 【0663】

10

20

30

【表 2】

Nr.	構造	HPLC	HPLC-MS
8a		2.50 (方法A)	498 (M+H)
8b		2.65 (方法A)	498 (M+H)
8c		2.47 (方法A)	498 (M+H)
8d		2.38 (方法A)	497 (M+H)
8e		2.85 (方法B)	497 (M+H)
8f			

10

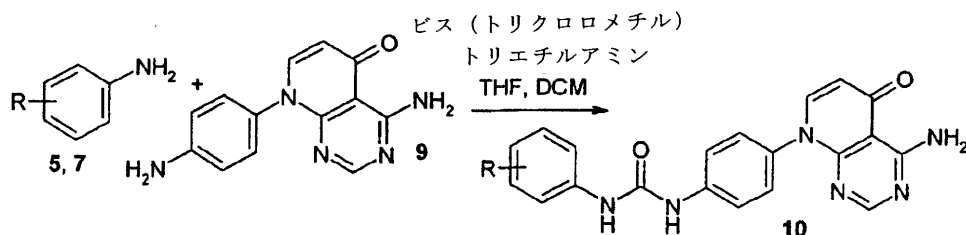
20

30

40

【 0 6 6 4 】

## 【化 9 0】



## 【 0 6 6 5】

10

個々のアニリン 5 a ~ e または上記 7 を THF ( 1 0 ~ 2 0 m l / m m o l ) および 2 . 5 当量の DIPEA に溶解し、0 . 3 3 当量のトリホスゲンの THF 溶液 ( 1 0 ~ 2 0 m l / m m o l アニリン ) に徐々に滴加する。攪拌を - 7 0 で 1 5 分継続し、次いで、上記 9 の THF 溶液 ( 1 0 ~ 2 0 m l / m m o l 、塩を用いる場合、化合物 9 を 1 . 2 5 当量の DIPEA で中和する ) を滴加する。攪拌を - 7 0 で 1 時間継続する。続いて、冷却浴を外し、反応混合物を攪拌しながら、徐々に室温まで加温する。2 0 時間後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび 5 % K H S O <sub>4</sub> 溶液に入れ、5 % の K H S O <sub>4</sub> 溶液および 5 % の N a H C O <sub>3</sub> 溶液で 2 回洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させる。

## 【 0 6 6 6】

20

## 【表 3】

Nr.	構造	HPLC	HPLC-MS
10a		2.65 (方法C)	508 (M+H)

30

## 【 0 6 6 7】

本明細書に記載の保持時間 ( R t ) は、他に記載のない限り、下記の方法により得られる H P L C 保持時間 ( 分 ) である：

## H P L C 法：

方法 A : 流速 : 3 m l / 分 ; 0 . 0 ~ 0 . 5 分 : 9 9 : 1 : ( 水 + 0 . 1 容量 % T F A ) : ( アセトニトリル + 0 . 1 容量 % T F A ) ; 0 . 5 ~ 3 . 5 分 : 9 9 : 1 から 0 : 1 0 0 への勾配 ( 水 + 0 . 1 容量 % T F A ) : ( アセトニトリル + 0 . 1 容量 % T F A ) ; 3 . 5 ~ 4 . 5 分 : アセトニトリル + 0 . 1 容量 % T F A ; カラム : Chromolith SpeedROD RP18e 50 - 4 . 6 ; 波長 : 2 2 0 n m .

## 【 0 6 6 8】

40

方法 B : 流速 : 3 m l / 分 ; 0 . 0 ~ 3 . 5 分 : 9 0 : 1 0 から 0 : 1 0 0 への勾配 ( 水 + 0 . 1 容量 % T F A ) : ( アセトニトリル + 0 . 1 容量 % T F A ) ; 3 . 5 から 4 . 3 分 : アセトニトリル + 0 . 1 容量 % T F A ; カラム : Chromolith SpeedROD RP18e 50 - 4 . 6 ; 波長 : 2 2 0 n m .

## 【 0 6 6 9】

方法 C : 流速 : 2 m l / 分 ; 0 . 0 ~ 3 . 5 分 : 8 0 : 2 0 0 から 0 : 1 0 0 への勾配 ( 水 + 0 . 1 容量 % T F A ) : ( アセトニトリル / 水 9 : 1 + 0 . 1 容量 % T F A ) ; 3 . 5 から 5 分 : アセトニトリル / 水 9 : 1 + 0 . 1 容量 % T F A ; カラム : Chromolith SpeedROD RP18e 50 - 4 . 6 ; 波長 : 2 2 0 n m .

## 【 0 6 7 0】

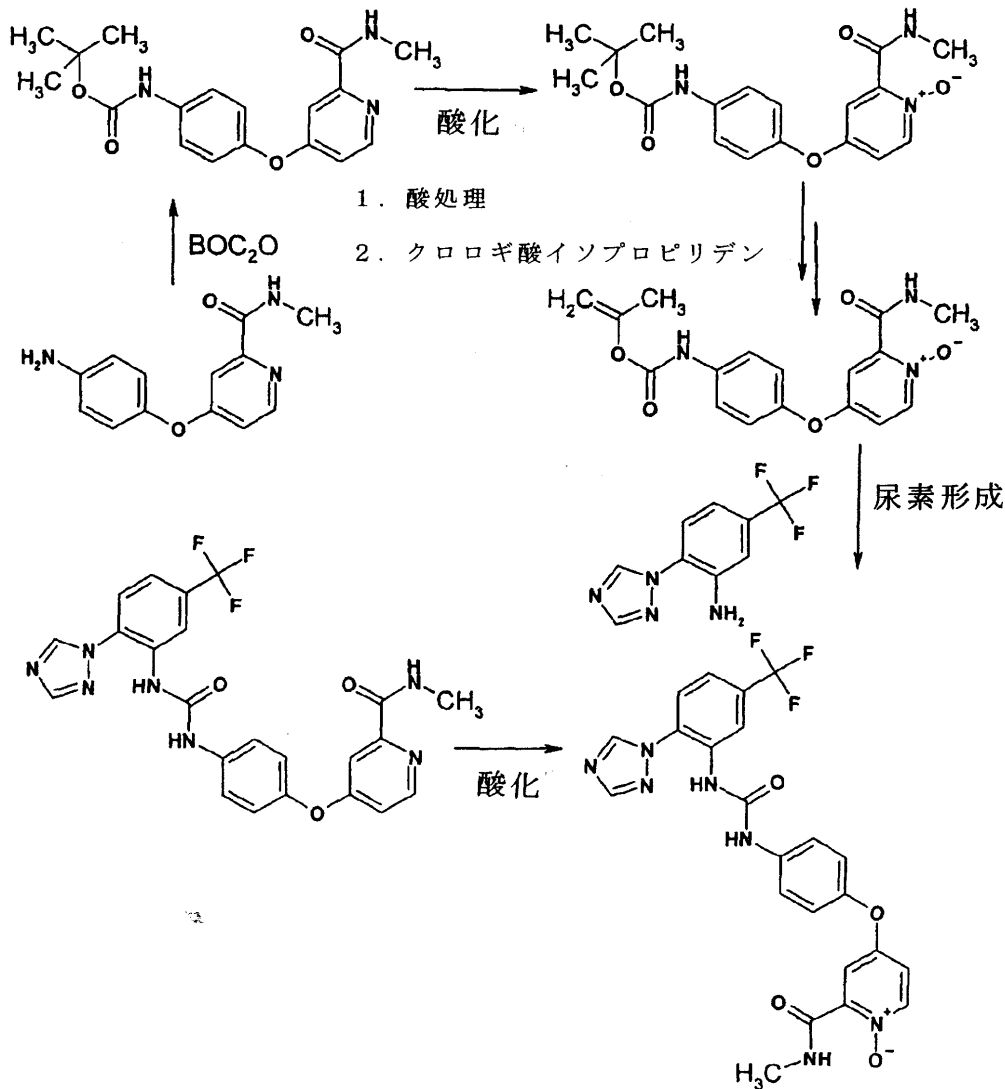
50



N - オキシドの合成 :

【 0 6 7 1 】

【 化 9 1 】



10

20

30

【 0 6 7 2 】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 500 mg を 2.3 当量の 3 - クロロ過安息香酸により  $CH_2Cl_2$  ( 10 ml / g ) および酢酸 ( 4 ml / g ) の溶液中で 7 日間、周囲温度で処理することによって、1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド N - オキシドの合成を行い、ピリジン N - オキシドが得られ、その後、 $CH_2Cl_2$  / メタノールのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。同じ方法を用いて、4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、および本発明によるさらなる各種化合物を製造した。

40

【 0 6 7 3 】

50

あるいは、当業者は、好適な溶媒（例えば酢酸またはギ酸などの酸）中で、 $H_2O_2$ などの他の酸化剤を用いてN-オキシド化を行うことができる。

【0674】

1-オキシ-4-〔4-〔3-〔2-〔1,2,4〕トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル〕-ウレイド〕-フェノキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの代替製造は、THF 500 mlに溶解した4-アミノ-フェノキシ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド 10 gを2当量のジ-tert-ブチルジカーボネート( $BOC_2O$ )と周囲温度で5日間処理することで4-BOC-アミノ-フェノキシ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドを得、これを $CH_2Cl_2$  (10 ml/g)に溶解した2.6当量の3-クロロ過安息香酸(MCPB)を用いて周囲温度で5日間酸化し、1-オキシ-4-BOC-アミノ-フェノキシ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド N-オキシドを得ることにより行うことができる。周囲温度で2時間、4 MのHCl/ジオキサン(12 ml/g)で処理した後に、1-オキシ-4-アミノ-フェノキシ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドを単離することができる。これを触媒量のN-メチルピロリジン(50  $\mu$ l/g)の存在下で45℃にて10日間、THF(20 ml/g)に溶解した1当量の1-オキシ-4-イソプロピリデン-オキシカルボニル-アミノ-フェノキシ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドで処理することにより、対応する尿素と反応させた。

10

【0675】

実施例 8

空気中の酸素に対する安定性

化合物：

4-〔4-〔3-〔2-〔1,2,4〕トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル〕-ウレイド〕-フェノキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド、  
4-〔4-〔3-〔2-〔1,2,3〕トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル〕-ウレイド〕-フェノキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド、525946、  
4-〔4-〔3-〔2-イミダゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル〕-ウレイド〕-フェノキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド、および、  
1-〔4-〔ピリジン-4-イルオキシ〕-フェニル〕-3-〔2-〔1,2,4〕トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル〕-尿素  
をそれぞれ、DMSO/水、または酢酸/水中のいずれかに溶解し、1週間よりも長い期間、空気と攪拌した。N-オキシドの形成は検出されなかった。

20

30

【0676】

化合物は下記の方法により分析した。

【0677】

方法 D)

Chromolith Speed ROD RP-18e 50-46 mmカラム(Merck KGaA製)使用のHPLC/MS。2.4 ml/分における、A:0.1% TFAを含む水、B:0.1% TFAを含む $CH_3CN$ の系が2.6分間に5~100% Bの勾配とする。モニタリングは、220 nmのUVと質量50~1000 g/molの化合物に対するMSサンプリングによる。

40

【0678】

方法 E)

Chromolith Performance RP-18e 100-46 mmカラム(Merck KGaA製)によるHPLC。3 ml/分における、A:0.1% TFAを含む水、B:0.1% TFAを含む $CH_3CN$ /水(90/10(vol))の系が10分間に1~99% Bの勾配とする。モニタリングは215 nmのUVにより実施。

【0679】

ピリジンN-オキシドの生物活性：

50

本発明による N - オキシド化合物の生物活性は、当技術分野で既述のような 1 種または複数の標準キナーゼアッセイ系で試験する。好ましくは、本発明による化合物は、下記のキナーゼアッセイ、またはそれに類似の方法で試験する。

【 0 6 8 0 】

このアッセイでは、 V G F R 2 ( K D R ) による基質ビオチン - ポリ - G l u - T y r ( 4 : 1 ) のリン酸化、または T i e - 2 による基質ポリ - G l u - T y r ( 4 : 1 ) のリン酸化に対する本発明による化合物の阻害作用をそれぞれ試験する。ストレプトアビジンコーティングしたマイクロタイターフラッシュプレート、 V E G F R 2 、またはマイクロタイターフラッシュプレート、 T i e - 2 のウェルにおいて、それぞれ、 A T P y S と少量の放射性  $^{33}\text{P}$  - A T P の存在下でその基質をリン酸化する。リン酸化された基質は、酵素反応中にウェルの壁に結合する。停止試薬を添加することによりリン酸化反応を停止させ、ウェルから液体を除去し、ウェルをリンスする。次いで、ウェルに結合している基質に組み込まれた放射能の量を測定する。この反応は、種々の濃度の化合物の存在下で、また化合物の不在下で実施する。本発明による化合物の阻害作用は、本発明による化合物の不在下での酵素反応で確認された放射能に対する、本発明による化合物の存在下で確認された放射能の比率に基づいて決定する。対応するチロシンキナーゼの触媒部分は、好ましくは G S T 融合タンパク質として発現される。

10

【 0 6 8 1 】

下記の材料および量を用いる：

1 ウェル当たりの最終濃度 ( アッセイ容量 = 1 0 0  $\mu\text{L}$  ) :

20

【 0 6 8 2 】

【表 4】

VEGFR2またはTie-2	10または150	ng/ウェル
VEGFR2に対するビオチン-ポリGlu、Tyr(4:1)	100	ng/ウェル
Tie2に対するポリGlu、Tyr(4:1)	500	ng/ウェル
Hepes /NaOH pH 7,5	50	mM
MgCl <sub>2</sub> x6H <sub>2</sub> O	3	mM
MnCl <sub>2</sub> x4H <sub>2</sub> O	3	mM
オルトバナジウム酸ナトリウム	3	$\mu\text{M}$
DTT	1,85	mM
VEGFR2に対するATPyS(合計)	1	$\mu\text{M}$
Tie2に対するATPyS(合計)	0,1	$\mu\text{M}$
$^{33}\text{P}$ -ATP(ATPySの総量に関与せず)	0,3	$\mu\text{Ci}/\text{ウェル}$
DMSO	1	%
スタウロスポリン標準1(VEGFR2/Tie2)	10/100	nM
スタウロスポリン標準2(VEGFR2/Tie2)	1/10	nM
スタウロスポリン製剤、ブランク	10	$\mu\text{M}$

30

【 0 6 8 3 】

I C 5 0 測定：

被験化合物 1 0 0  $\mu\text{L}$  をウェルにアプライする ( 開始濃度 : 1 0 0 % D M S O 中に 1 E - 3 m o l / L ) ; I C 5 0 値を測定するための希釈は、 1 0 ステップで B i o m e k F X 口ポットで行う ( 濃度範囲は、本アッセイにおいて 1 E - 5 ~ 1 E - 1 0 m o l / L であって、即ち、 1 E - 5 、 1 E - 6 、 3 E - 7 、 1 E - 7 、 3 E - 8 、 1 E - 8 、 3 E - 9 、 1 E - 9 、 3 E - 1 0 、 1 E - 1 0 m o l / L ) 。

40

【 0 6 8 4 】

試験した化合物について、 T I E 2 および / または K D R キナーゼに対する I C 5 0 値は 1  $\mu\text{M}$  未満を示す ( 例えば、表 4 を参照 ) 。

【 0 6 8 5 】

【表 5】

表4:

化合物	MW	Rf	TIE2 [IC50] nM	KDR [IC50] nM
11	M 513.44 M+H~ 514	Rf D)~1.93分 Rf E)~5.64分	52	14
12	M 513.44 M+H~514	Rf D)~1.78 Rf E)~4.51分	30	49
13	M 512.45 M+H ~513	Rf D)~1.67分 Rf E)~4.72分	49	56
14	M 456.39 M+H~457	Rf D)~1.81分 Rf E)~	740	1200

10

## 【0686】

化合物11:

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

化合物12:

1 - オキシ - 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

20

化合物13:

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

化合物14:

1 - [ 4 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素。

## 【0687】

あるいは、本発明による化合物は、好ましくは下記のチロシンキナーゼアッセイ法によって、またはそれに類似の方法で試験する。

30

## 【0688】

対応するチロシンキナーゼの触媒部分はGST融合タンパク質として発現される。このアッセイは、4 で16時間、1ウェル当たりPBS（リン酸緩衝生理食塩水、Gibco製）125 μLに溶解した12.5 μgのポリGlu-Tyr（4:1）ナトリウム塩（Sigma製）をコーティングした白色96ウェルマイクロタイタープレートで行う。コーティング溶液は除去し、PBST（PBS + 0.5% Tween-20）で2回プレートを洗浄する。キナーゼ緩衝液（100 mM HEPES（pH 7.4）、100 mM NaCl）中でキナーゼを希釈し、緩衝液50 μL中20 ngタンパク質で加える。試験化合物の原液をDMSOで調製し、水で5% DMSOの最終濃度に希釈する（作業溶液）。各ウェルに25マイクロリットルの作業溶液を加える。多チャンネルピペットを用いて、25 μLのATP（40 mM MnCl<sub>2</sub>中100 μM）を添加してキナーゼ反応を開始する。ネガティブ対照には、ATPを含まない40 mMのMnCl<sub>2</sub>を加える。90分間室温でプレートをインキュベートする。PBSTでマイクロタイタープレートを3回洗浄する。西洋ワサビペルオキシダーゼ（POD）に結合させた抗ホスチロシン抗体（PY20、Calbiochem製）100マイクロリットルをPBST + 0.1% BSA（ウシ血清アルブミン、Calbiochem製）中に1:5000の希釈で加え、1時間室温でインキュベートする。PBSTでプレートを5回洗浄する。検出にあたって、POD化学発光基質（Roche製）100 μLを加える。オリオン（Orion）ルミネセンスリーダーを用いて、生じた発光を検出する。

40

## 【0689】

50

本明細書に記載の化合物は、好ましくは、本明細書に記載の手順に従い、またはそれに類似の方法で製造することができる。

【0690】

実施例 A：注射バイアル

式 I の活性化合物 100 g およびリン酸水素二ナトリウム 5 g の溶液を、二回蒸留の水 3 L 中で、2 N の塩酸を用いて pH 6.5 に調整し、滅菌濾過し、注射バイアルに分取し、無菌条件下で凍結乾燥させ、無菌密封する。各注射バイアルは活性化合物 5 mg を含有する。

【0691】

実施例 B：坐剤

式 I の活性化合物 20 g の混合物を、大豆レシチン 100 g およびカカオバター 140 g と共に溶解し、型に注ぎ、冷却する。各坐剤は活性化合物 20 mg を含有する。

【0692】

実施例 C：溶剤

式 I の活性化合物 1 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  9.38 g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  28.48 g および塩化ベンズアルコニウム 0.1 g を二回蒸留の水 940 ml に溶解した溶液を調製する。これを pH 6.8 に調整し、1 L にし、放射線により滅菌する。この液剤は点眼剤の形態で使用することができる。

【0693】

実施例 D：軟膏

式 I の活性化合物 500 mg を無菌条件下でワセリン 99.5 g と混合する。

【0694】

実施例 E：錠剤

式 I の活性化合物 1 kg、ラクトース 4 kg、馬鈴薯デンプン 1.2 kg、タルク 0.2 kg およびステアリン酸マグネシウム 0.1 kg の混合物を圧縮して、各錠剤が活性化合物 10 mg を含有するように慣用の方法で錠剤を得る。

【0695】

実施例 F：コーティング錠剤

実施例 E と同様に、錠剤を圧縮し、次いで、スクロース、馬鈴薯デンプン、タルク、トラガカントおよび着色剤を含むコーティング剤を使用して、慣用の方法でコーティングする。

【0696】

実施例 G：カプセル剤

式 I の活性化合物 2 kg を、各カプセルが活性化合物 20 mg を含有するように慣用の方法で硬質ゼラチンカプセルに分取する。

【0697】

実施例 H：アンプル剤

式 I の活性化合物 1 kg を二回蒸留の水 60 L に溶解した溶液を滅菌濾過し、アンプルに分取し、無菌条件下で凍結乾燥させ、無菌密封する。各アンプルは活性化合物 10 mg を含有する。

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/002647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 A61P35/00 A61P37/00 A61P29/00		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/075425 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; BUCHSTALLER HANS-PETER [DE]; BURGENDORF LARS [DE]) 18 August 2005 (2005-08-18) claim 1; examples 80,89	1-31
X	WO 2005/097755 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; HOELZEMANN GUENTER [DE]; CRASSIER HELENE [DE];) 20 October 2005 (2005-10-20) Examples; claim 1	1-31
X	WO 2005/047283 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; HOELZEMANN GUENTER [DE]; CRASSIER HELENE [DE];) 26 May 2005 (2005-05-26) Examples, claim 1	1-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  1 June 2007		Date of mailing of the international search report  12/06/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer  Fritz, Martin

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2007/002647**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 13-29 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 compounds.
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

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2007/002647

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005075425 A	18-08-2005	AR 047585 A1	25-01-2006
		AU 2005211448 A1	18-08-2005
		CA 2554878 A1	18-08-2005
		KR 20060132882 A	22-12-2006
WO 2005097755 A	20-10-2005	AR 048327 A1	19-04-2006
		AU 2005231907 A1	20-10-2005
		CA 2561585 A1	20-10-2005
		CN 1938282 A	28-03-2007
		DE 102004015099 A1	20-10-2005
		EP 1761503 A2	14-03-2007
		KR 20060132965 A	22-12-2006
WO 2005047283 A	26-05-2005	AR 046929 A1	04-01-2006
		AU 2004288727 A1	26-05-2005
		CA 2545558 A1	26-05-2005
		DE 10352979 A1	09-06-2005
		EP 1682548 A1	26-07-2006
		JP 2007510679 T	26-04-2007
		US 2007099910 A1	03-05-2007



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
	A 6 1 K 45/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 ヨンクツィク、 アルフレット

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 5 ダルムシュタット シュエプ アレ 5 7

(72)発明者 ラウテンベルク、 ヴィルフリート

ドイツ連邦共和国 6 4 3 5 4 ラインハイム マグデブルガー シュトラーセ 1 3

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC25 CC41 DD12 EE01

4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37

MA41 MA43 MA44 MA52 MA56 MA60 MA63 MA66 MA67 NA14

ZA15 ZA36 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11

ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZC20 ZC35 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC60 GA07 GA08 MA01 MA04 MA13

MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44

MA52 MA56 MA60 MA63 MA66 MA67 NA14 ZA15 ZA36 ZA59

ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27

ZB33 ZB35 ZC20 ZC35