

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-518892

(P2008-518892A)

(43) 公表日 平成20年6月5日(2008.6.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C07D 401/12	4C050
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C07D 401/14 CSP	4C063
<b>A61K 31/4545 (2006.01)</b>	A61K 31/4545	4C086
<b>A61K 31/541 (2006.01)</b>	A61K 31/541	
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A61K 31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-538357 (P2007-538357)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成17年10月28日 (2005.10.28)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月24日 (2007.4.24)		チエンゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/011708		ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベ
(87) 国際公開番号	W02006/048248		ルリン ミューラーシュトラッセ 178
(87) 国際公開日	平成18年5月11日 (2006.5.11)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	04090418.7		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成16年11月3日 (2004.11.3)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管内皮成長因子 (VEGF) 受容体キナーゼインヒビターとしての新規アントラニルアミドピリジンウレア

(57) 【要約】

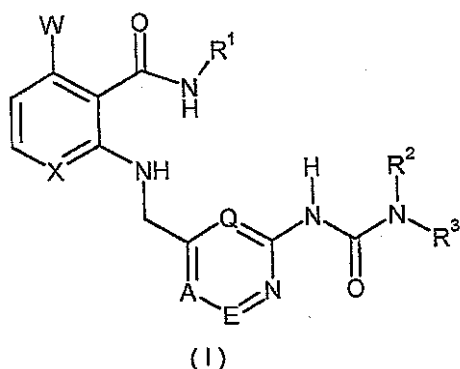
本発明は、VEGF受容体キナーゼインヒビターとしての新規アントラニルアミドピリジンウレア類、それらの生成、及び執拗性脈管形成により誘発される疾病の予防又は処理のためへの医薬剤の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 (1) :

## 【化 1】



10

[式中、Xは、CH又はNであり；

Wは、水素又は弗素であり；

20

A、E及びQは、お互い独立して、CH又はNであり、ここで最大2個の窒素原子のみが環に含まれ；

R<sup>1</sup>は、アリアル又はヘテロアリアルであり、それらはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それらが結合される窒素原子と一緒に、3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基 -OR<sup>5</sup>により置換され得；

30

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリアル又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

40

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリアル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、又は

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る]

で表される化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び

50

塩。

【請求項 2】

XがCHである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Wが水素である請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

A, E及びQがそれぞれCHである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

XがCHであり、Wが水素であり、そしてA, E及びQがそれぞれCHである請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 6】

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 又は -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1 又は複数の位置で任意に置換されたヘテロアリアルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得る、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 又は -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1 又は複数の位置で置換されたヘテロアリアルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得る、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

【請求項 8】

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 又は -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1 又は複数の位置で任意に置換され得る、キノリニル、イソキノリニル又はインダゾリルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得る、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、特に弗素、塩素、臭素、又はヨウ素原子、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 又は -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1 又は複数の位置で置換された、キノリニル、イソキノリニル又はインダゾリルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得る、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

30

【請求項 10】

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルにより置換されたインダゾリルである請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R<sup>1</sup>が、2 - メチル - インダゾリル又は 1 - メチル - インダゾリルである請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 12】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらはヘテロ原子を含まないか、又は少なくとも 1 つの追加のヘテロ原子を含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1 又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基 -OR<sup>5</sup>により置換され得る、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

50

R<sup>4</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルである請求項1~12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項14】

R<sup>4</sup>が-CH<sub>3</sub>である請求項1~12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項15】

R<sup>5</sup>が-CH<sub>3</sub>又は水素である請求項1~14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項16】

R<sup>5</sup>が水素である請求項1~14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項17】

R<sup>6</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>である請求項1~16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項18】

R<sup>6</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルである請求項1~16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>6</sup>が-CH<sub>3</sub>である請求項1~16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項20】

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-COR<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルである請求項1~19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項21】

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素又は-CH<sub>3</sub>である請求項1~19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項22】

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A、E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、アリール又はヘテロアリールであり、それらはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、3~8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4~7員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基-OR<sup>5</sup>により置換され得；

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、又は

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3~8員のシクロアルキル環、好ましくは4~7員のシクロアルキル環、より好ましくは5~6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、請求項1記載の化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体

10

20

30

40

50

、互変異体及び塩。

【請求項 2 3】

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A, E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換されたヘテロアリアルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒に、3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基 -OR<sup>5</sup>により置換され得；

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアルであり；

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリアル又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリアル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、又は

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る請求項1記載の化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩。

【請求項 2 4】

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A, E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、キノリニル、イソキノリニル又はインダゾリルあり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒に、3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基 -OR<sup>5</sup>により置換され得；

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアルであり；

；

10

20

30

40

50

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリーール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリーール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、又は

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、請求項1記載の化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩。

10

【請求項25】

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A、E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換された、キノリニル、イソキノリニル又はデインダゾリルあり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

20

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基 -OR<sup>5</sup>により置換され得；

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり

30

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリーール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリーール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、又は

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る請求項1記載の化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩。

40

【請求項26】

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A、E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコ

50

キシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得るインダゾリルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒に、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基-OR<sup>5</sup>により置換され得；

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり

10

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、又は

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、請求項1記載の化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩。

20

#### 【請求項27】

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A、E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルにより置換されたインダゾリルであり；

30

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒に、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた基-OR<sup>5</sup>により置換され得；

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルであり；

R<sup>5</sup>が、水素であり；

R<sup>6</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルである、請求項1記載の化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩。

40

#### 【請求項28】

4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

1-オキソチオモルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

50

- 1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 { 4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 { 4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボン酸 { 4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(7-メトキシ-イソキノリン-3-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- 3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(イソキノリン-3-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、
- モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(3,6-ジフルオロ-キノリン-2-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、及び
- モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(3-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-2-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩から成る群から選択される、請求項1記載の化合物。
- 【請求項29】  
少なくとも1つの請求項1~28のいずれか1項記載の一般式(1)の化合物を含んで成る医薬剤。
- 【請求項30】  
少なくとも1つの請求項1~28のいずれか1項記載の一般式(1)の化合物及び少なくとも1つの医薬的に許容できるキャリアーを含んで成る医薬剤。
- 【請求項31】  
執拗性脈管形成に関連する疾病、及び/又は過度のリンパ管形成に関連する疾病の予防又は治療への使用のための請求項29又は30記載の医薬剤。
- 【請求項32】  
腫瘍又は転移性増殖；乾癬；カポジ肉腫；、再狭窄、例えばステント誘発性再狭窄；クローン病；ホジキン病；白血病；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、血管線維腫；子宮内膜症；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変；糸球体間質性細胞増殖疾患；動脈硬化；神経組織へ



の外傷、及びバルーンカテーテルの処置後の再閉塞の阻害のための；血管補綴、又は血管開放を維持するための機械装置が、癒痕のない治療の維持のための免疫抑制剤として使用された後；老年性角化症；接触性皮膚炎；及び喘息の予防又は治療への使用のための請求項29又は30記載の医薬剤。

【請求項33】

リンパ管形成のVEGF受容体キナーゼ3 - インヒビターとしての使用のための請求項29又は30記載の医薬剤。

【請求項34】

ヒト又は動物体の治療のための方法への使用のための請求項1～28のいずれか1項記載の式(1)の化合物。

10

【請求項35】

脈管形成及び/又はリンパ管形成及び/又はVEGF受容体キナーゼの阻害が有益である疾病の予防又は治療のための医薬生成物の調製のための請求項1～28のいずれか1項記載の式(1)の化合物。

【請求項36】

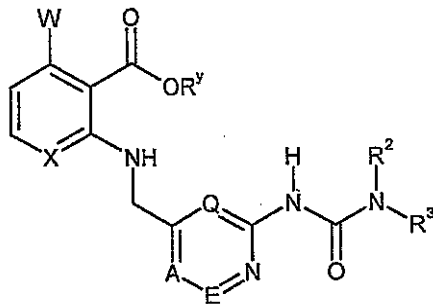
チロシンキナーゼVEGFR - 1及びVEGFR - 2のインヒビターとしての使用のための請求項1～28のいずれか1項記載の式(1)の化合物。

【請求項37】

式(1)の化合物の調製のための中間体としての、下記一般式(III)：

【化2】

20



(III).

30

[式中、A, E, Q, W, X, R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、式(1)において定義された通りであり、そしてR<sup>y</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルである]で表される化合物。

【請求項38】

R<sup>y</sup>がH又はC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルである請求項37記載の化合物。

【請求項39】

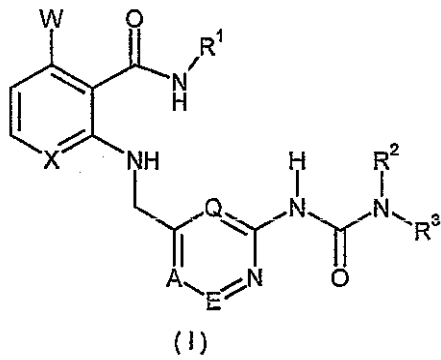
式(1)の化合物の調製のための中間体としての請求項37又は38記載の化合物の使用。

40

【請求項40】

下記式(1)：

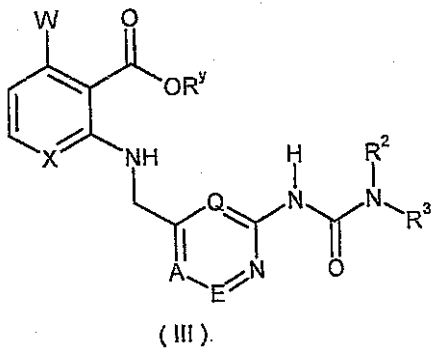
## 【化 3】



10

[式中、すべての置換基は請求項 1 に記載される通りである]で表される化合物の調製方法であって、下記式 (III) :

## 【化 4】



20

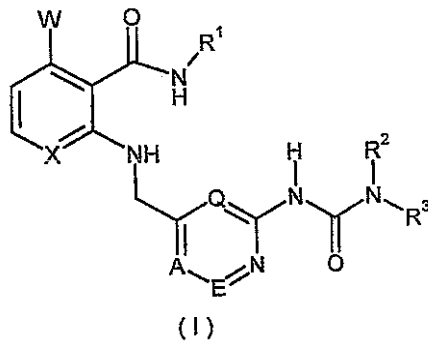
30

[式中、すべての置換基は請求項37又は38に記載される通りである]で表される化合物と、式 $R^1NH_2$  (式中、 $R^1$ は請求項 1 に記載される通りである) で表されるアミンとを反応せしめることを含んで成る方法。

## 【請求項 4 1】

下記式 (I) :

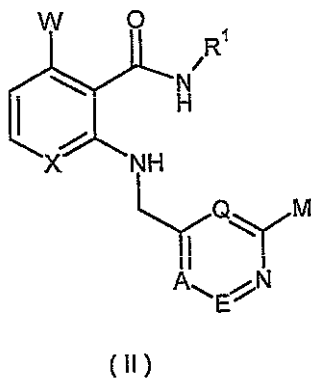
## 【化5】



10

[式中、すべての置換基は請求項1に記載される通りである]  
で表される化合物の調製方法であって、下記式(II)：

## 【化6】



20

30

[式中、A、E、Q、W、X及びR<sup>1</sup>は請求項1に記載される通りであり、そしてMはハロゲンを表す]で表される化合物を、

(i) まず、アミンに転換し、そして続いて、式ClCONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1記載の通りである) で表される塩化カルバモイルとの反応により、式(I)の化合物に転換し；あるいは、

(ii) 式H<sub>2</sub>NCONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1記載の通りである) で表される化合物と反応させ；あるいは、

(iii) まず、アミンに転換し、次に、まず式ClCO<sub>2</sub>Phの化合物と反応せしめ、そして次に、式HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1記載の通りである) で表される化合物と反応せしめることにより、式(I)の化合物に転換する方法。

## 【請求項42】

前記式(II)の化合物が、式H<sub>2</sub>NCONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1記載の通りである) で表される化合物と反応せしめられる請求項41記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、VEGF受容体キナーゼインヒビターとしての新規アントラニルアミドピリジン

50

ウレア類、それらの生成、及び執拗性脈管形成により誘発される疾病の予防又は治療のためへの医薬剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

次の多くの疾病は、執拗性脈管形成に関連することが知られている：腫瘍又は転移性増殖；乾癬；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、子宮内膜症、血管線維腫；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変；糸球体間質性細胞増殖疾患及び動脈硬化。

【0003】

リンパ管形成は、腫瘍増殖及び転移を付随する工程である。それは、リンパ性浮腫、リンパ管拡張症、リンパ管腫、及びリンパ管肉腫、及びリンパ管が肺において慢性的に過剰発現される喘息急性疾病において卓越している。

執拗な脈管形成は、VEGF因子により、その受容体を通して誘発される。VEGFがこの作用を発揮するためには、VEGFが受容体に結合し、そしてチロシンリン酸化が誘発される必要がある。

【0004】

VEGF受容体（VEGF = 血管内皮成長因子）の直接的又は間接的阻害が、そのような疾病及び他のVEGF - 誘発された病理学的脈管形成及び血管透過性状態、例えば腫瘍脈管形成を処理するために使用され得る。例えば、腫瘍の増殖は、VEGFに対する可溶性受容体及び抗体により阻害され得ることは知られており、例えば後者は、その処理範例がヒト癌療法に導入されているAvastin（商標）である。

【0005】

乾癬；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、血管線維腫；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変、糸球体間質性細胞増殖疾患、動脈硬化、神経組織の外傷の処理のために、及び血管補綴におけるバルーンカテーテルの処置の後、又は血管開放を維持するための機械装置、例えばステントの使用の後、血管の再開塞の阻害のために効果的なアントラニル酸アミドが、WO 00/27820号に報告されている。

【0006】

腫瘍又は転移性増殖；乾癬；カポジ肉腫；、再狭窄、例えばステント誘発性再狭窄；子宮内膜症；クローン病；ホジキン病；白血病；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、血管線維腫；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変；糸球体間質性細胞増殖疾患；動脈硬化；神経組織への外傷、及びバルーンカテーテルの処置後の再開塞の阻害のための；血管補綴、又は血管開放を維持するための機械装置が、瘢痕のない治療の維持のための免疫抑制剤として使用された後；老年性角化症；接触性皮膚炎の処理において効果的であるアントラニル酸アミドはまた、WO04/13102号に報告されている。

【0007】

しかしながら、広範囲の指標においてできるだけ効果的である化合物を生成することが所望される。VEGF介在性シグナルトランスダクションの一定の遮断が、執拗性脈管形成及びリンパ管形成を低めるために所望される。長期処理のための適切な化合物は、薬剤 - 薬剤相互作用能力をほとんどか又はまったく示すべきではない。チトクロームP450イソ酵素は、医薬剤の分解において中枢の役割を演じる。問題は、患者が異なった相対的量のイソ酵素を発現する事実により複雑化される。それらのイソ酵素の阻害は、特に多疾患性患者（複数の疾患状態を有する患者）の場合、所望しない医薬剤相互作用をもたらす。例えば、親剤の代謝を担当するチトクロームP450イソ酵素の阻害は、毒性の全身性濃縮を導く。さらなる問題が、他の薬剤との組合せ治療に存在し、ここで補薬剤の代謝を担当するチト

10

20

30

40

50

クロームP450イソ酵素の阻害がその補薬剤の毒性の全身性濃縮を導く。これは特に、癌治療の場合、同時投与される細胞静止剤についての事例である。

【0008】

従って、下記のような一般式(1)の化合物が、より好都合な生理化学的及び/又は薬物動力学性質を有し、そして例えばチロシンリン酸化を妨げるか、又は執拗性脈管形成及び従って腫瘍の増殖及び成長を停止することが現在、驚くべきことには、見出されており、ここでそれらは、特にVEGF受容体キナーゼの有能な阻害、及び薬剤-薬剤相互作用についての低められた能力、特にチトクロームP450イソ酵素2C9及び2C19の低められた阻害により区別される。

【発明の開示】

10

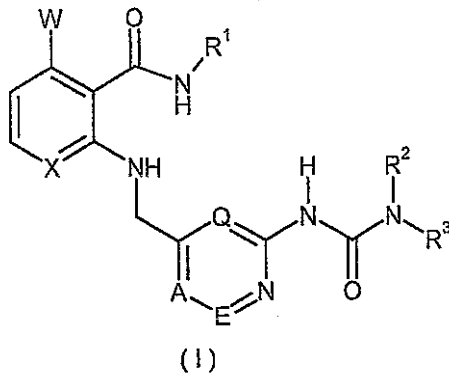
【0009】

従って、式(1)の化合物は、例えば脈管形成及び/又はVEGF受容体キナーゼの阻害が有益である疾病の処理又は予防のために適切である。

【0010】

本発明の次の観点においては、下記式(1)：

【化1】



20

30

【0011】

[式中、Xは、CH又はNであり；

Wは、水素又は弗素であり、好ましくは水素であり；

A、E及びQは、お互い独立して、CH又はNであり、ここで最大2個の窒素原子のみが環に含まれ；好ましくは、A、E及びQは、それぞれCHであり；

【0012】

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得るアリール又はヘテロアリールであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換されたヘテロアリールであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；より好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換されたヘテロアリールであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；さらにより好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>

40

50

-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、キノリニル、イソキノリニル、又はインダゾリルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；さらにより好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換された、キノリニル、イソキノリニル、又はインダゾリルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；さらに特に好ましくは、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルにより置換されたインダゾリル、特に2-メチル-インダゾリル及び1-メチルインダゾリルであり；

【0013】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、たとえば窒素、酸素又は硫黄を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた、基-OR<sup>5</sup>により置換され得；より好ましくは、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、たとえば窒素、酸素又歯硫黄を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた、基-OR<sup>5</sup>により置換され得；

【0014】

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルアリール又はヘテロアリールであり；好ましくは、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルであり；より好ましくは、-CH<sub>3</sub>であり；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル；好ましくは、-CH<sub>3</sub>又は水素；より好ましくは、水素であり；

R<sup>6</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；より好ましくは、-CH<sub>3</sub>であり；

【0015】

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得；又はR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得；より好ましくは、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はお互い独立して、水素、-COR<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルであり；より好ましくは、水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルであり；より好ましくは、水素又は-CH<sub>3</sub>である]

で表されるアントラニルアミドピリジンウレア、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩が提供される。

【0016】

本発明の第2の観点においては、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩を含んで成る医薬剤が提供される。

本発明の第3の観点においては、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩、及び少なくとも1つの医薬的に許容

10

20

30

40

50

できるキャリアー、希釈剤又は賦形剤を含んで成る医薬剤が提供される。

【0017】

本発明の第4の観点においては、執拗性脈管形成に関連する疾病、及び/又は過度のリンパ管形成に関連する疾病の予防又は処理への使用のための、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩を含んで成る医薬剤が提供される。

【0018】

本発明の第5の観点においては、腫瘍又は転移性増殖；乾癬；カボジ肉腫；、再狭窄、例えばステント誘発性再狭窄；クローン病；ホジキン病；白血病；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、血管線維腫；子宮内膜症；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変；糸球体間質性細胞増殖疾患；動脈硬化；神経組織への外傷、及びパルーンカテーテルの処置後の再閉塞の阻害のための；血管補綴、又は血管開放を維持するための機械装置が、瘢痕のない治療の維持のための免疫抑制剤として使用された後；老年性角化症；接触性皮膚炎；及び喘息の予防又は処理への使用のための、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩を含んで成る医薬剤が提供される。

【0019】

本発明の第6の観点においては、リンパ管形成のVEGF受容体キナーゼ3 - インヒビターとしての使用のための、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩を含んで成る医薬剤が提供される。

本発明の第7の観点においては、ヒト又は動物体の処理のための方法への使用のための、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩を含んで成る医薬剤が提供される。

【0020】

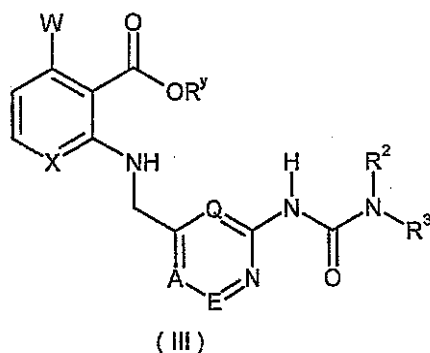
本発明の第8の観点においては、脈管形成及び/又はリンパ管形成及び/又はVEGF受容体キナーゼの阻害が有益である疾病の予防又は処理のための医薬生成物の調製のための、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩を含んで成る医薬剤が提供される。

本発明の第9の観点においては、チロシンキナーゼVEGFR - 1及びVEGFR - 2のインヒビターとしての使用のための、少なくとも1つの式(1)の化合物、又はその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩を含んで成る医薬剤が提供される。

【0021】

本発明の第10の観点においては、式(1)の化合物の調製のための中間体としての、下記一般式(III)：

【化2】



(III)

## 【 0 0 2 2 】

[式中、A, E, Q, W, X, R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、式(1)において定義された通りであり、そしてR<sup>y</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルである]で表される化合物が提供される。好ましくは、R<sup>y</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルであり、Wは水素であり、そしてXはCHであり；より好ましくは、R<sup>y</sup>はH又は-CH<sub>3</sub>であり、Wは水素であり、そしてXはCHである。

本発明の第11の観点においては、式(1)の化合物の調製のために中間体としての一般式(III) (式中、A, E, Q, W, X, R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、式(1)において定義された通りであり、そしてR<sup>y</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルである)の化合物の使用が提供される。

## 【 0 0 2 3 】

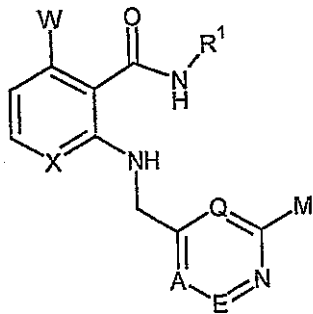
本発明の第12の観点においては、式(III) (式中、A, E, Q, W, X, R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、請求項1に記載される通りであり、そしてR<sup>y</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルである)の化合物が、式R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> (式中、R<sup>1</sup>は請求項1に記載される通りである)のアミンと反応せしめられる、式I (式中、すべての置換基は、請求項1に記載される通りである)の化合物の調製方法が提供される。

10

## 【 0 0 2 4 】

本発明の第13の観点においては、式(1) (式中、すべての置換基は請求項1に記載される通りである)の化合物の調製方法が提供され、ここで下記式(II)：

## 【化3】



(II)

20

## 【 0 0 2 5 】

[式中、A, E, Q, W, X及びR<sup>1</sup>は請求項1に記載される通りであり、そしてMはハロゲンを表す]で表される化合物を、

(i) まず、アミンに転換し、そして続いて、式ClCONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1記載の通りである)で表される塩化カルバモイルとの反応により、式(1)の化合物に転換させ；あるいは、

## 【 0 0 2 6 】

(ii) 式H<sub>2</sub>NCONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1記載の通りである)で表される化合物と反応され；あるいは、

40

(iii) まず、アミンに転換され、次に、まず式ClCO<sub>2</sub>Phの化合物と反応せしめ、そして次に、式HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1記載の通りである)で表される化合物と反応せしめることにより、式(1)の化合物に転換される。好ましくは、式(1)の化合物は、(ii)工程を用いて調製される。

## 【 0 0 2 7 】

本明細書において使用される場合、用語“アルキル”とは、個々の場合、置換された又は置換されていない直鎖又は枝分れ鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル又はドデシルとして定義される。

50



## 【 0 0 2 8 】

本明細書において使用される場合、用語“アルコキシ”とは、個々の場合、直鎖又は枝分れ鎖のアルコキシ基、例えばメチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert - ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ又はドデシルオキシとして定義される。

## 【 0 0 2 9 】

本明細書において使用される場合、用語“シクロアルキル”とは、単環式アルキル環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル又はシクロデシルとして、及び又は、二環式又は三環式環、例えばアダマンタニルとして定義される。シクロアルキル基はまた、ヘテロシクロアルキル環が形成されるよう、1又は複数のヘテロ原子、例えば酸素、硫黄及び/又は窒素を含むことができる。

10

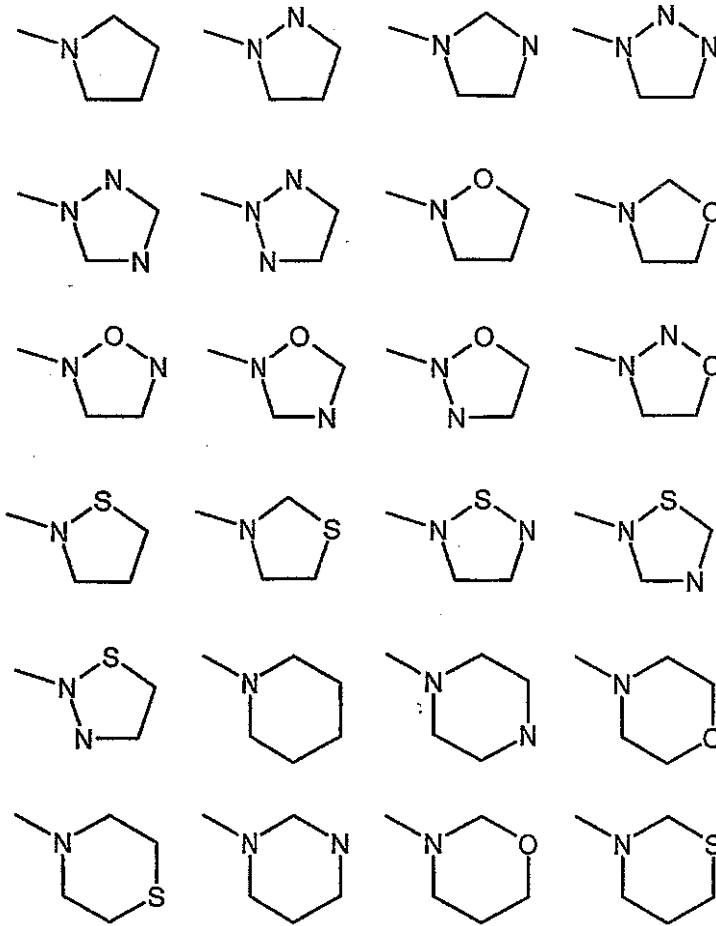
## 【 0 0 3 0 】

本明細書において使用される場合、用語“ヘテロシクロアルキル”とは、本明細書を通して使用される場合、例えば“それらが結合される窒素原子と一緒に、 $R^2$ 及び $R^3$ が3～8員のヘテロシクロアルキル環を形成する”ことの定義に使用される場合、少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば酸素、硫黄及び/又は窒素を任意には含む、窒素原子含有単環式アルキル環として定義され、ここで前記窒素原子は分子の残りにヘテロシクロアルキル環を連結することが理解される。3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環が好ましい。5又は6員のヘテロシクロアルキル環がさらにより好ましい。例えば、ヘテロシクロアルキル環、例えば、次の列挙から選択された1つの環が言及される：

20

## 【 0 0 3 1 】

## 【化4】



10

20

30

## 【0032】

上記構造体のいずれかが少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄を含むことは理解されている。

## 【0033】

特に、次のヘテロシクロアルキル環が言及され得る：テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン及びチオモルホリン。ヘテロシクロアルキル環はハロゲン、シアノ、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $=O$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-COR^6$ 、又は $-CO_2R^6$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $C_1$ - $C_{12}$ アルキルは任意にはまた、基 $-OR^5$ により置換され得る。上記ヘテロシクロアルキル環のいずれか上の置換は、ヘテロシクロアルキル環の炭素原子のいずれか1つ、及び/又はヘテロシクロアルキル環のヘテロ原子のいずれか1つ上で生じることが理解されている。好ましくは、ヘテロシクロアルキル環は、1又は2つの位置で置換される。

40

## 【0034】

本明細書において使用される場合、用語“シクロアルケニル”とは、個々の場合、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロネニル又はシクロデシニルとして定義され、ここで結合が二重結合及び単結合の両者に対して実施される。

## 【0035】

本明細書における使用される場合、用語“ハロゲン”とは、個々の場合、弗素、塩素、

50

臭素又はヨウ素として定義され、弗素が式(1)の化合物のために好ましく、そして塩素及び臭素が式(11)の化合物における置換基Mとして好ましい。

本明細書において使用される場合、用語“ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル”とは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基として定義され、ここでいくつかの又はすべての水素原子はハロゲン原子により置換され、好ましくは1又は複数のフルオロ原子により置換される。基CF<sub>3</sub>が好ましい。

【0036】

本明細書において使用される場合、用語“アルケニル”とは、個々の場合、2～6個、好ましくは2～4個の炭素原子を含む、直鎖又は枝分れのアルケニル基として定義される。例えば、次の基が言及される：ビニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、ブト-エン-1-イル、ブト-1-エン-2-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-2-イル、2-メチル-プロブ-2-エン-1-イル、2-メチル-プロブ-1-エン-1-イル、ブト-1-エン-3-イル、ブト-3-エン-1-イル、及びアリル。

10

【0037】

本明細書において使用される場合、用語“アリアル”とは、個々の場合、3～12個の炭素原子、好ましくは6～12個の炭素原子を有する基、例えばシクロプロペニル、シクロペンタジエニル、フェニル、トロピル、シクロオクタジエニル、インデニル、ナフチル、アズレニル、ピフェニル、フルオレニル、アントラセニル、等として定義され、フェニルが好ましい。

20

【0038】

本明細書において使用される場合、用語“C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>”とは、本明細書を通して使用される場合、例えば“C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル”及び“C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルコキシ”の定義においては、1～12個の有限数の炭素原子、すなわち1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11又は12個の炭素原子を有するアルキル又はアルコキシ基を意味するものとして理解されるべきである。前記用語“C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>; 好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>。

30

【0039】

同様に、本明細書において使用される場合、用語“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”とは、本明細書を通して使用される場合、例えば“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル”の定義においては、2～6個の有限数の炭素原子、すなわち2, 3, 4, 5又は6個の炭素原子を有するアルケニル基を意味するものとして理解されるべきである。前記用語“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、好ましくはC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>。

【0040】

さらに、本明細書において使用される場合、用語“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”とは、本明細書を通して使用される場合、例えば“ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル”の定義においては、1～6個の有限数の炭素原子、すなわち1, 2, 3, 4, 5又は6個の炭素原子を有するハロアルキル基を意味するものとして理解されるべきである。前記用語“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>。

40

【0041】

本明細書において使用される場合、個々の場合に定義されるような用語“ヘテロアリアル”とは、同一であるか又は異なってもよく、3～16の環原子、好ましくは5又は6の原子、あるいは9又は10の原子を含む、少なくとも1つのヘテロ原子(例えば、酸素、窒素または硫黄)を、環に含み、そして単環式、二環式又は三環式であり得、そしてさらに個々の場合、ベンゾ縮合され得る、芳香族環系である。好ましくは、次のものから選択

50

される：チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、等、及びそれらのベンゾ誘導体、例えばベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、等；又はピリジル、ピラダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、等、及びそれらのベンゾ誘導体、例えばキノリニル、イソキノリニル、等；又はアゾシニル、インドリジニル、プリニル、等、及びそれらのベンゾ誘導体；又はシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチピリジニル、プテリジニル、カルバゾイル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサンテニル、又はオキセピニル、等。より好ましくは、ヘテロアリアルは、キノリニル、イソキノリニル又はインダゾリルから選択される。さらにより好ましくは、ヘテロアリアルはインダゾリルである。

10

## 【0042】

本明細書において使用される場合、用語“ $C_1-C_3$ -ジアルキルケタール”とは、2つの $C_1-C_3$ -アルコキシ基が、好ましくはそれらの酸素原子を通して、同じ炭素原子に結合される場合、形成される。好ましくは、 $C_1-C_3$ -アルコキシ基は、 $-OCH_3$ である。

## 【0043】

本明細書において使用される場合、用語“ $C_1-C_3$ -環状ケタール”とは、 $C_1-C_3$ -ジオキシアルキル基、例えばエタン-1,2-ジオキシ又はプロパン-1,3-ジオキシが同じ炭素原子に酸素原子を通して結合される場合に形成される5~6員の環として定義される。 $C_1-C_3$ -環状ケタールの例は、1,3-ジオキサラン又は1,3-ジオキサン環である。好ましくは、 $C_1-C_3$ -環状ケタールは、1,3-ジオキサラン環が形成されるような $-O(CH_2)_2O-$ である。

20

## 【0044】

アリアル基及びヘテロアリアル基は個々の場合、アリアル又はヘテロアリアルであり、それらはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_{12}$ -アルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_1-C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル、 $=O$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SOR^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 又は $-NR^7R^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $C_1-C_{12}$ -アルキルは、 $-NR^7R^8$ により置換され得る。アリアル基及びヘテロアリアル基上の置換は、基の炭素原子のいずれか1つ、及び/又はヘテロ原子のいずれか1つの上で生じることが理解されている。好ましくは、アリアル基及びヘテロアリアル基は、1又は複数の位置で置換される。

30

## 【0045】

酸基が含まれる場合、有機及び無機塩基の生理学的に適合する塩、例えば容易に溶解できるアルカリ塩及びアルカリ土類塩、並びにN-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リシン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノ-メタン、アミノプロパンジオール、Sovak塩基及び1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールが、塩として適切である。

塩基性基が含まれる場合、有機及び無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、琥珀酸、フマル酸の生理学的に適合する塩が適切である。

40

## 【0046】

本発明の一般式(1)の化合物はまた、可能な互異性形を含み、そしてE-異性体又はZ-異性体、又は1又は複数の立体中心が存在する場合、ラセミ体及び/又は鏡像異性体、及び/又はジアステレオマーを含んで成る。従って、単一の立体中心を有する分子は、鏡像異性体(R,S)の混合物であり得るか、又は単一の(R)又は(S)鏡像異性体であり得る。1つよりも多くの立体中心を有する分子は、ジアステレオマーの混合物であり得るか、又は単一のジアステレオマーであり得、ここでジアステレオマーはまた、鏡像異性体又は単一の鏡像異性体の混合物としても存在することができる。

## 【0047】

50

本発明の1つの態様は、XがCHである式(1)の化合物である。

1つの態様においては、Wは水素である。

1つの態様においては、A、E及びQはそれぞれCHである。

1つの態様においては、XはCHであり、Wは水素であり、そしてA、E及びQはそれぞれHである。

【0048】

1つの態様においては、アリール又はヘテロアリールであり、それらはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_{12}$ -アルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_1-C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル、=O、 $-SO_2R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SOR^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$  又は  $-NR^7R^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $C_1-C_{12}$ -アルキルは、 $-NR^7R^8$ により置換され得る。 10

【0049】

もう1つの態様においては、 $R^1$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_{12}$ -アルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_1-C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル、=O、 $-SO_2R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SOR^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$  又は  $-NR^7R^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換されたヘテロアリールであり、ここで $C_1-C_{12}$ -アルキルは、 $-NR^7R^8$ により置換され得る。好ましい態様においては、 $R^1$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_{12}$ -アルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_1-C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル、=O、 $-SO_2R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SOR^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$  又は  $-NR^7R^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換されたヘテロアリールであり、ここで $C_1-C_{12}$ -アルキルは、 $-NR^7R^8$ により置換され得る。 20

【0050】

より好ましい態様においては、 $R^1$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_{12}$ -アルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_1-C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル、=O、 $-SO_2R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SOR^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$  又は  $-NR^7R^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、キノリニル、イソキノリニル又はインダゾリルであり、ここで $C_1-C_{12}$ -アルキルは、 $-NR^7R^8$ により置換され得る。さらにより好ましい態様においては、 $R^1$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_{12}$ -アルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_1-C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル、=O、 $-SO_2R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SOR^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$  又は  $-NR^7R^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換された、キノリニル、イソキノリニル又はインダゾリルであり、ここで $C_1-C_{12}$ -アルキルは、 $-NR^7R^8$ により置換され得る。さらにより特定の好ましい態様においては、 $R^1$ は、 $C_1-C_{12}$ -アルキルにより置換されたインダゾリルであり、特に $R^1$ は2-メチル-インダゾリル又は1-メチルインダゾリルである。 30

【0051】

1つの態様においては、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それらが結合される窒素原子と一緒に、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらはヘテロ原子を含まないか、又は少なくとも1つの追加のヘテロ原子を含み、そしてハロゲン、シアノ、 $C_1-C_{12}$ -アルキル、 $C_1-C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_1-C_3$ -アルキルケタール、 $C_1-C_3$ -環状ケタール、=O、 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-COR^6$ 、又は $-CO_2R^6$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $C_1-C_{12}$ アルキルはまた、基 $-OR^5$ により置換され得る。 40

【0052】

1つの態様においては、 $R^4$ は $C_1-C_{12}$ -アルキルである。好ましい態様においては、 $R^4$ は $-CH_3$ である。

1つの態様においては、 $R^5$ は $-CH_3$ 又は水素である。好ましい態様においては、 $R^5$ は水素である。

【0053】

1つの態様においては、 $R^6$ は $C_1-C_{12}$ -アルキル又は $-NR^7R^8$ である。好ましい態様においては、 $R^6$ は $C_1-C_{12}$ -アルキルである。より好ましい態様においては、 $R^6$ は $-CH_3$ である。 50

1つの態様においては、 $R^7$ 及び $R^8$ が、お互い独立して、水素、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 又は $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキルである。好ましい態様においては、 $R^7$ 及び $R^8$ が、お互い独立して、水素又は $-\text{CH}_3$ である。

【0054】

1つの態様においては、

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A, E及びQが、それぞれCHであり；

$R^1$ が、アリール又はヘテロアリールであり、それらはハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^4$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 又は $-\text{NR}^7\text{R}^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキルは、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ により置換され得；

【0055】

$R^2$ 及び $R^3$ が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -ジアルキルケタール、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -環状ケタール、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、又は $-\text{CO}_2\text{R}^6$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキルはまた、基 $-\text{OR}^5$ により置換され得；

【0056】

$R^4$ が、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

；

$R^5$ が、水素、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -シクロアルキル又はハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキルであり；

$R^6$ が、水素、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -シクロアルキル、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、アリール又は $-\text{NR}^7\text{R}^8$ であり；

【0057】

$R^7$ 及び $R^8$ が、お互い独立して、水素、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、アリール、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル又は $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルコキシであり、ここで $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキルは、 $-\text{OR}^5$ 又は $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ により任意に置換され得、あるいは

$R^7$ 及び $R^8$ がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^6$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩である。

【0058】

好ましい態様においては、

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A, E及びQが、それぞれCHであり；

$R^1$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^4$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 又は $-\text{NR}^7\text{R}^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換されたヘテロアリールであり、ここで $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -アルキルは、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ により置換され得；

【0059】

10

20

30

40

50

$R^2$ 及び $R^3$ が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_1$ - $C_3$ -ジアルキルケタール、 $C_1$ - $C_3$ -環状ケタール、 $=O$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-COR^6$ 、又は $-CO_2R^6$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $C_1$ - $C_{12}$ アルキルはまた、基- $OR^5$ により置換され得；

【0060】

$R^4$ が、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり

10

；

$R^5$ が、水素、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル又はハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキルであり；

$R^6$ が、水素、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル、アリール又は $-NR^7R^8$ であり；

【0061】

$R^7$ 及び $R^8$ が、お互い独立して、水素、 $-SO_2R^6$ 、 $-COR^6$ 、アリール、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、ハロ- $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル又は $C_1$ - $C_{12}$ -アルコキシであり、ここで $C_1$ - $C_{12}$ -アルキルは、 $-OR^5$ 又は $-N(CH_3)_2$ により任意に置換され得、あるいは

20

$R^7$ 及び $R^8$ がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $=O$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 又は $-SO_2R^6$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩である。

【0062】

さらに好ましい態様においては、

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A、E及びQが、それぞれCHであり；

30

【0063】

$R^1$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $=O$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SOR^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 又は $-NR^7R^8$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、キニリニル、イソキノリニル又はデインダゾリルあり、ここで $C_1$ - $C_{12}$ -アルキルは、 $-NR^7R^8$ により置換され得；

【0064】

$R^2$ 及び $R^3$ が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、3～8員のヘテロシクロアルキル環、好ましくは4～7員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルコキシ、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_1$ - $C_3$ -ジアルキルケタール、 $C_1$ - $C_3$ -環状ケタール、 $=O$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-COR^6$ 、又は $-CO_2R^6$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここで $C_1$ - $C_{12}$ アルキルはまた、基- $OR^5$ により置換され得；

40

【0065】

$R^4$ が、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり

；

$R^5$ が、水素、 $C_1$ - $C_{12}$ -アルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル又はハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキルで

50

あり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリーール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

【0066】

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリーール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、あるいは

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩である。

【0067】

より好ましい態様においては、

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A, E及びQが、それぞれCHであり；

【0068】

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で置換された、キノリニル、イソキノリニル又はデインダゾリルあり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

【0069】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた、基-OR<sup>5</sup>により置換され得；

【0070】

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり；

；

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリーール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

【0071】

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリーール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、あるいは

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、化合物、並びにその異性体、ジアステレオ

10

20

30

40

50



マー、鏡像異性体、互変異体及び塩である。

【0072】

さらにより好ましい態様においては、

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A, E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-COR<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得るインダゾリルであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>により置換され得；

10

【0073】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ジアルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた、基 -OR<sup>5</sup>により置換され得；

【0074】

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

20

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル又はハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アリール又は-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

【0075】

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、お互い独立して、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシであり、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルは、-OR<sup>5</sup>又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により任意に置換され得、あるいは

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がまた、3～8員のシクロアルキル環、好ましくは4～7員のシクロアルキル環、より好ましくは5～6員のシクロアルキル環を提供するように選択され、それらは任意には、少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を含むことができ、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、=O、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得る、化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩である。

30

【0076】

さらにより好ましい態様においては、

Xが、CHであり；

Wが、水素であり；

A, E及びQが、それぞれCHであり；

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルにより置換されたインダゾリルであって、ハロゲン置換基を有していてもよく；

40

【0077】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、5又は6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、それらは少なくとも1つの追加のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄原子を任意に含み、そしてハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルケタール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-環状ケタール、=O、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-COR<sup>6</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により、同じ手段で又は異なって、1又は複数の位置で任意に置換され得、ここでC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルはまた、基 -OR<sup>5</sup>により置換さ

50

れ得；

【 0 0 7 8 】

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルであり；

R<sup>5</sup>が、水素であり；

R<sup>6</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキルである、化合物、並びにその異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異体及び塩である。

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物のいくつかの特定の例は、次のものを包含する：

4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

1-オキソチオモルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

1,1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

【 0 0 8 0 】

4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 { 4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 { 4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボン酸 { 4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

【 0 0 8 1 】

モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(7-メトキシ-イソキノリン-3-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

【 0 0 8 2 】

3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(イソキノリン-3-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、

モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(3,6-ジフルオロ-キノリン-2-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド、及び

10

20

30

40

50

モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(3-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-2-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド。

【 0 0 8 3 】

式 (1) の化合物は、VEGF受容体のリン酸化に対するそれらの阻害活性に基づいて、医薬剤として使用され得る。それらの作用のプロフィールに基づいて、本発明の化合物は、執拗性脈管形成により引起されるか又は促進される疾病の予防又は治療のために適切である。

式 (1) の化合物はチロシンキナーゼVEGFR - 1 及びVEGFR - 2 のインヒビターとして同定されるので、それらは、VEGF受容体により誘発される執拗性脈管形成、又は血管透過性の上昇により引起されるか、又は促進されるそれらの疾病の予防又は治療のために特に適切である。

10

本発明はまた、チロシンキナーゼVEGFR - 1 及びVEGFR - 2 のインヒビターとしての式 (1) の化合物の使用も提供する。

【 0 0 8 4 】

用語“執拗性脈管形成により引起されるか、又は促進される疾病”とは、特に疾病、例えば腫瘍又は転移性増殖；乾癬；カポジ肉腫；、再狭窄、例えばステント誘発性再狭窄；クローン病；ホジキン病；白血病；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、血管線維腫；子宮内膜症；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変；糸球体間質性細胞増殖疾患；動脈硬化；神経組織への外傷、及びバルーンカテーテルの処置後の再開塞の阻害のための；血管補綴、又は血管開放を維持するための機械装置が、瘢痕のない治療の維持のための免疫抑制剤として使用された後；老年性角化症；接触性皮膚炎；及び喘息に関する。

20

【 0 0 8 5 】

神経組織に対する損傷の処理においては、損傷部位上でのすばやい瘢痕形成が本発明の化合物により妨げられ得、すなわち瘢痕形成が、軸索再結合の前での発生から妨げられる。従って、神経化合物の再構成が促進され得る。

患者、特に転移により引起される腫瘍を有する患者における腹水の形成もまた、本発明の化合物により抑制され得る。VEGF - 誘発された水腫もまた抑制され得る。

【 0 0 8 6 】

式 (1) の化合物による処理により、転移のサイズの低下のみならず、また転移の数の低下も達成され得る。

リンパ管形成は、リンパ性転移において重要な役割を演じる (Karpanen, T. など., Cancer Res. 2001 Mar 1, 61 (5): 1786-90, Veikkola, T., et al., EMBO J. 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31)。

30

【 0 0 8 7 】

式 (1) の化合物はまた、VEGFRキナーゼ3インヒビターとしての卓越した作用を示し、そして従って、リンパ管形成の効果的なインヒビターとして適切である。

従って、式 (1) の化合物は、過剰リンパ管形成に関連する疾病、例えばリンパ性浮腫、リンパ管拡張症、リンパ管腫、及びリンパ管肉腫、並びに喘息の予防又は治療において効果的である。腫瘍周囲でのリンパ増殖は、究極的には、患者を殺す悪性細胞の転移性広がりをも促進する。この工程は、本発明の化合物により効果的に妨げられ得る。従って、この化合物は、転移性増殖の阻害において効果的であるのみならず、また転移数を低めることにおいても効果的である。

40

【 0 0 8 8 】

本発明はまた、チロシンキナーゼVEGFR - 3 (FLT-4) のインヒビターとしての式 (1) の化合物の使用を提供する。

本発明のさらなる目的は、過剰リンパ管形成に関連する疾病、例えばリンパ性浮腫、リンパ管拡張症、リンパ管腫、及びリンパ管肉腫、並びに喘息の予防又は治療のための医薬剤でもある。

50

## 【 0 0 8 9 】

さらに、本発明は、腫瘍又は転移性増殖；乾癬；カポジ肉腫；、再狭窄、例えばステント誘発性再狭窄；クローン病；ホジキン病；白血病；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、血管線維腫；子宮内膜症；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変；糸球体間質性細胞増殖疾患；動脈硬化；神経組織への外傷、及びバルーンカテーテルの処置後の再閉塞の阻害のための；血管補綴、又は血管開放を維持するための機械装置が、瘢痕のない治療の維持のための免疫抑制剤として使用された後；老年性角化症；接触性皮膚炎；及び喘息の予防又は治療のための医薬剤の調製のためへの一般式(1)の化合物の使用に関する。

10

## 【 0 0 9 0 】

医薬剤として式(1)の化合物を使用するためには、後者の剤は、腸内又は非経口投与のための活性成分の他に、適切な医薬、有機又は無機不活性キャリアー材料、例えば水、ゼラチン、アラビアガム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール、等を含む医薬製剤の形にされる。医薬製剤は、固体形で、例えば錠剤、被覆された錠剤、坐剤、カプセルとして、又は液体形で、例えば溶液、懸濁液又はエマルジョンとして存在することができる。それらはまた、さらにアジュバント、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、浸透圧を変えるための塩又は緩衝液を含むことができる。

20

## 【 0 0 9 1 】

非経口投与に関しては、特に注射溶液又は懸濁液、特にポリヒドロキシエトキシ化されたヒマシ油中、活性化合物の水溶液が適切である。

キャリアーシステムとして、界面活性アジュバント、例えば胆汁酸の塩、又は動物又は植物リン脂質、又はそれらの混合物、及びそれらのリボソーム又は成分もまた使用され得る。

## 【 0 0 9 2 】

経口投与に関しては、タルク、及び/又は炭化水素ピークル又は結合剤、例えばラクトース、トウモロコシ澱粉又はジャガイモ澱粉を含む、錠剤、被覆された錠剤又はカプセルが適切である。投与はまた、任意には甘味剤、又は必要なら、1又は複数の風味物質が添加されている、液体形、例えばジュースで行われ得る。

30

活性成分の用量は、投与方法、患者の年齢及び体重、処理される疾病のタイプ及び重症度及び類似する要因に依存して、変化することができる。毎日の用量は、0.5~1000mg、好ましくは50~200mgであり、ここで前記用量は、一度に投与されるべき単一用量として与えられ得るか、又は1日当たり2又はそれ以上の用量に分けられ得る。

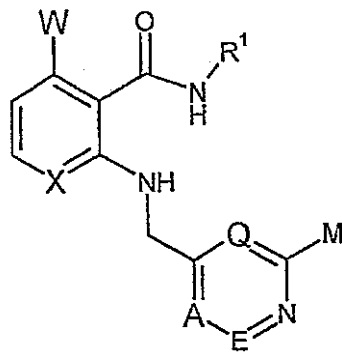
## 【 0 0 9 3 】

従って、本発明のさらなる目的は、少なくとも1つの医薬的に許容できるキャリアー又は賦形剤と共に、式(1)の化合物を含んで成る医薬剤である。

## 【 0 0 9 4 】

次のようにして式(1)の化合物が得られ、すなわち、下記一般式(II)：

## 【化5】



(II)

10

## 【0095】

[式中、A、E、Q、W、X及びR<sup>1</sup>は上記一般式(1)に記載される通りであり、そしてMはハロゲンを表す]で表される化合物を、

(i) まず、アミンに転換し、そして続いて、式ClCONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は上記一般式(1)に記載される通りである) で表される塩化カルバモイルとの反応により、式(1)の化合物に転換し;あるいは、

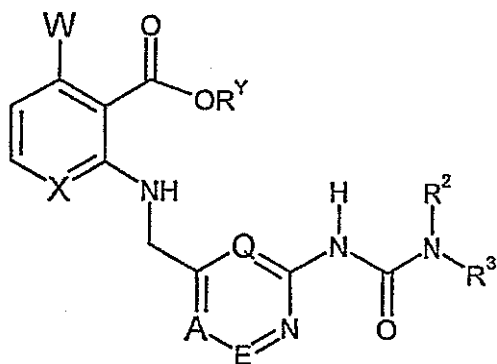
(ii) 式H<sub>2</sub>NCONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は上記一般式(1)に記載される通りである) で表される化合物と反応させ;あるいは、

(iii) まず、アミンに転換し、次に、まず式ClCO<sub>2</sub>Phの化合物と反応せしめ、そして次に、式HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は上記一般式(1)に記載される通りである) で表される化合物と反応せしめることにより、式(1)の化合物に転換し;又は

## 【0096】

下記一般式(III):

## 【化6】



(III)

30

40

## 【0097】

[式中、式中、A、E、Q、W、X、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、式(1)において定義された通りであり、そしてR<sup>y</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルである]で表される化合物を、一般式R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> (式中、R<sup>1</sup>は、一般式(1)に関して上記で定義された通りである) のアミンと反応せしめる。

アミド形成について、当業者に知られている多くの方法が、文献に存在する。

50

## 【 0 0 9 8 】

例えば、その対応するエステルから出発することが可能である。エステルは、J.Org. Chem. 1995, 8414に従って、溶媒、例えばトルエン又は1, 2 - ジクロロエタン中、トリメチルアルミニウム及びその対応するアミンと、0 ~ 溶媒の沸点の温度で反応せしめられ得る。分子が2つのエステル基を含む場合、それらの両基は同じアミドに転換される。トリメチルアルミニウムの代わりに、ナトリウムヘキサメチルジシラジドがまた使用され得る。

## 【 0 0 9 9 】

しかしながら、アミド形成に関しては、ペプチド化学から当業者に知られているすべての方法がまた、利用できる。例えば、鹼化により、その対応するエステルから得られるその対応する酸が、ヒドロキシベンゾトリアゾール及びカルボジイミド、例えばジイソプロピルカルボジイミドにより、0 ~ 溶媒の沸点、好ましくは80 °Cで、又は実施される試薬、例えばHATU (0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム (ヘキサフルオロホスフェート) (Chem. Comm. 1994, 201) により、0 ~ 溶媒の沸点、好ましくは室温で得られる、活性化された酸誘導体を通して、非プロトン性極性溶媒において、アミンと反応せしめられ得る。例えば、塩基、例えばN - メチルモルホリンの添加は必要である。アミド形成はまた、ハロゲン化酸、混合された酸無水物、イミダゾリド又はアジドを通して達成され得る。

10

## 【 0 1 0 0 】

アリール - 又はヘテロアリールアミンのウレアは、当業者に知られている種々の既知方法により調製され得る。例えば、それらは、イソシアネートとアリール - 又はヘテロアリールアミンとの反応、アリール - 又はヘテロアリール - カルバメート、例えばアリール - 又はヘテロアリール - フェノキシカルバメートとアミンとの反応、又は適切に置換された塩化カルバモイルとアリール - 又はヘテロアリールアミンとの反応、又は金属触媒の影響下でのウレアとアリール - 又はヘテロアリール - ハロゲン化物との反応により調製され得る。

20

## 【 0 1 0 1 】

例えば、アミノピリジンのウレアは、金属錯体、例えばパラジウム - 又は銅錯体の触媒影響下で、ウレアとハロピリジン (クロロ及びプロモピリジンが好ましい) とを反応することにより調製され得る。銅錯体の場合、理論量の銅錯体の使用が反応結果のために好都合である。反応のための適切な銅塩は、第(I)銅又は第(II)銅であり、ここで第I銅、例えば酸化第I銅又はヨウ化第I銅が好ましい。ヨウ化第I銅の場合、活性剤、例えばエチレンジアミノの添加が必要である。銅促進されたカップリングのための適切な溶媒は、溶媒の沸点までの温度 (120 °Cが好ましい) でのジオキサン又はジメチルホルムアミドである。塩基、例えばリン酸カリウム又は炭酸セシウムの添加がまた必要である。パラジウム触媒の場合、パラジウム錯体、例えばトリス - (ジベンジリデンアセトン) - ジパラパラジウム(0)が使用され得る。

30

## 【 0 1 0 2 】

反応のための適切な溶媒は、室温 ~ 溶媒の沸点の温度 (好ましくは、110 °C) でのトルエン、ジオキサン又はジメチルホルムアミドである (溶媒の混合物が反応のために好都合である)。補リガンド、例えばBINAP、DPPF又はキサントホス (xantphos) がまた適用される。塩基がまた必要とされ、反応のための適切な塩基は例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウム又はナトリウムtert - ブトキシドである。上記銅又はパラジウム促進されたカップリングのための必要とされるウレア出発材料は、その対応するイソシアネートとその対応するアミンとの反応から調製され得る。溶媒、例えばジクロロメタン又はイソプロピルアルコールが、0 ~ 溶媒の沸点の温度 (室温が好ましい) で使用され得る。

40

## 【 0 1 0 3 】

置換された又は置換されていない6 - アミノインダゾールの調製方法は、当業者に良く知られている。それらは、当業者に良く知られている触媒性水素化又は他の還元方法を通して、その対応するニトロインダゾールの還元から得られる。置換されたニトロインダゾ

50

ールのN-アルキル化は、種々の既知アルキル化剤により達成され得る。例えば、適切に官能化された6-ニトロインダゾールのN-1又はN-2のメチル化は、0~50の温度(50が好ましい)で、適切な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中、塩基、好ましくはCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はNaH、及びハロゲン化メチル、好ましくはヨウ化メチルにより処理することにより達成され得る。

【0104】

3-置換された6-ニトロインダゾールは、種々の方法により調製され得る。例えば、アルキル置換基は、適切な3-ハロインダゾール(3-ヨードインダゾールが好ましい)と、アルキルボロン酸(トリアルキルボラキシンがまた使用され得る)との間の標準のSuzuki反応により、3-位置で導入され得る。インダゾールの保護は、反応のために好都合である。6-ニトロインダゾール-3-カルボン酸は、良く知られた転換、例えばエステル交換、アミドカップリング、還元、又は還元、続くアルキル化を通して6-ニトロインダゾールの3位置におけるエステル、アミド、ヒドロキシメチル及びアルコキシメチル置換のための適切な出発材料を提供する。

【0105】

6-ニトロインダゾール-3-カルバルデヒド(J. Med. Chem. 2001, 44, 7, 1021に従って、希水性塩酸の存在下で、市販の6-ニトロインドールとNaNO<sub>2</sub>との反応により調製される)は、当業者に良く知られている酸化方法を通して、6-ニトロインダゾール-3-カルボン酸への有用な前駆体を提供する。6-ニトロインドール-3-カルバルデヒドはまた、同等の標準転換法、例えば還元、還元、続くアルキル化、又は還元性アミノ化により、3-ヒドロキシメチル-6-ニトロインダゾール、3-アルコキシメチル-6-ニトロインダゾール又は3-アミノメチル-6-ニトロインダゾール誘導体に転換され得る。

【0106】

そのような標準の転換はまた、他の置換されたアミノインダゾールの合成に適用され得る。種々の置換されたニトロインダゾールが市販されているが、しかしながら、それらは、例えばNaNO<sub>2</sub>及び水性塩酸と適切な2-アミノ-ニトロトリエン誘導体との反応を通して容易に合成され得る。必要とされる場合、ニトロ基は、標準のニトロ化により、適切な2-アミノトルエン誘導体の環化反応の後、導入され得る。

【0107】

N-アルキル化されたアミノベンズイミダゾールの調製が、標準の還元化学を通して、その対応するN-アルキル化されたニトロベンズイミダゾールから達成され得る。ハロゲン化アルキル及び塩基による、適切な官能化されたニトロベンズイミダゾールのアルキル化は、標準の精製技法により純粋な形で分離され、そして単離され得る。N1及びN3-アルキル化されたニトロベンズイミダゾールを供給する。例えば、6-アミノ-1-メチル-ベンズイミダゾールは、DMF中、市販の5-ニトロベンズイミダゾールとMeI及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>との反応、続く精製(5-及び6-ニトロ-1-メチル-ベンズイミダゾールの得られる混合物の)及び木炭上、10%Pdの存在下での水素化により生成され得る。

【0108】

同様に、N-アルキル化されたアミノベンゾトリアゾールの調製はまた、その対応するニトロベンゾトリアゾールから達成され得る。例えば、ハロゲン化アルキル及び塩基による、適切な官能化されたニトロベンゾトリアゾールのアルキル化は、N1-、N2-及びN3-アルキル化されたニトロベンゾトリアゾールを供給し、これは、標準の精製技法により、純粋な形に分離され、そして単離され得る。標準の還元化学は、その対応するアミノベンゾトリアゾールを供給する。例えば、5-アミノ-2-メチル-ベンゾトリアゾールは、文献の方法(Eur. J. Med. Chem. 1992, 27, 161-166)に従って調製され得る。

【0109】

7-位置において置換されている3-アミノイソキノリンの調製は、還元性脱ハロゲン化により、その対応する3-アミノ-1-プロモ-7-置換されたイソキノリンを通して達成され得る。3-アミノ-1-プロモ-7-置換されたイソキノリンは、酢酸中、HBrに

10

20

30

40

50

よる、適切な 2 - シアノ - 4 - 置換されたベンゼンアセトニトリルの反応により調製され得る。例えば、3 - アミノ - 7 - メトキシイソキノリンは、文献の方法 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 10, 2885-2890) に従って調製され得る、2 - シアノ - 4 - メトキシ - ベンゼンアセトニトリルから 2 段階 (HBr 介在性環化、続く還元性脱ハロゲン化) で調製され得る。

【0110】

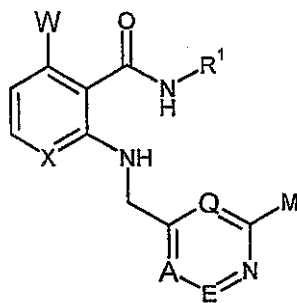
1 - アルキル - 6 - アミノ - キノリン - 2 - オンは、既知方法により調製され得る。例えば、6 - アミノ - 2 - メチル - キノリン - 2 - オンは、文献の方法 (J. Chem. Research, Synopses, 1997, 310-311) に従って調製され得る。2 - アミノ - 3, 6 - 二置換されたキノリンは、多くの方法により調製され得る。例えば、適切な溶媒、例えば THF 中、適切に置換された 2 - ニトロベンズアルデヒド誘導体と、適切に置換されたシアノメチルジアルキルホスホネートのリチウム塩 (塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドにより生成される) との対応は、適切なアクリロニトリル誘導体を生成し、これは、酢酸中、適切な還元剤、例えば鉄による処理により、所望する 2 - アミノ - 3, 6 - 二置換されたキノリンに環化され得る。

10

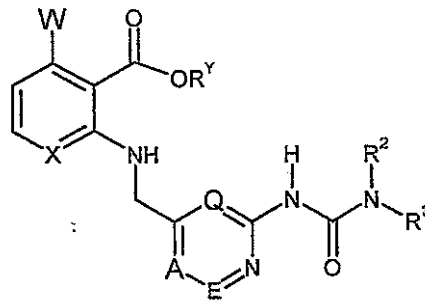
【0111】

下記一般式 II 及び III :

【化 7】



(II),



(III),

20

30

【0112】

[式中、A, E, Q, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、一般式 (I) についてと同じであり、Mはハロゲンであり、そしてR<sup>Y</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルである]で表される化合物は、一般式 (I) の化合物の調製のための価値ある中間体を供給し、そして従って、本発明の目的でもある。式 (I) の化合物の生成への式 (II) 及び (III) の化合物の使用、及び式 (I) の化合物の生成へのそれらの化合物を用いる上記方法もまた、本発明の目的である。

【実施例】

【0113】

本発明の化合物の生成:

次の例は、本発明の化合物の生成を説明するが、それらの例は本発明の範囲を制限するものではない。

40

【0114】

略語:

本発明に使用される次の略語は、次の意味を有する:

ブライン : 飽和塩化ナトリウム水溶液

Cl<sup>+</sup> : 化学イオン化 (NH<sub>3</sub>)

DCE : 1, 2 - ジクロロエタン

DMF : N, N - ジメチルホルムアミド

50



$d_6$  - DMSO :  $d_6$  - ジメチルスルホキシド  
 d : ダブレット  
 dd : ダブレットのダブルット  
 ES<sup>+</sup> : 正のモードのエレクトロスプレーイオン化  
 EtOAc : 酢酸エチル  
 EtOH : エタノール  
 1H-NMR : 陽性核磁気共鳴分光学 : 化学シフト ( ) はppmで与えられる。  
 Hex : n - ヘキサン  
 LC-ES<sup>+</sup> : 液体クロマトグラフィー / 正のモードのエレクトロスプレーイオン化

## 【 0 1 1 5 】

10

LDA : リチウムジイソプロピルアミノ  
 MeOH : メタノール  
 m : マルチプレット  
 Mp. : 融点  
 Ms : 質量分光測定  
 m/s : 質量 / 電荷比率  
 Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> : トリス - (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) - クロロホル

## △錯体

rt : 室温  
 RT : 保持時間 (LC)  
 s : シングレット  
 THF : テトラヒドロフラン  
 t : トリプレット  
 Xantphos : 9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン

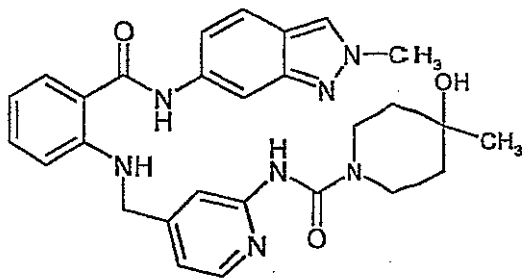
20

## 【 0 1 1 6 】

例1.0 : 4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド  
の調製 :

## 【化8】

30



40

## 【 0 1 1 7 】

- 78 でのアルゴン下での無水THF中、4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (4- { [2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド (50mg, 0.1mmol) を、メチルリチウム (ジエチルエーテル中、1.5 M, 0.2ml, 0.3mmol) により処理した。反応を、室温に暖める前、- 78 で30分間、攪拌した。反応を、EtOAcと飽和塩化アンモニウム水溶液との間に分ける前、一晚、攪拌した。有機相をブラインにより洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣を、Isolute (商標) Flashシリガゲル (Separtis) 上でのクロマトグラフィー処理 (グラジエント溶離 : 100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 10 : 2) により精製し、4-ヒドロキシ-4-メチル-ピ

50

ペリジン-1-カルボン酸 (4- {[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド (12mg、23%) を、固形物として得た。

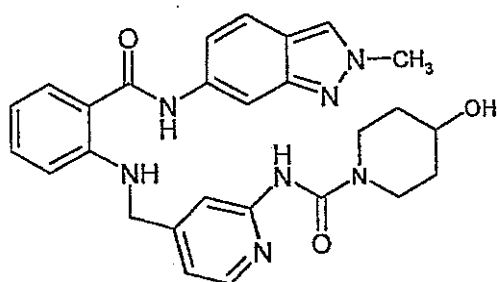
【0118】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.13 (1 H, s), 9.02 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.94 (1 H, t), 7.80 (1H, s), 7.72 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.23-7.32 (2H, m), 6.92 (1 H, d), 5.66 (1 H, t), 6.54 (1 H, d), 4.43 (2H, d), 4.31 (1H, s), 4.13 (3H, s), 3.68-3.74 (2H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 1.35-1.46 (4H, m), 1.12 (3H, s); m/z (ES+) 514 [M+H]<sup>+</sup>.

【0119】

例1.1: 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- {[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

【化9】



【0120】

4-での無水エタノール中、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- {[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド (50mg、0.1mmol) を、硼水素化ナトリウム (4mg、0.1mmol) により処理した。反応を室温に暖め、そして反応をEtOAcと水との間に分ける前、1時間、攪拌した。有機相をブラインにより洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮し、4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- {[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド (39mg、78%) を固形物として得た。

【0121】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14 (1 H, s), 9.07 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.14 (1 H, d), 8.10 (1H, s), 7.94 (1H, t), 7.79 (1H, s), 7.71 -7.73 (1 H, m), 7.64 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 6.92-6.94 (1 H, m), 6.66 (1H, t), 6.54 (1 H, d), 4.68 (1 H, d), 4.43 (2H, d), 4.13 (3H, s), 3.79-3.84 (2H, m), 3.60-3.67 (1 H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 1.70-1.73 (2H, m), 1.23-1.35 (2H, m); m/z (ES+) 500 [M+H]<sup>+</sup>.

【0122】

例1.2: 4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4- {[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

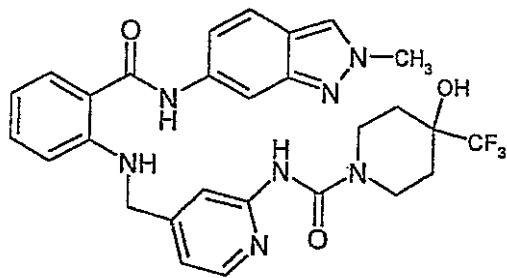
10

20

30

40

## 【化10】



10

## 【0123】

無水THF中、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド(140 mg、0.28mモル)を、トリフルオロメチルトリメチルシラン(0.06ml、0.42mモル)及び弗化テトラ-n-ブチルアンモニウム(THF中、1M溶液、0.28ml、0.28mモル)により連続的に処理した。反応を、室温で一晩、攪拌し、その後、それをEtOAcと水との間に分けるた。有機相をブラインにより洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣を、Isolute(商標)Flashシリカゲル(Separtis)上でのクロマトグラフィー処理(グラジエント溶離:100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 10:1)により精製し、4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド(15mg、9%)を、固形物として得た。

20

## 【0124】

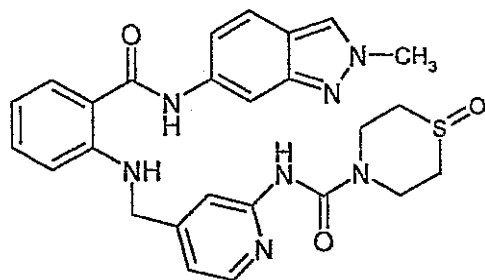
<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14(1 H, s), 9.21(1 H, s), 8.25(1H, s), 8.15(1 H, d), 8.10(1H, s), 7.95(1H, t), 7.80(1 H, s), 7.72(1H, d), 7.63(1H, d), 7.23-7.32(2H, m), 6.94(1 H, d), 6.66(1H, t), 6.53(1H, d), 6.02(1 H, s), 4.44(2H, d), 4.07-4.17(5H, m), 2.95-3.05(2H, m), 1.55-1.63(4H, m); m/z(ES<sup>+</sup>) 568 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0125】

例2.0: 1-オキソ チオモルホリン-4-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

## 【化11】



40

## 【0126】

メタノール/水(3:1、4ml)中、チオモルホリン-4-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド(50mg、0.1mモル)及び過ヨウ素酸ナトリウムの混合物(43mg、0.2mモル)を、

50

室温で一晩、攪拌した。反応を、EtOAcとブラインとの間に分け、そして有機相を乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮し、1-オキソチオモルホリン-4-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド(30mg、58%)を、固形物として得た。

【0127】

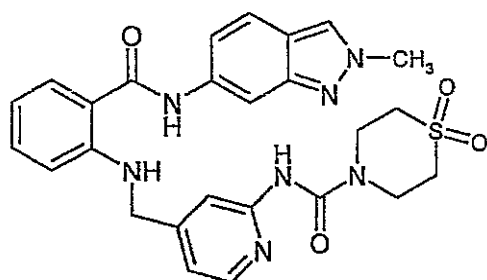
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14 (1 H, s), 9.37 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.17 (1 H, d), 8.10 (1 H, s), 7.96 (1 H, t), 7.82 (1 H, s), 7.71 -7.74 (1 H, m), 7.63 (1 H, d), 7.23-7.32 (2H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 6.67 (1 H, t), 6.54 (1 H, d), 4.45 (2H, d), 4.13 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 2.65-2.70 (2H, m); m/z (LC-ES+) 518 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0128】

例2.1: 1,1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

【化12】



20

【0129】

アセトン(6ml)及び蒸留水(2.5ml)中、チオモルホリン-4-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド(89mg、0.18mモル)を、4-メチルモルホリン-N-オキシド(63mg、0.54mモル)及びオスミウムテトラオキシド(水中、2.5%溶液、0.01ml、触媒性)により連続的に処理した。反応を一晩、攪拌し、その後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液により急冷した。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により抽出し、そして有機相を水により洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮し、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド(44mg、46%)を固形物として得た。

30

【0130】

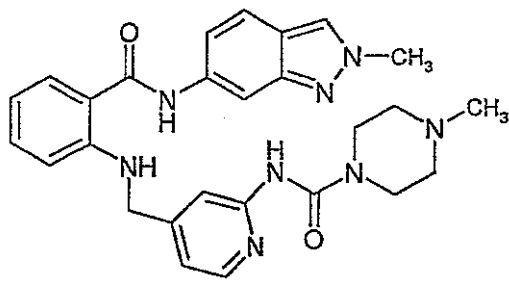
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14 (1H, s), 9.53 (1H, s), 8.25 (1 H, s), 8.17 (1 H, d), 8.10 (1H, s), 7.96 (1 H, t), 7.81 (1 H, s), 7.71 -7.73 (1 H, m), 7.63 (1H, d), 7.23-7.32 (2H, m), 6.97-6.99 (1H, m), 6.67 (1H, t), 6.54 (1H, d), 4.45 (2H, d), 4.13 (3H, s), 3.87-3.90 (4H, m), 3.15-3.17 (4H, m); m/z (ES+) 534 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0131】

例3.0: 4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

## 【化 1 3】



10

## 【 0 1 3 2】

2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - N - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) - ベンズアミド (110mg、0.25mモル) を、ジオキサソ (3ml) に懸濁し、そしてDMF (1ml)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5mg、0.005mモル)、キサントホス (9mg、0.015 mモル)、炭酸セシウム (98mg、0.3mモル) 及び 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミド (184mg、1.3mモル) により連続的に処理した。反応混合物を、窒素雰囲気下に置き、そして110 (浴温度) で3時間、加熱した。

## 【 0 1 3 3】

冷却の後、揮発物を真空下で除去し、そして残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と水との間に分けた。有機相を、ブラインにより洗浄し、乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を、固定相としてIsolute (商標) Flash NH<sub>2</sub> (Separtis) (グラジエント溶離: 100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エタノール 95:5) を用いてクロマトグラフィー処理により精製し、4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (4 - {[2 - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イルカルバモイル) - フェニルアミノ] - メチル} - ピリジン - 2 - イル) - アミド (28mg、22%) を、泡状物として得た。

20

## 【 0 1 3 4】

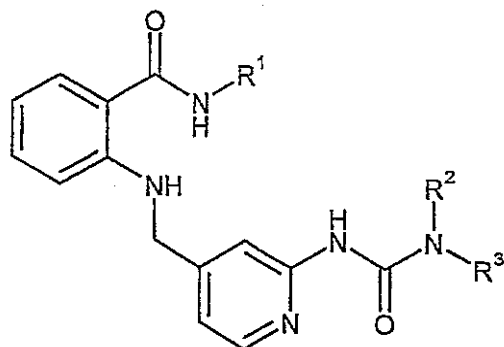
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.25 (1 H, s), 8.14 (1 H, d), 8.10 (1H, s), 7.95 (1H, t), 7.80 (1 H, s), 7.72 (1 H, d), 7.63 (1H, d), 7.23-7.32 (2H, m), 6.94 (1 H, d), 6.66 (1 H, t), 6.53 (1H, d), 4.43 (2H, d), 4.13 (3H, s), 3.41 - 3.44 (4H, m), 2.25-2.28 (4H, m), 2.17 (3H, s); m/z (ES+) 499。

30

## 【 0 1 3 5】

次の化合物を、その対応する 2 - プロモピリジン中間体及びその対応するウレア中間体から同様にして調製した:

## 【化 1 4】

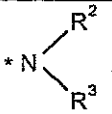
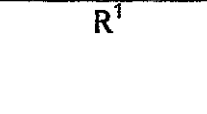
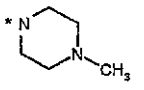
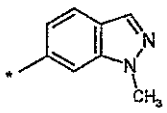
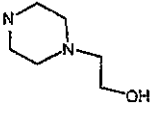
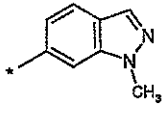
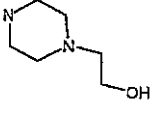
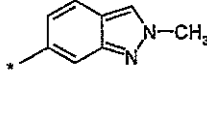
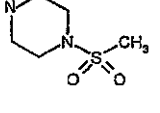
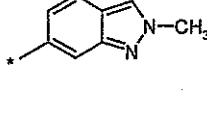

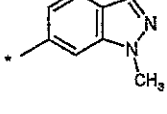

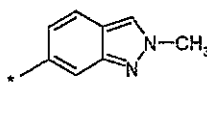

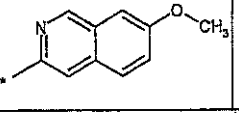
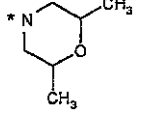
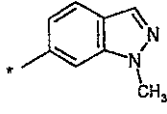
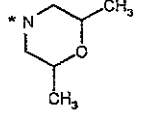
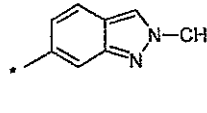


40

## 【 0 1 3 6】

【表1】

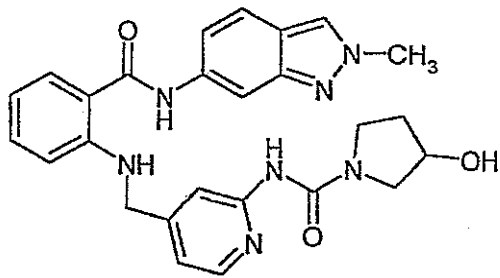
表1

例番号			MW	Mp. [°C] 又はMS (m/z)
3.1			498.59	泡状物 (ES+) 499 [M+H] <sup>+</sup>
3.2			528.61	泡状物 (ES+) 529 [M+H] <sup>+</sup>
3.3			528.61	泡状物 (ES+) 529 [M+H] <sup>+</sup>
3.4			562.65	泡状物 (ES+) 563 [M+H] <sup>+</sup>
3.5			485.54	泡状物 (ES+) 486 [M+H] <sup>+</sup>
3.6			485.54	泡状物 (ES+) 486 [M+H] <sup>+</sup>
3.7			512.57	Mp. 271
3.8			513.60	泡状物 (ES+) 514 [M+H] <sup>+</sup>
3.9			513.60	泡状物 (ES+) 514 [M+H] <sup>+</sup>

【0137】

例4.0: 3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 (4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

## 【化 1 5】



10

## 【 0 1 3 8】

2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - N - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) - ベンズアミド (400mg、0.92mモル) を、ジオキサソ (15ml) に懸濁し、そしてDMF (5ml)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (19mg、0.02mモル)、キサントホス (32mg、0.06 mモル)、炭酸セシウム (358mg、1.1mモル) 及び 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸アミド (358mg、2.75mモル) により連続的に処理した。反応混合物を、窒素雰囲気下に置き、そして110 (浴温度) で3時間、加熱した。

## 【 0 1 3 9】

20

冷却の後、反応をEtOAcと水との間に分けた。有機相を、ブラインにより洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣を、固定相としてIsolute (商標) Flash NH2 (Separtis) (グラジエント溶離: 100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エタノール 10:1) を用いてクロマトグラフィー処理により精製し、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 (4- {[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド (270mg、61%) を、固形物として得た。

## 【 0 1 4 0】

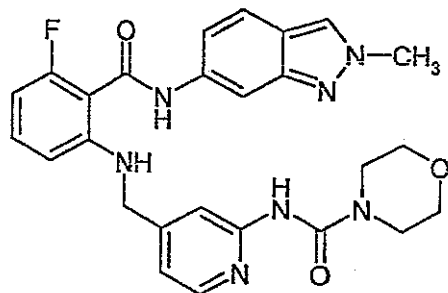
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 8.25 (1H, s), 8.14 (1 H, d), 8.10 (1 H, s), 7.95 (1H, t), 7.90 (1H, s), 7.71-7.73 (1 H, m), 7.64 (1 H, d), 7.23-7.33 (2H, m), 6.93-6.95 (1H, m), 6.67 (1 H, t), 6.53 (1H, d), 4.93 (1 H, d), 4.43 (2H, d), 4.26 (1H, m), 4.13 (3H, s), 3.40-3.48 (4H, m), 1.79-1.94 (2 H, m); m/z (ES+) 486 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【 0 1 4 1】

例5.0: モルホリン-4-カルボン酸 (4- {[3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

## 【化 1 6】



40

## 【 0 1 4 2】

2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 6 - フルオロ - N - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) - ベンズアミド (227mg、0.5 mモル) を、ジオ

50

キサン ( 4 ml ) に懸濁し、そしてDMF ( 1.6ml )、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> ( 13mg、0.013mモル )、キサントホス ( 18mg、0.031mモル )、炭酸セシウム ( 193mg、0.59mモル ) 及びモルホリン - 4 - カルボン酸アミド ( 144mg、0.75mモル ) により連続的に処理した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下に置き、そして110 ( 浴温度 ) で3時間、加熱した。

【 0 1 4 3 】

冷却の後、反応をEtOAcと水との間に分けた。有機相を、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣を、固定相としてIsolute ( 商標 ) Flash NH<sub>2</sub> (Separtis)(グラジエント溶離 : 100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エタノール 10 : 1)を用いてクロマトグラフィー処理により精製し、モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド ( 132mg、52 % ) を、淡黄色の樹脂様物として得た。さらなる精製を、分離用逆相HPLC[カラム : Kromasil C8 5 μ、125 x 20mm、溶離剤 : 水中、38%CH<sub>3</sub>CN ( 0.2%NH<sub>3</sub>を含む ) ~ 水中、95%CH<sub>3</sub>CN ( 0.2%NH<sub>3</sub>を含む ) ]。

10

【 0 1 4 4 】

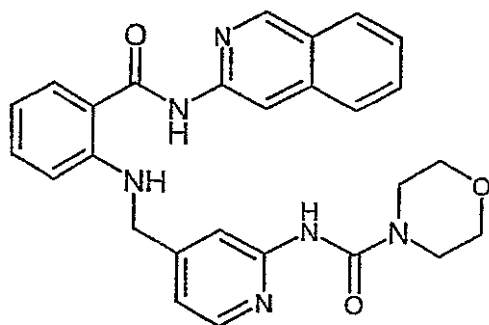
<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO ) 10.43 ( 1H, s ), 9.15 ( 1 H, s ), 8.26 ( 1 H, s ), 8.23 ( 1 H, s ), 8.15 ( 1 H, d ), 7.79 ( 1 H, s ), 7.64 ( 1H, d ), 7.13-7.25 ( 2H, m ), 6.95 ( 1 H, d ), 6.73 ( 1 H, t ), 6.48 ( 1 H, t ), 6.29 ( 1H, d ), 4.40 ( 2H, d ), 4.14 ( 3H, s ), 3.56-3.59 ( 4H, m ), 3.42-3.45 ( 4H, m ); m/z ( ES+ ) 504 [ M+H ]<sup>+</sup>。

【 0 1 4 5 】

例6.0 : モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(イソキノリン-3-イルカルバモイル ) - フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミドの調製 :

20

【 化 1 7 】



30

【 0 1 4 6 】

アルゴン下で、0 でDCE ( 6ml ) 中、3 - アミノイソキノリン ( 75mg、0.52mモル ) 及び 2 - ( - { 2 - [ ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 4 - イルメチル } - アミノ ) - 安息香酸メチルエステル ( 149mg、0.40mモル ) の攪拌された溶液に、トリメチルアンモニウム ( トリエン中、2M、0.4ml、0.8mモル ) を添加した。反応を120 ( 浴温度 ) で3時間、加熱した。冷却の後、反応を炭酸水素ナトリウム水溶液により希釈し、そしてジクロロメタンにより抽出した。有機相を水により洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣を、Isolute ( 商標 ) Flash NH<sub>2</sub> (Sopartis) (溶離剤 : EtOAc) 上でのクロマトグラフィー処理により精製し、モルホリン-4-カルボン酸 (4- { [2-(イソキノリン-3-イルカルバモイル ) - フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド ( 60mg、32 % ) を、樹脂状物として得た。

40

【 0 1 4 7 】

<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO ) 10.69 ( 1H, s ), 9.21 ( 1 H, s ), 9.18 ( 1 H, s ), 8.60 ( 1 H, s ), 8.16-8.20 ( 2H, m ), 8.10 ( 1 H, d ), 7.96 ( 1 H, d ), 7.90 ( 1 H, d ), 7.82 ( 1 H, d ), 7.75 ( 1 H, t ), 7.57 ( 1H, t ), 7.28 ( 1 H a t ), 6.98 ( 1 H, d ), 6.63 ( 1 H, t ), 6.58 ( 1H, d ), 4.48 ( 2H, d ), 3.55-3.59 ( 4H, m ), 3.41 -3.45 ( 4H, m ); m/z ( ES+ ) 4

50



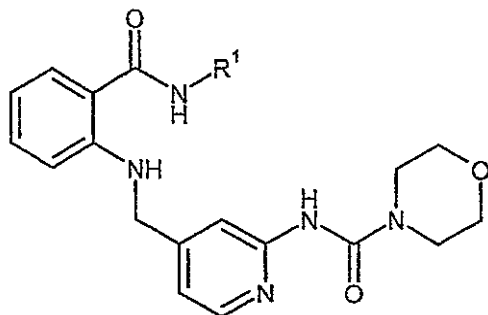
83 [M+H]<sup>+</sup>, 242.

【0148】

次の化合物を、2 - ( { 2 - [ ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 4 - イルメチル } - アミノ ) - 安息香酸メチルエステル及びその対応するアミンから、同様にして調製した：

【0149】

【化18】



10

20

【0150】

【表2】

表2

例番号	R <sup>1</sup>	Mp. [°C]
6.1		Mp. 204
6.2		Mp. 214

30

【0151】

出発及び中間体化合物の生成：

中間体化合物の生成が記載されていない場合、それは、知られているか、又は本明細書又はWO2004/013102号に記載される既知化合物又は方法に類似して精製され得る。特に、中間体化合物 2 - [ ( 2 - プロモピリジン - 4 - イル - メチル ) - アミノ ] - N - ( 2 - メチル - 2H - インドゾール - 6 - イル ) - ベンズアミドは、WO2004/013102号に公開されるようにして調製され、これは、本明細書において例6Aとして反復される：

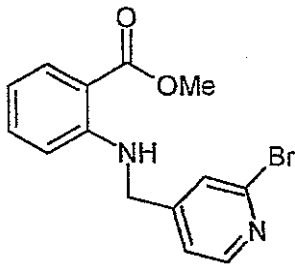
40

【0152】

例6A：

段階1：2 - [ ( 2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミノ ] - 安息香酸メチルエステルの生成：

## 【化 1 9】



10

## 【 0 1 5 3】

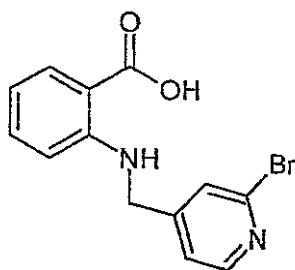
600mlのメタノール中、6.04g (40mmol) のアントラニル酸メチルエステルを、3.2mlの酢酸及び7.4g (40mmol) の2 - プロモピリジン - 4 - カルバルデヒドと共に混合し、そして40℃で一晩、攪拌した。3.8g (60mmol) のシアノ硼水素化ナトリウムをそれに添加し、そして40℃で一晩、攪拌した。3.8g (60mmol) のシアノ硼水素化ナトリウムを再び添加し、そして40℃で週末の間、攪拌した。それを水と共に混合し、そして蒸発により濃縮した。水性相を、酢酸エチルにより抽出し、そして組み合わせた有機相を乾燥し、濾過し、そして蒸発により濃縮した。粗生成物を、溶離剤として、ヘキサン及びヘキサン/酢酸エチル(1:3)、及びヘキサン/酢酸エチル(1:1)から成るグラジエントを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。10.0g (78%の理論値) の2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 安息香酸メチルエステルを、無色の油状物として得る。

20

## 【 0 1 5 4】

段階 2 : 2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 安息香酸の生成

## 【化 2 0】



30

## 【 0 1 5 5】

10.0 (31.2mmol) の2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 安息香酸メチルエステルを、290mlのエタノールに溶解し、そして2Mの水酸化ナトリウム溶液31.2mlと共に混合する。室温での一晩の攪拌の後、エタノールを除去し、そして水性相を酢酸エチルと共に振盪する。水性相を、濃塩酸により酸性化する。形成される沈殿物を吸引し、そして乾燥する。3.93g (62%) の2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 安息香酸が、白色固形物の形で蓄積する。

40

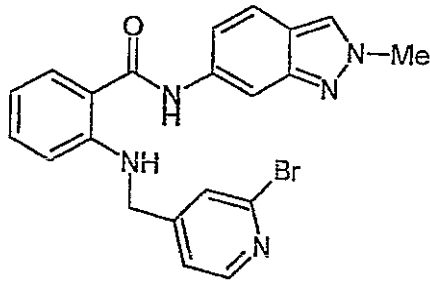
## 【 0 1 5 6】

段階 3 : 2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - N - (2 - メチ

50

ル - 2H - インダゾール - 6 - イル ) - ベンズアミドの調製 :

【化 2 1】



10

【 0 1 5 7 】

25mlのジメチルホルムアミド中、0.500g (1.6mモル)の2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] 安息香酸、0.471g (3.2mモル)の2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イルアミン、0.4ml (3.68mモル)のN - メチルモルホリン及び0.729g (1.92mモル)の0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)を、室温で16時間、攪拌した。ジメチルホルムアミドを、油ポンプによる真空下で除去する。

20

【 0 1 5 8 】

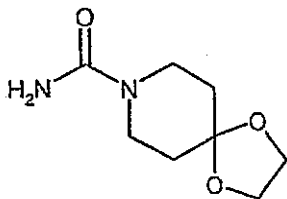
残存する残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に取る。それを酢酸エチルにより3度、抽出し、そして組合された有機相を乾燥し、濾過し、そして蒸発により濃縮する。残渣を、溶離剤としてヘキサン : アセトン = 100 : 0 ~ 50 : 50から成るグラジエントを用いて、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。0.669g (96%の理論値)の2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - N - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) - ベンズアミドを、ベージュ色の泡状物の形で得る。

【 0 1 5 9 】

例7.0 : 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカン - 8 - カルボン酸アミドの調製

30

【化 2 2】



40

【 0 1 6 0 】

室温でのイソプロパノール (20ml) 中、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4, 5] - デカン (1.1g, 7.67mモル)の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (1.5 ml, 10.6mモル)を添加し、そしてその得られる溶液を一晩、攪拌し、その後、揮発物を真空下で除去し、1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカン - 8 - カルボン酸アミド (1.47g)を得た。

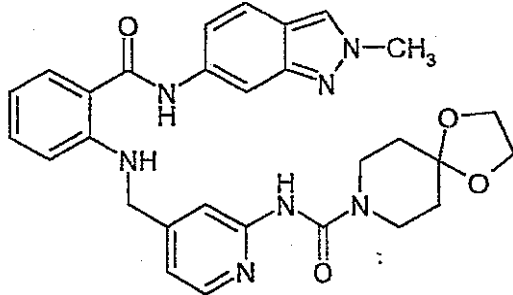
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5.96 (2H, s), 3.88 (4H, s), 3.33 (4H, t), 1.51 (4H, t)。

50

## 【 0 1 6 1 】

例7.1： 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカン - 8 - カルボン酸(4- { [2-(2-メチル-2H- インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミドの調製：

## 【化23】



10

## 【 0 1 6 2 】

2 - [ ( 2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミノ ] - N - ( 2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル ) - ベンズアミド (700mg、1.6mモル) を、ジオキササン (26ml) に懸濁し、そしてDMF (7ml)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (32mg、0.03mモル)、キサントホス (61mg、0.1mモル)、炭酸セシウム (632mg、1.9mモル) 及び1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカン - 8 - カルボン酸アミド (930mg、5mモル) により連続的に処理した。反応混合物を、窒素雰囲気下に置き、そして110 (浴温度) で4時間、加熱した。冷却の後、反応をEtOAcとブラインとの間に分けた。有機相を、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣を、固定相としてIsolute (商標) Flashシリカゲル (Separtis) (グラジエント溶離：100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エタノール 10 : 1) を用いてクロマトグラフィー処理により精製し、1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカン - 8 - カルボン酸(4- { [2-(2-メチル-2H- インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミド (574mg、66%) を、固形物として得た。

20

30

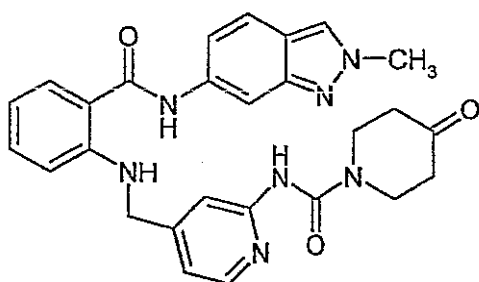
## 【 0 1 6 3 】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.20 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.32 (1 H, s), 8.21 (1 H, d), 8.17 (1 H, s), 8.01 (1H, t), 7.87 (1 H, s), 7.75-7.80 (1 H, m), 7.70 (1H, d), 7.30-7.40 (2H, m), 6.99-7.01 (1 H, m), 6.73 (1 H, t), 6.60 (1 H, d), 4.50 (2H, d), 4.20 (3H, s), 3.97 (4H, s), 3.54-3.59 (4H, m), 1.53-1.58 (4H, m); m/z (E S+) 542 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 6 4 】

例7.2： 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸(4- { [2-(2-メチル-2H- インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル } -ピリジン-2-イル)-アミドの調製：

## 【化 2 4】



10

## 【0165】

アセトン (35ml) 中、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4,5]-デカ-8-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミド (564mg、1.04mモル) を、4 に冷却し、そして水性塩酸 (4N、9ml) の滴下により処理した。反応を室温に暖め、そして一晩、攪拌した。反応を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により塩基性にし、そしてEtOAcにより抽出した。有機相をブラインにより洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮し、4-オキソ-

20

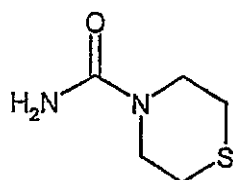
## 【0166】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14 (1 H, s), 9.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.17 (1 H, d), 8.10 (1 H, s), 7.96 (1 H, t), 7.86 (1 H, s), 7.72 (1H, d), 7.64 (1 H, d), 7.23-7.32 (2H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 6.66 (1H, t), 6.55 (1H, d), 4.45 (2H, d), 4.13 (3H, s), 3.72-3.76 (4H, m), 2.36-2.40 (4H, m); m/z (ES<sup>+</sup>) 498 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0167】

例8.0: チオモルホリン-4-カルボン酸アミドの調製:

## 【化 2 5】



30

## 【0168】

室温でのイソプロパノール (25ml) 中、チオモルホリン (1.0g、9.7mモル) の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (1.9ml、13.45mモル) を添加し、そして得られる溶液を一晩、攪拌した。得られる懸濁液を濾過し、そして濾液を真空下で濃縮し、チオモルホリン-4-カルボン酸アミド (1.18g、89%) を得た。

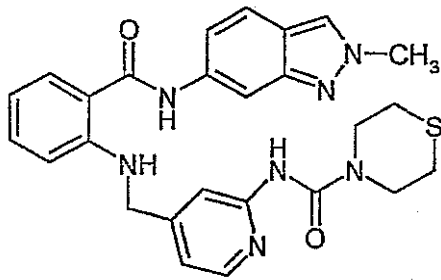
40

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 6.00 (2H, s), 3.53-3.57 (4H, m), 2.46-2.51 (4H, m, 溶媒により不明瞭化される)。

## 【0169】

例8.1: チオモルホリン-4-カルボン酸(4-{[2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イルカルバモイル)-フェニルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミドの調製:

## 【化 2 6】



10

## 【 0 1 7 0】

2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - N - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) - ベンズアミド (500mg、1.15mモル) を、ジオキサソラン (14ml) に懸濁し、そしてDMF (5 ml)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (23mg、0.023mモル)、キサントホス (42mg、0.07mモル)、炭酸セシウム (454mg、1.38mモル) 及びチオモルホリン - 4 - カルボン酸アミド (511mg、3.5mモル) により連続的に処理した。反応混合物を、窒素雰囲気下に置き、そして110 (浴温度) で4時間、加熱した。冷却の後、反応をEtOAcと水との間に分けた。有機相を、ブラインにより洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣を、Isolute (商標) Flashシリカゲル (Separtis) (グラジエント溶離: 100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エタノール 10:1) を用いてクロマトグラフィー処理により精製し、チオモルホリン - 4 - カルボン酸(4 - { [2 - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イルカルバモイル) - フェニルアミノ] - メチル } - ピリジン - 2 - イル) - アミド (375mg、65%) を、固形物として得た。

20

## 【 0 1 7 1】

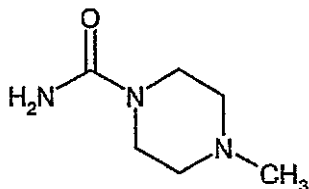
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.14 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.15 (1 H, d), 8.11 (1 H, s), 7.95 (1 H, t), 7.80 (1 H, s), 7.72 (1 H, d), 7.63 (1 H, d), 7.23-7.33 (2H, m), 6.95 (1 H, d), 6.67 (1 H, t), 6.54 (1H, d), 4.44 (2H, d), 4.13 (3H, s), 3.70-3.73 (4H, m), 2.55-2.58 (4H, m); m/z (ES+) 502 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 1 7 2】

例9.0: 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミドの調製:

## 【化 2 7】



40

## 【 0 1 7 3】

室温でのイソプロパノール (30ml) 中、1 - メチルピペラジン (1.66ml、15mモル) の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (2.8ml、21mモル) を添加し、そして得られる溶液を一晩、攪拌した。揮発物を真空下で除去し、4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミド (2.6g) を油状物として得、これは、静置に基づいて結晶化した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.62 (2H, s), 3.40 (4H, t), 2.39 (4H, t), 2.29 (3H, s); m/z (ES+) 143 [M+H]<sup>+</sup>。

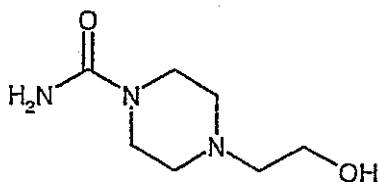
50

【 0 1 7 4 】

例10.0 : 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミドの調製

:

【化28】



10

【 0 1 7 5 】

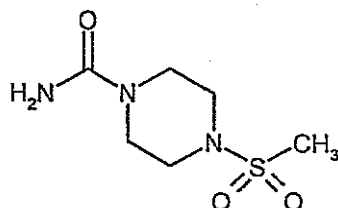
室温でのイソプロパノール (30ml) 中、1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペラジン (1.95g、15mモル) の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (2.8ml、21mモル) を添加し、そして得られる溶液を一晚、攪拌し、その後、揮発物を真空下で除去した。残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と水との間に分けた。水性相を真空下で濃縮し、4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミド (2.3g、88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5.92 (2H, s), 4.40 (1 H, t), 3.46-3.52 (2H, m), 3.22 -3.34 (4H, m), 2.30-2.39 (6H, m); m/z (ES+) 173 [M+H]<sup>+</sup>。 20

【 0 1 7 6 】

例11.0 : 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミドの調製 :

【化29】



30

【 0 1 7 7 】

室温でのイソプロパノール (15ml) 中、N - メタンスルホニルピペラジン (1.0g、6.1mモル) の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (1.4ml、11mモル) を添加し、そして得られる溶液を一晚、攪拌し、その後、沈殿物を濾過し、そして乾燥し、4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミド (1.35g) を、固形物として得た。

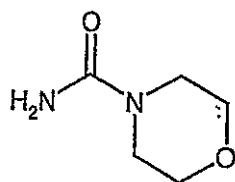
40

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 6.10 (2H, s), 3.37-3.40 (4H, m), 3.03-3.06 (4H, m), 2.90 (3H, s)。

【 0 1 7 8 】

例12.0 : モルホリン - 4 - カルボン酸アミドの調製 :

## 【化 3 0】



10

## 【 0 1 7 9】

室温でのイソプロパノール (30ml) 中、モルホリン (1.3ml、15mモル) の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (2.8ml、21mモル) を添加し、そして得られる溶液を一晩、攪拌し、その後、揮発物を真空下で除去し、モルホリン - 4 - カルボン酸アミド (2.0g) を、固形物として得た。

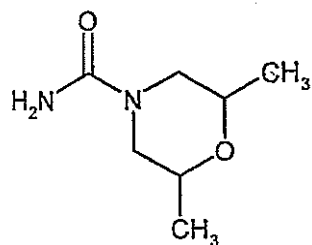
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) 6.00 (2H, s), 3.51 -3.54 (4H, s), 3.23-3.26 (4H, s)

## 【 0 1 8 0】

例 13.0 : 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - カルボン酸アミドの調製 :

## 【化 3 1】

20



30

## 【 0 1 8 1】

室温でのイソプロパノール (30ml) 中、2 , 6 - ジメチルモルホリン (シス及びトランス異性体の混合物、1.7g、15mモル) の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (2.8ml、21mモル) を添加し、そして得られる溶液を一晩、攪拌し、その後、揮発物を真空下で除去し、シス - 及びトランス - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - カルボン酸アミド (2.7g) を、固形物として得られた。

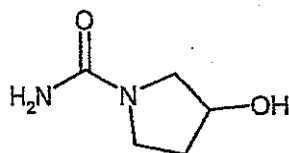
$m/z(\text{ES}^+) 158[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【 0 1 8 2】

例 14.0 : 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸アミドの調製 :

40

## 【化 3 2】



## 【 0 1 8 3】

50



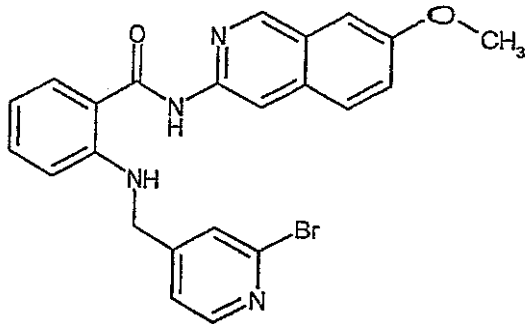
室温でのイソプロパノール (27ml) 中、3 - ヒドロキシピロリジン (1.0g、11.485mモル) の攪拌された溶液に、トリメチルシリルイソシアネート (2.14ml、16.07mモル) を添加し、そして得られる溶液を一晩、攪拌した。得られる懸濁液を濾過し、そして残渣をイソプロパノールにより洗浄し、そして乾燥し、3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸アミド (0.89g、60%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5.64 (2H, s), 4.85 (1H, d), 4.21 -4.22 (1H, m), 3.22 -3.28 (3H, m), 3.06-3.10 (1 H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 1.67-1.76 (1H, m)。

【0184】

例15.0: 2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - N - (7 - メトキシ - イソキノリン - 3 - イル) - ベンズアミドの調製:

【化33】



10

20

【0185】

2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - N - (7 - メトキシ - イソキノリン - 3 - イル) - ベンズアミドを、2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 安息香酸メチルエステル及び3 - アミノ - 7 - メトキシイソキノリンから、WO2004/013120号、特に上記例6Aに詳細される方法に類似して調製した。

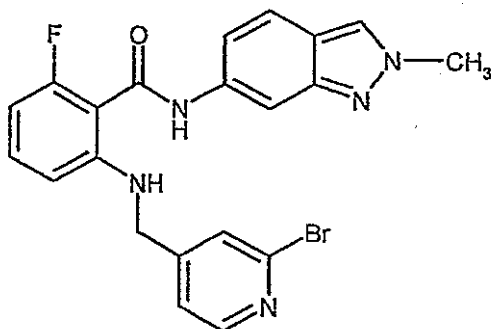
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.62 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 8.51 (1 H, s), 8.32 (1H, d), 8.11 (1H, t), 7.83-7.90 (2H, m), 7.60 (1 H, s), 7.50 (1 H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.27 (1 H, t), 6.66 (1 H, t), 6.55 (1 H, d), 4.54 (2H, d), 3.91 (3H, s)。

30

【0186】

例16.0: 2 - [(2 - プロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 6 - フルオロ - N - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) - ベンズアミドの調製:

【化34】



40

50

## 【 0 1 8 7 】

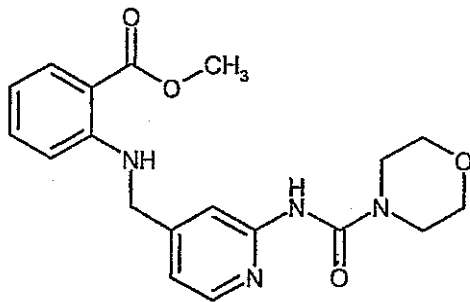
2 - [(2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 6 - フルオロ - N - (2 - メチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) - ベンズアミドを、メチル 2 - アミノ - 6 - フルオロベンゾエートから、WO2004/013120号、特に上記例6Aに詳細される方法に類似して、2 - ブロモ - ピリジン - カルバルデヒドによる還元性アミノ化、続く 6 - アミノ - 2 - メチル - インダゾールによるアミド化を通して調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 10.51 (1 H, s), 8.31 (1 H, d), 8.26-8.28 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.13-7.25 (2H, m), 6.73 (1H, t), 6.50 (1 H, t), 6.29 (1 H, d), 4.47 (2H, d), 4.13 (3H, s)。

## 【 0 1 8 8 】

例17.0 : 2 - ( { 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル } - アミノ ) - 安息香酸メチルエステルの調製 :

## 【 化 3 5 】



## 【 0 1 8 9 】

2 - ( { 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル } - アミノ ) - 安息香酸メチルエステルを、WO2004/013102号、特に上記例6Aに詳細される方法に類似して、2 - [(2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 安息香酸メチルエステル及びモルホリン - 4 - カルボン酸アミドから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9.19 (1H, s), 8.15-8.19 (2H, m), 7.79-7.84 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 6.92 (1H, dd), 6.56-6.62 (2H, m), 4.50 (2H, d), 3.83 (3H, s), 3.57-3.60 (4H, m), 3.42-3.46 (4H, m)。

## 【 0 1 9 0 】

次の例は、本発明の化合物の生物学的活性及び使用を詳細するが、但しそれらは本発明を制限するものではない。

## 【 0 1 9 1 】

KDRキナーゼ阻害 :

キナーゼ活性を、次のプロトコールに従って、KDRキナーゼのGST - キナーゼドメイン融合構造体により測定し、濃度応答曲線を得た。成分を、次の順序でマイクロタイタープレートに添加した : 3 倍最終濃度でのインヒビター 10 μl [緩衝液 (40mMのトリスHCl、pH7.5、1mMのDTT、1mMのMnCl<sub>2</sub>、10mMのMgCl<sub>2</sub>、2.5プロミル (promille) のポリエチレングリコール20000) 中、3% DMSO]、及び 10 μl の基質混合物 [緩衝液中、24 μMのATP、24 μg/ml のポリ (Glu<sub>4</sub>Tyr)、比活性的500cpm/pモルの<sup>32</sup>P-rATP]。

## 【 0 1 9 2 】

10 μMのバナデートを含む緩衝液に希釈された酵素調製物 10 μl を添加することにより、反応を開始した。正確に10分のインキュベーションの後、反応を、10 μl の停止溶液 (250 mMのEDTA) の添加により停止した。10 μl の反応混合物を、リンセルロースフィルターに移した。フィルターを、0.1%リン酸により洗浄し、乾燥し、その後、Meltilexシンチレ

ーター (Wallac, Perkin-Elmer) を適用し、そして放射能を計数した。

【 0 1 9 3 】

VEGFR - 3 自己リン酸化 :

低継代数のMVEC ( $1.5 \times 10^6$ /ウェル) を、EBM完全培地 (EGM - 2 を含む、BD - Clonetechnology) を含む、コラーゲン - G被覆された48ウェルプレート上にプレートした。5時間後、培地を、EGM-2を含まないが、しかし0.2% BSA (EBMミューガー) を含むEBM-2により交換した。12時間後、培地を除き、250  $\mu$ lのEBM-2ミューガー及びそれぞれの化合物希釈溶液を、50  $\mu$ lのEBM-2ミューガーに添加した。溶液を注意して混合し、そして4 で5分間、静置し、その後、200  $\mu$ lのEBM-2ミューガー含有VEGF-C (アッセイにおける最終濃度は5nMである ; R&D Systems, Minneapolis) を添加した。次に、その溶液を注意して混合し、そして室温で15分間インキュベートした。培地を除き、そして細胞を冷PBS/2mMのバナデートにより2度、洗浄した。次に、細胞を、100  $\mu$ lのDuschl緩衝液 [50mMのHepes, pH7.2; 150mMのNaCl ; 1 mM のMgCl<sub>2</sub> ; 1.5% Triton X-100 ; 10mMのピロリン酸ナトリウム ; 100mMの弗化ナトリウム ; 10%グリセロール + (新たに実験の前、添加される) 2mMのオルトバナデート及び50mlのComplete (Roche #1836145) 当たり1つの錠剤]により溶解した。

10

【 0 1 9 4 】

ELISAに関しては、Fluoronic MaxiSorp - MTPプレート (# 3204006 Zinser) を、Flt-4抗体 (Flt-4 (C-20) # sc-321 Santa Cruz; 被覆緩衝液 : Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pH9.6 中、1  $\mu$ g/ml、100  $\mu$ l/ウェル) により、4 で一晩、被覆した。洗浄緩衝液 (リン酸水素ナトリウム (pH 7.4) 中、0.1%のTween20) により3度、洗浄した後、ウェルを、250  $\mu$ lのプロッキング緩衝液 (Roth, KarlsruheからのRoti Block 1/10、室温で1時間) と共にインキュベートした。洗浄緩衝液による3度の洗浄を行い、続いて細胞溶解物を添加し、そして4 で一晩インキュベートした。次に、ウェルを3度、洗浄し、HRP (16 - 106 ; UPSTATE; TBST + 3% Top Block #37766, Flukaにおける1/20000の希釈度) に結合される抗 - ホスホチロシン抗体を添加し、そして4 で一晩インキュベートした。洗浄緩衝液により6度の洗浄に続いて、BM化学発光ELISA試薬 # 1582950 (Roche) を添加し、そして発光を測定した。

20

【 0 1 9 5 】

チトクロームP450阻害 :

チトクロームP450イソ酵素阻害を、バキュロウイルス/昆虫細胞 - 発現されたヒトチトクロームP450イソ酵素 (2C9及び2C19) を用いて、Crespiなど. (Anal. Biochem., 1997, 248, 188-190)の出版物に従って実験した。

30

選択された結果が次の表に示される :

【 0 1 9 6 】

【表 3】

表 3

例	IC50 KDR-キナーゼ (VEGFR-2) (nM)	IC50 CYP 2C9 ( $\mu$ M)	IC50 CYP 2C19 ( $\mu$ M)
3. 30 WO 04/13102からの	10	0. 9	1. 7
3. 40 WO 04/13102からの	40	1. 1	2. 3
3. 41 WO 04/13102からの	27	5. 7	1. 5
1. 1	20	16. 0	27. 0
1. 2	17	19. 0	12. 0
3. 0	29	4. 4	8. 9
3. 6	29	13. 0	9. 0

10

既知化合物に比較しての本発明の化合物の利点は、上記研究により容易に示され得る。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/011708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D401/12 C07D491/10 A61K31/44 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/013102 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application examples 3.30,3.40,3.41	1-42
<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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 June 2006		Date of mailing of the international search report 05/07/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Steendijk, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/011708

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004013102 A	12-02-2004	AU 2003281855 A1	23-02-2004
		BR 0313122 A	05-07-2005
		CA 2493026 A1	12-02-2004
		CN 1671666 A	21-09-2005
		EP 1594841 A1	16-11-2005
		HR 20050187 A2	31-10-2005
		JP 2005538112 T	15-12-2005
		MX PA04012948 A	12-09-2005

## 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 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 41/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 41/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 37/08	

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

- (72) 発明者 ボールマン, ロルフ  
ドイツ連邦共和国, 1 4 9 5 5 ベルリン, キューラー ベーク 6 アー
- (72) 発明者 ハベレイ, マルティン  
ドイツ連邦共和国, 1 2 1 6 9 ベルリン, シュタインシュトラッセ 1
- (72) 発明者 ヘス - ストゥンプ, ホルガー  
ドイツ連邦共和国, 1 3 5 0 3 ベルリン, ビルトガンスシュタイク 9 7
- (72) 発明者 フート, アンドレアス  
ドイツ連邦共和国, 1 2 4 3 7 ベルリン, ラデンツァー シュトラッセ 1 3
- (72) 発明者 インツェ, スチュアート  
ドイツ連邦共和国, 1 0 5 5 9 ベルリン, シュテファンシュトラッセ 5 2

(72)発明者 クリューガー, マルティン  
ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 5 ベルリン, ヘルフェルベーク 7アー

(72)発明者 ティーラオホ, カール - ハイנטツ  
ドイツ連邦共和国, 1 4 1 6 9 ベルリン, ホッホビルトファト 4 5

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC17 EE01 FF01 GG01 HH04  
4C063 AA01 AA03 BB09 CC14 CC15 CC22 CC54 DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC30 BC37 BC50 BC73 BC88 CB22  
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33  
ZA36 ZA45 ZA54 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08  
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20 ZC42